·病例报告·

硬皮病青霉胺治疗继发性膜性肾病1例

吉莉娜[1]　钱卿[1]　胡楠[1]　邹芸[2]

[1]常州市第一人民医院药学部，常州 213003；[2]常州市第一人民医院肾内科，常州 213003

通信作者：钱卿，Email：april_qing@163.com

【关键词】 青霉胺；蛋白尿；膜性肾病；药物不良反应

基金项目：常州市科技局第四批科技计划项目（CJ20239012）；江苏省药学会-“药”研新声药学科研项目（202495094）

DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.014

A case of penicillamine-induced secondary membranous nephropathy in scleroderma

Ji Li-na[1], *Qian Qing*[1], *Hu Nan*[1], *Zou Yun*[2]

[1]*Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou* 213003, *China*; [2]*Department of Nephrology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou* 213003, *China*

Corresponding author: *Qian Qing*, *Email*: *april_qing*@163.*com*

【**Key words**】 Penicillamine; Proteinuria; Membranous nephropathy; Adverse drug reactions

Fund program: The Fourth Batch Science and Technology Project of Changzhou Bureau of Science and Technology (CJ20239012); Jiangsu Pharmaceutical Association- "Pharmaceutical Research New Voice" Pharmaceutical Research Project (202495094)

DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.014

局限性硬皮病（localized scleroderma，LS）是一种自身免疫性疾病，主要累及皮肤、皮下组织及深层组织（脂肪、筋膜、肌肉和骨骼）[1]。硬皮病的治疗主要有局部治疗、全身治疗以及紫外线光疗[2]。青霉胺系青霉素的代谢产物，可通过络合铁、铜等重金属离子，治疗肝豆状核变性[3]；具有抗炎的作用，也可以用来治疗类风湿性关节炎[4]；还能抑制新合成的胶原交叉连接，用于治疗皮肤和软组织疾病，例如硬皮病[5]。青霉胺可引起多种不良反应和毒性，包括多发性肌炎、哮喘、狼疮样疾病、味觉障碍、天疱疮、血小板减少症、白细胞减少症、重症肌无力、视神经炎、蛋白尿和肾病综合征[6]。本文报道并分析了1例青霉胺治疗硬皮病导致继发性膜性肾病的案例，以期为临床安全、合理使用青霉胺提供参考。

病例资料

患者，男，48岁，体重69 kg，因“蛋白尿1个月余”2024年4月16日入常州市第一人民医院治疗。患者2023年10月于复旦大学附属华山医院诊断为局限性硬皮病，规律用药青霉胺片125 mg口服（每日2次），白芍总甙胶囊600 mg口服（每日2次），贝前列素钠片40 μg口服（每日3次），积雪苷片18 mg口服（每日3次），胸腺肽肠溶胶囊5 mg口服（每日3次），复方甘草酸苷片10 mg口服（每日3次），0.1%他克莫司软膏外涂（每日2次）。患者定期于常州市第一人民医院风湿免疫科门诊随访。2024年3月7日查尿常规：尿蛋白（＋＋），肝肾功能正常，排除其他药物，医师考虑蛋白尿可能为青霉胺片的不良反应，遂停用青霉胺片。3月18日复查尿常规：尿蛋白（＋＋），加用黄葵胶囊5粒口服（每日3次）。3月25日查24 h尿蛋白量3.220 g·（2300 mL尿量）$^{-1}$。此后多次复查尿常规：尿蛋白（＋＋），为求进一步诊治于2024年4月16日收入常州市第一人民医院肾内科。

诊治过程：入院体格检查，体温37 ℃，呼吸16次/min，血压119/93 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）。背部见鸡蛋大小红褐色发硬斑块，右前臂、双小腿伸侧褐色斑块，表面蜡样光泽、羊皮纸样改变、毳毛减少，皮肤发硬难捏起，伴色素沉着，无手指溃疡或肿胀、无甲改变，无张口受阻，无鼻及下颌发硬变尖，口腔阴性。

