

## · 综述 ·

## 串联质谱法检测尿皮质醇和唾液皮质醇在库欣综合征诊断中的研究进展

杜琴<sup>1</sup> 赵蓓蓓<sup>2</sup> 高玉婷<sup>1</sup> 李冰玲<sup>2</sup> 蔡国杰<sup>2</sup> 蔡珂<sup>1</sup> 李延兵<sup>1</sup> 廖志红<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中山大学附属第一医院内分泌科, 广州 510000; <sup>2</sup>广州金域医学检验中心有限公司 510000

通信作者: 廖志红, Email: liaozhh@mail.sysu.edu.cn

**【摘要】** 尿游离皮质醇(UFC)和午夜唾液皮质醇(MSC)检测是诊断库欣综合征(CS)及其疗效监测的重要指标。串联质谱法检测类固醇激素的敏感性和特异性好,在国内外应用越来越多。了解液相串联质谱法(LC-MS/MS)的优势和存在的问题,对CS的诊断具有重要意义。查阅相关文献,几个著名实验室用LC-MS/MS检测了UFC和MSC在健康人中的测定范围。近年来一些国内外文献也报道了LC-MS/MS检测UFC和MSC诊断CS的切点值,认为LC-MS/MS检测UFC诊断CS的切点为170 nmol/24 h。未来串联质谱法对糖皮质激素代谢组学的检测,有望对代谢综合征或CS的个性化诊断和治疗评估提供更全面、更有预测价值的信息。

**【关键词】** 库欣综合征;液相色谱-串联质谱法;尿皮质醇;唾液皮质醇;诊断切点

**基金项目:** 广州市科技计划项目(201604020090)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.009

**Research progress in the detection of urinary cortisol and salivary cortisol by tandem mass spectrometry in the diagnosis of Cushing's syndrome** Du Qin<sup>1</sup>, Zhao Peipei<sup>2</sup>, Gao Yuting<sup>1</sup>, Li Bingling<sup>2</sup>, Cai Guojie<sup>2</sup>, Cai Ke<sup>1</sup>, Li Yanbing<sup>1</sup>, Liao Zhihong<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China; <sup>2</sup>Guangzhou Kingmed Diagnostics Group Co. Ltd, Guangzhou 510000, China

Corresponding author: Liao Zhihong, Email: liaozhh@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Urinary free cortisol (UFC) and mid-night salivary cortisol (MSC) are important indicators for the diagnosis of Cushing's syndrome (CS) and its efficacy monitoring. The measurement of steroid hormones by tandem mass spectrometry becomes more and more common nowadays worldwide because of its good sensitivity and specificity. Understanding the advantages and disadvantages of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) is of great significance for the diagnosis of CS. According to relevant literatures, LC-MS/MS was used by several famous laboratories to detect the range of UFC and MSC in healthy people. In recent years, some literatures have also reported the cut-off value of UFC and MSC detected by LC-MS/MS for the diagnosis of CS. It is generally believed that the cut-off value of UFC detected by LC-MS/MS is 170 nmol/24 h. In future, the determination of glucocorticoid metabolomics by tandem mass spectrometry is expected to provide more comprehensive and predictive information for the individualized diagnosis and treatment evaluation of metabolic syndrome or CS.

**【Key words】** Cushing's syndrome; Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Urinary cortisol; Salivary cortisol; Diagnostic cut-off values

**Fund program:** Guangzhou Science and Technology Program(201604020090)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.009

临床上将仅有实验室检查异常而无典型的高皮质醇临床表现(如皮肤紫纹、满月脸、水牛背、向心性肥胖等)的类型称为亚临床库欣综合征(CS),主要是指在肾上腺意外瘤中发现的高分泌功能性意外

瘤,因为症状很轻微或不典型,在临床上往往会被忽视,或混淆为代谢综合征,随着疾病进展,部分患者可发展为比较典型的临床CS<sup>[1]</sup>。亚临床CS患者具有与CS患者类似的不良临床结局,长期轻度的皮

质醇分泌异常,增加了心血管疾病、糖尿病、血脂代谢异常等其他疾病的发病率和死亡率,早筛查、早诊断、早治疗很有意义<sup>[2]</sup>。而各种治疗方案均有风险,CS 在诊断不明确时,不建议进行降低皮质醇水平的治疗<sup>[3]</sup>。

