

· COVID-19 专栏 ·

新型冠状病毒肺炎合并糖尿病患者进展为危重型的危险因素分析

扫描二维码
查看原文李新刚^{1,2}, 徐艳利¹, 宋美华¹, 田地¹, 张婷玉¹, 陈志海¹

【摘要】 目的 分析新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 合并糖尿病患者进展为危重型的危险因素。方法 选取2020—2021年在首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心住院的COVID-19合并糖尿病患者41例, 根据是否进展为危重型将其分为普通型组 ($n=30$) 和危重型组 ($n=11$)。通过临床电子病历获取所有患者的临床资料, 包括人口学特征、临床特征、入院后首次实验室检查结果、治疗方案、核酸转阴时间、住院时间及临床转归。COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型的危险因素分析采用多因素Logistic回归分析。结果 危重型组首发症状为发热者占比、中性粒细胞分数、C反应蛋白 (CRP)、空腹血糖、 α -羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH) 高于普通型组, 淋巴细胞计数、淋巴细胞分数低于普通型组 ($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, 首发症状为发热 [$OR=1.076$, $95\%CI$ (1.003, 1.151)]、CRP [$OR=1.033$, $95\%CI$ (1.005, 1.063)]、空腹血糖 [$OR=1.859$, $95\%CI$ (1.236, 2.794)] 是COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型的危险因素 ($P<0.05$)。危重型组吸氧、抗生素治疗、糖皮质激素治疗、机械通气治疗者占比高于普通型组, 住院时间长于普通型组 ($P<0.05$)。两组患者均出院, 无死亡病例。结论 首发症状为发热及CRP、空腹血糖升高是COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型的危险因素, 应引起临床重视。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 2型糖尿病; 危重型; 危险因素

【中图分类号】 R 563.12 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.179

李新刚, 徐艳利, 宋美华, 等. 新型冠状病毒肺炎合并糖尿病患者进展为危重型的危险因素分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (7): 19-23. [www.syxnf.net]

LI X G, XU Y L, SONG M H, et al. Risk factors for progression to critical cases in patients with COVID-19 complicated with diabetes mellitus [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (7): 19-23.

Risk Factors for Progression to Critical Cases in Patients with COVID-19 Complicated with Diabetes Mellitus LI Xingang^{1,2}, XU Yanli¹, SONG Meihua¹, TIAN Di¹, ZHANG Tingyu¹, CHEN Zhihai¹

1.Center of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

2.Department of Endocrinology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: CHEN Zhihai, E-mail: chenzhihai0001@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the risk factors for progression to critical cases in patients with COVID-19 complicated with diabetes mellitus. **Methods** Forty one patients with COVID-19 complicated with diabetes mellitus who were hospitalized in the Center of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from 2020 to 2021 were selected. They were divided into normal cases group ($n=30$) and critical cases group ($n=11$) according to whether they progressed to critical cases. The clinical data of all patients were obtained through clinical electronic medical records, including demographic characteristics, clinical characteristics, first laboratory examination results after admission, treatment plan, nucleic acid negative time, length of stay and clinical outcome. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for progression to critical cases in patients with COVID-19 complicated with diabetes mellitus. **Results** The proportion of patients whose initial symptoms of fever, neutrophil fraction, C-reactive protein (CRP), fasting blood glucose, α -hydroxybutyrate dehydrogenase (α -HBDH) of the critical cases group were higher than those of the normal cases group, and lymphocyte count and lymphocyte fraction were lower than those of the normal cases group ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that the initial symptoms of fever [$OR=1.076$, $95\%CI$ (1.003, 1.151)], CRP [$OR=1.033$, $95\%CI$ (1.005, 1.063)], fasting blood glucose [$OR=1.859$, $95\%CI$ (1.236, 2.794)] were the risk factors for progression to critical cases in patients with COVID

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2020YFC0846200)

1.100015北京市, 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心 2.100015北京市, 首都医科大学附属北京地坛医院内分泌科

通信作者: 陈志海, E-mail: chenzhihai0001@126.com

-19 complicated with diabetes mellitus ($P < 0.05$). The proportion of patients using oxygen inhalation, antibiotic treatment, glucocorticoid treatment and mechanical ventilation in the critically cases group was higher than that in the normal cases group, and the hospitalization time was longer than that in the normal cases group ($P < 0.05$). Both groups were discharged without death. **Conclusion** The initial symptoms of fever, increased CRP and increased fasting blood glucose are the risk factors for progression to critical cases in patients with COVID-19 complicated with diabetes mellitus, and which should be paid attention.

