



进一步查询: Societyservices@endo-society.org
TRS (www.endo-society.org)
JCEM (http://jcem.endojournals.org)

• JCEM 选译 •

本栏目策划、责任编辑: 陈名道 董伟

美国内分泌学会的临床指南:库欣综合征的诊断

J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:1526-1540

译者: 卢琳 审校者: 曾正陪

凡例

专家组用统一的短语和符号来表示建议的力度和证据的确凿程度,即用数字 1 表示强烈推荐,用数字 2 表示一般推荐;用●○○○、●●○○、●●●○和●●●●,分别表示极低、低、中等和高度可靠的证据。

专家组确信接受“强烈推荐”的检查项目对患者而言将是利大于弊,可靠性低或极低的证据因不能确定其利弊关系而通常作为一般推荐。

高皮质醇血症的定义、病理生理和病因

库欣综合征的临床表现包括多种症状和体征,由机体长期受到高浓度糖皮质激素的作用而产生,大多数为医源性,内源性者很少,后者可因垂体或异位肿瘤分泌过多 ACTH 或肾上腺自主分泌过多皮质醇引起。在欧洲,库欣综合征发病率为每年每百万人 2~3 例。

库欣综合征表现多样,轻症病例诊断较难。具有鉴别意义的少数特征包括紫纹、多血质、近端肌无力、轻伤后瘀斑和难以解释的骨质疏松等;其它表现如肥胖、抑郁、糖尿病、高血压或月经不规律,也常见于其它疾病。应当考虑到这些病变有可能继发于库欣综合征,否则会延误诊断。

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴活性过高也见于类库欣综合征,因此生理性和病理性高皮质醇血症间可有重叠。某些精神性疾病(抑郁症、焦虑症和强迫症),控制不良的糖尿病或酗酒可有轻度高皮质醇血症,检查结果也与库欣综合征类似。肥胖者皮质醇水平通常正常或轻度下降,但严重肥胖者的尿游离皮质醇(UFC)可升高;但因皮质醇对 CRH 和 ACTH 有负反馈抑制作用,因此 UFC 的升高一般不超过正常水平上限的 4 倍。

库欣综合征的发病率和死亡率:诊断和治疗的依据

在最早的报道中,严重库欣综合征患者的中位存活时间为 4.6 年,5 年存活率在 1952 年时仅为 50%,大多数死亡原因为心肌梗死、脑血管意外或感染。研究表明现代治疗方法可使库欣综合征患者皮质醇水平降至正常,在 1~20 年随访期间的标准死亡率(SMR)与年龄匹配的普通人群相似;而治疗后皮质醇

水平仍中度增高的患者,其 SMR 较普通人群高 3.8~5 倍。

尽管没有关于儿童库欣综合征治疗结果的对照研究,但有报告称垂体性或肾上腺性库欣综合征儿童在治疗后生长发育和身体组成均有改善,大多数患儿可达到预期身高。中度至重度库欣综合征患者经治疗后病情减轻,死亡率降低,效果明显。而对于轻度患者,早期发现和治疗有可能防止或减缓病情的进展,但目前尚无这方面的资料。

库欣综合征的诊断:检查对象与实施方法

在进行生化检查前必须了解有无糖皮质激素用药史,以除外医源性库欣综合征(1●●●●)。

依据:使用外源性糖皮质激素可产生库欣综合征的特有表现,其严重程度决定于所用药物的作用强度、剂量大小、给药途径、服药期限及同时服用的药物是否会延长其半寿期。在进行任何生化检查前都要仔细询问用药史,特别是含糖皮质激素的外用软膏、草药、补药和关节内或神经注射剂等。

推荐对于有以下各种情况进行关于库欣综合征的检查:患者的症状与年龄不相称(如骨质疏松、高血压)(1●●○○);患者有多种症状并呈进行性加重,特别是提示库欣综合征的症状(1●●○○);儿童身高的百分位数下降而体重增加(1●○○○);患者有肾上腺意外瘤,性质与腺瘤相符(1●○○○)。

