

· 学术探讨 ·

## Graves 病不应“谈碘色变”

赖倚文<sup>1</sup> 高天舒<sup>1,2</sup>

**摘要** 富碘中药用于治疗瘰病超过 2 000 年,碘能通过减少甲状腺激素分泌和抑制碘的有机化迅速降低激素水平。碘脱逸与碘缺乏地区结节性甲状腺肿患者碘致甲状腺功能亢进症的报道使临床医生治疗 Graves 病“谈碘色变”。新近的临床研究结果显示碘治疗 Graves 病具有潜在优势,富碘中药是治疗 Graves 病可行的选择。

**关键词** Graves 病; 碘; 富碘中药

Iodine-rich Chinese Herbs, An Alternative Choice for Graves' Disease LAI Yi-wen<sup>1</sup> and GAO Tian-shu<sup>1,2</sup> 1 Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110847); 2 Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032)

**ABSTRACT** Iodine-rich Chinese herbs have been used for treating goiter over 2 000 years. Iodine acutely lowers thyroid hormone concentrations by reducing hormone secretion, and inhibits its own organification. However, reports of escape from these beneficial effects of iodine as well as reports of iodine-induced hyperthyroidism in patients with nodular goiter discouraged the use of iodine in Graves' disease. Recent studies have suggested a potential role for iodine in Graves' disease patients, iodine-rich Chinese herbs could be an alternative choice for Graves' disease.

**KEYWORDS** Graves' disease; iodine; iodine-rich Chinese herbs

Graves 病(Graves' disease, GD),是一种累及多系统的综合征,包括甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)的临床症状和体征、弥漫性甲状腺肿、特征性眼部表现和相对少见的特有皮肤病变。本病是常见的内分泌疾病,以中青年女性居多,中医学归属于“瘰气”、“气瘰”范畴<sup>[1]</sup>。富碘中药,即海藻、昆布、海带等碘含量丰富的中药,一直是治疗瘰病的常用有效药物。本课题组测定海藻、昆布、海带饮片中碘含量,证实其远高于其他瘰病治疗常用药<sup>[2,3]</sup>。丰富的碘含量使富碘中药治疗 GD 极具争议<sup>[4]</sup>。

### 1 富碘中药治疗 GD 的历史

本课题组前期研究古代瘰病用药规律,发现海藻、昆布、海带等富碘中药应用频次最高<sup>[5,6]</sup>,其他学者的

研究结果也与笔者研究结果相符<sup>[7-9]</sup>。尽管目前未见有关瘰气的用药规律研究,但是富碘中药仍然是治疗瘰气的常用药。如《外台秘要》<sup>[10]</sup>《圣济总录》<sup>[11]</sup>将瘰气与瘰病、五瘰并列论述,应用方药仍然以海藻、昆布为主。《丹溪心法》<sup>[12]</sup>论治瘰气:“先须断浓味,用海藻一两二钱,黄连一两,上为末”。

尽管现代有部分医家对应用富碘中药治疗 GD 存在疑议<sup>[13]</sup>,部分学者认为中药碘与碘化物相同,富碘中药即使合乎辨证亦有弊无利,或引发病情反跳无法控制,故而主张仅能在甲状腺肿为主的轻度患者或甲亢危象患者治疗中短期应用,常规治疗以低碘含量或不含碘中药为主<sup>[14-17]</sup>。但有更多的学者主张坚持应用且疗效颇佳<sup>[18-23]</sup>。国家已公开专利中治疗甲亢的中药中,海藻、昆布出现频次分别居于第 4、6 位<sup>[24]</sup>。

### 2 现代医学应用碘剂治疗 GD 的历史

碘剂治疗甲亢有着悠久的历史。19 世纪末至 20 世纪初碘治疗 GD 获得广泛认可,Plummer HS 每天用 10~40 滴卢戈氏液(80~320 mg I/d)能有效治疗甲亢<sup>[25]</sup>;Thompson WO 等<sup>[26]</sup>采取每天口服 6 mg 碘治疗甲亢,64% 轻度甲亢与 10% 中度甲亢获

