

文章编号: 1673-8640 (2023) 03-0203-06 中图分类号: R446.1 文献标志码: A DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2023.03.001

多囊卵巢综合征雄激素质谱检测专家共识

多囊卵巢综合征雄激素质谱检测共识专家组

中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会

摘要: 多囊卵巢综合征 (PCOS) 是常见的育龄期女性内分泌疾病, 也是导致女性不孕的主要因素。PCOS病理生理的主要问题是高雄激素血症。高雄激素血症可以通过生化检验或临床表现进行评估。目前, 大多临床实验室常规开展的基于免疫学的雄激素检测方法存在诸多缺陷, 如交叉反应、检测低浓度样本时准确性差、不同品牌试剂检测结果缺乏可比性, 导致高雄激素血症评估时出现假阳性结果。液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS) 具有灵敏度高、特异性强、线性范围宽、可多目标物同时检测等优势, 是更高效的雄激素检测方法。基于临床和实验室循证医学证据, 首都医科大学附属北京妇产医院和中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会联合临床检验、妇科内分泌、质谱应用领域学者共同制定该专家共识, 旨在为医疗机构开展PCOS雄激素检测提供建议指导。该专家共识的声明包括PCOS雄激素实验室检测项目和检测方法的建议, 以及采用LC-MS/MS检测雄激素的挑战与应对。

关键词: 多囊卵巢综合征; 高雄激素血症; 液相色谱串联质谱

Consensus on androgen testing in polycystic ovary syndrome Expert Group on the Consensus on Androgen Testing in Polycystic Ovary Syndrome, China Association for Promotion of Health Science and Technology-Fertility Protection and Preservation Committee.

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in reproductive-age females, frequently leading to female infertility. Hyperandrogenemia plays a role in the pathogenesis of PCOS. Hyperandrogenemia can be evaluated by biochemical tests or clinical signs. At present, there are some limitations of immunology-based testing methods for androgen, such as cross-reaction, poor accuracy in low-concentration samples and lack of comparability among different reagent manufacturers, leading to false positivity. With the advantages of high sensitivity, high specificity, wide linear range and the capability of simultaneous determination of multiple molecules, liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) becomes a good choice for androgen testing. On the basis of published clinical and laboratory evidence, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital of Capital Medical University, China Association for Promotion of Health Science and Technology-Fertility Protection and Preservation Committee, along with the experts in the clinical laboratory, gynecological endocrinology and mass spectrometry application relevant field made this consensus, in order to provide professional guidance in PCOS androgen testing in clinical laboratories. The consensus includes recommendations on types and methods of androgen testing for PCOS and challenges of androgen testing with LC-MS/MS.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Hyperandrogenemia; Liquid chromatography-tandem mass spectrometry

1 多囊卵巢综合征概述

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 即Stein-Leventhal 综合征, 于1935年被Stein和Leventhal首次报道, 是由遗

传和环境因素共同导致的一种常见的内分泌代谢性疾病, 其主要的临床表现为月经不调、不孕、高雄激素血症、卵巢多囊, 可伴有肥胖、胰岛素抵抗、血脂紊乱等代谢异常, 并可导致2型糖尿

基金项目: 北京市医院管理中心“登峰”计划专项 (DFL20181401)

通信作者: 曹 正, E-mail: zhengcao2011@ccmu.edu.cn; 阮祥燕, E-mail: ruanxiangyan@ccmu.edu.cn。

引用本文: 多囊卵巢综合征雄激素质谱检测共识专家组, 中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会. 多囊卵巢综合征雄激素质谱检测专家共识[J]. 检验医学, 2023, 38 (3): 203-208.

