

肾上腺皮质功能不全合并 COVID-19 患者的临床转归及影响因素

周翔^{1#}, 许轶婧^{2#}, 刘艺文¹, 朱惠娟¹, 卢琳^{1*}

- 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730;
- 中国医学科学院 北京协和医学院 临床医学专业(八年制), 北京 100730

摘要:目的 总结肾上腺皮质功能不全(AI)合并新型冠状病毒感染(COVID-19)患者的临床特征及转归情况,分析影响转归的危险因素。方法 回顾性分析2022年12月北京协和医院收治的发生COVID-19的AI患者的临床特征,并对其进行随访以收集其疾病转归情况。结果 共纳入28例AI合并COVID-19患者,20例(71.4%)接受糖皮质激素基础替代。18例院外发生COVID-19患者中,11例(61.1%)居家主动加量糖皮质激素。感染后最常见症状为发热(96.4%)、消化道症状(82.1%)、意识障碍(78.6%)。出现重度意识障碍与年龄大、糖皮质激素基础替代剂量低相关($P<0.05$)。20例(71.4%)患者发生肾上腺危象(AC),与糖皮质激素基础替代剂量低、低氯血症、嗜酸性粒细胞低、血小板低、活化部分凝血活酶时间(APTT)长相关($P<0.05$)。2例患者死亡。26例存活患者中,意识恢复时间大于48小时者占26.3%(5/19),意识延迟恢复与入院收缩压低、血肌酐高、纤维蛋白原高相关($P<0.05$)。48.0%(12/25)患者出现疲乏、纳差等长新冠症状。糖皮质激素加量的患者中,50.0%(12/24)于3周内恢复至基线激素剂量。结论 AI合并COVID-19患者出现意识障碍及AC的风险较高。AI患者在感染应激期间主动加量糖皮质激素的意识不足,临床应加强对AI患者的“病期规则”教育。

关键词: 肾上腺皮质功能不全;新型冠状病毒感染;意识障碍;肾上腺危象

中图分类号:R586.1 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.09.1290

Clinical outcomes and risk factors of COVID-19 patients with adrenal insufficiency

ZHOU Xiang^{1#}, XU Yijing^{2#}, LIU Yiwen¹, ZHU Huijuan¹, LU Lin^{1*}

- Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730;
- Eight-year Medical Doctor Program, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China

Abstract: Objective To summarize the clinical characteristics and outcomes of corona virus disease 2019 (COVID-19) in patients with adrenal insufficiency (AI), and analyze the risk factors of outcomes. **Methods** The clinical data of COVID-19 patients with AI in Peking Union Medical College Hospital in December 2022 were analyzed retrospectively and the patients were followed up to collect outcomes of their diseases. **Results** Among 28 COVID-19 patients with AI, 20 cases (71.4%) received basal corticosteroid replacement. Among the 18 patients

收稿日期:2024-01-02 修回日期:2024-04-01

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费资助(2022-PUMCH-A-156);国家重点研发计划常见多发病防治研究专项(2022YFC2505300,子课题:2022YFC2505304)

*通信作者(corresponding author):lulin88@sina.com

#对本文有相同贡献

with community-acquired COVID-19, 11 cases (61.1%) increased the corticosteroid dosage proactively at home. The most common symptoms of COVID-19 were fever (96.4%), gastrointestinal symptoms (82.1%) and consciousness disturbance (78.6%). Occurrence of severe consciousness disturbance was associated with older age and lower basal corticosteroid replacement dose ($P < 0.05$). Adrenal crisis (AC) occurred in 20 patients (71.4%), which was associated with lower basal corticosteroid replacement dose, hypochloremia, lower eosinophil, lower platelet, and longer activated partial thromboplastin time (APTT) ($P < 0.05$). 2 patients died during hospitalization. 26.3% (5/19) of surviving patient's recovered consciousness longer than 48 hours. Delayed recovery of consciousness was associated with lower systolic pressure, higher blood creatinine, and higher fibrinogen ($P < 0.05$). Long COVID-19 symptoms such as fatigue and poor appetite occurred in 48.0% (12/25) of patients. Among patients with increased corticosteroid dosage, 50.0% (12/24) had their dose reduced to baseline within 3 weeks.