实验室检查：尿常规蛋白（＋）；总蛋白61.3 g/L，白蛋白36.9 g/L，血肌酐83 μmol/L，估算肾小球滤过率94.95 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$；24 h尿蛋白量2.145 g·（1500 mL尿量）$^{-1}$；抗核抗体1∶160，抗核抗体核型1为均质型，抗抗拓扑异构酶Ⅰ抗体和抗着丝点B抗体阴性；免疫球蛋白轻链4项：游离κ免疫球蛋白轻链28.7 mg/L；抗磷脂酶A2受体抗体阴性，血管炎全套均正常。综合患者病史特点，进行护肾、降尿蛋白治疗。患者血压可耐受，加用血管紧张素转化酶抑制剂盐酸贝那普利片10 mg口服（每日1次），继续服用白芍总苷胶囊、

贝前列素钠片、积雪苷片、胸腺肽肠溶胶囊、复方甘草酸苷片、黄葵胶囊，外涂 0.1% 他克莫司软膏外涂，用法用量同入院前。

患者于 2024 年 4 月 18 日行肾穿刺活检术。初次免疫荧光提示肾小球以免疫球蛋白 G（+++）沉积为主，呈弥漫性、球性、沿毛细血管襻细颗粒状分布；IgA（+/-～+）、IgM（+/-）、补体 C3（+/-）呈弱阳性，补体 C1q、纤维蛋白原、白蛋白及补体 C4c 均为阴性。为明确病因，于 2024 年 4 月 21 日加做免疫荧光 6 项，结果示 IgG1（+++）、IgG2 及 IgG4 弱阳性（+/-），IgG3 阴性，且磷脂酶 A2 受体及 1 型血小板反应蛋白 7A 域均为阴性，部分免疫荧光图示见图 1。

光镜下观察经过特殊染色的肾活检组织，皮质为主肾组织 2 条，可见 57 个肾小球，其中 6 个肾小球球性硬化，1 个肾小球节段性硬化。未硬化的正切的肾小球体积增大，细胞数 50～80 个/球，多数肾小球毛细血管襻开放尚好，毛细血管襻外观僵硬，偶见内皮细胞成对，偶见炎症细胞浸润，个别肾小球毛细血管襻开放欠佳、节段襻皱缩状；肾小球系膜区基质和细胞局灶节段性轻度增生；见肾小球囊壁增厚，壁层细胞无增生，未见新月体形成。Masson 染色示肾小球毛细血管襻基底膜上皮下、节段系膜区嗜复红物沉积；PASM 染色示肾小球毛细血管襻基底膜上皮侧可见钉突样结构。肾小管-间质：肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性，可见少量蛋白管型，少数肾小管管腔扩张，刷状缘消失，小灶状肾小管萎缩（萎缩面积＜5%），肾间质散在少量炎症细胞浸润，间质轻度纤维化。肾间质血管个别间质小动脉壁透明变性。管周毛细血管腔内见红细胞聚集。（图 2）

电镜结果显示肾小球毛细血管襻基底膜上皮下可见电子致密物沉积；节段肾小球系膜区可见电子致密物沉积（图 3）。综合免疫荧光、光镜及电镜检查考虑继发性膜性肾病可能性较大。

患者出院后 2024 年 5 月 18 日门诊复查 24 h 尿蛋白量 0.918 g·（1700 mL 尿量）$^{-1}$，血肌酐 90 μmol/L；7 月 4 日尿常规：尿蛋白弱阳性，血肌酐 88 μmol/L；8 月 19 日复查尿蛋白阴性，血肌酐 85 μmol/L，患者停止服用青霉胺片 5 个月后，尿蛋白转阴。

讨　论

一、青霉胺与蛋白尿的关联性评价

依据 Naranjo 评估量表[7]进行评估，青霉胺说明书中提示部分患者出现蛋白尿，少数患者可出现肾病综合征，属于已知的药物不良反应。患者既往无蛋白尿病史，规律服用青霉胺片 5 个月后出现蛋白尿，存在合理的时间顺序；患者停用青霉胺片后蛋白尿逐渐好转，停用 5 个月后已完全转阴；该患者诊断为 LS，仅有皮损表现，未累及其他脏器，且出现尿蛋白时皮肤症状已明显改善，故不考虑蛋白尿与患者原发疾病相关。此外，患者同时服用的其他治疗药物均无导致蛋白尿的相关报道，表明蛋白尿与青霉胺相关度较高。Naranjo 评估量表评分为 7 分，评价结果为“很可能”。（表 1）

