

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.022

综 述

二肽基肽酶-4 抑制剂与感染 SARS-CoV-2 糖尿病患者的相关性研究进展

杨海珍,何鑫综述 胡克审校

基金项目:国家重点研发计划新型冠状病毒肺炎疫情应急项目(2020YFC0845100);武汉市新冠病毒肺炎疫情应急科技攻关专项项目(2020020101010005)

作者单位:430060 武汉大学人民医院呼吸与危重症医学二科

通信作者:胡克,E-mail:hukejx@163.com

【摘要】 二肽基肽酶-4(DPP-4)在多种免疫细胞中表达并参与免疫功能的调节,且与严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)的刺突受体结合区高度亲和,因此,SARS-CoV-2 可通过 DPP-4 作为功能性受体而进入宿主体内。二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4is)具有抗炎作用,可减轻细胞因子风暴和减缓病情进展而有益于机体。DPP-4is 因良好的有效性和安全性在 2 型糖尿病(T2DM)的治疗中占有重要地位。文章对感染 SARS-CoV-2 的糖尿病患者使用 DPP-4is 与临床预后相关性的研究进展进行综述。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;糖尿病,2 型;二肽基肽酶-4 抑制剂;严重急性呼吸综合征冠状病毒 2;治疗

【中图分类号】 R563.1⁺9;R587.1 **【文献标识码】** A

Research progress on the correlation between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and SARS-CoV-2 diabetic patients

Yang Haizhen, He Xin, Hu Ke. Department II of Respiratory and Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Hu Ke, E-mail: hukejx@163.com

Funding program: National Key R & D Plan Novel Coronavirus Pneumonia Epidemic Emergency Project (2020YFC0845100); Wuhan City Novel Coronavirus-19 Epidemic Emergency Special Project for Tackling Key Scientific and Technological Problem (2020020101010005)

【Abstract】 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) is expressed in a variety of immune cells and is involved in the regulation of immune function, and has a high affinity for the spike receptor binding region of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). And, therefore, SARS-CoV-2 can enter the host through DPP 4 as a functional receptor. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4is) have anti-inflammatory properties that can benefit the body by reducing cytokine storm and slowing disease progression. DPP-4is occupies an important position in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) due to its favorable efficacy and safety profile. This article reviews the research progress on the relationship between the use of DPP 4is and clinical prognosis in diabetic patients infected with SARS-CoV-2.

【Key words】 COVID-19; Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Treatment

研究发现,合并糖尿病尤其是 2 型糖尿病(T2DM)是新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者病情加重的重要危险因素之一^[1],因此,对于不同降糖药物在机体感染 SARS-CoV-2 后不同临床结局的影响已越来越受到关注,有研究分析了二甲双胍及钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂对这些患者预后的影响、可能的利与弊等^[2]。近来发现二肽基肽酶-4(DPP-4)在 SARS-CoV-2 病毒进入体细胞内的过程中起重要作用,而二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4is)广泛应用于 T2DM 的治疗中,且安全性良好,因此对于 DPP-4is 与 COVID-19 预后的相关性同样受到高度重视^[3]。

本文旨在介绍有关 DPP-4is 对 COVID-19 临床结局影响的研究进展,尤其是与 T2DM 患者合并 COVID-19 的相关性。

1 DPP-4 及 DPP-4is 概述

1.1 DPP-4 及 DPP-4is 对免疫的作用 DPP-4 最初被称为“T 细胞抗原 CD26”,是一种能与宿主细胞相结合的多功能、可溶性丝氨酸蛋白酶,已发现在淋巴细胞、脂肪细胞及其他多种细胞有大量表达,包括肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞;同时,广泛表达于多种类型的免疫细胞,包括 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、巨噬细胞等,并参与其功能