Conclusions COVID-19 patients with AI have a high frequency of consciousness disturbance and AC. AI patients are lack of awareness of adjusting corticosteroid dosage proactively in case of infection stress, thus education of "sick day rules" for AI patients should be strengthened in clinical practice.

Key words: adrenal insufficiency; corona virus disease 2019; consciousness disturbance; adrenal crisis

新型冠状病毒感染 (corona virus disease 2019, COVID-19) (简称新冠) 是由新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引发的急性传染性疾病, 可累及肺、下丘脑、垂体、肾上腺、甲状腺、肾脏、胃肠道等多脏器^[1]。COVID-19 大流行是 2020 年至 2022 年严重的全球公共卫生问题之一。随传播性增强但致病性减弱的奥密克戎 (Omicron) 变异株的出现、疫苗的普及和防控经验的积累, 中国于 2022 年 11 月中旬调整优化了 COVID-19 防控策略, 随后奥密克戎株在中国大流行, 2022 年 12 月至 2023 年 1 月感染达高峰。

肾上腺皮质功能不全 (adrenal insufficiency, AI) 是一种由不同原因引起皮质醇分泌不足的慢性疾病。AI 患者发生感染、住院率与病死率风险增加^[2]。肾上腺危象 (adrenal crisis, AC) 是在 AI 基础上发生的急危重症, 即使在接受规范糖皮质激素替代治疗的 AI 患者中, AC 发生率达 5~10/100 人年, 病死率 0.5/100 人年^[2]。感染是 AC 的主要诱因, 因此应教育所有 AI 患者在感染初期出现症状时立即遵守“病期规则” (sick day rules)。既往新冠相关研究对于有糖尿病、肥胖、心血管疾病等基础疾病的患者关注较多, 关于 AI 患者群体中 COVID-19 的流行特征和症状谱的报道较少, 且对该基础疾病是否增加 COVID-19 患病率及严重程度的结论不一^[3-4]。中国暂无 AI 患者的 COVID-19 临床特征及转归数据。本研究旨在总结 AI 合并

COVID-19 患者的临床特征及转归情况, 分析影响转归的危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2022 年 12 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日在北京协和医院急诊或住院的所有存在 AI 基础疾病的 COVID-19 患者或疑似病例。通过北京协和医院电子病历系统收集患者的人口学特征、基线临床特征、新冠感染临床表现、实验室检查和治疗处理。于 2023 年 2 月 28 日至 2023 年 3 月 6 日通过电话随访收集患者 COVID-19 后的临床转归。

本研究通过中国医学科学院北京协和医院伦理委员会审批 (伦理审批号: I-23PJ1662)。所有研究对象自愿或家属配合并签署知情同意书。

1.2 相关定义

AI 的诊断标准为: 清晨血清皮质醇 $\leq 3 \mu\text{g/dL}$, 或清晨血清皮质醇 $3 \sim 18 \mu\text{g/dL}$ 且胰岛素低血糖试验血清皮质醇峰值 $\leq 18 \mu\text{g/dL}$ ^[5]。根据促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 水平, $\geq 100 \text{ pg/mL}$ 者归入原发性肾上腺皮质功能不全 (primary adrenal insufficiency, PAI) 组, 否则归入继发性肾上腺皮质功能不全 (secondary adrenal insufficiency, SAI) 组^[5]。COVID-19 应用《新型冠状病毒感染诊疗方案 (试行第十版)》的诊断标准^[6]。由于新冠高度流行时期医疗资源相对匮乏, 并非

