内分泌调控与代谢疾病——遗传性内分泌代谢性疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003953

原发性双侧大结节性肾上腺皮质增生患者*ARMC5*基因新的致病变异

高 飞，边志颖，朱泊羽，肖海英，王 意，王宏宇，徐 春
（中国人民解放军总医院第三医学中心内分泌科，北京 100039）

【摘 要】目的：对原发性双侧大结节性肾上腺皮质增生（primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia，PBMAH）患者进行含犰狳重复序列蛋白5（armadillo repeat containing 5，*ARMC5*）基因种系致病变异的遗传筛查和分析。**方法：**对2024年5月至2024年10月于解放军总医院第三医学中心内分泌科就诊的3例PBMAH患者进行全外显子组基因检测，并在携带*ARMC5*变异的受试者中进行了家系分析。**结果：**通过全外显子组测序在3例PBMAH患者中均检测到*ARMC5*基因的杂合种系变异。其中c.622dup（p.Gln208ProfsTer15）为已知的致病变异；另2种变异位点c.814dup（p.Ala272GlyfsTer4）、c.2663_2680delinsGGAAGCGG（p.Thr888ArgfsTer26）为新发变异位点，二者均为无效变异（移码突变），可能导致基因功能丧失，同时未在人类遗传变异数据库或gnomAD数据库中收录，结合患者的临床表现及内分泌功能试验指标倾向于致病性变异。**结论：***ARMC5*基因突变是PBMAH常见的原因，对散发性PBMAH患者进行基因检测非常重要，有助于建立疾病基因型-表型关联，为临床决策提供可靠的分子诊断依据。

【关键词】原发性双侧大结节性肾上腺皮质增生；肿瘤抑制基因犰狳重复蛋白5；库欣综合征
【中图分类号】R586 **【文献标志码】**A

Novel pathogenic variations of the armadillo repeat-containing protein 5 gene in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia

Gao Fei, Bian Zhiying, Zhu Boyu, Xiao Haiying, Wang Yi, Wang Hongyu, Xu Chun
(*Department of Endocrinology, The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To perform the genetic screening and analysis of pathogenic germline variations of the armadillo repeat-containing protein 5 (*ARMC5*) gene in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH). ***Methods*:** Whole exome genetic testing was performed for three PBMAH patients who attended Department of Endocrinology, The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, from May to October 2024, and a family analysis was performed for the subjects with *ARMC5* mutation. ***Results*:** Heterozygous germline variations of the *ARMC5* gene were identified by whole-exome sequencing in all three patients with PBMAH. Among these variations, c.622dup (p.glin208Profster15) was a known pathogenic variation, and the other two variation sites, c.814dup (p.Al272Glyfster4) and c.2663_2680delinsGGAAGCGG (p.TR888Argfster26), were novel variation sites, both of which were null mutations (frameshift mutation) and might lead to the loss of gene function. In addition, these two variations were not found in the human genetic variation database or the gnomAD database, and based on the clinical manifestations and endocrine function indicators of the patients, they were likely to be pathogenic variations. ***Conclusion*:** *ARMC5* gene mutation is a common cause of PBMAH. Genetic testing is of great importance for patients with sporadic PBMAH and can help to establish the genotype-phenotype association of the disease and provide a reliable molecular diagnostic basis for clinical decision-making.

【Key words】primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia; armadillo repeat-containing protein 5; Cushing syndrome

原发性双侧大结节性肾上腺皮质增生（primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia，PBMAH）是皮质醇增多症的一种罕见类型。研究显示，PBMAH导致的显性库欣综合征（Cushing syndrome，CS）占所有CS病例的不足2%[1-2]。但Zhou JY等[3]发现在我国人群中这一比例高达6.20%，提示发病率可能存在种族差异。PBMAH患者中更常见的是亚临床库欣综合征（subclinical Cushing syndrome，SCS），有研究显示35%~40%的双侧肾上腺腺瘤与SCS相关，其中一部分可归因于PBMAH[4]。PBMAH

作者介绍：高 飞，Email：gaofeilife@163.com，研究方向：内分泌及代谢性疾病。
通信作者：徐 春，Email：xuchh2000-1@163.com。
基金项目：解放军总医院第三医学中心学科创新发展专项基金资助项目（编号：2024PY-26）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251009.1133.004（2025-10-09）

的临床进程具有隐匿性，大多数患者只有轻微的临床症状，通常导致诊断延迟，甚至因其他原因行腹部影像学检查时才发现。基于PBMAH在功能和形态学方面的异质性，深入研究其分子机制对于阐明疾病病理生理机制、优化临床管理策略具有重要意义。本研究旨在系统分析PBMAH患者的遗传特征，为建立精准诊断体系和完善治疗策略提供分子依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2024年5月4日至2024年10月1日在解放军总医院第三医学中心内分泌科住院的3例临床诊断为PBMAH的患者（PBMAH诊断根据临床表现、内分泌功能检测及CT或MRI检查）。3例患者均接受遗传咨询和全外显子组基因检测，并对携带可能有害的肿瘤抑制基因犰狳重复蛋白5（armadillo repeat-containing protein 5，*ARMC5*）变异的先证者一级亲属进行家系分析。