2018 年 Ben-Shlomo 和 Cooper<sup>[4]</sup>报道了来源于垂体的静默型促肾上腺皮质激素腺瘤,这类患者也因无典型的 CS 临床表现或生化检测结果,而被认为是无功能垂体腺瘤,静默型促肾上腺皮质激素腺瘤可能会转化为库欣病垂体腺瘤、甚至静默型促肾上腺皮质激素垂体癌。研究者认为,静默型促肾上腺皮质激素腺瘤的诊断也有可能是由于在疾病早期没有 CS 的典型表现,或由于 CS 的诊断切点/诊断标准问题等原因,在早期时被认为是静默型、非库欣病。

在正常人群/无功能性肾上腺意外瘤患者、亚临床 CS 患者和 CS 患者中,皮质醇水平呈“连续谱”,即从正常分泌到轻度高分泌再到过多分泌,三者之间的界限不明确,存在很大部分重叠<sup>[5]</sup>。临床迫切需求敏感性和特异性都很高的区分患者和非患者的皮质醇水平的检测方法——液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)。

## 1 测定 24 h 尿游离皮质醇(24 h UFC)和午夜唾液皮质醇(MSC)的临床意义

24 h UFC 反映 24 h 内皮质醇的整体分泌水平,与血清皮质醇相比,24 h UFC 不受昼夜节律或血清皮质醇结合蛋白的影响<sup>[6]</sup>。正常情况下,肾脏过滤并部分重新吸收未结合的皮质醇,只有很小一部分(约 1%~2%)以游离皮质醇的方式排出尿液;与尿皮质醇代谢产物不同,24 h UFC 不受肝脏代谢变化的影响,更能反映内源性皮质醇浓度<sup>[7]</sup>。除严重肾功能损害患者外,24 h UFC 与平均血清游离皮质醇水平相关性良好,被广泛用作 CS 筛查试验<sup>[7]</sup>。

唾液皮质醇测定的也是游离皮质醇,血游离皮质醇通过扩散进入唾液,与唾液流速无关,与血皮质醇相比,唾液皮质醇能快速、可靠地反映血浆皮质醇浓度的变化<sup>[7]</sup>,且不受皮质醇结合蛋白的影响,对于筛查正在使用雌激素治疗或者怀孕的、体内皮质醇结合蛋白升高的女性患者非常有价值。MSC 反映皮质醇的昼夜节律,近年来在 CS 的筛查中备受青睐,虽然部分指南未提及或推荐唾液皮质醇作为亚临床 CS 的一线筛查试验,但 MSC 作为一种简便易行、效益高的检测方法,在肾上腺皮质轴功能异常评估及 CS 诊断中有重要地位<sup>[8-11]</sup>。MSC 很敏感,如果 CS 的任何症状和体征出现或复发,无论症状是否轻微,MSC 的测量将很快确认复发。Carrasco 等<sup>[12]</sup>研究表明,MSC 是一种非常可靠的术后监测患者皮质醇的方法。

## 2 皮质醇的检测方法

测定皮质醇的方法有免疫分析法和色谱分析法。其中免疫分析法主要为荧光法、竞争性蛋白结合分析法、放射免疫分析法(RIA)、ELISA 和化学发光免疫法(CLIA),色谱分析法主要为气相色谱法(GC)、气相色谱-质谱法(GC-MS)、高效液相色谱法(HPLC)和 LC-MS/MS<sup>[6-7,13]</sup>。表 1 汇总了免疫法、串联质谱法和 GC-MS 测定 UFC 和唾液皮质醇的差异,串联质谱法检测尿液和唾液皮质醇具有较明显的优势,详细阐述如下。

表 1 免疫法与色谱/质谱法测定尿液/唾液皮质醇的区别

|            | 免疫分析法(RIA、ELISA、CLIA) | LC-MS/MS            | GC-MS       |
|------------|-----------------------|---------------------|-------------|
| 样品预处理      | ×(商业化试剂盒)             | √(简单、耗时短)           | √(需衍生化、耗时长) |
| 特异性        | 低(交叉干扰)               | 高                   | 高           |
| 灵敏性        | 低(0.4~5.8 nmol/L)     | 高(0.07~0.11 nmol/L) | 高           |
| 准确度        | 低(高估皮质醇浓度)            | 高                   | 高           |
| 分析时间       | 短                     | 短                   | 长           |
| 自动化程度/检测通量 | 高                     | 较高                  | 低           |
| 操作难度/管理难度  | 容易                    | 难                   | 难           |
| 成本         | 低                     | 高                   | 高           |

