

新型冠状病毒肺炎合并代谢综合征的研究进展



陈淑瑜¹, 宋佳敏¹, 徐珊², 刘飒^{1,*}

¹ 杭州医学院公共卫生学院, 浙江杭州 310059

² 杭州医学院医学影像学院, 浙江杭州 310059

摘要: 新型冠状病毒肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 引起的, 在这些感染病毒的患者中, 合并代谢综合征最为常见。代谢综合征是指机体内多种代谢紊乱的病理状态, 常见表现为肥胖、高血压、高血糖等一种或多种症状。本文收集 2020-2023 年国内外关于新型冠状病毒患者合并代谢综合征的相关研究文献, 对感染新型冠状病毒患者合并肥胖、高血压、高血糖等代谢综合征的流行特点及代谢综合征患者易感新型冠状病毒肺炎的可能机制进行综述, 具体机制尚不明确, 主要涉及血管紧张素转换酶 2、促炎性细胞因子等一系列途径, 发现合并患有代谢综合征的新型冠状病毒肺炎患者, 其预后不良情况和死亡风险增加, 这对患者治疗用药情况产生较大影响。提出应关注新型冠状病毒肺炎合并代谢综合征患者的治疗及预后情况的研究, 并深入开展相关研究, 同时为新型冠状病毒肺炎合并代谢综合征患者的治疗及管理提供相关理论参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 代谢综合征; 肥胖; 高血压; 糖尿病

DOI: [10.57237/j.mrf.2023.03.006](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2023.03.006)

Research Progress of Comorbidity of Coronavirus Disease 2019 with Metabolic Syndrome

Chen Shuyu¹, Song Jiamin¹, Xu Shan², Liu Sa^{1,*}

¹School of Public Health, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059, China

²School of Medical Imaging, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059, China

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Among these patients infected with the virus, metabolic syndrome is the most common. Metabolic syndrome refers to the pathological state of various metabolic disorders in the body, which is commonly manifested as one or more symptoms such as obesity, hypertension and hyperglycemia. This article collects relevant research literature on COVID-19 patients with metabolic syndrome at home and abroad from 2020 to 2023, and reviews the epidemiological characteristics of COVID-19 patients with obesity, hypertension, hyperglycemia and other metabolic syndromes and the possible mechanism of COVID-19 susceptibility in patients with metabolic syndrome. The specific mechanism is not clear, mainly involving a series of pathways such as angiotensin-converting enzyme 2 and pro-inflammatory cytokines. It is found that patients with COVID-19 combined with metabolic syndrome have poor prognosis and increased risk of death, which has a great impact on the treatment and medication of patients. It is proposed that attention should be paid to the

*通信作者: 刘飒, liusalisa@163.com

research on the treatment and prognosis of patients with COVID-19 complicated with metabolic syndrome, and relevant research should be carried out in depth. At the same time, it provides relevant theoretical reference for the treatment and management of patients with COVID-19 complicated with metabolic syndrome.

Keywords: COVID-19; Metabolic Syndrome; Obesity; Hypertension; Hyperglycemia

1 引言

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是一种急性呼吸道传染性疾病, 由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) 引起, 主要临床症状为发热、干咳、呼吸困难。截至 2023 年 7 月, 全球 COVID-19 累计确诊突破 6 亿例, 死亡人数高达 689 万, 已成为一个全球性的公共卫生问题。代谢综合征指机体处于多种代谢紊乱的一种病理状态。中国代谢综合征的患病率不断增长, 平均患病率为 24.5% [1]。常见表现为肥胖、高血压、高血糖等以上一种或多种症状[2]。这些症状是绝大多数 COVID-19 住院患者的主要合并症[3], 而且相较于其他患者合并有代谢综合征的患者重症率、死亡率更高[4]。在代谢综合征的基础上, 患者体内存在的免疫功能下降、炎症反应加重及细胞因子风暴等症状, 将增加 COVID-19 的易感性、重症率和死亡率[5]。本文将 COVID-19 合并代谢综合征患者的临床特征及其可能机制进行总结归纳, 并对患者治疗和预后的管理做一综述。

