

甲状腺疾病专题

· 综述 ·

碘治疗 Graves 病的研究进展

苏亚峰 相萍萍 陈国芳 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区, 江苏省中医药研究院
210028

通信作者: 刘超, Email: liuchao@nfmcn.com

【摘要】 Graves 病的主要治疗方法包括抗甲状腺药物(ATD)、¹³¹I、手术等,但存在缓解率低、复发率高、长期疗效不满意等诸多问题。近来研究显示,高碘制剂治疗 Graves 病可以快速控制甲状腺激素,缓解甲状腺功能亢进症,且联合 ATD 时能够发挥减毒增效的作用,提示碘制剂可能在 Graves 病的治疗中扮演更重要的角色。但目前各项研究的样本量较小,覆盖的国家、地区局限,碘营养状况单一,碘制剂的应用剂量及疗程不一,仍需更多高质量的研究进一步明确碘制剂治疗 Graves 病的有效性与安全性。

【关键词】 Graves 病;碘;有效性;安全性

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.005

Research progress of iodine in treating Graves' disease Su Yafeng, Xiang Pingping, Chen Guofang, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfmcn.com

【Abstract】 Main treatment of Graves' disease includes anti-thyroid drugs (ATD), ¹³¹I therapy and surgery, but each method remains many shortcomings such as low remission and high recurrence rate, unsatisfactory long-term efficacy, etc. Recently, the research on the treatment of Graves' disease has shown that iodine can quickly control thyroid hormones and relieve hyperthyroidism. And combined with ATD may reduce ATD's toxicity and enhance efficacy. It suggests that iodine may play a more important role in the treatment of Graves' disease. However, at present, the sample size of each study is small, the coverage of countries and regions are limited, the nutritional status of iodine is monotonous, and the application of iodine preparation has different dose and period of treatment. There is still a need for more high-quality research to further clarify the effectiveness and safety of iodine in the treatment of Graves' disease.

【Key words】 Graves' disease; Iodine; Efficacy; Safety

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.005

甲状腺功能亢进症(甲亢)是临床常见的自身免疫性甲状腺疾病。我国甲亢患病率约为 1%,亚临床甲亢的患病率为 2.6%,两者合计为 3.7%^[1]。其中,Graves 病是甲亢最常见的类型,约占甲亢类型的 85%^[2]。

目前,针对甲亢的治疗方式主要有以下 3 种:抗甲状腺药物(ATD)、¹³¹I 治疗、手术治疗,但治疗效果并不理想。其中 ATD 治疗病程长,一般 1~1.5 年,复发率高达 50%~60%,且常见肝功能损害、血细胞减少、皮疹瘙痒等不良反应。而¹³¹I 治疗常导致永久性甲状腺功能减退症,或者诱发突眼加重,目

前仍非我国治疗甲亢的首选。手术治疗也有喉返神经损伤及甲状旁腺功能减退症等多种并发症,更不易被广大甲亢患者所接受^[3]。基于目前现代医学对 Graves 病治疗的缺陷,寻求更有效的治疗方法迫在眉睫。

近年来,碘制剂治疗 Graves 病获得显著疗效,引起了国际上的广泛关注。碘制剂用于甲亢的治疗可以追溯到 19 世纪中期,有学者发现,稳定的碘化物能够为甲亢患者带来临床获益^[4]。20 世纪 30 年代,Thompson 等^[5]给予甲亢患者 6 mg/d 无机碘治疗,结果显示,64% 的轻度病例和 10% 的重度病例

在给药后取得了令人满意的效果。但与此同时,也有报道显示,碘过量可能会导致其他不良的甲状腺相关并发症,如碘甲状腺肿、碘化物诱导的甲状腺功能减退症和亚急性甲状腺炎等^[6-7]。甲状腺激素的合成起始于碘的有机化,过量的碘可以导致碘的有机化过程受到抑制,即所谓的碘阻断效应(Wolff-Chaikoff 效应),其机制可能是过量的碘与过氧化物酶的活性基结合,形成碘缩氨酸(Iodine peptide),使其无法与酪氨酸结合而阻断碘的有机化过程,从而减少甲状腺激素的合成。Wolff-Chaikoff 效应可以在碘过量时有效地抑制碘化反应,从而防止甲状腺合成过量的甲状腺激素。然而这种碘阻断效应仅持续数天,随后机体通过抑制活性钠/碘同向转运体(NIS)的生成,恢复碘的有机化过程,继续产生大量的甲状腺激素,出现所谓的“脱逸”现象,从而加重甲亢的症状^[8-10]。故在甲亢的治疗中,避免高碘一直是公认的理念。然而,近期的几项研究表明,高碘制剂与 ATD 短期联合治疗 Graves 病,既可减少后者的用量,减轻不良反应,又可使甲状腺功能快速达标,甚至有助于降低复发率。这对传统观念提出了重要挑战,成为甲亢领域的研究热点。

