

DOI:10.13350/j.cjpb.250726

• 综述 •

糖尿病与流感病毒的相互作用及防治策略的研究进展*

曹彦¹,董美雯²,张冬娜³,张海洋⁴,吕思晔⁴,邢思慧⁴,陈锐¹,韩继成^{2**}(1. 长春中医药大学基础医学院,吉林长春 130117;2. 长春中医药大学中西医结合学院;
3. 长春中医药大学附属医院检验科;4. 长春中医药大学中医学院)

【摘要】 糖尿病是一种以血糖调节紊乱为特征的代谢性疾病,已成为世界上增长最快的慢性疾病之一。流感病毒是临床上常见的呼吸道感染性病原微生物之一。现有研究表明糖尿病患者在流感病毒感染后发生严重并发症的风险增加,如酮症酸中毒、心脏病及中风等。本文结合现有报道,总结了流感疫苗的接种、抗病毒药物、以及中医手段的介入对流感糖尿病患者的防治作用,以及流感病毒与糖尿病之间的相互影响及其作用机制,旨在为糖尿病患者流感的预防、临床治疗提供理论依据。

【关键词】 流感;糖尿病;致病机制;防治措施;综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)07-0946-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Jul.;20(07):946-951.]

Advances in research into diabetes mellitus-influenza virus interactions and strategies for disease prevention and control

CAO Yan¹, DONG Meiwen², ZHANG Dongna³, ZHANG Haiyang⁴, LV Siye⁴, XING Sihui⁴, CHEN Rui¹, HAN Jicheng² (1. *College of Basic Medical Sciences, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China*; 2. *College of Integrative Medicine, Changchun University of Chinese Medicine*; 3. *Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine*; 4. *College of Chinese Medicine, Changchun University of Chinese Medicine*)

【Abstract】 Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by disturbances in blood glucose regulation and has become one of the fastest growing chronic diseases in the world. Influenza virus is one of the common pathogenic microorganisms of respiratory tract infection in clinical practice. Existing studies have shown that diabetics are at increased risk of serious complications such as ketoacidosis, heart disease and stroke following influenza virus infection. This article summarizes the role of influenza vaccination, antiviral drugs and the intervention of traditional Chinese medicine means on the prevention and treatment of influenza diabetes patients, as well as the interaction between influenza virus and diabetes and its mechanism of action, aiming to provide theoretical basis for the prevention of influenza in diabetic patients and clinical treatment.

【Keywords】 influenza; diabetes mellitus; pathogenic mechanisms; preventive and therapeutic measures; review

*** 流行性感(简称流感)是一种传染性病毒性呼吸道疾病,甲型流感和乙型流感病毒(分别为 IAV 和 IBV)每年都会引起季节性大流行,导致全世界 300 万至 500 万例严重呼吸道疾病,29 万至 65 万例死亡。糖尿病是一种慢性代谢性疾病,其特征是血糖水平升高,随着时间的推移,会对心脏、血管、眼睛、肾脏和神经造成严重损害。糖尿病的主要病理机制是胰岛素产生缺陷或胰岛素作用不足。现有数据报道,2016 年有 160 万例死亡与糖尿病直接相关^[1]。此外,国际糖尿病联合会(IDF)估计,到 2030 年糖尿病患病率将达到 5.78 亿^[2]。现有报道表明,糖尿病患者感染流感后会加重糖尿病并发症的风险,增加死亡风险。因此,针对感染流感病毒的糖尿病患者的防治应引起广泛关注。糖尿病和流感是世界范围内备受关注的两大疾病,甚至可以把它们看作是一个危险的组合。最近有报告称因流感住院的成人中约有 30% 患有糖尿病^[3],流感增加糖尿病患者的心脏病发作和中风风险^[4]。感染流感病毒可能导致葡萄糖控制不佳,进而导致代谢并发症,如糖尿病酮症酸中毒^[5-6]。

反过来,糖尿病增加了流感感染的严重性,糖尿病患者感染流感病毒后的结局比非糖尿病患者更差,包括住院率、重症监护室入住率和死亡率更高^[7-8]。许多糖尿病患者还伴有肥胖等合并症,这会严重影响感染的严重程度^[9-10]。因此,深入研究糖尿病与流感的相互作用机制,制定针对糖尿病患者的抗流感策略,有利于减少重症率和死亡率,提高患者的生活质量。