2 COVID-19 合并代谢综合征的流行特征

COVID-19 的感染率较高, 但致死率偏低, 多数病例为轻度或中度感染, 年龄分布在 30-80 岁之间[6]。在重症病例中, 绝大多数患者伴有一种或多种因代谢异常引起的疾病, 如心血管疾病 (10.5%), 糖尿病 (7.3%), 慢性呼吸道疾病 (6.3%), 高血压 (6.0%) 等[6]。越来越多的研究表明, 代谢综合征与 COVID-19 的易感性和其严重程度相关[7]。在纽约市对 COVID-19 住院患者 (n=5700) 的一项研究中, 88% 的患者同时患有两种或两种以上的合并症, 其中以高血压 (56.6%), 肥胖症 (41.7%) 和糖尿病 (33.8%) 最常见[8]。Ghoneim 等人对 Explorys 数据库中 2019 年 12 月至 2020 年 5 月 COVID-19 患者的数据表明, 在所有 COVID-19 的确诊

病例中, 合并高血压患者的数量是无高血压患者的 4 倍, 合并糖尿病患者和肥胖患者分别是无相应疾病患者的 5 倍和 6 倍[9], 由此可见, 代谢综合征患者对 COVID-19 的易感性更高。在一项针对中国 44672 例 COVID-19 确诊病例的研究中, 整体病死率为 2.3%, 患有合并症的患者病死率高于其他患者[6]。由上述几项相关研究的结果来看, 相较于其他患者, 代谢综合征患者感染 COVID-19 的几率更大, 且重症率和死亡率更高。

3 可能机制

3.1 SARS-CoV-2 进入细胞的机制

SARS-CoV-2 是一种 β 冠状病毒, 包含四种主要结构蛋白, 分别为刺突蛋白 (S 蛋白), 包膜蛋白 (E 蛋白), 膜蛋白 (M 蛋白) 和核衣壳蛋白 (N 蛋白) [10]。S 蛋白在功能上被分为 S1 结构域和 S2 结构域, 分别负责介导与宿主细胞受体的结合及病毒膜和细胞膜之间的融合, 这对确定病毒的向性和传播起到重要作用[11]。其中, S1 结构域包含 RNA 结合结构域, 称为 S1-RBD, 对宿主细胞特定的血管紧张素转化酶 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2) 具有亲和力[12]。如图 1 所示, 在 SARS-CoV-2 进入宿主机体后, 宿主细胞表面蛋白酶如跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2) 定位病毒靶细胞, 并参与 S 蛋白的裂解和 ACE2 的下调, 增强 SARS-CoV-2 进入宿主细胞的能力[12]。S1-RBD 与呼吸道上皮细胞的 ACE2 受体结合, 在宿主体内主动复制并裂解细胞, 释放损伤相关的内源性分子, 激活机体免疫应答, 促使 IL-6、TNF- α 、IP-10、巨噬细胞炎性蛋白等促炎性细胞因子和趋化因子生成[13]。这些细胞因子指引免疫细胞到感染部位, 导致免疫细胞的过度堆积, 促炎性细胞因子进一步过量产生, 由此在多个器官产生细胞因子风暴, 从而导致全身器官损伤[13]。

