



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.022

· 继续教育园地 ·

# 甲状腺激素与肾脏病理生理在肾脏疾病中的作用

黄钰

**[摘要]** 甲状腺激素(TH)是维持机体功能活动的基础性激素,几乎作用于机体所有组织,其调节机体的新陈代谢和生长发育是多方面的。TH 通过直接或间接作用影响肾脏的生长发育、肾小球滤过率、水和电解质平衡等,肾脏疾病时 TH 的合成、分泌、代谢和清除等过程也会受到影响,了解 TH 水平的变化和肾脏疾病之间的相互关系对肾脏疾病的诊治有重要临床意义。

**[关键词]** 甲状腺激素; 肾脏疾病; 甲状腺功能减退

**[中图分类号]** R334.1 + ,R335.2 + **[文献标识码]** A

甲状腺激素(TH)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平衡等过程中起着重要作用。肾脏疾病也可导致 TH 水平出现不同程度的变化。深入了解 TH 水平变化在肾脏疾病中的发生机制可为疾病的治疗提供理论依据。本文对 TH 与肾脏病理生理及在肾脏疾病中的作用进行综述。

作者单位:543000,广西壮族自治区梧州市人民医院肾内科

结肠炎、蜂窝织炎和轻度免疫缺陷,表现为复发性肺部感染和缺乏循环抗体,两人在多个场合测试自身抗体均为阴性。

部分周期性发热患者可合并淀粉样变性<sup>[5]</sup>,此例患者复查了肾活检标本,并进行胃肠黏膜组织病理检查,未发现淀粉样变性。由于取材的不确定性,不能排除患者是否存在组织淀粉样变性。本例患者在妊娠期间没有应用任何药物,疾病似乎停止活动,没有任何发热及其他相关不适,且 IgA 肾病处于稳定期,最终顺产一男婴。目前有文献报道家族性地中海发热(FMF)和周期性发热、口腔溃疡、咽炎、颈部淋巴结炎综合征(PFAPA)患者在妊娠后可能会出现疾病的缓解,推测家族性地中海发热缓解可能由于妊娠期激素的变化而引起症状缓解,进而推测 PFAPA 综合征是一种辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 型免疫疾病,可能由于妊娠引起的 Th1 至 Th2 移位而得到改善<sup>[6-7]</sup>。而目前 APLAID 合并妊娠患者的报道尚少,自身炎症与妊娠的关系是一个值得研究的课题。

大部分自身炎症性疾病都与 IL-1、IL-6 等过度产生有关,随着抗 IL-1 药物的引入,自身炎症性疾病的治疗已经变得更加有效,目前临床上 3 种可用的抗 IL-1 药物为阿那白滞素、利洛那塞(rilonacept)和卡那单抗(canakinumab),部分 CAPS 患者若 IL-1 阻滞剂无效,可试用 IL-6 受体阻滞剂<sup>[8]</sup>。另外,患者发热初期无其他伴随症状,但随着疾病的迁延和反复,最终出现呼吸、消化系统、血管等多系统损害,提示在未经有效治疗情况下,APLAID 的预后并不理想。

总之,对于不明原因发热患者,需考虑自身炎症性疾病,基

## 一、TH 的合成、分泌及代谢

### 1. TH 的合成、分泌

TH 在甲状腺滤泡内合成,受促甲状腺激素(TSH)的调控。TH 合成后由滤泡细胞将三碘甲腺原氨酸(T<sub>3</sub>)、甲状腺素(T<sub>4</sub>)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(TBG)、甲状腺素转运蛋白(TTR)和白蛋白。TH 与蛋

因检测为一种有效的检查手段。自身炎症性疾病作为不明原因发热中的一大类,目前存在有效的治疗方法,我们需要对这类疾病早期警觉。同时自身炎症性疾病与 IgA 肾病及妊娠的关系是值得进一步研究的领域。