【Key words】 COVID-19; Type 2 diabetes mellitus; Critical cases; Risk factors

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus infectious disease 2019, COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2引起, 2020-03-11, 其被世界卫生组织定义为全球大流行。世界卫生组织官网 (<https://covid19.who.int/>) 显示, 截至2022-02-01全球累计确诊COVID-19病例达4亿, 且近600万人死亡, 病死率约为1.4%。既往一项纳入1 122例美国COVID-19患者的研究表明, 合并糖尿病的COVID-19患者死亡率较未合并糖尿病的COVID-19患者增加了4倍^[1]。一项纳入33项研究共16 003例COVID-19患者的Meta分析结果显示, 合并糖尿病的COVID-19患者进展为危重型或死亡的风险均增加了2倍^[2]。但COVID-19合并糖尿病患者危重型比例高、死亡率高的潜在机制和危险因素尚未完全阐明。本研究旨在分析COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型的危险因素, 以期进一步指导COVID-19合并糖尿病患者的临床诊疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020—2021年在首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心住院的COVID-19合并糖尿病患者41例, 根据是否进展为危重型将其分为普通型组 ($n=30$) 和危重型组 ($n=11$)。均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第八版)》^[3] 中COVID-19的诊断标准及1998年世界卫生组织制定的2型糖尿病诊断标准^[4], 且入院时为无症状感染者或轻型、普通型COVID-19。符合下列任意一项定义为危重型: (1) 呼吸衰竭, 且需要机械通气; (2) 出现休克; (3) 合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤或肺结核者; (2) 合并自身免疫性疾病、血液系统疾病者; (3) 合并肝肾功能不全者。本研究获得首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审核批准 [京地伦研字 (2020) 第 (020) -01号]。

1.2 方法 通过临床电子病历获取所有患者的临床资料, 包括人口学特征 (年龄、性别、体质指数)、临床特征 (首发症状、基础降糖方案)、入院后首次实验室检查结果 [白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞分数、淋

巴细胞计数、淋巴细胞分数、血小板计数、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、淀粉样蛋白A、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肌酐、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、空腹血糖、血钾、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、 α -羟丁酸脱氢酶 (α -hydroxybutyrate dehydrogenase, α -HBDH)、D-二聚体]、治疗方案、核酸转阴时间、住院时间及临床转归。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (QR)$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以 [$n (%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法; COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征和临床特征 危重型组首发症状为发热者占比高于普通型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组年龄、性别、体质指数、基础降糖方案及首发症状为乏力、咳嗽、咽痛、其他者占比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。

2.2 入院后首次实验室检查结果 危重型组中性粒细胞分数、CRP、空腹血糖、 α -HBDH高于普通型组, 淋巴细胞计数、淋巴细胞分数低于普通型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、ESR、淀粉样蛋白A、肌酐、ALT、血钾、肌酸激酶、乳酸脱氢酶及D-二聚体比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析 将患者是否进展为危重型作为因变量 (赋值: 否=0, 是=1), 将首发症状为发热、中性粒细胞分数、淋巴细胞计数、淋巴细胞分数、CRP、空腹血糖、 α -HBDH作为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 首发症状为发热、CRP、空腹血糖是COVID-19合

表1 两组人口学特征和临床特征比较

Table 1 Comparison of demographic and clinical features between the two groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	首发症状 [$n (%)$]					基础降糖方案 [$n (%)$]		
					发热	乏力	咳嗽	咽痛	其他	口服降糖药	胰岛素	胰岛素联合口服降糖药
普通型组	30	56.2 ± 8.1	14/16	25.2 ± 3.4	14 (46.7)	4 (13.3)	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (20.0)	18 (60.0)	3 (10.0)	9 (30.0)
危重型组	11	61.9 ± 8.4	7/4	24.5 ± 3.3	11/11	0	0	0	0	4/11	4/11	3/11
$\chi^2 (t)$ 值		-1.861 ^a	0.928	0.640 ^a	7.511	0.464	-	0.464	1.225		4.135	
P 值		0.071	0.335	0.523	0.006	0.496	1.000	0.496	0.268		0.126	

注: ^a表示 t 值; -表示采用Fisher's确切概率法

表2 两组入院后首次实验室检查结果比较

Table 2 Comparison of the first laboratory examination results after admission between the two groups

