

论 著
(临床研究)

硫普罗宁相关肾损害的临床病理特征并文献复习

金 英, 张 炯, 程 震, 王金泉

【摘要】 目的 分析硫普罗宁相关肾损害的临床病理特征, 提高对硫普罗宁相关肾损害诊断的治疗水平。 **方法** 报道东部战区总医院收治的 1 例硫普罗宁导致膜性肾病的临床表现、病理改变及治疗预后, 并收集自 1979 年至 2020 年 2 月所有硫普罗宁相关肾损害文献报道, 分析其肾损害的临床病理特点及预后。 **结果** 此例患者临床表现为中等量蛋白尿 (1.02~1.3 g/24 h), 肾活检为肾小球膜性病变, 停药后 1 个月尿蛋白部分缓解, 8 个月后完全缓解。包括文中病例在内, 文献报道硫普罗宁致肾病综合征/蛋白尿共 55 例, 其中 12 例患者表现为非综合征范围蛋白尿, 43 例表现为肾病综合征, 有 4 例合并急性肾损伤。17 例接受肾活检, 其中膜性肾病 9 例, 微小病变肾病 5 例, 肾小球系膜增生性病变 1 例, 局灶节段性肾小球硬化 1 例, 膜增生性肾小球肾炎 1 例。33 例预后数据不详, 余 22 例数据齐全的患者均于停药后完全缓解。 **结论** 硫普罗宁可导致不同程度的蛋白尿, 病理改变以肾小球足细胞病变为主, 以膜性肾病为最常见表现, 停药可缓解。及时诊断, 可避免不必要的免疫抑制剂治疗。

【关键词】 硫普罗宁; 蛋白尿; 膜性肾病**【中图分类号】** R4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)03-0239-06**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.03.004

The clinical and pathological characteristics of tiopronin-induced nephropathy: a case report and literature review

JIN Ying, ZHANG Jiong, CHENG Zhen, WANG Jin-quan

(National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical and pathological features of tiopronin associated membranous nephropathy (TMN) and enhance the understanding and early diagnosis of TMN. **Methods** We reported a case of membranous nephropathy caused by tiopronin. The clinicopathological features and prognosis of tiopronin-induced renal injury were summarized through literature reviewed from 1979 to February 2020. **Results** Our patient suffered moderate proteinuria (range from 1.02 to 1.3 g/24 h). The result of histology was membranous nephropathy. The proteinuria was partially relieved one month after the discontinuation of tiopronin, which was completely relieved eight months later. 55 cases of nephrotic syndrome or proteinuria caused by tiopronin were reported. A total of 12 patients presented with non syndromic proteinuria, 43 with nephrotic syndrome, 4 with acute renal injury. 17 patients received renal biopsy, including 9 cases of membranous nephropathy, 1 case of mesangioproliferative glomerulonephritis, 1 case of membranous proliferative glomerulonephritis, 1 case of focal segmental glomerular sclerosis, and 5 cases of minimal change disease. 22 of 55 cases were completely relieved after tiopronin withdrawal. The prognosis of the rest 33 cases cannot be estimated due to incomplete data. **Conclusion** Tiopronin can induce different levels of proteinuria. Podocyte injury is the major renal pathology manifestation. And the

most common characteristic is membranous nephropathy. Most of those patients can be relieved after drug withdrawal. It should be diagnosed as early as possible to avoid the use of immunosuppressants.

【Key words】 tiopronin; proteinuria; membranous nephropathy

基金项目: 国家自然科学基金 (81470944)

作者单位: 210002 南京, 南京大学医学院附属金陵医院 (东部战区总医院) 国家肾脏疾病临床医学研究中心 全军肾脏病研究所 (金 英、张 炯、程 震、王金泉)

