综 述

甲状腺激素与肾脏生理及其在肾病综合征发生发展过程中的作用

黄 钰

摘要：甲状腺激素是维持机体功能活动的基础性激素，几乎作用于机体所有的组织，其调节机体的新陈代谢和生长发育是多方面的。甲状腺激素通过直接或间接的作用影响着肾脏的生长发育、肾小球滤过率、水和电解质平衡等，肾病综合征时甲状腺激素的合成、分泌、代谢和清除等过程也会受到影响，了解甲状腺激素水平的变化和肾病综合征之间的相互关系对肾病综合征的诊治有重要临床意义。

关键词：甲状腺激素；甲状腺功能减退；肾脏生理功能；肾病综合征

作者资料：黄钰，梧州市人民医院，广西梧州，543000，广西梧州市长洲区三龙大道139号 梧州市人民医院肾内科，联系电话：18907745164，e-mail: gphuangyu@163.com

作者简介：男，1985.04，汉族，广西梧州市，主治医师，临床医学硕士。

甲状腺激素与肾脏之间的相互影响关系在很早以前已经被人们认

识到。甲状腺激素可促进肾脏的生长发育，同时在调节肾血流、肾脏滤过功能、肾脏分泌功能及肾脏维持水电解质的平衡等过程中起着重要作用，肾脏疾病也可导致甲状腺激素水平出现不同程度的变化。在肾病综合征患者中甲状腺激素水平减低的发生率较高，两者间的关系亦已由较多的临床及实验研究进行阐述，深入了解甲状腺激素水平变化在肾病综合征过程中的发生机理可为疾病的治疗提供理论依据，有可能在一定程度上提高肾病综合征患者的临床缓解率。本文就甲状腺激素与肾脏的生理及其在肾病综合征发生发展过程中的作用作一简单的综述。

1. 甲状腺激素（thyroid hormones, TH）
   1. 甲状腺激素的合成、分泌

TH在甲状腺滤泡内由甲状腺球蛋白中含碘酪氨酸残基缩合而成，并受促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）的调控。TH合成后在滤泡细胞底部通过膜转运蛋白的介导将T3、T4分泌入血，分别约占分泌总量的7%和93%。血液中的TH几乎全部与血浆中的蛋白结合而进行运输，其中包括甲状腺素结合球蛋白（thyroid binding globulin, TBG）、甲状腺素转运蛋白（transthyretin, TTR）和白蛋白。甲状腺激素与蛋白的结合在血液循环中形成甲状腺激素的流动库，可以对甲状腺分泌活动的急剧变化起到缓冲作用，从而使结合型与游离型TH之间维持动态平衡，同时可防止TH通过肾小球滤过膜而被肾小球滤过，避免从尿中过快丢失[1]。

1.2 甲状腺激素的代谢

T3与T4的半衰期不同，T3不足1天，T4可达6～7天，但T3的生物活性约为T4的5倍。TH的降解部位为肝、肾、骨骼肌等，其主要降解方式为脱碘。T4在外周组织脱碘占80%，其中的45%在5´-脱碘酶的催化下使外环脱碘形成T3，另外的55% 在5-脱碘酶催化下使内环脱碘形成反T3（rT3）。T4通过脱碘转化为T3称作活化脱碘。机体的状态决定了T4脱碘转化的产物，当TH的需要量增加时，比如寒冷环境，T4脱碘转化为T3多于rT3，而当应激、饥饿、肝脏疾病、肾功能衰竭等状况，则T4转化为rT3的比例增加。T4的外周脱碘生成了血液中80%的T3。约15%的T4与T3经过与肝内葡萄糖醛酸或硫酸结合后灭活，通过胆汁排泄，绝大部分又被小肠内细菌再分解，随粪便排出；5%的T4与T3在肝和肾内脱去氨基和羧基，分别形成四碘甲状腺乙酸和三碘甲状腺乙酸等随尿排泄[1]。