1 流感病毒感染会加重(或引发)糖尿病及其并发症

1.1 流感病毒感染加重糖尿病及其并发症 大量证据表明,

* **【基金项目】** 吉林省教育厅科学技术研究项目(No. JJKH20241070KJ);吉林省中医药科技项目(No. 2024062, No. 2024257);吉林省科技发展计划项目(No. YDZJ202401001ZYTS)。

** **【通信作者】** 韩继成, E-mail: 373108406@qq.com

【作者简介】 曹彦(1983-),女,吉林人,博士研究生,副教授,研究方向:中医学。E-mail: 565295616@qq.com

流感感染可使血糖水平恶化,并增加糖尿病并发症^[11]。流感感染可触发心血管或脑血管疾病患者的急性并发症^[12-14],并增加糖尿病患者心脏病发作和中风风险^[4]。有研究报道 H1N1 会使急性糖尿病酮症酸中毒复杂化^[5]。作为一种与糖尿病相关的危及生命的疾病,急性糖尿病酮症酸中毒的临床特征是高水平的血清和尿液酮体。研究表明,机体感染 IAV 后,会导致肝脏中胰岛素信号减弱,进而增加游离脂肪酸的形成,游离脂肪酸会在肝脏中被氧化形成酮体^[11]。另有研究报告了与急性糖尿病酮症酸中毒相关的流感死亡^[15]。此外,糖尿病患者处在慢性炎症的状态,因循环功能障碍和内皮病导致的主动伤口愈合、修复和延迟凝血表型的丧失,炎症因子的过度表达、氧化还原反应物质的产生以及导致伤口愈合和愈合时间延长的内皮血管损伤所致^[16]。病例报告显示,在 2 型糖尿病急性糖尿病酮症酸中毒背景下感染 H1N1 流感病毒株的女性患者中,死亡可能是由于未能及时凝血而引起的^[17]。流感感染导致 2 型糖尿病患者感染肺炎增加近 7.4 倍,缺血性心脏病增加 1.6 倍,败血症增加约 5 倍^[18]。

1.2 流感病毒感染可能引发糖尿病 临床证据显示流感感染与 1 型糖尿病发病之间可能存在关联。1970 年的一项研究报道了流感流行后 1 型糖尿病发病数增多,酮症酸中毒的发生率提高^[19]。Nenna 等^[20]也报道了 2009 年的 H1N1 流感大流行是 1 型糖尿病发病增多的一个重要原因。在对罗马的儿童进行的研究中,他们观察到 H1N1 大流行感染后(2009 年 10 月至 2010 年 1 月)新诊断的 1 型糖尿病与前几年(2004-2005 年)相比有所增加。2010 年的一项病例研究报道了一名 37 岁男性在严重感染 H1N1 后立即发生急性胰腺炎^[21]。2012 年,中国有 1 例女性 H1N1 感染后发生糖尿病酮症酸中毒的报道^[15]。挪威在大流行性流感感染病例中发现,1 型糖尿病的发病风险增高 20%^[22]。Ruiz 等^[23]在 2009 年 6 月至 2014 年 12 月期间,对诊断为流感阳性的个体进行 1 型糖尿病长期风险观察。他报告称,在 30 岁以下的患者中,流感大流行(H1N1)后发生 1 型糖尿病的风险因素增高 20%。当流行病学证据揭示了流感与 1 型糖尿病之间的关联时,实验证据,包括动物模型,同样显示出这种关联。流感病毒的主要复制位点是呼吸道,但也有研究称,病毒可以在包括胰腺在内的内脏复制^[24]。Roman 等^[25]发现,在转基因小鼠中,流感病毒通过胰腺 β 细胞中血凝素的表达诱导胰腺炎和糖尿病。此外,有实验以火鸡为研究对象,发现流感病毒可引起胰腺组织损伤,从而导致糖尿病^[26]。利用常见的季节性人类流感毒株 H1N1 和 H3N2 进行的体外研究证实了流感病毒在人胰腺细胞系中的复制^[27]。2008 年,Sano 等^[28]发表了关于 B 型流感病毒感染后发生暴发性 1 型糖尿病的报告,这是第四份确诊病毒感染后发生的暴发性 1 型糖尿病的报告,也是第一份确诊 B 型流感病毒感染后发生的报告。

1.3 流感引发或加重糖尿病的机制 从之前的研究中发现 IAV 感染会引发广泛的肺水肿,并增加促炎细胞因子(IL-6、IFN- γ)的水平^[29]。另有研究发现,H1N1 能够在胰腺细胞中复制,并导致 CXCL10/IP-10、CCL5/RANTES、IFN- α 2、CCL27/CTAK、IL-2R α 和 β -NGF 等促炎标志物随之增加^[24]。上述这些促炎因子能够介导胰腺中的局部炎症,在病变中提供延长的免疫细胞活性的正反馈回路,可能导致胰腺细胞受损。

