

■直击·新冠肺炎

# “糖”太多，新冠肺炎治疗更麻烦

首次证明新冠肺炎合并Ⅱ型糖尿病患者血糖控制好,预后会更好

■本报见习记者 辛雨

近日，武汉大学人民医院心血管内科教授李红良在《细胞代谢》发表研究成果,表明Ⅱ型糖尿病患者感染新冠病毒 / 罹患新冠肺炎预后不良的风险更高，并在全球范围内首次证明，如果新冠肺炎合并Ⅱ型糖尿病患者进行治疗中血糖控制好，他们的预后会明显好于血糖控制较差的患者。

李红良表示，该研究不仅为新冠肺炎合并糖尿病患者改善血糖控制和预后提供了重要临床证据，也对普通糖尿病患者及大众有警示作用。

### 对抗新冠肺炎的“红线”

数据显示，全球Ⅱ型糖尿病患者人数已超 5 亿。当新冠肺炎与Ⅱ型糖尿病“相遇”，结局是否更差？

为此，李红良研究团队对湖北省 19 家医院 7337 例确诊新冠肺炎病例进行了回顾性纵向多中心研究，其中 952 人是Ⅱ型糖尿病患者，6385 人无糖尿病。在这些糖尿病患者中，有 282 人的血糖控制状况良好，另 528 人血糖控制较差。

研究数据表明，患有Ⅱ型糖尿病的新冠肺炎住院患者需要的医疗干预更多，而即便接受了更多的干预措施，相比其他新冠肺炎患者，他们的死亡率和多器官损伤发生率也明显更高。

高血糖不利于控制脓毒症和炎症，会加重患者各种疾病发病率和死亡率，而过度严格的血糖控制可能会增加严重低血糖的风险，这也从另一方面导致死亡率增加。研究人员对所有患有Ⅱ型糖尿病的新冠肺炎患者的临床数据做了梳理，并系统分析了血糖控制与死亡之间可能存在的关联。

研究人员最终发现，在住院期间，与血糖控制在 3.9 ~ 10.0 mmol/L 范围内的新冠肺炎患者相比，血糖超过 10.0 mmol/L 的个体的死亡率显著降低。控制血糖良好的患者死亡率仅为 1.1%，而控制不良的患者死亡率高达 11%。同时，血糖控制良好的患者接受其他医疗干预（包括吸氧和 / 或插管）相对较少，出现并发症的概率也较低。

李红良表示，血糖控制在 3.9 ~ 10.0 mmol/L，是糖尿病患者有效对抗新冠肺炎的“红线”。

## 可生食鸡蛋来了，你是否「好这口儿」

■本报记者 张双虎

近日，某企业在上海举行新闻发布会，宣布引进“日本 38 年可生食鸡蛋标准”，至此，中国首个可生食级鲜鸡蛋企业标准落地。同时，中国首个“可生食鸡蛋研究院”揭牌成立。

发布会上，该企业负责人称，在沙门氏菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等 6 项指标上，均制定了高于我国现行《蛋与蛋制品的食品安全标准（GB2749）》的企业标准。目前，这种可生食鸡蛋已上市销售。

但几年前禽流感发生时，就有专家呼吁，为了安全起见，鸡蛋要煮熟了再吃，甚至连略欠火候的“溏心蛋”也不可取。理由是，鸡的生殖和排泄是同一通道，鸡蛋很容易受到污染。蛋生出来时表面会带细菌和寄生虫卵。虽然看上去比较光滑细腻，实际上蛋壳却遍布小孔，生吃鸡蛋容易将大肠杆菌和沙门氏菌带入体内，对健康造成影响，甚至引起食物中毒。