病、心脑血管疾病和子宫内膜癌发病风险增高。PCOS的患病率根据诊断标准、种族、地区、人群的不同而有差异,高发年龄为20~35岁,育龄女性PCOS患病率为5%~10%^[1]。

目前,PCOS病理生理的核心问题是高雄激素血症已成为学科领域内专家的共识。高雄激素血症指女性体内雄激素水平升高或功能过强,一般通过临床表现或生化检测来评估雄激素的升高程度^[2]。高雄激素的临床表现主要为多毛、痤疮、脱发和男性化体征;生化检测指标主要为总睾酮(total testosterone, TT)、游离睾酮(free testosterone, FT)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)、4-雄烯二酮(4-androstenedione, A4)^[3-4]。2018年发布的《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[5](简称PCOS中国诊疗指南)建议:对于育龄期、围绝经期、青春期女性,应先进行高雄激素血症评估,并逐一排除其他可能引起高雄激素和排卵障碍的疾病,才能明确PCOS诊断。

2 雄激素检测和高雄激素血症评估

雄激素是含19个碳的甾体激素,主要包括睾酮、A4、DHEA-S、DHEA、双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)。育龄女性雄激素由卵巢和肾上腺共同产生,绝经女性雄激素主要来源于肾上腺。生理情况下,卵巢和肾上腺各产生25%的睾酮,其余50%由外周组织中的A4转化而来;A4来源于卵巢和肾上腺,这2个器官各产生50%的A4。女性血液循环中的睾酮有80%会与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)结合,19%与白蛋白结合,只有约1%以FT的形式存在,并发挥雄激素的生理作用,A4、DHEA、DHEA-S在女性体内以非结合状态存在^[6]。

3 PCOS患者不同雄激素检测的临床意义

3.1 TT

目前,测定血清TT水平是临床评估女性雄激素升高的首要方法。一般采用抗米勒管激素和TT联合检测,对于PCOS具有较高的诊断价值^[7]。如患者短期内出现男性化体征,TT水平高于参考区[5.21~6.94 nmol/L (150~200 ng/dL)]

上限的2.0~2.5倍,则需通过超声、磁共振成像等影像学检查来协助鉴别诊断卵巢或肾上腺分泌雄激素的肿瘤^[5]。

3.2 FT

女性血清中约99%的睾酮会与SHBG和白蛋白结合,只有约1%的睾酮以游离形式存在;生物活性睾酮包括与白蛋白非特异性结合的睾酮和FT。有研究显示,血清FT水平升高是诊断高雄激素血症的最佳指标^[8]。目前报道的FT直接测定方法均基于质谱方法,其中平衡透析-液相色谱串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法是测定FT的首选方法^[8],但此方法临床应用限制较多,如耗时过长、非特异性结合、体积迁移效应,因此不适合实验室常规开展^[4, 9]。常见的可替代方法是根据SHBG和TT来计算游离睾酮指数(free androgen index, FAI),与平衡透析法测定的FT有较好的相关性和一致性^[10]。

血液循环中的睾酮与SHBG结合紧密,而SHBG水平在超重的PCOS患者中通常较低,这是引起生物活性睾酮水平升高的主要原因;同时,低SHBG还会使循环睾酮降低至正常水平,从而掩盖雄激素过剩的状态^[11]。在这种情况下,可考虑检测SHBG,并计算FAI,以明确是否存在高雄激素血症。KEEVIL等^[12]的研究结果显示,SHBG也会与其他性激素结合,部分雄激素还会与白蛋白结合,而白蛋白又会与多种物质耦合,且水平波动较大,因此当SHBG水平过低时,准确估算FAI难以实现,无法反映患者体内雄激素的真实活性,需要基于相关临床表现来判断高雄激素血症。

3.3 A4

作为睾酮的前体,A4对于判断PCOS患者雄激素水平具有重要意义^[13]。有研究发现,同时测定血清TT和A4是预测PCOS患者代谢风险的有效方法,采用LC-MS/MS测定A4和TT,再通过计算得到FAI,可提高对高雄激素血症的筛查效率^[14]。

