综　述

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003561

原发性双侧肾上腺皮质大结节增生的研究进展

苏政伟[1]，黄庆明[1]，汤　汉[1]，易贤林[2]

（1.广西医科大学附属肿瘤医院泌尿外科，南宁　530021；2.广西医科大学附属武鸣医院泌尿外科，南宁　530000）

【摘　要】原发性双侧肾上腺大结节增生（primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia，PBMAH）是内源性库欣综合征的罕见病因。PBMAH的患者中，表现为典型的双侧肾上腺增生和（或）典型的皮质醇增多症的情况较为罕见，其临床特征为双侧肾上腺良性大结节样增生伴不同程度的皮质醇增多。多数患者为影像学检查偶然发现，且以轻度皮质醇分泌障碍患者较为常见。近年来，对PBMAH的病理生理学和遗传学研究取得了进展，PBMAH的发生机制涉及多种基因异常，多表现为常染色体显性遗传并存在家族聚集现象。然而，PBMAH的发病机制未明确，对其临床特征和诊治方法的认识尚未统一，临床上依旧存在较多误诊和漏诊的情况。本文对国内外关于PBMAH的研究进行了综述，总结了其定义、临床表现、影像学特征、分子诊断技术和治疗方法。旨在加深临床医师对该病的认识和关注，提高诊断准确率，并为PBMAH的分子诊断研究和治疗策略提供新的思路。

【关键词】原发性双侧肾上腺皮质大结节增生；库欣综合征；肾上腺偶发瘤；家族遗传性疾病；常染色体显性遗传病

【中图分类号】R586.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2023-11-13

Research progress of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia

Su Zhengwei[1]，*Huang Qingming*[1]，*Tang Han*[1]，*Yi Xianlin*[2]

（*1. Department of Urology，Guangxi Medical University Cancer Hospital；*

2. Department of Urology，Wuming Hospital of Guangxi Medical University）

【**Abstract**】Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia（PBMAH）is a rare etiology of endogenous Cushing's syndrome. Atypical bilateral adrenal hyperplasia and/or atypical hypercortisolism are infrequent in patients with PBMAH，which is clinically characterized by benign bilateral macronodular adrenal hyperplasia with varying degrees of hypercortisolism. The majority of PBMAH is incidentally found through imaging examination，with mild cortisol secretion disorders being more common. In recent years，significant progress has been made in the understanding of the pathophysiology and genetics underlying PBMAH. The mechanism involves various gene abnormalities，predominantly exhibiting autosomal dominant inheritance and familial aggregation. However，the pathogenesis of PBMAH is not clear，and there is no unified understanding of the clinical characteristics and diagnosis and treatment methods. Misdiagnosis and missed diagnosis occur frequently in clinical practice. This review summarizes research on PBMAH both domestically and internationally while providing an overview of the definition，clinical manifestations，imaging features，molecular diagnostic techniques，and treatment methods of PBMAH，aiming to deepen clinicians' understanding and attention to this disease，improve diagnostic accuracy，and offer new insights for molecular diagnostics research as well as treatment strategies of PBMAH.

【**Key words**】primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia；Cushing's syndrome；adrenal incidentaloma；familial hereditary disease；autosomal dominant inherited disease

原发性双侧肾上腺皮质大结节增生（primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia，PBMAH）是库欣综合征（Cushing's syndrome，CS）的罕见病因，由Kirschner MA等[1]于1964年首次描述。该病既往又称：ACTH-非依赖性双侧肾上腺巨大疾病（ACTH-independent massive bilateral adrenal disease，AIMBAD）[2]、双侧大结节性肾上腺皮质增生[3]、肾上腺巨大结节样增生[4]、肾上腺巨大多结节样增生[5]、ACTH-非依赖性肾上腺大结节样增生（ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia，AIMAH）[6]、肾上腺大结节样增生（macronodular adrenal hyperplasia，MAH）[7]、双侧肾上腺大结节样增生（bilateral macronodular adrenal hyperplasia，BMAH）[8]、原发性肾上腺大结节样增生（primary macronodular adrenal hyperplasia，PMAH）[9]，2022年世界卫生组织（world

作者介绍：苏政伟，Email：2314957189@qq.com，
研究方向：泌尿肿瘤诊治临床与基础研究。

通信作者：易贤林，Email：yzztx@126.com。

基金项目：国家自然科学基金地区科学基金资助项目（编号：32260241）；
广西自然科学基金资助项目（编号：2023GXNSFDA026021）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240819.0907.018
（2024-08-19）

health organization，WHO）将该病表述为双侧大结节性肾上腺皮质疾病（bilateral macronodular adrenocortical disease，BMAD）[10]。其特征为双侧肾上腺皮质大小不等多结节增生，直径>1 cm，甚至有>10 cm 的报道[11]，伴有不同程度的皮质醇分泌过多的症状。结节切面呈金黄色，无色素沉着，主要由透明细胞和致密细胞组成，为良性病变，目前尚未有该病恶变或转移的报道[12]。过去一直认为 PBMAH 是非 ACTH 依赖性的，直到 2013 年 Louiset E 等[13]发现了部分 PBMAH 是通过肾上腺内 ACTH 旁分泌控制局部类固醇生成，表明该病一部分似乎是 ACTH 依赖性的，这改变了对该病以往的认知。