的调节。研究表明,除具有催化活性外,DPP-4/CD26 也与 T 细胞信号转导过程有关,通过与腺苷脱氨酶(ADA)、小凹蛋白-1(caveolin-1)、CD45、甘露-6 磷酸/胰岛素生长因子-II 受体(M6P/IGF II-R)等细胞蛋白相互作用联合刺激参与 T 细胞活化,产生控制免疫应答的细胞内信号^[4]。同时,研究结果也表明,CD26 在与其他因素共激活 T 细胞的作用中,DPP-4 的催化活性不是必需的^[5]。DPP-4 也可以可溶性形式存在于血浆和体液中^[6]。研究发现,可溶性 DPP-4 可增加促炎细胞因子如 IL-6、IL-8 的分泌,2 种细胞因子在肺损伤中发挥关键作用^[7]。DPP-4is 主要通过影响活化 B 细胞核因子- κ 轻链增强子(NF- κ B)信号通路来减轻炎症反应程度,有研究证实,该类药物在 T2DM 患者中具有快速强效的抗炎作用^[8]。因此,DPP-4 不仅在维持机体葡萄糖的稳态中起关键作用,而且在炎症反应和免疫反应中也起重要作用。基于此,推测 DPP-4/CD26 参与了多种免疫性/炎性疾病,而 DPP-4is 通过修饰多种免疫调节底物的生物活性而稳定内环境或治疗疾病^[5]。

1.2 DPP-4 及 DPP-4is 对炎症反应的作用 由于 DPP-4/CD26 参与调节 T 细胞活性,曾认为 DPP-4is 可能因损害细胞免疫功能而增加发生呼吸道感染的风险^[5]。然而,在临床实践中常规使用 DPP-4is 并不影响机体的固有免疫及适应性免疫。不过有研究显示,与其他降糖药物使用者相比,DPP-4is 使用者报道的感染数量增加,特别是上呼吸道感染病例^[9];但另一项大型前瞻性研究并没有发现 DPP-4is 存在感染风险增加的证据^[10]。有研究表明,DPP-4is 可增加鼻炎、咽炎及尿路感染的风险,但不增加呼吸道感染的风险^[11]。在 COVID-19 大流行前夕发表的 2 项观察性研究和对 41 项随机对照性研究进行的荟萃分析显示,DPP-4is 并不增加发生肺炎的风险性^[12]。总之,就普通细菌性肺炎的风险性而言,常规使用 DPP-4is 是安全的。

在 2013 年,DPP-4 被欧洲人类冠状病毒伊拉斯姆斯医学中心确定为中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒的功能性受体,其基因型与 SARS-CoV-2 相类似。研究发现,DPP-4 的自然突变并不利于 MERS-CoV 进入宿主细胞,反之可能有助于改善 MERS 感染患者的病情发展^[13]。为进一步评价 DPP-4 与 MERS 临床经过的相关性,研究者通过免疫学方法研究了 DPP-4 在机体内的分布,结果发现,在人体呼吸道 DPP-4 的免疫反应性定位于免疫细胞、内皮细胞、肺泡细胞、胸膜间皮和淋巴管^[14]。值得注意的是,在一项有关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)小鼠模型的研究中,DPP-4is 可通过抑制促炎细胞因子白介素-1b、肿瘤坏死因子- α 和白介素-6,而减轻肺损伤等组织学变化,但这种来自动物实验的发现尚未在人体中得到证实^[15]。

2 DDP-4 及 DDP-4is 与糖尿病的关系和作用

葡萄糖稳态依赖于多种激素的相互作用,包括胰岛素、胰高血糖素和肠促胰岛素激素等。小肠内存在营养物质时,肠内分泌细胞会释放肠促胰岛素激素,主要是胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性胰岛素性多肽(GIP)。这些激素以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌,同时抑制胰高血糖素分泌,从而促进血糖调节。DDP-4 广泛表达于多种组织中,其功能虽尚未完全了解,但其在葡萄糖和胰岛素代谢中有重要作用。