通信作者: 王金泉, E-mail: doc_wjq@163.com

0 引言

硫普罗宁是一种含游离巯基的甘氨酸衍生物。最早于 20 世纪 70 年代因可促进胱氨酸结石溶解,用于儿童胱氨酸尿症的治疗及类风湿性关节炎的缓解治疗。后因其肝脏保护作用被用于各种原因所致的肝功能异常^[1]。此后不久,硫普罗宁的肾脏毒性被学界发现,最早主要临床表现为蛋白尿/肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)^[2-3]。由于肾脏科医师不熟悉硫普罗宁,而消化科与类风湿免疫科医师对硫普罗宁所致肾毒性也不十分清楚,常因遗漏用药史,无法及时发现药物的肾毒性,因此国内外硫普罗宁继发肾损害的报道罕见,另一方面硫普罗宁肾损害只需要停药,不需要使用激素和(或)免疫抑制剂,就可以缓解,因此及时发现硫普罗宁肾损害具有十分重要的意义。本研究报道 1 例我院 2014 年收治的硫普罗宁导致膜性肾病的临床表现、病理改变及治疗预后,除此例外通过文献检索收集相关文献报道,总结硫普罗宁致肾损害的临床病理特点及治疗预后情况,以提高临床医师对于硫普罗宁肾毒性的认识。

1 资料与方法

回顾东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心自 1979 年到 2020 年 2 月期间共 8 万多例次行肾活检患者,仅确诊了 1 例硫普罗宁继发膜性肾病。病例一般资料:患者,男,25 岁,因发现尿检异常 10 余 d 入院。2014 年 9 月 2 日患者因两侧下腹至腹股沟区疼痛于睢宁县人民医院就诊查尿蛋白 2+,尿潜血阴性。血清蛋白 45 g/L,血肌酐 0.79 mg/dL,24 h 尿蛋白定量 1.02~1.3 g/24 h,双肾 B 超提示双肾内见强回声光团,未予治疗。9 月 15 日就诊于我科,复查尿蛋白定量 1.06 g/24 h,尿沉渣红细胞计数 2 万/mL,血肌酐 0.83 mg/dL,电解质正常,尿酸 475 μmol/L,抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(A-dsDNA)均阴性,补体正常。双肾超声示左肾长 102 mm,右肾长 95 mm,结构正常,未见强回声光团。病程中患者无浮肿、泡沫尿、尿频、尿急、尿痛、肉眼血尿、皮疹、关节痛等表现。既往史:2013 年 11 月患者因双侧季肋部疼痛于江苏省中医院就诊发现双侧胸腔积液,抽取胸腔积液找到抗酸杆菌,诊断为结核性胸膜炎。转至南京市胸科医院

予阿莫西林克拉维酸、利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺抗结核治疗共 9 个月。期间患者血尿酸升高,最高达 809 μmol/L。2014 年 3 月至 9 月服用保肝药物硫普罗宁。2014 年 3 月发现颈部、颌下淋巴结肿大,活检诊断示右颌下淋巴结淋巴组织增生。平素体健,否认手术史,否认外伤史,否认输血史,自诉无食物、药物过敏史,预防接种史不详。个人史、家族史无特殊。体格检查无特殊。入院后查尿蛋白定量 0.95 g/24 h,肾小管功能基本正常,血常规正常,血清蛋白 43.6 g/L,肌酐 0.85 mg/dL,尿酸 457 μmol/L,电解质正常,抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性,抗核抗体谱:抗核糖体 P 蛋白弱阳性,余均阴性,余检查未见特殊异常。予停用硫普罗宁,仅暂予我院自制中成药益肾丸(主要成分为党参、黄芪等)、健肾丸(主要成分为发酵虫草菌粉、黄芪等)继续保肾治疗。排除肾活检禁忌后,行肾活检术。

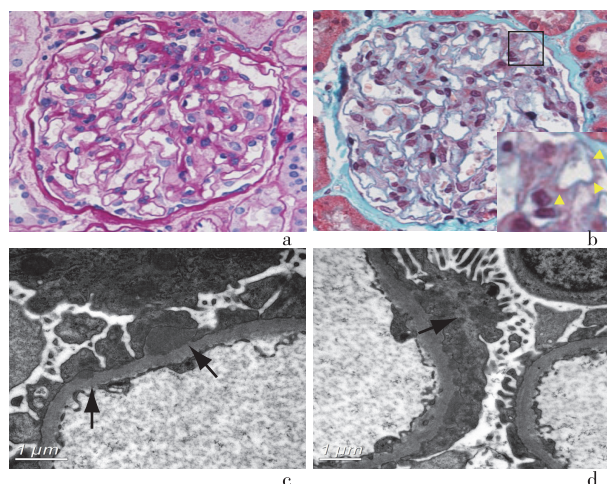
并以“硫普罗宁”、“肾脏”、“tiopronin”、“nephrotic syndrome”为关键词,在中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊文献数据库、PubMed 等数据库检索自 1978 年至 2020 年 2 月报道的硫普罗宁相关肾病综合征/蛋白尿的相关文献报道。对收集到的文献数据,用科学计量学方法对患者的性别、起病年龄、硫普罗宁用药剂量、用药时间、治疗措施及预后进行分析。