PCOS高雄激素血症患者更易出现性激素异常、高胰岛素血症、胰岛素抵抗和脂代谢紊乱,其中伴有A4升高的PCOS患者激素水平异常和代谢紊乱更为严重。然而,目前大部分医疗

机构临床实验室尚未开展此项目, 本共识建议临床应对血清A4的检测加以重视^[13, 15]。

3.4 DHEA-S/DHEA

DHEA-S是DHEA的硫酸化形式, 也是DHEA和其他雄激素的“储存器”, 半衰期较DHEA长, 是肾上腺来源雄激素的主要标记物。2015年, 美国临床内分泌学家协会 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)、美国内分泌学院 (American College of Endocrinology, ACE)、雄激素过多和多囊卵巢综合征协会 (Androgen Excess and PCOS Society, AES) 联合发布的PCOS诊疗指南^[16]指出, 30%~35%的PCOS患者伴DHEA-S升高, 约5%的PCOS患者仅DHEA-S这1种雄激素升高。GOODARZI等^[17]的研究结果显示, 有20%~30%的PCOS患者同时伴DHEA和DHEA-S水平升高。

值得注意的是, 当DHEA-S水平超过8 mg/L (800 μg/dL) 时, 提示存在肾上腺肿瘤可能^[1]。基于LC-MS/MS方法测定的TT、DHEA-S水平联合体重指数 (body mass index, BMI) 对PCOS具有更高的诊断效率, 临床应用价值更大^[18]。因此, 实验室多种雄激素联合检测能提高PCOS诊断的准确率, 从而避免漏诊。

3.5 DHT

DHT是睾酮通过5α-还原酶转化而来的, 其雄激素活性远高于睾酮。DHT也是引发高雄激素血症临床症状 (痤疮、多毛、脱发) 的主要雄激素。在DHT的刺激下, 皮脂腺分泌过盛, 会导致游离脂肪酸增高、亚油酸过低, 促进痤疮丙酸菌的生长和繁殖, 进而形成痤疮。DHT主要存在于细胞内和毛囊根部, 很少进入血液循环, 其在血清中的含量较少, 故常规免疫学方法无法对其进行准确定量。有研究发现, 采用LC-MS/MS同时检测PCOS患者的TT、A4、DHEA-S和DHT, 可使高雄激素血症的检出率由单独检测TT的67.6%提升至91.0%^[19]。

根据上述临床和实验室证据, 对疑似PCOS患者进行高雄激素血症评估时, 就雄激素的检测种类, 我们提出以下建议:

建议1: 由于PCOS患者高雄激素血症所占比例较大, 涉及的主要雄激素为睾酮、A4、DHEA/DHEA-S、DHT, 且多数PCOS患者伴

2种及以上雄激素水平升高, 建议对TT、A4、DHEA/DHEA-S、DHT这4项指标均进行准确测定。

建议2: 建议有条件的实验室采用平衡透析-质谱法对FT进行直接测定。如条件受限, 建议首选质谱法测定TT, 再结合SHBG计算FAI, 其与平衡透析-质谱法FT测定结果有较好的一致性和相关性。

建议3: 建议同时检测多种雄激素 (TT、A4、DHEA/DHEA-S、DHT) 水平, 以准确判断雄激素来源, 为后续诊疗提供更全面的高雄激素血症评估信息。

建议4: 如受实验室条件限制无法同时检测TT、A4、DHEA/DHEA-S、DHT这4种雄激素水平, 建议优先测定TT和DHEA-S, 评估雄激素异常来源 (肾上腺或卵巢), 并结合SHBG计算FAI。