依据:当患者出现多种症状和体征,特别是有高度鉴别意义的征象(如年轻人出现肌病、多血质、紫纹、易受挫伤和皮肤变薄)时,库欣综合征的可能性较大。但是,任何水平的高皮质醇血症均有多种临床表现。由于库欣综合征为一进行性疾病,新的临床特点不断出现提示该综合征的可能性增大。观看患者以前的照片可帮助医生了解患者的容貌是否已发生变化。临床经验提示,儿童同时出现线性生长减慢和体重增加对于库欣综合征诊断的敏感性和特异性均很高;但肥胖儿童除非身高增长减慢,否则无需进行有关库欣综合征的检查。肾上腺意外瘤患者一般无明显的库欣综合征临床表现,但高达 10% 的患者有高皮质醇血症的生化改变,文献中的患病率为 2%~20%。

不推荐在任何其他患者中广泛进行有关库欣综合征的检查(1●○○○)。

依据:与普通人群相比,在某些高危人群中进行的库欣综合征检查显示有出乎意料的高患病率。多项研究报告分别显示:2%~3.3% 血糖控制不良的糖尿病患者经手术证实为库欣

译审者单位:100730 北京协和医院内分泌科

综合征或轻度高皮质醇血症,大部分为单侧肾上腺腺瘤;在 99 例新诊断的糖尿病患者中有 1 例经手术证实为库欣病;在 86 例因糖尿病、高血压及(或)多囊卵巢而来内分泌科就诊的肥胖患者中,库欣综合征的患病率为 5.8%;在接受筛查的高血压患者中,库欣综合征的患病率为 0.5%~1%;患有骨质疏松和椎体骨折的老年患者中库欣综合征的患病率高达 10.8%。因家族性疾病(如 Carney 综合征,多发性内分泌腺瘤病 I 型)而很可能患库欣综合征的患者应由内分泌科医生进行检查及密切观察。

评论:由于库欣综合征为少见疾病而糖尿病、肥胖、抑郁等疾病的发病率很高以及筛查试验的局限性,因而假阳性率较高。如仅检查高度怀疑的病例,则假阳性结果和相关检查费用都可减少。我们建议采用敏感性高、方便、花费少的检查程序以减少假阳性结果及避免漏诊。

初期检查:推荐根据患者情况从下列检查中选择一项(1●○○○);UFC(至少测定 2 次);午夜唾液皮质醇(至少测定 2 次);1 mg 过夜地塞米松抑制试验(DST);小剂量 DST(2 mg/d × 48 h)。

由于目前没有高特异性的检查方法,因而会出现假阳性结果,上面推荐的四项试验,如采用建议的切点,其诊断准确性均可接受。如初期检查结果正常则库欣综合征的可能性不大,不需再做进一步检查;如患者症状持续进展则应在 6 个月复查;对高度怀疑库欣综合征的患者,应同时进行两项试验。由于库欣综合征患者体内的皮质醇水平可有波动,我们推荐至少测定 2 次尿或唾液皮质醇以提高测定结果的可信度。

对 DST 的评论:患者对地塞米松的吸收和代谢率的差别可影响 DST 的结果;药物如苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、利福平和乙醇可通过 CYP3A4 诱导肝酶清除地塞米松,降低其血浓度;而肝、肾功能衰竭患者中,地塞米松清除率降低。有学者提出在进行 DST 的同时测定血皮质醇和地塞米松浓度,以保证血浆地塞米松浓度 >5.6 nmol/L,但限于费用和条件而没有可行性。

测定 UFC 的依据:1970 年开始用 UFC 诊断库欣综合征,血清皮质醇测定的是与皮质醇结合蛋白(CBG)结合的皮质醇及游离皮质醇两部分,而 UFC 测定的是游离皮质醇,因而不受影响 CBG 的疾病或药物的干扰。库欣综合征患者皮质醇产生增加,非结合部分增多,UFC 水平升高。为了提高测定的敏感性,我们推荐将 UFC 的正常上限作为试验阳性的标准;大多数儿童库欣综合征患者的体重接近成人(>45 kg),故成人 UFC 的正常范围也适用于儿童患者。液体摄入量过多(≥5 L/d)及任何增加皮质醇分泌的生理或病理状态均可使 UFC 浓度增高而出现假阳性结果。中、重度肾功能不全患者在肌酐清除率 <60 ml/min 时,会出现 UFC 明显降低的假阴性结果。周期性库欣患者病情不活动时 UFC 可以正常。一些轻症患者的 UFC 也可以正常,对于这类患者唾液皮质醇测定更有价值。