Ayari 等^[30]研究发现流感病毒感染可以通过抑制糖酵解和 TCA 循环来改变葡萄糖代谢,进而导致 2 型糖尿病的发生。有研究证实了 IAV 感染患者的肺和体外感染的原代人支气管上皮细胞中葡萄糖代谢升高^[31]。持续的高血糖会导致轴突远端的大量长期氧化应激、细胞因子反应增加和低氧应激,从而导致周围神经损伤^[32]。这也可能诱导神经元蛋白的晚期非酶糖基化,这是一种长期效应,导致 NF- κ B 介导的促炎途径的下游激活和促炎细胞因子的释放如 IL-6 和 TNF- α ^[33-34]。流感病毒降低葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的水平,导致病毒复制的增加,同时还通过降低氧化还原原谷胱甘肽的水平来触发氧化应激反应^[35]。促炎细胞因子以及促氧化细胞因子如 IL-1 β 通过 NADPH 氧化酶途径产生 ROS^[36]。数学模型显示,组织特异性 IL-1 β 水平较高会抑制胰腺 β 细胞增殖并引发 2 型糖尿病^[37]。流感病毒通过触发巨噬细胞中的 NLRP3 炎性小体途径诱导 IL-1 β 的分泌,从而导致 ROS 的产生^[38]。即使在病原体清除后,这种免疫特征的维持也可能在流感感染恢复的受试者中触发糖尿病的新发。两项小型回顾性队列研究也显示了流感感染对糖尿病发病的影响^[39,20]。

综上所述,流感病毒能够直接感染胰腺细胞,导致炎症细胞因子水平升高,从而导致胰岛中生成 ROS、引发炎症和自身免疫。流感病毒感染也会增加血糖水平并抑制糖酵解。通过增加 NADPH 氧化酶活性和 NLRP3 炎性小体形成改变的葡萄糖代谢,进而促进炎症。这些机制最终导致胰岛素抵抗和胰腺细胞死亡,从而导致糖尿病的新发。

2 糖尿病增加流感病毒感染的易感性和严重度

流感病毒感染的严重程度在很大程度上取决于受感染个体的免疫和健康状况。大多数季节性流感病毒感染为轻度和自限性呼吸道疾病,多数患者不寻求医疗护理。然而,流感可能会因并发症而加重,糖尿病与流感的恶化有关。有研究称,在流感流行期间,糖尿病患者的住院率是非糖尿病患者的 6 倍^[40]。糖尿病患者典型的呼吸道感染是由肺炎链球菌和流感病毒引起的^[41-42]。一项对 2009 年新发的 9.3 万例糖尿病患者 H1N1 病例的系统分析报告称,严重后遗症的患病率为 14.6%^[43]。来自加拿大的研究报告显示,在 2009 年 H1N1 感染期间,糖尿病患者的疾病严重程度和住院风险增加了三倍,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者入住 ICU 的比例高出 4 倍^[7]。Wilking 等^[8]2010 年在德国进行的一项研究也报道了糖尿病患者感染 2009 年流感毒株后死亡风险增加了一倍。

除了流行病学研究,在实验研究中也得出同样的结论。在体外实验中发现,肺上皮细胞暴露于升高的葡萄糖浓度显著增加了流感病毒感染和复制^[18],表明高血糖可能增加体内病毒复制。肺上皮-内皮共培养物的体外研究显示,在高血糖条件下,当受到甲型流感病毒感染时,屏障严重受损,同时促炎细胞因子(如 IL-6 和 IL-8)水平升高^[6]。

当糖尿病患者感染流感病毒时,高血糖、血脂异常、维生素 D 缺乏和高胰岛素血症等因素会加重 2 型糖尿病患者的流感相关并发症。高脂血症对先天免疫应答和适应性免疫具有有害影响,这两者都导致糖尿病患者受流感病毒感染的风险增加。特别是高血糖与 V 型 ATP 酶的积累有关,V 型 ATP 酶的积累增加了对流感的易感性,因为前者的亚基参与病毒复