1 碘治疗 Graves 病的剂型

碘的形式主要为有机碘和无机碘,使用有机碘治疗 Graves 病的临床研究较少,仅有部分细胞和动物实验表明,有机碘同样能抑制甲状腺激素的合成,然而其作用效果弱于无机碘。临床上治疗 Graves 病的碘制剂主要以无机碘为主,应用的剂型主要是:卢戈氏液(Lugol's solution)、碘化钾片。

卢戈氏液是元素碘(5%)和碘化钾(10%)溶解在蒸馏水中的溶液。在短期内,卢戈氏液通过增加碘摄取和抑制甲状腺过氧化物酶来减少甲状腺激素,缓解甲亢症状,常联合 ATD 控制甲状腺危象。但与其恢复甲状腺功能的作用相比,更加吸引人们关注的是卢戈氏液能够减少甲状腺手术中的出血量^[11]。新近的美国甲状腺学会(ATA)指南建议在甲状腺切除术前 10 d,予卢戈氏液每次 5~7 滴,每天 3 次,约 100.5~140.7 mg 无机碘,可以显著减少术中出血^[12]。另外一种治疗 Graves 病的碘制剂是碘化钾,根据目前为数不多的临床研究,碘化钾治疗 Graves 病的剂量和疗程各不相同,但总体来说,剂量以 50 mg/d 为主,约含无机碘 38.5 mg,而疗程则 1 个月至数年不等。

2 碘制剂治疗 Graves 病的有效性

2.1 短期有效性 2014 年,日本团队开展了一项

单中心研究,将初诊断、未用药治疗的轻度 Graves 病患者分为两组,一组予甲硫咪唑(14 ± 8) mg/d,另一组予碘化钾(53.6 ± 11.7) mg/d 进行为期 1 年的治疗。结果显示,20 例接受碘化钾单药治疗患者中有 17 例甲状腺功能恢复正常,而接受甲硫咪唑单药治疗的 20 例患者中有 19 例甲状腺功能恢复正常。在实现恢复甲状腺功能的主要结局方面,两组差异无统计学意义($P=0.605$)。接受碘化钾和甲硫咪唑治疗的患者,1 年内促甲状腺激素(TSH)水平逐渐升高,FT₃、FT₄、TSH 受体抗体(TRAbs)水平逐渐下降,两组间差异无统计学意义。表明碘化钾能够治疗轻度 Graves 病,降低 TRAb 水平,可能成为轻度 Graves 病患者初始药物治疗的新选择^[13]。同年,日本学者 Okamura 等^[14]的研究中,44 例因 ATD 不良反应且拒绝¹³¹I 治疗的 Graves 病患者,接受碘化钾治疗。碘化钾从 13~39 mg 起始,当未获得正常甲状腺功能时,逐渐增加碘化钾至 100~750 mg,结果其中 29 例对碘化钾治疗反应较好。29 例中有 18 例患者在治疗 2 个月内甲状腺功能恢复正常,另有 5 例患者血清 FT₄ 水平恢复正常,FT₃ 保持高水平(5.3 个月)。提示接受 ATD 治疗后出现不良反应的 Graves 病患者,可尝试应用碘制剂,可能获得一定的治疗作用。