1 流行病学

关于 PBMAH 的流行病学数据非常少。PBMAH 患者被诊断以检查中发现肾上腺偶发瘤（adrenal incidentalomas，AI）为主，临床表现为明显的皮质醇增多症的患者很少见，并且许多 AI 患者未接受手术治疗，从而缺乏确诊 PBMAH 的病理学依据。AI 的发病率占所有尸检人群的 1.0%~8.7%[14]，占无恶性肿瘤病史人群的 4%~5%[15]。当前 15%~20% 的 AI 患者为双侧病变，且以良性为主[16]；良性大结节 AI 患者中双侧病变的发病率高达 22%，轻度皮质醇分泌异常的患者中双侧病变者占 26%~30%[17-18]。AI 的患病率随着年龄的增长而增加，从 50 岁左右的 3% 到 70 岁以上的 10%[16]，大多数 PBMAH 患者在这个年龄范围内被诊断。

由于以上原因，当前确诊的 PBMAH 患者可能仅占全部患者的一小部分，其真实的患病率可能被低估了。CS 的年发病率为（2~5）/10^6，可发生于任何年龄，高发年龄为 20~40 岁[19]，ACTH 非依赖性 CS 中，肾上腺皮质腺瘤约占 60%，肾上腺皮质癌约占 40%，原发性肾上腺皮质增生是皮质醇增多症的罕见病因[20]，WHO 公布的最新数据表明，在 CS 患者中 PBMAH 占不到 2% 的病例[10]。

2 临床表现

成年人中，表现为明显皮质醇分泌异常的 PBMAH 患者被诊断年龄通常在 45~65 岁[6-7,21]，男女发病率无差异[9]。患者的临床表现与皮质醇分泌水平相关，包含：无症状的 PBMAH、轻度皮质醇过多征象和明显的皮质醇增多症。典型皮质醇增多症的临床体征：满月脸、体质量增加伴向心性肥胖、锁骨上和背部脂肪垫、皮下紫纹、皮肤脆性增加易瘀伤等。也可观察到高雄激素血症的临床体征（多毛、痤疮）[22]。部分 PBMAH 患者可表现为抑郁和/或精神病[23]。PBMAH 患者中 30%~40% 患有糖尿病，65%~85% 患有高血压[21]。Prete A 等[17]研究表明，双侧肾上腺偶发瘤患者的合并症比单侧肾上腺偶发瘤患者更多见。据报道，至少 20% 的 PBMAH 患者有骨质疏松，其中一些伴有骨折[21]。静脉血栓栓塞也可能是 PBMAH 中皮质醇过多的并发症。约 10% 的 PBMAH 患者存在低钾血症，可能是严重皮质醇过多导致的[24-25]，临床表现因增生的程度和皮质醇分泌量的多少而呈现出异质性。

PBMAH 也可能是遗传性多发性肿瘤综合征的表现，如多发性内分泌肿瘤 1 型（multiple endocrine neoplasia type 1，MEN1）[26]、家族性腺瘤性息肉病（familial adenomatous polyposis，FAP）[27]以及遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌（hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma，HLRCC）[28]，但在这些疾病中很少检出 PBMAH。例如，在一项包含 715 例 MEN1 患者的大型队列研究中，只有 6% 的患者报告肾上腺病变（包括少数 PBMAH 病例）是第一种肿瘤，而 33% 的病例与 MEN1 诊断同时被诊断，61% 随后被诊断为 MEN1[29]。PBMAH 已经明确是常染色体显性遗传病：2013 年的 ARMC5 导致了大约 80% 的明确的 PBMAH 家族性表现[30]，2021 年的 KDM1A 导致了与 GIP 依赖性 CS 相关的 PBMAH[31-32]，PBMAH 患者临床表现各异，随着对该病的深入研究，该病不断有新的合并症被报道，这进一步提升了对该病异质性的认知。

3 影像学检查

正常肾上腺属于腹膜后腺体，位于每个肾脏的内上极，呈倒 V 形或倒 Y 形，分为体部、内侧支和外侧支[33]，男性肾上腺体积较女性大，且与体质量呈正相关[34]。PBMAH 的影像学表现为双侧肾上腺肿大，有多个直径>1 cm 大小不一的结节。最初，结节间肾上腺皮质萎缩的存在被认为是识别 PBMAH 的标准，后来有文章描述了 PBMAH 伴结节间皮层增生的病例，现在可以确定存在两种不同的组织学亚型[35]：PBMAH 伴结节间组织萎缩（1 型）和 PBMAH 伴结节间组织增生（2 型）。由于 PBMAH 的高度异质性，目前仍不能仅靠单一的影像学检查来确诊，确诊该病主要依据病理学结果综合影像学及临床表现。当临床医生检查发现单侧多结节增生时应当提醒患者注意随访，因为在 PBMAH 的自然病程中一些患者经过几年的随访，双侧性增生更加明显。