制^[44]。持续暴露于 >25 mmol/L的葡萄糖会导致细胞增殖剂如N-钙粘蛋白的上调,炎性细胞因子水平升高如IL-1 α / β 和IL-6^[45]。有报道称,糖尿病患者对感染的免疫反应减弱,趋化性、吞噬功能和抗原呈递功能受损,导致T细胞功能和增殖缺陷,并导致疾病进展^[46-47]。糖尿病患者先天免疫缺陷与补体、细胞因子和高血糖有关。一项对86例患者进行的研究发现,26%的患者补体因子(C4)含量低,导致中性粒细胞功能低下和对细胞因子的反应不足^[48]。糖尿病患者的单核细胞和单核细胞的IL-1和IL-6的分泌降低,这是由于脂多糖(LPS)的刺激,脂多糖被吞噬作用激活^[49]。据报道,在高血糖状态下,中性粒细胞脱颗粒减少,补体激活受损,吞噬功能受损,导致呼吸道感染的加重,包括流感病毒感染^[50-52]。

在1型糖尿病中,有证据表明Th2细胞通过在局部分泌IL-10诱发NOD SCID小鼠的胰腺受损^[53]。研究还显示Th2也可通过延迟病毒清除和引起嗜酸性粒细胞增多而加重流感介导的肺部病变。在严重感染甲型H1N1流感大流行的患者中,有记录显示出现了严重的呼吸道并发症。其中Th1和Th17过度增殖导致分泌促炎细胞因子,如IFN- γ 、IL-8、IL-9、IL-13、IL-15、IL-6^[54]。通常认为,对1型糖尿病发病至关重要是抗原呈递能力而不是B细胞分泌自身反应性抗体的性质^[55]。B细胞受体对流感抗原亲和力的变化可能会导致对流感病毒产生有效免疫反应的整体变化。1型糖尿病患者的B细胞类型向成熟表型转换的频率较低^[56],免疫球蛋白类转换不足与CD4⁺T细胞介导的反应下降相关,导致对流感感染的免疫反应全面下降^[57]。在肥胖个体中,病毒感染引起全身性葡萄糖耐受不良,并通过IFN- γ 信号通路增加胰岛素抵抗,IFN- γ 信号通路是2型糖尿病的前体^[58]。由于促凋亡的BCL-2分子水平升高,Tregs的细胞凋亡水平也会升高,这被认为会进一步加剧糖尿病并发症^[59]。Tregs可调节IL-2信号的过度诱导,从而促进免疫细胞的分化,以遏制感染,而Tregs的凋亡则导致无法控制感染的进展^[60]。2型糖尿病患者已经显示出Treg和Th17群体的减少,这两者都在一定程度上调节代谢控制和抗病毒免疫^[61]。

3 糖尿病患者流感的防治策略

3.1 流感疫苗对糖尿病患者的安全性和收益 流感和糖尿病可以堪称是一对危险组合。流感是诱发和加重糖尿病及其并发症的危险因素,同时糖尿病患者更容易受到流感感染或是发展为重症患者。疫苗接种是控制慢性病患者流感及其并发症的主要策略^[3,62]。2型糖尿病患者在季节性疫苗接种中获益匪浅,但覆盖率仍不理想^[63-64]。因此,强烈建议糖尿病患者常规接种流感疫苗。2003-2010年,在英国对124503名糖尿病患者为期7年的一项研究结果表明,与未接种疫苗的人相比,接种疫苗者住院率和死亡率较低^[65],他们的研究结果观察到心血管事件的显著减少,包括急性心肌梗死(19%)、中风(30%)、心力衰竭(22%),该研究还发现,接种疫苗的个体肺炎发病率降低了15%。一项对老年糖尿病患者的疫苗接种者与非疫苗接种者的研究报告称,疫苗接种者的呼吸衰竭和肺炎发生率较低,疫苗接种者的住院率比非疫苗接种者低11%^[66]。1999-2000年流感期间进行的一项病例对照研究显示,接种流感疫苗后,患有糖尿病的成年人和老年人的并发症发生率降低了