注:RIA:放射免疫分析法;CLIA:化学发光免疫法;GC-MS:气相色谱-质谱法

2.1 UFC 的检测方法 免疫法可自动化操作,检测快速、成本低,过去的 20 多年里,免疫法一直是临床实际应用中测定 UFC 的主流方法。但它存在诸多缺点:如检测范围较窄,低浓度的灵敏性欠佳;特异性差,容易受可的松、其他内源性类固醇代谢物和外源性合成糖皮质激素(如强的松)的干扰,引起不同程度的交叉反应<sup>[14]</sup>。有研究报道显示,采用免疫法测定 UFC,其中不到 1%~2% 是真正的游离皮质醇,其他皮质醇前体和代谢产物(如 11-脱氧皮质酮、脱氧皮质醇、四氢可的松、四氢皮质醇、可的松、11-去氧可的松)占了大部分“检测皮质醇”的量,故存在检测结果偏高的情况<sup>[6,14-15]</sup>。色谱法检测尿 24 h UFC 的特异性较免疫法高,但需要较长的单样本分析时间来保障足够的分离度和方法特异性,因此检测通量较低,早期仅被用于免疫分析前的净化步骤,用于提高免疫法的特异性。通过将色谱法与质谱联用检测 UFC,可以大大缩短分析时间、提高检测通量。近年来,GC-MS 与 LC-MS/MS 由于其高灵敏性和高特异性,被认为是检测 24 h UFC 的“金标准”<sup>[7,14,16]</sup>。其中,LC-MS/MS 在高特异性和高灵敏

性的基础上,具有分析时间短、自动化程度高、检测通量高等优势,已日趋成为临床实验室 UFC 检测的首选。但选用 LC-MS/MS 方法时,需注意由于尿液或尿液提取物中大量的盐类物质和类固醇代谢物的存在,对 24 h UFC 的检测造成离子抑制等干扰<sup>[7]</sup>。

当患者在使用 11 $\beta$  羟化酶抑制剂药物(如美替拉酮、LCI699)治疗 CS 时,由于皮质醇前体物质增多,为保证检测皮质醇的测试不与 11-脱氧皮质醇发生交叉反应,只能用质谱法来评估这些药物的疗效。

**2.2 唾液游离皮质醇的检测方法** 临床对唾液皮质醇的测定兴趣始于 20 世纪 60 年代,但由于皮质醇在唾液中的浓度极低,不足血清皮质醇浓度的十分之一,因此对分析方法的灵敏性提出了很高的挑战。1978 年,唾液皮质醇首次被 RIA 测定,但因唾液中较高浓度的可的松造成的严重交叉干扰反应,以及 MSC 的极低浓度造成的灵敏性的挑战,限制了免疫法测定唾液皮质醇的发展<sup>[7]</sup>。2003 年首次有报道采用 LC-MS/MS 测定唾液皮质醇,该方法分析时间短,避免了在免疫法中常见的可的松等内源性化合物和强的松龙等外源性药物的干扰问题,且具有更好的灵敏性和特异性<sup>[7]</sup>。与灵敏性 0.4 ~ 5.8 nmol/L 的免疫法相比,LC-MS/MS 的定量下限可达

0.07 ~ 0.11 nmol/L<sup>[6]</sup>。随着 LC-MS/MS 检测唾液皮质醇的发展,LC-MS/MS 将成为衡量唾液皮质醇的金标准<sup>[17]</sup>。虽然,与常规手工或自动免疫分析法相比,可以提高 CS 筛查的敏感性和特异性的研究尚未被完全证实<sup>[17]</sup>,但 LC-MS/MS 在评估唾液样本的潜在污染或局部外用合成类固醇激素造成的干扰方面非常有用。如免疫法检测 MSC 的测定值大于参考值上限的 20 倍,但患者临床症状却很轻,怀疑是泼尼松龙等合成类固醇或局部使用外用氢化可的松等外源性干扰,引起的交叉反应所致测定值偏高,此时采用 LC-MS/MS 同时测定唾液游离皮质醇和可的松浓度可区别干扰来源<sup>[17]</sup>。