1.3 甲状腺激素的生理功能

TH几乎作用于机体的所有组织，从多个方面调节着机体的新陈代谢和生长发育，是维持机体功能活动的基础性激素。主要生理功能有如下：（1）促进生长发育：TH可促进胚胎的生长发育尤其是脑的发育，促进骨吸收和骨形成，从而促进骨骼生长发育；（2）调节新陈代谢：TH可使组织能量代谢增加，增加基础代谢率，促进肝脏、肾及肌肉蛋白质合成；调节糖分和脂肪代谢；（3）心血管系统作用：TH可使心率增快、心肌收缩力增加，增加血管平滑肌的舒张性，降低舒张压；（4）消化系统作用：TH可促进肠蠕动，增加食欲；（5）神经系统作用：TH可使中枢神经系统的兴奋性及β受体的表达增加，同时使细胞对儿茶酚胺的反应性增加；（6）生殖系统：TH可维持正常性欲及性功能[1]。

1. 甲状腺激素与肾脏生理功能
   1. 甲状腺激素对肾脏生长发育的影响

甲状腺激素影响着机体的蛋白质合成及细胞生长，因此可促进肾脏的生长发育，对胚胎期肾脏结构的分化起到重要促进作用， Kumar J等人[2]发现，患有先天性甲状腺功能减退症的儿童肾脏重量下降，肾脏和泌尿道异常的发生率较高，包括肾发育异常、肾缺如、异位肾、肾盂积水、后尿道瓣膜和尿道下裂，这也进一步说明了甲状腺激素的这一作用。

既往的动物实验发现，甲状腺激素影响着生长发育过程中和成年大鼠肾脏的大小及重量，同时对肾脏皮质和外髓段肾小管也产生影响，尤其是近端小管、远曲小管和髓袢升支粗段[3-5]。在新生大鼠中，甲状腺功能减退会使肾脏的大小和重量减小，缩小肾小管的长度和直径，以及一定程度使肾小球体积缩小[6-8]，然而，经过甲状腺激素替代治疗后，这些改变可以恢复。甲状腺功能亢进时，肾脏体积与躯体体积之比增加；而甲状腺功能减退时，该比值减小[9]。在高甲状腺素水平动物中，肾脏与体重的比率可增加30%[10-11]。但是严重的甲状腺功能亢进时由于基础代谢率增加，则可导致蛋白质降解及肾脏萎缩。

甲状腺激素对肾脏大小变化的影响的确切机制尚不清楚，Kobori等人[12]的研究发现，在高甲状腺水平的大鼠中发现的肾肥大可以被氯沙坦阻断，而尼卡地平则没有此作用，这说明甲状腺激素通过直接激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统有可能是除血流动力学以外的另一影响肾脏大小的因素。甲状腺激素同时对肾小管功能的发育也起到重要作用。动物实验发现，甲状腺激素影响Na+-Pi协同转运体的成熟、活性和密度，增加Na+-H+交换体和Na+/K+- ATP酶活性[13-14]。由以上内容可知，甲状腺激素在肾脏生长发育的各个方面均是不可或缺的。

* 1. 甲状腺激素与肾小球滤过率

肾脏是对甲状腺激素进行代谢和清除的器官，同时甲状腺功能障碍会引起肾功能的显著变化，尤其是对肾小球滤过率（GFR）的影响，甲状腺功能减退时GFR可下降，血清肌酐升高，相反，甲状腺功能亢进时则GFR上升，血清肌酐降低[15-18]。TH对GFR的影响可分为间接作用和直接作用，甲状腺功能亢进时通过对心脏的正性肌力作用使心脏搏出量增加，肾血流量增加，GFR可增加18%～25%[19]。此外，甲状腺功能亢进时可使一氧化氮合成酶（NOS）合成一氧化氮的能力提高，导致肾内血管舒张，肾小球血流量增加，GFR升高[20]。另外，甲状腺功能亢进时，肾脏皮质区β-肾上腺素激素受体上调，肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）兴奋性增高[21]；T3使肾素基因的表达增加；甲状腺激素使血浆肾素、血管紧张素Ⅱ以及血管紧张素转化酶的水平提高[22]，上述多种机制使得RAAS的活性增高，从而导致肾脏入球小动脉扩张和出球小动脉收缩，造成肾小球内压增高，滤过增加。当甲状腺功能减退时，心脏搏出量减少，导致肾脏血流量减少；肾脏血管舒张因子如血管内皮细胞生长因子（VEGF）、胰岛素样生长因子-Ⅰ（IFG -Ⅰ）等表达减少[23]；肾皮质β肾上腺素受体减少，血浆肾素、血管紧张素水平降低，RAAS活性减低等多种因素均导致肾脏GFR降低。研究显示，55%以上的甲状腺功能减退患者伴有不同程度的GFR下降[19]。此外，甲状腺功能减退还可以导致肾小球结构的病理改变，比如肾小球基底膜增厚及系膜基质增宽，该病理改变也可能使肾脏的血流量减少进一步加重[24]，从而导致GFR降低，血清肌酐上升。