计算机断层扫描（computed tomography，CT）和磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）是区别 PBMAH 和其他肾上腺肿物的常用成像技术，两者都可以提供病变的大小、形状及脂肪含量信息。与 MRI 相比，CT 扫描更普遍、省时、经济，因此应用更广泛、可重复性更高。肿块越大恶性可能性越大，肿块≤4 cm 恶性率约 2%，4~6 cm 恶性率约 6%，≥6 cm 恶性率约 25%[14]，但这却不适用于 PBMAH 的患者，2015 年 Espiard S 等[24]报道的 98 例 PBMAH 患者影像学检查可有 10~130 mm 不等大小的肾上腺肿块，而无任何一例恶变，进一步证实了 PBMAH 是一种良性病变。

3.1 CT 成像

正常肾上腺在注射造影剂后近似肝脏的衰减值，表现为均匀地增强[36]。在 CT 平扫中，肾上腺腺瘤的典型特征是密度低于 10 HU（hounsfield units，HU），这与其丰富的脂肪含量有关。这一特征的特异度高达 98%，而灵敏度为 71%[37]。值得注意的是，约有 30% 的腺瘤属于缺脂性，因此在平扫中的衰减值会大于 10 HU。CT 对肾上腺皮质增生诊断的灵敏度为 83%，特异度为 81.5%[38]，CT 技术的出现和发展使得肾上腺肿瘤的早期诊断成为可能。然而，尽管目前存在公认的单侧肾上腺肿物的诊断标准，但对双侧肾上腺肿物尤其是

PBMAH的诊断标准尚未得到统一。在PBMAH中典型的特征是双侧肾上腺皮质增大，并包含至少2个直径>1 cm的结节。PBMAH的表现具有异质性，肾上腺的形态学变化很大，从无明显结节的弥漫性增生、双侧肾上腺多发大小不一的结节增生，到最大可达10 cm或以上的巨大增生结节，并伴有大量结节[6]。少数病例报告描述了PBMAH的衰减值，CT扫描的衰减各不相同，其值低于和高于10 HU都有报道，造影剂增强成像后，可在结节或肾上腺外围发现增强[39]。PBMAH增生结节可融合呈“生姜样”改变，结节呈均匀低密度，CT值-2.7~22 HU。增强扫描动脉期CT值28.8~49.8 HU，静脉期CT值23.9~57.5 HU，延迟期CT值19.2~40.6 HU[40]。但以上这些表现并非特异性的，PBMAH患者的CT表现异质性较大，目前尚未形成统一的诊断标准，仍需更大队列的研究进一步探究以待提高该病的诊断率。

3.2 磁共振成像

MRI是评估肾上腺病变的次选成像方式，与CT相似MRI能可靠地评估肾上腺肿块的大小和脂肪含量。定性和定量方法在鉴别富含脂质或缺乏脂质的腺瘤方面同样准确[41]。对于CT值在10~20 HU不确定的肾上腺肿块，MRI对判断脂肪含量有一定价值，但对于CT值在20 HU以上的肿块，MRI对腺瘤检出的敏感性低于CT[42]。在使用MRI成像的PBMAH研究中，大结节在T1WI序列中相对于肌肉是等信号，在T2WI序列中相对于肝脏是高信号；相比之下，垂体依赖性大结节增生的结节在T2WI图像上的信号强度与肝脏相似[43]。受限于医疗条件、费用、时限、可重复性等原因，使用MRI对PBMAH患者成像的大队列研究并不常见，但MRI成像可以提供比CT成像更细致的信息，因此对研究该病的应用前景也更为广泛。

