

## 午夜血清皮质醇水平对 Cushing 综合征 诊断价值的初步探讨

吴木潮, 张少玲, 严 励, 程 桦  
(中山大学第二附属医院内分泌科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】初步探讨午夜血清皮质醇水平对 Cushing 综合征的诊断价值。【方法】回顾分析我院 1997 年 12 月到 2007 年 4 月收治的 42 例 Cushing 综合征患者和 134 例经住院检查排除 Cushing 综合征的肥胖症和高血压病患者, 比较不同午夜血清皮质醇水平切点对 Cushing 综合征诊断的敏感性和特异性。【结果】以 690 nmol/L (正常高限) 为切点, 08:00 血清皮质醇水平对 Cushing 综合征诊断的敏感性和特异性分别为 52.4% 和 94.0%; 以 08:00 血清皮质醇水平的 75% 为切点, 16:00 血清皮质醇水平的敏感性和特异性分别为 73.8% 和 72.4%; 而对于 24:00 血清皮质醇水平, 以 08:00 血清皮质醇水平的 75% 以及 207、138 和 50 nmol/L 为切点, 对诊断 Cushing 综合征的敏感性分别为 64.3%、95.2%、100.0% 和 100.0%, 特异性分别为 95.5%、93.3%、83.6% 和 53.0%。【结论】午夜血清皮质醇水平以 207 nmol/L 为切点具有较高的敏感性和特异性, 对于 Cushing 综合征具有较高的诊断价值。

**关键词:** Cushing 综合征; 午夜血清皮质醇水平; 敏感性; 特异性

中图分类号: R586.2

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2008)01-0099-04

### Preliminary Evaluation of Midnight Serum Cortisol Level in Diagnosis of Cushing Syndrome

WU Mu-chao, ZHANG Shao-ling, YAN Li, CHENG Hua  
( Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital,  
SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China )

**Abstract:** 【Objective】 To preliminarily investigate the value of midnight serum cortisol level in diagnosis of Cushing syndrome. 【Methods】 Forty-two patients with Cushing syndrome and 134 patients with simple obesity or essential hypertension in whom Cushing syndrome was excluded were studied retrospectively to compare the sensitivity and specificity of the different midnight serum cortisol cut-off levels. 【Results】 The sensitivity and specificity of the cut-off level of 690 nmol/L for 8:00 serum cortisol level were 52.4% and 94.0%, respectively. For 16:00 serum cortisol level, the sensitivity and specificity of 75% of the serum cortisol level at 08:00 were 73.8% and 72.4%, respectively. The sensitivity of 75% of the serum cortisol level at 08:00 and of the cut-off levels of 207, 138, and 50 nmol/L for 24:00 serum cortisol level were 64.3%, 95.2%, 100.0%, and 100.0%, respectively, and the specificity were 95.5%, 93.3%, 83.6%, and 53.0%, respectively. 【Conclusions】 The cut-off level of 207 nmol/L for midnight serum cortisol level, with high sensitivity and specificity, has excellent effectiveness for the diagnosis of Cushing syndrome.

**Key words:** cushing syndrome; midnight serum cortisol level; sensitivity; specificity

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2008, 29(1):99-102]

皮质醇昼夜分泌节律异常尤其是午夜血清皮质醇水平升高是 Cushing 综合征的重要诊断依据

之一。1971 年, Krieger 等<sup>[1]</sup>报道 16:00 以后(包括 24:00) 血浆皮质醇水平高于 8:00 的 75% 高度提

收稿日期: 2007-07-05

基金项目: “十五”国家科技攻关计划项目基金(2004BA720A29)

作者简介: 吴木潮(1966-), 男, 广东潮州人, 医学博士, 主治医师. E-mail: wmcsums@tom.com

示 Cushing 综合征;1995 年,Orth<sup>[2]</sup>认为,午夜血清皮质醇高于 207 nmol/L 提示 Cushing 综合征,而低于 138 nmol/L 可排除 Cushing 综合征;而近年不少研究者认为,以 207 nmol/L 作为午夜血清皮质醇切点对 Cushing 综合征诊断具有很高的特异性,而以 50 nmol/L 为切点有很高的敏感性,可作为 Cushing 综合征筛选试验之一<sup>[3,4]</sup>。在此,本研究将我院 1997 年 12 月到 2007 年 4 月共收治的 42 例 Cushing 综合征患者以及同期经住院检查排除 Cushing 综合征的 134 例单纯性肥胖症和高血压病患者的资料进行分析,比较 08:00 血清皮质醇水平的 75%以及 207、138 和 50 nmol/L 四个不同的午夜血清皮质醇水平切点对 Cushing 综合征诊断的敏感性和特异性,初步探讨午夜血清皮质醇水平对 Cushing 综合征的诊断价值。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

