

## 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)合并糖尿病患者的药学服务和监护策略

刘易慧<sup>1,2</sup>, 邓斌<sup>1,2\*</sup>, 王冬园<sup>1,2</sup>, 伍三兰<sup>1,2</sup>, 周莹<sup>1,2</sup>, 曾芳<sup>1,2</sup>, 韩勇<sup>1,2</sup>, 吕永宁<sup>1,2</sup>, 张玉<sup>1,2</sup>

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科, 湖北 武汉 430022

2. 湖北省重大疾病精准用药临床研究中心, 湖北 武汉 430022

**摘要:** 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)来势汹汹, 而合并其他基础疾病的COVID-19患者更属于高危人群。血糖控制水平直接影响身体免疫应答和状态, 其导致的免疫力低下状态极易增加患病几率, 已感染的患者则更易加重感染, 进一步继发细胞因子风暴。因此COVID-19合并2型糖尿病患者在疫情期间需要在治疗新型冠状病毒感染的同时做好血糖控制和管理。结合糖尿病合理用药相关研究, 对COVID-19现有临床数据特征进行分析, 探讨COVID-19合并糖尿病患者的药学实践模式和用药监护策略, 以期对这类患者提供更为优化合理的用药方案, 改善临床用药水平。

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 糖尿病; 药学监护; 药学服务

中图分类号: R288.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)04-0601-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.003

## Pharmaceutical services and monitoring strategies for patients with new type of coronavirus pneumonia complicated by diabetes

LIU Yihui<sup>1,2</sup>, DENG Bin<sup>1,2\*</sup>, WANG Dongyuan<sup>1,2</sup>, WU Sanlan<sup>1,2</sup>, ZHOU Ying<sup>1,2</sup>, ZENG Fang<sup>1,2</sup>, HAN Yong<sup>1,2</sup>, LÜ Yongning<sup>1,2</sup>, ZHANG Yu<sup>1,2</sup>

1. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

2. Hubei Province Clinical Research Center for Precision Medicine for Critical Illness, Wuhan 430022, China

**Abstract:** New coronavirus pneumonia is menacing, and patients with new coronavirus pneumonia combined with other underlying diseases are more at risk. Glycemic control level directly affects the body's immune response and body state. Its low immune status is extremely likely to increase the risk of illness. Infected patients are more likely to aggravate the infection and further cause cytokine storms. Therefore, patients with new type of coronavirus infection and type 2 diabetes need better blood glucose control and management while treating new type of coronavirus infection. This article combines the research on the rational use of diabetes and analyzes the characteristics of the existing clinical data of COVID-19 to explore the pharmacological practice mode and medication monitoring strategy of this special patient. It is hoped to provide COVID-19 patients with diabetes with a more optimized and reasonable medication regimen and improve the clinical medication level.

**Key words:** New coronavirus pneumonia; diabetes; pharmacological practice

我国居民糖尿病发病率近年来不断攀升, 目前已高达9%~12%。2013年我国慢性病及其危险因素调查显示, 18岁及以上人群糖尿病患病率为10.4%<sup>[1]</sup>。目前现存糖尿病患者已高达1.2亿, 糖尿病已然一跃升至中国社会最常见三大慢性病之一。这其中90%患者为2型糖尿病, 2型糖尿病同时也是多种致死性心脑血管及呼吸系统疾病的独立危

险因素, 其中包括高血压、冠心病、哮喘。同样, 因糖尿病患者的特殊性, 其机体免疫应答能力低下, 同时也增加了各类感染的风险, 相关研究也显示, 糖尿病也是几种流行的大型冠状病毒感染的危险因素和高危基础合并症之一, 尤其血糖不稳定, 控制不佳的糖尿病患者。自2019年12月底, 来势汹汹的新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 迅速蔓延全

收稿日期: 2020-03-14

基金项目: 国家重点研发项目计划精准医学研究重点项目(2017YFC0909904)

