

## · 专家论坛 ·

## 库欣综合征筛查试验的选择和临床应用

李佳琦 孙丽思 余叶蓉

四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041

通信作者: 余叶蓉, Email: yerongyu@scu.edu.cn

**【摘要】** 库欣综合征(CS)是由于多种病因所致循环血液中糖皮质激素水平持续增高从而产生的一组临床症候群,常包括肥胖、高血压和糖尿病。CS患者长期存在的高糖皮质激素血症对生存率及生存质量影响极大,对疑似CS的患者选择恰当的筛查试验并合理解读试验结果对于CS的诊断至关重要。本文对CS的筛查方法选择及可能影响试验结果的因素进行了分析,并针对国内地塞米松制剂的剂量及国人的体重等因素,提出地塞米松抑制试验需注意的问题。重点强调临床医生应根据患者的具体情况选择恰当的筛查试验。

**【关键词】** 库欣综合征;高皮质醇血症;地塞米松过夜抑制试验;筛查试验

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210831-08083

**Selection and clinical application of screening tests for Cushing's syndrome** Li Jiaqi, Sun Lisi, Yu Yerong. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Yu Yerong, Email: yerongyu@scu.edu.cn

**【Abstract】** The clinical features of Cushing's syndrome such as obesity, hypertension, and diabetes are caused by elevated cortisol level. Long-term hyperglycorticoidemia in patients with Cushing's syndrome (CS) has a great impact on the survival rate and quality of life of patients. Choosing the appropriate screening test for patients with suspected CS and interpreting the test results reasonably is essential for the diagnosis of CS. This article analyzes the selection of screening methods for CS and the factors that may affect the results of the test, and puts forward the issues that should be paid attention to in the dexamethasone suppression test for factors such as the dosage of domestic dexamethasone preparations and the weight of Chinese people. It is emphasized that clinicians should choose the appropriate screening test according to the specific situation of the patient.

**【Keywords】** Cushing's syndrome; Hypercortisolism; Dexamethasone suppression test; Screening tests

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210831-08083

库欣综合征(CS)是由于多种病因所致循环血液中糖皮质激素水平持续增高而产生的一组临床症候群。长期高糖皮质激素血症导致人体代谢紊乱、心血管疾病风险增高、免疫功能低下、运动系统损害、认知功能及情绪障碍等,患者生存率及生活质量明显受损<sup>[1-2]</sup>。即使手术后已获生化缓解的患者,其CS并发症,特别是精神异常以及认知功能受损很难完全恢复<sup>[3]</sup>。不少研究已经证实,CS的诸多并发症与其病程及发病年龄有关。因此,临床上对于疑似CS的患者应及时筛查,早期诊治。

根据美国及欧洲内分泌协会于2008年联合颁

布的库欣综合征临床诊断实践指南<sup>[4]</sup>及中华医学会内分泌学分会2011年发布的《库欣综合征专家共识(2011年)》<sup>[5]</sup>和2015年由中国垂体腺瘤协作组发布的《中国库欣病诊治专家共识》<sup>[6]</sup>,对于疑诊CS的患者筛查方法包括:24 h尿游离皮质醇(UFC);午夜唾液皮质醇(LNSC);1 mg地塞米松过夜抑制试验(1 mg ODST)及标准小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)。此外,如有必要,可考虑检测午夜血皮质醇水平(PTC-24 h)或进行地塞米松-促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)试验。

本文对近年来国内外有关CS筛查试验的一些

研究进展特别是地塞米松抑制试验的相关问题作一简要综述,以便临床上根据患者的具体情况合理选择 CS 的筛查试验并解读相关的检测结果。

### 1 CS 的筛查方法和影响因素

在上述的 CS 筛查方法中,目前尚无任何单一试验可以准确诊断 CS。因此各家指南均建议,上述筛查试验至少其中 2 项为阳性方可确定 CS 的诊断。在进行 CS 的筛查试验之前,首先需排除使用糖皮质激素所致外源性 CS。临床医生应详细询问患者的用药史,此外,检测清晨 8~9 时的血皮质醇、硫酸去氢表雄酮以及促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平有助于鉴别诊断。如果患者有 CS 的临床表现,而血皮质醇、硫酸去氢表雄酮及 ACTH 水平均明显降低,则强烈提示患者可能为外源性 CS。