1.2 全外显子基因检测

获得患者知情同意后，抽取患者外周血，提取DNA，进行全外显子基因二代测序。

1.2.1 DNA文库制备 使用Qiagen DNA Mini Kit试剂盒（Qiagen，中国，上海）提取基因组DNA，提取之后的DNA通过Nanodrop 2000（Thermo Fisher Scientific，美国）进行质检，质检合格后进行下一步实验。通过S220 Focused-ultrasonicator仪器（Covaris，massachusetts，美国）将1~3 μg的基因组DNA片段化至平均150 bp。样本DNA使用文库制备试剂盒（MyGenostics，中国，北京），进行末端修复、接头连接和PCR扩增，然后通过DNA纳米球测序（deoxyriboNucleic acid nanoball sequencing，DNBSEQ）（DNBSEQ-T7）进一步测序。

1.2.2 捕获 使用全外显子组基因捕获探针（MyGenostics Inc，中国，北京）对DNA片段文库进行捕获。生物素标记的捕获探针设计包含所有基因的编码外显子以及外显子上下游50 bp侧翼区域，探针长度为100 bp。使用SPRI磁珠纯化PCR产物。富集文库在DNBSEQ（DNBSEQ-T7）上进行双末端测序，读长为150 bp。

1.2.3 生物信息学分析 测序后，将原始数据保存为FASTQ格式，然后进行生物信息学分析。并将数据转换为VCF格式；最后，使用ANNOVAR软件对变异位点进行进一步注释（http://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/），并与多个数据库关联，如千人基因组、外显子组测序计划（exome sequencing project，ESP6500）、单核苷酸多态性数据库（single nucleotide polymorphism database，dbSNP）、基因组学数据集（exome aggregation consortium，EXAC）、迈基诺内部数据库（MyGenostics）、人类基因突变数据库（the human gene mutation database，HGMD），并用稀有外显子变异集成学习模型（rare exome variant ensemble learner，REVEL）、耐受性排序工具（sorting intolerant from tolerant，SIFT）、多态性表型分析-2（polymorphism phenotyping-2，PolyPhen-2）、突变致病性预测（mutationtaster）、基因组进化速率分析++（genomic evolutionary rate profiling++，GERP++）进行变异有害性预测。

1.2.4 全基因组拷贝数变异（copy number variation，CNV）分析 全基因组CNV分析后生成FASTQ格式，并通过Cutadapt软件过滤低质量序列（http://code.google.com/p/cutadapt/）。使用Sentieon软件，将有效序列映射到UCSC hg19人类参考基因组（https://www.sentieon.com/）。然后，使用CNVkit软件（https://cnvkit.readthedocs.io/en/stable/）获取拷贝数变异信息。

1.2.5 变异位点筛选 本研究采用5个步骤分析潜在致病突变：①突变读数应>5，突变率应不小于30%。②如果在正常数据库（MyGenostics）中存在突变，则删除；保留人类基因突变数据库（the human gene mutation database，HGMD）、临床变异数据库（clinical variant，ClinVar）、临床基因组资源计划（clinical genome resource，Clingen）或mygenostics内部数据库中记录的致病/可能致病变异。③按正常人群频率过滤变异；群体频率的标准为常染色体隐性遗传（autosomal recessive inheritance，AR）最小等位基因频率（minor allele frequency，MAF）≤2%或不存在，常染色体显性遗传（autosomal dominant inheritance，AD）MAF≤0.1%或不存在。④去除同义突变。⑤根据美国医学遗传学与基因组学学院和分子病理学协会，将候选病因的变异分为“pathogenic”（致病性）、“likely pathogenic”（可能致病性）、“uncertain significance”（不确定意义）、“likely benign”（可能良性）和“benign”（良性）。

1.2.6 家系共分离验证 通过Sanger测序来确认DNBSEQ-T7测序所鉴定的所有突变。获得所有可用家系成员的基因组DNA，用于Sanger测序。测序结果用DNASTAR软件分析。

2 结 果

2.1 患者的临床资料

本组患者（男1例，女2例，年龄60~64岁，平均年龄62岁）均符合PBMAH的常规诊断标准（表1）。其中3例均皮质醇分泌异常：1例显性CS（年龄60岁），2例SCS（中位年龄63岁）。病例3有PBMAH家族史（具体基因检测结果不详）。