56%,住院率降低了54%,死亡率降低了58%^[67]。2002-2005年的队列研究表明,接种疫苗的老年糖尿病患者全因死亡率降低了33%^[68]。

关于流感疫苗在糖尿病患者中的安全性研究很少,糖尿病患者的反应原性和严重不良反应并不常见,与健康成人和老年人中报告的反应原性和严重不良反应相似^[69]。

3.2 抗病毒治疗 与一般人群相比,2型糖尿病患者在流感后发生严重医疗结局的风险增加^[70]。虽然接种疫苗仍然是预防流感的最有效方法,但疫苗的有效性因季节而异,这取决于疫苗成分与主要流行毒株之间的匹配^[71],而高危患者的接种率仍然不理想^[72]。糖尿病患者等高风险群体应及早进行抗病毒治疗。有研究证明,与未经治疗的患者相比,在流感诊断后2天内接受抗病毒药物治疗的糖尿病患者的就诊次数显著减少,住院时间显著缩短,医疗费用显著降低,抗病毒治疗的有益效果是持久的,不仅在流感后急性期,而且在流感发作后一整年也观察到,医院就诊次数有所减少^[73]。为了缩短病程和降低并发症的风险,指南建议早期治疗(症状出现后48 h内)与抗病毒药物联合使用,特别是在糖尿病等高危患者中^[74]。目前推荐的抗病毒药物包括神经氨酸酶抑制剂奥司他韦(达菲)、扎那米韦(瑞乐沙)、帕拉米韦(Rapivab)和帽依赖性核酸内切酶抑制剂baloxavir marboxil(Xofluza)^[75]。

3.3 中医药治疗 几千年来,中医药在治疗流感和糖尿病上都积累了丰富的理论基础及实践经验,并且取得了较好的效果。一些中药及复方既可以抗病毒感染又具备调节血糖的双重作用,尤其适用于糖尿病患者抗流感治疗。

黄连解毒汤是临床上治疗糖尿病的经典名方^[76],现代研究证实该方可用于抗流感治疗^[77]。方中黄连清热燥湿,其主要化学成分黄连素(小檗碱)^[78]具有调节降低血糖的作用,它主要通过提高胰岛素受体底物-1和PI3K蛋白的表达、增加葡萄糖激酶表达抵抗,或通过调控LKB1/AMPK/TORC2信号通路等抑制肝脏糖异生,发挥抗氧化应激、抗炎、增强胰腺功能和调节胃肠消化等作用^[79-80]。同时有学者发现黄连素具有抗流感病毒感染的作用^[81]。黄芩清热泻火,燥湿,有研究报道黄芩苷既有效降低血糖,减轻胰岛素抵抗作用^[82];又具有抗甲型流感病毒活性的作用^[83]。栀子提取物可以抑制H1N1流感病毒感染^[84],同时栀子苷通过抑制HMGB1-RAGE信号通路抑制妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗^[85]。另有学者发现葛根芩连汤可改善糖尿病小鼠血糖水平、炎症症状和肝胰组织损伤^[86]。同时葛根芩连汤可以通过肠道菌群缓解流行性感病毒肺炎^[87]。桑叶自古以来就用于治疗消渴(糖尿病),现代药理学研究表明桑叶提取物桑叶多酚具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性,清除自由基,激活肝细胞AKT信号通路,抑制葡萄糖异生,调控脂代谢,从而促进葡萄糖吸收代谢发挥降糖作用^[88]。也有学者发现桑叶提取物对小鼠感染甲型流感病毒(FM1)的预防与治疗作用^[89]。由此可见,在治疗糖尿病患者的流感时,中医药可以发挥其多靶点、多疗效的作用。

4 总结及展望

糖尿病的患病率不断增加,已超过了预测,成为本世纪最严重的疾病之一。糖尿病与其他疾病的结合使其风险更大,有时甚至致命。研究表明,流感病毒是加重、或引发糖尿病的危险因素,同时糖尿病被认为是发生严重流感的主要危险因素。

