

## · 综述 ·

## 血清 17 羟孕酮升高的临床鉴别诊断思路

曾少豪 单双红 何君瑜 张路遥 李延兵 廖志红

中山大学附属第一医院内分泌内科, 广州 510000

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

**【摘要】** 本文综述液相色谱-串联质谱法与免疫分析法检测血清 17 $\alpha$ -羟孕酮(17OHP)的对比和联系,影响血清 17OHP 的因素,以及血清 17OHP 升高的原因分析。引起 17OHP 升高的疾病包括先天性肾上腺皮质增生症(CAH)、肾上腺肿瘤、卵巢肿瘤、糖尿病等。本文汇总了会引起 17OHP 升高的 CAH 亚型、各亚型特征性的类固醇激素变化组合谱,尤其是 21 羟化酶缺乏症的诊治进展。女性需在卵泡期测量 17OHP,最好采用质谱法检测,在区别 CAH 的原因和治疗评估中,选择类固醇代谢通路中多项激素的不同组合的检测更有意义。

**【关键词】** 17 $\alpha$ -羟孕酮;液相色谱-串联质谱法;类固醇激素组合谱;先天性肾上腺皮质增生症;肾上腺肿瘤

**基金项目:**中山大学附属第一医院临床专科能力建设支持计划

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20221209-12020

**Clinical interpretation of elevated serum 17 hydroxyprogesterone levels** Zeng Shaohao, Shan Shuang-hong, He Junyu, Zhang Luyao, Li Yanbing, Liao Zhihong. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000

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

**【Abstract】** This article reviews the measurement methods for serum 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone (17OHP), compares its immunoassay with liquid chromatography tandem mass spectrometry measurements, and the factors that affect serum 17OHP levels. Diseases that can cause elevated 17OHP levels include congenital adrenal hyperplasia (CAH), adrenal tumors, ovarian tumors, diabetes, and others. We summarize the clinical characteristics and chemical spectra of the adrenal steroid biosynthesis pathway for CAH subtypes with increased 17OHP, focusing on 21-hydroxylase deficiency. For females, it is recommended to measure 17OHP using mass spectrometry during the early follicular phase. To identify CAH subtypes and evaluate the ideal treatment dosage of steroids, it is more meaningful to investigate the optimal adrenal steroid spectrum panels in the future.

**【Keywords】** 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone; Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Spectrum of adrenal steroids; Congenital adrenal hyperplasia; Adrenal tumor

**Fund program:** Clinical Specialty Capacity Building Support Plan of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20221209-12020

临床存在血 17 $\alpha$ -羟孕酮(17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone, 17OHP)升高结果的分析、解读问题,例如育龄女性因为妊娠、月经紊乱,检测血清 17OHP 结果高于正常值而来诊,也有的因为肾上腺/性腺病灶或高血压查因,检查 17OHP 升高需要进行鉴别诊断。本文汇总了会引起 17OHP 升高的疾病。

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal

hyperplasia, CAH)是血清 17OHP 升高的最常见病因,21-羟化酶缺陷症(21 hydroxylase deficiency, 21-OHD)是 CAH 中最常见的类型,所以 CAH 和 21-OHD 这两个术语在很多文章中会互换使用,17OHP 升高是 21-OHD 的特异性诊断指标之一。

检测 17OHP 有免疫分析法和质谱法,前者无法区分 17OHP 和有类似结构的物质,影响检测的准确

度,尤其是在 17OHP 轻度升高时准确度差。质谱法可以特异性准确测定 17OHP 水平,也可以通过一次检测同时准确测定类固醇代谢通路上的多种激素,即高通量。质谱法在我国由于费用问题尚未常规开展。

美国内分泌学会 2018 年的 21-OHD 指南中指出,诊断 21-OHD 的 17OHP 切点值为 30 nmol/L,其检测方法是质谱法<sup>[1]</sup>,我国 2016 年版 CAH (21-OHD) 诊治共识采用的诊断切点值为 30 nmol/L,未明确说明 17OHP 是采用哪种检测方法,同时指出质谱法尚未在临床作为常规检测方法<sup>[2]</sup>,可能存在混淆免疫分析法与质谱法的问题。本文综述质谱法和免疫分析法检测血清 17OHP 的对比和联系。