碘制剂与 ATD 治疗 Graves 病的作用机制不同,两者联合可形成优化的治疗方案^[15]。Takata 等^[16]将 134 例 Graves 病患者随机分为 30 mg 组,甲硫咪唑 30 mg + 碘化钾 50 mg 组,甲硫咪唑 15 mg 组和甲硫咪唑 15 mg + 碘化钾 50 mg 组。治疗 2 周后,4 组中 FT₄ 水平恢复正常的比例分别为 29%、59%、27%、54% ($P < 0.05$)。表明联合治疗较甲硫咪唑单药治疗可以更快降低甲状腺激素水平。Sato 等^[15]研究发现,中、重度 Graves 病患者接受每天甲硫咪唑 30 mg 或甲硫咪唑 15 mg + 碘化钾 50 mg 治疗,30 d 后,联合组甲状腺功能达标率为 46.9%,明显高于甲硫咪唑组的 20.5% ($P=0.0004$),而在治疗的 60 d 和 90 d,两组达标率没有显著差异,提示对于中、重度 Graves 病患者,联合碘制剂治疗可以更快恢复甲状腺功能、减少 ATD 的剂量。

2.2 长期有效性 Uchida 等^[13]研究显示,在 1 年的长期随访中,两组[甲硫咪唑(14 ± 8) mg/d 组和碘化钾(53.6 ± 11.7) mg/d 组]中最终停用甲硫咪唑或碘化钾的患者分别为 8 人和 3 人(40% 比 15%)。表明在轻度 Graves 病的治疗中,碘制剂的长期缓解率低于甲硫咪唑。Okamura 等^[14]的长期随访

中, FT_4 水平恢复正常的 29 例患者在碘化钾治疗 7.4 (1.9 ~ 23.0) 年后, 有 17 例最终缓解。另外, 12 例患者未缓解, 其中有 6 例患者继续碘化钾治疗维持正常甲状腺功能 19.5 (11.5 ~ 20.0) 年, 6 例患者最终停用碘化钾, 改为放射性碘或手术治疗。

Takata 等^[16]的研究中, 经过 4 ~ 5 年的长期随访, 4 组 (甲巯咪唑 30 mg 组, 甲巯咪唑 30 mg + 碘化钾 50 mg 组, 甲巯咪唑 15 mg 组和甲巯咪唑 15 mg + 碘化钾 50 mg 组) 的缓解率分别为 34%、44%、33% 和 51%, 联合治疗组缓解率更高。表明 Graves 病的治疗中, 联合碘制剂的长期疗效优于甲巯咪唑单药治疗。Sato 等^[15]的研究对中、重度 Graves 病患者进行了为期 2.6 ~ 59.5 个月 (中位数 47.8 个月) 的随访, 两组 (甲巯咪唑 30 mg 和甲巯咪唑 15 mg + 碘化钾 50 mg) 的缓解率分别为 15.4%、20.5%, 差异无统计学意义。表明在中、重度 Graves 病的治疗中, 小剂量 ATD 联合碘制剂的作用不逊于大剂量 ATD。

2.3 特殊人群的治疗 妊娠期 Graves 病患者的治疗, 一直是备受争议的热点。2015 年, 日本学者 Yoshihara 等^[17]的研究中, 予 283 例妊娠早期 (妊娠前 3 个月) 的 Graves 病女性碘化钾 10 ~ 30 mg/d, 3 个月后碘化钾组中的 64 例改为甲巯咪唑, 65 例继续服用碘化钾直到分娩, 其余 127 例甲状腺功能正常, 妊娠期间停碘化钾。结果显示, 在妊娠前 3 个月用碘化钾替换甲巯咪唑治疗后, 碘化钾组和甲巯咪唑组在围产期胎儿死亡率或流产率方面无显著差异。而碘化钾组与甲巯咪唑组新生儿重度先天性畸形的发生率分别为 4/260、47/1 134 (1.53% 比 4.14%), 碘化钾组先天性畸形的发生率明显低于甲巯咪唑组 ($P < 0.05$)。该研究显示, 碘制剂较甲巯咪唑减少了新生儿先天性畸形的发生率。尽管如此, 因缺乏更多高质量研究, ATA 发布的《2017 年妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》中明确指出, 此治疗方法不推荐用于除日本以外的其他地区, 除非有更多关于安全性、有效性的证据^[18]。故目前对于妊娠期 Graves 病患者的药物治疗, 仍然首选 ATD。

2014 年韩国的一项研究显示, 对于儿童 Graves 病患者, 在治疗前 3 d 给予卢戈氏液每天 3 次, 每次 0.25 ml (约含无机碘 25 mg) 联合 ATD 治疗, 3 d 后停用卢戈氏液。结果显示, 治疗 2 周后, 较 ATD 单药治疗, 联合组的 FT_4 水平显著降低 ($P < 0.05$), 但在治疗 8 周后, 两组在甲状腺功能恢复和甲状腺相关抗体降低方面没有显著差异^[19]。表明在儿童 Graves 病患者的治疗早期中, 短期联合碘制剂有助