4 PBMAH的内分泌检查

4.1 皮质醇测定

血清皮质醇值昼夜失调且高于正常值，对诊断CS有重要价值[44]。激素检查与其他库欣综合征的检查方法相似：24 h尿游离皮质醇（urinary free cortisol，UFC）至少2次，午夜血浆或唾液皮质醇至少2次，过夜1 mg小剂量地塞米松抑制试验（dexamethasone suppression test，DST）。DST是基于午夜口服1 mg地塞米松后的早晨皮质醇测定，现在认为该试验对于评估疑似内源性CS患者至关重要，它被认为是检测肾上腺偶发瘤患者轻度皮质醇过多的最敏感工具[16]。由于皮质醇的分泌可能依赖食物，因此在早晨空腹状态下进行的研究可能会导致假阴性检测结果。24 h-UFC是推荐用于诊断CS的一线测定方法之一[45]，游离皮质醇的测定不受转运蛋白变化的影响，受许多疾病和治疗（如外源性激素）的影响，因此避免了测定血清皮质醇的误差。但UFC受肾功能影响，当肌酐清除率低于60 mL/min时，UFC值会出现假降低[46]。尽管UFC在临床疑似明显CS的调查中具有重要的诊断价值，但只有25%~46%的PBMAH患者的UFC升高[11,24]，多达63%的轻度CS患者的UFC正常[47]，因此有必要重复进行UFC测定（至少2次），并将其与评估皮质醇分泌的其他方法（如地塞米松抑制或午夜唾液皮质醇）相互补充。

4.2 类固醇代谢谱测定

类固醇代谢组学是指利用LC-MS/MS质谱技术对血浆类固醇代谢物进行研究。1项研究专门评估了36例PBMAH患者同19例其他病因的肾上腺CS和健康对照之间的不同血浆类固醇谱的生化特征及其与疾病相关性，发现了四种类固醇（脱氢表雄甾酮，11-脱氧皮质醇，18-氧代皮质醇和皮质酮）具有最大的区分组之间的能力，显示了PBMAH患者独特的类固醇代谢谱[48]。Hsiao HP等[49]在2009年表明，PBMAH患者的17-oh-皮质类固醇尿排泄高于其他肾上腺CS病因，而UFC值相差不大。德国的最新1项研究17例PBMAH患者肾上腺静脉采血和外周血样品中类固醇代谢谱表明了PBMAH患者的异质性类固醇分泌模式，发现了脱氢表雄酮可作为皮质醇分泌的高效参考激素，并且携带ARMC5突变的患者中雄激素通路失调明显[50]。目前对于PBMAH患者的类固醇代谢的研究较少，具体的分泌机制和致病通路仍未阐明，随着类固醇代谢谱测定的技术逐步走向成熟及检测费用的下调，有待更大队列、多中心对类固醇代谢作更深入剖析。

5 PBMAH的miRNA测定

微小RNA（miRNA）是一种长度为16～24个核苷酸的成熟单链小分子非编码RNA。超过50%的人类蛋白编码基因被预测由miRNA调控，作为表观遗传调控因子，主要参与基因表达的转录后调控。2009年Iliopoulos D等[51]首次研究PPNAD的miRNA表达谱及其临床意义，通过对10例PPNAD患者的术后样本及4例正常肾上腺皮质样本作为对照进行了microRNA微阵列分析，发现了PPNAD患者的let-7b表达和皮质醇水平呈负相关，PKA通过microRNA调控影响Wnt信号通路。2010年Bimpaki EI等[52]发现37个microRNA在MMAD和正常组织之间差异表达，并发现miR-130a和miR-382是推定的诊断MMAD标志物。2022年Tan XG等[53]确定了家族性和散发性PMAH患者组织样本的特定miRNA谱，过表达miR-17、miR-20a和miR-130b可能抑制PMAH发病过程中糖皮质激素诱导的细胞凋亡。最近，Hara K等[54]首次报道了PBMAH患者的血浆样本循环miRNA谱，阐明了PBMAH患者与其他形式的肾上腺皮质肿瘤（NFA和CPA）中循环miRNA特异性的特征，并发现了PBMAH可根据miRNA表达谱分为两种亚型，亚型1表达谱与腺瘤相似，亚型2表达谱与腺瘤不同。

6 PBMAH的基因组测序

全外显子测序（whole exome sequencing，WES）覆盖整个编码区（外显子组），占基因组的2%。WES涉及基因组编码区、调控区和其他功能注释区，已成功用于识别神经系统疾病[55]、智力障碍和孤独症谱系障碍[56]等的遗传原因。WES被广泛应用是因为：①成本低；②蛋白质编码区致病性突变相

对丰富；③数据易于存储及处理。1项对PBMAH家系的3例患者和1名正常成员进行全外显子测序，只得到1个位于ARMC5基因上的点突变c.1085 G>A，对家系其他成员进行该突变位点的Sanger测序验证呈现出基因型与疾病表型分离[57]。由于WES只针对外显子组（占基因组的2%），因此无法捕获发生于其余98%的致病性变异[58]。1项WES和全基因组测序（whole genome sequencing，WGS）的比较研究发现，WES捕获技术在充分覆盖编码外显子方面存在局限性，尤其是GC富集区域，只有WGS能够覆盖迄今为止前所未有的全基因组编码区[59]。因此，WES检测到的信息量和突变位点没有WGS那么全面，对于罕见病的突变研究更倾向于WGS测序。