目前尚无关于血清 17OHP 升高原因分析汇总的文章,本文对引起血清 17OHP 升高的实验室方法和疾病病因进行系统性分析,为临床遇到 17OHP 升高时的检验结果解读和病因鉴别提供思路,也包括 21-OHD 的诊治进展。

## 1 免疫分析法和质谱法检测 17OHP 的比较及结果换算

17OHP 是一种内源性孕激素,主要产生于肾上腺,部分产生于性腺<sup>[3]</sup>。17OHP 的检测方法包括免疫分析法和质谱法,免疫法具有操作简单、快速的优点,但无法区分 17OHP 和有类似结构的物质,故特异性低、灵敏度低、假性升高的发生率高。质谱法主要有气相色谱质谱分析法、液相色谱-串联质谱法(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)。质谱法比免疫法具有更高的特异性和灵敏度,抗干扰能力强,不受类似结构或抗体物质或者嗜异性抗体的影响,质谱法的检测结果可以溯源到国际单位制,即通过标准化使不同实验室间检验结果同质化、互认,故质谱法是生物标本中物质检测的金标准;质谱法还有高通量的特点,即用很少的样本量就能同时准确测量几十个甚至更多个上下游物质<sup>[4]</sup>。

曾有文献报道免疫法和 LC-MS/MS 法所测得的血清 17OHP 结果可以相互转换,Turpeinen 等<sup>[5]</sup>、Ray 等<sup>[6]</sup>和 Etter 等<sup>[7]</sup>通过同时用免疫法( $X$ )和 LC-MS/MS( $Y$ )测同一批人的血清 17OHP 浓度,得出这两种方法之间存在线性关系,分别为  $Y = 1.15X - 0.299$  ( $n = 100$ ,  $r = 0.97$ ),  $Y = X - 0.06$  ( $n = 27$ ,  $r = 0.97$ ),  $Y = 0.945X - 1.06$  ( $n = 25$ ,  $r = 0.87$ ), 这些

换算公式差异比较大,其中的病例数都较少,无普遍适用的转换公式,不能用免疫法的 17OHP 结果去推导出 LC-MS/MS 法的结果。为得到精准的血清 17OHP 结果,应采用 LC-MS/MS 法检测。

## 2 免疫分析法和质谱法测定 17OHP 的参考范围

17OHP 受年龄/发育情况、性别、女性月经周期、妊娠等因素的影响<sup>[8]</sup>,且具有昼夜节律,早晨 8:00 点达到分泌高峰,所以女性建议在卵泡期早晨 8:00 点采血检查<sup>[1]</sup>。17OHP 受年龄影响,特别是新生儿的 17OHP 参考范围与成人不同,为早期识别和干预 CAH,新生儿 17OHP 筛查很重要,建议出生 72 h 后、充分哺乳 8 次以上的新生儿采足跟血测定 17OHP<sup>[9]</sup>。各个实验室给出的血清 17OHP 的正常参考范围有较大差别,这与检测方法、研究的年代不同及参与分析的人种、人群有区别有关。

## 3 认识引起 17OHP 升高的疾病

血清 17OHP 升高最常见的病因是 CAH,此外还有睾丸肾上腺残余瘤、卵巢肾上腺残余瘤、肾上腺肿瘤、卵巢肿瘤、糖尿病等。

3.1 CAH CAH 主要有 9 种亚型,引起 17OHP 升高的亚型包括 21-OHD、11 $\beta$ -羟化酶缺乏症(11 $\beta$ -hydroxylase deficiency, 11 $\beta$ -OHD)、17 $\alpha$  羟化酶/17,20 裂解酶缺陷症(17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency, 17OHD)、P450 氧化还原酶缺乏症(P450 oxidoreductase deficiency, PORD)、3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶缺陷症(3 $\beta$ -HSD)<sup>[10]</sup>,这些类型的酶缺陷不同,类固醇激素代谢通路中的各个激素异常组合谱不同,临床表现不同。由于 3 $\beta$ -HSD 被认为 17OHP 不升高<sup>[2]</sup>,故本文未包括 3 $\beta$ -HSD。