4 雄激素的检测方法

准确、可靠的分析方法是精准评估高雄激素血症的关键。目前, 临床实验室常规采用的是化学发光免疫分析法 (chemiluminescence immunoassay, CLIA)。该方法具备发光分析的高灵敏度和免疫反应的高特异性, 且操作简便、自动化程度高。然而, 现有的基于免疫学的检测方法仍存在诸多缺陷, 如交叉反应、检测低浓度样本时准确性差、不同品牌试剂检测结果缺乏可比性, 导致高雄激素血症诊断准确性降低 (如出现假阳性结果)^[20]。相较于免疫学方法, LC-MS/MS具有更高的检测灵敏度和特异性、线性范围更宽、可多目标物同时检测等优势, 是更高效的雄激素定量方法^[21]。近年来, 质谱设备和样品前处理方法不断改进和更新, 尤其是稳定同位素内标的加入, LC-MS/MS检测越来越适合临床实验室常规开展^[22]。值得注意的是, 国外主流内分泌学术期刊已逐步要求必须采用质谱法测定女性雄激素水平, 以确保获得更可信的测定结果, 为研究结论提供更扎实的佐证^[23-24]。2018年, PCOS国际循证医学指南再次强调了采用LC-MS/MS测定TT和FT的必要性^[25]。基于方法学优势, LC-MS/MS用于女性雄激素检测时, 可有效克服免疫学方法灵敏度和特异性相对较低、线性范围窄、无法多指

标同时检测等弊端,帮助临床更高效地鉴别诊断高雄激素血症。目前,基于免疫学的雄激素检测方法包括酶联免疫吸附试验(enzyme-linked

immunosorbent assay, ELISA)、CLIA和放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)。TT、DHEA/DHEA-S、DHT、A4测定方法学比较见表1。

表1 5种雄激素测定方法学比较

分析物名称	测定方法	检测效能
TT	CLIA、 LC-MS/MS	LC-MS/MS与CLIA测定TT的相关性较差($r=0.362$, $P<0.01$);采用LC-MS/MS和CLIA测定TT,诊断PCOS的曲线下面积分别为0.850和0.805,且CLIA的TT测定值整体偏高 ^[18]
DHEA-S	CLIA、 LC-MS/MS	在PCOS的诊断中,采用LC-MS/MS测定DHEA-S的效能(曲线下面积为0.789)显著优于采用CLIA测定DHEA-S(曲线下面积为0.661)($P<0.01$);LC-MS/MS对低浓度样本(pg/mL或ng/mL水平)和因分子结构相似导致的交叉反应严重且基质干扰大的分析物具有显著优势 ^[11]
DHEA	ELISA、 RIA、 LC-MS/MS	1) LC-MS/MS较RIA定量限更低、测量范围更宽、准确性更高 ^[26] 2) ELISA与LC-MS/MS测定DHEA的相关性一般($r=0.631$, $P<0.001$);一致性分析发现ELISA存在低估DHEA水平的趋势 ^[27]
DHT	ELISA、 RIA、 LC-MS/MS	1) RIA测定的血清DHT水平明显高于LC-MS/MS的测定结果 ^[28] 2) ELISA与LC-MS/MS的DHT测定结果成非线性,且一致性分析发现ELISA存在低估DHT水平的趋势 ^[27] ,原因主要在于DHT的血清浓度远低于其他雄激素,免疫法的抗体灵敏度较低,且测量范围窄,无法准确定量DHT 3) RIA检测血清DHT会受前体睾酮对映体干扰,导致DHT测定值显著升高 ^[29]
A4	ELISA、 RIA、 CLIA、 LC-MS/MS	1) LC-MS/MS与RIA测定A4的相关性一般($r=0.632$, $P<0.01$),LC-MS/MS测定的A4水平低于RIA的测定结果,在卵泡期偏差更大 ^[30] 2) ELISA与LC-MS/MS测定A4的相关性一般($r=0.735$, $P<0.001$),且一致性分析发现ELISA存在高估A4水平的趋势 ^[25, 27, 31]

从表1可见,免疫学方法无法解决低水平雄激素检测时交叉反应造成的干扰问题,如类固醇激素结构类似物、同分异构体与抗体的结合,均会造成抗体与雄激素结合特异性的降低,从而导致假阳性结果。尽管RIA结合萃取和色谱纯化后,检测灵敏度较好,特异性可接受^[6, 16],但因需要使用放射性同位素,目前尚无法进行商业化推广。