2.3 甲状腺激素对水电解质及酸碱平衡的影响

肾脏主要通过改变尿液的浓缩和稀释程度对水进行调节，通过改变肾小球的滤过及肾小管的吸收来进行对电解质的调节，而甲状腺激素可通过影响上述机制来改变肾脏对水电解质及酸碱平衡的调节。甲状腺功能减退症与动物和人类的尿液浓缩功能受损有关[25-28]。氯化钠到达髓袢升支粗段的速率是最大尿浓度的决定因素，因为氯化钠在肾单元这一不透水部分的重吸收是反流浓缩机制的启动事件，GFR的下降和近端肾小管氯化钠重吸收的增加，都会减少氯化钠向髓袢升支粗段的转运。动物实验发现，在甲状腺功能减退的大鼠中，近端小管中氯化钠的重吸收减少，这与肾皮质中能增强近端小管钠重吸收有关的转运蛋白、钠/质子交换蛋白3（NHE-3）和Na-K-ATP酶减少有关；此外，大鼠短期的甲状腺功能减退会削弱肾髓质集合管对水被动转运的渗透驱动力，这与髓质钾钠氯协同转运蛋白2的显著降低有关[26]。在这些大鼠中，中度甲状腺功能减退症大鼠的最大尿液浓缩能力的下降可被甲状腺激素替代治疗很快逆转。另一方面，长期甲状腺功能减退的大鼠，由于抗利尿激素的非渗透性释放，导致在水负荷时尿的稀释能力受损[25]，这一缺陷可通过抗利尿激素受体拮抗剂逆转。以上都说明了甲状腺激素在肾脏对水分重吸收方面存在影响作用。此外，有动物实验发现，甲状腺功能减退大鼠的近端和远端肾小管碳酸氢盐重吸收率下降[29]，这说明了甲状腺激素在肾脏调节酸碱平衡方面的影响不容忽视。

2.4 肾脏疾病对甲状腺激素的影响

慢性肾脏疾病（chronic kidney disease, CKD）导致甲状腺激素水平异常主要通过影响下丘脑-垂体-甲状腺轴和甲状腺激素的代谢来实现。低T3综合征是在CKD患者中最早出现也是最常见的甲状腺功能异常。其发生机制可能有：(1)慢性代谢性酸中毒以及炎症因子如C反应蛋白（CRP）、白细胞介素-2（IL-2）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子(TNF)等的影响抑制了5’-脱碘酶的活性，导致外周组织中的T4向T3转化减少[30]；T4的内环脱碘酶被激活，使得T4转化为生理活性低的反T3(rT3)增加；(2)下丘脑-垂体-甲状腺轴功能紊乱[31]；(3)肾脏对碘的清除减少，从而导致碘在体内蓄积，引起碘阻断效应（Wolf-Chaikof效应）[32]。急性肾损伤的患者可能出现NTI (甲状腺功能正常的病态综合征)，但反T3水平没有升高[33]。