因此,全面研究流感与糖尿病之间的相互影响及其作用机制就显得尤为重要。流感疫苗的接种、早期使用抗病毒药物和中药的介入,可能是更好的防治流感的策略。

【参考文献】

- [1] Aynalem SB, Zeleke AJ. Prevalence of diabetes mellitus and its risk factors among individuals aged 15 years and above in Mizan-Aman Town, Southwest Ethiopia, 2016: a cross sectional study [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 9317987.
- [2] Thomas RL, Halim S, Gurudas S, et al. IDF diabetes atlas: a review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 2019(157): 107840.
- [3] CDC. Flu and people with diabetes [EB/OL]. (2021-4-8) [2024-3-20]. <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/diabetes.html>.
- [4] Sarwar N, Gao P, Sashasai SRK, et al. Emerging risk factors collaboration. diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222.
- [5] Moghadami M, Honarvar B, Sabaeian B, et al. H1N1 influenza infection complicated with diabetic ketoacidosis [J]. *Arch Iran Med*, 2012, 15(1): 55-58.
- [6] Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza virus and glycemic variability in diabetes: a killer combination? [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 861.
- [7] Allard R, Leclerc P, Tremblay C, et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1491-1493.
- [8] Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Germany [J]. *Euro Surveill*, 2010, 15(49): 19741.
- [9] Louie JK, Acosta M, Samuel MC, et al; California Pandemic (H1N1) Working Group. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1) [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 301-312.
- [10] Neidich SD, Green WD, Rebeles J, et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(9): 1324-1330.
- [11] Ohno M, Sekiya T, Nomura N, et al. Influenza virus infection affects insulin signaling, fatty acid-metabolizing enzyme expressions, and the tricarboxylic acid cycle in mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10879.
- [12] Siriwardena AN. Increasing evidence that influenza is a trigger for cardiovascular disease [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(11): 1636-1638.
- [13] Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 345-353.
- [14] Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(3): 1701794.
- [15] Tan H, Wang C, Yu Y. H1N1 influenza: I trigger of diabetic ketoacidosis in a young woman with ketosis-prone diabetes [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(2): 180-183.
- [16] Mieczkowski M, Mrozikiewicz-Rakowska B, Kowara M, et al. The problem of wound healing in diabetes verom molecular pathways to the design of an ani-mal model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7930.
- [17] Catella P, Siddiqui F, El-Sayegh D. Acute respiratory distress syndrome secondary to influenza A (H1N1 2009) complicated by diabetic ketoacidosis: A Fatal Case of Swine Flu [J]. *Am J Resp Critical Care Med*, 2017, 195: A6025.
- [18] Kohio HP, Adamson AL. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection [J]. *Virology*, 2013, 444(1): 301-309.
- [19] Watkins PJ, Soler NG, Fitzgerald MG, et al. Diabetic ketoacidosis during the influenza epidemic [J]. *Br Med J*, 1970, 4(5727): 89-91.
- [20] Nenna R, Papoff P, Moretti C, et al. Detection of respiratory viruses in the 2009 winter season in Rome: 2009 influenza A (H1N1) complications in children and concomitant type 1 diabetes onset [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(3): 651-659.
- [21] Blum A, Podvitzky O, Shalabi R, et al. Acute pancreatitis may be caused by H1N1 influenza A virus infection [J]. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(10): 640-641.
- [22] Trogstad L, Bakken IJ, Gunnes N, et al. Narcolepsy and hypersomnia in Norwegian children and young adults following the influenza A(H1N1) 2009 pandemic [J]. *Vaccine*, 2017, 35(15): 1879-1885.
- [23] Ruiz PLD, Tapia G, Bakken IJ, et al. Pandemic influenza and subsequent risk of type 1 diabetes: a nationwide cohort study [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(9): 1996-2004.
- [24] Capua I, Mercalli A, Romero-Tejeda A, et al. Study of 2009 H1N1 pandemic influenza virus as a possible causative agent of diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(12): 4343-4356.
- [25] Roman LM, Simons LF, Hammer RE, et al. The expression of influenza virus hemagglutinin in the pancreatic beta cells of transgenic mice results in autoimmune diabetes [J]. *Cell*, 1990, 61(3): 383-396.
- [26] Piccini B, Toni S, Lenzi L, et al. Type 1 diabetes onset and pandemic influenza A (H1N1) [J]. *Int J Immunopathol Pharm*, 2012, 25(2): 547-549.
- [27] Capua I, Mercalli A, Pizzuto MS, et al. Influenza A viruses grow in human pancreatic cells and cause pancreatitis and diabetes in an animal model [J]. *J Virol*, 2013, 87(1): 597-610.
- [28] Sano H, Terasaki J, Tsutsumi C, et al. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus after influenza B infection [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(3): e8-9.
- [29] Nolan KE, Baer LA, Karekar P, et al. Metabolic shifts modulate lung injury caused by infection with H1N1 influenza a virus [J]. *Virology*, 2021, 559: 111-119.
- [30] Ayari A, Rosa-Calatrava M, Lancel S, et al. Influenza infection rewires energy metabolism and induces browning features in adipose cells and tissues [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 237.
- [31] Smallwood HS, Duan S, Morfouace M, et al. Targeting metabolic