2 结果

2.1 病例临床特点 此例患者临床表现为中等量蛋白尿,肾活检病理提示肾小球膜性病变,结合临床及肾脏病理,最后诊断:硫普罗宁相关继发性膜性肾病 CKD 1 期。停用硫普罗宁 1 个月后尿蛋白部分缓解,8 个月后达完全缓解并未复发近 5 年。

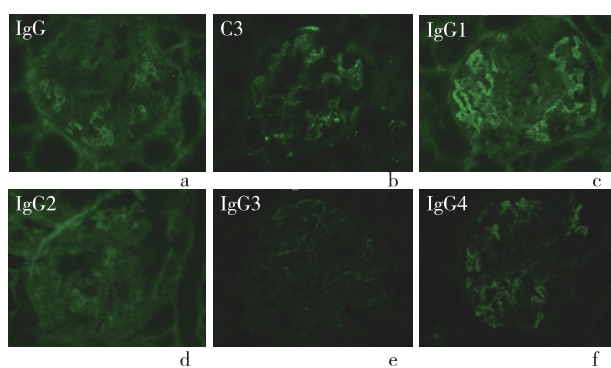
2.1.1 肾活检 光镜:髓质肾组织 2 条。24 个肾小球,系膜区增宽不明显,毛细血管袢开放好,囊壁节段增厚。PASM-Masson:肾小球上皮侧散在细颗粒状嗜复红物沉积。肾小管间质慢性病变,髓质区间质增宽纤维化。动脉未见明确病变。电镜:足细胞足突节段融合,观察除肾小球上皮侧散在、大小不一的致密物外,尚见“驼峰”,系膜区未见电子致密物沉积。结论:肾小球膜性病变;髓质区间质增宽纤维化。见图 1。免疫荧光:肾小球 8 个,冰冻切片荧光染色 IgG++,节段分布,C3++,弥漫分布,呈颗粒状沉积于血管袢。IgA、IgM、C1q 阴性。IgG

亚型: 荧光染色 IgG1++、IgG2+、IgG3+、IgG4++, 节段分布, 呈颗粒状沉积于血管袢。肾组织磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 染色阴性, 肾组织 1 型血小板反应蛋白 7A 域 (THSD7A) 抗原染色阴性。见图 2。



a: 肾小球病变轻微 (PAS ×400); b: 上皮侧嗜复红物沉积 (右下角为黑色方框放大图, 黄色箭头所示为上皮侧嗜复红物, PAS-Masson ×400); c-d: 黑色箭头示上皮侧散在电子致密物 (EM)

图 1 硫普罗宁相关继发性膜性肾病患者肾活检光镜及电镜下观察



a: IgG++ 节段颗粒状沉积于血管袢; b: C3++ 弥漫颗粒状沉积于血管袢; c-f: IgG 亚型均阳性, IgG1 亚型染色强度略高于 IgG4 亚型染色

图 2 硫普罗宁相关继发性膜性肾病患者肾活检免疫荧光染色

2.1.2 随访 2014 年 10 月 22 日复诊时 (起病后 1 个月) 查尿检部分缓解: 尿蛋白 0.55 g/24 h, 2015 年 5 月复查尿蛋白定量 0.23 g/24 h, 定期复查尿检均缓解。末次复诊 2018 年 8 月 8 日复查尿常规尿蛋白阴性, 尿蛋白定量 0.23 g/24 h, 截至末次复诊, 尿蛋白持续转阴近 3 年。见图 3。