实际上，上世纪 80 年代，日本生食鸡蛋的安全问题频频发生，因此建立了可生食品质标准和全程管理体系，最终带动该国蛋品业达到“可生食鸡蛋标准”。

据了解，该标准是一个高技术含量的全程品质管理体系，涵盖种源蛋鸡检测、生物安全控制直至最后的鸡蛋检测。

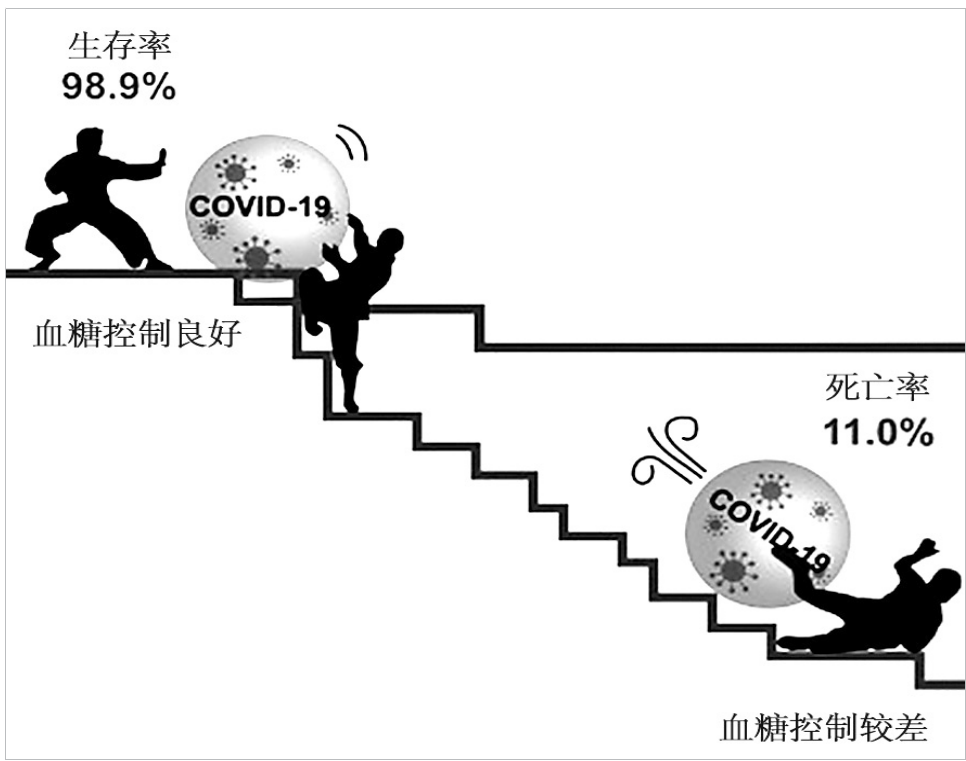
“这主要是为部分消费者多提供一种选择。”中国科学院院士、中国农业大学动物科技学院教授吴常信对《中国科学报》说，“从营养角度说，可生食鸡蛋和普通鸡蛋没什么区别。”

在日本、韩国，的确有生食鸡蛋的饮食习惯。吴常信认为，这首先对蛋鸡的饲养卫生要求比较高。其次，鸡蛋生出来后，还要进行消毒处理，除去表面污染。此外，生食鸡蛋对储运、保鲜都有特殊的要求，这会增加很多额外的费用，但营养上两者并没有什么区别，“把钱花在这上面不值得”。

“从卫生防疫和保障人民健康的角度来看，我们不建议吃生鸡蛋。”吴常信说。

“好处是比吃熟鸡蛋节省加工时间和能源。”北京中医药大学附属东直门医院主任医师李蕴如表示，鸡蛋中含有 B 族维生素，熟食会造成一定的损失，但生鸡蛋是一种半流质样胶状物，在胃肠道停留时间很短，生鸡蛋中大部分蛋白质和其他营养素可能会由于消化吸收不完全而造成浪费。

中国作为世界最大的蛋品生产与消费国，市场规模高达 3000 亿元。消费者对鸡蛋品质的需求也越来越高。世界家禽学会理事朱庆说：“可生食鸡蛋的出现不是提倡吃生鸡蛋，它代表更高品质的标准，可生食鸡蛋标准的引进和落地必将推动我们国家蛋品的转型升级。”



### “少些完美”才会“多些自由”

大部分Ⅱ型糖尿病患者同时患有高血压、慢性肾病、心脑血管疾病等基础疾病。研究人员在比较血糖控制水平对合并有Ⅱ型糖尿病的新冠肺炎患者结局影响时，特意对这些基础疾病的影响进行了统计学分析的校正。