- reprogramming by influenza infection for therapeutic intervention[J]. *Cell Rep*,2017(19):1640-1653.
- [32] Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? [J]. *J Diabetes Invest*,2011,2(1):18-32.
- [33] Hu J, Ma X, Sheng S. Hyperglycemia induces protein non-enzymatic glycosylation in brain neurons of diabetic rats at early stage[J]. *Neural Regen Res*,2007,2(1):42-45.
- [34] Singh VP, Bali A, Singh N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*,2014,18(1):1-14.
- [35] De Angelis M, Amatore D, Checconi P, et al. Influenza virus Down-modulates G6PD expression and activity to induce oxidative stress and promote its replication [J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,11:11.
- [36] Yang D, Elner SG, Bian ZM, et al. Pro-inflammatory cytokines increase reactive oxygen species through mitochondria and NADPH oxidase in cultured RPE cells[J]. *Exp Eye Res*,2007,85(4):462-472.
- [37] Zhao G, Dharmadhikari G, Maedler K, Meyer-Hermann M. Possible role of interleukin-1 β in type 2 diabetes onset and implications for anti-inflammatory therapy strategies[J]. *PLoS Comput Biol*,2014,10(8):e1003798.
- [38] Wan P, Zhang S, Ruan Z, et al. AP-1 signaling pathway promotes pro-IL-1 β transcription to facilitate NLRP3 inflammasome activation upon influenza A virus infection[J]. *Virulence*,2022,13(1):502-513.
- [39] Valdes C, Unanue N, Hernandez M, et al. Is there a link between Influenza and type I diabetes? Increased incidence of T1D during the pandemic H1N1 influenza of 2009 in Chile [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*,2013,11(2):161-166.
- [40] Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control[J]. *Diabetes Metab Res Rev*,2007,23(1):3-13.
- [41] Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al. Infections in patients with diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*,1999,341(25):1906-1912.
- [42] Barros MM, Cartagena SC, Bavestrello FL. Prevention of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Rev Chil Infectol*,2005,22(Suppl 1):s67-74.
- [43] Badawi A, Ryou SG. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the middle east respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Public Health Res*,2016,5(3):733.
- [44] Talakatta G, Sarikhani M, Muhamed J, et al. Diabetes induces fibrotic changes in the lung through the activation of TGF- β signaling pathways[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):11920.
- [45] Restrepo BI, et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases [J]. *Bull World Health Organ*,2011,89(5):352-359.
- [46] Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics[J]. *Lancet Infect Dis*,2009,9(12):737-746.
- [47] Vergani D, et al. Low serum C4 concentrations; an inherited predisposition to insulin dependent diabetes? [J]. *Br Med J*,1983,286(6369):926-928.
- [48] Price CL, et al. Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes[J]. *J Cell Mol Med*,2010,14(6b):1806-1815.
- [49] Stegenga ME, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil granulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia [J]. *Blood*,2008,112(1):82-89.
- [50] Ilyas R, Wallis R, Soilleux EJ, et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus[J]. *Immunobiology*,2011,216(1-2):126-131.
- [51] Alexiewicz JM, et al. Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function[J]. *Ann Intern Med*,1995,123(12):919-924.
- [52] Pakala SV, Kurrer MO, Katz JD. T helper 2 (Th2) T cells induce acute pancreatitis and diabetes in immune compromised nonobese diabetic (NOD) mice[J]. *J Exp Med*,1997,186(2):299-306.
- [53] Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, et al. Th1 and Th17 cytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza[J]. *Crit Care*,2009,13(6):R201.
- [54] Wong FS, Wen L, Tang M, et al. Investigation of the role of B-cells in type 1 diabetes in the NOD mouse[J]. *Diabetes*,2004,53(10):2581-2587.
- [55] Hanley P, Sutter JA, Goodman NG, et al. Circulating B cells in type 1 diabetics exhibit fewer maturation-associated phenotypes [J]. *Clin Immunol*,2017,183:336-343.
- [56] Zhang Y, Wang Y, Zhang M, et al. Restoration of retarded influenza virus-specific immunoglobulin class switch in aged mice[J]. *J Clin Cell Immunol*,2016,7(2):403.
- [57] Sestan M, Marinovic S, Kavazovic I, et al. Virus-induced interferon- γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity[J]. *Immunity*,2018,49(1):164-177, e6.
- [58] Zeng C, Shi X, Zhang B, et al. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications[J]. *J Mol Med*,2012,90(2):175-186.
- [59] Leon B, Bradley JE, Lund FE, et al. FoxP3+ regulatory T cells promote influenza-specific Tfh responses by controlling IL-2 availability[J]. *Nat Commun*,2014,5(1):3495.
- [60] Guzman-Flores JM, Ramirez-Emiliano J, Perez-Vazquez V, Lopez-Briones S. Th17 and regulatory T cells in patients with different time of progression of type 2 diabetes mellitus[J]. *Cent Eur J Immunol*,2020,45(1):29-36.
- [61] Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 influenza season[J]. *MMWR Recomm Rep*,2019,68(3):1-21.
- [62] Villarroel MA, Vahratian A. Vaccination coverage among adults with diagnosed diabetes: United States, 2015. National Center