所有患者均行核酸和(或)抗原的检测,根据流行病学史和临床表现纳入新冠疑似病例,应用《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》的诊断标准^[7]。意识障碍严重程度应用创伤性脑损伤的 Glasgow 评分及分级^[8]:13~15分为轻度意识障碍,9~12分为中度意识障碍,≤8分为重度意识障碍。AC 定义如下^[2]:一般情况严重受损伴至少以下两种临床症状、体征或检查异常:低血压(收缩压<100 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)、恶心或呕吐、严重乏力、不明原因发热、嗜睡、低钠血症(≤132 mmol/L)或高钾血症、低血糖,且肠外给予糖皮质激素后临床症状改善。“长新冠”定义为在起病首月的急性症状后,COVID-19 症状持续超过 2 个月^[9]。

本研究中,“首日”指急诊第 1 天或住院期间发热或新冠抗原/核酸检测阳性第 1 天。糖皮质激素剂量均以氢化可的松计,换算当量如下:氢化可的松 20 mg=泼尼松 5 mg=泼尼松龙 5 mg=甲泼尼龙 4 mg。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,服从正态分布的连续变量用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 *t* 检验;不服从正态分布的连续变量用中位数和四分位数 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两

组间比较使用 Mann-Whitney *U* 检验;分类变量用例数(构成比)或例数/总人数(构成比)表示,两组间比较采用 Fisher 精确概率法。采用双侧检验、以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

共纳入 28 例 AI 合并 COVID-19 感染的患者,PAI 组 4 例(14.3%),SAI 组 24 例(85.7%)。平均年龄(48.6±16.2)岁,女性 13 例(46.4%)。从诊断 AI 至本次 COVID-19,中位病程 8.0(2.1, 19.8)年,最短 7 d,最长达 33 年。PAI 组中病因包括双侧肾上腺切除术(2 例,50%)和先天性肾上腺皮质增生症(2 例,50%)。SAI 组中最常见病因为垂体腺瘤(10 例,41.7%),其中 8 例患者曾行垂体腺瘤手术,4 例术后联合放射治疗或 γ 刀治疗,2 例患者曾发生垂体卒中。20 例(71.4%)患者接受长期糖皮质激素基础替代治疗,剂量范围 5~80 mg,所有患者的中位激素替代剂量为 10(0, 20.0)mg 氢化可的松。PAI 和 SAI 组患者接受糖皮质激素基础替代比例相似,但 PAI 患者均口服氢化可的松,而 SAI 患者大多口服泼尼松。此外,17 例(60.7%)患者同时行其他激素替代治疗。所有患者的 AI 病因谱及激素替代情况详见表 1。

表 1 患者的基线临床特征

Table 1 Baseline clinical characteristics of patients [n (%), $\bar{x}\pm s$, $M(Q_1, Q_3)$]

characteristics	total($n=28$)	PAI($n=4$)	SAI($n=24$)	<i>P</i> value
age/year	48.6±16.2	37.5±14.9	50.4±16.0	0.143
female	13(46.4)	2(50.0)	11(45.8)	1.000
AI etiology				
adrenal surgery		2(50.0)		
congenital adrenal hyperplasia	2(7.1)	2(50.0)		
pituitary adenoma	10(35.7)		10(41.7)	
Sheehan syndrome	5(17.8)		5(20.8)	
craniopharyngioma	4(14.3)		4(16.7)	
intracranial germinoma	2(7.1)		2(8.3)	
empty sella syndrome	1(3.6)		1(4.2)	
hypophysitis	1(3.6)		1(4.2)	
others	1(3.6)		1(4.2)	
duration of AI [#] /year	8.0(2.1, 19.8)	8.1(0.1, 28.8)	8.0(2.5, 19.8)	0.681

续表 1

characteristics	total(<i>n</i> =28)	PAI(<i>n</i> =4)	SAI(<i>n</i> =24)	<i>P</i> value
type of glucocorticoid replacement				
none	8(28.6)	1(25.0)	7(29.2)	1.000
hydrocortisone	7(25.0)	3(75.0)	4(16.7)	0.038*
prednisone	13(46.4)	0(0)	13(54.2)	0.102
corticosteroid replacement dose(mg/d)	10.0(0, 20.0)	30.0(7.5, 67.5)	10.0(0, 18.8)	0.095
other hormones replacement				
none	11(39.3)	3(75.0)	8(33.3)	0.269
desmopressin			6(25.0)	
thyroid hormone			16(66.7)	
sex hormone			4(16.7)	
growth hormone			2(8.3)	
mineralocorticoid		1(25.0)		

PAI, primary adrenal insufficiency; SAI, secondary adrenal insufficiency; #Time interval from adrenal insufficiency diagnosis to COVID-19; **P*<0.05 in comparison between PAI and SAI.