第一作者: 刘易慧, 博士, 主管药师, 主要从事临床药学研究。E-mail: 392170166@qq.com

\*通信作者: 邓斌, 博士, 主管药师。Tel: (027)85726073 Email: dengbin@hust.edu.cn

国。截止2020年3月14日,根据官方数据显示,全国累计报告确诊病例80 824例(现有重症病例3 160例),累计死亡病例3 189例。为更好的提高COVID-19合并糖尿病患者的生存率,改善这类特殊患者的预后和疾病转归,合理的血糖管理措施、提升临床降糖方案的合理用药水平、以及开展相应的药学服务、实施必要监护措施必不可少。依据现有流行病学和临床研究,结合相关指南共识,探讨COVID-19合并糖尿病患者的合理用药和药学监护策略,为临床合理用药提供参考依据。

## 1 COVID-19疫情与糖尿病

### 1.1 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)

冠状病毒是一种具有包膜的正链RNA病毒,其名称也是由于冠状病毒边缘具有形态近似日冕的突起,看上去像王冠一样,被称作冠状病毒。SARS-CoV-2疫情暴发前,另有SARS-CoV、MERS-CoV,共3种冠状病毒可引起致命的肺炎,另外4种冠状病毒仅能引起轻症呼吸道感染。而SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2冠状病毒的致病原理和机制十分相似,均能依靠病毒表面的糖蛋白和细胞表面的受体进行结合,把RNA释放到细胞质中,合成新的病毒颗粒。而且其中SARS-CoV和SARS-CoV-2病毒的识别受体一样,均为血管紧张素转换酶2(ACE2),而MERS-CoV病毒的识别受体是二肽基肽酶-4(DPP4)。研究表明,SARS-CoV-2与SARS-CoV的基因序列,有80%以上相似性,与MERS-CoV仅有40%的相似性。且冠状病毒还具有多种策略可进行“免疫逃脱”,避免人体先天免疫系统对其产生影响,进一步加重感染患者的严重程度<sup>[2-4]</sup>。

### 1.2 COVID-19合并糖尿病患者

糖尿病不仅为多种心脑血管疾病的独立危险因素,更与多种严重病毒性感染肺炎(H1N1、SARS-CoV、MERS-CoV)及其导致的重症呼吸道症状和死亡率密切相关。根据以往的研究,合并基础疾病如高血压病、糖尿病、冠心病等的SARS-CoV患者预后一般较差,死亡率较其他无基础疾病患者更高<sup>[5]</sup>。MERS-CoV相关临床研究数据也显示,超过50%的MERS-CoV患者合并有基础疾病,如糖尿病、高血压、冠心病等<sup>[6]</sup>。死亡患者中合并糖尿病患者比例超过60%<sup>[7]</sup>。近期发表的多篇COVID-19相关临床研究,对COVID-19患者的疾病特点、基础情况和转归等相关临床特征进行分析归纳和总结。其研究结果显示,COVID-19患者中有1/3~1/2合并有基础

疾病,包括冠心病、高血压、糖尿病等。对患有糖尿病等慢性基础疾病的患者,罹患COVID-19的可能性更高,感染后病情更重,预后较差<sup>[8-9]</sup>。随后发表的大样本量新冠临床流行病学研究再次证明了这一点,研究结果表明,患者基础疾病合并糖尿病占比超过10%,而其中重症和危重症患者合并糖尿病比率更高,超过20%<sup>[10]</sup>。根据死亡病例相关特点的临床研究也显示,合并基础疾病的死亡患者比例高达70%,合并症中又以高血压、糖尿病、心血管疾病、呼吸系统疾病的患者最为常见,其中合并糖尿病患者为27.5%。这些研究结果也与既往SARS-CoV、MERS-CoV相关的流行病学研究和临床特征分析结果相一致<sup>[5-10]</sup>。

糖尿病患者机体免疫功能差,病毒感染风险升高。而一旦感染了SARS-CoV-2后很有可能会进一步加重糖尿病病情,增加血糖控制的难度。另一方面,有研究表明,SARS-CoV-2的功能性受体ACE2,也在胰岛细胞表达,COVID-19很有可能通过ACE2受体感染胰岛细胞,进一步影响和破坏胰岛功能,很可能加重机体血糖代谢失调。因此,SARS-CoV-2的感染很有可能引起糖尿病患者COVID-19病情和血糖控制水平相互影响,互相加重,导致病毒感染症状和糖尿病病情进一步恶化<sup>[11-12]</sup>。