基金项目:辽宁省科学技术计划项目产业基地发展建设计划(No. 20142226035);辽宁省科学技术计划项目面上项目(No. 2015020390);辽宁中医药大学杏林学者青蓝工程项目

作者单位:1.辽宁中医药大学研究生学院(沈阳 110847);2.辽宁中医药大学附属医院内分泌科(沈阳 110032)

通讯作者:高天舒, Tel: 024-31961190, E-mail: gaotianshu67@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20181114.264

得满意效果。随后 Wolff-Chaikoff 效应被发现,即碘浓度超过  $2.5 \mu\text{mol/L}$  时,  $T_3$ 、 $T_4$  的合成会被明显抑制<sup>[27]</sup>。碘有机化抑制作用可以部分解释过量碘对 GD 的治疗效果<sup>[28,29]</sup>。

Wolff-Chaikoff 效应带来的抑制效果被证明是短暂的,碘脱逸以后甲亢的复发甚至加重<sup>[30]</sup>使碘剂的治疗效果受到质疑。碘治疗非毒性甲状腺肿致甲状腺毒症<sup>[31]</sup>、碘缺乏地区人群补碘并发碘致甲亢等证据相继被发现<sup>[32]</sup>,不可避免地给碘剂治疗 GD 带来阴影。同时抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)、放射性碘治疗(radioactive iodine, RAI)与手术等其他治疗方式却不断改良,故而不少医家将碘治疗 GD 视为畏途,甚至逢“亢”禁碘。

### 3 大剂量碘治疗 GD 的新证据

Okamura K 等<sup>[33]</sup>观察 204 例应用 ATD 不耐受的 GD 患者,其中 44 例患者改用大剂量(10 ~ 800 mg)碘化钾(KI)治疗。通过 8.6 ~ 28.4 年的随访观察,24 例患者(54.5%)病情得到缓解,其中 17 例患者仅口服 KI,7 例患者联合小剂量 ATD 病情缓解,以上患者均未发生明显不良反应,且单独应用 KI 的患者病情缓解后在随访期内无复发。Uchida T 等<sup>[34]</sup>比较未经治疗的 GD 患者分别应用 KI 与甲硫咪唑(methimazole, MMI)一年的疗效,结果显示 KI 在控制甲状腺功能的同时也能下调促甲状腺素受体抗体(thyrotropin-receptor antibodies, TRAb),疗效与 MMI 相似。Sato S 等<sup>[35]</sup>比较了应用 15 mg MMI 联合 38 mg 碘与 30 mg MMI 治疗中重度 GD 的疗效与安全性,结果表明两组缓解率无显著差异,联合碘剂组患者因 ATD 不良反应停药率显著低于单纯 MMI 组,且在给药后 30、60、90 天内 FT4 达标率优于单纯 MMI 组,其中 30 天与 60 天内达标率有统计学意义,提示小剂量 ATD 联合碘剂治疗 GD 效果优于单纯 ATD 治疗。Yoshihara A 等<sup>[36]</sup>比较了 KI 与 MMI 治疗妊娠 GD 的疗效与妊娠结局,结果显示与始终应用 MMI 相比,妊娠早期改为应用 KI 治疗 GD 可显著降低畸形发生率(1.53% vs. 4.14%),KI 组新生儿未发生甲状腺功能异常和甲状腺肿,妊娠 36 周之内 KI 组 FT4 高于 MMI 组,36 周后两组差异无统计学意义。提示至少在碘充足地区, GD 妊娠早期应用碘剂有更好的安全性,研究者认为碘治疗 GD 未出现碘脱逸的原因可能与其剂量有关。韩国研究发现在碘充足地区,过量碘摄入对 GD 的治疗结局并无影响,因此在碘充足地区,无论是 ATD 治疗过程中还是停药随访期间限制碘摄入未获益<sup>[37]</sup>。基于以上证据,2016 年 ATA