二、青霉胺引起蛋白尿的流行病学

1956 年，Walshe[8]首次将青霉胺用于治疗 HLD。HLD 患者体内的铜颗粒沉积在包括肾脏在内的各组织器官，致使肾小管重吸收功能受损，引起低分子量蛋白的漏出。青霉胺能与沉积在组织的铜结合形成可溶性复合物由尿排出，是目前治疗 HLD 的首选药物，肾脏损害是长期服用青霉胺治疗的主要不良反应之一[9]。1959 年，Fellers 和 Shahidi 报道了第一例由青霉胺诱发的肾病综合征[10]，此后陆续有多篇文献报道了此类不良反应。

青霉胺诱发的肾脏损伤不具有剂量依赖性，青霉胺的给药剂量 125 mg/d 时即可发生肾脏损伤[6]。研究表明，在接受青霉胺治疗的患者中，蛋白尿的发生率为 4%～33%[11-12]，若继续青霉胺治疗，70% 或更多的蛋白尿患者可能会出现肾病综合征[11,13]。大多数患者的蛋白尿症状出现在接受青霉胺治疗的第一年内[14]，停药后蛋白尿减少的平均时间为 9～12 个月，大多数在 7 个月内缓解，少数情况下可能需要 2～3 年，接受皮质类固醇治疗的患者缓解更快[6]。本病例中，患者蛋白尿发生在青霉胺开始治疗的 5 个月后，24 h 尿蛋白量达 2.145 g·（1500 mL 尿量）$^{-1}$，停用青霉胺 2 个月后 24 h 尿蛋白量减少至 0.918 g·（1700 mL 尿量）$^{-1}$，停用 5 个月后尿蛋白转阴。

三、病理生理机制

青霉胺引起肾损伤相关的病理生理学机制尚不明确，目

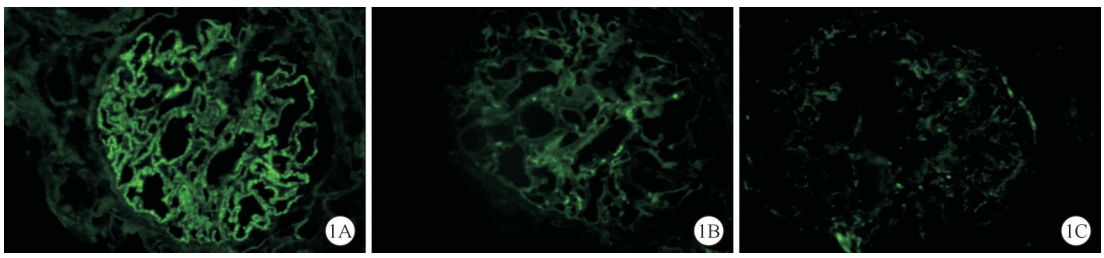


图 1　肾穿刺组织免疫荧光染色显示肾小球免疫复合物沉积情况　1A. 肾小球内 IgG 免疫荧光（+++）（×400）；1B. 肾小球内 IgA 免疫荧光（+/-～+）（×400）；1C. 肾小球内补体 C3 免疫荧光（+/-）（×400）

Fig 1　Immunofluorescence staining of the renal biopsy specimen showing glomerular immune complex deposition　1A. Glomerular IgG immunofluorescence (+++) (×400); 1B. Glomerular IgA immunofluorescence (+/- to +) (×400); 1C. Glomerular C3 immunofluorescence (+/-) (×400)

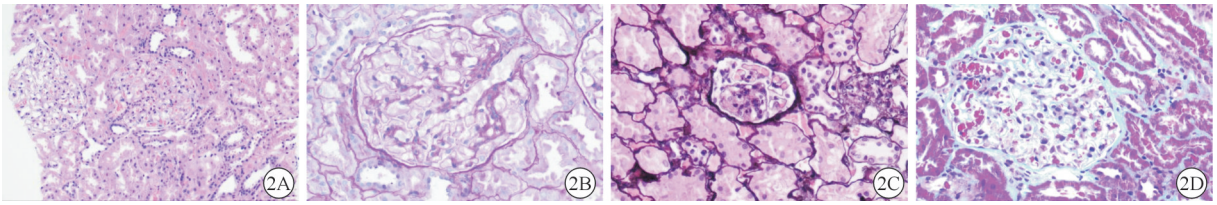


图2　光镜下观察特殊染色的肾穿刺组织　2A. 肾小球系膜区及小管间质病理改变(HE染色,×200);2B. 肾小球节段系膜病变(PAS染色,×400);2C. 肾小球基底膜钉突样改变(PASM染色,×400);2D. 肾小球上皮下免疫复合物沉积(Masson染色,×400)

