

糖尿病合并新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析



(请扫码阅读)

王芬 杨雁 董坤 闫泳黎 张淑君 任会会 石小丽

【摘要】 目的 分析糖尿病合并新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者的临床特征。方法 纳入 COVID-19 患者 115 例, 其中合并糖尿病患者 36 例 (糖尿病组), 未合并糖尿病患者 79 例 (非糖尿病组), 比较两组患者一般临床资料、临床症状、体征、实验室检查结果、治疗措施及预后。**结果** 糖尿病组有合并症患者和高血压患者比例明显高于非糖尿病组 ($P < 0.05$)。糖尿病组患者纳差及腹泻发生率、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、凝血酶原时间、凝血酶时间、D-二聚体、红细胞沉降率、铁蛋白水平及呼吸衰竭比例均明显高于非糖尿病组, 白蛋白水平低于非糖尿病组 ($P < 0.05$)。糖尿病组出现呼吸衰竭患者及重型患者比例高于非糖尿病组 ($P < 0.05$), 两组死亡率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 糖尿病合并 COVID-19 患者较未合并糖尿病的 COVID-19 患者更易出现消化道症状、炎症水平增高及器官功能损害, 值得临床医生关注。

【关键词】 糖尿病; 新型冠状病毒肺炎; 临床特征

2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市出现多例不明原因肺炎患者, 后被证实为一种新型冠状病毒所致, 世界卫生组织 (WHO) 将其命名为新型冠状病毒肺炎 (COVID-19), 目前 COVID-19 已进入全球大流行状态。COVID-19 患者以发热、乏力、干咳为主要表现, 血白细胞计数正常或减低、淋巴细胞计数减少等, 部分患者迅速出现包括急性呼吸窘迫综合征在内的器官功能障碍甚至死亡。有研究发现与非 ICU 患者相比, ICU 患者中糖尿病患者比例更高^[1], 提示糖尿病可能对患者的临床表现和疾病进程有影响。因此, 我们通过回顾性收集和分析糖尿病合并 COVID-19 患者的临床资料, 并与未合并糖尿病的 COVID-19 患者进行比较, 以明确糖尿病合并 COVID-19 患者的临床特点。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2020 年 1 月 30 日 ~ 2 月 14 日于我院住院的 COVID-19 患者 115 例, 根据是否有糖尿病病史将其分为糖尿病组 (合并糖尿病患者, 36 例) 和非糖尿病组 (未合并糖尿病患者, 79 例)。纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 85 岁; (2) 确诊为 COVID-19。COVID-19 诊断参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》, 其中符合下列任意 1 项即诊断为重型: (1) 出现气促, 呼吸频率 ≥ 30 次/分; (2) 静息状态下, 指氧饱和度 $\leq 93\%$; (3) 动脉血氧分压 (PaO₂) / 吸氧浓度 (FiO₂) ≤ 300 mmHg; (4) 患者出现呼吸衰竭需要机械通气或出现休克, 或合并其他器官衰竭需 ICU 监护治疗。排除标准: 合并妊娠或肿瘤。本研究经我院伦理委员会批准通过 (审批号: TJ-IRB20200315)。

2. 方法: 采用回顾性病例对照研究方法, 收集以下指标: (1) 一般临床资料: 包括性别、年龄、COVID-19 患者接触史、合

并症 [高血压、心脏病 (包括冠心病、心力衰竭、心律失常、心肌病及心脏瓣膜病)、脑血管病 (包括脑出血、脑梗死及脑动脉瘤)、慢性肾病 (包括肾病综合征、肾小球肾炎及各种原因所致的慢性肾功能不全)、慢性肺病 (包括慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、支气管扩张、间质性肺疾病及肺结核)、慢性肝病 (各类病毒性肝炎、肝硬化、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病及自身免疫性肝炎)]、COVID-19 分型。(2) 临床症状与体征。(3) 实验室检查指标: 血常规、肝功能、肾功能、血糖相关指标、心肌损伤标志物、凝血功能、C 反应蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR)、铁蛋白、降钙素原、细胞因子。(4) 治疗措施与预后: 是否需要呼吸机治疗 (包括无创呼吸机、经鼻高流量辅助通气、气管插管、体外膜肺氧合)、住院天数及死亡率。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验; 计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者一般资料及合并症比较: 糖尿病组患者年龄明显大于非糖尿病组 ($P < 0.05$), 两组性别和 COVID-19 患者接触史比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。在合并症方面, 糖尿病组有合并症患者比例和高血压患者比例明显高于非糖尿病组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	COVID-19 患者接触史 [例, (%)]
非糖尿病组	79	38/41	60.0 \pm 9.0	37 (46.8)
糖尿病组	36	18/18	66.5 \pm 8.3	22 (61.1)
P 值		0.850	< 0.001	0.156

DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.028

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科

通讯作者: 石小丽, E-mail: shixiaoly@163.com

表 2 两组患者合并症比较[例, (%)]

组别	例数	高血压	心脏病	脑血管病	慢性肾病	慢性肺病	慢性肝病	合计
非糖尿病组	79	21(26.6)	6(7.6)	1(1.3)	2(2.5)	5(6.3)	2(2.5)	22(27.8)
糖尿病组	36	17(47.2)	2(5.6)	3(8.3)	0(0)	4(11.1)	0(0)	21(58.3)
P 值		0.029	0.997	0.171	0.846	0.607	0.846	0.002

表 3 两组患者临床症状比较[例, (%)]

组别	例数	发热	咳嗽	咳痰	呼吸困难	胸痛	腹泻	恶心	呕吐	纳差	头痛	乏力
非糖尿病组	79	70(88.6)	55(69.6)	33(41.8)	33(41.8)	5(6.3)	21(26.6)	11(13.9)	3(3.8)	18(22.8)	17(21.5)	47(59.5)
糖尿病组	36	33(91.7)	24(66.7)	13(36.1)	17(47.2)	2(5.6)	17(47.2)	8(22.2)	3(8.3)	19(52.8)	4(11.1)	20(55.6)
P 值		0.866	0.751	0.566	0.585	1.000	0.029	0.266	0.574	0.001	0.180	0.691

表 4 两组患者体征比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	最高体温 (°C)	入院体温 (°C)	呼吸 (次/分)	心率 (次/分)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
非糖尿病组	79	38.4(37.9,39.0)	36.6(36.4,37.3)	20(20,23)	88(76,105)	126(115,143)	80(71,91)
糖尿病组	36	38.5(37.9,39.1)	36.7(36.3,37.3)	21(20,23)	88(79,100)	133(120,141)	78(67,87)
P 值		0.356	0.975	0.486	0.763	0.327	0.396

表 5 两组患者实验室检查结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	随机血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)
非糖尿病组	79	6.3(5.3,7.3)	5.8(5.6,6.1)	4.64(3.61,5.59)	2.81(1.85,4.02)	0.98(0.72,1.41)	130(120,139)	173(140,235)
糖尿病组	36	8.9(6.3,13.4)	7.2(6.6,8.5)	5.70(4.64,8.27)	4.29(3.10,6.59)	1.03(0.57,1.41)	127(113,140)	232(158,325)
P 值		<0.001	<0.001	0.001	0.001	0.749	0.378	0.019

组别	例数	凝血酶原时间 (s)	活化部分凝血酶原时间(s)	D-二聚体 ($\mu\text{g/ml}$ FEU)	凝血酶时间 (s)	尿素 (mmol/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)
非糖尿病组	79	13.3(12.9,13.9)	40.9(37.0,44.4)	0.50(0.29,1.24)	16.1(15.6,16.9)	3.88(3.10,5.44)	68.5(56.8,83.8)	18(13,28)
糖尿病组	36	13.9(13.5,14.8)	40.1(36.4,45.6)	0.97(0.50,2.81)	17.0(16.1,18.1)	4.44(2.92,7.03)	74.5(61.3,89.0)	21(13,38)
P 值		0.001	0.675	0.005	0.001	0.430	0.258	0.250