对 UFC 样本的采集和处理:对患者进行口头和书面指导,确保患者留取完整的 24h 尿液非常重要;尿标本应冷藏;告知患者不要过多饮水和使用任何含糖皮质激素的制剂;至少应留取 2 次尿标本,尤其是重复性较低的儿童患者。

测定午夜唾液皮质醇的依据及评论:血液中有生物活性的游离皮质醇和唾液中的皮质醇处于平衡状态,且唾液皮质醇浓度不受唾液分泌率的影响,而昼夜节律和午夜皮质醇低谷消失是库欣综合征必有的生化异常。根据不同国家的研究报告,用午夜唾液皮质醇诊断库欣综合征,敏感性为 92%~100%,特异性为 93%~100%。在成人中,该试验的准确性与 UFC 相同。需注意在抑郁症、上夜班者和严重疾病中,皮质醇昼夜节律不明显。

唾液标本放在室温下或冷藏于冰箱中可保持稳定达数周。唾液中含有 2 型 11β-羟类固醇脱氢酶,能将具有活性的皮质醇转化为无活性的可的松;而甘草或烟草均含有该酶的抑制剂甘草酸,有可能使午夜唾液皮质醇浓度假性升高,因此标本采集当日应避免吸烟。对于午夜后入睡者,应调整采集标本的时间。标本采集前发生应激也可使唾液皮质醇增高,因此最好在家中安静状态下进行。

1 mg DST 的依据及评论:正常人用超生理剂量的糖皮质激素可抑制 ACTH 和皮质醇分泌;但对任何病因的内源性库欣综合征,小剂量地塞米松均不能产生抑制作用。过夜 DST 操作简单,可在门诊进行。通常于 23:00~24:00 口服 1 mg 地塞米松,次日 8:00~9:00 取血测定皮质醇;使用较大剂量(1.5 或 2 mg)并未显著增加试验的准确性。服药后血清皮质醇 <5 μg/dl(140 nmol/L)为反应正常,这一诊断标准被广泛采用,但可将 15% 的库欣病患者误判为阴性。因此,有专家建议将切点降至 <1.8 μg/dl(50 nmol/L),使诊断试验的敏感性达到 95% 以上,而特异性为 80%;若将切点升至 5 μg/dl(140 nmol/L),则特异性可超过 95%。在这一阶段,为了提高诊断试验的敏感性,我们推荐以 1.8 μg/dl 为切点。

48 h, 2 mg/d DST 的依据及评论:有些内分泌医师倾向于使用 48 h, 2 mg/d DST 进行筛选检查,因其特异性较 1 mg DST 高。对患者进行充分指导后,小剂量 DST 可在门诊进行。如前所述,某些精神性疾病(抑郁症、焦虑症和强迫症)、肥胖症、酗酒及糖尿病患者可有 HPA 轴活性增强但不是真正的库欣综合征,此时以小剂量 DST 为最佳,而 UFC 测定的作用较差。1960 年 Little 首先报道了小剂量 DST,但用尿 17-羟类固醇或 UFC 作为皮质醇受到抑制的指标,其敏感性和特异性不到 70%~80%,而用血清皮质醇作指标,则既简便诊断准确性也高。如将 1.8 μg/dl(50 nmol/L)作为抑制试验的切点,早期报道称成人和儿童患者的敏感性分别为 >95% 和 94%。后来有报道显示小剂量 DST 的诊断准确性较低,在 92 例无库欣综合征的患者中,特异性为 70%。体重 >40 kg 的儿童,可使用上述成人的试验方案和切点[<1.8 μg/dl(50 nmol/L)];体重 <40 kg 的儿童,剂量调整为 30 μg·kg⁻¹·d⁻¹,分次给药。

不推荐将下述试验用于库欣综合征检查(1●○○○):随机血清皮质醇或血浆 ACTH 水平;尿 17-酮类固醇;胰岛素耐量试验;洛哌丁胺(Loperamide)试验;用于确定库欣综合征病因的试验(如垂体和肾上腺显像,8 mg DST)。其依据是:尿 17-酮类固醇、16:00 或其他时间的随机皮质醇水平、胰岛素耐量试验等因诊断准确性太低而不推荐使用;洛哌丁胺试验的诊断准确性还不明确;针对库欣综合征病因的检查,如垂体、肾上腺、胸部