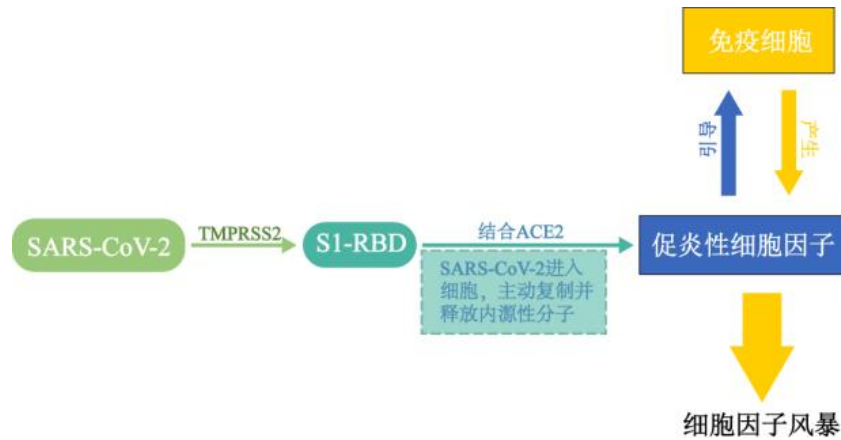


图 1 SARS-CoV-2 感染人体的主要机制[12, 13]

3.2 肥胖对 COVID-19 的影响机制

肥胖患者的特征是体内长期处于慢性和低度的炎症失调状态, 在患者体内促炎性脂肪因子(如瘦素、TNF、IL-6 等)的生成过多, 而抗炎性脂肪因子(如脂联素)不足[14]。如图 2 所示, 肥胖患者感染 SARS-CoV-2 后, 在免疫细胞中 Toll 样受体(TLR)和 NOD 样受体(NLR)的作用下, NLRP3 炎性小体激活, 半胱天冬氨酸蛋白酶-1 开始裂解消皮素 D, 在细胞膜上形成孔, 释放大量的炎性物质, 导致细胞焦亡[15-16], 损害机体的免疫系统。另外, 肥胖患者体内含有大量的脂肪组织, 由此产生的缺氧环境会导致巨噬细胞浸

润, 释放大量的促炎性细胞因子和趋化因子, 而这加剧了巨噬细胞对 SARS-CoV-2 入侵的反应, 导致肥胖患者症状更为严重[17]。同样, 在这种高炎症的状态下, 肥胖患者也可能诱发巨噬细胞活化综合征, 引发细胞因子风暴, 导致机体异常免疫状态。考虑到 ACE2 受体也在脂肪组织中高度表达, RyanPM 和 CapliceNM 提出了一种可能: 脂肪因子可以成为病毒传播的储存库[18]。尽管肥胖患者和非肥胖患者的脂肪细胞上 ACE2 的表达没有过多差异, 但肥胖患者体内的脂肪组织更多, 能够表达 ACE2 的细胞相应增多, 病毒载量比其他患者更高[19], 易感性也相应增加。

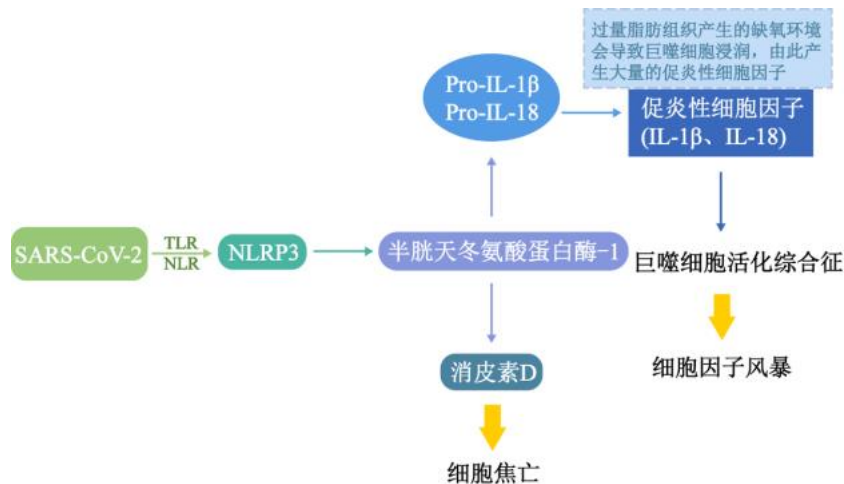


图 2 肥胖加重 COVID-19 的相关机制[15-17]