组别	例数	AST (U/L)	白蛋白 (U/L, $\bar{x} \pm s$)	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	N 末端 B 型利钠肽原 (pg/ml)	心肌肌钙蛋白 I (pg/ml)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)
非糖尿病组	79	24(19,33)	37.9 \pm 5.1	7.4(5.6,9.5)	105.0(22.0,326.5)	4.0(2.5,9.2)	21.0(4.3,43.2)	19.0(9.3,36.8)
糖尿病组	36	26(20,38)	34.1 \pm 4.9	8.3(6.0,13.2)	159.0(65.5,518.5)	4.9(2.2,8.4)	36.1(4.7,61.5)	38.5(19.5,49.5)
P 值		0.598	<0.001	0.126	0.062	0.976	0.324	0.028

组别	例数	降钙素原 (ng/ml)	铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	白细胞介素-2 受体 (U/ml)	白细胞介素-8 (pg/ml)	白细胞介素-10 (pg/ml)	肿瘤坏死因子- α (pg/ml)
非糖尿病组	79	0.05(0.03,0.09)	457.7(169.1,858.3)	511.0(375.8,773.3)	12.8(9.2,19.7)	6.3(5.0,10.1)	7.7(6.5,9.0)
糖尿病组	36	0.05(0.03,0.10)	675.1(385.8,1267.0)	619.5(403.8,1030.0)	20.0(8.7,34.6)	6.6(5.2,14.0)	8.8(6.1,11.5)
P 值		0.531	0.026	0.189	0.187	0.321	0.247

2. 两组患者临床症状与体征比较:非糖尿病组患者最常见症状为发热(70 例,88.6%)、咳嗽(55 例,69.6%)、乏力(47 例,59.5%),其次为呼吸困难(33 例,41.8%)、咳痰(33 例,41.8%)、腹泻(21 例,26.6%)。糖尿病组患者最常见症状为发热(33 例,91.7%)、咳嗽(24 例,66.7%)、乏力(20 例,55.6%),其次为纳差(19 例,52.8%)、呼吸困难(17 例,47.2%)、腹泻(17 例,47.2%)。与非糖尿病组相比,糖尿病组患者更易出现纳差、腹泻的消化道症状($P < 0.05$)。两组患者其他临床症状和体征比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、4。

3. 两组患者实验室检查结果比较:糖尿病组患者糖化血红蛋白中位数为 7.2%,随机血糖中位数为 8.9 mmol/L。与非糖尿病

组相比,糖尿病组患者白细胞、中性粒细胞、血小板计数更高,凝血酶原时间、凝血酶时间延长,D-二聚体水平更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);在肝功能方面,糖尿病组患者白蛋白水平更低($P < 0.05$);在炎症指标方面,糖尿病组 ESR 和铁蛋白水平明显高于非糖尿病组($P < 0.05$),而两组患者降钙素原、C 反应蛋白和细胞因子水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患者的肾功能及心脏相关指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

4. 两组患者治疗措施及预后比较:糖尿病组出现呼吸衰竭患者及重型患者比例明显高于非糖尿病组($P < 0.05$)。两组住院天数、使用呼吸机治疗患者比例及死亡率比较差异均无统计

表 6 两组患者治疗措施及预后比较[例, (%)]

组别	例数	住院时间[天, $M(P_{25}, P_{75})$]	呼吸衰竭	呼吸机治疗	重型患者	死亡
非糖尿病组	79	19(14, 27)	16(20.3)	15(19.0)	17(21.5)	9(11.4)
糖尿病组	36	19(14, 31)	14(38.9)	10(27.8)	16(44.4)	6(16.7)
P 值		0.692	0.006	0.289	0.012	0.551

学意义($P > 0.05$)。见表 6。

讨 论

新型冠状病毒是目前已知的第七种可感染人类的冠状病毒,其余 6 种分别为人冠状病毒 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、严重急性呼吸综合征病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)^[2]。其中 SARS-CoV 和 MERS-CoV 为高致病性病毒,可以引起严重急性呼吸窘迫综合征,另外 4 种冠状病毒仅引起轻度上呼吸道疾病。与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 暴发相似,目前 WHO 已宣布正在爆发的 COVID-19 为全球公共卫生紧急事件。已有研究报告了 COVID-19 的临床特征^[3-5]:最常见症状为发热、咳嗽、呼吸困难和乏力,其他症状包括肌肉疼痛、头痛、胸痛和腹泻等。部分患者淋巴细胞减少,肝酶和乳酸脱氢酶升高,部分重症患者肌钙蛋白升高^[6-7]。大多数患者 CRP 和 ESR 升高,降钙素原正常,严重者 D-二聚体升高。胸部 CT 检查典型表现为多发小斑片状影及间质改变,继而发展为多发性肺磨玻璃影及浸润。