GLP-1 和 GIP 被循环中的 DPP-4 快速代谢并失活^[16],最终导致胰岛素分泌减少。DDP-4is 可快速特异性抑制 DPP-4 活性,从而阻断 GLP-1 和 GIP 的分解,增加活性肠促胰岛素的水平,最终使胰岛素分泌增加和血糖水平降低。由于这种特性,DDP-4is 被用于治疗 T2DM,这也是临床上控制血糖的良好选择,在许多国家逐渐取代磺脲类药物^[17]。这一趋势的原因是,DDP-4is 除了对餐后血糖控制有积极作用外,对 T2DM 患者的体质量、血压、餐后血脂、氧化应激和内皮功能也有积极作用^[18],且血糖变化幅度小,发生低血糖的风险性低,具有良好的安全性,尤其是住院患者。

3 SARS-CoV-2 对糖代谢的影响机制

COVID-19 与糖尿病之间存在双向关系。一方面,糖尿病与严重的 COVID-19 风险增加有关;另一方面,COVID-19 本身会扰乱葡萄糖稳态,并可能发展为糖尿病^[19]。长期以来病毒感染被认为是引发糖尿病的潜在环境因素。研究表明,SARS-CoV-1 与 β 细胞破坏和 1 型糖尿病的触发有关^[20]。来自德国和我国的病毒学数据揭示了 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV-1 感染之间的重要共性,并证明 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV-1 均通过血管紧张素转换酶 2(ACE2)进入宿主细胞^[21]。一方面,ACE2 可裂解血管紧张素 II(Ang-II),当 SARS-CoV-2 与 ACE2 结合后,ACE2 与病毒复合物一起被内吞,降低了 ACE2 在细胞表面的表达,导致 Ang-II 积累和局部肾素-血管紧张素系统(RAS)激活;另一方面,Ang-II 不仅可通过 Ang-I 型受体促进血管收缩,还可促进炎症反应的发生,甚至可能导致急性肺损伤、细胞因子风暴。目前尚不清楚 COVID-19 引发的糖尿病表型是典型的 1 型还是 2 型,其糖代谢改变是短暂的还是持续的^[19]。一些暴露于 SARS-CoV-2 的新发糖尿病患者,可能由于细胞因子风暴及 SARS-CoV-2 向胰腺 β 细胞的趋向性而增加胰岛素抵抗和胰岛素分泌减少,进而引起了血糖升高^[22]。这可能由于 RAS 的激活和宿主对 COVID-19 的炎症反应所致。

4 DDP-4 及 DDP-4is 与 SARS-CoV-2 及 COVID-19 的关系和作用

4.1 来自生物信息学的研究发现 研究者利用生物信息学方法来预测人体细胞与病毒蛋白相互作用及基于晶体结构蛋白对接的结果显示,人类 DPP-4 与 SARS-CoV-2 的刺突受体结合区域具有高度的亲和力,并据此提出假设,即 SARS-CoV-2 能通过 DPP-4 酶作为功能性受体进入宿主细胞^[23]。将 SARS-CoV-2 主要蛋白酶的三维结构与包括 DPP-4 在内的多种蛋白酶的三维结构进行对比,发现尽管预测结果需要进一步评估,但仍提示 DPP-4is 具有抗病毒作用,并可用来治疗合并 COVID-19 的糖尿病患者。然而,另一项研究并未证明 SARS-CoV-2 能与 DPP-4 结合,而是发现 β 冠状病毒除与公认的 ACE2 结合外,还能够通过一种未知的受体进入人体细胞^[24]。目前大部分研究认为,相对于 DPP-4,膜结合 ACE2 是 COVID-19 进入宿主免疫细胞的主要结合位点,而 COVID-19 患者血液中可溶性 DPP-4 水平下降这一现象,提示 ACE2 和 DPP-4 酶在 COVID-19 发病过程中起着调节作用^[25]。另有研究者进一步提出假设:由于 DPP-4is 能靶向作用于宿主细胞与病毒的结合位点,因此使用 DPP-4is 或