3.3 高血压对 COVID-19 的影响机制

高血压与肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活有

关。血管紧张素 II (Ang II) 1 型受体(AT1R)介导血管的收缩, 引起血压升高, 而 2 型受体(AT2R)进行负向调节。如图 3 所示, Ang II 经 ACE2 生成 Ang(1-7),

由此激活 AT2R 和 Mas 受体,舒张血管,改善血压[20]。RAS 的平衡由 ACE-AngII-AT1R 轴和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴进行调控,而在高血压患者体内,RAS 中前者的表达超过了后者,维持血压高的状态[20]。在 SARS-CoV-2 入侵机体后,机体内 ACE2 水平明显下降,其介导的 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴效应减弱,而

ACE-AngII-AT1R 轴突出的表达使得血管进一步收缩,导致 RAS 对心血管的保护作用消失。由于病毒不断的自我复制,ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴持续性低表达,而 AngII 水平随 AT1R 表达量的增加而升高,最终造成机体严重损伤,影响预后[21]。

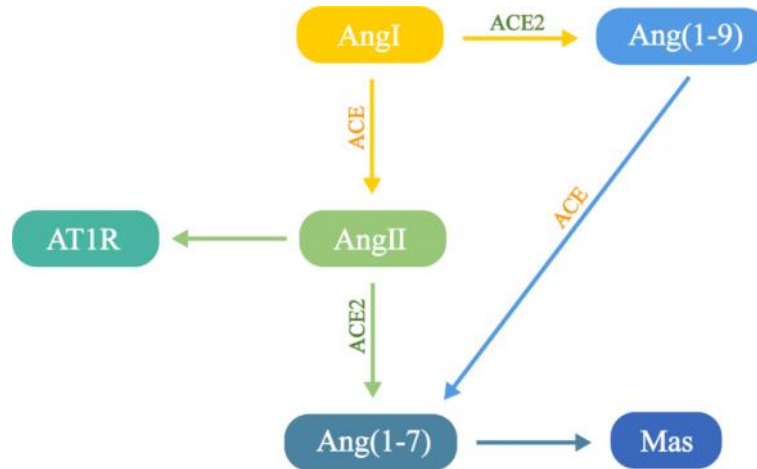


图3 RAS系统调节血压的主要机制[20]

3.4 糖尿病对 COVID-19 的影响机制

SARS-CoV-2 的复制和单核细胞免疫应答必须通过糖酵解,并且受感染的单核细胞在高血糖的条件下将会促进 T 细胞免疫应答障碍和淋巴细胞的减少,而糖尿病患者体内的血糖水平普遍偏高,由此糖尿病将会促进免疫系统的进一步损害[22],加重患者病情。除此之外,与肥胖患者相似,糖尿病患者体内也处于促炎状态,尤其在 COVID-19 患者体内。如图 4 所示,单核细胞和巨噬细胞等免疫细胞被活化,分泌大量 IL-6

和 TNF α 等其它炎性细胞因子[23-24]。在反式信号转导中,IL-6 与可溶性 IL-6 受体(sIL-6R)和膜上的 gp130 二聚体结合,激活 IL-6-sIL-6R-JAK-STAT3 信号,导致促炎性细胞因子大量表达,引起细胞因子风暴[24]。细胞因子风暴将持续促进 T 细胞和巨噬细胞失调,导致免疫过度激活,造成机体损伤[25]。其中,血管内皮生长因子的过度分泌将导致血管通透性过高,增加器官衰竭的风险[24]。而 IL-6 与内皮细胞的受体结合也增加了肺栓塞的可能性[26]。