组别	例数	白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	中性粒细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	中性粒细胞分数 ($\bar{x} \pm s, \%$)	淋巴细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	淋巴细胞分数 ($\bar{x} \pm s, \%$)	血小板计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	ESR ($\bar{x} \pm s, \text{mm}/1 \text{h}$)	淀粉样蛋白A [$M(QR)$], mg/L]
普通型组	30	5.7 ± 1.8	3.7 ± 1.5	63.2 ± 9.4	1.6 ± 0.7	28.2 ± 9.8	193 ± 73	20 ± 15	29.40 (81.50)
危重型组	11	5.4 ± 2.4	4.0 ± 2.4	70.6 ± 11.0	1.0 ± 0.2	17.4 ± 12.3	158 ± 46	35 ± 26	121.4 (280.30)
<i>t</i> (<i>Z</i>) 值		0.702	-0.577	-2.138	2.799	0.922	1.491	-1.641	-1.716 ^a
<i>P</i> 值		0.408	0.567	0.039	0.008	0.006	0.144	0.226	0.086

组别	CRP [$M(QR)$], mg/L]	肌酐 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol}/L$)	ALT ($\bar{x} \pm s, U/L$)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol}/L$)	血钾 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol}/L$)	肌酸激酶 ($\bar{x} \pm s, U/L$)	乳酸脱氢酶 ($\bar{x} \pm s, U/L$)	α -HBDH ($\bar{x} \pm s, U/L$)	D-二聚体 ($\bar{x} \pm s, \text{mg}/L$)
普通型组	8.85 (16.65)	66 ± 23	29 ± 19	8.78 ± 3.26	3.59 ± 0.38	90 ± 52	217 ± 51	159 ± 48	0.41 ± 0.41
危重型组	42.30 (99.90)	52 ± 31	24 ± 13	10.39 ± 3.53	3.55 ± 0.59	115 ± 84	257 ± 114	250 ± 87	0.88 ± 1.16
<i>t</i> (<i>Z</i>) 值	-2.558 ^a	1.672	0.781	-0.778	0.241	-1.167	-1.535	-3.583	-1.952
<i>P</i> 值	0.001	0.103	0.440	0.024	0.811	0.250	0.133	0.001	0.058

注: ESR=红细胞沉降率, CRP=C反应蛋白, ALT=丙氨酸氨基转移酶, α -HBDH= α -羟丁酸脱氢酶; ^a表示*Z*值

并糖尿病患者进展为危重型的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 治疗方案、核酸转阴时间、住院时间及临床转归 两组抗病毒治疗者占比、核酸转阴时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 危重型组吸氧、抗生素治疗、糖皮质激素治疗、机械通气治疗者占比高于普通型组, 住院时间长于普通型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。两组患者均出院, 无死亡病例。

3 讨论

目前, COVID-19和糖尿病均在大流行。HUANG等^[5]研究报道, 41例COVID-19患者中8例合并糖尿病; 后续研究结果显示, COVID-19患者中糖尿病患者占比为7%~21%^[6]。有Meta分析结果显示, COVID-19合并糖尿病患者入住ICU或住院期间死亡的风险均明显升高^[2, 7-8]。ZHU等^[9]研究结果显示, 与未合并糖尿病的COVID-19患者相比, 糖尿病合并COVID-19患者在校正肥胖、种族、年龄、性别后全因死亡风险仍增加了1.5倍。GUAN等^[10]研究结果显示, 1 099例COVID-19患者中81例合并糖尿病, 其中28例(占35%)进展为危重型。本研究共纳入41例COVID-19合并糖尿病患者, 其中11例(占26.8%)进展为危重症, 低于GUAN等^[10]报道的结果, 且本研究无死亡病例, 分析其原因可能与本研究样本量较小有关。

既往研究表明, 存在合并症(糖尿病、高血压、心血管疾病和COPD)、高龄、肥胖是COVID-19患者病情进展甚至预后不良的危险因素, 且合并糖尿病的COVID-19患者更易合并心血管疾病和慢性肾脏病^[11]。一项纳入904例COVID-19患者的回顾性研究结果显示, 高龄、CRP升高是合并糖尿病的COVID-19患者预后不良的危险因素, 而高龄、CRP升高和低白蛋白是未合并糖尿病的COVID-19患者预后不良的危险因素^[12]。UMPIERREZ等^[13]研究发现, 空腹血糖升高是COVID-19合并糖尿病患者病情进展的独立预测因子。一项回顾性研究结果显示, 血糖控制良好能有效改善COVID-19合并糖尿病患者预后^[14]。GUO等^[15]研究结果显示, 与未合并糖尿病的COVID-19患者($n=137$)相比, 合并糖尿病

表3 COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for progression to critical cases in patients with COVID-19 complicated with diabetes mellitus