2.2 新冠感染期间的临床表现和实验室指标

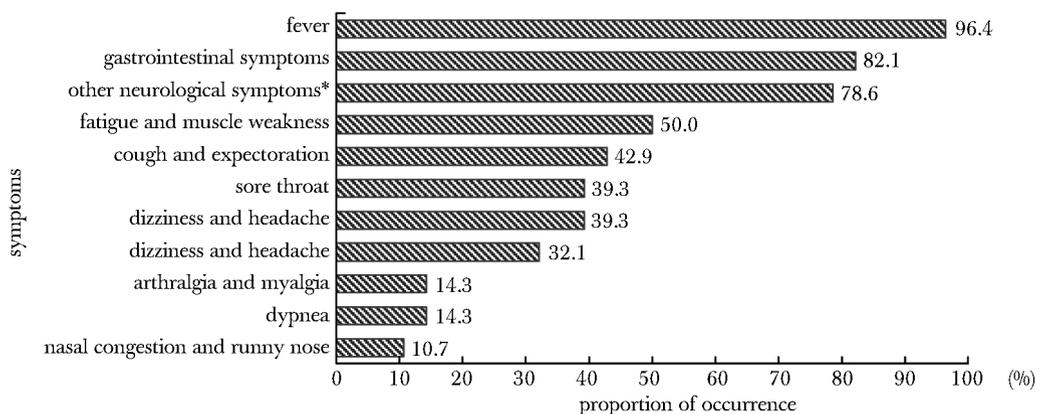
28例符合纳入标准的患者中,19例(67.9%)患者新冠病毒核酸或抗原检测阳性,为 COVID-19 确诊病例;9例(32.1%)患者为急诊或发热门诊 COVID-19 疑似病例,未检测新冠病毒核酸或抗原。

发生新冠感染后,27例(96.4%)患者出现发热,平均最高体温(39.3 ± 0.96) $^{\circ}\text{C}$,最高达 42.0°C 。22例(78.6%)患者病程中出现意识障碍,其中轻度意识障碍7例,中度意识障碍7例,重度意识障碍8例。意识障碍出现于发热和(或)新冠检测阳性前8d~后5d,其中3例意识障碍在先,9例意识障碍

在后,10例发生于同一天。

其他常见症状包括消化道症状(23例,82.1%)、其他神经系统症状(14例,50.0%),前者主要表现为纳差、恶心、呕吐、腹泻,后者包括麻木、局部抽搐或强直、大小便失禁、幻觉。超过1/3患者出现疲乏或肌肉无力(12例,42.9%)、咳嗽咳痰(11例,39.3%)和咽痛(11例,39.3%)。其他症状详见图1。

20例(71.4%)患者出现肾上腺危象(AC)。患者首日平均收缩压(103.6 ± 22.8)mmHg,12例(42.9%)患者出现低血压,在 PAI 和 SAI 组中均无显著差异。



* Neurological symptoms other than consciousness disturbance, dizziness and headache.