于迅速降低甲状腺激素水平。

3 碘制剂治疗 Graves 病的安全性

尽管已有部分研究证实碘制剂用于 Graves 病患者疗效确切, 但对于临床工作者来说, 对药物安全性的关注并不亚于有效性。

3.1 短期安全性 Emerson 等^[20]报道, 大剂量的碘制剂所导致的脱逸现象常在治疗的第 1 周或第 2 周出现。Nagataki 等^[21]发现, 12 例 Graves 病患者接受无机碘 30 mg/d 治疗后临床症状改善, 但一半患者在治疗后 6 ~ 14 周复发。Uchida 等^[13]研究显示, 有 2 例分别在接受碘化钾治疗的第 12 周和第 14 周出现脱逸。

Takata 等^[16]应用碘化钾联合甲巯咪唑治疗 69 例 Graves 病患者, 在治疗的 16 个月内无 1 例出现甲状腺毒症加重或碘化钾的不良反应。Sato 等^[15]报道, 在中、重度 Graves 病的治疗中, 两组 (甲巯咪唑 30 mg 和甲巯咪唑 15 mg + 碘化钾 50 mg) 中不良反应的发生率分别为 14.7%、7.4%。不良反应主要为皮疹和瘙痒, 甲巯咪唑 30 mg 组的瘙痒和皮疹发生率显著高于联合组。Nakamura 等^[22]研究显示, 甲巯咪唑 15 mg 单药治疗的皮疹和瘙痒发生率为 6.6%。而 Sato 等^[15]的研究发现, 甲巯咪唑 15 mg 联合碘化钾 50 mg 治疗的患者, 皮疹和瘙痒发生率为 5.6%, 上述研究提示, 联合碘制剂可以降低甲巯咪唑不良反应的发生率。Sato 还在研究中观察到甲巯咪唑 30 mg 治疗的患者中有 2 例患者在治疗的第 14 天和第 57 天出现了粒细胞缺乏症, 在联合组治疗第 83 天, 有 1 例患者出现了无症状粒细胞增多症。两组均没有出现肝功能损伤。

3.2 长期安全性 至于碘化钾治疗的长期安全性方面, 有限的研究数据提示, 碘化钾并未增加远期不良反应。Uchida 等^[13]的研究中, 经过 1 年的随访, 甲巯咪唑组和碘化钾组中均未出现不良反应。Okamura 等^[14]研究显示, 44 例因 ATD 不良反应转而接受碘化钾治疗的患者中, 有 5 例出现甲状腺功能减退症, 但联合左甲状腺素后, 甲状腺功能恢复正常; 所有患者均未出现甲状腺毒症加剧, 眼病加重, 甲状腺体积增加或乳头状癌等并发症。Sato 等^[15]对中、重度 Graves 病患者进行了 2.6 ~ 59.5 个月 (中位数 47.8 个月) 的随访, 甲巯咪唑 15 mg + 碘化钾 50 mg 组在停止甲巯咪唑治疗的 1 年内, 有 2 例甲状腺毒症复发。

总而言之, 高碘制剂单独或联合 ATD 治疗 Graves 病对传统观念提出了重要挑战。以上数项研究表明, 碘制剂用于不同严重程度 Graves 病患者的

短期或长期治疗,安全、有效,甚至高碘制剂与 ATD 联合,还可以减少后者的用量,发挥减毒增效的作用。但是目前关于碘治疗 Graves 病的大部分数据来自日本,而日本的膳食结构中,碘的摄入量明显高于其他国家和地区^[23]。因此日本 Graves 病患者的治疗中,或可考虑给予高碘制剂。而在其他碘缺乏和碘不足的地区,高碘制剂能否用于 Graves 病患者,是否真正安全、有效?目前仍缺乏相关证据。并且关于大量碘制剂摄入后,可能出现脱逸的现象仍然存在争议,现有的研究无法了解碘制剂治疗后脱逸的发生率。此外,目前各项研究的样本量较小,覆盖的国家、地区局限,碘营养状况单一,碘制剂的应用剂量及疗程不一,故尚无法回答高碘制剂是否能够真正提高缓解率、降低复发率,是否有助于缩短疾病治疗疗程等问题,至于高碘制剂治疗 Graves 病的最佳剂量及治疗疗程,高碘制剂对甲状腺自身抗体水平有何影响?以及妊娠期能否应用高碘制剂等问题,仍需深入探索。期待未来能进行多地区、大样本的临床试验,进一步明确碘制剂治疗 Graves 病的有效性与安全性,为 Graves 病的治疗提供更多思路。