显像, 血浆 ACTH 浓度、CRH 刺激试验、8 mg DST 等可能在健康人结果异常而在库欣综合征患者却正常, 因而对诊断帮助不大。

对于临床高度怀疑库欣综合征而检查结果正常的患者(如有库欣综合征的临床表现和肾上腺意外瘤或怀疑周期性高皮质醇血症), 推荐由内分泌专科医师作进一步检查以证实或排除诊断(1●○○○)。试验结果正常的其他患者(库欣综合征可能性很小), 建议如症状和体征有进展, 则在 6 个月后复查(2●○○○)。对于那些至少有一项检查结果异常的患者(可能为假阳性也可能是库欣综合征), 推荐由内分泌专科医师进一步检查以证实或排除诊断(1●○○○)。其依据是: 推荐对最初检查结果正常但以后出现新的症状和体征或病情出现进展的患者进行复查, 因为库欣综合征的高皮质醇血症和临床表现可同时进展, 因而复查时出现阳性结果的可能性增大。周期性库欣综合征患者在静止期检查结果可正常, 对可疑病例应进行复查。

由于库欣综合征的后续检查以及对检查结果的解释均需要相当多的临床和实验室专业知识, 以后可能还要进行复杂的试验来确定其病因和是否需要手术, 或由专家排除皮质醇增多症; 因此, 对于最初检查结果不正常的患者, 以转至对库欣综合征诊治有经验的内分泌中心为宜。

轻度或周期性库欣综合征患者的检查结果可能相互矛盾, 此时应做进一步检查。类库欣综合征患者可能会出现轻度异常和矛盾的结果, 不易与库欣综合征区分; 推迟进一步检查的时间直至临床和生化异常都比较明显时才进行, 可能对诊断有所帮助。

如有一项高敏感性的检查结果异常, 推荐采用另一项我们所推荐的试验作进一步检查(1●○○○)。如果最初的检查结果不正常, 应由内分泌专科医师进一步检查, 判断是否为假阳性, 确定或排除库欣综合征; 如果最初的检查结果正常但在临床上高度可疑, 应采用另一种有利于发现轻度病变的试验进行检查。

建议在特殊情况下进行地塞米松-CRH 试验或午夜血清皮质醇测定(1●○○○)。

48 h, 2 mg/d 小剂量 DST 结合 CRH 试验的依据: 为了提高 48 h, 2 mg/d 小剂量 DST 的敏感性, 科研人员建立了小剂量 DST-CRH 兴奋试验。理论上, 在非库欣综合征和少数库欣综合征患者中, 血清皮质醇水平都可被地塞米松抑制; 但如给予 CRH, 则库欣病患者的 ACTH 和皮质醇水平均升高。试验方法为先进行 48 h, 2 mg/d DST, 在最后一剂地塞米松 2 h 后给予 CRH (1 μg/kg, 静脉注射), 15 min 后测定血清皮质醇。关于小剂量 DST 和小剂量 DST-CRH 联合试验诊断准确率的报道不一致, 在 92 例没有库欣的患者中, 小剂量 DST 的特异性为 70%, 小剂量 DST-CRH 联合试验为 60%; 在 59 例库欣患者中, 小剂量 DST 的敏感性为 96%, 小剂量 DST-CRH 联合试验为 98%。

小剂量 DST-CRH 联合试验适用于 UFC 结果可疑的患者。在给予 CRH 时应测定地塞米松浓度以排除假阳性结果, 血清皮质醇测定在低水平时必须非常准确。此外, 地塞米松和 CRH 给药应间隔 2 h。午夜血清皮质醇试验的依据: 库欣综合征患

者的血清皮质醇失去夜间低谷是这一试验的基础。由于夜间取血不便, 不建议在初期检查中采用该试验。

睡眠状态下午夜血清皮质醇: 有一研究称如睡眠状态下血清皮质醇 > 1.8 μg/dl, 其诊断库欣综合征的敏感性为 100%; 但近年一些较大研究证实在此切点时, 特异性仅 20.2%, 如将切点提高至 7.5 μg/dl, 则特异性可增至 87%。