根据上述临床和实验室证据,对疑似PCOS患者进行高雄激素血症评估时,就雄激素的检测方法,我们提出以下建议:

建议1: LC-MS/MS是测量小分子激素的金标准,具有高灵敏度和高特异性,并且能同时检测多种雄激素。在进行高雄激素血症评估时,建议将LC-MS/MS作为测定雄激素的首选方法。

建议2: 采用免疫学方法检测低浓度样本灵敏度、特异性偏低,不建议将其作为高雄激素血症评估的首选方法。

建议3: 考虑到免疫学方法存在交叉反应等固有缺陷,如实验室受条件限制无法开展质谱检测时,建议结合患者临床表现进行恰当的结

果解读。

5 LC-MS/MS测定女性雄激素的挑战与应对

尽管已有大量的证据表明LC-MS/MS测定女性雄激素可以降低PCOS诊断的假阳性率和假阴性率,但该方法在临床实际使用中仍面临诸多挑战。

1) 临床实验室质谱技术人才培养专业性强、周期长。临床质谱检测是涵盖分析化学、精密仪器、临床检验等多学科内容的检验技术,对实验人员理论知识水平、设备操作能力和结果分析能力要求较高。

2) 商品化试剂盒选择受限,且样品前处理方法步骤复杂。女性雄激素质谱检测尚属于新兴的方法,目前已经取得体外诊断试剂注册证的商品化试剂盒种类有限,且不同品牌试剂盒在雄激素检测种类、样品前处理流程、检测灵敏度和特异性等关键指标上存在较大差异。此外,由于雄激素在女性体内的含量相对较低,通常需要进行固相萃取和衍生化等较为复杂的样品前处理,这些前处理方法多为手工操作,步骤繁琐,容易产生失误。

3) PCOS患者雄激素质谱检测还需要建立

恰当的参考区间。虽然PCOS中国诊疗指南^[5]给出了雄激素升高的判断标准,但现有的参考区间大多是基于免疫学方法建立的,无法直接应用于质谱检测。然而在实际情况中,LC-MS/MS测定的女性雄激素水平一般低于免疫学方法^[22, 31],因此基于健康女性建立雄激素测定参考区间十分必要。

针对上述LC-MS/MS检测女性雄激素面临的挑战,我们提出以下建议:

建议1: 临床实验室质谱技术人员需经过严格的理论和操作培训,考核合格后方可上岗。培训和考核内容包括但不限于色谱质谱分析原理、仪器使用、日常维护保养、数据分析,质谱技术人员应能够在与临床沟通的前提下对异常报告进行恰当解读。

建议2: 在选择商品化试剂盒时,应重点评估以下指标:涵盖的雄激素种类是否齐全,样品前处理方法是否简单、可靠、自动化程度高,检测灵敏度和特异性是否满足PCOS临床诊断需求。如果采用实验室自建方法,应根据《医疗器械监督管理条例》^[32]和美国临床实验室标准化协会(the Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) C62-A^[33]等相关法规和指南要求,在临床应用前进行严格的方法学评估。

建议3: 在解读女性雄激素测定结果时,应采用基于LC-MS/MS建立的参考区间。如采纳文献报道或试剂生产厂家提供的参考区间,应依据CLSI EP28-A3c^[34]等相关指南进行验证。

6 总结

PCOS患者雄激素水平存在较大的个体差异。LC-MS/MS因其较高的灵敏度、特异性和多目标物检测等优势,能够高效评估高雄激素血症,为临床诊断提供更精准的实验室依据。虽然受到某些客观因素限制,在临床可及性等方面仍面临诸多困难,大多数基层医疗机构目前尚无法常规开展,但其检测效能是值得肯定的。相信在多方共同努力下,会有越来越多的临床实验室采用LC-MS/MS准确测定PCOS患者雄激素水平,更好地为临床诊疗提供参考,使广大女性患者受益,为我国新时期生育政策的有效推进提供助力。