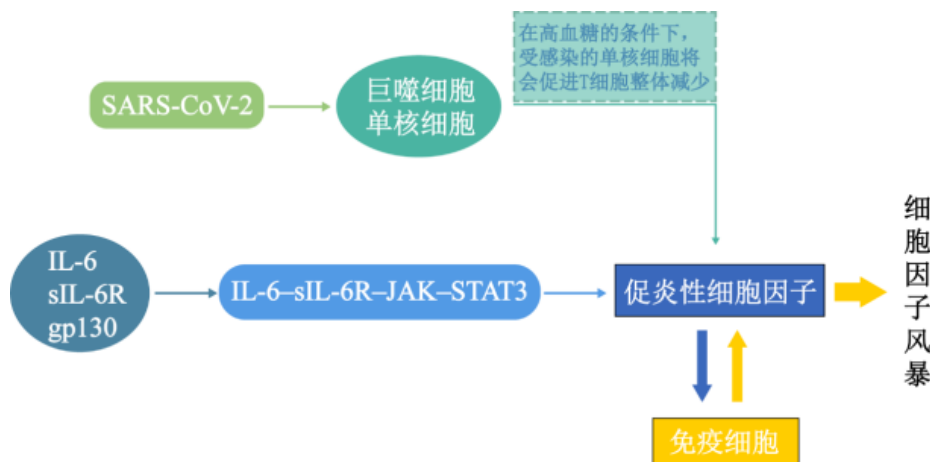


图4 糖尿病加重 COVID-19 的相关机制[22-25]

4 COVID-19 对代谢综合征的治疗和管理的影响

在新型冠状病毒大流行的条件下,代谢综合征患者对新型冠状病毒的易感性增加,我们不能忽视 COVID-19 合并代谢综合征的治疗与管理。代谢综合征作为慢性基础性疾病,早期筛查与干预至关重要,这也为 COVID-19 合并代谢综合征的管理提供了参考。

在代谢综合征防治方面,不良的生活方式(包括不良饮食习惯、缺乏锻炼、缺少睡眠等)以及其他危险因素(如心理因素)的危害往往被忽略。其防治原则应以生活方式干预为前提,减少发病的危险因素,针对不同的人群实施个性化、联合治疗[27]。通过观察发现,健康成年人两周缺乏运动和高热量饮食期间,就会增加胰岛素抵抗[28],增加了其代谢紊乱的风险。科研人员对代谢综合征进行不断的探索,建议代谢综合征患者适量饮食,营养均衡,日常生活和体育活动规律,避免超负荷工作[29]。同时加强对血糖血脂以及血压的监测[30-31]。有研究发现,适当的锻炼和平衡膳食是最简单、最有效、最理想但也是最难坚持的预防与治疗代谢综合征的措施[1]。同时,专家建议,每天低脂肪,富含纤维素的饮食,适当补充维生素等微量元素,每天有氧运动 30 到 60 分钟,控制体重,禁烟等[1],这对于代谢综合征的治疗与预后十分重要[27]。在 COVID-19 的流行期间,许多国家遵循世界卫生组织的建议,采取封锁和保持社交距离的措施,以防止疫情的扩散[14]。但这对代谢综合征的管理非常不利。人群尤其是代谢综合征患者在封闭管理期间,应注意个人的生活调节。封闭管理不仅改变了人群的生活方式,而且增加了未感染 COVID-19 的人群心理障碍的风险[30],特别是封闭管理期间的老年人,他们患心血管、糖尿病、心理疾病的风险更高[32],社交隔绝会使老年人更有可能患上抑郁和焦虑[33]。此外,疫情冲击医疗服务系统,面对面的就诊方式被远程医疗所替代,远程医疗的价值逐渐被开发,可以加强病患的病情管理[30]。在健康管理中,王燕等人借助“互联网”为工具,利用远程医疗服务,对 35 例血脂异常患者开展“互联网+健康管理”的模式,其血脂降低水平较对照组的传统模式给患者带来更大的益处[34]。