许可降低机体在暴露病毒后的 COVID-19 严重程度^[3]。但对这一假设尚存在一定争议。

4.2 DPP-4is 对 COVID-19 作用的相关机制 具有抗炎特性的抗糖尿病药物一直被认为是 COVID-19 时期“充满希望的药物”,已知 DPP-4is 因其较强的抗炎作用而对心血管系统和肾脏功能具有保护作用^[26]。对 16 项研究进行的荟萃分析结果发现,与安慰剂相比,DPP-4is 治疗可显著降低炎症生物标志物 C 反应蛋白(CRP)的水平^[27]。Solerte 等^[28]分析了 DPP-4is 对因 COVID-19 而住院的 2 型糖尿病患者的生化结果,结果提示 DPP-4is 治疗组患者的 IL-6、降钙素原和 CRP 等炎症参数较基线降低。由于炎症反应过程在 COVID-19 患者异常活跃,加重疾病严重程度,促进 SARS-CoV-2 感染患者发生急性呼吸窘迫综合征和凝血功能障碍,因此,DPP-4is 可能有利于阻断导致细胞因子风暴的通路。

另一方面,由于 DPP-4 是一种作用范围广泛的多功能蛋白,不仅仅限于作为蛋白水解酶的作用,因此当其受到抑制后对机体的影响可能也是多方面的。应当指出的是,当前对于 COVID-19 的致病过程已有较好的了解,确定了多种危险因素和保护性因素^[29],但对 DPP-4is 在感染 SARS-CoV-2 的 2 型糖尿病患者临床结局有何影响方面尚未完全阐明^[3],尚待随机对照研究获得可靠结果之后,方能进一步明确其地位。

4.3 COVID-19 期间有关 DPP-4is 的观察性研究 分布于人体呼吸道的 DPP-4 可能会促进病毒进入呼吸系统,并导致机体发生 COVID-19,促进细胞因子风暴和免疫病理的进展,乃至发生 ARDS。因此,至少在理论上,将 DPP-4is 应用于感染 SARS-CoV-2 的 2 型糖尿病患者,可能减少进入呼吸道的病毒及其复制量,并减轻患者在发生 COVID-19 后的肺部细胞因子风暴和炎症反应程度^[30]。基于这一假设,已经报道了多项回顾性临床观察研究^[28,31-32],分析了 DPP-4is 对因 COVID-19 而住院的 2 型糖尿病患者临床结局的影响,但不同的研究结果之间差异较大,患者需要入住 ICU 的风险比(HR)为 0.36~1.81。同样,这些研究也分析了 DPP-4is 对住院患者病死率的影响,不同结果之间的异质性也很明显,风险比为 0.13~1.48。事实上,对于这些研究之间存在较大异质性的原因并没有进行较好的解释;而且,大多数研究并不是专门针对假设而设计的。如在法国进行的冠状病毒 SARS-CoV-2 和糖尿病终点研究即 CORONADO 研究^[32],接受 DPP-4is 治疗的糖尿病患者数量很有限,因此,这也降低了研究结果的可信度,因为样本量小的研究结果使统计效能下降。而另一项招募的患者数量更大、旨在专门评估 DPP-4is 对预后影响的病例对照性研究^[28],所获得结果则更具有说服力。与未使用者相比较,DPP-4is 使用者需要入住 ICU 的风险比及发生死亡的风险比均更低,前者 HR 为 0.51(95% 置信区间 0.27~0.95, $P=0.03$),后者 HR 为 0.44(95% 置信区间 0.29~0.66, $P=0.0001$)。

应当指出的是,现有的研究资料均存在较大的局限性。首先,选择性偏倚和多种混杂因素影响了所得结果。因为现有的关于感染 SARS-CoV-2 的 T2DM 患者的预后大多来自回顾性观察性研究,这种回顾性研究有其本身固有的缺陷;此外,在无随

机化的情况下,无法避免选择性偏差;不同种类降糖药物的适应证和禁忌证不同也影响所得结果;而且,DPP-4is 使用者与未使用者的临床特征可能存在差异,包括年龄、肾功能、已确定的心血管疾病等,甚至这些因素带来的影响可能独立于 DPP-4is 本身带来的影响进而影响预后^[30]。其次,患者住院期间血糖控制水平可能影响合并 COVID-19 的 T2DM 患者的预后^[1];但迄今已发表的有关 DPP-4is 与预后相关性的研究中,并没有对住院期间血糖控制水平进行分析和排除;甚至对于入院前使用的 DPP-4is 是否在住院期间仍然维持使用也不清楚。最后,由于这些研究本身的局限性,国外已经有学者对此进行了讨论和点评^[33],并认为当前客观的看法是使用 DPP-4is 仅可能在理论上降低 COVID-19 相关病死率,现有的证据并不足以证实二者之间存在因果关系;而西格列汀等 DPP-4is 对发生 COVID-19 的 T2DM 患者有着潜在的益处,需要得到良好设计、高质量的前瞻、随机、对照性研究的证实。