### 3 24 h UFC 和唾液皮质醇的参考范围

由于皮质醇的检测方法多样,且没有实现标准化和一致化,因此不同实验室之间检测结果的一致性较差,基于不同检测方法的参考区间也存在较大的差异。有指南推荐各实验室需建立基于对应检验方法的参考区间。目前关于 LC-MS/MS 检测 24 h UFC 和 MSC 的中国人群的参考范围,文献鲜有报道,本文汇总了几家采用 LC-MS/MS 检测 24 h UFC 和 MSC 的实验室所使用的参考范围,详见表 2 和表 3。

表 2 LC-MS/MS 检测 24 h UFC 的参考范围(1  $\mu\text{g}$  = 2.76 nmol)

| 参考来源                                       | 年龄/性别           | 参考范围           |                            |
|--|-----------------|----------------|----------------------------|
|  |                 | nmol/24 h      | $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ |
| Quest diagnostics                          | 0 ~ 1 岁         | 未建立            | 未建立                        |
|  | 1 ~ 4 岁         | 2.45 ~ 22.63   | 0.89 ~ 8.20                |
|  | 5 ~ 9 岁         | 2.76 ~ 82.80   | 1.00 ~ 30.00               |
|  | 10 ~ 13 岁       | 2.76 ~ 124.20  | 1.00 ~ 45.00               |
|  | 14 ~ 17 岁       | 8.28 ~ 151.80  | 3.00 ~ 55.00               |
|  | $\geq 18$ 岁     | 11.04 ~ 138.00 | 4.00 ~ 50.00               |
| Mayo Medical Laboratories                  | 0 ~ 2 岁         | 未建立            | 未建立                        |
|  | 3 ~ 8 岁         | 3.86 ~ 55.20   | 1.40 ~ 20.00               |
|  | 9 ~ 12 岁        | 7.18 ~ 102.12  | 2.60 ~ 37.00               |
|  | 13 ~ 17 岁       | 11.04 ~ 154.56 | 4.00 ~ 56.00               |
|  | $\geq 18$ 岁     | 9.66 ~ 124.20  | 3.50 ~ 45.07               |
| Laboratory corporation of America Holdings | 0 ~ 1 岁         | 未建立            | 未建立                        |
|  | 2 ~ 11 岁        | 2.76 ~ 57.96   | 1.00 ~ 21.00               |
|  | 12 ~ 16 岁       | 5.52 ~ 104.88  | 2.00 ~ 38.00               |
|  | > 16 岁          | 0.00 ~ 138.00  | 0.00 ~ 50.00               |
| 中国香港威尔斯亲王医院                                | 女性              | 24.01 ~ 139.93 | 8.70 ~ 50.70               |
|  | 男性              | 35.05 ~ 150.97 | 12.70 ~ 54.70              |
| ARUP Laboratories                          | 3 ~ 8 岁(女性)     | $\leq 49.68$   | $\leq 18.00$               |
|  | 9 ~ 12 岁(女性)    | $\leq 102.12$  | $\leq 37.00$               |
|  | 13 ~ 17 岁(女性)   | $\leq 154.56$  | $\leq 56.00$               |
|  | $\geq 18$ 岁(女性) | $\leq 124.20$  | $\leq 45.00$               |
|  | 3 ~ 8 岁(男性)     | $\leq 49.68$   | $\leq 18.00$               |
|  | 9 ~ 12 岁(男性)    | $\leq 102.12$  | $\leq 37.00$               |
|  | 13 ~ 17 岁(男性)   | $\leq 154.56$  | $\leq 56.00$               |
|  | $\geq 18$ 岁(男性) | $\leq 165.60$  | $\leq 60.00$               |

注:LC-MS/MS:液相色谱-串联质谱法;24 h UFC:24 h 尿游离皮质醇

由于不同实验室的年龄划分不一致,唾液皮质醇采集的时间点不一致,不同实验室方法学也有差异,故在不同实验室间的质谱法尿/唾液皮质醇参考范围存在差异。研究表明,在健康志愿者和肥胖者之间,MSC 的浓度存在很大重叠,健康志愿者唾液皮质醇的范围为 0.1 ~ 16 nmol/L,肥胖者唾液皮质醇的范围为 0.11 ~ 17.7 nmol/L<sup>[18]</sup>。