2.1.1 病例1 患者，男，62岁。因“血压升高10年，发现肾上腺肿物2周”入院。查体：体质指数（body mass index，BMI）27.08 kg/m^2，血压152/92 mmHg。无CS体征。生化检查结果：空腹血糖6.18 mmol/L，血钾2.84 mmol/L；糖化血红蛋白6.20%；骨密度：腰椎L_1~L_4 T值-2.2，左侧股骨颈T值-1.1，右侧股骨颈T值-1.4。皮质醇昼夜节律消失、1 mg地塞米松抑制试验及小剂量地塞米松抑制试验阳性，垂体后叶素试验阳性。肾上腺增强CT：双侧肾上腺区多发结节样软组织密度影，边界欠清，其内密度不均，大者位于左侧肾上腺，大小约6.2 cm × 5.6 cm，CT值约8.0 HU，增强扫描可见不均匀强化（图1A）。

2.1.2 病例2 患者，女，60岁。因“CS术后8年，病情反复2年”入院。8年前曾诊断为“CS”，并行“腹腔镜下左侧肾上腺肿物切除术”。2年前复发，未诊治。查体：BMI 25.0 kg/m^2，

表1 PBMAH患者的临床表型

项目	病例1	病例2	病例3
性别	男	女	女
年龄（岁）	62	60	64
CS/SCS	SCS	CS	SCS
血钾	↓	↓	–
血脂	↑	–	–
高血压	3级	3级	2级
糖尿病	是	是	是
骨密度	骨量减少	骨质疏松	骨质疏松
ACTH（8:00）	↓	↓	↓
皮质醇节律	消失	消失	消失
1 mg DST	+	+	+
LDDST	+	+	+
ARR	–	–	–
MN	–	–	–
NMN	–	–	–
3-MT	–	–	–
DHEAS	↓	↓	↓
DHEA	↓	↓	↓
ASD	↓	↓	↓
17-α羟孕酮	–	–	–
混合餐试验	–	–	–
垂体后叶素试验	+	+	+
肾上腺增强CT/MRI	双侧肾上腺区多发结节样软组织密度影，其内密度不均，大者位于左侧肾上腺，大小约6.2 cm×5.6 cm，增强扫描可见不均匀强化	双侧肾上腺区可见结节样、团块状等T1、稍长T2信号，信号欠均匀，较大者位于右侧，最大范围上下径约4.8 cm，增强扫描可见不均匀强化	双侧肾上腺区可见多发不规则低密度影，大者位于右侧，约7.0 cm×4.3 cm，增强扫描呈不均匀轻度强化

注：↓，下降；↑，升高；–，数值正常/试验阴性；+，试验阳性；CS，Cushing's syndrome，库欣综合征；SCS，subclinical Cushing's syndrome，亚临床库欣综合征；ACTH（8:00），adrenocorticotrophic hormone（8:00），促肾上腺皮质激素（8:00）；1 mg DST，1 mg dexamethasone inhibition test，1 mg地塞米松抑制试验；LDDST，Low-dose dexamethasone inhibition test，小剂量地塞米松抑制试验；ARR，aldosterone to renin ratio，醛固酮与肾素比值；MN，methoxyepinephrine，甲氧基肾上腺素；NMN，methoxy norepinephrine，甲氧基去甲肾上腺素；3-MT：3-methoxytyramine，3-甲氧基酪胺；DHEAS，dehydroepiandrosterone sulfate，硫酸脱氢表雄酮；DHEA，dehydroepiandrosterone，脱氢表雄酮；ASD，androstenedione，雄烯二酮

血压141/86 mmHg。CS体征：满月脸，多血质，皮肤变薄。生化检查：空腹血糖4.92 mmol/L，血钾2.83 mmol/L，糖化血红蛋白6.03%。骨密度：腰椎L_1~L_4 T值-1.4，左侧股骨颈T值-2.8，右侧股骨颈T值-2.6。皮质醇昼夜节律消失、1 mg地塞米松抑制试验及小剂量地塞米松抑制试验阳性，垂体后叶素试验阳性。肾上腺增强MRI：双侧肾上腺区可见小结节样、团块状等T1、稍长T2信号，信号欠均匀，DWI呈稍高信号影，T1WI正反相位信号减低，较大者位于右侧，最大范围上下径约4.8 cm，增强扫描可见不均匀强化（图1B）。

2.1.3 病例3 患者，女，64岁。因“间断头晕6个月，发现双侧肾上腺占位1月余”入院。查体：BMI 26.6 kg/m^2，血压153/80 mmHg。无CS体征。生化检查：空腹血糖6.89 mmol/L，血钾3.68 mmol/L，糖化血红蛋白7.30%；骨密度：腰椎L_1~L_4 T值-3.3，左侧股骨颈T值-1.7，右侧股骨颈T值-1.5。皮质醇昼夜节律消失、1 mg地塞米松抑制试验及小剂量地塞米松抑制试验阳性，垂体后叶素试验阳性。肾上腺增强CT：双侧肾上腺区可见多发不规则低密度影，大者位于右侧，最大截面约7.0 cm×4.3 cm，CT值约33.2 HU，密度欠均，边界尚清，增强扫描呈不均匀轻度强化（图1C）。