图1 患者的急性期症状

Fig 1 Acute phase symptoms of patients(*n*=28)

患者实验室检查指标(表2)示电解质紊乱最常见,包括低钠血症18例(64.3%)、低氯血症13例(46.4%)、低钙血症9例(32.1%)、低钾血症6例(21.4%)、高钾血症1例(3.6%)。其次为血细胞数量异常,包括白细胞减少5例(17.9%),白细胞增多5例(17.9%),淋巴细胞减少8例(28.6%),中性粒细胞减少4例(14.3%),中性粒细胞增多5例(17.9%),嗜酸性粒细胞减少17例(60.7%),贫血8例(28.6%),血小板减少4例(14.3%),中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)中位数为3.7(2.1, 8.5)。此外,分别有7例(25.0%)、2例(7.1%)患者出现急性肾损伤和低血糖。22例患者进行了凝血指标检测,其中13例(59.1%)凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长,8例(36.4%)活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长,4例(18.2%)纤维蛋白原升高,15例(68.2%)D-二聚体升高。

2.3 新型冠状病毒感染后的激素替代

在18例有糖皮质激素基础替代治疗的院外新冠感染患者中,11例(61.1%)居家主动加量糖皮质激素,中位剂量倍数为2.0(1.0, 3.4)倍。就诊首日

糖皮质激素处理剂量范围30 mg~250 mg,平均(119.3±56.8)mg(以氢化可的松计),出现意识障碍的患者糖皮质激素处理剂量更大($P<0.001$)。23例(82.1%)患者静脉滴注氢化可的松,4例(14.3%)患者口服氢化可的松(其中2例维持基线剂量),1例(3.5%)患者口服泼尼松。此外,6例(21.4%)患者化验提示继发性甲状腺功能减退,故同时予左甲状腺素替代(3例)或加量(3例)。

2.4 新型冠状病毒感染后的临床转归

2例(7.1%)患者在院期间死亡,存活26例。在20例病程中出现不同程度意识障碍的患者中,14例患者于48小时内意识恢复,5例患者超过48小时恢复意识,1例患者无法准确回忆意识恢复时间。12/25例(48.0%)患者不适症状持续2月以上,在PAI和SAI组无显著差异,常见的长新冠症状为疲乏(9例,34.6%)、纳差(3例,11.5%),其他症状还包括头晕头痛、咳嗽、腹胀、发热和记忆力下降。糖皮质激素加量的24例患者中,12例(50%)于加量后3周内(最短2 d)恢复至基线激素剂量,3例(11.5%)随访时自行或遵医嘱停用激素。

表2 患者的实验室指标

Table 2 Laboratory indexes of patients [$\bar{x}\pm s, M(Q_1, Q_3)$]

parameters	total ($n=28$)	PAI ($n=4$)	SAI ($n=24$)	P value
potassium/(mmol/L)	3.7(3.6, 4.2)	3.9(2.8, 6.4)	3.7(3.6, 4.0)	0.776
sodium/(mmol/L)	128.2±11.2	129.5±11.7	128.0±11.4	0.815
chlorine/(mmol/L)	97.4±8.5	95.8±5.0	97.7±9.0	0.679
calcium/(mmol/L) ($n=27$)	2.2(2.1, 2.3)	2.3(2.2, 2.3)	2.2(2.1, 2.3)	0.278
creatinine/($\mu\text{mol/L}$)	75.0(53.0, 131.2)	94.5(48.2, 226.2)	75.0(56.0, 108.5)	1.000
glucose/(mmol/L)	5.3(5.1, 6.2)	5.8(4.2, 6.6)	5.3(5.1, 6.1)	0.776
hsCRP/(mg/L) ($n=26$)	34.0(11.0, 68.9)	89.9(81.2, 167.4)	26.5(10.8, 58.0) ($n=23$)	0.012*
white blood cell($\times 10^9/L$)	6.0(4.4, 7.9)	9.9(3.7, 13.3)	5.8(4.4, 7.1)	0.235
lymphocyte($\times 10^9/L$)	1.1(0.7, 1.4)	1.2(0.9, 2.4)	1.0(0.6, 1.4)	0.262
neutrophil($\times 10^9/L$)	3.9(3.0, 6.0)	7.6(1.4, 11.4)	3.9(3.0, 5.5)	0.505
eosinophil($\times 10^9/L$)	0.01(0.0, 0.04)	0.02(0.002, 0.15)	0.01(0.0, 0.38)	0.635
hemoglobin/(g/L)	129.6±20.5	135.0±36.9	128.8±17.6	0.322
platelet($\times 10^9/L$)	168.5±74.4	183.8±81.9	166.0±74.6	0.667
PT/s ($n=22$)	13.4±2.2	14.6±3.6 ($n=3$)	13.2±1.9 ($n=19$)	0.315
APTT/s ($n=22$)	32.0(27.8, 36.7)	40.8(31.4, 58.5)	31.9(28.0, 35.6) ($n=19$)	0.464
fibrinogen/(g/L) ($n=22$)	3.0±0.8	3.2±0.5 ($n=3$)	3.0±0.8 ($n=19$)	0.464
D-dimer/(mg/L FEU) ($n=22$)	0.8(0.5, 1.5)	3.2(2.4, 3.6)	0.6(0.5, 1.4) ($n=19$)	0.014*