高通量测序技术的发展使人类遗传学和基因组学发生了革命性的变化。WGS的广泛应用首次实现了在几乎整个基因组范围内检测各种不同类型的常见和罕见遗传变异，促进了罕见病的研究和临床应用[60]。对于外周血做WGS的样本量要求，French CE等[61]进行的1项英国大型前瞻性家庭队列全基因组分析识别新生儿潜在遗传性疾病中指出使用外周血做WGS时要求在EDTA管中至少输入500 μL新鲜血液，以产生至少1 μg的WGS。2013年Assié G等[30]首次描述了PBMAH患者最常见突变是位于16p11.2的ARMC5突变，该突变占33例患者中的18例（55%），在所有病例中ARMC5的2个等位基因都携带突变：一个是生殖细胞系，另一个是体细胞。随着测序成本的降低，临床上大量病例报告对PBMAH患者做了WES/WGS，迄今为止对ARMC5的测序研究已经发现了80多种不同的突变，分布在编码序列中，但没有发现任何突变热点，且以错义突变为主；ARMC5突变存在于散发病例，也存在于家族性病例，该突变在家族性PBMAH中更常见。1项研究5个PBMAH家系中检测到4个家庭存在ARMC5突变[62]。另一项对家族性和散发性PBMAH的ARMC5基因突变情况的研究发现，家族性病例均检测到ARMC5致病胚系突变，23例散发病例中5例患者检出该突变[63]，进一步证实ARMC5致病种系突变在家族性和散发性PBMAH患者中普遍存在，PBMAH已经明确是一种常染色体显性遗传病，并存在家族群聚现象。

尽管证实了ARMC5突变是PBMAH发展的病因，且被认为是一种肿瘤抑制基因，但至今为止对其分子功能知之甚少，人和小鼠ARMC5蛋白具有90%的氨基酸序列同源，并且具有相似的结构，因此基因敲除动物建模和细胞培养、测序技术等成为了研究该基因的致病机制、相关通路和基因功能研究的关键和未来趋势。

7 PBMAH相关综合征

PBMAH以散发的形式多见，但可能与某些遗传综合征相关，如：多发性内分泌肿瘤1型（multiple endocrine neoplasia Type 1，MEN1）、家族性腺瘤性息肉病（familial adenomatous polyposis，FAP）或遗传性平滑肌瘤病和肾癌综合征（hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome，HLRCC）等常染色体显性遗传病。MEN1是一种肿瘤抑制基因，由MEN1基因（OMIM 613733，位于染色体11q13.1）突变引起，最常见的临床表现是甲状旁腺增生/腺瘤（约90%），其次是肠胰腺肿瘤、垂体腺瘤（30%~40%），MEN1患者中肾上腺皮质病变的发生率在20%~73%[26]。1996年Burgess JR等[64]报道了1个MEN1家系的33例患者中，12例发现肾上腺病变，其中5例为双侧肾上腺病变，2例经病理证实为PBMAH。MEN1中发现的肾上腺病变最常见的是无功能病变，如：腺瘤、增生、囊肿或癌等。<10%的患者存在激素高分泌，主要为原发性醛固酮增多症和CS；FAP是由肿瘤抑制基因APC（OMIM 611731，位于染色体5q22.2）的种系突变引起的，Bourdeau I等[65]研究了PBMAH的基因表达谱，并描述了与Wnt/β-catenin信号通路相关的基因在PBMAH组织中的过表达。Gaujoux S等[66]描述了1例FAP和PBMAH患者，其β-catenin定位异常，APC的双等位基因失活伴有体细胞和生殖细胞系遗传改变；HLRCC是由染色体1q42.3-43上的富马酸水合酶（fumarate hydratase，FH）基因突变引起，以平滑肌瘤、子宫平滑肌肉瘤等为主，Matyakhina L等[28]报道了1例携带生殖细胞系失活FH突变的HLRCC患者，同时伴有双侧肾上腺皮质增生，该患组织学符合MMAD，肿瘤组织存在FH胚系突变，并存在1q42.3-43位点FH等位基因缺失。美国国立卫生研究院（NIH）的MMAD或HLRCC患者数据库显示，至少有3例MMAD患者有可能是HLRCC一部分的肿瘤病史。

8 治 疗

肾上腺酶抑制剂（如酮康唑和美替拉酮）对肾上腺切除术前或重度皮质醇增多症导致危及生命的患者可能有效[67]。英国的2例PBMAH患者美替拉酮治疗有效[68]。酮康唑或奥西洛司他单药治疗无效的PBMAH患者中，酮康唑和奥西洛司他的协同治疗获得了良好疗效，且耐受性好[69]；肾素非依赖性醛固酮过多且皮质醇过多的PBMAH患者中，使用特异性盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯或依普利酮进行药物治疗对于恢复血压、血钾水平、肾素活性等有效果[70]。