执笔: 曹正(首都医科大学附属北京妇产医院检验科 临床质谱检验中心),阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院妇科内分泌科),翟燕红(首都医科大学附属北京妇产医院检验科 临床质谱检验中心),黄颖瑜(上海百趣代谢组学技术研究中心),谢晓磊(上海交通大学医学院医学技术学院)

专家组成员(按姓氏拼音首字母排序): 曹正(首都医科大学附属北京妇产医院),陈亚军(南京市妇幼保健院),郭玮(复旦大学附属中山医院),胡琢璞(重庆医科大学附属第一医院),胡炎伟(广州市妇女儿童医疗中心),黄艳红(西安国际医学中心医院),黄颖瑜(上海百趣代谢组学技术研究中心),蒋黎(四川省人民医院),李蓉(北京大学第三医院),李水军(上海市徐汇区中心医院),李晓冬(河北医科大学第一医院),李岩(中国科学院生物物理研究所),李幽然(首都医科大学附属北京妇产医院),邱玲(中国医学科学院北京协和医院),阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院),施新颜(杭州市妇产科医院),宋文琪(首都医科大学附属北京儿童医院),孙志(郑州大学第一附属医院),孙蓬明(福建省妇幼保健院),万智慧(首都医科大学附属北京妇产医院),王福玲(青岛大学附属医院),王悦(河南省人民医院),谢晓磊(上海交通大学医学院),徐仙(宁夏医科大学总医院),许红(石家庄市第四医院),杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院),杨梅(贵州省妇幼保健院),杨欣(北京大学人民医院),叶喜阳(深圳市人民医院),俞超芹(海军军医大学第一附属医院),张月香(天津市中心妇产科医院),郑磊(南方医科大学南方医院),朱天垣(甘肃省中心医院/甘肃省妇幼保健院),朱波(浙江大学医学院附属妇产科医院),邹琳(广东医科大学附属医院),翟燕红(首都医科大学附属北京妇产医院)