5 当前临床实践推荐

为证实 DPP-4is 治疗可能影响 T2DM 患者发生 COVID-19 后的病情变化这一假设,一项在意大利完成、包括 3 818 例重症 COVID-19 患者的研究发现,尽管意大利不同地区使用 DPP-4is 存在明显的差异,但这种差异与糖尿病患者感染 COVID-19 后的病死率并不相关^[34]。因此,这一发现并不支持 DPP-4is 对 COVID-19 的发生和病情进展可能产生影响。由于 COVID-19 是一种有着诸多未知和不确定因素的新型病毒导致的感染,至今对其研究的深度仍然有限,因此,专家建议对病情严重的 COVID-19 糖尿病患者应遵循经典的糖尿病治疗策略^[35]。而且,在大流行期间强调对 COVID-19 患者进行良好控制血糖的重要性,甚至有学者提出优化血糖控制可能减轻病情和降低感染 COVID-19 的风险性^[1]。此外,在一般情况下,对于有着 T2DM 的 SARS-CoV-2 无症状感染者或非重症 COVID-19 患者,不建议预防性停用降糖药物。另一方面,即使与胰岛素联合使用,DPP-4is 也不增加发生低血糖的风险性,而且对肾功能的影响也不大。在当前,并没有令人信服的证据建议轻、中度 COVID-19 住院患者应停用 DPP-4is,也即建议非重症患者应继续使用。

6 小结

尽管近来有报道认为,DPP-4is 有益于降低 COVID-19 合并糖尿病患者的病死率^[28],但在总体上支持 DPP-4is 能够改善暴露 SARS-CoV-2 的 T2DM 患者预后的证据仍不充足。对于 DPP-4is 在这些新发糖尿病患者中的有效性和安全性并未得到充分的证实。此外,DPP-4is 对病情危重的 COVID-19 患者的治疗作用可能有限,不少需要入住 ICU 的重症患者无法继续使用这类药物,且即使有必要使用降糖药物也应首先采用胰岛素替代治疗。

总之,鉴于 DPP-4 参与免疫和炎症反应等诸多生物学过程,因此有理由认为 DPP-4is 可能改善感染 SARS-CoV-2 糖尿病患者的预后,但现有的研究尚不足以确切地回答 DPP-4is 对 COVID-19 糖尿病患者预后的影响。此外,除危重患者外,无证据表明 COVID-19 糖尿病患者需要停用 DPP-4is。当然,这些结