#### 4 24 h UFC 和 MSC 诊断 CS 的切点值

指南推荐,以 24 h UFC 高于正常参考值上限作为 CS 的初筛标准,结合进一步的检查等确诊 CS<sup>[19]</sup>。由于在正常人群/无功能性肾上腺意外瘤患者、亚临床 CS 患者和 CS 患者以及肥胖人群中,皮质醇水平存在很大部分重叠,一些研究探讨了使用 24 h UFC 和(或) MSC 来诊断 CS 的切点,本文回顾了 2014—2018 年用免疫法和串联质谱法测定 24 h UFC 和 MSC 诊断 CS 切点值的相关文献,归纳如表 4。

表 4 中各项研究选取的 CS 研究组和对照组的研究对象不同,采用的 24 h UFC 和 MSC 检测方法不同,所得的诊断 CS 的切点值不同,一般认为 LC-MS/MS 检测 24 h UFC 诊断 CS 的切点为 170 nmol/24 h<sup>[15, 24, 29]</sup>,敏感性达 97% ~ 100%,特异性达 91% ~ 99%,这也与 2017 年新英格兰杂志发表的综述提到的诊断 CS 的 24 h UFC 切点 60 ~ 62  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (166 ~ 170 nmol/24 h) 相一致<sup>[33]</sup>。但该切点可能造成一些亚临床、轻微患者的漏诊。对于

妊娠中晚期患者,24 h UFC 高于正常上限 3 倍即可提示 CS<sup>[19, 34]</sup>。表 4 中还看到,免疫学方法的检测 24 h UFC 切点值明显高于 LC-MS/MS 和 GC-MS,这与免疫学方法检测结果高于质谱法的情况相吻合。其中 Aranda 等<sup>[16]</sup> 研究结果,相较于 LC-MS/MS 检测结果的敏感性和特异性均较低,这可能与方法本身的不同或研究的入组人群差异有关,因为 Aranda 等入组的 33 例 CS 患者的 UFC 均不低于 276 nmol/24 h,故可能出现了 GC-MS 检测尿皮质醇 258 nmol/24 h 的切点值明显高于其他 LC-MS/MS 研究的切点值<sup>[15, 24, 29, 31-32]</sup>。24 h UFC 在区分 CS 和肥胖等皮质醇分泌过多的患者时,需要较低的诊断切点值,但特异性不够好。MSC 诊断 CS 仍无较一致的切点值。免疫法检测 MSC 诊断 CS 的切点值为 2.76 ~ 16 nmol/L, LC-MS/MS 检测 MSC 的切点值在 1.93 ~ 14.5 nmol/L,也与不同的研究、入组对象标准不同有关。

#### 5 总结与展望

本文仅讨论唾液皮质醇或尿皮质醇在诊断 CS 中的问题,没有涉及抑制试验或兴奋试验。这两个指标在每天的正常变异度比较大,需要多次测定,在皮质醇的检测方法未达到标化、一致化之前,建议临床选择方法时要了解方法的全面信息,并采用固定的实验室方法。不典型到典型 CS 的不同阶段中,血/尿/唾液皮质醇水平是呈正常分泌到轻度高分分泌再到过多分泌的“连续谱”,界限有一定的重叠。临床

表 3 LC-MS/MS 检测唾液皮质醇的参考范围(1  $\mu\text{g}/\text{dl}$  = 27.6 nmol/L)

| 参考来源                                       | 时间            | 参考范围           |                         |
|--|---------------|----------------|-------------------------|
|  |               | nmol/L         | $\mu\text{g}/\text{dl}$ |
| Quest diagnostics                          | 8 am ~ 10 am  | 1.10 ~ 15.46   | 0.04 ~ 0.56             |
|  | 12 am ~ 2 pm  | $\leq 5.80$    | $\leq 0.21$             |
|  | 4 pm ~ 6 pm   | $\leq 4.14$    | $\leq 0.15$             |
|  | 10 pm ~ 1 am  | $\leq 2.48$    | $\leq 0.09$             |
| Mayo Medical Laboratories                  | 7 am ~ 9 am   | 2.76 ~ 20.70   | 0.10 ~ 0.75             |
|  | 3 pm ~ 5 pm   | < 11.07        | < 0.40                  |
|  | 11 pm ~ 12 pm | < 2.76         | < 0.10                  |
| Laboratory corporation of America Holdings | 8 am          | 0.690 ~ 16.560 | 0.025 ~ 0.600           |
|  |               | Mean; 6.182    | Mean; 0.224             |
|  | 12 am         | 0.276 ~ 9.108  | 0.010 ~ 0.330           |
|  |               | Mean; 1.380    | Mean; 0.050             |
|  | 4 pm          | 0.276 ~ 5.520  | 0.010 ~ 0.200           |
|  |               | Mean; 1.711    | Mean; 0.062             |
|  | 11 pm ~ 12 pm | 0.276 ~ 2.484  | 0.010 ~ 0.090           |
| 中国上海市徐汇区中心医院 <sup>a</sup>                  |               | Mean; 0.524    | Mean; 0.019             |
|  | 7 am ~ 9 am   | 2.76 ~ 20.70   | 0.10 ~ 0.75             |
|  | 3 pm ~ 5 pm   | < 11.07        | < 0.40                  |
|  | 11 pm ~ 12 pm | < 2.76         | < 0.10                  |