- for Health Statistics. December 2016. Accessed April 8, 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db265.pdf>
- [63] Hung MC, Lu PJ, Srivastav A, et al. Influenza vaccination coverage among adults with diabetes, United States, 2007-08 through 2017-18 seasons[J]. *Vaccine*, 2020, 38(42): 6545-6552.
- [64] Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes[J]. *CMAJ*, 2016, 188(14): E342-E351.
- [65] Wang IK, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients; a retrospective cohort study[J]. *Vaccine*, 2013, 31(4): 718-724.
- [66] Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1771-1776.
- [67] Rodriguez-Blanco T, Vila-Corcoles A, de Diego C, et al. Relationship between annual influenza vaccination and winter mortality in diabetic people over 65 years[J]. *Human Vaccines Immunother*, 2012, 8: 363-370.
- [68] Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes; systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2015, 13: 53.
- [69] Samson SI, Konty K, Lee WN, et al. Quantifying the impact of influenza among persons with type 2 diabetes mellitus; a new approach to determine medical and physical activity impact[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2021, 15(1): 44-52.
- [70] Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza; a population-based cohort study[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4): 690-698.
- [71] Past seasons' vaccine effectiveness estimates. CDC. Updated December 22, 2022. Accessed May 28, 2021. <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html>
- [72] Annunziata K, Rak A, Del Buono H, et al. Vaccination rates among the general adult population and high-risk groups in the United States[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50553.
- [73] Lewing BD, Wallick C, To TM, et al. Outcomes of antiviral treatment for influenza in type 2 diabetes[J]. *Am J Manag Care*, 2023, 29(2): e43-e50.
- [74] CDC. Influenza antiviral medications; summary for clinicians: people at higher risk for influenza complications recommended for antiviral treatment [EB/OL]. (2023-12-8) [2024-3-20]. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.html>
- [75] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(6): e1-e47.
- [76] 韩雪, 唐秋梅, 王巍, 等. 基于肠道菌群探讨黄连解毒汤治疗 2 型糖尿病的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2024: 1-13.
- [77] Zhou, X., Li, H., Shi, Z., et al. Inhibition activity of a traditional Chinese herbal formula Huang-Lian-Jie-Du-Tang and its major components found in its plasma profile on neuraminidase-1[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15549.
- [78] Romero MR, Efferth T, Serrano MA, et al. Effect of artemisinin/artesunate as inhibitors of hepatitis B virus production in an in vitro replicative system[J]. *Antivir Res*, 2005, 68(2): 75-83.
- [79] 黄大毛, 孟菁菁, 谢春蕾, 等. 小檗碱对 EB 病毒 DNA 复制的抑制作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(4): 490-493, 497.
- [80] 杨柳萌, 王睿睿, 李晶晶, 等. 四个小檗碱类化合物的体外抗 HIV-1 活性[J]. *中国天然药物*, 2007, 5(3): 225-228.
- [81] 黄莺, 呼少娜, 王莹. 小檗碱对流感病毒感染小鼠免疫功能的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(6): 801-805.
- [82] 郗有丽, 周杰, 聂超, 等. 黄芩苷诱导自噬改善胰岛素抵抗[J]. *生物加工过程*, 2019, 17(6): 630-634.
- [83] Li R, Wang L. Baicalin inhibits influenza virus A replication via activation of type I IFN signaling by reducing miR 146a[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5041-5049.
- [84] 王雅欣, 包蕾, 赵荣华, 等. 栀子提取物抑制甲型流感病毒致小鼠病毒性肺炎的抗炎机制研究[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(12): 1106-1110, 1116.
- [85] 亢丽娟, 董海平, 宋艳艳. 栀子苷调节 HMGB1-RAGE 信号通路对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *解剖学研究*, 2024, 46(2): 176-182, 190.
- [86] Xu Y, Huang JH, Wang N, et al. Network pharmacology-based analysis and experimental exploration of antidiabetic mechanisms of Gegen Qinlian Decoction[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 649606.
- [87] Deng L, Shi Y, Liu P, et al. GeGen QinLian decoction alleviate influenza virus infectious pneumonia through intestinal flora[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111896.
- [88] 占鹏飞, 陈田飞, 赵辉, 等. 桑叶多酚的降糖作用机制研究[J]. *蚕业科学*, 2024, 50(3): 242-251.
- [89] 孙经梦, 刘骏, 李炯, 等. 桑叶提取物对小鼠感染甲型流感病毒 FM1 的预防与治疗作用研究[J]. *中药材*, 2013, 36(11): 1837-1842.

【收稿日期】 2024-12-25 【修回日期】 2025-03-10