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益关系

参考文献

[1] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊

- 治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34 (1): 1-7.
- [2] LEGRO R S, ARSLANIAN S A, EHRMANN D A, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (12): 4565-4592.
 - [3] CONWAY G, DEWAILLY D, DIAMANTI-KANDARAKIS E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171 (4): P1-P29.
 - [4] WITCHEL S F, OBERFIELD S, ROSENFELD R L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence[J]. Horm Res Paediatr, 2015.
 - [5] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53 (1): 2-6.
 - [6] LIZNEVA D, GAVRILOVA-JORDAN L, WALKER W, et al. Androgen excess: investigations and management[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016, 37: 98-118.
 - [7] 赵丽, 蔡昭炜, 李雪玲, 等. 抗缪勒氏管激素联合性激素检查在诊断多囊卵巢综合征的价值[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31 (2): 269-270.
 - [8] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14 (5): 270-284.
 - [9] KEEVIL B G, ADAWAY J. Assessment of free testosterone concentration[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 190: 207-211.
 - [10] VERMEULEN A, VERDONCK L, KAUFMAN J M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84 (10): 3666-3672.
 - [11] 叶雅萍, 李萍. 性激素结合球蛋白在生殖医学中的应用研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31 (2): 273-277.
 - [12] KEEVIL B G, ADAWAY J, FIERST T, et al. The free androgen index is inaccurate in women when the SHBG concentration is low[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88 (5): 706-710.
 - [13] O'REILLY M W, TAYLOR A E, CRABTREE N J, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (3): 1027-1036.
 - [14] CHEN F, CHEN M, ZHANG W, et al. Comparison of the efficacy of different androgens measured by LC-MS/MS in representing hyperandrogenemia and an evaluation of adrenal-origin androgens with a dexamethasone suppression test in patients with PCOS[J]. J Ovarian Res, 2021, 14 (1): 32.
 - [15] 牛静云, 侯丽辉, 寇丽辉, 等. 不同高雄激素血症表型多囊卵巢综合征患者临床特征分析[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34 (4): 286-290.
 - [16] GOODMAN N F, COBIN R H, FUTTERWEIT W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1[J]. Endocr Pract, 2015, 21 (11): 1291-1300.
 - [17] GOODARZI M O, CARMINA E, AZZIZ R. DHEA, DHEAS and PCOS[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 145: 213-225.
 - [18] 夏曦, 邓玉颖, 顾俊婕, 等. 超高压液相色谱-质谱联用技术联合分析血清睾酮和硫酸脱氢表雄酮提高多囊卵巢综合征的诊断率[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34 (2): 136-140.
 - [19] CAO Z, LU Y, CONG Y, et al. Simultaneous quantitation of four androgens and 17-hydroxyprogesterone in polycystic ovarian syndrome patients by LC-MS/MS[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34 (12): e23539.
 - [20] TOSI F, FIERST T, KAUFMAN J M, et al. Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (2): 610-618.
 - [21] KEEVIL B. Steroid mass spectrometry for the diagnosis of PCOS[J]. Med Sci (Basel), 2019, 7 (7): 78.
 - [22] AMBROZIAK U, KĘPCZYŃSKA-NYK A, KURYŁOWICZ A, et al. LC-MS/MS improves screening towards 21-hydroxylase deficiency[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31 (4): 296-300.
 - [23] HANDELSMAN D J, WARTOFSKY L. Requirement for mass spectrometry sex steroid assays in the *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (10): 3971-3973.
 - [24] WIERMAN M E, AUCHUS R J, HAISENLEDER D J, et al. Editorial: the new instructions to authors for the reporting of steroid hormone measurements[J]. Mol Endocrinol, 2014, 28 (12): 1917.
 - [25] TEEDE H J, MISSO M L, COSTELLO M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2018, 33 (9): 1602-1618.
 - [26] ZHAO M, BAKER S D, YAN X, et al. Simultaneous determination of steroid composition of human testicular fluid using liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Steroids, 2004, 69 (11-12): 721-726.
 - [27] OLIVEIRA L R, LONGUI C A, GUARAGNA-FILHO G, et al. Androgens by immunoassay and mass spectrometry in children with 46, XY disorder of sex development[J]. Endocr Connect, 2020, 9 (11): 1085-1094.
 - [28] SHIRAIISHI S, LEE P W, LEUNG A, et al. Simultaneous measurement of serum testosterone and dihydrotestosterone by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Clin Chem, 2008, 54 (11): 1855-1863.
 - [29] YARROW J F, BECK D T, CONOVER C F, et al. Invalidation of a commercially available human 5 α -dihydrotestosterone immunoassay[J]. Steroids, 2013, 78 (12-13): 1220-1225.
 - [30] KEEFE C C, GOLDMAN M M, ZHANG K, et al. Simultaneous measurement of thirteen steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome and control women using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. PLoS One, 2014, 9 (4): e93805.
 - [31] FANELLI F, BELLUOMO I, DI LALLO V D, et al. Serum steroid profiling by isotopic dilution-liquid chromatography-mass spectrometry: comparison with current immunoassays and reference intervals in healthy adults[J]. Steroids, 2011, 76 (3): 244-253.
 - [32] 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. (2021-03-19) [2021-04-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20210319202057136.html>.
 - [33] Clinical and Laboratory Standards Institute. Liquid chromatography-mass spectrometry methods[S]. C62-A, CLSI, 2014.
 - [34] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory[S]. EP28-A3c, CLSI, 2010.

(收稿日期: 2022-12-01; 修回日期: 2023-01-10)

(本文编辑: 李 欣)