肾小球疾病，尤其是表现为肾病综合征者，可出现甲状腺激素水平的不同程度降低。主要是由于大量蛋白尿导致与甲状腺激素相结合的TBG、白蛋白、前白蛋白和转体蛋白等丢失[34]，这导致血清总甲状腺激素水平下降。甲状腺可以通过增加游离部分的甲状腺激素和维持正常甲状腺功能来补偿这一部分丢失。然而，甲状腺储备功能低下的患者由于激素随尿蛋白的丢失可发展为甲状腺功能减退症。在接受甲状腺素替代治疗的患者中，大量蛋白尿则使甲状腺素的需求量增加以维持正常的甲状腺功能[35-36]。

1. 肾病综合征时甲状腺激素的改变

血循环中的TT3、TT4绝大部分与蛋白质结合，小部分呈游离状态，二者之间可以互相转化，以维持动态平衡。在生理情况下，TT4代谢产生的TT3是体内TT3的主要来源。在正常情况下，结合后的TT3、TT4由于分子量大，不易从肾脏滤过，但当肾病综合征时由于肾小球基底膜机械屏障及电荷屏障受损，分子量较大的蛋白质大量从肾脏排出。其中部分为甲状腺结合球蛋白（TBG），与它所结合的甲状腺激素也一起从尿中丢失，从而导致血清TT3、TT4下降，这些患者发生甲状腺激素的下降是继发于大量蛋白尿从尿中丢失，而不是甲状腺本身缺陷造成的[37]。病人的甲状腺功能仍可以正常，FT4和T3水平仍在正常范围内[38]，因为甲状腺可以通过增加甲状腺激素的生成来补偿其在尿中的丢失。然而，甲状腺储备功能低下的患者则可发展成为甲状腺功能减退。同样地，肾病综合征可能会增加行甲状腺激素替代治疗患者的外源性左旋甲状腺素的需求量[39]。然而，先天性肾病综合征的发病情况则与上述不一样，这在以往的许多报道中曾有提到[40-44]，它是因子宫内大量蛋白尿和TH的丢失刺激下丘脑-垂体-甲状腺轴，从而增加血清中TSH水平[40]，另外还包括营养不良和碘缺乏等因素在内。在双侧肾切除并行肾脏替代治疗后，患者的甲状腺素随尿液大量丢失这一情况得以很快纠正，同时可以避免左旋甲状腺素的长期使用[40]，但为了维持这些儿童的正常生长发育，左旋甲状腺激素的替代治疗仍需继续[44]。

甲状腺激素水平随大量蛋白尿的出现而下降，似乎认为肾病综合征患者中两者间存在相关性，但何晓峰等人[45]的研究发现，NS患者血清甲状腺激素水平与24h尿蛋白定量间并无相关性，考虑为：①TBG的丢失主要影响TT3和TT4水平，而对FT3和FT4的影响不明显，② 尿蛋白组分的影响：各患者由于肾小球病变的程度不同，高、中、低分子蛋白在尿蛋白中所占比例不同，其他尿蛋白组分的比例影响了血清甲状腺激素与尿蛋白的相关性，③ 部分患者血清白蛋白水平极低，＜16 g/L，机体产生保护性适应机制，尿蛋白漏出减少，影响了血清白蛋白和甲状腺激素间相关性，④部分患者由于入院前高蛋白饮食负荷，虽然血清白蛋白水平不是很低，但尿蛋白排泄量较大，与血清白蛋白和甲状腺激素降低程度不平行，⑤ 部分患者出现尿量减少，致24h尿蛋白定量减少，与甲状腺激素降低程度不平行。

1. 肾病综合征合并甲状腺功能不全的替代治疗问题

肾病综合征（NS）患者多数合并有不同程度的甲状腺功能减退，不同学者对于是否需要行甲状腺激素替代治疗存在争议，但其中大多数学者倾向于积极治疗，认为对伴有明显甲状腺功能减退的NS患者行甲状腺激素替代治疗有助于病情缓解。对于单纯的低T3综合征不需要给予甲状腺激素替代治疗，因甲状腺激素治疗不适当地提高机体代谢率，可能带来副作用，而对于TSH＞10mIU/L，则主张给予L-T4替代治疗[46]。这同样也适用于NS合并甲状腺功能减退的患者。