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR值	95%CI
首发症状为发热	有=1, 无=0	0.073	0.036	4.126	0.043	1.076	(1.003, 1.151)
中性粒细胞分数	实测值	0.075	0.039	3.831	0.050	1.078	(1.000, 1.163)
淋巴细胞计数	实测值	-0.792	1.431	0.306	0.580	0.453	(0.027, 7.486)
淋巴细胞分数	实测值	-0.101	0.099	1.045	0.307	0.904	(0.745, 1.097)
CRP	实测值	0.033	0.014	5.299	0.021	1.033	(1.005, 1.063)
空腹血糖	实测值	0.620	0.208	8.877	0.003	1.859	(1.236, 2.794)
α -HBDH	实测值	0.012	0.010	1.482	0.223	1.102	(0.993, 1.032)

的COVID-19患者($n=37$)实验室检查指标(包括淋巴细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、中性粒细胞、ESR、D-二聚体)明显异常。一项纳入7 337例COVID-19患者的回顾性分析结果显示, COVID-19合并糖尿病患者白细胞计数、中性粒细胞计数、D-二聚体、铁蛋白、C反应蛋白、降钙素原、PLT、肌酐明显升高^[2]。LI等^[16]研究表明, 淋巴细胞计数明显下降及中性粒细胞计数、淀粉样蛋白A、降钙素原、CRP、肌钙蛋白、D-二聚体、乳酸脱氢酶、乳酸升高均有助于早期发现COVID-19患者病情进展。CHEN等^[17]研究结果显示, CRP升高是COVID-19合并糖尿病患者预后不良的危险因素。

本研究结果显示, 两组年龄、性别、体质指数比较差异无统计学意义, 分析其原因可能与样本量较小有关。本研究结果还显示, 首发症状为发热及CRP、空腹血糖升高是COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型的危险因素。发热是COVID-19的常见临床表现, 其原因为严重急性呼吸综合征冠状病毒2复制加速, 触发大量的单核细胞和中性粒细胞内流, 此时机体会释放白介素6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等大量炎症因子甚

表4 两组治疗方案、核酸转阴时间、住院时间比较
Table 4 Comparison of treatment plan, nucleic acid negative conversion time and hospitalization time between the two groups

组别	例数	治疗方案 [n (%)]					核酸转阴时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)
		吸氧	抗病毒治疗	抗生素治疗	糖皮质激素治疗	机械通气治疗		
普通型组	30	7 (23.2)	30 (100.0)	2 (6.7)	0	0	24.0 ± 10.5	27.1 ± 10.6
危重型组	11	11/11	11/11	11/11	4/11	6/11	23.8 ± 7.3	35.6 ± 10.9
$\chi^2 (t)$ 值		16.222	0	28.213	8.311	15.051	0.063 ^a	2.279 ^a
P值		<0.001	1.000	<0.001	<0.001	<0.001	0.951	0.028

注：^a表示t值

至形成炎症风暴，从而造成肺脏等靶器官损伤^[18]。CRP是炎症反应急性期标志物，其与病原体和宿主细胞膜上的胆碱磷酸结合，可促进免疫细胞发挥吞噬和清除作用；此外，CRP还可有效激活经典途径的补体系统，是先天宿主防御的重要组成部分。因此，CRP可反映COVID-19患者疾病严重程度和急性炎症反应程度^[19-20]。入院时空腹血糖升高与COVID-19患者预后不良相关^[21-22]。糖尿病患者细胞因子和免疫细胞异常可导致免疫系统紊乱^[23]，可能的机制是血糖抑制淋巴细胞对外界刺激的反应能力^[24]。糖尿病能影响T淋巴细胞介导的免疫反应和细胞因子的产生，促进糖基化终产物和促炎细胞因子、氧化应激的合成^[16]。有研究发现，糖尿病患者或细菌感染后的糖尿病患者免疫功能障碍涉及巨噬细胞、单核细胞和CD₄⁺ T淋巴细胞等多种免疫细胞^[25]。而COVID-19患者T淋巴细胞总数和CD₄⁺、CD₈⁺ T淋巴细胞明显减少，尤其是需要入住ICU的老年和危重型COVID-19患者^[26]。目前，COVID-19合并糖尿病病例的登记项目已经在世界范围内启动，主要探讨COVID-19合并糖尿病的病理生理学机制^[27]。PAL等^[28]认为，COVID-19和糖尿病相互作用并形成恶性循环，COVID-19导致血糖升高，而升高的血糖反过来可影响COVID-19患者的预后。

本研究结果还显示，危重型组吸氧、抗生素治疗、糖皮质激素治疗、机械通气治疗者占比高于普通型组，住院时间长于普通型组。两组患者均出院，无死亡病例，提示与未进展为危重型的COVID-19合并糖尿病患者相比，进展为危重型的COVID-19合并糖尿病患者治疗负担更重，故早期识别进展为危重型的危险因素并积极干预具有重要临床意义。