## 2 COVID-19合并糖尿病患者的管理模式

根据中国2型糖尿病防治指南(2017年版)<sup>[13]</sup>以及《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第七版)<sup>[14]</sup>,对于糖尿病合并COVID-19患者推荐管理建议如下<sup>[14-15]</sup>:

### 2.1 基础病情快速评估

(1)检测空腹血糖值、餐后2 h血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)。

(2)收集患者用药史 评估以往降糖治疗方案;收集既往史和基础信息,如年龄、合并基础疾病(冠心病、高血压等)、其他疾病、营养状态等信息。

根据以上相关指标和患者既往疾病和用药史,可快速判断出患者的血糖控制水平,评估该患者降糖用药方案的合理性。

### 2.2 根据患者病情设定不同控制目标,采取危险分层管理模式

对于轻症、普通症、无基础疾病患者,低危低血糖糖尿病人群可实施较为严格的血糖控制目标:空腹或餐前血糖维持在4.4~6.1 mmol/L,餐后2 h,随机血糖维持在6.8~7.8 mmol/L。

高龄、高危低血糖,合并基础疾病患者,以及COVID-19重症和危重症患者,实施宽松的控制目标:空腹或餐前血糖控制在在7.8~10.0 mmol/L,餐后2 h或随机血糖维持在在7.8~13.9 mmol/L。

COVID-19合并糖尿病患者入院后的早期评估,和对血糖控制水平的快速判断,可及时评估患者的身体状态,有助于更好的控制血糖水平。早期采取血糖控制措施,及时调整合理用药策略,对不同危险分层患者采取不同措施,有助于进一步延缓COVID-19的病情发展,提高患者预后。

### 3 COVID-19合并糖尿病患者的综合管理措施

#### 3.1 降糖药物的合理应用

生活方式干预和药物治疗是控制血糖的最主要基础治疗措施,大量临床相关研究数据表明,糖尿病未控制好的首要原因就是不合理用药。对于合并COVID-19的糖尿病患者这一类特殊人群在应用降糖药时更需要加强相关药学监护:

**3.1.1 胰岛素** 药物的选择应根据糖尿病类型。1型糖尿病患者应该持续使用胰岛素治疗,并辅以饮食控制和适当运动。若血糖控制不理想,也可选择联用 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂类药物,减少糖分吸收。使用胰岛素治疗患者应该根据胰岛素治疗方案进行相应的血糖监测:使用基础胰岛素的患者应监测空腹血糖,根据空腹血糖调整睡前胰岛素的剂量;使用预混胰岛素者则应该检测空腹和晚餐前血糖,根据监测血糖值来调整胰岛素用量。根据空腹血糖值调整晚餐前胰岛素用量,根据晚餐前血糖值调整第2天早晨胰岛素用量<sup>[13]</sup>。

**3.1.2 二甲双胍** 绝大多数2型糖尿病患者可选用一线降糖药二甲双胍,尤其适用于单纯饮食控制及锻炼无效、或肥胖类型的2型糖尿病患者,同时也适用于单纯空腹血糖升高的糖尿病患者,也可在其他口服降糖药无效时选择联用二甲双胍。因其不会刺激胰岛素分泌,不易引发患者低血糖等不良反应。如果二甲双胍,或其他胰岛素促泌剂类如磺脲类和格列奈类等药物单药治疗3个月以上未达目标血糖值患者,可采用联合其它药物治疗方法。但在选择联用药物之前建议首先评估患者其他基础疾病的状态,如冠心病、肾脏疾病等对患者进行危险因素的分层,依照不同分层对血糖目标进行控制<sup>[13]</sup>。如患者无相关的禁忌症,二甲双胍应一直保留在糖尿病患者的治疗方案中。使用时需要注意监测患者肝肾功能水平,严重心、肝、肾功能不全患者禁用二甲双胍。对于呼吸功能障碍的COVID-19