“我们要尽量保证组间的基线资料、新冠肺炎的严重程度及糖尿病严重程度是可比，而各种共患疾病是反映糖尿病严重程度的重要指标。因此，我们在进行这一亚组比较时校正了以上基础共患疾病的潜在影响。”李红良表示，这样才能尽可能客观地评价血糖波动对新冠肺炎患者结局的影响。

中国医学科学院阜外医院内分泌与心血管病诊治中心主任李光伟认为，就临床现实情况而言，研究结果确实会受到并发症的干

扰，因此在研究分析中校正基础疾病对研究的干扰是具有严谨科学态度的表现，使研究结果更可信。

值得称赞的是，该研究是在紧急形势下完成的，需要对新冠肺炎患者的海量临床数据进行整理。李红良坦言：“很多数据并没有想象的那么完整和清晰。”

例如在此次纳入调查的病例中，有 872 名患者没有完整的电子病历档案，有病历档案的 142 名患者的血糖数据又不可用，这都需要在数据统计时予以标记。

新冠病毒是一种狡猾的病毒，它对人体机能的“侵略”是多样性的。此外，人体是复杂的。如何分析不同要素、变量之间的关联，也是大数据处理需要考量的。为此，研究团队依靠高效和准确的数据收集、注释、集成和挖掘能力，揭示了不同临床特征和新冠肺炎之间的联系。

## ■医者

# 周平红：小内镜 大乾坤

■本报记者 张思玮 黄辛

辗转三天三夜，王明（化名）在家人陪伴下，从辽宁农村老家来到复旦大学附属中山医院求医。

他是一位成骨不全症合并贲门失弛缓症患者，有严重的吞咽困难及食物反流，坐高不到 50 厘米，体重不足 50 斤，双腿因数不清的骨折而蜷曲萎缩，被称为“玻璃人”。

多年来，家人带着他奔走了多家医院，寻求救治方案，但由于身体情况特殊，一直没有医院敢轻易“动刀”。

“由于食物摄取困难，贲门失弛缓症患者会出现体重减轻、营养不良等症状，严重者甚至丧失劳动能力。况且，这位患者自身有成骨不全症，临床处理起来更为棘手。”复旦大学附属中山医院内镜中心主任周平红告诉《中国科学报》。

### 灵巧的“探头”

所谓的贲门失弛缓症是食管贲门部神经肌肉功能障碍所致的食管下端括约肌弛缓不全，食物无法顺利通过而滞留，从而逐渐导致食管张力、蠕动减低及食管扩张的疾病，发病率为十万分之一。

临床上，这种病症最有效疗法就是切断食管下段括约肌。过去，要切断食管下段括约肌唯有“开刀”一条路，虽然疗效确切，但创伤大、并发症多。

为此，周平红带领团队尝试在薄薄的食管壁上建立一条“隧道”，以治疗吞咽困难、食物反流的贲门失弛缓症。

周平红说，这种技术被称为 POEM 术（经口内镜下肌切开术），是将胃镜伸入食管黏膜下，通过特制器械建立黏膜下“通道”，直达食管下段括约肌并选择性切断，达到“无切口、微创伤”的治疗效果。

最后，仅用 25 分钟，周平红就在王明的食管“隧道”尽头找到了痉挛的环状肌，并顺利将其切开，贲门逐渐得到松弛。3 天后，王明顺利出院。

在周平红看来，内镜好比是医生的灵巧“探头”，具有直接观察病变、发现病变、处理病变的独特优势。“虽然内镜没有外科手术手术的锋利，但是它能免去传统手术给患者带来的痛苦，术后恢复快。”



周平红（右一）

“我们对胃肠道夹层肿瘤——黏膜下肿瘤的治疗，包括全层切除术等方面，领先欧美整整 10 年。”

### “领跑”全球内镜新标准

去年，该团队因“内镜微创治疗食管疾病技术体系的创建与推广”项目获得了国家科学技术进步奖二等奖。

采访中，他向记者讲述了一次记忆犹新的手术演示。那是在第九届意大利米兰国际消化内镜大会（IMAGE）上，屏幕一边是来自全球各地的数百位消化内镜专家，另一边是中山医院内镜中心的手术室，手术演示的内容是保胆取石。