美国及欧洲内分泌协会《库欣综合征临床诊断实践指南》的第一作者 Nieman<sup>[7]</sup> 于 2018 年撰文提出 CS 的诊断步骤,建议筛查试验首选 UFC、1 mg ODST 或 LNSC。这 3 项试验中如果两项检测结果为阳性,可以确定 CS 诊断;如果检测结果不一致,则可补充选择 LDDST (0.5 mg 地塞米松, Q6h, ×2 d) 或午夜血皮质醇检测。

**1.1 24 h UFC** 由于肾上腺皮质醇具有昼高夜低的生理分泌节奏并呈脉冲式分泌,故采血瞬间的血皮质醇水平难以评价其整体水平。24 h UFC 可反映在单位时间内经肾脏排出的游离皮质醇总量,并且不受皮质醇结合球蛋白 (CBG) 水平的影响<sup>[8]</sup>,故对 CS 的诊断具有较高的敏感性和特异性。

影响 UFC 检测结果准确性的两个主要因素是尿量收集是否准确以及检测方法是否可靠。有学者建议,可以采用同步监测尿肌酐的方法评估 24 h 尿量是否准确。对于尿肌酐水平低于 1.5 g/d (男性) 或 1.0 g/d (女性) 者,提示尿量收集不完全,应改日重新留尿检测。尿量过多或过少也可能影响 UFC 的结果,建议患者在留 24 h 尿检测 UFC 时,最好能维持尿量在 1 000~3 000 ml/d。此外,肾小球滤过率降低 (<60 ml/min) 的患者可能出现 UFC 降低,而抑郁症、酒精依赖和服用非诺贝特等药物的患者可能出现假阳性<sup>[9]</sup>。

UFC 诊断 CS 的切点值随检测方法的不同而有

所差异。指南建议,以高于本地实验室检测值上限 (2 次) 作为 UFC 阳性具有较高的敏感性<sup>[4]</sup>。鉴于重度抑郁症、多囊卵巢综合征患者等亦可能出现 UFC 轻度升高,因此,对于 UFC 高于正常但低于 UFC 上限 3 倍的患者,需行另一项筛查试验,如 1 mg ODST 以明确诊断。

**1.2 1 mg ODST** 1 mg ODST 方法简便,可以在门诊完成,是国内外指南推荐的筛查 CS 的首选检查项目。试验方法是在夜间 23:00~24:00 之间给予患者 1 mg 地塞米松口服,次晨 8:00~9:00 之间抽血查皮质醇水平,切点值为 50 nmol/L<sup>[5, 10]</sup>,即服药后如果次日晨血皮质醇水平高于 50 nmol/L 为阳性。该检查在最初用于临床时,其切点值为 140 nmol/L (5 μg/dl)。近年来随着相关研究数据的增多,该切点值已降低至 50 nmol/L,从而使得该项筛查实验的敏感性大大提高,有助于早期发现亚临床 CS。但是切点值降低使得该检查的特异性降低,假阳性的患者增多<sup>[11]</sup>。因此,该试验结果阳性需配合另一项筛查试验 (如 UFC) 结果阳性方能确定 CS 的诊断。

需要注意的是,含有雌激素的药物,如口服避孕药等有可能使循环血液中 CBG 水平升高而导致试验结果出现假阳性 (见后文)。因此患者在试验前应停用口服避孕药 6 周。

**1.3 LNSC 检测** 在有规律睡眠节律的正常人群中,血皮质醇水平从每日 3:00~4:00 开始上升,清晨 7:00~9:00 达到高峰,随后逐渐下降,至午夜入睡以后达到最低水平<sup>[12]</sup>。皮质醇分泌的生理波动消失是 CS 的临床特征之一,因此,夜间血皮质醇低谷缺失是 CS 的诊断标准之一<sup>[13]</sup>。唾液中皮质醇与血液中游离皮质醇的生物活性相同,并且不受唾液产生率的影响,同时血液中皮质醇水平的波动在数分钟内就能在唾液皮质醇浓度中体现出来<sup>[14]</sup>。因此,可以使用唾液皮质醇测定结果反映内源性皮质醇水平。检测唾液皮质醇最好的方式为酶联免疫吸附 (ELISA) 测定或者液相色谱与串联质谱技术 (LC-MS/MS)<sup>[15]</sup>。正常人夜间 23:00~24:00 的唾液皮质醇水平多小于 145 nmol/L,该检查的敏感性为 92%~100%,特异性为 93%~100%<sup>[16]</sup>。由于此项检查与 UFC 检测的敏感性和特异性相似,同时简便

