

新型冠状病毒感染与糖代谢间的关系

缪兴忠 刘芳 张莹 时红波

首都医科大学附属北京佑安医院,北京肝病研究所,北京 100069

通信作者:时红波,Email: shihongbo@ccmu.edu.cn

【摘要】 新型冠状病毒感染(COVID-19)患者的预后与糖代谢的调控息息相关,本文主要从 COVID-19 与糖代谢之间的相互关系、糖代谢相关标志物对 COVID-19 的诊断,以及糖代谢相关靶点在 COVID-19 治疗中的作用等方面进行了综述,为患者的诊断、治疗、预后以及未来的健康管理提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒感染;糖代谢;诊断治疗;预后

基金项目:北京自然科学基金(M22030)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230228-00030

Relationship between glucose metabolism and COVID-19

Miao Xingzhong, Liu Fang, Zhang Ying, Shi Hongbo

Beijing Institute of Hepatology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Shi Hongbo, Email: shihongbo@ccmu.edu.cn

【Abstract】 The prognosis of patients with COVID-19 is closely related to the regulation of glucose metabolism. The relationship between COVID-19 and glucose metabolism, glucose metabolism related markers in the diagnosis of COVID-19, and the glucose metabolism related targets in the treatment of COVID-19 are reviewed in this article, so as to provide references for the diagnosis, treatment, prognosis and health management of patients.

【Key words】 COVID-19; Glucose metabolism; Diagnosis and treatment; Prognosis

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (M22030)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230228-00030

SARS-CoV-2 导致的 COVID-19 疫情极大地阻碍了世界各地的社会经济和医疗服务的发展^[1]。宿主膜蛋白即血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 是 SARS-CoV-2 的主要受体,同时也是跨物种传播的关键决定因素^[2]。目前,众多临床和研究报道均表明 COVID-19 与糖代谢之间密切相关,失调的糖代谢往往伴随着 COVID-19 患者的不良预后。因此,有必要进一步了解 COVID-19 与糖代谢之间的相互关系以及其针对性的治疗方法,为相关患者的诊断治疗和后续管理提供参考。

一、COVID-19 导致感染者血糖升高和胰岛素抵抗

糖尿病是 COVID-19 常见的并发症之一,它与 COVID-19 患者更差的预后息息相关^[3]。研究报道表明,重症 COVID-19 患者具有更高的糖尿病患病率^[4]。Brufsky^[5]认为,在未受控制的高血糖症中,肺部、鼻腔呼吸道、舌和口咽部潜在的高水平和异常糖基化的 ACE2 可增加 SARS-CoV-2 结合位点,从

而导致更高的 COVID-19 感染风险和增加疾病的严重程度。同时,Zhu 等^[6]研究显示,在 COVID-19 患者中,无论是否有糖尿病病史,高血糖都是住院时不良预后的预测因素。在患有糖尿病的 COVID-19 患者中,与血糖水平控制良好的患者相比,高血糖患者死亡率高 7 倍。He 等^[7]研究发现 SARS-CoV-2 感染会诱发感染者发生血糖升高和胰岛素抵抗,在机制上,SARS-CoV-2 感染诱导了 RE1-沉默转录因子(RE1-silencing transcription factor, REST)的表达,而 REST 在转录上调节髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、爱帕琳肽(apelin)和肌肉生长抑制素(myostatin)的基因表达,导致了糖脂代谢失调;同时,该研究还否定了之前人们普遍认为的 SARS-CoV-2 攻击胰腺,导致胰岛素分泌不足的胰腺炎是病毒感染时高血糖的主要潜在原因,而表明新发的胰岛素抵抗才是导致 SARS-CoV-2 感染后高血糖的主要潜在机制^[7]。更重要的是,这种胰岛素抵抗状态即使在病毒消除后也会持续,意味着 COVID-19

患者可能会有长期的糖代谢紊乱,这与 Montefusco 等^[8]的研究结果一致。

二、糖代谢在 SARS-CoV-2 感染中的重要作用及机制

葡萄糖通过有氧代谢为多种生物过程提供能量,或者通过磷酸戊糖途径氧化生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,维持氧化还原的动态平衡,参与宿主在有氧条件下对病原微生物的免疫应答。而在 COVID-19 患者最常见的缺氧条件下,葡萄糖通过糖酵解生成乳酸和少量腺嘌呤核苷三磷酸(ATP),并导致血液中的乳酸和乳酸脱氢酶水平升高^[9]。