## 参 考 文 献

- [1] Boisson B, Quartier P, Casanova JL. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 32: 90-105.
- [2] Zhou Q, Lee GS, Brady J, et al. A Hyperomorphic Missense Mutation in PLCG2, Encoding Phospholipase Cγ2, Causes a Dominantly Inherited Autoinflammatory Disease with Immunodeficiency[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(4): 713-720.
- [3] Walliser C, Wist M, Hermkes E, et al. Functional characterization of phospholipase C-γ2 mutant protein causing both somatic ibrutinib resistance and a germline monogenic autoinflammatory disorder[J]. Oncotarget, 2018, 28, 9(76): 34357-34378.
- [4] Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, et al. Cold Urticaria, Immunodeficiency, and Autoimmunity Related to PLCG2 Deletions[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 330-338.
- [5] Robinet G, Renaudineau E, Lamaison C, et al. Renal amyloidosis revealing a cryopyrin associated periodic syndrome[J]. Ann Pathol, 2018, 38(6): 401-406.
- [6] Kim KT, Jang HJ, Lee JE, et al. Familial Mediterranean Fever With Complete Symptomatic Remission During Pregnancy[J]. Intest Res, 2015, 13(3): 287-290.
- [7] Ota K, Kwak-Kim J, Takahashi T, et al. Pregnancy complicated with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) syndrome: a case report[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 207.

(收稿日期:2019-11-27)

(本文编辑:余晓曼)

白的结合在血液循环中形成 TH 的流动库,可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,同时防止 TH 通过肾小球滤过膜而被肾小球滤过,避免从尿液中过快丢失<sup>[1]</sup>。

## 2. TH 的代谢

TH 的降解部位为肾脏、肝脏等,其主要降解方式为脱碘。 $T_4$  在外周组织脱碘占 80%,其中的 45% 外环脱碘形成  $T_3$ ,另外的 55% 内环脱碘形成反  $T_3$  ( $rT_3$ )。 $T_4$  脱碘的结果由机体的状态决定,当 TH 的需要量增加时(如在寒冷环境下), $T_4$  脱碘转化为  $T_3$  多于  $rT_3$ ,而当在应激、饥饿、肝脏疾病、肾功能衰竭等情况下, $T_4$  转化为  $rT_3$  的比例增加。 $T_4$  的外周脱碘生成血液中 80% 的  $T_3$ 。约 15% 的  $T_4$  与  $T_3$  在与肝内葡萄糖醛酸或硫酸结合后灭活,并经胆汁排出,绝大部分在小肠内被细菌降解,由肠道排出;5% 的  $T_4$  与  $T_3$  在肝脏和肾脏内脱去氨基和羧基,分别形成四碘甲状腺乙酸和三碘甲状腺乙酸等随尿排泄<sup>[1]</sup>。

## 二、TH 与肾脏生理功能

### 1. TH 对肾脏生长发育的影响

TH 几乎作用于机体的所有组织,从多个方面调节机体的代谢和生长,是维持机体功能活动的基础性激素。在肾脏 TH 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 等<sup>[2]</sup> 研究发现,患先天性甲状腺功能减退(简称甲减)的儿童肾脏重量下降,肾脏和泌尿系统异常的发生率较高,包括肾脏发育异常、肾缺如、异位肾、肾盂积水、后尿道瓣膜和尿道下裂,进一步说明了 TH 的这一作用。

既往的动物实验结果发现,TH 影响大鼠生长发育过程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<sup>[3]</sup>。在新生大鼠中,甲减会使肾脏重量和体积减小,缩短肾小管直径和长度,在一定程度使肾小球体积缩小<sup>[4]</sup>。然而,经过 TH 替代治疗后这些改变可恢复。甲状腺功能亢进(简称甲亢)时,肾脏与躯体的体积比增加;而甲减时,该比值缩小<sup>[5]</sup>。在高甲状腺素水平动物中,肾脏与体重的比率可增加 30%<sup>[6]</sup>。但当严重甲亢时,增加的基础代谢率可导致蛋白质降解及肾脏萎缩。