推荐有明显CS的PBMAH患者行双侧肾上腺切除术，但患者的围手术期发病率和死亡率较高，且术后需要口服类固醇终生替代，并有发生肾上腺皮质功能不全危象的风险[6]。同时肾上腺皮质功能不全也会增加患者心血管疾病和感染的风险，从而提升了患者的发病率和死亡率[71]，因此单侧肾上腺切除术的出现是为了避免双侧切除术后的终生类固醇依赖。Bertherat J等[72]汇总了共计286例单侧肾上腺切除术患者，222例（77%）获得CS初始缓解，83例（29%）患者出现了CS复发，89例患者（31%）需要二次对对侧肾上腺切除，首次单侧肾上腺切除术后，显性CS患者至二次手术的中位时间为22个月，轻度CS患者为72个月；单侧肾上腺切除术后最常见的短期并发症是肾上腺皮质功能不全，大多数患者以一过性为主。Osswald A等[73]进行的1项回顾性观察研究发现PBMAH患者行单侧肾上腺皮质切除术后可导致大约1/2

（n=20）的患者术后出现肾上腺皮质功能不全，多数患者在术后3个月左右可停用类固醇，而约5%的患者有持续性肾上腺功能不全，在最后随访时仍需要补充糖皮质激素。最近发表的最大规模的研究中，只有6%的患者报告了肾上腺皮质功能不全[74]。与双侧肾上腺切除术相比，单侧肾上腺切除术可能导致生化缓解不足，在一些患者中，地塞米松皮质醇单侧切除术后可能仍然较高。

部分患者采用单侧肾上腺切除术和针对PBMAH组织中表达的特定异常受体的药物联合治疗，单侧肾上腺切除术使UFC一过性恢复正常，但之后UFC又增加到正常以上，而加入β受体阻滞剂可使CS的临床和生化表现完全恢复正常[75]。至今，仍未明确哪种治疗方式更适合PBMAH患者。近几十年的研究表明，该病是一种异质性疾病，治疗方式的选择需综合考虑CS症状的严重程度、每侧肾上腺增生的程度、双侧是否对称以及患者的治疗意愿等多方面因素。目前尚无明确的PBMAH治疗标准，这仍需要更多的临床试验和前瞻性研究来深入探索最佳的治疗方式。

9 结 语

PBMAH是一种常染色体显性遗传病且为良性病变，尚无任何证据表明该病有恶变倾向。该病可见于散发性和家族性病例，且以散发的形式更多见。近十多年的研究揭示了这种疾病在临床表现、合并症、病理学、影像学表现、类固醇代谢谱和基因检测等方面均存在异质性。PBMAH患者在早期可无任何临床表现和影像学异常，绝大多数患者以肾上腺偶发瘤的形式在生命中的45~65岁左右被诊断出，并伴有不同程度的皮质醇分泌异常。部分患者早期呈单侧性多结节增生，随着年龄增长，双侧性多结节增生的影像学表现更为明显，因此临床医生需要提高对检查中发现单侧肾上腺皮质多结节增生的患者的警惕性，并对其进行密切随访，以防止PBMAH患者的漏诊或误诊。

随着影像学和测序技术的不断进步，PBMAH的确诊率得到了明显提升。但皮质醇增多症患者中，PBMAH仅占不到2%的病例，目前仍被视为一种罕见病。由于大多数患者未接受手术治疗，缺乏最终的病理学依据，因此需要整合临床表现、影像学、激素分泌水平、分子和病理参数来进行诊断。虽然当前的测序技术表明了ARMC5突变是引起PBMAH最常见的病因，并且发现了多达80多种在该基因上的突变位点，但是目前对PBMAH的致病机制的研究仍不够透彻，仍需更多的病例报告和更大型的前瞻性研究进一步探索。当前对PBMAH患者的治疗仍首选腹腔镜下单侧肾上腺切除为主，手术时更倾向于先切除增生较为明显的一侧。未来对该病的研究热点和趋势将聚焦于构建以ARMC5为主的致病基因的基因敲除动物模型以及目标基因表达上调/下调的细胞模型，来深入探究致病基因的致病机制、表达通路和相关靶点。随着第三、第四代测序技术的开发，未来有望使用更先进的测序方式和更高效的检查方式提高该病的诊断率，更深入了解该病的致病机制和相关通路研究将有助于开发出更有效的靶向治疗药物，并探寻该病的最佳治疗方式。

参 考 文 献

[1] Kirschner MA, Powell RD, Lipsett MB. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1964, 24(10): 947-955.

[2] Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D. ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): a subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications[J]. Eur J Endocrinol, 1994, 131(1): 67-73.

[3] Strohm M, Reincke M, Theiss M, et al. Bilateral massive macronodular adrenal gland hyperplasia. A rare cause of Cushing's syndrome [J]. Dtsch Med Wochenschr, 1994, 119(6): 180-184.

[4] Cugini P, Battisti P, di Palma L, et al. "GIANT" macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: case report and review of the literature on a clinical distinction of adrenocortical nodular pathology associated with hypercortisolism[J]. Endocrinol Jpn, 1989, 36(1): 101-116.