Jia 等^[10]研究表明,除了通常在大多数 COVID-19 患者中发生的无氧糖酵解外,三羧酸循环在病情发展所有阶段也都得到了增强。据报道,SARS-CoV-2 在感染细胞时需要消耗大量的细胞 ATP 来支持病毒复制,同时高浓度的 ATP 会促进 SARS-CoV-2 在复制时所需的双链 RNA 解链中的移位^[11]。核糖核苷酸的合成需要来自葡萄糖的核糖以及由叶酸物种所携带的一碳单位,而 SARS-CoV-2 感染的细胞内葡萄糖和叶酸被显著消耗,同时,糖酵解提供的 ATP 也为从头合成核苷酸提供了基础^[12]。用 SARS-CoV-2 感染 Caco-2 细胞可以上调葡萄糖的代谢,并且用无毒浓度的 2-脱氧-D-葡萄糖阻断糖酵解可防止 SARS-CoV-2 在 Caco-2 细胞中的复制^[13]。综上所述,SARS-CoV-2 可通过劫持包括糖代谢在内的宿主机制来促进疾病的发生。

髓系细胞(如单核细胞和巨噬细胞)是 COVID-19 患者肺部最丰富的免疫细胞类型,在 COVID-19 的致病性中发挥主要作用^[14]。SARS-CoV-2 感染后,免疫细胞特别是巨噬细胞和单核细胞在肺部聚集参与免疫应答^[15]。被感染的单核细胞表达更高水平的 IFN- α 、IFN- β 和 IFN- λ 以及更高水平的促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6,这与 COVID-19 的细胞因子风暴有关^[16],是引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和多器官衰竭的重要原因^[17],并且细胞因子风暴引发的促炎环境会诱导胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍,从而导致高血糖症^[18]。

在高葡萄糖条件下,单核细胞中 SARS-CoV-2 复制会增加线粒体活性氧(ROS),从而触发缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)依赖途径,该途径会诱导单核细胞糖酵解增加,这与 COVID-19 患者肺单核细胞 RNA 测序(RNA-seq)观察到的糖酵解基因富集和代谢重塑一致。同时这种通过有氧糖酵解增加的葡萄糖代谢会促进病毒复制和细胞因子的产生,导致 T 细胞反应和功能的损害,并诱导肺上皮细胞死亡^[19]。

三、糖代谢相关标志物在 COVID-19 诊断中的研究

COVID-19 住院患者表现出一系列葡萄糖代谢异常,如恶化的高血糖症、正常血糖酮症酸中毒和典型的糖尿病酮症

酸中毒^[18]。对于出现高血糖和/或酮症酸中毒的 COVID-19 患者,应评估糖化血红蛋白(A1c)以确定是否存在未确诊的糖尿病。此外,也可使用高水平 A1c 作为 COVID-19 风险分层的标志物^[5]。

He 等^[7]研究发现,(\pm)5-HETE、丙酸和异丁酸在病毒感染后均显著上调,均可作为反映 COVID-19 患者糖代谢失调的潜在生物标志物,其中(\pm)5-HETE 与胰岛素抵抗的稳态模型评估(HOMA-IR)和血糖呈负相关,具有潜在的有益作用,而丙酸和异丁酸都与 HOMA-IR 呈正相关,具有潜在的恶化作用。另据报道,丙酸会导致人的胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症^[19],而异丁酸在体外显示出对葡萄糖和脂质代谢有益^[20]。Jia 等^[10]发现,在关于糖代谢的循环代谢物中,苹果酸、2-酮戊二酸和丙酮酸可作为潜在的预测生物标志物。

四、糖代谢相关靶点在 COVID-19 治疗中的研究

1. 糖酵解相关靶点在 COVID-19 中的研究

病毒会改变宿主细胞的新陈代谢,为其快速有效地复制和传播创造条件,其中之一是增强对重要营养物质(如葡萄糖)的吸收以支持代谢信号传导,即有氧糖酵解,这是葡萄糖代谢及其副产物生物合成的主要途径^[21]。

2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG)是己糖激酶(糖酵解中的限速酶)的抑制剂,已经证明用无毒浓度的 2-DG 阻断糖酵解可以阻止 SARS-CoV-2 在 Caco-2 细胞中复制^[13]。研究表明,2-DG 治疗完全阻断了 SARS-CoV-2 感染的单核细胞中的病毒复制和其诱导的 ACE2 和 IL-1 β 表达增加。2-DG 治疗还抑制了 SARS-CoV-2 诱导的 TNF- α 、IL-6、IFN- α 、IFN- β 和 IFN- λ 在单核细胞中的表达。另外,用 3-PO 抑制磷酸果糖激酶-1 的变构激活剂 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 (PFKFB3)来降低单核细胞的糖酵解速率,也能导致病毒复制以及 ACE2 和 IL-1 β 表达的减少^[16]。以上结果表明,糖酵解抑制剂可作为 COVID-19 治疗的潜在药物。