最近研究表明,COVID-19 更有可能发生于患有慢性疾病的老年患者^[1,5,8]。在 ICU 的 COVID-19 患者中,糖尿病患者比例为 22.2%,而在非 ICU 的 COVID-19 患者中,糖尿病患者比例为 5.9%^[1],远低于 ICU 患者,提示糖尿病可能影响 COVID-19 的临床特征和疾病进程。本研究中,我们比较了糖尿病合并 COVID-19 患者和未合并糖尿病的 COVID-19 患者的临床特征,结果发现,与非糖尿病组相比,糖尿病组患者更易出现纳差、腹泻的消化道症状。这可能是由于糖尿病患者存在自主神经病变、消化道激素分泌异常及胃肠道平滑肌病变等,因此在感染应激状态下更容易出现胃肠道功能紊乱。实验室检查结果显示,与非糖尿病组相比,糖尿病组患者白细胞、中性粒细胞、血小板计数更高,凝血酶原时间、凝血酶时间延长,D-二聚体水平更高,白蛋白水平更低,ESR 及铁蛋白水平更高,且糖尿病组重型患者和出现呼吸衰竭患者比例明显升高。以上结果均提示糖尿病患者更易出现器官功能损害和炎症水平升高。既往研究显示糖尿病患者通常更易出现感染^[9]。且有研究发现,糖尿病是感染相关死亡的独立危险因素^[10-11]。这是由于免疫缺陷如中性粒细胞迁移减少,以及吞噬作用、细胞内杀灭和趋化作用降低,导致糖尿病患者感染更加频繁且更为严重^[12]。在本研究中,我们亦观察到糖尿病患者的呼吸衰竭发生率更高,与上述文献报道相符。关于糖尿病是否增加 COVID-19 患者死亡率,目前尚未见相关报道,本研究中糖尿病组患者死亡率较非

糖尿病组稍高,但差异无统计学意义,可能需要更大样本量的研究来进一步明确。本研究也存在一定的局限性,如本文为回顾性研究,剔除部分数据不完整病例后,糖尿病组病例数相对较少。

综上所述,糖尿病合并 COVID-19 患者与未合并糖尿病的 COVID-19 患者临床特征存在差异,更易出现消化道症状、炎症水平增高和器官功能损害,值得临床医生关注。

(本文刊登于《临床内科杂志》2020 年第 3 期,部分细节内容若有修改,以杂志纸质版为准)

参 考 文 献

- [1] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020. [Epub ahead of print]
- [2] Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses[J]. Trends Microbiol, 2016, 24(6):490-502.
- [3] Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records[J]. Lancet, 2020, 395(10226):809-815.
- [4] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States[J]. N Engl J Med, 2020, 382(10):929-936.
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet (London, England), 2020, 395(10223):497-506.
- [6] 梅雪, 袁伟, 卢洪洲. 新型冠状病毒感染相关肝损伤的发病机制及临床诊治[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(3):223-226.
- [7] 李俊媛, 易建华, 彭程. 新型冠状病毒肺炎相关心脏损伤的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(3):220-222.
- [8] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet (London, England), 2020, 395(10223):507-513.
- [9] Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the Risk of Infection-Related Mortality in the U. S.[J]. Diabetes Care, 2001, 24(6):1044.
- [10] Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death[J]. N Engl J Med, 2011, 364(9):829-841.
- [11] Yende S, van der Poll T, Lee M, et al. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies[J]. Thorax, 2010, 65(10):870-877.
- [12] Knapp S. Diabetes and Infection: Is There a Link? —A Mini-Review[J]. Gerontology, 2013, 59(2):99-104.

(收稿日期:2020-03-21)

(本文编辑:张一冰)