临床上高度怀疑库欣综合征但 UFC 正常且 DST 中血清皮质醇完全被抑制的患者, 如睡眠状态下午夜血清皮质醇 > 1.8 μg/dl 提示库欣综合征的可能性较大; 相反, 临床上不大像库欣, 如单纯性肥胖, 但 DST 中血清皮质醇不受抑制且 UFC 中度增高的患者, 如睡眠状态下午夜血清皮质醇 < 1.8 μg/dl 则可有效排除库欣综合征。总的来说, 睡眠状态下午夜血清皮质醇测定在成年患者中的准确性不高, 各项研究的结果也不一致。但至少有一项研究显示该试验能提高 UFC 和 1 mg DST 的准确性。

清醒状态下午夜血清皮质醇: 清醒状态下午夜血清皮质醇 > 7.5 μg/dl (> 207 nmol/L) 时, 其诊断库欣综合征的敏感性与特异性均 > 96%。但用于肥胖患者时, 特异性仅为 83%; 如将切点提高至 8.3 ~ 12 μg/dl, 则敏感性为 90% ~ 92%, 特异性为 96%。

对睡眠状态下午夜血清皮质醇试验的评论: 睡眠状态下午夜皮质醇测定需要患者住院 48 h 或更长时间, 以避免因住院应激而引起假阳性反应; 必须在叫醒患者后 5 ~ 10 min 内, 或通过静脉内预置导管采血, 以尽量保持患者于睡眠状态。幼儿的皮质醇低谷可在午夜前出现。

除科研外, 不建议使用去氧加压素试验(2●○○○)。

对特殊人群的考虑

妊娠: 对于孕妇的早期检查, 我们推荐用 UFC 而不推荐 DST(1●●●○)。依据: 在孕期筛查高皮质醇血症较为困难, 特别是在妊娠中晚期。妊娠早期 UFC 排泄正常; 但至足月时可增高达 3 倍, 与库欣综合征妇女间有重叠。因此, 只要 UFC 在妊娠中晚期时高于正常上限 3 倍即提示库欣综合征。正常孕妇血清皮质醇的昼夜节律仍存在, 虽然节律消失是库欣综合征的特征, 但对孕妇中的诊断阈值尚不清楚。此外, 孕期地塞米松对血清和尿皮质醇的抑制作用减弱, 可能会使 DST 的假阳性结果增加。

癫痫: 对于服用可增高地塞米松清除率的抗癫痫药物患者, 不推荐进行 DST, 而推荐使用血、唾液或尿皮质醇测定(1●●●○)。依据: 抗癫痫药物如苯妥英钠、苯巴比妥和卡马西平可通过 CYP3A4 诱导肝酶对地塞米松的清除而导致 DST 假阳性。但是现在还无数据表明需停药多长时间才能使地塞米松代谢恢复正常。虽然改用对肝酶无诱导作用的药物可避免这种情况, 但在这些患者中, 用午夜唾液或血清皮质醇测定来排除库欣综合征更加切实可行。

肾衰竭: 对于严重肾功能衰竭患者, 建议用 1 mg 过夜 DST 而不是 UFC 来进行库欣综合征早期检查(2●○○○)。依据: 肌酐清除率低于 60 ml/min 时 UFC 排泄减少, 低于 20 ml/min 时则排泄量甚低。研究表明午夜皮质醇水平正常(低)可用以

排除库欣综合征,但用以诊断的血清或唾液皮质醇阈值尚不清楚。对于服用 1 mg 地塞米松后的吸收、代谢及皮质醇反应分别有正常和异常的不同报道。如对 1 mg 地塞米松反应正常可排除库欣综合征,但反应异常则无诊断价值。

周期性库欣综合征:对怀疑为周期性库欣综合征的患者,建议应用 UFC 或午夜唾液皮质醇试验而不用 DST (2 ●○○)。依据:周期性库欣综合征很罕见,皮质醇分泌过多呈发作性,每隔数日或数月出现高峰。因在静止期中 DST 结果可能正常,故不推荐使用。测定 UFC 或唾液皮质醇对证实周期性最有价值。对临床高度怀疑但早期试验正常的患者,推荐随访观察及反复检查,如果可能,最好在出现临床症状时进行。