3.1.1 21-OHD 这是 CAH 最常见类型,占 90%~95%。17OHP 升高是 21-OHD 的诊断指标,如果基础或促肾上腺皮质激素刺激试验后 17OHP > 30 nmol/L,可生化诊断 21-OHD;如果 < 6 nmol/L,可排除 21-OHD<sup>[10]</sup>;但在符合排除标准者中,由于部分非典型患者 17OHP 不升高,有 2%~11%<sup>[11]</sup>的非典型 21-OHD 会被漏诊(即假阴性)。另外,免疫法测定 17OHP 可能有假性升高,即过度诊断 21-OHD 的风险(即假阳性)。故要结合遗传基因诊断,也要重视月经紊乱、不孕不育、妊娠异常、血压正常等临床线索。

21 羟化酶活性缺乏时,17OHP、21 脱氧皮质醇、孕酮、雄烯二酮、睾酮、脱氢表雄酮和 11-氧雄激素簇升高,皮质酮、皮质醇、11-脱氧皮质醇降低,21 脱

氧皮质醇升高对诊断 21-OHD 具有高度特异性<sup>[10, 12]</sup>, 11 氧雄激素簇(即 11-酮睾酮、11-羟基睾酮、11-羟基雄烯二酮、11-酮雄烯二酮)在其他类型 CAH 中没有升高, 对 21-OHD 也有相当的特异性<sup>[12]</sup>。治疗评估上, 监测 11 氧雄激素簇水平能反映皮质激素剂量是否合理: 在疾病控制良好的男性患者中, 11-酮睾酮合成较低, 而睾丸酮合成正常, 因此患有 21-OHD 的男性 11-酮睾酮/睾酮值低则表明疾病控制良好和睾丸功能良好; 11 氧雄激素簇和 21 脱氧皮质醇则与肾上腺大小的相关性更好; 11 氧雄激素簇升高也可预测 CAH 伴女性月经不规则和男性睾丸肾上腺残余瘤<sup>[12]</sup>。LC-MS/MS 对这些类固醇激素组合的一次性高通量测定, 在 21-OHD 的诊断以及是否达到合理药量的评估中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。

3.1.2 17OHD 分为完全型 17OHD 和部分型 17OHD<sup>[13]</sup>, 当仅有 17, 20 裂解酶活性受损时, 称为孤立性 17, 20 裂解酶缺陷症(isolated 17, 20 lyase deficiency, ILD)。17OHD 异常患者的 17OHP 可能升高, 也可能不升高, ILD 患者的 17OHP 一定升高, 这是因为 ILD 患者仅有 17, 20 裂解酶活性受损, 17OHP 生成不受阻, 却不能经过 17, 20 裂解酶分解为雄烯二酮, 进而不能合成雄激素, 造成 17OHP 累积, 17 羟孕烯醇酮和皮质醇高, 雌二醇和睾酮降低。ILD 患者临床表现为高血压、低血钾、男性性腺发育差(不同程度的生殖器发育不良、尿道下裂、阴囊裂和小阴茎); ILD 女性患者性腺发育正常。

3.1.3 11 $\beta$ -OHD 由于 11-去氧皮质醇和 11-去氧皮质酮不能有效的分别转化为皮质醇和皮质酮, 导致 11-去氧皮质醇、11-去氧皮质酮及中间产物 17OHP 堆积, 雄烯二酮、睾酮和脱氢表雄酮增多, 皮质醇、皮质酮和醛固酮降低。临床主要表现为雄激素过量(女性男性化或男性假性性早熟)伴高血压和低血钾, 尽管有皮质酮合成障碍, 但因堆积的 11-去氧皮质酮具有盐皮质激素的作用, 故导致高血压、水钠潴留和低血钾<sup>[14]</sup>。

3.1.4 PORD 当 CAH 的临床特征用一种酶缺陷无法解释时, 要特别考虑 PORD<sup>[15]</sup>。它可以是孕烯醇酮、孕酮、17 羟孕酮、21-脱氧皮质醇、皮质酮和 11-去氧皮质酮升高, 睾酮和二氢睾酮降低, PORD 往往同时具有 21-羟化酶和 17 $\alpha$  羟化酶联合缺乏的表现, 诊断较为困难, 确诊需行基因检测, 可表现为女性男性化或男性性腺发育不良, 是否有血压或血