患者,也需谨慎使用,避免发生酸碱失调、代谢失衡导致的酸中毒,如需使用则应注意监测患者呼吸功能。

#### 3.2 合并COVID-19轻症患者

对于临床状况稳定,进食规律的轻症COVID-19患者,可继续维持原有口服用药方案或者是胰岛素治疗方案,依照控制目标调整血糖水平,并增加血糖监测频次。而对于血糖水平波动大,或口服降糖药无法完全达标的患者,可按照需要调整为注射基础胰岛素的用药方案,停用胰岛素促泌剂类药物,以维持血糖的稳定,避免低血糖、酮症等情况的发生。胰岛素推荐剂量为0.1~0.2 U/(kg·d),餐前加用剂量应依照患者空腹和餐后血糖水平进行调整。逐渐控制血糖水平直到目标水平。

#### 3.3 合并COVID-19重症、危重症患者

一旦糖尿病患者被确诊为重症或者危重症COVID-19,应该即刻实行严格观察措施,监测血糖水平,实时观察患者病情。建议采用7点检测法,并加测夜间血糖值。治疗方案则推荐胰岛素微泵静脉输注,或小剂量静滴。血糖控制目标值改为宽松值。同样的,胰岛素剂量应根据患者空腹和餐后血糖水平进行灵活调整。逐渐控制血糖水平直到目标水平。

#### 3.4 特殊人群

如围术期患者、低血糖高危患者、高龄患者以及重症和危重症COVID-19或其他需要呼吸支持的危重症患者,应在遵循严格监测血糖的基础上实施个体化方案。根据血糖波动水平进一步优化治疗方案。

### 4 COVID-19治疗相关药学监护

COVID-19尚无确切大型临床试验研究结果,尚无抗病毒治疗的特效药。根据第七版《诊疗方案》推荐:目前抗病毒治疗可用的推荐药物包括:洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、 $\alpha$ -干扰素、磷酸氯喹、阿比多尔<sup>[14]</sup>,以及其它相关对症治疗药物。

#### 4.1 洛匹那韦/利托那韦(克力芝)

洛匹那韦/利托那韦为病毒反转录抑制剂,前期临床研究和获批适应症主要针对治疗艾滋病。目前已发现胰岛素抵抗、高血糖、高胆固醇血症、高三酰甘油血症等相关代谢异常反应的发生<sup>[16]</sup>。另外洛匹那韦/利托那韦具有升高血糖的作用,因此对于血糖稳定的COVID-19患者可能需要增加血糖次数,或者调整用药方案。而对于血糖控制不佳的COVID-19患者则需要考虑和权衡利弊后决定是否

使用。建议轻症患者和血糖控制平稳和低危低血糖患者可考虑选择。

#### 4.2 利巴韦林

利巴韦林为合成核苷类抗病毒药,有研究表明,利巴韦林与 $\alpha$ -干扰素联合治疗时有新发糖尿病不良反应的患者<sup>[17]</sup>,但无直接证据表明是利巴韦林引起发的不良反应。建议COVID-19合并糖尿病患者在使用利巴韦林时,增加血糖监测次数。

#### 4.3 磷酸氯喹

磷酸氯喹,临床最早用于治疗疟疾,现逐渐运用于多种病毒感染的治疗。据临床研究报道表明,在降糖药物治疗和未治疗患者中均可见严重低血糖和意识丧失等严重不良反应的发生。建议COVID-19合并糖尿病患者可权衡利弊后谨慎使用,在使用过程中建议密切监测血糖水平,必要时考虑加测夜间血糖。

#### 4.4 $\alpha$ -干扰素

$\alpha$ -干扰素具有广谱抗病毒疗效,并能提高机体免疫功能。其说明书指出,此药可导致高血糖、体重增加、高脂血症等糖脂代谢异常和内分泌失调等相关不良反应,且临床中也有相关新发糖尿病的报道出现<sup>[18]</sup>。因此对于COVID-19合并糖尿病患者如血糖波动较大或平素血糖控制不佳者,不建议使用 $\alpha$ -干扰素治疗;另外,建议易发酮症酸中毒的COVID-19合并糖尿病患者,应更谨慎考虑,权衡利弊后决定是否使用该药。