TH 对肾脏体积变化影响的具体机制尚不清楚,Kobori 等<sup>[7]</sup> 研究结果发现,在高甲状腺水平大鼠中发现的肾脏肥大可被氯沙坦阻断,而尼卡地平则没有此作用,说明 TH 直接激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)可能是除血流动力学以外的另一影响肾脏大小的因素。TH 对肾小管功能的发育也起到重要作用。一项动物实验结果发现,TH 可影响钠-磷( $Na^+$ -Pi)协同转运体的成熟、活性和密度,增加  $Na^+$ -H<sup>+</sup> 交换体和钠-钾-腺嘌呤核苷三磷酸( $Na^+$ -K<sup>+</sup>-ATP)酶活性<sup>[8]</sup>。由上述可知,TH 在肾脏生长发育的各个方面均不可或缺。

### 2. TH 与肾小球滤过率(GFR)

肾脏是对 TH 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,尤其影响 GFR。甲减时 GFR 可下降,血清肌酐升高,相反,甲亢时 GFR 上升,血清肌酐降低<sup>[9-10]</sup>。

TH 对 GFR 的影响可分为间接作用和直接作用,甲亢时心脏搏出量增加,肾脏血流量增加,GFR 可增加 18% ~ 25%<sup>[11]</sup>。此外,甲亢可提高一氧化氮合成酶(NOS)合成一氧化氮的能力,导致肾脏内血管舒张,肾小球血流量增加,GFR 升高<sup>[12]</sup>。另外,甲亢时肾皮质区  $\beta$  能肾上腺素受体上调,RAAS 兴奋性增强<sup>[13]</sup>;  $T_3$  使肾素基因的表达增加;TH 使血浆肾素、血管紧张素 II 及血管紧张素转化酶的水平提高<sup>[14]</sup>,上述多种机制使 RAAS 的活性增强,从而扩张肾小球入球小动脉和收缩出球小动脉,造成肾小球内压增高,GFR 增加。甲减时心脏搏出量减少,导致肾血流量减少,肾脏血管舒张因子表达减少<sup>[15]</sup>;肾皮质  $\beta$  肾上腺素受体减少,血浆肾素、血管紧张素水平减低,RAAS 活性降低等均导致肾脏 GFR 减低。有研究结果表明,55% 以上的甲减患者伴有不同程度的肾脏 GFR 降低<sup>[11]</sup>。另外,甲减还可使肾小球的结构出现病理性改变,如肾小球的基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进一步减少<sup>[16]</sup>,从而导致 GFR 降低,血清肌酐上升。

### 3. TH 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调节电解质的平衡,而 TH 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。甲减与动物和人类的尿液浓缩功能受损有关。一项动物实验结果发现,在甲减大鼠中,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<sup>+</sup>-ATP 酶减少有关;此外,大鼠短期的甲减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<sup>[17]</sup>。在这些大鼠中,中度甲减大鼠的最大尿液浓缩能力下降可被 TH 替代治疗很快逆转。另一方面,长期甲减的大鼠由于抗利尿激素的非渗透性释放,导致其在水负荷时尿的稀释能力受损<sup>[18]</sup>,这一缺陷可通过抗利尿激素受体拮抗剂逆转。以上均说明 TH 在肾脏对水分重吸收方面产生影响。此外,有动物实验结果发现,甲减大鼠的近端和远端肾小管碳酸氢盐重吸收率下降<sup>[19]</sup>,说明 TH 在肾脏调节酸碱平衡方面的作用不容忽视。