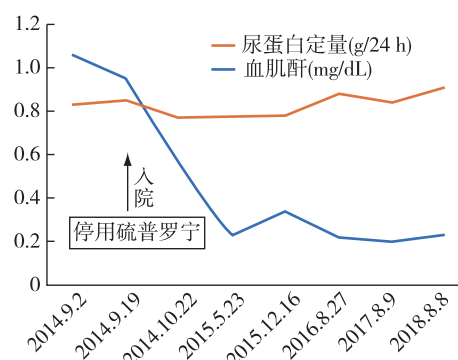


图 3 硫普罗宁相关继发性膜性肾病患者随访尿蛋白定量和血肌酐变化

2.2 硫普罗宁致肾损害流行病学特点 共检索到中文文献 5 篇^[4-8], 外文文献 19 篇^[2-3, 9-25], 累计有效病例 54 例。其中 16 例接受肾活检病理诊断。明确患者性别的有 13 例, 其中男 10 例 (76.92%), 女 3 例 (20.08%), 年龄在 20 月龄到 76 岁。原发病包括胱氨酸尿、类风湿性关节炎、乙型病毒性肝炎、重症肌无力、结核等。使用硫普罗宁治疗的剂量因患者年龄及原发病不同而有所差别, 用药致肾病综合征发病时限为 6 周到 6 年。

2.3 硫普罗宁致肾损害临床表现特点 54 例患者中 11 例 (20.37%) 表现为非肾病综合征范围蛋白尿, 剩余 43 例 (79.63%) 均为 NS 表现, 在 NS 患者中有 4 例合并急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 余血肌酐均正常。我院病例患者临床表现为中等量蛋白尿, 血肌酐正常。另外 Lindell 等^[9] 统计的 32 例接受硫普罗宁治疗的 4~14 岁患者中, 3 例出现中等量蛋白尿, 其中 2 例肾活检诊断膜性肾病 (membranous nephropathy, MN), 此文献中还发现这 32 例患者中有 7 例存在抗核抗体阳性。Ferraccioli 等^[10] 总结的硫普罗宁继发肾损害病例中亦发现抗核抗体阳性率较高。但在文献复习中总结发现, 国内报道的 7 例硫普罗宁致肾损害文献 (包括我院此例患者) 中, 均无抗核抗体阳性。

2.4 硫普罗宁致肾损害病理表现 包括我院病例在内, 接受肾活检的 17 例患者中, 膜性肾病 (MN) 9 例, 肾小球系膜增生性病变 (mesangioproliferative glomerulonephritis, MSPGN) 1 例, 膜增生性肾小球肾炎 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) 1 例, 局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerular sclerosis, FSGS) 1 例, 微小病变

肾病(minimal change disease, MCD)5 例。

2.5 硫普罗宁致肾损害治疗及预后 54 例患者中 33 例预后数据不详,余 21 例数据齐全的患者均于停药后完全缓解。其中 3 例加用糖皮质激素,1 例加用吗替麦考酚酯治疗,余均停用硫普罗宁及仅对症支持治疗。病例中最快停药 10 d 内缓解,最长不超过 2 个月。而我院病例亦在停药 1 个月后部分缓解接近完全缓解。因随访间期偏长,完全缓解时间为 8 个月。

3 讨 论

本例青年男性患者,既往因结核性胸膜炎,行抗结核治疗。期间加用硫普罗宁保肝治疗。发现尿检异常病程较短,尿检表现为单纯蛋白尿,血肌酐升高,抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性,肾活检病理表现符合膜性肾病改变,PLA2R 染色阴性,不符合抗磷脂酶 A2 受体抗体介导的膜性肾病。