综上所述，首发症状为发热及CRP、空腹血糖升高是COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型的独立危险因素，应引起临床重视，尤其是血糖管理。但本研究仍存在一定局限性：首先，本研究为单中心、小样本量研究，这可能导致病例选择偏倚；其次，糖化血红蛋白、餐后血糖、胰岛素、C肽及细胞因子等指标检测结果不完整，故没有进一步分析上述指标对COVID-19合并糖尿病患者进展为危重型的影响。

作者贡献：李新刚进行文章的构思与设计、撰写论文；徐艳利、陈志海进行研究的实施与可行性分析；李新刚、宋美华、张婷玉进行数据收集、整理、分析；李新刚、田地进行结果分析与解释；李新刚、张婷玉负责修订论文；陈志海负责文章的质量控制及审核，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

该研究领域的展望：

尽管新型冠状病毒肺炎（COVID-19）与糖尿病患者病情进展的高危因素和潜在病理生理学机制方面的研究已取得一些成果，但目前尚未完全阐述清楚。未来需要进一步深入探讨糖尿病患者易感COVID-19的机制、血糖对免疫功能的影响及COVID-19与糖尿病的相互作用机制，以为该病的临床管理提供指导。

参考文献

- [1] BODE B, GARRETT V, MESSLER J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2020, 14 (4): 813-821. DOI: 10.1177/1932296820924469.
- [2] KUMAR A, ARORA A, SHARMA O, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (4): 535-545. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
- [3] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版）[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13 (5): 321-328.
- [4] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15 (7): 539-553.
- [5] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [6] SINGH A K, KHUNTI K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: a narrative review [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 165: 108266. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108266.
- [7] RONCON L, ZUIN M, RIGATELLI G, et al. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome [J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104354. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104354.
- [8] HUANG I, LIM M A, PRANATA R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia—A systematic review, meta-analysis, and meta-

- regression [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (4): 395-403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
- [9] ZHU L H, SHE Z G, CHENG X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (6): 1068-1077. e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
- [10] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (18): 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [11] ZHANG Y, CUI Y H, SHEN M X, et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: a retrospective cohort study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 165: 108227. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108227.
- [12] SINGH A K, KHUNTI K. COVID-19 and diabetes [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 129-147. DOI: 10.1146/annurev-med-042220-011857.
- [13] UMPIERREZ G E, ISAACS S D, BAZARGAN N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (3): 978-982. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8341.
- [14] VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P J, BOUILLON R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (2): 359-366. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045568.12881.10.
- [15] GUO W N, LI M Y, DONG Y L, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020; e3319. DOI: 10.1002/dmrr.3319.
- [16] LI X, WANG L, YAN S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 94: 128-132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.
- [17] CHEN Y C, YANG D, CHENG B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (7): 1399-1407. DOI: 10.2337/dc20-0660.
- [18] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1033-1034.
- [19] 蔡馨, 蔡忠香, 柴慧, 等. 凝血指标、炎症指标与COVID-19的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (4): 7-14. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.067.
- [20] SMILOWITZ N R, KUNICHOFF D, GARSHICK M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (23): 2270-2279. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1103.
- [21] LEE M H, WONG C, NG C H, et al. Effects of hyperglycaemia on complications of COVID-19: a meta-analysis of observational studies [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (1): 287-289. DOI: 10.1111/dom.14184.
- [22] 李新刚, 宋美华, 田地, 等. 空腹血糖与新型冠状病毒肺炎重型、危重型的相关性: 一项回顾性队列研究 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (5): 466-469. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.005.
- [23] READING P C, ALLISON J, CROUCH E C, et al. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? [J]. *J Virol*, 1998, 72 (8): 6884-6887. DOI: 10.1128/JVI.72.8.6884-6887.1998.
- [24] MOUTSCHEN M P, SCHEEN A J, LEFEBVRE P J. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections [J]. *Diabetes Metab*, 1992, 18 (3): 187-201.
- [25] HODGSON K, MORRIS J, BRIDSON T, et al. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections [J]. *Immunology*, 2015, 144 (2): 171-185. DOI: 10.1111/imm.12394.
- [26] DIAO B, WANG C H, TAN Y J, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- [27] RUBINO F, AMIEL S A, ZIMMET P, et al. New-onset diabetes in COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (8): 789-790. DOI: 10.1056/NEJMc2018688.
- [28] PAL R, BHADADA S K. COVID-19 and diabetes mellitus: an unholy interaction of two pandemics [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (4): 513-517. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.049.

(收稿日期: 2022-03-26; 修回日期: 2022-05-31)

(本文编辑: 谢武英)