### 4. 肾脏疾病对 TH 的影响

慢性肾脏病(CKD)导致 TH 水平异常主要是通过影响下丘脑-垂体-甲状腺轴和 TH 的代谢来实现<sup>[20]</sup>。低  $T_3$  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,其发生机制可能包括以下方面:(1)慢性代谢性酸中毒及炎症因子如 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-2、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)等影响致 5'-脱碘酶活性受抑,使得外周组织中的  $T_4$  向  $T_3$  转化减少<sup>[21]</sup>;  $T_4$  的内环脱碘酶被激活,使得  $T_4$  转化为生理活性低的  $rT_3$  增加;(2)下丘脑-垂体-甲状腺轴功能紊乱<sup>[16]</sup>;(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)<sup>[16]</sup>。急性肾损伤患者可能出现甲状腺功能正常的病态综合征(NTI),但  $rT_3$  水平没有升高<sup>[22]</sup>。

绝大部分血液循环中的总三碘甲状腺原氨酸( $TT_3$ )、总甲状腺素( $TT_4$ )与蛋白质结合,小部分呈游离状态,二者相互转化,

维持动态平衡。在生理情况下,  $TT_4$  代谢产生的  $TT_3$  是体内  $TT_3$  的主要来源。在正常情况下, 结合后的  $TT_3$ 、 $TT_4$  由于分子量大, 不易从肾脏滤过, 但当发生肾病综合征时, 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 TBG, 与其所结合的 TH 也一起从尿液中丢失, 从而导致血清  $TT_3$ 、 $TT_4$  下降, 这些患者发生的 TH 下降是继发于大量蛋白质从尿中丢失, 而非甲状腺本身病变造成。甲状腺可通过增加游离部分的 TH 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减。在接受 TH 替代治疗的患者中, 大量蛋白尿使 TH 的需求量增加以维持正常的甲状腺功能<sup>[23]</sup>。TH 水平随大量蛋白尿的出现而下降, 可能提示肾病综合征患者中两者间存在相关性, 但何晓峰等<sup>[24]</sup>的研究结果发现, 肾病综合征患者血清 TH 水平与 24 h 尿蛋白定量间并无相关性。

### 三、肾脏疾病合并甲减的替代治疗问题

多数肾病综合征患者合并有不同程度的甲减<sup>[25]</sup>, 不同学者对于是否需要行 TH 替代治疗存在争议, 但其中大多数学者倾向于积极治疗, 认为对伴有明显甲减的肾病综合征患者行 TH 替代治疗有助于其病情缓解。Hareeshababu 等<sup>[26]</sup>研究结果发现, 随着肾病综合征的病情进展, 行 TH 替代治疗成年甲减患者的左旋甲状腺素需求量增加, 同时对病情缓解有获益。何晓峰等<sup>[24]</sup>对肾病综合征合并甲减的替代治疗进行研究, 认为, 短期内病情能缓解的肾病综合征患者, 血清 TH 可随白蛋白的回升而自行恢复, 无需补充; 对于肾病综合征继发的甲减, 补充甲状腺片的剂量应小于原发性甲减, 但是否能缩短肾病综合征发病至缓解的病程还有待进一步研究以证实。

CKD 是一种高分解代谢状态, CKD 患者中的甲减和低  $T_3$  可能是一种旨在降低疾病能量需求的适应机制, 但这一机制并未能使 CKD 患者的生存获益。TH 替代治疗可能产生相反的效果, 如低  $T_3$  给予 TH 替代治疗可能增加肌肉分解代谢, 导致负氮平衡。目前, 还没有关于 TH 替代治疗对 CKD 患者健康或生存影响的数据, 对于哪一类 CKD 患者及何时应接受 TH 替代治疗, 临床医生应平衡临床(或)亚临床甲减的可能表现和过度治疗的风险再决定是否需要进行替代治疗。