参 考 文 献

- [1] Shan Z, Chen L, Lian X, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: a cross-sectional study in 10 cities [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (8) : 1125-1130. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0613.
- [2] Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (12) : 4549-4558. DOI: 10. 1210/jc. 2012-2802.
- [3] 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. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46 (10) : 876-882. DOI: 10. 3760/j. issn: 0578-1426. 2007. 10. 035.
- [4] Astwood EB. Thyroid and antithyroid drugs. In: Goodman LS, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 3rd ed. New York: The Macmillan Company. 1965:1466-1503.
- [5] Thompson WO, Thompson PK, Brailey AG, et al. Prolonged treatment of exophthalmic goiter by iodine alone [J]. *Arch Intern Med*, 1930, (45) : 481-502.
- [6] Woeber KA. Iodine and thyroid disease [J]. *Med Clin North Am*, 1991, 75 (1) : 169-178.
- [7] Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, et al. Iodine-induced hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2001, 11 (5) : 501-510. DOI: 10. 1089/105072501300176462.
- [8] Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, et al. Effects of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42 (3) : 428-435.
- [9] Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein [J]. *Endocrinology*, 1999, 140 (8) : 3404-3410. DOI: 10. 1210/endo. 140. 8. 6893.
- [10] 徐韬,安家璇,胡俊峰. 高碘致甲状腺损伤的机制研究进展 [J]. 《国外医学(卫生学分册)》, 2003, 30 (6) : 337-342.
- [11] Calissendorff J, Falhammar H. Lugol's solution and other iodide preparations: perspectives and research directions in Graves' disease [J]. *Endocrine*, 2017, 58 (3) : 467-473. DOI: 10. 1007/s12020-017-1461-8.
- [12] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (10) : 1343-1421. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0229.
- [13] Uchida T, Goto H, Kasai T, et al. Therapeutic effectiveness of potassium iodine in drug-naïve patients with Graves' disease: a single-center experience [J]. *Endocrine*, 2014, 47 (2) : 506-511. DOI: 10. 1007/s12020-014-0171-8.
- [14] Okamura K, Sato K, Fujikawa M, et al. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (11) : 3995-4002. DOI: 10. 1210/jc. 2013-4466.
- [15] Sato S, Noh JY, Sato S, et al. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15 mg + inorganic iodine 38 mg/day and methimazole 30 mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism [J]. *Thyroid*, 2015, 25 (1) : 43-50. DOI: 10. 1089/thy. 2014. 0084.
- [16] Takata K, Amino N, Kubota S, et al. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72 (6) : 845-850. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2009. 03745. x.
- [17] Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al. Substituting potassium iodide for methimazole as the treatment for Graves' disease during the first trimester may reduce the incidence of congenital anomalies: a retrospective study at a single medical institution in Japan [J]. *Thyroid*, 2015, 25 (10) : 1155-1161. DOI: 10. 1089/thy. 2014. 0581.
- [18] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (3) : 315-389. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0457.
- [19] Jeong KU, Lee HS, Hwang JS. Effects of short-term potassium iodide treatment for thyrotoxicosis due to Graves' disease in children and adolescents [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19 (4) : 197-201. DOI: 10. 6065/apem. 2014. 19. 4. 197.
- [20] Emerson CH, Anderson AJ, Howard WJ, et al. Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodide treatment of hyperthyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975, 40 (1) : 33-36. DOI: 10. 1210/jcem-40-1-33.
- [21] Nagataki S, Shizume K, Nakao K. Effect of iodide on thyroidal iodine turnover in hyperthyroid subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970, 30 (4) : 469-478. DOI: 10. 1210/jcem-30-4-469.

(收稿日期:2018-05-13)

(本文编辑:刘欣)