钾异常不确定。

瑞金医院 2022 年 5 月发表一项研究, 通过 LC-MS/MS 一次测定 13 种循环类固醇激素的血浆浓度, 建立类固醇激素评分模型, 能够帮助鉴别 CAH 亚型, 17OHP 和皮质酮对诊断 21-OHD 的影响最大; 11 脱氧皮质醇和皮质酮对诊断 11 $\beta$ -OHD 的影响最大; 而皮质酮、皮质醇和雄烯二酮对诊断 17OHD 的影响最大<sup>[16]</sup>。虽然瑞金医院的研究中测定类固醇激素的种类不是很多, 仍看到质谱法高通量测定 13 种类固醇激素的不同组合和比值, 在 CAH 分型鉴别诊断中有积极作用。

3.2 睾丸或卵巢肾上腺残余瘤(adrenal residual tumor, ART) ART 是 CAH 的一种并发症, 因此也有血清 17OHP 升高。ART 通常较晚诊断, 因为早期比较小, 影像学检查会漏诊<sup>[17]</sup>。ART 包括卵巢 ART 或睾丸 ART, 表现为卵巢肿块或睾丸肿块, 大多数为双侧肿块, 不大时无疼痛感。

3.3 卵巢或肾上腺肿瘤 Tsai 等<sup>[18]</sup>曾报告 1 例 17OHP 明显升高的女性患者, 左肾上腺肿瘤 4.5 cm×4.8 cm, 最终诊断为自主分泌 17OHP 的肾上腺肿瘤。Wong 等<sup>[19]</sup>报道了 1 例 17OHP 升高, 最后确诊为卵巢癌的患者。肾上腺偶发瘤、卵巢滋养细胞疾病、鞘膜囊肿等疾病中也可能出现 17OHP 升高。因此, 若成年患者 17OHP 水平升高, 需注意肾上腺及卵巢影像学检查。尚未查到关于某些卵巢或肾上腺肿瘤是否有特异性的类固醇激素谱表现的相关文献。

3.4 糖尿病 血糖升高可以引起血 17OHP 轻微升高, 17OHP 升高也可以引起血糖升高, 这与 17OHP 剂量依赖性结合和激活糖皮质激素受体的作用有关。Lu 等<sup>[20]</sup>研究发现, 糖尿病或糖尿病前期患者的血浆 17OHP 水平高于健康人群。

#### 4 血 17OHP 升高的解读和鉴别诊断

因血 17OHP 升高来就诊时, 首先注意男女性别、不同年龄段或发育期、女性不同的生理时期、妊娠、昼夜节律均会影响 17OHP 浓度, 应采用相应的参考范围。临床有无伴随高血压、低血钾、性激素异常、性腺异常等表现, 可通过肾上腺、卵巢、睾丸的影像学检查明确有无肾上腺、卵巢、睾丸肿瘤, 注意糖代谢等方面的评估。下一步可重复测量清晨 8:00 点的血 17OHP 值(女性需在卵泡期测量), 建议采用质谱法测定, 最好进行多类固醇激素变化的质谱检测, 以帮助发现不典型 CAH。目前诊断