推荐 ATD 不耐受、接受过 RAI、手术禁忌或抵触手术的 GD 患者 KI 治疗可能获益,其中轻度 GD 或既往接受 RAI 的患者可能更适合 KI 治疗<sup>[38]</sup>。有研究发现碘对 GD 患者甲状腺激素的降低作用早于硫脲类药物 ATD,提示碘不仅能影响碘的有机化,还能抑制 cAMP 合成、甲状腺生长、血管生成、碘转运和偶联及分泌<sup>[39,40]</sup>,体外研究发现  $10 \mu\text{mol NaI}$  可以诱导甲状腺滤泡上皮细胞坏死<sup>[41]</sup>,是碘剂治疗 GD 可能的疗效机制。

### 4 富碘中药有望成为治疗 GD 新选择

ATD、手术、<sup>131</sup>I 是治疗 GD 的有效方法,但也存在粒细胞缺乏、肝损伤、喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退和甲状腺功能减退症等不良反应发生风险,且部分不良反应,如严重粒细胞缺乏是致命的。

笔者前期研究表明,无论在自身免疫甲状腺炎易感个体和非易感个体中,富碘中药治疗碘缺乏甲状腺肿均优于单纯碘过量,且能明显减轻碘补充过程中造成的氧化应激损伤<sup>[42,43]</sup>。富碘中药与碘过量在碘缺乏机体中有不同代谢途径<sup>[44]</sup>。海藻玉壶汤能显著降低甲亢大鼠血清  $TT_3$ 、 $TT_4$  水平<sup>[45]</sup>。此外,本课题组对 ATD 不耐受、抵触手术及 RAI 治疗或新诊断轻中度的 GD 患者单用较大剂量富碘中药或联合小剂量 ATD,取得良好疗效,且具有起效快、未见碘脱逸的特点。本课题组初步的临床研究结果及目前富碘中药治疗 GD 的文献报道均支持用富碘中药治疗 GD,但仍缺乏设计严谨的大样本多中心临床研究。

利益冲突:无。

### 参 考 文 献

- [1] 方药中,邓铁涛,李克光,等主编.实用中医内科学[M].上海:上海科学技术出版社,1997:493.
- [2] 崔鹏,高天舒.常用软坚散结中药及复方碘含量的测定[J].中华中医药学刊,2007,25(7):1396-1398.
- [3] 郑曲,高天舒.富碘中药碘含量的测定及影响因素分析[J].中国生化药物杂志,2014,34(7):171-173,176.
- [4] 崔鹏,高天舒,李贺.富碘中药治疗瘰疬的研究进展[J].中华中医药学刊,2007,25(10):2090-2092.
- [5] 李品.从中医古籍中探寻治疗瘰疬的组方规律[D].沈阳:辽宁中医药大学,2012.
- [6] 王彤瑞,高天舒.古代治瘰方剂用药规律探究及古今用药异同初探[J].中医药导报,2017,23(7):49-50,56.
- [7] 胡方林,陈大舜.古代文献治疗瘰疬方剂的用药规律[J].中医药学刊,2006,24(7):1270-1272.
- [8] 叶子.古代治疗瘰疬方剂规律的剖析及其在现代临床的运用分析[D].武汉:湖北中医药大学,2014.
- [9] 周玉,吕萌,王芷乔,等.基于中医传承辅助系统探讨瘰疬方剂组方规律[J].中医学报,2016,31(11):1758-1762.