注: <sup>a</sup> 与 Mayo Medical Laboratories 参考范围相同; LC-MS/MS: 液相色谱-串联质谱法

表 4 24 h UFC 和 MSC 在诊断 CS 的切点值文献汇总

| 文献                     | 对象   | 24 h UFC       |          |       |       | MSC         |          |       |       |
|------------------------|--|----------------|----------|-------|-------|-------------|----------|-------|-------|
|                        |  | 切点 (nmol/24 h) | 方法       | SE(%) | SP(%) | 切点 (nmol/L) | 方法       | SE(%) | SP(%) |
| 2019 年 <sup>[20]</sup> | CS = 77, NOCS = 97   | 140            | LC-MS/MS | 66.0  | 93.0  | NM          | NM       | NM    | NM    |
|                        |  | 910 (Siemens)  | CLIA     | 65.0  | 88.0  |             |          |       |       |
|                        |  | 645 (DiaSorin) | CLIA     | 75.0  | 100.0 |             |          |       |       |
| 2019 年 <sup>[21]</sup> | CS = 47, NOCS = 117<br>(对照组有甲状腺肿大)                         | 457            | ECLIA    | 97.0  | 56.0  | 16.00       | CLIA     | 97.0  | 84.0  |
| 2019 年 <sup>[22]</sup> | CS = 58, NOCS = 213  | NM             | NM       | NM    | NM    | 7.95        | ECLIA    | 89.6  | 81.6  |
| 2018 年 <sup>[23]</sup> | CS = 60, NOCS = 212<br>(疑似有 CS 症状但排除了 CS = 185, CDIR = 27) | NM             | NM       | NM    | NM    | 7.28        | ECLIA    | 96.7  | 92.3  |
|                        |  |                |          |       |       | 5.10        | LC-MS/MS | 95.0  | 94.4  |
| 2017 年 <sup>[24]</sup> | CS = 46, NOCS = 118  | 170            | LC-MS/MS | 98.0  | 91.0  | 14.46       | RIA      | 86.0  | 92.0  |
| 2017 年 <sup>[25]</sup> | SCS = 88, NFA = 161  | 480            | CLIA     | 58.0  | 79.4  | NM          | NM       | NM    | NM    |
| 2017 年 <sup>[26]</sup> | CS = 31, 疑似 CS = 39, HV = 57                               | NM             | NM       | NM    | NM    | 2.76        | ECLIA    | 96.8  | 91.2  |
| 2018 年 <sup>[27]</sup> | CS = 9, NOCS = 101   | NM             | NM       | NM    | NM    | 1.93        | LC-MS/MS | 100.0 | 92.0  |
| 2016 年 <sup>[15]</sup> | CS = 46, NOCS = 255  | 170            | LC-MS/MS | 98.0  | 92.0  | 14.50       | LC-MS/MS | 86.0  | 92.0  |
| 2016 年 <sup>[16]</sup> | CS = 33, NOCS = 92, HV = 35                                | 359            | CLIA     | 78.0  | 62.0  | NM          | NM       | NM    | NM    |
|                        |  | 258            | GC-MS    | 53.0  | 86.0  |             |          |       |       |
| 2015 年 <sup>[28]</sup> | CS = 25, HV = 91   | NM             | NM       | NM    | NM    | 2.40        | LC-MS/MS | 100.0 | 98.0  |
| 2015 年 <sup>[29]</sup> | CS = 38, NOCS = 99   | 170            | LC-MS/MS | 97.0  | 91.0  | 14.50       | RIA      | 84.2  | 88.9  |
| 2015 年 <sup>[30]</sup> | CD = 28, HV = 30   | NM             | NM       | NM    | NM    | 2.92        | ELISA    | 100.0 | 96.7  |
| 2015 年 <sup>[30]</sup> | CD = 28, OS = 37   | NM             | NM       | NM    | NM    | 5.04        | ELISA    | 100.0 | 96.4  |
| 2014 年 <sup>[31]</sup> | CS = 43, NOCS = 152  | 197            | LC-MS/MS | 95.3  | 100.0 | NM          | NM       | NM    | NM    |
| 2014 年 <sup>[32]</sup> | CS = 52, OS = 18   | 124            | LC-MS/MS | 93.2  | 79.2  | 13.40       | RIA      | 94.4  | 94.6  |