Fig 2　Special staining of the renal biopsy specimen observed under light microscopy　2A. Pathological changes in the glomerular mesangial region and tubulointerstitium (HE staining, ×200); 2B. Segmental mesangial lesions of the glomeruli (PAS staining, ×400); 2C. Spike-like changes in the glomerular basement membrane (PASM staining, ×400); 2D. Subepithelial immune complex deposition in the glomeruli (Masson staining, ×400)

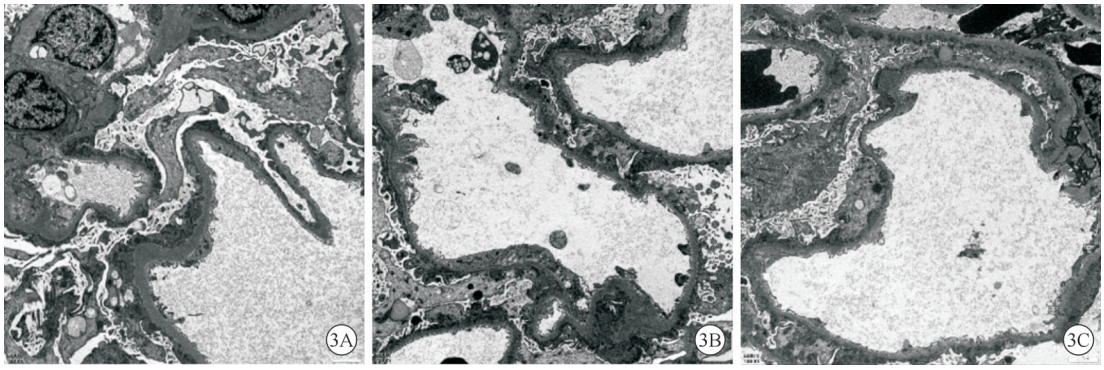


图3　肾穿刺组织透射电镜超微结构观察　3A. 肾小球毛细血管襻整体超微结构(低倍透射电镜,×6000);3B. 肾小球基底膜上皮下电子致密物沉积(中倍透射电镜,×10 000);3C. 基底膜钉突样结构形成,足突广泛弥漫融合(>80%)(高倍透射电镜,×15 000)

Fig 3　Ultrastructural observation of the renal biopsy specimen by transmission electron microscopy　3A. Overall ultrastructure of the glomerular capillary loop (low-magnification transmission electron microscopy, ×6000); 3B. Subepithelial electron-dense deposits on the glomerular basement membrane (medium-magnification transmission electron microscopy, ×10 000); 3C. Spike-like structures of the basement membrane with extensive diffuse fusion of foot processes (>80%) (high-magnification transmission electron microscopy, ×15 000)

表1　Naranjo评估量表评估结果

Tab 1　Assessment by the naranjo adverse drug reaction probability scale

序号	相关问题	问题分值标准			得分	得分理由
		是	否	未知		
1	对于本反应是否已有结论性的报告	+1	0	0	1	药品说明书明确记载的不良反应
2	本反应是否发生于可疑药物用药后	+2	-1	0	2	服药5个月后新发蛋白尿
3	停药后或使用拮抗药后反应是否减轻	+1	0	0	1	停药5个月尿蛋白完全转阴
4	重新用药后该反应是否又重新出现	+2	-1	0	0	未再次使用青霉胺,无法验证
5	是否有引起该反应的其他原因	-1	+2	0	2	排除其他原因
6	应用安慰剂后该反应是否出现	-1	+2	0	0	未设置安慰剂对照,无相关试验数据
7	血药浓度是否达到中毒浓度	+1	0	0	0	未检测青霉胺血药浓度,无相关数据
8	增加或减少药物剂量药物不良反应是否随之增强或减弱	+1	0	0	0	未调整青霉胺用药剂量进行观察
9	患者既往应用同样或类似药物是否出现过类似反应	+1	0	0	0	无既往用药不良反应史
10	不良反应是否有客观依据证实	+1	0	0	1	尿常规,24 h尿蛋白定量明确佐证
	总分值	-	-	-	7	因果关系判定:很可能