患者是一位 54 岁的女性，胆囊结石，术前评估胆囊尚有收缩功能。“如果切除了胆囊器官，难免会对身体造成危害。”周平红通过胃镜下的微创技术，成功从患者嘴巴里取出两粒花生米大小的胆囊结石。“欧美国家极少实施此类手术，而我们中心近两年已经成功完成 46 例。”周平

红对此，李光伟提出，面对这种大规模暴发性疾病，与之相关的科研项目设置可能需要适当放宽入选范围。“有时候太严格了反而使研究在特殊条件下难以进行。科研完不成预定计划，则无法从中受益，会成为最大的遗憾。追求完美是科学家的‘洁癖’，但有时‘少些完美’，才会‘多些自由’。”

### 血糖控制是有力武器

研究结果显示，对于血糖高尤其是已达到糖尿病诊断标准的患者，高血糖会加速病情进展，甚至增加患者的死亡风险。

李光伟认为，该研究样本量较大，及时反映了糖尿病患者并发新冠肺炎的治疗和死亡情况，同时给出了适用于此类病人控制血糖的合理范围，对新冠肺炎合并Ⅱ型糖尿病患者的临床治疗提供了一个规范，这对今后临床上处理相关冠状病毒引起的严重肺部疾病具有良好的参考价值。

由此看来，控制好血糖是新冠肺炎患者治疗的有效辅助手段。李红良表示，理论上说，该研究结论对通过药物治疗达标和通过生活方式、饮食控制方式达标的患者都适用。

临床实践中，糖尿病患者血糖的管理是在优化生活方式的基础上，结合药物治疗加以实施的。因此，将血糖含量维持在稳定范围内是对抗新冠肺炎的有力“武器”。

感染新冠病毒 / 罹患新冠肺炎的糖尿病患者应如何良好控制血糖？李光伟表示，应视患者血糖高低水平而定。轻度高血糖患者可优先选用不会诱发低血糖的口服降糖药，每天只需服用一次；中度高血糖患者可同时采用上述口服药和基础胰岛素注射的方案；而重度高血糖患者则需每日多次胰岛素注射来控制血糖。总之，在新冠肺炎患者治疗中，尽量减少“打扰”，这样既有利于疾病缓解又能降低传染。

李光伟强调，对于住院的重症新冠肺炎患者来说，主要是通过药物方式控制血糖水平。“因为疾病的特殊原因，患者一般无法保证有规律的运动。为增强抵抗力，需要多进食、补充蛋白等营养素”。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

## ■新知

# 微创新方法有望高效治疗升主动脉根部夹层



景在平（左三）在临床科研试验中指导学生。

本报讯 近日，海军军医大学附属长海医院血管外科主任医师景在平团队研制出原创一体化瓣窗型腔内移植术，在将其进一步应用到治疗主动脉根部急性夹层动物模型中获得成功。相关研究成果发表于《美国心脏病学杂志》。

升主动脉根部夹层是最常见的主动脉夹层类型，约占 60%，表现为升主动脉管壁内膜破裂，血流撕裂管壁形成真假两腔。假腔累及了升主动脉近端、冠脉开口、主动脉瓣最为危重的主动脉夹层类型，可导致主动脉破裂、冠脉缺血致心梗、主动脉瓣急性大量返流致心衰等症。

目前，针对升主动脉根部夹层唯一有效的治疗方式为开胸、深低温、停循环、瓣膜及主动脉广泛置换等开放手术，但手术风险高、难度大，术后 ICU 治疗时间长，具有一定的并发症率和死亡率。

景在平在接受《中国科学报》采访时表示，临床上部分升主动脉根部夹层患者，由于高龄、体弱、合并脏器功能不全或缺血等原因，无法耐受传统开放性手术，从而得不到有效治疗。“这促使我们率先为这些急重症患者探索腔内微创治疗的新方法。”

此前，景在平团队已原创性提出把左心室流出道当作近端锚定区的新构想，并经体外实验研究证实可行，解决了近端锚定区的难题。因此，团队进一步采用心电门控 CT 血管造影，测量左心室流出道及主动脉根部动态形变，积累了一系列基础数据。