2. 糖异生

在生理条件下,血糖水平需要维持在一个较窄的范围内,过量的肝脏葡萄糖生成不仅会导致 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM)患者出现空腹和餐后高血糖,还会导致应激、感染和炎症相关的高血糖^[22]。GP73 是一种生糖激素,它可以循环到肝脏中刺激糖异生和降低胰岛素敏感性,GP73 的增加会使空腹血糖升高^[23];此外,它还具有促进细胞增殖、肿瘤发展和转移的作用,还能抑制宿主先天免疫应答,促进 RNA 病毒复制^[24]。对 COVID-19 患者的蛋白质组学分析显示,GP73 在肺、肝和肾组织中表达升高^[25],进一步的研究表明,SARS-CoV-2 感染会促进 GP73 的产生和分泌,从而导致过度的糖异生反应^[23]。GP73 阻断剂可以抑制 SARS-CoV-2 诱导的

体外糖异生作用,并降低 COVID-19 小鼠空腹血糖水平,表明中和血浆 GP73 可能是 COVID-19 患者的一种治疗选择^[23]。

3. 降糖药物

糖尿病及其相关代谢并发症已被证明是加重 COVID-19 的主要合并症^[26-27]。在高血糖/糖尿病 COVID-19 患者的感染期间,可观察到与炎症和免疫应答相关的更严重病情和更高的死亡率,但这种情况可以通过保持受控制的血糖水平显著逆转^[28]。

胰岛素是目前最常用的降糖药之一。已有报道表明,胰岛素被广泛用于 COVID-19 高血糖患者的临床治疗,特别是在病情严重的患者^[29]。胰岛素可降低 COVID-19 糖尿病患者的疾病严重性和死亡率^[30],这可能与其抗炎和免疫调节作用以及患者血糖控制的实现相关^[31]。然而,一项对 689 例 COVID-19 合并 T2DM 患者的回顾性研究表明,胰岛素治疗与死亡率显著增加相关[27.2% vs 3.5%,调整后的风险比 *HR* 为 5.38 (2.75~10.54)],并且进一步分析表明胰岛素治疗与全身炎症增强及重要器官损伤加重也有关,表明胰岛素治疗应谨慎使用^[32]。但作为一项回顾性研究,胰岛素治疗和非胰岛素治疗组之间的患者没有严格匹配,两组患者入院时的一些基线特征和实验室指标(如血氧饱和度、氨基末端 pro 脑钠肽和白蛋白)存在显著差异,尽管后续使用 Cox 回归和倾向性评分匹配调整了这些差异,但偏差可能仍然存在。因此,这一结论仍需来自大型随机前瞻性对照临床试验的数据支持。

二甲双胍是目前处方最多的口服降糖药物,它除了具有降糖作用外,还具有潜在的抗病毒、心血管保护、免疫调节和抗炎作用^[28]。一项招募了 6 256 例患者的大型回顾性队列分析表明,二甲双胍治疗与女性 COVID-19 和 T2DM 患者死亡率的降低显著相关,但与男性患者的死亡率无关^[33],其治疗对性别影响的确切机制仍不清楚。

除了胰岛素和二甲双胍,其他降糖药物也被报道有利于 COVID-19 的治疗,如西格列汀。在一项针对因 COVID-19 住院的 T2DM 患者的回顾性观察研究表明,与标准治疗相比,住院时接受西格列汀治疗与降低死亡率和改善临床结局相关^[34]。另外,虽然认为羟氯喹也可以降低高血糖^[5],但是越来越多的临床研究表明单独使用羟氯喹不会降低 COVID-19 患者的死亡率,相反当其与阿奇霉素联合治疗时会使患者的死亡率显著增加,因此目前已经停止对使用羟氯喹治疗 COVID-19 患者的进一步研究^[35]。

五、结语

越来越多的研究表明,COVID-19 与糖代谢之间是存在双向关系。一方面,COVID-19 可通过多种机制导致宿主产生高血糖,如产生胰岛素抵抗、细胞因子风暴和增强糖异生生活