易行,临床上常用于 CS 尤其是儿童患者的筛查。午夜皮质醇水平会受到性别、年龄、合并用药等因素的影响,同时甘草、嚼烟叶和吸烟会影响羟基类固醇脱氢酶 2 的水平,导致唾液皮质醇升高。还需注意睡眠障碍、时区改变、抑郁症、严重疾病和值夜班的人群中皮质醇昼夜节律的改变会对检查结果产生影响。

**1.4 LDDST** LDDST 的方法是患者连续 2 d 每间隔 6 h 口服地塞米松 0.5 mg,从第 1 天的早晨 9:00 时开始,服药时间为 9:00、15:00、21:00 和 3:00 时,在口服最后 1 剂地塞米松后 6 h,即服药第 3 天晨 9:00 时采血测血皮质醇。另一种方法是从第 1 天的中午 12:00 开始,服药时间为 12:00、18:00、0:00 和 6:00 时,在口服最后 1 剂地塞米松后 2 h,即服药第 3 天晨 8:00 时采血测血皮质醇。

与 1 mg ODST 类似,LDDST 服药后血皮质醇的切点值目前也从 140 nmol/L (5  $\mu$ g/dl) 降至 50 nmol/L (1.8  $\mu$ g/dl),从而使得该试验的敏感性明显上升。总体来说 1 mg ODST 与 LDDST 用于 CS 的筛查其敏感性基本一致 (90% ~ 100%),但 LDDST 的特异性略高于 1 mg ODST (95% ~ 100% 比 85% ~ 90%)<sup>[11]</sup>。临床上对于 UFC 结果与 1 mg ODST 的结果不一致时,可以考虑补充行 LDDST。

**1.5 午夜血皮质醇** 检测午夜血皮质醇的原理与唾液皮质醇类似。患者于午夜 24 点左右采血,采血时患者处于睡眠状态或清醒状态均可,但不同的采血状态其阳性切点值不同。患者午夜在睡眠状态下与清醒状态下采血诊断 CS 的血皮质醇切点值分别为 50 nmol/L (1.8  $\mu$ g/dl) 与 207 nmol/L (7.5  $\mu$ g/dl),该方法诊断 CS 的敏感性 93% ~ 100%,特异性 20% ~ 90%<sup>[4-5]</sup>。但是倒班的工作者及睡眠障碍的患者有可能出现皮质醇生理波动改变,从而影响结果的准确性。

由于午夜血皮质醇检测不如唾液皮质醇检测方便,因此一般不作为 CS 首选筛查试验。

## 2 影响地塞米松抑制试验结果的相关因素

对任何一种地塞米松抑制试验,当存在以下情况时均有可能导致假阳性的结果出现:(1) 消化道疾病导致口服地塞米松经肠道的吸收率降低。

(2) 服用可能导致 CBG 增高的药物,如雌激素。  
(3) 正在使用可能影响肝脏 CYP3A4 浓度的药物,如巴比妥类、苯妥英、利福平等,从而增加类固醇激素,特别是地塞米松的清除率。因此,当地塞米松抑制试验的结果与患者临床表现不太吻合或试验结果不好解释时,需注意是否存在上述因素。此外,以下问题值得临床医生关注。

**2.1 正在服用避孕药的女性行地塞米松抑制试验时可能出现假阳性** 对于具有高雄激素血症临床表现伴排卵障碍的女性,临床上在确定多囊卵巢综合征的诊断之前,需要行 CS 筛查试验以排除 CS。1 mg ODST 由于其操作方便,患者可在门诊完成该项试验,因此是临床上首选的筛查试验。鉴于这类患者通常会服用含雌孕激素的避孕药以抑制高雄激素血症,因此,对于接受 1 mg ODST 而次晨血皮质醇水平未被完全抑制的患者,临床医生需要仔细询问患者是否正在服用避孕药。

雌激素会刺激肝脏合成 CBG 增多,因此,正在使用口服避孕药的女性血液中 CBG 水平升高。目前临床上检测的血总皮质醇浓度受 CBG 水平影响。不少研究发现,服用口服避孕药的女性由于血 CBG 水平增高,故血浆总皮质醇水平升高,导致检测结果出现假阳性<sup>[16]</sup>。有研究显示,口服避孕药的妇女中,1 mg ODST 的假阳性结果可高达近 50%,而 LDDST 的特异性高于 1 mg ODST。不过,对于正在服用避孕药的妇女,UFC 或 LNSC 检测不受 CBG 的影响,可能更适合于这些患者。