在此基础上，此次新发表的研究采用一体化微创置换了心脏主动脉瓣膜，并通过双开窗重构了双冠窦，从而在完全隔绝夹层的同时完好保证了双侧冠脉的血供。

“这是我们针对腔内微创治疗主动脉根部急性夹层的世界性难题率先作出的有效探索。”景在平告诉记者，这一新方法较传统开放手术的优势在于，无需开胸、体外循环和深低温，可一次性腔内修复破裂的升主动脉和心脏瓣膜，因此对患者全身的生理影响最低。

此外，该方法能在一手术中尽可能恢复所有被夹层累及而缺血的大脑、内脏和肢体血供，解决传统开放手术不能恢复远端内脏及肢体血供的难题，为高龄高危的升主动脉根部夹层患者提供新的微创腔内治疗策略。“这将极大缩短术后 ICU 治疗和整体恢复时间，最快恢复患者的社会家庭生活。”景在平说。

《美国心脏病学杂志》主编、世界心脏病联盟前主席 Valentin Fuster 对此评价：“这是治疗升主动脉根部夹层非常有潜力的微创新方法。”（辛雨）

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.054>

# 脂肽类天然产物生物合成获进展

本报讯 中国科学院南海海洋研究所热带海洋生物资源与生态重点实验室研究员张长生团队，在脂肽糖苷类抗生素 Totopotensamides (TPMs) 研究中取得新进展。相关研究近日发表在《ACS 化学生物学》上。

脂肽类天然产物是由非核糖体肽和聚酮杂合途径合成的一类抗生素，结构中既含有亲水性氨基酸单元，又含有疏水性脂肪链，表现出抗菌、抗肿瘤和抗病毒等多种生物活性。脂肽类化合物具有良好的成药性、发展潜力和应用前景。

TPM A 是从源自南海深海沉积物样品的链霉菌 *Streptomyces pactum* SCSIO 02999 中分离获得的一个脂肽糖苷类化合物，其结构中包含 6 个氨基酸（其中两个为非天然氨基酸）和一个含糖基化修饰的独特 17 碳脂肪链。

前期研究中，研究人员通过转录调控策略在深海链霉菌 SCSIO 02999 中原位激活了 TPM A 的生物合成基因簇，通过转录调控策略，敲除两个负调控基因（totR3/totR5）和超表达一个正调控基因（totR1），在所获得的工程菌中，实现了主产物 TPM A 的产量提高和一个磷酸化的新产物 TPM C 的分离鉴定；在糖基转移酶编码基因 TotG 的基因敲除突变株中获得了苷元 TPM B，证明了 TotG 负责在脂肪链上添加糖基。

后续研究发现，原位激活的 TPM A 高产工程菌在传代发酵过程中不稳定，极易退化，不利于进行 TPM A 生物合成研究。研究人员采用细菌人工染色体载体克隆表达策略，将 TPM A 基因簇在模式菌株 *S. lividans* TK64 中进行了异源表达，并通过调控基因工程和发酵条件优化，使 TPM A 的产量提高了约 6 倍，而且实现了稳定传代。TPM A 中含有一个非天然氨基酸（C1MeDPG），据推测来源于前体（DPG）。DPG 是一类非常重要的非天然氨基酸，是多种具有重要活性的脂肽类抗生素的结构单元。

研究人员通过 DPG 生物合成基因 totC1—totC4 的异源表达和氨基转移酶 TotC4 的体外生化实验，阐明了 DPG 的合成途径并确定了其绝对构型为 S 型；此外通过基因敲除实验证明 C1MeDPG 生物合成中两个后修饰酶基因（卤化酶基因和甲基转移酶基因）的功能，并通过中间体的水解进一步确定了 TPMs 中 DPG 结构单元的绝对构型为 S 型，从而采用多重手段从多个角度纠正了文献报道中的 R 构型。但卤化酶基因和甲基转移酶基因对所测试的小分子底物没有催化活性。进化树分析表明，卤化酶基因和甲基转移酶基因可能是在非核糖体肽组装线上对底物行使在线修饰功能。

据悉，该研究为脂肽类天然产物 TPM A 的应用和开发奠定了基础，为复杂天然产物绝对构型的确定提供了新方法和依据。（朱汉斌 张庆波）

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00997>