动等,另一方面,在高血糖的条件下,SARS-CoV-2 又可通过劫持宿主的糖代谢活动,促进其复制和细胞因子的产生,从而加重 COVID-19 患者的疾病程度。更为重要的是,即使 COVID-19 患者体内病毒被清除,其产生的异常糖代谢仍持续存在,对患者的健康产生威胁。因此,需要在更大的队列中对这种持续性的异常糖代谢进行调查,并仔细研究其对临床症状和后遗症的影响。同时,以糖代谢为靶点可作为 SARS-CoV-2 感染治疗的新方法,尤其是对患有代谢性疾病的 COVID-19 患者,并有利于患者的预后和未来的健康管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] Peng R, Wu LA, Wang Q, et al. Cell entry by SARS-CoV-2[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(10): 848-860. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.06.001.
- [3] Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning[J]. *Cell Metab*, 2021,33(3):479-498. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.01.016.
- [4] Fadini GP, Morieri ML, Longato E, et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(6): 867-869. DOI: 10.1007/s40618-020-01236-2.
- [5] Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(7): 770-775. DOI: 10.1002/jmv.25887.
- [6] Zhu L, She ZG, 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.
- [7] He X, Liu C, Peng J, et al. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 427. DOI: 10.1038/s41392-021-00822-x.
- [8] Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(6): 774-785. DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6.
- [9] Zhang K, Liu X, Shen J, et al. Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements, and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography[J]. *Cell*, 2020, 181(6): 1423-1433.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.045.
- [10] Jia H, Liu C, Li D, et al. Metabolomic analyses reveal new stage-specific features of COVID-19 [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59 (2): 2100284. DOI: 10.1183/13993003.00284-2021.
- [11] Jang KJ, Jeong S, Kang DY, et al. A high ATP concentration enhances the cooperative translocation of the SARS coronavirus

- helicase nsP13 in the unwinding of duplex RNA[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4481. DOI: 10.1038/s41598-020-61432-1.
- [12] Zhang Y, Guo R, Kim SH, et al. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1676. DOI: 10.1038/s41467-021-21903-z.
- [13] Bojkova D, Klann K, Koch B, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets[J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 469-472. DOI: 10.1038/s41586-020-2332-7.
- [14] Bost P, Giladi A, Liu Y, et al. Host-Viral infection maps reveal signatures of severe COVID-19 patients [J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1475-1488.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.006.
- [15] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 355-362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
- [16] Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 437-446. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.07.007.
- [17] Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 54: 62-75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
- [18] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1017-1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- [19] Tirosh A, Calay ES, Tuncman G, et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(489): eaav0120. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav0120.
- [20] Heimann E, Nyman M, Pålbrink AK, et al. Branched short-chain fatty acids modulate glucose and lipid metabolism in primary adipocytes[J]. *Adipocyte*, 2016, 5(4): 359-368. DOI: 10.1080/21623945.2016.1252011.
- [21] Ardestani A, Azizi Z. Targeting glucose metabolism for treatment of COVID-19[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):112. DOI: 10.1038/s41392-021-00532-4.
- [22] Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(10): 572-587. DOI: 10.1038/nrendo.2017.80.
- [23] Wan L, Gao Q, Deng Y, et al. GP73 is a glucogenic hormone contributing to SARS-CoV-2-induced hyperglycemia[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(1): 29-43. DOI: 10.1038/s42255-021-00508-2.
- [24] Zhang X, Zhu C, Wang T, et al. GP73 represses host innate immune response to promote virus replication by facilitating MAVS and TRAF6 degradation[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(4): e1006321. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006321.
- [25] Nie X, Qian L, Sun R, et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies[J]. *Cell*, 2021, 184(3): 775-791. e14. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.004.
- [26] Hua S, Yang Y, Zou D, et al. COVID-19 and metabolic comorbidities: An update on emerging evidences for optimal therapies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111685. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111685.
- [27] Toniolo A, Cassani G, Puggioni A, et al. The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology[J]. *Rev Med Microbiol*, 2019, 30(1): 1-17. DOI: 10.1097/MRM.000000000000155.
- [28] Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: Reasoning for its protective role [J]. *Trends Microbiol*, 2021,29(10):894-907. DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.004.
- [29] Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, et al. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm[J]. *Diabetes*, 2020, 69(10): 2048-2053. DOI: 10.2337/dbi20-0022.
- [30] Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control?[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(7): 1408-1415. DOI: 10.2337/dc20-0723.
- [31] Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: the anti-inflammatory effect and its clinical relevance[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(2): 89-96. DOI: 10.4239/wjd.v5.i2.89.
- [32] Yu B, Li C, Sun Y, et al. Insulin treatment is associated with increased mortality in patients with COVID-19 and type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2021,33(1):65-77.e2. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.014.
- [33] Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2021, 2(1): e34-e41. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30033-7.
- [34] Solerte SB, D'Addio F, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(12): 2999-3006. DOI: 10.2337/dc20-1521.
- [35] Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(1): 19-27. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.022.

(收稿日期:2023-02-28)