4.1 COVID-19 合并肥胖患者的治疗与管理的影响

肥胖作为一种慢性疾病,需要一种定制的、终生的个性化方法。例如,根据降低的静息能量消耗,可能需要饮食专家的指导[14]。全身的正常炎症反应可作为肥胖和 COVID-19 的治疗方向,目前有针对性方向的研究,包括胆碱能药物等,但结果尚不明确[35]。异常炎症是肥胖个体的一个标志,其中包括 IL-6 水平的升高,虽然托西珠单抗治疗可以减少过度炎症和降低需氧量,但是对慢性 IL-6 升高的肥胖患者不推荐使用;地塞米松是一种常用于免疫性炎症性疾病的炎症治疗的糖皮质激素,可使 COVID-19 重症患者的死亡率降低 8-26%[36]。降低全身的炎症标志物水平,肥胖与高血糖的治疗相似,都可以利用胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like Peptide-1, GLP-1) 激动剂来调整[37],进一步的研究正在评估这些效果[14]。

4.2 COVID-19 合并高血压患者的治疗与管理的影响

有研究发现,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的使用与 COVID-19 高血压患者死亡率的降低有关[38]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂包括血管紧张素 II 受体阻滞剂 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 和血管紧张素转化酶抑制剂 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)。Pedrosa MA 等人基于动物模型,通过年轻成年雄性大鼠、老年大鼠和代谢综合征(肥胖、血压升高和高血糖)成年大鼠肺组织等多组实验,研究坎地沙坦或卡托普利在肺组织中对 AT、ACEII、RAS 等受体的影响,发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂并不会引起 ACE2 介导 SARS-COV-2 感染[39]。同时, Kario 等人发现,与未接受 ACEI 或 ARB 的 COVID-19 合并高血压患者相比,炎症标志物高敏 C 反应蛋白和降钙素原水平显著降低[30],提示具有抗炎作用。目前,仍存在着使用 ACEI 和 ARB 这两类药物治疗 COVID-19 与高血压共病之间的争议,ARB 或 ACEI 与新型冠状病毒阳性没有显著关联成为了主流观点[30, 40],这一观点得到了欧洲心脏病学会和美国心力衰竭学会、美国心脏病学会、美国心脏协会的立场声明支持。作为一种适当的替代治疗,钙通道阻

滞剂被建议作为抗高血压药物[41]。此外, 定期监测家庭血压将有助于确保高血压患者实现和维持血压指标[30]。血压监测结果有助于评估代谢综合征患者心脏代谢紊乱程度, 在血压的控制与制定降压方案等方面发挥重要作用。此外, 运动能有效降低原发性高血压患者的血压水平, 特别在疫情封锁期间, 中等强度的有氧运动可以成为高血压患者的非药物治疗方法和后期的康复手段, 其能明显改善血管内皮功能及自身内分泌功能, 有助于加快高血压患者的康复进程[42]。

4.3 COVID-19 合并糖尿病患者的治疗与管理的影响

尽管优化血糖控制以降低 COVID-19 风险很重要, 但是治疗糖尿病的降血糖药物对 COVID-19 的治疗和管理具有一定影响。目前发现 COVID-19 合并糖尿病的患者服用钠-葡萄糖转运体-2 (Sodium Glucose Transporter-2, SGLT-2) 抑制剂类药物, 由于特殊的药理特性, 会增加脱水和正常糖尿病酮症酸中毒的风险[43]。此外, 用噻唑烷二酮治疗糖尿病会使机体水肿和体重增加, 更重要的是这将加重心力衰竭。这些结果不支持在 COVID-19 患者中使用噻唑烷二酮[43]。同时患有 COVID-19 的 2 型糖尿病患者比没有其他共病的患者会出现更加严重的肺炎, 炎症反应和高凝血症的风险更高[44]。现阶段对治疗糖尿病的多种研究需要考虑到患者的一般情况以及发展为呼吸系统疾病的风险, 建议使用对 COVID-19 合并糖尿病患者影响较小的药物, 如二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl Peptidase-4, DPP-4) 抑制剂[45]; 二甲双胍[37]和 GLP-1 有显著的抗炎作用[45], 若患者耐受良好, 可继续使用。代谢综合征患者体内的促炎环境可能会导致新型冠状病毒介导的机体免疫失调[37], 这些药物可以帮助患者抵抗新型冠状病毒作用。尽管如此, COVID-19 合并代谢综合征的高血糖最佳治疗方式尚未确定, 胰岛素控制血糖是目前最主要的方法[46], COVID-19 重症患者对胰岛素的需求极高, 提示胰岛素抵抗增加[37], 因此鼓励在家使用胰岛素的患者继续胰岛素治疗, 根据血糖水平调整剂量。并建议经常自我监测血糖 (每 4 小时), 持续血糖监测的患者应继续密切跟踪其血糖控制[37]。