目前已知，甲状腺功能减退时，总体血容量减少，收缩期循环阻力增加，导致肾血流量减少和GFR降低，肾小管的重吸收及分泌功能亦发生改变；甲状腺功能减退还影响了肾小管各节段的氧化代谢、膜通透性相关转运蛋白和酶，从而引起肾脏损害[47]。在儿童肾病综合征方面，原发性肾病综合征患儿甲状腺功能减退时，组织糖皮质激素受体(GCR)水平较低，而GCR水平高低与糖皮质激素(GC)疗效密切相关，GCR水平高者，对GC疗效好，反之疗效差，而甲状腺激素可提高糖皮质激素受体的治疗敏感性[48-49]；张广梅[50]也提到，采用甲状腺素片对肾病综合征患儿治疗可缓解病情。而在成年人中，Hareeshababu Karethimmaiah等人[51]则发现，随着肾病综合征的病情进展，合并甲状腺功能减退患者行甲状腺激素替代治疗的左旋甲状腺素需求量增加，同时对病情的缓解也是获益的。这些研究都支持肾病综合征合并甲状腺功能减退患者需积极行甲状腺激素替代治疗这一观点。

Guo QY等人[38]对164例原发性肾病综合征的儿童进行了回顾性研究，其中73例伴有甲状腺功能不全，且40例使用糖皮质激素联合左旋甲状腺素治疗，他们发现，接受左旋甲状腺素治疗的患者蛋白尿缓解时间明显短于未接受左旋甲状腺素治疗的患者（21.05±11.00 vs 26.67±11.82，*P*＜ 0.05)。然而，K. Kapoor. A. Saha[52]则对此提出了质疑，认为在出现蛋白尿时间比较短（2-3周）的激素敏感型肾病综合征患儿中，甲状腺素替代治疗的近期效应并不能说明其可对甲状腺功能不全带来益处，可能的原因为研究中同时纳入了激素敏感型和激素抵抗型肾病综合征患者，甲状腺激素的降低和TSH的升高在激素敏感型NS患者中是短暂存在的，可随病情的缓解很快恢复正常，而在激素抵抗型或先天性NS患者中则可因长期大量蛋白尿而持续存在，最终的答案将有赖于严谨的双盲安慰剂对照试验来得出。

此外，国内何晓峰等人[45]也对NS合并甲状腺功能减退的替代治疗提出了看法，认为：① 短期内病情能缓解的NS患者，血清甲状腺激素可随白蛋白的回升而自行恢复，多无需补充；②正常甲状腺病态综合征（ESS）对肾脏的影响尚不明确，ESS患者补充甲状腺片疗效亦不确切，且易继发甲状腺功能亢进或出现心悸等不适，是否需要补充激素还有待于进一步研究探讨；③NS继发的甲状腺功能减退症，补充甲状腺片的剂量应小于原发性甲状腺功能减退症，但是否能缩短NS发病至缓解的病程还有待进一步行大样本人群观察以证实，且应注意监测应用激素水平，避免甲亢的发生，④ 某些老年患者合并心脏病变，应用甲状腺片时可出现心悸、心功能不全的症状，应注意使用剂量，并严密监测心功能。

1. 小结与展望

甲状腺激素的多种生理功能决定了其在维持机体各个器官功能平衡方面的重要性。肾脏作为甲状腺激素的靶器官及代谢器官之一，当肾脏出现病变时不可避免地出现不同程度的甲状腺功能障碍。肾病综合征时因大量蛋白尿的出现决定了其所引起的甲状腺功能障碍以功能减退为主。对原发肾病综合征患者并发的中重度甲状腺功能减退，目前多数学者仍主张积极行甲状腺激素替代治疗，但替代治疗对肾病综合征患者是否获益仍缺乏比较确切的证据，且何种剂量的替代治疗药物对不同性别、年龄、种族的患者获益更大副作用更小仍不明确，这些问题都有待于大样本的前瞻性随机对照研究来解决。