[5] Aiba M. Cushing's syndrome due to huge bilateral adrenocortical multinodular hyperplasia: ACTH-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia (AIMAH)[J]. Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1994, 70(1): 37-42.

[6] Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(2): 245-259.

[7] Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (*ARMC5*) gene: a clinical and genetic investigation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): 1113-1119.

[8] Lefebvre H, Duparc C, Prévost G, et al. Cell-to-cell communication in bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing hypercortisolism[J]. Front Endocrinol, 2015, 6: 34.

[9] Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal Hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): 1501-1509.

[10] Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO classification of adrenal cortical tumors[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 155-196.

[11] 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.

[12] 张学斌，李汉忠. 肾上腺大结节增生的外科治疗[J]. 中华泌尿外科杂志，2007，28(2)：80-83.
Zhang XB, Li HZ. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: report of 17 cases[J]. Chin J Urol, 2007, 28(2): 80-83.

[13] 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.

[14] Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management[J]. Endocr Rev, 2004, 25

(2):309-340.

[15] Song JH, et al. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 190(5): 1163-1168.

[16] Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(2): 1-34.

[17] Prete A, Subramanian A, Bancos I, et al. Cardiometabolic disease burden and steroid excretion in benign adrenal tumors: a cross-sectional multicenter study[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(3): 325-334.

[18] Kjellbom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, et al. Association between mortality and levels of autonomous cortisol secretion by adrenal incidentalomas: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(8): 1041-1049.

[19] Stuijver DJF, van Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11): 3525-3532.

[20] Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome[J]. Lancet, 2006, 367(9522): 1605-1617.

[21] 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.

[22] Ghayee HK, Rege J, Watumull LM, et al. Clinical, biochemical, and molecular characterization of macronodular adrenocortical hyperplasia of the zona reticularis: a new syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(2): 243-250.

[23] Shah K, Mann I, Reddy K, et al. A case of severe psychosis due to Cushing's syndrome secondary to primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Cureus, 2019, 11(11): e6162.

[24] Espiard S, Drougat L, Libé R, et al. ARMC5 mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and functional consequences[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(6): 926-935.

[25] Tokumoto M, Onoda N, Tauchi Y, et al. A case of Adrenocoricotrophic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia concomitant with primary aldosteronism[J]. BMC Surg, 2017, 17(1): 97.

[26] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN_1)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): 2990-3011.

[27] Shiroky JS, Lerner-Ellis JP, Govindarajan A, et al. Characteristics of adrenal masses in familial adenomatous polyposis[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(6): 679-685.

[28] Matyakhina L, Freedman RJ, Bourdeau I, et al. Hereditary leiomyomatosis associated with bilateral, massive, macronodular adrenocortical disease and atypical cushing syndrome: a clinical and molecular genetic investigation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6): 3773-3779.

[29] Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(2): 269-279.

[30] 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.

[31] Chasseloup F, Bourdeau I, Tabarin A, et al. Loss of KDM1A in GIP-dependent primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome: a multicentre, retrospective, cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(12): 813-824.

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

[33] Karstaedt N, Sagel SS, Stanley RJ, et al. Computed tomography of the adrenal gland[J]. Radiology, 1978, 129(3): 723-730.

[34] Nougaret S, Jung B, Aufort S, et al. Adrenal gland volume measurement in septic shock and control patients: a pilot study[J]. Eur Radiol, 2010, 20(10): 2348-2357.

[35] Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(10): 567-581.

[36] Barat M, Cottereau AS, Gaujoux S, et al. Adrenal mass characterization in the era of quantitative imaging: state of the art[J]. Cancers, 2022, 14(3): 569.

[37] Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis[J]. Radiology, 1991, 179(2): 415-418.

[38] 沈美铖，冯旭霞，文　铁. 多层螺旋CT、MRI联合血清Mn-SOD、MDA诊断肾上腺皮质腺瘤的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(2): 102-105.

Shen MC, Feng XX, Wen T. Value of multi-slice spiral CT, MRI combined with serum Mn-SOD and MDA in the diagnosis of adrenocortical adenoma[J]. Chin J CT MRI, 2020, 18(2): 102-105.

[39] Alencar GA, Fragoso MCBV, Yamaga LYI, et al. (18)F-FDG-PET/CT imaging of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) demonstrating increased (18)F-FDG uptake[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11): 3300-3301.

[40] 刘小文，唐孝春，孟汉卿，等. ACTH非依赖性肾上腺皮质大结节样增生的CT及MR表现[J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(3): 507-509.

Liu XW, Tang XC, Meng HQ, et al. CT and MR findings of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia[J]. J Med Imag, 2019, 29(3): 507-509.

[41] Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, et al. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures[J]. AJR Am J Roentgenol, 1995, 165(1): 91-95.

[42] Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, et al. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? [J]. Radiology, 2004, 231(3): 711-716.