2.2 患者的遗传学资料

遗传筛查在3例患者中均检测到*ARMC5*基因变异。在病例3中，本研究发现了1种已知的致病变异：c.622dup（p.Gln208ProfsTer15）；在病例1和病例2中，分别检测到新的*ARMC5*变异：c.814dup（p.Ala272GlyfsTer4）和c.2663_2680delinsGGAAGCGG（p.Thr888ArgfsTer26）。结果见表2。

2.2.1 病例1 遗传分析检测到*ARMC5*基因有1个杂合突变：c.814dup（exon3，NM_001105247.2），导致氨基酸发生移码突变（p.Ala272GlyfsTer4）。对患者的一级亲属进行同位点基因测序：1个妹妹携带同位点杂合变异，1个哥哥、1个妹妹及1个儿子无变异（图2）。c.814dup突变为无效变异（移码突变），可能导致基因功能丧失；同时没有在人类基因变异数据库或gnomAD数据库中出现。根据ACMG变异分类指南[5]，该突变具有“可能的致病性”。

2.2.2 病例2 遗传分析检测到*ARMC5*基因有1个杂合突变：c.2663_2680delinsGGAAGCGG（p.Thr888ArgfsTer26），为缺失插入突变。对患者的一级亲属进行同位点基因测序：



A. 病例1肾上腺增强CT　B. 病例2肾上腺增强核磁　C. 病例3肾上腺增强CT

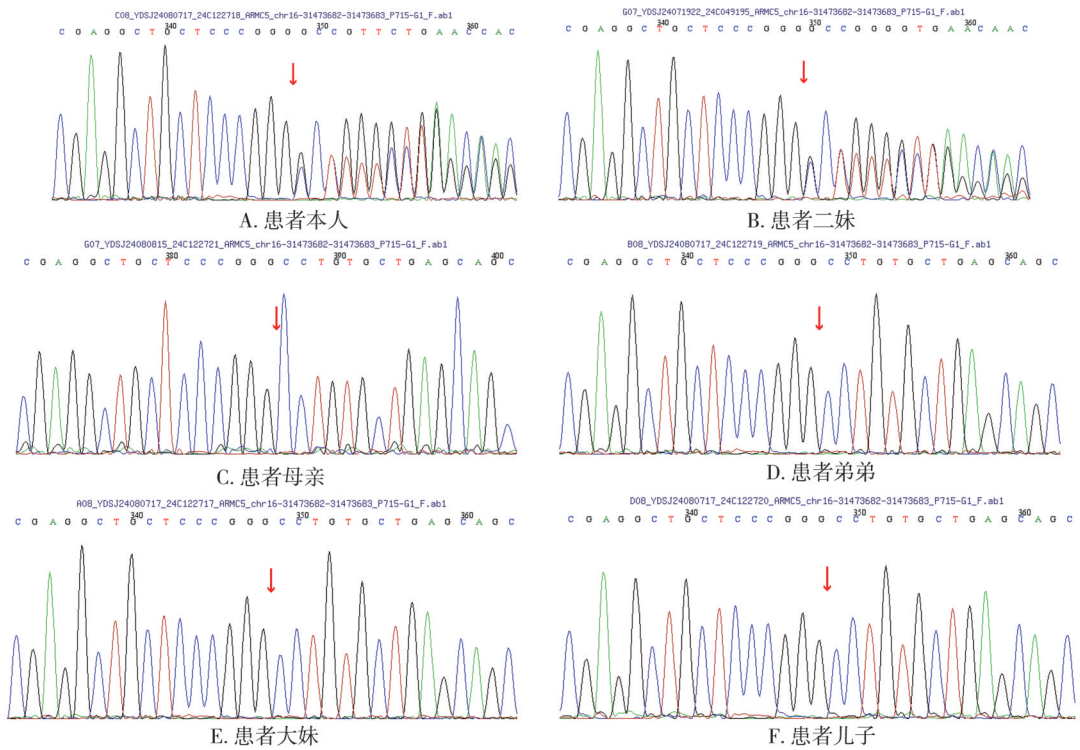
注：红色箭头所示为增生的肾上腺组织

图1　患者影像学资料

表2　*ARMC5*基因变异分类和遗传分析

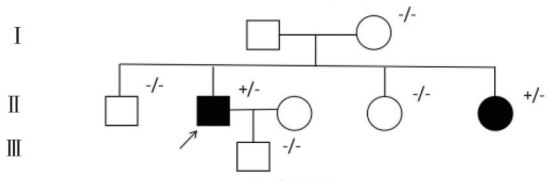
病例	基因突变位点	蛋白质	变异类型	ACMG致病性分析	是否已报道	家系
1	c.814dup	p.Ala272GlyfsTer4	移码突变	疑似致病性变异	否	1个妹妹杂合变异；1个哥哥、1个妹妹及1个儿子无变异
2	c.2663_2680delins-GGAAGCGG	p.Thr888ArgfsTer26	缺失插入突变	临床意义未明[a]（5）	否	1个儿子杂合变异；1个女儿无变异
3	c.622dup	p.Gln208ProfsTer15	移码突变	致病性变异	是	1个女儿无变异

注：a，贝叶斯框架Uncertain位点分值及对应的致病性概率如下，<0（0.1%）、0（10%）、1（18.8%）、2（32.5%）、3（50%）、4（67.5%）、5（81.2%）、≥6（≥90%）