hsCRP. high sensitivity C-reactive protein; PT. prothrombin time; APTT. activated partial thromboplastin time; FEU. fibrinogen equivalent unit; * $P<0.05$ in comparison between PAI and SAI.

2.5 单因素分析

组间比较结果显示,患者出现重度意识障碍与年龄较大、糖皮质激素基础替代剂量较小显著相关($P<0.05$)。发生 AC 的患者组糖皮质激素基础替代剂量较小、意识障碍发生比例较高、入院收缩压较低、血钠较低、低氯血症比例较高、嗜酸性粒细胞水平较低、血小板水平较低、APTT 较长,差异有统计学意义

($P<0.05$)。患者入院收缩压较低、血肌酐较高、纤维蛋白原较高与其意识恢复延迟(大于 48 h)风险增加显著相关($P<0.05$)。此外,部分指标在两组间呈现一定差异,但并未达到传统的统计学显著性水平(P 值介于 0.05~0.1),详见表 3~5 所示。其余基线特征(包括 AI 病因分组、是否居家主动加量糖皮质激素、性别等)与意识障碍、AC 无显著相关性。

表 3 出现重度意识障碍的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of occurrence of severe consciousness disturbance [$\bar{x}\pm s, M(Q_1, Q_3)$]

variable	without severe consciousness disturbance ($n=20$)	with severe consciousness disturbance ($n=8$)	P value
age/year	43.8±14.8	60.5±13.7	0.011*
basal corticosteroid replacement dose/(mg/d)	15.0(6.2,20.0)	0(0,10.0)	0.006*
creatinine/($\mu\text{mol/L}$)	66.5(49.2,108.5)	89.0(74.8,225.8)	0.063

* $P<0.05$ in comparison between groups.

表 4 发生肾上腺危象的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of occurrence of adrenal crisis [$n(\%), \bar{x}\pm s, M(Q_1, Q_3)$]

variable	non-AC ($n=8$)	AC ($n=20$)	P value
basal corticosteroid replacement dose(mg/d)	27.5±24.3	7.5(0,15.0)	0.011*
consciousness disturbance	4(50.0)	18(90.0)	0.038*
systolic pressure on admission/mmHg	120.1±20.3	97.0±20.6	0.012*
sodium/(mmol/L)	137.9±6.3	124.4±10.5	0.002*
hypochloremia	1(12.5)	12(60.0)	0.038*
neutrophil($\times 10^9/\text{L}$)	5.5(4.0,9.5)	3.6(2.6,4.7)	0.070
NLR	9.0(4.1,10.4)	2.9(1.6,5.5)	0.055
eosinophil($\times 10^9/\text{L}$)	0.02(0.01,0.12)	0(0,0.02)	0.016*
platelet($\times 10^9/\text{L}$)	225.2±86.7	145.8±56.5	0.008*
APTT/s	25.8(21.2,29.7) ($n=5$)	34.3(31.0,39.4) ($n=17$)	0.006*

AC. adrenal crisis; 1 mmHg=0.133 kPa; NLR. neutrophil-to-lymphocyte ratio; APTT. activated partial thromboplastin time; * $P<0.05$ in comparison between groups.