- [10] 王焘. 外台秘要方 [M]. 北京: 华夏出版社, 1993: 354.
- [11] 赵佶. 圣济总录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 2110.
- [12] 朱震亨. 丹溪心法 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 92.
- [13] 潘文奎. 如何正确使用含碘中药治疗甲状腺机能亢进? [J]. 中医杂志, 1994, 35(12): 752.
- [14] 高洪春. 甲亢勿用海藻类药物 [J]. 四川中医, 1988, 7(7): 54.
- [15] 李常度, 李培丽. 含碘中药治疗甲状腺机能亢进症的利弊 [J]. 北京中医, 1991, 10(3): 46-47.
- [16] 王旭. 略论含碘中药在治疗“甲亢”中的运用 [J]. 江苏中医, 2000, 21(4): 35-36.
- [17] 徐蓉娟. 临床应用含碘中药治疗甲状腺疾病的思考 [J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(6): 1-3.
- [18] 瞿忠灿. 藻药散加味治疗甲亢 36 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2002, 23(3): 13.
- [19] 张振榆, 张伟. 消瘦汤治疗甲状腺机能亢进 100 例 [J]. 陕西中医, 2008, 29(3): 307-308.
- [20] 黄江荣, 黄蔚, 黄文惠. 黄祥武治疗甲状腺功能亢进症经验介绍 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(10): 80-81.
- [21] 刘丽娟, 黄仰模. 黄仰模教授中医治疗甲亢的经验 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(10): 1158-1159.
- [22] 王家元. 含碘中药治疗甲状腺功能亢进症的可行性探讨 [J]. 中医杂志, 1992, 33(9): 51.
- [23] 张宜默, 宋立群. 甲状腺功能亢进辨治验案 [J]. 中医药学报, 2006, 34(1): 42-43.
- [24] 柳长风, 刘洪毓, 苗晶因, 等. 国家已公开专利中治疗甲亢的中药用药规律探讨 [J]. 中医药信息, 2013, 30(2): 61-64.
- [25] Plummer HS, Boothby WM. Glandular therapy: the administration of thyroid preparations [J]. JAMA, 1924, 83(17): 1333-1335.
- [26] Thompson WO, Thompson PK, Brailey AG, et al. Prolonged treatment of exophthalmic goiter by iodine alone [J]. Arc Intern Med, 1930, (4): 481-502.
- [27] Wolff J, Chaikoff IL. The inhibitory action of iodide upon organic binding of iodine by the normal thyroid gland [J]. J Biol Chem, 1948, 172(2): 855-856.
- [28] Okamura K, Sato K, Fujishima M. Reversible or irreversible thyroid dysfunction in Hashimoto thyroiditis [M]. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers, 1993: 149-154.
- [29] Stewart RD, Murray IP. Effect of small doses of carrier iodide upon the organic binding of radioactive iodine by the human thyroid gland [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1967, 27(4): 500-508.
- [30] Astwood EB. Thyroid and antithyroid drugs [M]. 3rd ed. New York: The Macmillan Company, 1965: 1466-1503.
- [31] Vagenakis AG, Wang CA, Burger A, et al. Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston [J]. N Engl J Med, 1972, 287(11): 523.
- [32] Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology [J]. Thyroid, 1998, 8(1): 83.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Park SM, Cho YY, Joung JY, et al. Excessive iodine intake does not increase the recurrence rate of graves' disease after withdrawal of the antithyroid drug in an iodine-replete area [J]. Eur Thyroid J, 2015, 4(1): 36-42.
- [38] 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.
- [39] Nagataki S. Effect of excess quantities of iodide [M]. Washington DC: American Physiological Society, 1974: 329-344.
- [40] Taurog AM. Thyroid hormone synthesis: thyroid iodine metabolism [M]. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins, 2000: 61-85.
- [41] Many MC, Mestdagh C, van den Hove MF, et al. *In vitro* study of acute toxic effects of high iodide doses in human thyroid follicles [J]. Endocrinology, 1992, 131(2): 621.
- [42] 曲金桥. 富碘中药与碘过量对碘缺乏 NOD. H-2 ~ (h4) 小鼠甲状腺氧化应激的比较 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [43] 齐腾澈. 碘过量与海藻玉壶汤对碘缺乏机体甲状腺内氧化应激的比较研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.
- [44] 郑曲. 富碘复方瘦宁合剂治疗结节性甲状腺肿临床经验总结及实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015.
- [45] 时杨, 高天舒, 杨柳. 富碘中药复方对甲亢大鼠甲状腺功能和形态的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(9): 186-188.

(收稿: 2017-10-30 在线: 2019-01-03)

责任编辑: 汤静