**2.2 0.75 mg ODST 在我国可能更为适用** 欧洲及北美各国的内分泌学会指南均推荐使用 1 mg ODST。日本的一项研究发现,0.5 mg ODST 对 ACTH 依赖性 CS 的筛查价值优于 1 mg ODST,推测其原因可能系东亚及东南亚人群体型较西方人群瘦小,因此 1 mg 地塞米松剂量对下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴抑制作用过强,在亚洲人群 0.5 mg ODST 较 1 mg ODST 对于 CS 的筛查可能更有价值<sup>[17]</sup>。鉴于糖皮质激素的作用与服药者的体重及对药物的敏感性有关,因此,1 mg 地塞米松的剂量是否适用于国人尚缺乏相关的研究数据。此外,我国目前地塞米松口服制剂的规格为 0.75 mg/片,而西方国家及

日本地塞米松片剂的规格为 0.5 mg/片。因此,在我国行 1 mg O DST 需患者服地塞米松 1 + 1/3 片,这样患者服药时有可能存在剂量偏差,影响试验结果的可靠性,同时 1 mg 地塞米松对国人而言可能剂量偏大。

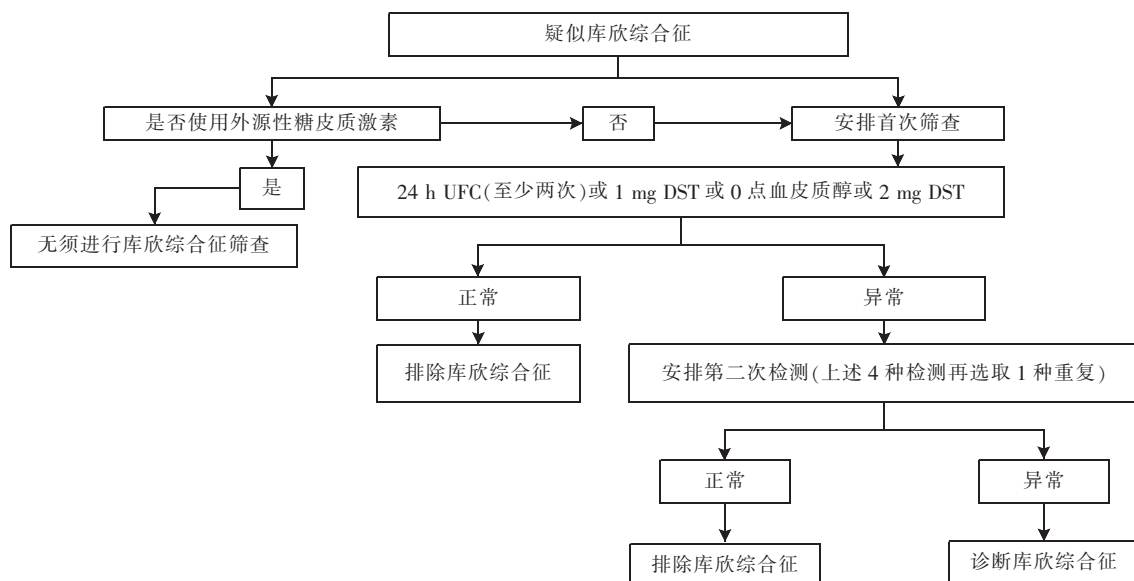
四川大学华西医院内分泌代谢科 2018 年开始初步探究 0.75 mg O DST 筛查 CS 的敏感性和特异性。该研究依次纳入 62 例因肥胖、女性轻度高雄激素血症或肾上腺意外瘤来门诊就诊的患者(男性 11 例,女性 51 例),年龄( $31.8 \pm 10.9$ )岁,体重指数( $27.4 \pm 5.4$ ) kg/m<sup>2</sup>。分别检测这些受试者清晨 8:00 ~ 9:00 时血浆总皮质醇水平,于午夜 23:00 ~ 24:00 时口服 0.75 mg 地塞米松,次晨 8:00 ~ 9:00 时再次采血测 PTC 水平。对于次晨血皮质醇大于 50 nmol/L 者,1 周后行 1 mg O DST。研究结果显示,62 名受试者午夜口服 0.75 mg 地塞米松后 61 例次晨 PTC 水平均低于 50 nmol/L (9.19 ~ 42.4 nmol/L); 1 例患者服药前 PTC 为 763.7 nmol/L,口服 0.75 mg 地塞米松后次晨 PTC 为 737.8 nmol/L,1 周后口服 1 mg 地塞米松后次晨 PTC 为 875.6 nmol/L,后经相关检查后确诊为 CS。

因此,初步研究结果提示,0.75 mg O DST 在国人中作为 CS 的筛查试验具有给药方便、药量准确的优点。目前正在扩大样本量,比较 0.75 mg O DST