论仍有待于前瞻、随机、对照性研究所得结果的证实。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Scheen AJ. SGLT2 inhibition during the COVID-19 epidemic: Friend or foe[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(5): 343-344. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.06.003.
- [3] Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108125. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108125.
- [4] Wagner L, Klemann C, Stephan M, et al. Unravelling the immunological roles of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) activity and/or structure homologue (DASH) proteins [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 184(3): 265-283. DOI: 10.1111/cei.12757.
- [5] Deacon CF. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 80. DOI: 10.3389/fendo.2019.00080.
- [6] Shao S, Xu Q, Yu X, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209: 107503. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107503.
- [7] Bozza FA, Salluh JJ, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis [J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R49. DOI: 10.1186/cc5783.
- [8] Makdissi A, Ghanim H, Vora M, et al. Sitagliptin exerts an anti-inflammatory action [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 3333-3341. DOI: 10.1210/jc.2012-1544.
- [9] Willemsen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 369-374. DOI: 10.2337/dc10-1771.
- [10] Scheen AJ. The safety of gliptins: updated data in 2018 [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(4): 387-405. DOI: 10.1080/14740338.2018.1444027.
- [11] Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2007, 298(2): 194-206. DOI: 10.1001/jama.298.2.194.
- [12] Morieri ML, Bonora BM, Longato E, et al. Exposure to dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors and the risk of pneumonia among people with type 2 diabetes: Retrospective cohort study and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(10): 1925-1934. DOI: 10.1111/dom.14142.
- [13] Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 155-168. DOI: 10.1080/22221751.2020.1713705.
- [14] Meyerholz DK, Lambert AM, McCray PB Jr. Dipeptidyl peptidase 4 distribution in the human respiratory tract: Implications for the middle east respiratory syndrome [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1): 78-86. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.09.014.
- [15] Kawasaki T, Chen W, Htwe YM, et al. DPP4 inhibition by sitagliptin attenuates LPS-induced lung injury in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(5): L834-L845. DOI: 10.1152/ajplung.00031.2018.
- [16] Vahl TP, Paty BW, Fuller BD, et al. Effects of GLP-1-(7-36)NH₂, GLP-1-(7-37), and GLP-1-(9-36)NH₂ on intravenous glucose tolerance and glucose-induced insulin secretion in healthy humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1772-1779. DOI: 10.1210/jc.2002-021479.
- [17] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2018 executive summary [J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(1): 91-120. DOI: 10.4158/CS-2017-0153.
- [18] Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies [J]. *Circ Res*, 2014, 114(11): 1788-1803. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301958.
- [19] Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-onset diabetes in COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 789-790. DOI: 10.1056/NEJM2018688.
- [20] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47(3): 193-199. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
- [21] Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [J]. *Science*, 2020, 367(6485): 1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
- [22] Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, et al. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2021, 47(2): 101204. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.10.002.
- [23] Vankadari N, Wilce JA. Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 601-604. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565.
- [24] Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 562-569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- [25] Schlicht K, Rohmann N, Geisler C, et al. Circulating levels of soluble Dipeptidylpeptidase-4 are reduced in human subjects hospitalized for severe COVID-19 infections [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44(11): 2335-2338. DOI: 10.1038/s41366-020-00689-y.
- [26] Tomovic K, Lazarevic J, Kocic G, et al. Mechanisms and pathways of anti-inflammatory activity of DPP-4 inhibitors in cardiovascular and renal protection [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(1): 404-422. DOI: 10.1002/med.21513.
- [27] Liu X, Men P, Wang B, et al. Effect of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors on C-reactive protein in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 144. DOI: 10.1186/s12944-019-1086-4.
- [28] Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, 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. (下转 1116 页)