[43] Doppman JL, Nieman LK, Travis WD, et al. CT and MR imaging of massive macronodular adrenocortical disease: a rare cause of autonomous primary adrenal hypercortisolism[J]. J Comput Assist Tomogr, 1991, 15(5): 773-779.

[44] Raff H. Late Night Salivary Cortisol in the diagnosis of neoplastic hypercortisolism (including cyclic Cushing's syndrome) [J]. Pituitary,

2022,25(5):698-700.

[45] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1526-1540.

[46] Allen Chan KC, Lit LC, Law EL, et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment [J]. Clin Chem, 2004, 50(4): 757-759.

[47] Kidambi S, Raff H, Findling JW. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(6): 725-731.

[48] Hannah-Shmouni F, Berthon A, Faucz FR, et al. Mass spectrometry-based steroid profiling in primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia[J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27(7): 403-413.

[49] 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.

[50] Zhang R, Rubinstein G, Vetrivel S, et al. Steroid profiling using liquid chromatography mass spectrometry during adrenal vein sampling in patients with primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 1079508.

[51] Iliopoulos D, Bimpaki EI, Nesterova M, et al. MicroRNA signature of primary pigmented nodular adrenocortical disease: clinical correlations and regulation of Wnt signaling[J]. Cancer Res, 2009, 69(8): 3278-3282.

[52] Bimpaki EI, Iliopoulos D, Moraitis A, et al. MicroRNA signature in massive macronodular adrenocortical disease and implications for adrenocortical tumourigenesis[J]. Clin Endocrinol, 2010, 72(6): 744-751.

[53] Tan XG, Zhu J, Cui L. MicroRNA expression signature and target prediction in familial and sporadic primary macronodular adrenal hyperplasia(PMAH)[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 11.

[54] Hara K, Murakami M, Niitsu Y, et al. Heterogeneous circulating miRNA profiles of PBMAH[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 1073328.

[55] Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(265): 265ra168.

[56] Tammimies K, Marshall CR, Walker S, et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder[J]. JAMA, 2015, 314(9): 895-903.

[57] 匡泽民，王 瑛，唐欣颖，等. 全外显子测序技术对原发性双侧肾上腺大结节样增生患者进行家系筛查的价值[J]. 中国医药，2019，14(5)：730-734.

Kuang ZM, Wang Y, Tang XY, et al. Whole exon sequencing of gene mutation in a family of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. China Med, 2019, 14(5): 730-734.

[58] Nisar H, Wajid B, Shahid S, et al. Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases[J]. Exp Biol Med, 2021, 246(24): 2610-2617.

[59] Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, et al. Clinical sequencing: is WGS the better WES?[J]. Hum Genet, 2016, 135(3): 359-362.

[60] Lappalainen T, Scott AJ, Brandt M, et al. Genomic analysis in the age of human genome sequencing[J]. Cell, 2019, 177(1): 70-84.

[61] French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(5): 627-636.

[62] Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, et al. ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(9): 1784-1792.

[63] Yu LP, Zhang JQ, Guo XH, et al. ARMC5 mutations in familial and sporadic primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191602.

[64] Burgess JR, Harle RA, Tucker P, et al. Adrenal lesions in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1[J]. Arch Surg, 1996, 131(7): 699-702.

[65] Bourdeau I. Clinical and molecular genetic studies of bilateral adrenal hyperplasias[J]. Endocr Res, 2004, 30(4): 575-583.

[66] Gaujoux S, Pinson S, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Inactivation of the *APC* gene is constant in adrenocortical tumors from patients with familial adenomatous polyposis but not frequent in sporadic adrenocortical cancers[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(21): 5133-5141.

[67] Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(11): 3331-3353.

[68] Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(11): 4146-4154.

[69] Amodru V, Brue T, Castinetti F. Synergistic cortisol suppression by ketoconazole-osilodrostat combination therapy[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2021, 2021: 21-71.

[70] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(1): 51-59.

[71] Ngaosuwan K, Johnston DG, Godsland IF, et al. Cardiovascular Disease in Patients With Primary and Secondary Adrenal Insufficiency and the Role of Comorbidities[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(5): 1284-1293.

[72] Bertherat J, Bourdeau I, Bouys L, et al. Clinical, pathophysiologic, genetic, and therapeutic progress in primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Endocr Rev, 2023, 44(4): 567-628.

[73] Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, et al. Long-Term Outcome of Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia After Unilateral Adrenalectomy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2985-2993.

[74] Wang WD, Lian PH, Deng JH, et al. A 30-year, single-center experience of unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Endocr Pract, 2022, 28(7): 690-695.

[75] Bourdeau I, Oble S, Magne F, et al. ARMC5 mutations in a large French-Canadian family with cortisol-secreting β-adrenergic/vasopressin responsive bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(1): 85-96.

（责任编辑：曾 玲）