注:总分值≥9分,表明该药物与不良反应的因果关系为“肯定”;总分值5~8分为“很可能”有关;总分值1~4分为“可能”;总分值≤0分为“可疑”。

前最可能的假设仍然是免疫介导的损伤，青霉胺可作为半抗原，诱导抗体产生，形成抗原-抗体免疫复合物沉积于靶器官[6]。不同的免疫机制导致不同类型的肾损伤，常见的肾脏病理类型为膜性肾小球肾炎，其次为微小病变肾小球肾炎，其他可表现为系膜增生性肾小球肾炎、IgM 肾病和局灶性增生性肾小球肾炎[14]。Habib 等[6]在电子显微镜下观察服用青霉胺导致膜性肾小球肾炎患者的肾脏组织，基底膜的上皮侧（外层）上可见大量电子致密沉积物，沉积物随后被新的基底膜样物质（由上皮细胞形成）合并到肾小球基底膜中。免疫荧光结果通常显示位于毛细血管襻内部或周围的细颗粒状荧光，主要为 IgG 和补体呈阳性，IgM、IgA 和纤维蛋白染色也可能呈阳性，但较为少见。

硬皮病常累及肾脏，硬皮病肾危象发生率约 2%～10%，是肾脏受累的急性表现，常累及肾弓状动脉的主要分支和小叶间动脉，主要的病理变化为血栓性微血管病，急性期主要为内皮细胞肿胀，黏液变性甚至纤维素样坏死，慢性期可见经典的葱皮样改变，硬皮病在未发生肾危象的情况下也会存在肾脏血管的持续性慢性损伤，主要表现为动脉内膜的增厚[15]。虽然硬皮病也会导致蛋白尿，但本例患者肾脏病理表现与既往文献报道的青霉胺导致的肾损病理相似，不符合硬皮病的常见病理特征，同时患者血清及荧光的抗磷脂酶 A2 受体抗体均为阴性，可排除特发性膜性肾病，免疫荧光结果也显示以 IgG1（＋＋＋）沉积为主弥漫、球性、沿毛细血管襻呈细颗粒状沉积。因此，该患者继发性膜性肾病可能性大。

四、处理措施

硬皮病是一种全身性结缔组织病，根据皮肤受累程度、自身抗体不同以及内脏器官受累模式分为局限性或弥漫性硬皮病。该例患者临床仅累及皮肤，尚无其他系统症状出现，属于 LS。硬皮病的局部治疗包括应用糖皮质激素软膏、0.1% 他克莫司软膏等；全身治疗包括口服糖皮质激素和甲氨蝶呤片以及免疫抑制药物等。青霉胺长期以来用于 LS 的治疗，但由于证据水平低和安全性问题，目前指南已不推荐使用该药物[2,16-18]。

青霉胺诱发的肾脏损伤患者在停止青霉胺治疗后可自然恢复，且无论是否接受激素治疗，大多数患者的蛋白尿最终均可缓解。启动激素治疗可使患者的蛋白尿情况缓解更快，然而除非迫切需要快速纠正蛋白尿，否则无需激素治疗。在停止青霉胺治疗的同时，应及时启动对症治疗，密切监测患者的症状体征（外周水肿情况和体重）和实验室参数（尿常规、24 h 尿蛋白量）[6]。该患者停用青霉胺后未予激素治疗，口服黄葵胶囊，5 个月后蛋白尿转阴；因考虑原发病已明显缓解，建议维持治疗采用 0.1% 他克莫司软膏外涂。

五、结论

虽然目前青霉胺在临床应用较少，但其导致蛋白尿的发病率较高，严重者可进展为肾病综合征，临床医生在用药前应对患者进行全面、充分的评估，而临床药师应在用药过程中做好规范、细致的药学监护，并对患者进行用药教育，建议密切监测尿常规、肾功能等，尽早发现药物引起的肾脏损伤并及时停药对最大限度恢复肾功能至关重要。

利益冲突　所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

[1] Khatri S, Torok KS, Mirizio E, et al. Autoantibodies in morphea: an update[J/OL]. Front Immunol, 2019, 10: 1487. DOI: 10.3389/fimmu. 2019.01487. https: //doi. org/10.3389/fimmu.2019.01487.