TH 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 TH 的靶器官及代谢器官之一, 当肾脏出现病变时, 不可避免地会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减, 目前多数学者仍主张积极行 TH 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、不良反应更小仍不明确。此外, 目前还没有关于 TH 替代治疗对 CKD 患者生存影响的数据, 对于哪一类 CKD 患者及何时应接受 TH 替代治疗尚不明确。这些问题还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[M]. 第八版. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 388-397.
- [2] Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, et al. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism[J]. J Pediatr, 2009, 154(2): 263-266.
- [3] Bentley AG, Madsen KM, Davis RG, et al. Response of the medullary thick ascending limb to hypothyroidism in the rat[J]. Am J Pathol, 1985, 120(2): 215-221.
- [4] Canavan JP, Holt J, Easton J, et al. Thyroid-induced changes in the growth of the liver, kidney, and diaphragm of neonatal rats[J]. J Cell Physiol, 1994, 161(1): 49-54.
- [5] Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154(2): 197-212.
- [6] Wang W, Li C, Summer SN, et al. Polyuria of thyrotoxicosis: downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion[J]. Kidney Int, 2007, 72(9): 1088-1094.
- [7] Kobori H, Hayashi M, Saruta T. Thyroid hormone stimulates renin gene expression through the thyroid hormone response element[J]. Hypertension, 2001, 37(1): 99-104.
- [8] Nakhoul F, Thompson CB, McDonough AA. Developmental change in Na, K-ATPase alpha and beta expression in normal and hypothyroid rat renal cortex[J]. Am J Nephrol, 2000, 20(3): 225-231.
- [9] Kimmel M, Braun N, Alscher MD. Influence of Thyroid Function on Different Kidney Function Tests[J]. Kidney Blood Press Res, 2012, 35(1): 9-17.
- [10] Periklis D, Konstantina T, Georgios AV, et al. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease[J]. Int J Artif Organs, 2014, 37(1): 1-12.
- [11] den Hollander JG, Vulkman RW, Mantel MJ, et al. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(4): 423-427.
- [12] Quesada A, Sainz J, Wangenstein R, et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats[J]. Eur J Endocrinol, 2002, 147(1): 117-122.
- [13] Haro JM, Sabio JM, Vargas F. Renal beta-adrenoceptors in thyroxine-treated rats[J]. J Endocrinol Invest, 1992, 15(8): 605-608.
- [14] Asmeh BJ, Wan Nazaimoon WM, Norazmi K, et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases[J]. Horm Metab Res, 1997, 29(1): 580-583.
- [15] Schmid C, Brandle M, Zwimpfer C, et al. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor[J]. Clin Chem, 2004, 50(1): 228-231.
- [16] Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(2): 205-213.
- [17] Cadnapaphornchai MA, Kim YW, Gurevich AK, et al. Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(3): 566-574.
- [18] Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, et al. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 289(4): F672-F678.
- [19] Marcos MM, Purchio BHC, Malnic G, et al. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification[J]. Mol Cell Biochem, 1996, 154(1): 17-21.
- [20] 祝小东, 马迎春. 慢性肾脏病患者亚临床甲状腺功能异常的研究[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 271-272.
- [21] Carro JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease[J]. J Intern Med, 2007, 262(6): 690-701.
- [22] Bernet VJ. Reversible renal insufficiency attributable to thyroid hormone withdrawal in a patient with type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr Pract, 2004, 10(4): 339-344.
- [23] Liu H, Yan W, Xu G. Thyroid hormone replacement for nephrotic syndrome patients with euthyroid sick syndrome: a meta-analysis[J]. Ren Fail, 2014, 36(9): 1360-1365.
- [24] 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[J]. 诊断学理论与实践, 2008, 7(6): 645-648.
- [25] 张一婷, 李明, 雷洁, 等. 原发性肾病综合征合并亚临床甲状腺功能减退症患者的临床特点分析[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(11): 758-760.
- [26] Hareeshababu K, Vijaya S. Nephrotic Syndrome Increases the Need for Levothyroxine Replacement in Patients with Hypothyroidism[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(12): 10-12.

(收稿日期: 2019-12-22)

(本文编辑: 余晓曼)