代谢综合征是以上多种疾病的集合, 并不能简单相加。大多数 2 型糖尿病患者都会有其它代谢成分的异常, 包括高血压与高脂血症, 建议使用 ACEI 和血管

紧张素-2 受体阻滞剂来降血压和他汀类药物降血脂[31, 47]。同时, 糖尿病患者会表现为超重或肥胖[31], 而肥胖又会导致心血管疾病和代谢合并症的增加[30]。

代谢综合征是影响 COVID-19 进展和预后的危险因素。在多个研究中肥胖、糖尿病、高血压合并 COVID-19 重症病例的患病率表明, 在预防、监测和治疗中, 对这一风险群体的用于感染治疗的药物评估非常重要, 但需要进一步研究来证明它们的有效性和安全性, 因为联合治疗或病毒感染可能会加剧不良反应。开发疫苗仍然是预防未来 SARS-CoV-2 爆发的最佳长期解决方案[41]。

5 总结和展望

随着对 COVID-19 的研究不断深入, 有关临床数据累积, 我们对 COVID-19 合并代谢综合征有了更多的了解。然而, 仍然有一些机制尚未明确, 需要 COVID-19 合并代谢综合征患者更多的临床证据。不同的药物对 COVID-19 合并代谢综合征有不同的药理作用, 在预防、治疗过程中, 对患者的药物管理至关重要。相比之下, 对患者的生活方式的干预与药物的联合治疗更加有效。展望未来, 多种变异病毒的出现给防疫带来了更大的挑战。根据现有的临床数据, 建议代谢综合征患者应尽快接种 SARS-COV-2 疫苗以获得足够的免疫能力, 特别是肥胖患者和糖尿病患者, 当前对高血压患者与 SARS-COV-2 疫苗的关系研究较少。更多的不良反应需要继续监测和评估有关疫苗功效来完善。

参考文献

- [1] 王亚莎. 代谢综合征的代谢组学研究进展 [J]. 继续医学教育, 2021, 35 (09), 97-99.
- [2] 蔡瑞雪, 巢健茜, 孔令燕, 等. 南京市老人代谢综合征流行病学调查研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20 (11), 1009-1013.
- [3] Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020, 69 (15): 458-464.
- [4] 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, 323 (11).