注: CLIA: 化学发光免疫法; ECLIA: 电化学发光免疫法; RIA: 放射免疫分析法; ELISA: 酶联免疫吸附法; GC-MS: 气相色谱质谱法; LC-MS/MS: 液相色谱-串联质谱法; CS: 库欣综合征; NOCS: 非库欣综合征; SCS: 亚临床库欣综合征; NFA: 肾上腺无功能腺瘤; HV: 健康志愿者; OS: 肥胖/超重; CDIR: 达到缓解的库欣病; NM: 未提及; CD = CS

上,伴有非创伤性皮肤瘀斑、皮肤薄、与年龄不相称的骨量低等代谢综合征患者,要注意对 CS 的筛查,对可疑亚临床 CS 患者要长期随访、通过对干预治疗的反应等来进一步明确临床判断。针对皮质醇的检测,质谱法检测 24 h UFC 和 MSC 较其他方法有较明显的优势,对于 LC-MS/MS 检测 24 h UFC 诊断 CS 的切点值多为 170 nmol/24 h,但该切点值针对一些亚临床、轻微患者的敏感性不足,可能存在漏诊。MSC 方面,尚无较一致的诊断 CS 切点值。目前临床上可能需要同时采用质谱法和免疫法检测 24 h UFC,但随着 MSC 检测的普及,同时检测 MSC 和 24 h UFC 也是提高 CS 诊断的敏感性和特异性的有益方法。一些代谢综合征患者在长期的疾病发展演变过程中是否会发展为 CS,以及非典型、轻微、亚临床 CS 情况下,不同干预对于长期预后的影响等问题仍然需要进行大规模的前瞻性研究;不仅是质谱法测定皮质醇,未来用质谱法检测皮质醇及其代谢产物或糖皮质激素代谢组学的分析,也将为这些研究提供更好的支持。

## 参 考 文 献

- [1] 张炜,汤正义,王卫庆,等. 肾上腺意外瘤中的亚临床库欣综合征[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21 (5): 420-422. DOI: 10.3760/j. issn. 1000-6699. 2005. 05. 008.
- [2] 李乐乐, 窦京涛. 如何从肾上腺意外瘤中甄选出亚临床库欣综合征[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37 (10): 867-870. DOI: 10.19538/j. nk2017100102.
- [3] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome; an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (8): 2807-2831. DOI: 10.1210/je. 2015-1818.
- [4] Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas[J]. Pituitary, 2018, 21 (2): 183-193. DOI: 10.1007/s11102-018-0864-8.
- [5] Inder WJ. Towards a universally accepted definition of subclinical Cushing's syndrome-subclinical autonomous hypercortisolism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86 (1): 7-9. DOI: 10.1111/cen.13244.
- [6] Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013, 27 (6): 795-801. DOI: 10.1016/j. beem. 2013. 10. 008.
- [7] El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva-are our assays good enough[J]. Ann Clin Biochem,