A. 患者本人　B. 患者二妹　C. 患者母亲　D. 患者弟弟　E. 患者大妹　F. 患者儿子

NM_001105247.2;exon3: c.814dup（p.Ala272GlyfsTer4）



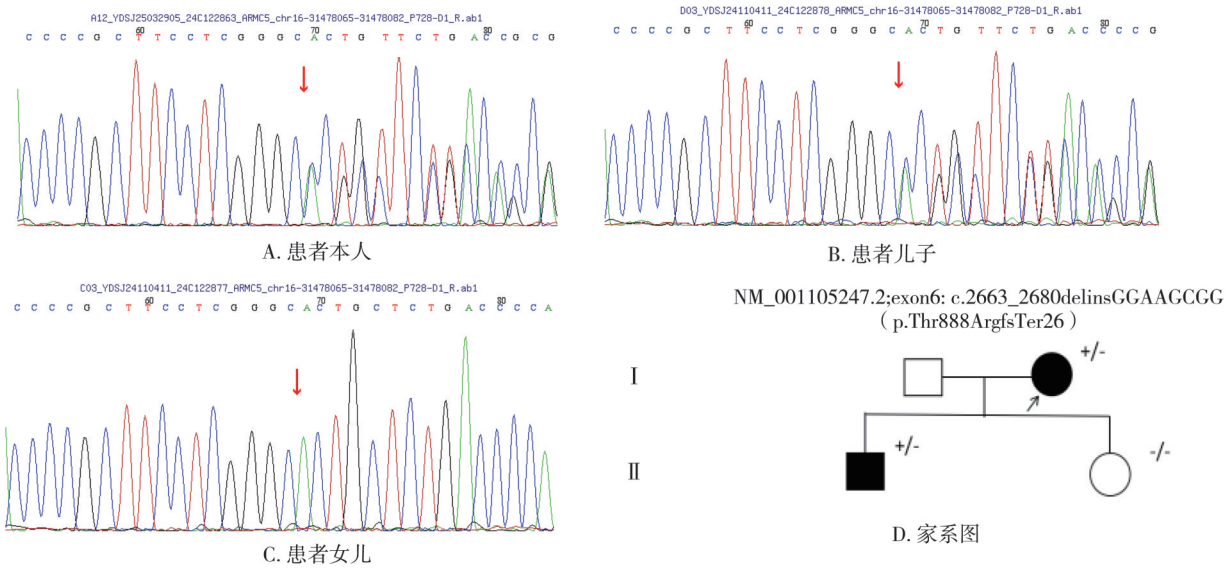
G. 家系图

注：实体符号，受影响的个体；开放符号，未受影响的个体；-/-，接受基因检查且无变异；+/-，接受基因检查且为杂合变异

图2　病例1家系中基因突变模型的结构特征

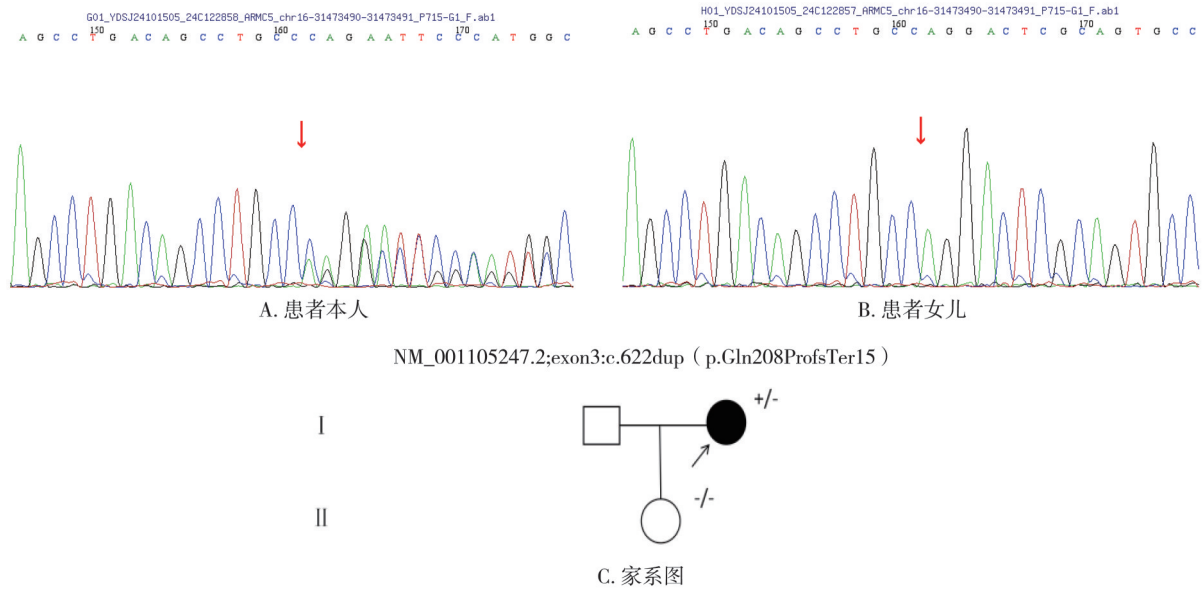
1个儿子为杂合变异，1个女儿无变异（图3）。c.2663_2680delinsGGAAGCGG为无效变异（移码突变），可能导致基因功能丧失，同时没有在人类遗传变异数据库或gnomAD数据库中出现。根据ACMG分类指南[5]，该变异初步判定为“临床意义未明”。但贝叶斯框架Uncertain位点分值为5，对应的致病性概率为81.2%，表明该变异有较强的致病证据，但尚未达到临床确诊阈值（通常>90%或ACMG的“致病”分类）。结合患者的临床表现及内分泌功能试验指标更倾向于致病，目前主要考虑为缺乏家系数据等关键证据。下一步可以通过①功能实验验证：如蛋白功能检测、细胞模型等以提升证据等级；②家系分析：验证变异与表型的共分离；③临床随访：观察其他携带者的表型，积累更多表型-基因型关联证据。若该变异在多个患者中反复出现且无健康携带者，功能实验显示明确有害，可升级为“致病”；若家系中发现健康携带者，或功能实验结果为阴性，则需重新评估。