表 5 意识恢复时间的单因素分析

Table 5 Univariate analysis of time of consciousness recovery ($n=19$) [$n(\%), \bar{x}\pm s, M(Q_1, Q_3)$]

variable	<48 hours ($n=14$)	≥ 48 hours ($n=5$)	P value
basal glucocorticoid replacement	12(85.7)	2(40.0)	0.084
systolic pressure on admission/mmHg	107.3±23.2	81.0±21.0	0.040*
creatinine/($\mu\text{mol/L}$)	68.0(54.2,77.8)	140.0(89.0,286.0)	0.003*
glucose/(mmol/L)	5.3(4.6,5.6)	6.7(5.1,13.3)	0.056
white blood cell($\times 10^9/\text{L}$)	5.7±1.9	8.3±3.5	0.052
PT/s	12.9±1.7($n=13$)	14.6±2.2	0.096
fibrinogen/(g/L)	2.9±0.6($n=13$)	3.7±1.0	0.034*
D-dimer/(mg/L FEU)	0.6(0.4,1.4) ($n=13$)	1.5(0.6,3.2)	0.095

1 mmHg=0.133 kPa; PT. prothrombin time; FEU. fibrinogen equivalent unit; * $P<0.05$ in comparison between groups.

3 讨论

2022年12月至2023年1月中国经历COVID-19大流行,目前中国新冠疫情已基本结束,但仍存在疫情反弹的风险。既往新冠研究对特殊基础疾病群体关注较少,本研究为中国首个针对AI患者的COVID-19临床特征、转归及其影响因素的研究。

本研究显示,除常见的新冠症状如发热、呼吸道及消化道症状外,AI患者发生COVID-19后易出现意识障碍。在日本一项针对AC患者的研究中,仅29.7%出现意识障碍^[10],远低于本研究结果,因而推测意识障碍高发可能与SARS-CoV-2损害中枢神经系统有关。有研究提示,出现神经系统表现的COVID-19患者住院时间较长、病死率较高、出院时后遗症风险高^[11]。因此一旦AI患者出现COVID-19,应密切关注神经系统症状,并加强血压、肾功能及凝血功能监测。

本研究中,高达71.4% AI患者在COVID-19后出现AC,而国外对此报道很少,仅检索到3例AI患者在新冠感染后发生AC,其中2例无典型新冠症状,予加量糖皮质激素后均快速康复^[12-13]。SARS-CoV-2对皮质醇分泌的影响十分复杂。来自英国的多中心研究发现^[14],COVID-19组患者入院48h内基线血皮质醇显著高于未感染组,且基线皮质醇>744 nmol/L组病死率更高。但另一项小样本COVID-19研究并未观察到上述皮质醇应激反应,相反,32% COVID-19患者出现急性AI(清晨皮质醇<300 nmol/L)^[1]。由此推测,AI患者无法适应性分泌足量内源性皮质醇来对抗感染应激,造成AC高发。这也可解释本研究中,糖皮质

激素基础替代剂量较小的AI患者发生COVID-19后,出现重度意识障碍和AC风险增加。因此医生应予AI患者合适剂量激素替代并提醒其遵医嘱服药。

尽管国际上已颁布对AI患者COVID-19时类固醇激素使用的临床管理指南^[15],但本研究中仍有1/3的患者在COVID-19后未遵循糖皮质激素“病期规则”。本研究中,是否主动加量糖皮质激素似乎并不影响临床转归,但这可能与研究样本量较小有关。中国对AI患者的“病期规则”教育有待进一步提高,内分泌科、神经外科等相关科室医生可采用标准化、结构化患者教育项目向患者强调和解释“病期规则”,加强其识别处理紧急情况的能力。