21-OHD 的 17OHP 切点有一定的假阳性和假阴性问题,CAH 需要结合遗传基因诊断。

## 5 展望

由于不同种族的某些类固醇激素可能有差别,目前还是直接采用国外或中国香港特别行政区实验室的参考范围,需要建立我国的质谱法各个类固醇激素的参考范围。质谱法高通量测定所有类固醇激素,根据各项变化的组合或比值不同,可诊断不典型 CAH 和区分 CAH 亚型。11 氧雄激素簇的测定用于指导 21-OHD 的皮质激素药物调整,但仍缺乏具体的切点。临床急需针对各种具体的临床问题设计出优化的类固醇激素组合,例如雄激素代谢旁路套餐、21-OHD 治疗评估套餐等,这些需要全面的临床验证。质谱法测量多种类固醇激素水平联合遗传基因检测分析,利用大数据和人工智能开发检验组学的联合预测工具,将是未来的方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 ( 11 ): 4043-4088. DOI: 10. 1210/jc. 2018-01865.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54 ( 8 ): 569-576. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 08. 003.
- [3] Nordenström A, Falhammar H. Management of endocrine disease: diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency [J]. Eur J Endocrinol, 2019, 180 ( 3 ): R127-R145. DOI: 10. 1530/eje-18-0712.
- [4] Gaudl A, Kratzsch J, Ceglarek U. Advancement in steroid hormone analysis by LC-MS/MS in clinical routine diagnostics - A three year recap from serum cortisol to dried blood 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 192: 105389. DOI: 10. 1016/j. jsmb. 2019. 105389.
- [5] Turpeinen U, Itkonen O, Ahola L, et al. Determination of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and immunoassay [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2005, 65 ( 1 ): 3-12. DOI: 10. 1080/00365510410008421.
- [6] Ray JA, Kushnir MM, Yost RA, et al. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry [J]. Clin Chim Acta, 2015, 438: 330-336. DOI: 10. 1016/j. cca. 2014. 07. 036.
- [7] Etter ML, Eichhorst J, Lehotay DC. Clinical determination of 17-hydroxyprogesterone in serum by LC-MS/MS: comparison to Coat-A-Count RIA method [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2006, 840 ( 1 ): 69-74. DOI: 10. 1016/j. jchromb. 2006. 04. 038.
- [8] Meng L, Su S, Li L, et al. Delivery prediction by quantitative analysis of four steroid metabolites with liquid chromatography tandem mass spectrometry in asymptomatic pregnant women [J]. Ann Med, 2022, 54 ( 1 ): 1150-1159. DOI: 10. 1080/07853890. 2022. 2067895.
- [9] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评委员会. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查与诊断实验室检测技术专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42 ( 12 ): 1014-1019. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-9158. 2019. 12. 008.
- [10] 中华医学会儿科分会罕见病学组, 中国医师协会医学遗传医师分会, 中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会, 等. 21 羟化酶缺陷导致的先天性肾上腺皮质增生症的实验室诊断共识 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40 ( 7 ): 769-780. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20230330-00178.
- [11] Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene [J]. Clin Endocrinol ( Oxf ), 2015, 82 ( 4 ): 543-549. DOI: 10. 1111/cen. 12543.
- [12] Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management [J]. Endocr Rev, 2022, 43 ( 1 ): 91-159. DOI: 10. 1210/edrv/bnab016.
- [13] Miller WL. The syndrome of 17, 20 lyase deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 ( 1 ): 59-67. DOI: 10. 1210/jc. 2011-2161.
- [14] Nimkarn S, New MI. Steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia [J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19 ( 3 ): 96-99. DOI: 10. 1016/j. tem. 2008. 01. 002.
- [15] Krone N, Dhir V, Ivison HE, et al. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency [J]. Clin Endocrinol ( Oxf ), 2007, 66 ( 2 ): 162-172. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2006. 02740. x.
- [16] Ye L, Zhao Z, Ren H, et al. A multiclassifier system to identify and subtype congenital adrenal hyperplasia based on circulating steroid hormones [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107 ( 8 ): e3304-e3312. DOI: 10. 1210/clinem/dgac271.
- [17] Chen HD, Huang LE, Zhong ZH, et al. Ovarian adrenal rest tumors undetected by imaging studies and identified at surgery in three females with congenital adrenal hyperplasia unresponsive to increased hormone therapy dosage [J]. Endocr Pathol, 2017, 28 ( 2 ): 146-151. DOI: 10. 1007/s12022-016-9461-4.
- [18] Tsai WH, Wong CH, Dai SH, et al. Adrenal tumor mimicking non-classic congenital adrenal hyperplasia [J]. Front Endocrinol ( Lausanne ), 2020, 11: 526287. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 526287.
- [19] Wong FCK, Chan AZ, Wong WS, et al. Hyperandrogenism, elevated 17-hydroxyprogesterone and its urinary metabolites in a young woman with ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: case report and review of the literature [J]. Case Rep Endocrinol, 2019, 2019: 9237459. DOI: 10. 1155/2019/9237459.
- [20] Lu Y, Wang E, Chen Y, et al. Obesity-induced excess of 17-hydroxyprogesterone promotes hyperglycemia through activation of glucocorticoid receptor [J]. J Clin Invest, 2020, 130 ( 7 ): 3791-3804. DOI: 10. 1172/JCI134485.

(收稿日期: 2022-12-09)