- [5] Alamdari NM, Rahimi FS, Afaghi S, et al. The impact of metabolic syndrome on morbidity and mortality among intensive care unit admitted COVID-19 patients [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (6): 1979-1986.
- [6] Wu Z, Mcgoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. *JAMA*, 2020, 323 (13): 1239-1242.
- [7] Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19 [J]. *Cardiol Res*, 2020, 11 (6): 360-365.
- [8] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [J]. *JAMA*, 2020, 323 (20): 2052-2059.
- [9] Ghoneim S, Butt MU, Hamid O, et al. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study [J]. *Metabol Open*, 2020, 8: 100057.
- [10] Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, et al. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis [J]. *J Gene Med*, 2021, 23 (2).
- [11] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. *The Lancet*, 2020, 395 (10224): 565-574.
- [12] Voto C, Berkner P, Brenner C. Overview of the Pathogenesis and Treatment of SARS-CoV-2 for Clinicians: A Comprehensive Literature Review [J]. *Cureus*, 2020, 12 (9).
- [13] Tay MZ, Poh CM, Réñia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20 (6): 363-374.
- [14] De Groot CJ, Poitou Bernert C, Coupaye M, et al. Clinical management of patients with genetic obesity during COVID-19 pandemic: position paper of the ESE Growth & Genetic Obesity COVID-19 Study Group and Rare Endo-ERN main thematic group on Growth and Obesity [J]. *Endocrine*, 2021, 71 (03): 1-10.
- [15] Fabian Sanchis-Gomar, Carl J Lavie, Mandeep R Mehra, et al. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collid [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 7; 95 (7): 1445-1453.
- [16] Lopez-Reyes A, Martinez-Armenta C, Espinosa-Velazquez R, et al. NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 570251.
- [17] Sharma JR, Yadav UCS. COVID-19 severity in obese patients: Potential mechanisms and molecular targets for clinical intervention [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2021, 15 (2): 163-171.
- [18] Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28 (7): 1191-1194.
- [19] Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity [J]. *Obes Rev*, 2020, 21 (6).
- [20] Gathiram P, Mackraj I, Moodley J. The Renin-Angiotensin System, Hypertension, and SARS-CoV-2 Infection: a Review [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2021, 23 (4): 17.
- [21] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 [J]. *Circ Res*, 2020, 126 (10): 1456-1474.
- [22] 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): 498-499.
- [23] Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020.
- [24] Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 [J]. *Science*, 2020, 368 (6490): 473-474.
- [25] Wang J, Meng W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia [J]. *J Mol Cell Biol*, 2021, 12 (12): 958-962.
- [26] JoseRJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation [J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8 (6).
- [27] 冯金章, 刘锁红, 冯俊芳, 等. 代谢综合征的病因及防治研究进展 [J]. *内蒙古民族大学学报(自然科学版)*, 2020, 35 (Issue): 525-528.
- [28] Sohaip Kabashneh, Hammad Ali, Samer Alkassis. Multi-Organ Failure in a Patient With Diabetes due to COVID-19 With Clear Lungs [J]. *Cureus*, 2020; 12 (5): e8147.
- [29] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) [J]. *Mil Med Res*, 2020, 7 (1): 1-22.
- [30] Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, et al. COVID-19 and hypertension-evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22 (7): 1109-1119.

- [31] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020, 8 (6): 546-550.
- [32] Armitage R, Nellums LB. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5 (5).
- [33] Santini ZI, Jose PE, York Cornwell E, et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5 (1).
- [34] 王燕. “互联网+健康管理”模式对体检血脂异常人群院外健康生活方式的影响 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2020, 52 (08): 926-928.
- [35] Pavlov VA. The evolving obesity challenge: targeting the vagus nerve and the inflammatory reflex in the response [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 222: 107794.
- [36] Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships [J]. *Obes Rev*, 2020, 21 (11).
- [37] Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course [J]. *Endocrinology*, 2020, 161 (10).
- [38] Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, et al. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104906.
- [39] Pedrosa MA, Valenzuela R, Garrido-Gil P, et al. Experimental data using candesartan and captopril indicate no double-edged sword effect in COVID-19 [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135 (3): 465-481.
- [40] Johnson BS, Laloraya M. A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 54: 32-42.
- [41] Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, et al. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (5): 809-814.
- [42] 赵瑞, 肖暖. 健康中国背景下体医融合干预在慢性病管理中的应用 [J]. *医学信息*, 2021, 34 (04): 67-70.
- [43] Lim S, Bae JH, Kwon HS, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17 (1): 11-30.
- [44] Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020.
- [45] Stoian AP, Papanas N, Prazny M, et al. Incretin-Based Therapies Role in COVID-19 Era: Evolving Insights [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020, 25 (6): 494-496.
- [46] Jornayvaz FR, Assouline B, Pugin J, et al. Extremely high-dose insulin requirement in a diabetic patient with COVID-19: a case report [J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20 (1).
- [47] Schmidt NM, Wing PaC, Mckeating JA, et al. Cholesterol-modifying drugs in COVID-19 [J]. *Oxf Open Immunol*, 2020, 1 (1).