本研究的局限性在于,本轮新冠大流行时间较短,研究样本量较小,SAI、PAI组间比较可能存在假阴性结果,为避免可能的影响因素缺失而未进行多因素Logistic分析。本研究于诊治水平较高的三级医院开展,就诊患者病情往往较重,纳入的患者可能存在选择偏倚,高估意识障碍和AC发生率。电话收集患者的临床转归时可能存在信息偏倚。长新冠相关症状难以准确界定,如疲乏、纳差等不排除由于糖皮质激素替代不足造成。

综上所述,AI合并COVID-19患者发生意识障碍、AC的比例较高,患者对糖皮质激素“病期规则”意识不足。糖皮质激素基础替代剂量小、入院收缩压低与发生重度意识障碍及AC相关。目前中国新冠感染处于零星散发水平,临床医生仍须加强AI患者教育,对COVID-19的AI患者予以密切关注并及时治疗,以降低AC的发生和死亡风险。

参考文献:

- [1] Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, *et al.* The impact of COVID-19 viral infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27: 83-89.
- [2] Allolio B. Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172: R115-R124.
- [3] Yedinak C, Ross IL. Significant risk of COVID-19 and related-hospitalization among patients with adrenal insufficiency: a large multinational survey[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1042119. doi: 10.3389/fendo.2022.1042119.
- [4] Jensterle M, Herman R, Janež A, *et al.* The relationship between COVID-19 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a large spectrum from glucocorticoid insufficiency to excess-the CAPISCO international expert panel[J]. *Int J*

- Mol Sci, 2022, 23: 7326. doi:7310.3390/ijms23137326.
- [5] Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79: 923-931.
- [6] 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 中国医药, 2023, 18: 161-166.
- [7] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. 中国医药, 2022, 17: 481-487.
- [8] Teasdale G, Maas A, Lecky F, *et al.* The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time[J]. Lancet Neurol, 2014, 13: 844-854.
- [9] Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, *et al.* Prevalence and correlates of long COVID symptoms among US adults [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5: e2238804. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38804.
- [10] Ono Y, Ono S, Yasunaga H, *et al.* Clinical features and practice patterns of treatment for adrenal crisis: a nationwide cross-sectional study in Japan[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176: 329-337.
- [11] Beghi E, Giussani G, Westenberg E, *et al.* Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions [J]. J Neurol, 2022, 269: 2265-2274.
- [12] Castinetti F, Amodru V, Brue T. Adrenal crisis may occur even in patients with asymptomatic COVID-19[J]. Endocr Pract, 2020, 26: 929-930.
- [13] Suryadevara V, Merugu C, Perumal NL, *et al.* Adrenal crisis in a patient with APS2 due to COVID-19: a case report[J]. J Family Med Prim Care, 2022, 11: 2228-2230.
- [14] Tan T, Khoo B, Mills EG, *et al.* Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8: 659-660.
- [15] Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, *et al.* Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183: G25-G32.

本刊稿件格式要求(3)

3.1 参考文献:应为正式发表的论文或书籍。

3.1.1 引用期刊格式:

[文献序号]. 著者. 文献题名[J]. 刊名, 出版年, 卷号: 起页-止页.

-外国人名书写格式:姓在前/名在后、姓全称/名缩写;3位以内作者须写全,3位以上作者列前3位,后加“等”或“*et al.*”。

-外文刊名书写格式:按照 PubMed 格式规范缩写。

例:[1] Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, *et al.* Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B [J]. N Engl J Med, 1975, 292: 767-770.

[2] 杨汀, 王辰, 庞宝森, 等. 比较地塞米松和色甘酸钠对哮喘豚鼠气道重建的作用[J]. 基础医学与临床, 2004, 24:633-636.

3.1.2 引用书籍格式:

[文献序号]. 析出文献著者. 析出文献题名[M]//专著著者(或编者). 专著书名. 版次(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页.

例:[1] 章静波. 癌细胞行为的分子基础[M]//柳惠图, 王永潮, 桑建利. 分子细胞生物学. 北京: 高等教育出版社, 2012: 501-505.

3.1.3 引用电子期刊:需注明 doi 号。

3.1.4 引用毕业论文:需注明“学校所在城市;学校名称,出版年:所引用起页-止页。”。