- 2017, 54(3):308-322. DOI:10.1177/0004563216687335.
- [8] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(6): 851-870. DOI:10.1530/EJE-10-1147.
- [9] Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas[J]. Endocr Pract, 2009 (Suppl 1): 1-20. DOI:10.4158/EP.15.S1.1.
- [10] Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2008, 69(6): 487-500. DOI:10.1016/j.ando.2008.09.003.
- [11] Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas; European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(2): G1-G34. DOI:10.1530/EJE-16-0467.
- [12] Carrasco CA, Coste J, Guignat L, et al. Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12): 4728-4734. DOI:10.1210/jc.2008-1171.
- [13] 徐克前, 主编. 临床生物化学检验(精)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 47-86.
- [14] Sheriff N, McCormack AI. How useful is urinary-free cortisol in the clinic? [J]. Biomark Med, 2017, 11(11): 1009-1016. DOI: 10.2217/bmm-2016-0311.
- [15] Ceccato F, Boscaro M. Cushing's syndrome: screening and diagnosis[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2016, 23(3): 209-215. DOI:10.1007/s40292-016-0153-4.
- [16] Aranda G, Careaga M, Hanzu FA, et al. Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome[J]. Pituitary, 2016, 19(5): 496-502. DOI: 10.1007/s11102-016-0730-5.
- [17] Raff H. Update on late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing's syndrome: methodological considerations[J]. Endocrine, 2013, 44(2): 346-349. DOI:10.1007/s12020-013-0013-0.
- [18] Baid SK, Sinaii N, Wade M, et al. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8): 3102-3107.
- [19] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1526-1540. DOI: 10.1210/jc.2008-0125.
- [20] Oßwald A, Wang R, Beuschlein F, et al. Performance of LC-MS/MS and immunoassay based 24-h urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 190: 193-197. DOI:10.1016/j.jsbmb.2019.04.004.
- [21] Ceccato F, Marcelli G, Martino M, et al. The diagnostic accuracy of increased late night salivary cortisol for Cushing's syndrome: a real-life prospective study[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(3): 327-335. DOI:10.1007/s40618-018-0921-1.
- [22] Yilmaz N, Tazegul G, Bozoglan H, et al. Diagnostic value of the late-night salivary cortisol in the diagnosis of clinical and subclinical Cushing's syndrome: results of a single-center 7-year experience[J]. J Invest Med, 2019, 67(1): 28-33. DOI:10.1136/jim-2018-000752.
- [23] Mészáros K, Karvaly G, Márta Z, et al. Diagnostic performance of a newly developed salivary cortisol and cortisone measurement using an LC-MS/MS method with simple and rapid sample preparation[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(3): 315-323. DOI:10.1007/s40618-017-0743-6.
- [24] Ceccato F, Antonelli G, Frigo AC, et al. First-line screening tests for Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: the role of urinary free cortisol measured by LC-MS/MS[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(7): 753-760. DOI: 10.1007/s40618-017-0644-8.
- [25] 李乐乐, 赵玲, 窦京涛, 等. 尿游离皮质醇对肾上腺意外瘤中亚临床库欣综合征的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(46): 3632-3635. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.46.007.
- [26] Lages A, Frade J, Paiva I, et al. Late-night salivary cortisol: cut-off definition and diagnostic value in Cushing's syndrome [C]. 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, 2017. Lisbon, 2017, 49.
- [27] Sturmer LR, Dodd D, Chao CS, et al. Clinical utility of an ultra-sensitive late night salivary cortisol assay by tandem mass spectrometry[J]. Steroids, 2018, 129: 35-40. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.11.014.
- [28] Antonelli G, Ceccato F, Artusi C, et al. Salivary cortisol and cortisone by LC-MS/MS: validation, reference intervals and diagnostic accuracy in Cushing's syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2015, 451(Pt B): 247-251. DOI:10.1016/j.cca.2015.10.004.
- [29] Ceccato F, Barbot M, Zilio M, et al. Screening tests for Cushing's syndrome: urinary free cortisol role measured by LC-MS/MS[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(10): 3856-3861. DOI:10.1210/jc.2015-2507.
- [30] Bukan AP, Dere HB, Jadhav SS, et al. The performance and reproducibility of late-night salivary cortisol estimation by enzyme immunoassay for screening Cushing's disease[J]. Endocr Pract, 2015, 21(2): 158-164. DOI:10.4158/EP14186.OR.
- [31] Ceccato F, Antonelli G, Barbot M, et al. The diagnostic performance of urinary free cortisol is better than the cortisol:cortisone ratio in detecting de novo Cushing's syndrome: the use of a LC-MS/MS method in routine clinical practice[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(1): 1-7. DOI:10.1530/EJE-14-0061.
- [32] Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, et al. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): 2045-2051. DOI:10.1210/jc.2013-4262.
- [33] Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome[J]. N Engl J Med, 2017, 376(15): 1451-1459. DOI:10.1056/NEJMr1505550.
- [34] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011年)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 96. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.02.002.

(收稿日期: 2019-06-31)

(本文编辑: 饶颖)