与 1 mg O DST 筛查 CS 的敏感性与特异性,计算受试者工作特征(ROC)曲线,寻找适合国人的切点值。

2.3 地塞米松抑制试验的扩展应用 众所周知,皮质醇自主分泌是心血管事件发生率增高的独立危险因素。以往的研究表明,亚临床 CS 患者 O DST 后皮质醇 > 50 nmol/L 者其死亡率增加<sup>[18]</sup>。欧洲指南<sup>[4]</sup>提出了以下建议:对于疑似亚临床 CS 的患者,O DST 后血皮质醇在 51 nmol/L 和 138 nmol/L 之间者考虑为“可能存在自主性皮质醇分泌”,对于 PTC > 138 nmol/L 的患者诊断为“自主性皮质醇分泌”。对于以上患者需要额外的生化测试来确认皮质醇分泌的自主性。为避免假阳性结果,建议测量基础晨间血浆 ACTH。对于可能存在自主皮质醇分泌的患者建议于 3 ~ 12 个月后重复地塞米松抑制试验,对于“自主皮质醇分泌”的患者,建议额外测量 24 h 尿游离皮质醇和(或) LNSC,以量化亚临床库欣综合征的程度。

随着肥胖、糖尿病在全球患病率的急剧增高,以及胸、腹部 CT 检查越来越普遍,肾上腺意外瘤的检出率逐渐增多,准确鉴别患者是否存在病理性高皮质醇血症的临床需求日益增多,这对临床医生而言无疑是一个较大的挑战<sup>[19]</sup>。对怀疑患有 CS 的患者,临床医生应选择恰当的筛查试验并正确解读试验结果(图 1)。当筛查结果不一致时,应寻找是否存在影响实验结果的可能因素并补充进行其他筛查



注:UFC:尿游离皮质醇;1 mg DST:1 mg 地塞米松过夜抑制试验;2 mg DST:2 mg 地塞米松过夜抑制试验

图 1 库欣综合征筛查流程图

试验。对国人而言,在进行 ODS 时,选择 0.75 mg 而不是 1 mg 地塞米松的剂量可能其敏感性更高且给药剂量更准确。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, et al. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 632-642. DOI: 10.1210/jc.2010-1942.
- [2] Webb SM, Crespo I, Santos A, et al. Management of endocrine disease: quality of life tools for the management of pituitary disease [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(1): R13-R26. DOI: 10.1530/EJE-17-0041.
- [3] Piasecka M, Papakokkinou E, Valassi E, et al. Psychiatric and neurocognitive consequences of endogenous hypercortisolism [J]. J Intern Med, 2020; 288(2): 168-182. DOI: 10.1111/joim.13056.
- [4] 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.
- [5] 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): 96-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.02.002.
- [6] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015) [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.11.002.
- [7] Nieman LK. Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(2): 259-273. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.02.001.
- [8] 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.
- [9] Mericq MV, Cutler GB Jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(2): 682-684. DOI: 10.1210/jcem.83.2.4555.
- [10] Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, 28(1): 191-210. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70063-3.
- [11] Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(12): 5593-5602. DOI: 10.1210/jc.2003-030871.
- [12] Krieger DT, Allen W, Rizzo F, et al. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1971, 32(2): 266-284. DOI: 10.1210/jcem-32-2-266.
- [13] Refetoff S, Van Cauter E, Fang VS, et al. The effect of dexamethasone on the 24-hour profiles of adrenocorticotropin and cortisol in Cushing's syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1985, 60(3): 527-535. DOI: 10.1210/jcem-60-3-527.
- [14] Read GF, Walker RF, Wilson DW, et al. Steroid analysis in saliva for the assessment of endocrine function [J]. Ann N Y Acad Sci, 1990, 595: 260-274. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb34300.x.
- [15] Baid SK, Sinaii N, Wade M, et al. Nieman LK. 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. DOI: 10.1210/jc.2006-2861.
- [16] Viardot A, Huber P, Puder JJ, et al. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(10): 5730-5736. DOI: 10.1210/jc.2004-2264.
- [17] Oki Y, Hashimoto K, Hirata Y, et al. Development and validation of a 0.5 mg dexamethasone suppression test as an initial screening test for the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome [J]. Endocr J, 2009, 56(7): 897-904. DOI: 10.1507/endocrj.k09e-194.
- [18] van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(1): 11-21. DOI: 10.1530/EJE-19-0666.
- [19] Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000, 29(1): 43-56. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70115-8.

(收稿日期: 2021-08-31)