作为成人肾病综合征中的常见病理类型,膜性肾病近十余年的认识突飞猛进。抗磷脂酶 A2 受体抗体的发现具有里程碑式的意义,为膜性肾病的诊断提供了重要的价值。旧观念认为 anti-PLA2R 抗体阳性在诊断特发性膜性肾病具有很高价值^[26]。既往研究表明,接近 70%~80% 的膜性肾病患者 anti-PLA2R 抗体阳性^[27],剩下的 APLA2R 阴性患者中近 1%~5% 存在抗 1 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)抗体的足细胞相关抗体^[28]。另外近期发现的在 anti-PLA2R 及 THSD7A 抗体阴性的近 5%~10% 膜性肾病患者中神经组织相关蛋白-1(NELL-1)抗体阳性^[29]。剩下近 25% 的膜性肾病患者存在继发因素。从常规的病理学上难以发现继发性膜性肾病与上述抗体介导的膜性肾病进行区别,但也有研究指出,恶性肿瘤相关的膜性肾病中肾组织 IgG 亚型中 IgG1、IgG2 相对更强^[30]。亦有研究认为,膜性肾病患者肾组织 IgG4 亚型及 PLA2R 染色的缺失与恶性肿瘤相关膜性肾病有密切相关性^[31]。此例患者血清 anti-PLA2R 抗体阴性,肾组织 PLA2R 染色阴性,肾组织 IgG 亚型四种亚型均阳性,IgG1 亚型较其他亚型更强。既往文献显示特发性膜性肾病自发缓解中位时间为 14.7 个月(1~66 个月),完全缓解的中位时间为 38.5 个月(4~120 个月)^[32]。此例患者达部分缓解及完全缓解的时间较短,故考虑继发性膜性肾病。

随着对于膜性肾病的继发因素的认识,重金属/有机溶剂的接触史以及免疫因素、恶性肿瘤等已经可以通过仔细询问病史及完善检查进行排查。但临床上常忽视的是一些药物的使用亦可引起膜性肾病,如金制剂、青霉胺和布西拉明、汞、卡托普利、各种非甾体类抗炎药物以及比较少见的硫普罗宁及三甲双酮等。药物相关膜性肾病的共同特点在于停用可疑药物可使尿蛋白缓解/部分缓解^[33]。

目前结合既往史,仍需排除:①抗结核药物相关肾损害:患者起病前曾抗结核药物治疗近 9 个月,但距离蛋白尿出现前已停用 1 个月。起病前所用抗痨药物亦有肾脏毒性,最常见以急性肾损伤为表现^[34]。其中利福平、异烟肼均有致微小病变肾病的相关报道,但未有致膜性肾病的案例^[35]。故认为抗结核药物引起膜性肾病可能性小。②硫普罗宁相关肾损害:患者因药物性肝损持续服用硫普罗宁至起病前,硫普罗宁在药物分子结构上存在游离巯基,而含游离巯基的化合物,如青酶胺,在 20 世纪 80 年代就被认为可致肾脏毒性,可引起蛋白尿甚至膜性肾病^[36]。此例患者未使用 ARB/免疫抑制剂治疗,尿蛋白达部分缓解(尿蛋白下降大于 50%)时间为 1 个月,完全缓解(尿蛋白定量<400 mg/d)时间为 8 个月。因此,结合临床、病理、随访结果及文献资料我们可以认为此例患者为继发于硫普罗宁的肾小球膜性病变。

本例患者原发疾病为结核性胸膜炎,硫普罗宁服用时间为 6 个月,尿检为中等量蛋白尿,血肌酐正常,血清 anti-PLA2R 抗体阴性,病理表现为 MN,肾组织 PLA2R 及 TSHD7A 均染色阴性,停用硫普罗宁 1 个月后基本缓解,符合硫普罗宁继发膜性肾病特点。总结来说,硫普罗宁继发肾损害最常见表现为肾病综合征,亦可为非肾病范围蛋白尿,少数患者可合并急性肾损伤,病理表现主要是足细胞病变为主,以膜性肾病最多见,其次为微小病变肾病,而非增生性病变。而文献回顾中亦有 1 例肾活检为膜增生性肾小球肾炎表现,但原始资料不详,无法去排可能重度系膜增生。早在 1986 年 Ferraccioli 等^[10]报道的硫普罗宁致肾脏病临床病理总结中涵盖 6 例患者,其中 4 例为 1 期膜性肾病。1990 年 Shibasaki 等^[11]报道的 1 例硫普罗宁致肾病综合征的病理表现亦是 1 期膜性肾病。与我院病例类似,2014 年 Zheng 等^[12]报道了 1 例 65 岁中国男性,因