2.2.3 病例3 遗传分析检测到*ARMC5*基因有1个杂合突变：c.622dup（exon3，NM_001105247.2），导致氨基酸发生移码突变（p.Gln208ProfsTer15）。对患者的一级亲属进行同位点基因测序：1个女儿无变异（图4）。c.622dup突变为无效变异（移码突变），可能导致基因功能丧失。该变异在1个大结节性肾上腺皮质增生症患者中检测到（PMID：29370219）；没有在人类基因变异数据库或gnomAD数据库中出现。根据ACMG分类指南[5]，该变异初步判定为“致病性变异”。



注：实体符号，受影响的个体；开放符号，未受影响的个体；-/-，接受基因检查且无变异；+/-，接受基因检查且为杂合变异

图3 病例2家系中基因突变模型的结构特征



注：实体符号，受影响的个体；开放符号，未受影响的个体；-/-，接受基因检查且无变异；+/-，接受基因检查且为杂合变异

图4 病例3家系中基因突变模型的结构特征

3 讨 论

PBMAH是内源性糖皮质激素分泌过量的一种罕见疾病，其致病机制复杂。双侧肾上腺受累以及家族聚集性发病表明遗传因素可能具有致病作用。与PBMAH相关的基因包括*ARMC5*、磷酸二酯酶11A、多发性内分泌腺瘤1型、腺瘤性息肉病以及富马酸水合酶基因突变；编码黑皮质素2型受体基因（如*F278C*、*C21R*和*S247G*）或G蛋白基因（如*GNAS1*）突变也可以导致PBMAH的发生[6]。此外，*KDM1A*基因种系突变与超过90%的食物依赖性PBMAH有关[7]。其中*ARMC5*在PBMAH中的突变最为常见，占PBMAH患者的55%[8]。