参考文献

1. 朱大年，王庭槐. 生理学，第八版.北京：人民卫生出版社，2013,388-307.
2. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, etc. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr, 2009, 154: 263-266.
3. Davis RG,Madsen KM, FreglyMJ, etc. Kidney structure in hypothyroidism. Am J Pathol,1983, 113: 41-49.
4. Bentley AG, Madsen KM, Davis RG, etc. Response of the medullary thick ascending limb to hypothyroidism in the rat. Am J Pathol,1985, 120: 215-221.
5. Salomon MI, Di Scala V, Grishman E, etc. Renal lesions in hypothyroidism: A study based on kidney biopsies. Metabolism, 1967, 16: 846-852.
6. Bradley SE, Coelho JB, Sealey JE, etc. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats. Life Sci, 1982, 30: 633-639.
7. Canavan JP, Holt J, Easton J, etc. Thyroid-induced changes in the growth of the liver, kidney, and diaphragm of neonatal rats. J Cell Physiol, 1994, 161: 49-54.
8. Slotkin TA, Seidler FJ, Kavlock RJ, etc. Thyroid hormone differentially regulates cellular development in neonatal rat heart and kidney. Teratology, 1992, 45: 303-312.
9. Vargas F，Moreno JM ，Rodriguez-Gomez I，etc．Vascular and renal function in experimental thyroid disorders．Eur J Endocrinol，2006，154(2)：197-212.
10. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, etc. Mechanism of hperthyroidism induced renal hypertrophy in rats. J Endocrinol, 1998, 159: 9-14.
11. Wang W, Li C, Summer SN, etc. Polyuria of thyrotoxicosis: downregulation of aquaporinwaterchannels andincreased solute excretion. Kidney Int, 2007, 72: 1088-1094.
12. Kobori H, Hayashi M, Saruta T. Thyroid hormone stimulates renin gene expression through the thyroid hormone response element.Hypertension， 2001， 37: 99-104.
13. Gattineni J, Sas D, Dagan A, etc. Effect of thyroid hormone on the postnatal renal expression of NHE8. Am J Physiol Renal Physiol,2008, 294: F198–F204.
14. Nakhoul F, Thompson CB, McDonough AA. Developmental change in Na,K-ATPase alpha1 and beta1 expression in normal and hypothyroid rat renal cortex. Am J Nephrol, 2000, 20: 225-231.
15. Laura H. Mariani, Jeffrey S. Berns. The Renal Manifestations of Thyroid Disease. J Am Soc Nephrol, 2012, 23: 22–26.
16. Vandana Saini, Amita Yadav, Megha Kataria Arora, etc. Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism - A requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients? Clinical Biochemistry, 2012, 45: 212-214.
17. Martin Kimmel, Niko Braun, Mark Dominik Alscher. Influence of Thyroid Function on Different Kidney Function Tests. Kidney Blood Press Res, 2012, 35:9-17.
18. Periklis Dousdampanis, Konstantina Trigka, Georgios A. Vagenakis, etc. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. Int J Artif Organs, 2014, 37(1): 1-12.
19. den Hollander JG，Wulkan RW， Mantel MJ， etc．Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function．Clin Endocrinol(Oxf)，2005，62(4)：423-427.
20. Quesada A，Sainz J， Wangensteen R，etc．Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats．Eur J Endocrinol，2002，147(1)：117-122．
21. Haro JM，Sabio JM，Vargas F．Renal beta-adrenoceptors in thyroxinetreated rats．J Endocrinol Invest，1992，15(8)：605-608.
22. Asmah BJ， Wan Nazaimoon WM，Norazmi K，etc．Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases．Horm Metab Res，1997，29(1)：580—583.
23. Schmid C，Brandle M ，Zwimpfer C，etc．Efect of thyroxine replacement on creatinine，insulin-like growth factor Ⅰ，acidlabile Subanit，and vascular endothelial growth factor．Clin Chem，2004，50(1)：228-231.
24. Basu G，Mohapatra A．Interactions between thyroid disorders and kidney disease．Indian J Endocrinol Metab，2012，16(2)：2005-213.
25. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, etc. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 289:F672-F678.
26. Cadnapaphornchai MA, Kim YW, Gurevich AK, etc. Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins. J Am Soc Nephrol, 2003, 14:566-574.
27. Discala VA, Kinney MJ. Effects of myxedema on the renal diluting and concentrating mechanism. Am J Med, 1971, 50:325-335.
28. Vaamonde CA, Michael UF, Oster JR, etc. Impaired renal concentrating ability in hypothyroid man. Nephron, 1976, 17:382-395.
29. Marcos Morales M, Purchio Brucoli HC, Malnic G, etc. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. Mol Cell Biochem, 1996, 154(1):17-21.
30. Carrero JJ， Qureshi AR， Axelsson J， etc． Clinical and biochemical implications of low thyroidhormone levels (total and freeforms) in euthyroid patients with chronic kidney disease．Journal of Internal Medicine，2007，262(6)：690-701.
31. Basu G，Mohapatra A．Interactions between thyroid disorders and kidney disease．Indian J Endocrinol Metab，2012，16(2)：205-213.
32. Basu G，Mohapatra A．Interactions between thyroid disorders and kidney disease．Indian J Endocrinol Metab，2012，16(2)：205-213.
33. Bernet VJ. Reversible renal insufficiency attributable to thyroid hormone withdrawal in a patient with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract, 2004, 10:339-344.
34. Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT, Massry SG. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. Am J Nephrol, 1982, 2:70-76.
35. Junglee NA, Scanlon MF, Rees DA. Increasing thyroxine requirements in primary hypothyroidism: Don’t forget the urinalysis! J Postgrad Med, 2006, 52:201-203.
36. Liu H, YanW, Xu G. Thyroid hormone replacement for nephrotic syndrome patients with euthyroid sick syndrome: a meta-analysis. Ren Fail, 2014, 9:1360-1365.
37. 曹凤林，毕铮铮，谷光宇，等．原发性肾病综合征相关性假性甲状腺功能减退症．天津医科大学学报，2008，14(3)：303-305．
38. Guo QY, Zhu QJ, Liu YF, etc. Steroids combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. Pediatr Nephrol, 2014,6:1033-1038.
39. Liu H, YanW, Xu G. Thyroid hormone replacement for nephrotic syndrome patients with euthyroid sick syndrome: a meta-analysis. Ren Fail, 2014, 9:1360-1365.
40. Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 1999,3: 209-211.
41. Vachvanichsanong P, Mitarnun W, Tungsinmunkong K, etc. Congenital and infantile nephrotic syndrome in Thai infants. Clin Pediatr, 2005, 2:169-174.
42. Muranjan MN, Kher AS, Nadkarni UB, etc. Congenital nephrotic syndrome with clinical hypothyroidism. Indian J Pediatr, 1995, 2:233-235.
43. Mattoo TK. Hypothyroidism in infants with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 1994, 6:657-659.
44. Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, etc. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. Pediatr Nephrol, 1995,1:87-93.
45. 何晓峰，程黎明，刘晓城.肾病综合征患者血清甲状腺激素水平临床观察.诊断学理论与实践,2008，7（6）：645-648.
46. 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 甲状腺疾病诊治指南—甲状腺功能减退症. 中华内科杂志，2007，46（11）：967-971.
47. Pedro Iglesias, María Auxiliadora Bajo, Rafael Selgas, etc. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18:131-144.
48. 郑菊映．PNS患儿血甲状腺激素水平与糖皮质激素受体的关系[J]．国外医学：儿科学分册，1998，25(6)：3l0．3ll.
49. 俞蕾，甘林先，王飞燕，等．儿童原发性肾病综合征的甲状腺功能变化．中国医师进修杂志，2014，37( 27)：10-12．
50. 张广梅.肾病综合征患者促甲状腺激素异常分析.临床肾脏病杂志，2013,13（2）：81-82.
51. Hareeshababu Karethimmaiah1, Vijaya Sarathi. Nephrotic Syndrome Increases the Need for Levothyroxine Replacement in Patients with Hypothyroidism.Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 Dec, Vol-10(12): OC10-OC12.
52. K. Kapoor. A. Saha. Should all nephrotics with thyroid dysfunction be treated with levothyroxine? Pediatr Nephrol , 2014, 29:2247.