重症肌无力使用硫唑嘌呤治疗后出现肝功能受损,加用硫普罗宁保肝治疗 97 d 后出现肾病综合征,肾活检诊断为肾小球膜性病变,无明显细胞增殖性病变,IgG 亚型示 IgG1、IgG3 沿血管袢沉积,IgG2、IgG4 均阴性,停用硫普罗宁,出院后第 18 天尿蛋白下降 50%,第 103 天尿蛋白降至 128 mg/d,恢复正常至完全缓解。从上述文献回顾中可以看出硫普罗宁致膜性肾病的病理表现一般较轻,以 1 期膜性肾病表现为主,无显著细胞增殖。

硫普罗宁致肾病综合征/蛋白尿的机制尚不清楚,有文献认为硫普罗宁致免疫复合物介导的膜性肾病,类似于 D-青霉胺诱导的损伤,亦与 HLA-DR3 抗原阳性相关^[13]。Rizzoni 等^[2]指出在观察疗效中发现撤用硫普罗宁有效,由于原发病为类风湿性关节炎,小剂量加用硫普罗宁,肾脏病不复发,所以认为硫普罗宁致肾病综合征与剂量相关,但病例数有限,且证据不足。硫普罗宁致肾损害最常见表现为肾病综合征,持续浮肿及低蛋白血症带来各种并发症风险增加。文献回顾中可见肾病综合征合并 AKI 的病例,早期的抗凝、改善浮肿等对症处理也是十分必要的。

综上所述,硫普罗宁肾损害可致不同程度蛋白尿,肾病综合征最常见,亦有部分患者会出现急性肾损伤,肾脏病理表现以肾小球足细胞病变为主,其中膜性肾病最常见,其次为微小病变肾病。治疗上仅予以停用硫普罗宁并对症处理即可达到理想效果。大部分患者在停药 2 个月内即可缓解。硫普罗宁治疗过程中,临床医师需关注尿检变化,及时发现及停药,可以避免不必要的免疫抑制治疗,减少相应不良反应的发生。文章局限性:由于大部分文献年代久远,部分文献为非中英文文献,仅有英文摘要,无法查阅全文,无法运用统计学方法进行处理。

【参考文献】

- [1] Pasero G, Ciompi ML. Thiopronine therapy in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1979, 22(7):803-804.
- [2] Rizzoni G, Pavanello L, Dussini N, et al. Nephrotic syndrome during treatment with alpha-mercaptopyrionylglycine [J]. *J Urol*, 1979, 122(3):381-382.
- [3] Dubois A, Blotman F, Combe B. Nephrotic syndrome and renal failure induced by tiopronin in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(10):2053-2054.
- [4] 邹杰, 赵会茹. 凯西莱致肾病综合征并急性肾衰临床报道 1 例[J]. *中华实用中西医杂志*, 2003, 16(7):932.
- [5] 张敏, 李长春. 硫普罗宁肠溶片致肾病综合征一例[J]. *肝脏*, 2006, 11(4):255.
- [6] 穆立芹, 李明明. 硫普罗宁致肾病综合征 1 例[J]. *临床荟萃*, 2007, 20(6):443.
- [7] 李敏侠, 邱强, 魏日胞, 等. 硫普罗宁致肾病综合征的报告分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2012, 9(2):100-102.
- [8] 张立欣, 牛凯. 硫普罗宁致肾病综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2019, 21(1):61-62.
- [9] Lindell A, Denneberg T, Enestrom S, et al. Membranous glomerulonephritis induced by 2-mercaptopyrionylglycine (2-MPG) [J]. *Clin Nephrol*, 1990, 34(3):108-115.
- [10] Ferraccioli GF, Peri F, Nervetti A, et al. Tiopronin-nephropathy: clinical, pathological, immunological and immunogenetic characteristics[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1986, 4(1):9-15.
- [11] Shibasaki T, Murai S, Kodama K, et al. A case of nephrotic syndrome due to alpha-mercaptopyrionyl glycine in a patient with familial cystinuria[J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 1990, 32(8):933-937.
- [12] Zheng Z, Xue Y, Jia J, et al. Tiopronin-induced membranous nephropathy: a case report [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(9):1455-1460.
- [13] Salvarani C, Macchioni P, Rossi F, et al. Nephrotic syndrome induced by tiopronin: association with the HLA-DR3 antigen[J]. *Arthritis Rheum*, 1985, 28(5):595-596.
- [14] Reveillaud RJ, Blanc G, Daudon M. Nephrotic syndrome and skin disorders appearing during alpha-mercapto-propionyl-glycine treatment of 2 cases of cystinic lithiasis[J]. *J Urol Nephrol (Paris)*, 1978, 84(9):663-667.
- [15] Pavanello L, Rizzoni G, Dussini N, et al. Cystinuria in children [J]. *Eur Urol*, 1981, 7(3):139-143.
- [16] Ambanelli U, Manganelli P, Ferraccioli GF. Clinical efficacy and adverse effects of tiopronin in rheumatoid arthritis. Report of a follow-up in 50 patients[J]. *Z Rheumatol*, 1982, 41(5):235-239.
- [17] Mordini M, Guidoni G, Maestrini M, et al. Basic treatment of rheumatoid arthritis with tiopronin. A study of 25 cases[J]. *Minerva Med*, 1989, 80(9):1019-1023.
- [18] Sany J, Combe B, Verdie-Petibon D, et al. Long-term tolerability of tiopronin (Acadione) in the treatment of rheumatoid arthritis. Apropos of 140 personal cases [J]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1990, 57(2):105-111.
- [19] Koeger AC, Palazzo E, De Person JF, et al. Subacute development of nephrotic syndrome caused by tiopronin therapy. A propos of 4 cases[J]. *Rev Rhum Ed Fr*, 1993, 60(1):78.
- [20] Asanuma H, Nakai H, Takeda M, et al. Clinical study on cystinuria in children--the stone management and the prevention of calculi recurrence[J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1998, 89(9):758-765.