Cushing 综合征组:共 42 例,男 10 例,女 32 例;年龄 8~63 岁,平均 34( $S=11$ )岁;体重指数(BMI)17.60~34.52 kg/m<sup>2</sup>,平均 24.04 ( $S=4.43$ ) kg/m<sup>2</sup>。非 Cushing 综合征组:共 134 例,为同期因可疑 Cushing 综合征、高血压查因或肥胖症查因的住院病人,经临床表现和 Cushing 综合征相关检查排除 Cushing 综合征而最终诊断为单纯性肥胖症和/或高血压病者。男 49 例,女 85 例;年龄 10~74 岁,平均 39( $S=15$ )岁;BMI 14.84~53.82kg/m<sup>2</sup>,平均 26.94( $S=6.10$ )kg/m<sup>2</sup>。

### 1.2 研究方法

本研究为回顾性研究。皮质醇昼夜节律检测方法:在入院 2 天后于同一天的早晨 8 点钟(08:00)、下午 4 点钟(16:00)和午夜 0 点(24:00)分别取血检测血清皮质醇水平。血清皮质醇水平切点的敏感性和特异性的计算方法:敏感性为 Cushing 综合征组中血清皮质醇水平在相应切点以上(包含切点)的患者例数除以全部 Cushing 综合征患者例数的百分比,而特异性为非 Cushing 综合征组中血清皮质醇水平在相应切点水平以下的患者例数除以全部非 Cushing 综合征患者例数的百分比。

### 1.3 统计学处理

由于本研究中各个个体 24h 尿 17-羟皮质类

固醇(17-OHCS)、尿游离皮质醇(urinary free cortisol,UFC)水平和血清皮质醇水平的差异较大,故三者的数据以中位数(范围)表示;Cushing 综合征组与非 Cushing 综合征组之间尿 17-OHCS、UFC 和血清皮质醇水平的比较用非参数 Mann-Whitney *U* 检验。显著性水准为 0.05。所有统计采用 SPSS10.0 进行。

## 2 结 果

### 2.1 临床特点

42 例 Cushing 综合征中,Cushing 病 24 例(57.1%),肾上腺腺瘤 9 例(21.4%),肾上腺腺癌 1 例(2.4%),异位 ACTH 综合征 6 例(14.3%),2 例病因不明(4.8%)。

134 例非 Cushing 综合征中,超重(BMI $\geq$ 23 kg/m<sup>2</sup>)32 例(23.9%),肥胖症(BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>)66 例(49.3%),高血压 106 例(79.1%),2 型糖尿病 18 例(13.4%),糖耐量低减(IGT)36 例(26.9%)。

### 2.2 生化检查结果

Cushing 综合征组和非 Cushing 综合征组尿 17-OHCS、UFC,08:00、16:00 和 24:00 血清皮质醇水平,过夜 1mg 地塞米松抑制后次日晨 08:00 血清皮质醇水平等生化检查结果见表 1。Cushing 综合征组上述各个指标中位数均较非 Cushing 综合征组高( $P$ 均 $<$ 0.01)。

### 2.3 各个血清皮质醇水平切点的敏感性和特异性

Cushing 综合征组:08:00 血清皮质醇水平大于 690 nmol/L 的共 22 例,占 52.4%,16:00 血清皮质醇水平大于 08:00 的 75%的共 31 例,占 73.8%,24:00 血清皮质醇水平大于 08:00 血清皮质醇水平的 75%以及 207、138 和 50 nmol/L 分别为 27 例、40 例、42 例和 42 例,分别占 64.3%、95.2%、100.0%和 100.0%。

非 Cushing 综合征组:08:00 血清皮质醇水平大于 690 nmol/L 的共 8 例,占 6.0%,16:00 血清皮质醇水平大于 08:00 的 75%的共 37 例,占 27.6%,24:00 血清皮质醇水平大于 08:00 血清皮质醇水平的 75%以及 207、138 和 50 nmol/L 分别为 6 例、9 例、22 例和 63 例,分别占 4.5%、6.7%、16.4%和 47.0%。

各个血清皮质醇水平切点的敏感性和特异性见表 2。

表 1 Cushing 综合征与非 Cushing 综合征生化结果 [中位数(范围)]

Table 1 Biochemical results of Cushing syndrome and non-Cushing syndrome [M(range)]