#### 4.5 糖皮质激素

糖皮质激素一般用于减轻COVID-19患者的全身炎症反应,减少肺部和主要脏器损伤,多用于重症和危重症COVID-19患者。但使用同时可能也会减低机体对病毒的免疫反应,减缓机体对病毒的清除速率。因此在使用期间,应同时注意监测血糖水平。必要时可加用长效胰岛素控制血糖。增加血糖监测次数,根据血糖监测结果可灵活调整胰岛素用量。

#### 4.6 生活方式的改善

糖尿病合并COVID-19患者的饮食首先应遵循膳食平衡原则,应在控制总能量同时调整饮食结构,推荐在合理膳食的基础上均衡营养的摄入,满足机体各方面的营养需求<sup>[19]</sup>。

如前期接受过个体能量平衡计划的患者,可能需要再次评估。目标是维持目前状态前提下,还需满足不同身体状况下营养平衡;超重或肥胖的糖尿病患者,则应减适宜控制营养平衡,不推荐2型糖尿

病患者在COVID-19期间(或者长期)接受极低能量( $<3\ 360\ \text{J/d}$ )的营养治疗。居家隔离或住院期间可坚持合理饮食,选择清淡少油腻食物,并限制脂肪摄入,合理分配膳食营养结构。保持定时、定量的良好进餐习惯。增加蔬菜膳食纤维的摄入,选择多样化食物。

对于重症和危重症COVID-19合并糖尿病患者可适当考虑增加肠内肠外营养支持。尤其对于需要卧床,或处于过度代谢的重症危重症患者。

适当的运动和锻炼在2型糖尿病患者综合管理中也占有十分重要地位。规律运动有助于帮助患者控制血糖,减少心血管疾病危险因素<sup>[13]</sup>。

对于居家隔离的轻症COVID-19患者,可量力而为。如可选择低强度运动(如太极拳、原地踏步等),或适宜的呼吸康复训练等。

## 5 结语

COVID-19合并糖尿病患者的早期评估和血糖水平管理对COVID-19疾病管理和患者的疾病转归和预后起着至关重要的作用。如能早期对病情进行评估,适当合理调整用药方案;并尽早注意到相关代谢异常指标,及时进行对症治疗;实时关注和按需调整患者营养水平;对患者临床状况和治疗方案全方位进行管理和监护,不仅能优化患者治疗方案,降低疾病死亡率,更可使患者生存质量得到提高,也能减轻经济负担。因此COVID-19合并糖尿病患者的合理用药及综合药学监护对COVID-19病情和治疗具有非常重要意义。

## 参考文献

- [1] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [2] Shi Z L, Zhou P, Yang X L, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J]. BioRxiv, 2020, Doi: 10.1101/2020.01.22.914952.
- [3] Cui J, Li F, Shi Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 181-192.
- [4] Matoba Y, Abiko C, Ikeda T, et al. Detection of the human coronavirus 229E, HKU1, NL63, and OC43 between 2010 and 2013 in Yamagata, Japan [J]. Jpn J Infect Dis, 2015, 68(2): 138-141.
- [5] 中华医学会, 中华中医药学会. 传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(19): 1731-1752.

- [6] Badawi A, Ryoo S G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 49: 129-33.
- [7] Assiri A, Al-Tawfiq J A, Al-Rabeeh A A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9): 752-761.
- [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*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [9] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [10] 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. Doi:10.1001/jama.2020.1585.
- [11] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 265-269.
- [12] Yang J, Lin S, Ji X, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47(3): 193-199.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [14] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zwygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml?spm=C73544894212.P59511941341.0.0>.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 糖尿病患者合并新型冠状病毒肺炎的管理建议 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(2): 73-75.
- [16] Kaletra (lopinavir/ritonavir) [product monograph]. St-Laurent, Quebec, Canada: AbbVie Corporation, 2019.
- [17] Moderiba (ribavirin) [prescribing information]. North Chicago, IL: AbbiVie Inc, 2017.
- [18] Intron-A (interferon alfa-2b) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: MerckSharp & Dohme Corp, 2019.
- [19] 葛声, 张片红, 马爱勤, 等. «中国2型糖尿病膳食指南»及解读 [J]. *营养学报*, 2017, 39(6): 521-529