- [21] Lecoules S, Duvic C, Herody M, *et al.* Tiopronin-induced nephrotic syndrome with minimal glomerular lesions [J]. *Presse Med*, 1999, 28(6):273-275.
- [22] Alvarez Navascues R, Vidau Arguelles P, Rodriguez Suarez C, *et al.* Nephrotic syndrome and anasarca status, secondary to treatment with tiopronin in a case of cystinuria [J]. *Arch Esp Urol*, 2001, 54(5):438-440.
- [23] Tasic V, Lozanovski VJ, Ristoska-Bojkovska N, *et al.* Nephrotic syndrome occurring during tiopronin treatment for cystinuria [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(2):247-249.
- [24] Aksoy OY, Cakar N. Nephrotic syndrome in a patient with cystinuria: Answers [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019. doi: 10.1007/s00467-019-04440-2.
- [25] Zhong H, Wang L, Gu ZC, *et al.* Minimal change disease induced by tiopronin: a rare case report and a review of the literature [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(16):398.
- [26] 许秀华, 许树根, 梁 萌, 等. 肾小球 PLA2R 检测在膜性肾病诊断中的应用 [J]. *东南国防医药*, 2017, 19(3):254-257.
- [27] Burbelo PD, Joshi M, Chaturvedi A, *et al.* Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(1):208-217.
- [28] Godel M, Grahmmer F, Huber TB. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11):1073.
- [29] Sethi S, Debiec H, Madden B, *et al.* Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(1):163-174.
- [30] Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, *et al.* Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(3):574-579.
- [31] Lönnbro-Widgren J, Ebefors K, Mölne J, *et al.* Glomerular IgG subclasses in idiopathic and malignancy-associated membranous nephropathy [J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(4):433-439.
- [32] Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, *et al.* Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4):697-704.
- [33] Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-induced glomerular disease: immune-mediated injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(7):1300-1310.
- [34] Sakashita K, Murata K, Takahashi Y, *et al.* A Case Series of Acute Kidney Injury During Anti-tuberculosis Treatment [J]. *Intern Med*, 2019, 58(4):521-527.
- [35] Kohno K, Mizuta Y, Yoshida T, *et al.* Minimal change nephrotic syndrome associated with rifampicin treatment [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15(7):1056-1059.
- [36] Mori S, Matsushita Y, Arizono K. Minimal-change nephrotic syndrome associated with isoniazid in anti-tuberculosis chemoprophylaxis for a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Intern Med*, 2011, 50(3):253-257.

(收稿日期:2020-02-20; 修回日期:2020-03-06)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)