Items	Cushing syndrome(n=42)	non-Cushing syndrome(n=134)	Z	P value
Urinary 17-OHCS(mg/24 h)	25.00(10.30~42.40)	8.80(3.30~19.00)	-7.944	0.000
UFC(nmol/24 h)	2717.00(183.90~64692.00)	440.30(29.50~1844.00)	-6.490	0.000
8:00 Serum cortisol(nmol/L)	703.00(267.70~5826.00)	310.90(20.59~1197.00)	-7.585	0.000
16:00 Serum cortisol(nmol/L)	580.04(290.40~1655.00)	191.00(8.07~779.00)	-9.107	0.000
24:00 Serum cortisol(nmol/L)	496.10(154.00~1655.00)	48.97(3.72~244.00)	-9.673	0.000
LDDST(nmol/L)	580.00(61.00~1531.00)	24.27(3.89~254.00)	-9.421	0.000

17-OHCS; 17-hydroxycortisolsteroid; UFC; urinary free cortisol; LDDST; low dose dexamethasone suppression test

表 2 08:00、16:00 和 24:00 时间点各个血清皮质醇水平切点的敏感性和特异性

Table 2 The sensitivity and specificity of different cut-off levels at 08:00, 16:00, and 24:00

Time	Cutoff levels	Sensitivity	Specificity
08:00	Serum cortisol 690 nmol/L	52.4%(22/42)	94.0%(126/134)
16:00	75% of 08:00 serum cortisol	73.8%(31/42)	72.4%(97/134)
24:00	75% of 08:00 serum cortisol	64.3%(27/42)	95.5%(128/134)
24:00	Serum cortisol 207 nmol/L	95.2%(40/42)	93.3%(125/134)
24:00	Serum cortisol 138 nmol/L	100.0%(42/42)	83.6%(112/134)
24:00	Serum cortisol 50 nmol/L	100.0%(42/42)	53.0%(71/134)

The numbers of parentheses in the sensitivity column, over the slash are the numbers of the subjects which serum cortisol level is above the cut-off level in the Cushing syndrome group, under the slash are the numbers of the total subjects of the Cushing syndrome group. The numbers of parentheses in the specificity column, over the slash are the numbers of the subjects which serum cortisol level is below the cut-off level in the non-Cushing syndrome group, under the slash are the numbers of the total subjects of the non-Cushing syndrome group.

### 3 讨 论

在正常人体内,皮质醇呈脉冲式分泌,且具有昼夜节律,即在早上 06:00~08:00 血清皮质醇水平达到高峰而在正常睡眠的前半期最低;Krieger 等<sup>[1]</sup>曾将正常血皮质醇昼夜节律进一步定义为 16:00~24:00 血皮质醇水平等于或低于 08:00 的 75%。1960 年,Doe 等<sup>[5]</sup>首次报道 Cushing 综合征患者皮质醇昼夜分泌节律消失,表现为早晨血皮质醇水平正常或轻度升高,而晚上入睡后 1 小时水平升高且与早晨水平相当。

一般认为,在 08:00、16:00 和 24:00 各时间点的血清皮质醇水平中,24:00 血清皮质醇水平对 Cushing 综合征的诊断价值较高,而 08:00 血清皮质醇水平的诊断作用有限,如根据北京协和医院的资料,Cushing 综合征患者中只有半数 08:00 血清皮质醇水平升高<sup>[6]</sup>。本研究显示,08:00 血清皮质醇水平高于正常(690 nmol/L)的 Cushing 综合征患者共 22 例,占 52.4%,即敏感性 52.4%,与

北京协和医院的资料相似;但另一方面,本研究发现,这个切点有相对较高的特异性(94.0%),提示若 08:00 血清皮质醇水平高于正常者,Cushing 综合征可能性较大。对于 16:00 血清皮质醇水平,若以 08:00 血清皮质醇的 75%为切点,其敏感性和特异性分别为 73.8%和 72.4%,即无论其敏感性还是特异性都不高,故诊断价值有限。

对于 24:00 血清皮质醇水平切点,1971 年,Krieger 等<sup>[1]</sup>报道 16:00 以后包括 24:00 血皮质醇水平高于 08:00 的 75%高度提示 Cushing 综合征;1995 年,Orth<sup>[2]</sup>认为,午夜血清皮质醇水平高于 207 nmol/L 提示 Cushing 综合征,而低于 138 nmol/L 可排除 Cushing 综合征;而近年不少研究者认为,以 207 nmol/L 作为午夜血清皮质醇切点对 Cushing 综合征的诊断具有很高的特异性,而以 50 nmol/L 为切点有很高的敏感性,可作为 Cushing 综合征筛选试验之一<sup>[3,4]</sup>。此外,有研究显示,午夜血清皮质醇水平对 Cushing 综合征诊断的敏感性 100%时,特异性为 75%,而特异性为 100%时,敏感性为 77%<sup>[7]</sup>。