肾上腺意外瘤:对怀疑有轻度库欣综合征的患者,建议采用 1 mg DST 或午夜皮质醇试验而不用 UFC (2 ●●○○)。依据:对于此类患者中库欣综合征的诊断,UFC 不如 1 mg DST 或午夜皮质醇敏感。ACTH 和硫酸脱氢表雄酮受到抑制支持肾上腺意外瘤患者中库欣综合征的诊断。

对未来研究方向和项目的建议

由于该病较为罕见及所用诊断方法各不相同,且大部分研究工作集中在建立和核实各种诊断试验,能将诊断方法和患者最终结局联系起来进行分析的资料不多,故我们所作的许多推

荐仅有可靠性低或极低的证据。这些问题说明需要进一步的研究及改进研究方法,以确定这些试验能否改进患者的诊断和治疗结果。

下述领域的研究有可能显著改善未来对皮质醇增多症患者的诊治:

1. 信息汇总:在国家和国际内分泌组织及基金会支持下,由内分泌专家负责建立库欣综合征检查数据库,以便前瞻性地汇集有关诊断试验的资料。汇总的信息将有助于确定有鉴别诊断意义的症状和体征,并提供关于最准确的检查方法的数据。

2. 测定方法标准化:不管用何种标本(血清、唾液或尿)及方法(RIA、ELISA 或 LC-MS/MS),库欣综合征的诊断主要依靠皮质醇测定的准确性。临床医生需要的是对他们所用检测方法可靠性的评价,以及与已发表的切点及其相关数据的差异。

3. 有关诊治结果的资料和有目标的临床试验:迫切需要研究在现代条件下库欣综合征患者的治疗结果。应进行经严格设计的随机临床试验来比较不同的诊断治疗方案,以提供医生和患者最合适的选择。

(收稿:2008-09-03)

● JCEM 选译 ●

库欣综合征诊断试验的准确性:综述和 Meta 分析

J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:1553-1562

译者:周薇薇 审校者:王卫庆

库欣综合征(CS)是由于体内糖皮质激素分泌过多所致。病情严重的 CS 患者表现明显,通常根据临床及生化指标即可明确诊断;但老年人和肥胖者往往有类似 CS 的某些表现如向心性肥胖、高血压、高血糖、骨质疏松等,因而对于 CS 的诊断,特别是病情较轻者,需要更准确的试验来区分他们有无皮质醇增多。作者受美国内分泌学会库欣综合征工作组委托对 CS 诊断试验的准确性进行了综述。

材料和方法

文献选择的标准:所选文献皆为以诊断不确定的 CS 患者为对象的横向和纵向研究。着重检查的诊断试验包括尿游离皮质醇(UFC),午夜血清和唾液皮质醇,1 mg 过夜地塞米松抑制试验(DST)和 2 天法的 2 mg DST。上述研究均有 CS 诊断的参考标准,包括病理学诊断、CS 的疗效或临床随访资料(即接诊医生均同意诊断为 CS)。这些研究用敏感性和特异性或似然比来表达诊断试验的准确性。

译审者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科,上海市内分泌代谢病临床医学中心,上海市内分泌代谢病研究所

文献选择的方法:为了挑选符合条件的论文,作者检索了若干电子数据库(MEDLINE、EMBASE、Web of Science、Scopus 和关键文献的引用检索,时间从 1975 年至 2007 年 9 月),并向美国内分泌学会 CS 工作组的专家征集了参考文献。查阅文献的科研人员浏览所有标题和摘要,对于有可能符合条件的研究,则阅读全文,每一项工作均分别由二人独立进行。

质量评估:根据 QUADAS(系统性综述中关于诊断准确性研究的质量评价)方法分析符合条件的文献,评估文中所用方法学的可靠性。

资料摘录:查阅者采用标准化的表格摘录文献中研究对象的完整资料,包括对诊断不确定程度的判断,有无符合论文入选标准的伴发病情,诊断试验及其操作步骤,试验的切点或范围,作者是沿用以前文献中的切点还是由自己制定,以及所用参考标准的性质和特点。为了评估诊断的准确性,采用了主要文献中选择的切点。如果文献报道中有不止一个切点,或者所报道的是个别患者的测定值,则选用由最佳试验方法所产生的切点。

与论文作者的联系:给所有人选论文的通讯作者发信,请求他们核实所摘录的资料并补全论文中未发表的数据。如无回信,两周后再次联系。