[2] Knobler R, Geroldinger-Simić M, Kreuter A, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: Localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes[J]. Acad Dermatol Venereol, 2024, 38(7): 1251-1280. DOI: 10.1111/jdv.19912.

[3] 陈大为，张敏. 肝豆状核变性诊疗新进展[J]. 传染病信息，2019，32(2)：158-161. DOI：10.3969/j. issn. 1007-8134.2019.02.016.
Chen DW, Zhang M. Advance in diagnostic and treatment of Wilson's disease [J]. Infect Dis Info, 2019, 32 (2): 158-161. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-8134.2019.02.016.

[4] 王英. 青霉胺和低剂量糖皮质激素联合依那西普治疗类风湿性关节炎的疗效观察 [J]. 中国药房，2012，23 (20)：1867-1868. DOI：10.6039/j. issn. 1001-0408.2012.20.17.
Wang Y. Efficacy observation of penicillamine and low dose of glucocorticoids with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. China Pharm, 2012, 23 (20): 1867-1868. DOI: 10.6039/j. issn. 1001-0408.2012.20.17.

[5] 宋建玲. 青霉胺治疗系统性硬皮病的临床疗效观察[J]. 中国医药指南，2019，17 (20)：141-142. DOI：10.15912/j. cnki.gocm.2019.20.108.
Song JL. Clinical efficacy observation of penicillamine in the treatment of systemic scleroderma [J]. Guide China Med, 2019, 17 (20): 141-142. DOI: 10.15912/j. cnki. gocm. 2019.20.108.

[6] Habib GS, Saliba W, Nashashibi M, et al. Penicillamine and nephrotic syndrome[J]. Eur J Intern Med, 2006, 17(5): 343-348. DOI: 10.1016/j. ejim. 2006.03.001.

[7] 江英骏，朱利平. 新型抗真菌药艾沙康唑的研究进展[J]. 药学进展，2021，45 (6)：427-432.
Jiang YK, Zhu LP. Research progress of isavuconazole, a new antifungal agent[J]. Prog Pharm Sci, 2021, 45 (6): 427-432.

[8] Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease[J]. Am J Med, 1956, 21(4): 487-495. DOI: 10.1016/0002-9343(56)90066-3.

[9] Dalvi A, Padmanaban M. Wilson's disease: etiology, diagnosis, and treatment[J]. Disease-a-Month, 2014, 60(9): 450-459. DOI: 10.1016/j. disamonth. 2014.07.002.

[10] Fellers FX, Shahidi NT. The nephrotic syndrome induced by penicillamine therapy[Abstract][J]. Am J Dis Child, 1959, 98 (5): 699.

[11] DeSilva RN, Eastmond CJ. Management of proteinuria secondary to penicillamine therapy in rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheu-

matol, 1992, 11(2): 216-219. DOI: 10.1007/BF02207960.

[12] Kay A. European league against rheumatism study of adverse reactions to d-penicillamine[J]. Rheumatology, 1986, 25(2): 193-198. DOI: 10.1093/rheumatology/25.2.193.

[13] Bacon PA, Tribe CR, MacKenzie JC, et al. Penicillamine nephropathy in rheumatoid arthritis. A clinical, pathological and immunological study[J]. Q J Med, 1976, 45(180): 661-684. DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067544.

[14] Athanasopoulou D, Lionaki S, Skalioti C, et al. Drug-induced podocytopathies: report of four cases and review of the literature [J]. Life, 2023, 13(6): 1264. DOI: 10.3390/life13061264.

[15] 梁丹丹,曾彩虹. 硬皮病肾脏损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(5): 491-494. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2017.05.021.
Liang DD, Zeng CH. Scleroderma kidney injury[J]. Chin J Nephro, Dia& Trans, 2017, 26(5): 491-494. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2017.05.021.

[16] Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N. Imatinib treatment of generalized localized scleroderma(morphea)[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 63(5): e102-e104. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.02.030.

[17] Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma[J]. J Am Acad Dermatol, 2000, 43(6): 1017-1023. DOI: 10.1067/mjd.2000.108369.

[18] Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial[J]. Arthritis Rheumatism, 1999, 42(6): 1194-1203. DOI: 10.1002/art.1016.

（收稿日期：2025-05-06）