体外研究证明，*ARMC5*纯合和（或）复合杂合变异可能导致肾上腺细胞凋亡改变、受体（如LH、抗利尿激素）异常表达，以及灶性异位结节内ACTH的产生[9]。动物实验也证实*ARMC5*敲除的小鼠模型显示双侧肾上腺肿大，糖皮质激素水平升高，与PBMAH患者相似[10]。此外，膜G蛋白偶联受体的异常表达，cAMP/PKA和Wnt/β-catenin信号通路激活异常，异常的自分泌ACTH，这些都被认为是结节发展和激素失调的可能机制[11]。Assié G等[8]于2013年首次在PBMAH患者中发现并描述肿瘤抑制基因*ARMC5*，后续研究提示其可能是驱动疾病进展至更严重表型的关键因素[12-13]。近年来基于PBMAH患者及其患有CS的亲属的遗传学分析显示，*ARMC5*基因致病性变异约占该病病因的20%~25%[14]，而在家族性发病患者中比例高达80%以上[15]。Bouys L等[14]通过1项PBMAH患者的队列研究表明，*ARMC5*变异与更严重的临床表型明显相关：相较于野生型患者，突变携带者更易出现明显的CS，且肾上腺结节数量更多、体积更大，接受手术干预的比例亦明显升高。本研究中3例患者的遗传学筛查结果进一步验证了上述结论。本研究还观察到，所有携带*ARMC5*变异的患者均表现为CS（1例，术后复发）或SCS（2例，均需手术治疗），提示*ARMC5*变异的存在可能预示更严重的临床表型。

临床前研究亦表明，*ARMC5*蛋白在成人多种组织中呈广泛表达，其异常表达可能与脑膜瘤等非PBMAH肿瘤的发生发展存在潜在关联[16]。Kyo C等[17]在研究中发现，携带致病性*ARMC5*变异的患者中，50%伴发肾上腺外肿瘤（乳腺、甲状腺、甲状旁腺），提示该基因产物在非肾上腺组织癌变进程中可能发挥关键调控作用。本研究队列中1例患者同时患有胃印戒细胞癌，进一步提示*ARMC5*变异在非肾上腺肿瘤致病机制中的潜在作用，但其具体作用机制及临床意义有待深入探究。

基因变异的位置对评估可能的有害影响具有重要作用：*ARMC5*基因在整个进化过程中有2个最保守的区域，涉及蛋白质相互作用和二聚化：N端Arm-repeat结构域（Armadillo/β-catenin-like repeat超家族，一个约40个氨基酸长的序列基序）和C端BTB/POZ结构域（Broad-complex，Tramtrack bric-a-brac/Pox virus，和锌指复合体）。文献中描述的60%以上的病理变异在这2个区域内或附近[18]。本研究在2例患者中发现的新变异是c.814dup（p.Ala272GlyfsTer4）和c.2663_2680delinsGGAAGCGG（p.Thr888ArgfsTer26）。这2个变异均为无效变异（移码突变），可能导致基因功能丧失；且在正常人群数据库中的未见收录。*ARMC5*基因变异的致病性判定基于人群频率、生物信息学预测、家族遗传模式及肿瘤组织DNA测序等[19]。值得注意的是，该基因不同功能结构域的突变呈现出显著的基因型-表型相关性，提示不同突变位点对蛋白功能的影响存在差异，这为通过蛋白质结构域分析预测疾病转归提供了理论依据。

双侧肾上腺切除术曾被认为是治疗PBMAH最有效的方法。然而术后需要糖皮质激素终身替代，且肾上腺皮质功能减退危象发生风险增加。有研究显示当双侧肾上腺大小不对称时，手术切除最大的一侧肾上腺往往可以将皮质醇分泌恢复到正常范围内[20]。越来越多的学者提出将单侧肾上腺切除术作为PBMAH的首选治疗策略，但不同研究显示术后随访复发率存在明显差异（13%~67%）[21-22]。这提示单侧肾上腺切除术后患者存在复发风险，应加强术后定期随访。在本研究病例的后续治疗中，病例1及病例3均接受了单侧肾上腺切除术，术后复查皮质醇水平下降但病情未完全缓解；病例2为单侧肾上腺切除术后复发患者，最终行双侧肾上腺全切术。上述结果提示，*ARMC5*基因检测可能为手术方式选择提供潜在依据，但其作为个体化治疗决策指标的临床价值仍需在更大规模临床实践中验证。

新发遗传变异的致病性判定是临床遗传学领域的重大挑战之一。本研究通过系统分析PBMAH

患者的基因变异特征，证实了基因检测在该疾病诊疗中的必要性，扩展了PBMAH相关的分子变异谱系，为建立PBMAH患者的遗传筛查策略提供了重要依据。基于基因检测结果对患者及其家系成员进行遗传咨询和定期随访，将有助于明确基因型-表型关联，为临床决策提供可靠的分子诊断依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 高飞：文献查询、分析数据、论文撰写；边志颖、朱泊羽、肖海英、王意、王宏宇：资料整理；徐春：论文指导、论文修改

参 考 文 献

[1] 苏政伟，黄庆明，汤 汉，等. 原发性双侧肾上腺皮质大结节增生的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2024，49(8)：942-948.
Su ZW，Huang QM，Tang H，et al. Research progress of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. J Chongqing Med Univ，2024，49(8)：942-948.