- clinical assessment[J]. *Neurology*, 2015, 84 (13): 1379-1381. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000001425.
- [9] Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27 (6): 489-495. DOI: 10. 1097/CCO. 0000000000000222.
- [10] Olmez OF, Kinikoglu O, Yilmaz NH, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic neurological syndrome: Initial symptom of breast cancer with HER2 overexpression and treatment by dual HER2 blockade[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25 (6): 1526-1530. DOI: 10. 1177/1078155218792672.
- [11] Tazi R, Salimi Z, Fadili H, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic neurological syndrome revealing breast cancer: A case report[J]. *Cureus*, 2022, 14 (1): e21106. DOI: 10. 7759/cureus. 21106.
- [12] 王婷婷, 韩敬哲, 曹端华, 等. 亚急性小脑变性误诊为小脑型桥本脑病一例[J]. *中国医师进修杂志*, 2017, 40 (12): 1134-1135. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4904. 2017. 12. 021.
- [13] Sun X, Tan J, Sun H, et al. Anti-SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome[J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16 (4): 530-546. DOI: 10. 3988/jcn. 2020. 16. 4. 530.
- [14] Sena G, Gallo G, Vescio G, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic ophthalmoplegia-ataxia syndrome in a woman with breast cancer: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14 (1): 67. DOI: 10. 1186/s13256-020-02410-z.
- [15] Bekircan-Kurt CE, Temucin C, Elibol B. Jaw clenching in anti-Ri-antibody-associated paraneoplastic syndrome[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19 (1): 132-133. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2012. 05. 013.
- [16] 张磊, 于会艳, 王湘, 等. 胸腺瘤伴 Ri 抗体阳性的强直和肌阵挛的进行性脑脊髓炎 1 例[J]. *中国临床案例成果数据库*, 2022, 4 (1): E03059. DOI: 10. 3760/cma. j. cmcr. 2022. e03059.
- [17] 于涛, 王华. 抗 Ri 抗体阳性眼阵挛-肌阵挛综合征一例[J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25 (11): 879-880. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2018. 11. 018.
- [18] Di Schino C, Nunzi M, Colosimo C. Subacute axial parkinsonism associated with anti-Riantibodies[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42 (3): 1155-1156. DOI: 10. 1007/s10072-020-04685-y.
- [19] Takkar A, Mehta S, Gupta N, et al. Anti- Ri antibody associated progressive supranuclear palsy like presentation in a patient with breast carcinoma[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 347: 577345. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2020. 577345.
- [20] 时丽丽, 王金玲, 刘霞, 等. 抗 Yo 抗体阳性的帕金森综合征 1 例报道及文献复习[J]. *检验医学*, 2021, 36 (7): 776-778. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8640. 2021. 07. 023.
- [21] Tomar LR, Agarwal U, Shah DJ, et al. Jaw dystonia and myelopathy: Paraneoplastic manifestations of breast malignancy with anti-Ri/ANNA-2 antibody[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2021, 24 (5): 826-828. DOI: 10. 4103/aian. AIAN_920_20.
- [22] Testud B, Brun G, Kaphan E, et al. Distinctive MRI features of paraneoplastic encephalitis with anti-Ri antibodies[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177 (3): 315-317. DOI: 10. 1016/j. neurol. 2020. 05. 009.
- [23] Said S, Cooper CJ, Reyna E, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis, an uncommon presentation of a common cancer; Case report and discussion[J]. *Am J Case Rep*, 2013, 14: 391-394. DOI: 10. 12659/AJCR. 889560.
- [24] Simard C, Vogrig A, Joubert B, et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7 (3): e699. DOI: 10. 1212/NXI. 0000000000000699.
- [25] 邱占东, 刘峥, 李大伟, 等. 多重抗神经元抗体阳性的神经系统副肿瘤综合征临床分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27 (4): 261-265. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2963. 2020. 04. 003.
- [26] Murphy BL, Zalewski NL, Degnim AC, et al. Breast cancer-related paraneoplastic neurologic disease[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167 (3): 771-778. DOI: 10. 1007/s10549-017-4566-0.
- [27] Murphy BL, Zalewski NL, Degnim AC, et al. Breast cancer-related paraneoplastic neurologic disease[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167 (3): 771-778. DOI: 10. 1007/s10549-017-4566-0.
- [28] Wu X, Wang H, Xu G, et al. Anti-CV2 autoimmune encephalitis with Parkinson-like symptoms and bilateral leukoencephalopathy-A Case Report[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1064. DOI: 10. 3389/fneur. 2019. 01064.

(收稿日期: 2022 - 05 - 17)

(上接 1112 页)

- [29] Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46 (4): 265-271. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2020. 05. 008.
- [30] Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations[J]. *Diabetes Metab*, 2021, 47 (2): 101213. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2020. 11. 005.
- [31] Chen Y, 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.
- [32] Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study[J]. *Diabetologia*, 2020, 63 (8): 1500-1515. DOI: 10. 1007/s00125-020-05180-x.
- [33] Nauck MA, Meier JJ. Reduced COVID-19 mortality with sitagliptin treatment? Weighing the dissemination of potentially lifesaving findings against the assurance of high scientific standards[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (12): 2906-2909. DOI: 10. 2337/dci20-0062.
- [34] Strollo R, Maddaloni E, Dauriz M, et al. Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171: 108444. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108444.
- [35] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (6): 546-550. DOI: 10. 1016/S2213-8587(20)30152-2.

(收稿日期: 2022 - 05 - 31)