本研究对 24:00 四个不同血清皮质醇切点,包括 08:00 血清皮质醇水平的 75%以及 207、138 和 50 nmol/L 的敏感性和特异性进行比较,结果显示,08:00 血清皮质醇水平的 75%以及 207、138 和 50 nmol/L 各切点的敏感性分别为 64.3%、95.2%、100.0%和 100.0%,特异性分别为 95.5%、93.3%、83.6%和 53.0%。由此可看出,特异性最高的是以 08:00 血清皮质醇水平的 75%为切点的,但其敏感性较低;207 nmol/L 切点的敏感性和特异性都很高,故对 Cushing 综合征有较高的诊断价值;138 nmol/L 切点和 50 nmol/L 切点的敏感性均 100%,但从特异性来看,前者则高于的后者,故作为 Cushing 综合征筛选试验,138 nmol/L 切点是乎比 50nmol/L 切点价值更高,这与近年多数研究者所推荐的 50nmol/L 切点有所不同。但国外也有一些研究显示,138 nmol/L 切点已有足够高的敏感性,如 Gorges 等<sup>[7]</sup>的研究显示,在 103 例 Cushing 综合征患者中,没有一例 24:00 血清皮质醇水平低于 140 nmol/L。

2002 年 Cushing 综合征国际工作会议共识将过夜小剂量地塞米松抑制试验(以次日晨血清皮质醇水平 50 nmol/L 为切点)视为 Cushing 综合征的第一线筛选试验,而将午夜血清皮质醇水平(以血清皮质醇水平 50 nmol/L 为切点)作为二线筛选试验。对于这两者对 Cushing 综合征筛选的价值,Newell-Price 等<sup>[8]</sup>曾研究显示,午夜血清皮质醇水平(以血清皮质醇水平 50 nmol/L 为切点)高于过夜小剂量地塞米松抑制试验(以次日晨血清皮质醇水平 50 nmol/L 为切点),其敏感性分别为 100%和 98%。笔者以往的研究显示,以 50 nmol/L 为切点,过夜 1 mg 地塞米松抑制试验诊断 Cushing 综合征的敏感性为 100%,特异性为 78.4%<sup>[9]</sup>,而在本研究中,以 50 nmol/L 为切点,24:00 血清皮质醇水平对诊断 Cushing 综合征诊断的敏感性为 100.0%,特异性为 54.0%,也即两者都有很高的敏感性,但前者特异性高于后者,同时考虑到前者可在门诊和病房进行,而后者只能在病房进行,笔者认为,过夜 1 mg 地塞米松抑制试验作为 Cushing 综合征的筛选试验更值得推荐。

必须指出的是,午夜血皮质醇水平易受各种

应激因素如情绪、静脉穿刺或感染等的影响,故检测时必须尽量避免各种影响因素,如在入院后 2 d 后才取血,取血前不要告知患者,以免影响患者的睡眠,在患者睡眠 1 h 后取血,同时提前进行静脉置管,等等,以提高午夜血皮质醇检测的准确性。最近,一个更敏感和特异的而又可在门诊进行筛选的方法——午夜唾液皮质醇水平测定已被推荐,但由于技术问题尚未被广泛应用。作为目前最普遍应用的方法之一,在尽量避免各种影响因素的情况下,午夜血皮质醇水平检测对 Cushing 综合征仍有较高的诊断价值。

#### 参考文献:

- [1] Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB JR, et al. A Single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998,83(4): 1163-1167.
- [2] Orth DN. Cushing's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1995,332(12):791-803.
- [3] 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.
- [4] Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome [J]. *Lancet*, 2006,367(9522): 1605-1617.
- [5] 廖二元. 内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 879-908.
- [6] 刘新民,潘长玉,张达青,等. 实用内分泌学[M]. 3 版. 北京:人民军医出版社, 2004:441-451.
- [7] Gorges R, Knappe G, Gerl H, et al. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group [J]. *J Endocrinol Invest*, 1999,22(4):241-249.
- [8] Newell-Price J, Trainer P, Perry L, et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995,43(5):545-550.
- [9] 吴木潮,李颖菊,张少玲,等. 过夜小剂量地塞米松抑制试验对 Cushing 综合征诊断价值的再探讨 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006,22(5):414-416.

(编辑 张恩健)