[2] Hsiao HP，Kirschner LS，Bourdeau I，et al. Clinical and genetic heterogeneity，overlap with other tumor syndromes，and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors[J]. J Clin Endocrinol Metab，2009，94(8)：2930-2937.

[3] Zhou JY，Zhang M，Bai X，et al. Demographic characteristics，etiology，and comorbidities of patients with Cushing's syndrome：a 10-year retrospective study at a large general hospital in China[J]. Int J Endocrinol，2019，2019：7159696.

[4] Espiard S，Benomar K，Loyer C，et al. European recommendations for the management of adrenal incidentalomas：a debate on patients follow-up[J]. Ann Endocrinol(Paris)，2018，79(1)：45-48.

[5] Richards S，Aziz N，Bale S，et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants：a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med，2015，17(5)：405-424.

[6] 朱丽颖，宁 光. 促肾上腺皮质激素非依赖性肾上腺大结节样增生的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版)，2012，32(3)：366-370.
Zhu LY，Ning G. Research progress of adrenocorticotropic hormone-independent macronodular adrenal hyperplasia[J]. Journal of Shanghai Jiao Tong University(Medical Science)，2012，32(3)：366-370.

[7] Vaczlavik A，Bouys L，Violon F，et al. KDM1A inactivation causes hereditary food-dependent Cushing syndrome[J]. Genet Med，2022，24(2)：374-383.

[8] Assié G，Libé R，Espiard S，et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome[J]. N Engl J Med，2013，369(22)：2105-2114.

[9] Louiset E，Duparc C，Young J，et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. N Engl J Med，2013，369(22)：2115-2125.

[10] Hu Y，Lao LJ，Mao JN，et al. Armc5 deletion causes developmental defects and compromises T-cell immune responses[J]. Nat Commun，2017，8：13834.

[11] He WT，Wang X，Song W，et al. A novel nonsense mutation in ARMC5 causes primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia[J]. BMC Med Genomics，2021，14(1)：126.

[12] Ferreira MJ，Pedro J，Salazar D，et al. ARMC5 primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia associated with a meningioma：a family report[J]. Case Rep Endocrinol，2020，2020：8848151.

[13] Vena W，Morelli V，Carrabba M，et al. Case report：a novel ARMC5 germline mutation in a patient with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia and hypogammaglobulinemia[J]. Front Genet，2022，13：834067.

[14] Bouys L，Vaczlavik A，Jouinot A，et al. Identification of predictive criteria for pathogenic variants of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH) gene *ARMC5* in 352 unselected patients[J]. Eur J Endocrinol，2022，187(1)：123-134.

[15] 黄展森，徐锦斌，黄群雄，等. 广东省医学会泌尿外科疑难病例多学科会诊(第22期)：ACTH非依赖性双侧肾上腺增生[J/OL]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)，2025，19(3)：384-389.
Huang ZS，Xu JB，Huang QX，et al. Multidisciplinary consultation on difficult cases in Guangdong Urological Association(Phase 22)：ACTH-independent bilateral adrenal hyperplasia[J/OL]. Chin J Endourol Electron Ed，2025，19(3)：384-389.

[16] Elbelt U，Trovato A，Kloth M，et al. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome：concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma[J]. J Clin Endocrinol Metab，2015，100(1)：119-128.

[17] Kyo C，Usui T，Kosugi R，et al. *ARMC5* alterations in primary macronodular adrenal hyperplasia(PMAH) and the clinical state of variant carriers[J]. J Endocr Soc，2019，3(10)：1837-1846.

[18] Zhang Q，Cui L，Gao JP，et al. Whole-genome sequencing revealed *Armadillo* repeat containing 5(ARMC5) mutation in a Chinese family with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia[J]. Endocr J，2018，65(3)：269-279.

[19] Bouys L，Vaczlavik A，Cavalcante IP，et al. The mutational landscape of ARMC5 in primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia：an update[J]. Orphanet J Rare Dis，2025，20(1)：51.

[20] Nieman LK，Biller BMK，Findling JW，et al. Treatment of Cushing's syndrome：an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab，2015，100(8)：2807-2831.

[21] Debillon E，Velayoudom-Cephise FL，Salenave S，et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab，2015，100(12)：4417-4424.

[22] Albiger NM，Ceccato F，Zilio M，et al. An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia：a single-centre experience[J]. Clin Endocrinol，2015，82(6)：808-815.

（收稿：2025-06-05；修回：2025-08-08；录用：2025-08-27）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：
高 飞，边志颖，朱泊羽，等. 原发性双侧大结节性肾上腺皮质增生患者*ARMC5*基因新的致病变异[J]. 重庆医科大学学报，2026，51(10)：1370-1376.