

· 专家论坛 ·

碘营养与甲状腺功能亢进症: 共识与争议

邢渝敏 单忠艳

中国医科大学附属第一医院内分泌科 国家卫生健康委员会甲状腺疾病重点实验室,
沈阳 110001

通信作者: 单忠艳, Email: shanzhongyan@medmail.com.cn

【摘要】 碘是合成甲状腺激素的原料, 对维持正常的甲状腺功能具有重要作用。甲状腺功能亢进症(甲亢)是内分泌系统常见疾病之一。随着全民食盐加碘政策的实施, 碘对甲亢的影响逐渐引起关注。碘摄入量与甲亢的患病呈“U”型曲线, 碘摄入量可以影响临床甲亢的患病率, 对亚临床甲亢影响不明显。使用含碘药物胺碘酮和含碘造影剂也可导致甲状腺毒症, 需要监测易感人群的甲状腺功能。甲亢患者需要摄入适宜的碘, 限碘对甲亢无益。碘化钾治疗甲亢的安全性和有效性仍需更多临床试验证实。

【关键词】 甲状腺功能亢进症; 亚临床甲状腺功能亢进; 弥漫性毒性甲状腺肿; 碘营养

DOI: 10. 3760/cma.j.cn121383-20230508-05010

Iodine nutrition and hyperthyroidism: consensus and controversy Xing Yumin, Shan Zhongyan. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, NHK Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Disease, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Shan Zhongyan, Email: shanzhongyan@medmail.com.cn

【Abstract】 Iodine is the material for the synthesis of thyroid hormones and plays an important role in maintaining normal thyroid function. Hyperthyroidism is a common disease of endocrine system. With the implementation of the universal salt iodization policy, the effect of iodine on hyperthyroidism has gradually attracted attention. The iodine intake and prevalence of hyperthyroidism show a “U” shaped curve. Iodine nutrition can affect the prevalence of overt hyperthyroidism, but has no obvious effect on subclinical hyperthyroidism. Thyrotoxicosis can also be caused by the use of iodized drugs such as amiodarone and iodized contrast agents, requiring monitoring of thyroid function in susceptible individual. Patients with hyperthyroidism need to take appropriate iodine, and limiting iodine is not beneficial to hyperthyroidism. More clinical trials are needed to confirm the safety and efficacy of potassium iodine in the treatment of hyperthyroidism.

【Keywords】 Hyperthyroidism; Subclinical hyperthyroidism; Graves' disease; Iodine

DOI: 10. 3760/cma.j.cn121383-20230508-05010

甲状腺功能亢进症(甲亢)是指甲状腺合成、释放过多的甲状腺激素, 造成机体代谢亢进和交感神经兴奋, 引起心悸、出汗、进食增多和体重减轻等症状。临床甲亢是指血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平低或者检测不到, 而血清 T_4 (游离 T_4 或总 T_4)水平、血清 T_3 (游离 T_3 或总 T_3)水平或两者均高于参考范围。当TSH水平低或检测不到, T_4 和 T_3 水平均在参考范围内时, 则是亚临床甲亢。甲亢最常见的病因是弥漫性毒性甲状腺肿(Graves' disease, GD)。在碘充足地区, 70% ~

80%甲亢为GD, 而在缺碘地区, GD仅占甲亢的50%左右。

碘是一种微量营养素, 在维持正常甲状腺功能中起重要作用。随着碘强化食盐的应用和各种碘强化食品的出现, 世界范围内的碘营养状况有了极大的改善。我国在1996年推出全民食盐加碘政策, 2012年以来, 碘营养处于充足水平, 中位尿碘排泄量为100~199 $\mu\text{g/L}$ 。目前中国已经消除了碘缺乏病, 甲状腺疾病的患病率发生了明显变化。大量研究表明, 长期过量摄入碘会导致甲状腺功能减退症

(甲减)和甲状腺自身免疫异常,但是碘过量对甲亢的影响仍存在争议。本文将从碘与甲亢的流行病学、含碘药物诱导的甲状腺毒症(amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT)、甲亢患者碘摄入的需求以及甲亢患者的碘化钾治疗 4 个方面来讨论碘营养与甲亢之间存在的共识与争议。

1 碘对甲亢影响的流行病学研究

关于碘营养与甲亢的关系,国内外研究结论不一,影响因素主要包括基础碘营养状况和补碘后调查时间。澳大利亚塔斯马尼亚州低碘地区在进行补碘 3~5 年之后,甲亢的病例数明显增加,达到峰值,之后病例数自行回落到补碘前水平^[1]。丹麦一项对 AIT 患者补碘后的长期随访研究表明,强制面包和食盐中加碘成功地将丹麦中度缺碘人群中 AIT 的发病率降低了 33%^[2]。然而,Riis 等^[3]的研究结果发现,碘强化与患有甲亢和中度碘缺乏病史的老年人死亡率升高有关。该结果强调了谨慎补碘和监测碘强化的必要性。

中国一项研究对临界碘缺乏、轻度碘过量和重度碘过量 3 个地区甲状腺疾病完成了 5 年前瞻性随访。在 1991—1995 年未实施食盐加碘期间,3 个地区临床甲亢和 GD 的患病率之间没有显著差异,1996—1999 年实施食盐加碘政策之后 4 年内,碘缺乏地区甲亢的发病率显著增加,两个碘过量地区甲亢发病率无显著增加。之后在 2004 年 3 个地区 5 年随访结果表明,甲亢的患病率均未升高^[4-5]。与一些国外研究一致。

在中国实施食盐加碘政策 16 年,10 城市碘状况与甲状腺疾病横断面调查($n=15\,008$)结果显示,碘摄入超足量城市居民的甲状腺疾病患病率明显高于碘摄入充足城市,包括临床甲亢(1.1% 比 0.8%, $P=0.330$)和 GD(0.8% 比 0.5%, $P=0.019$),但是亚临床甲亢除外(0.8% 比 0.8%, $P=0.095$),这一结果在之前的研究中并未发现^[6]。另一项来自中国 31 省市更大规模($n=78\,470$)的横断面调查支持这一新发现。与适量碘人群相比,临床甲亢患病率在碘缺乏(0.86% 比 0.56%)和碘过量(1.22% 比 0.56%)时均增加,碘营养对亚临床甲亢的患病率没有影响,GD 的患病率在碘缺乏时明显增加(0.83% 比 0.46%),碘过量时未见升高^[7]。

2 含碘药物诱导的 AIT

虽然大多数人都能适应高碘负荷,但某些易感人群[如有甲状腺疾病和(或)甲状腺结节病史的患者]发生甲状腺功能异常的风险升高,而且可能发生在仅接触一次富含碘的物质后,这是源于公认的两个甲状腺生理机制:未能摆脱急性 Wolff-Chaikoff (导致甲减)和 Jod-Basedow 现象(导致甲亢)。因此,临床上应用含碘药物应警惕 AIT 的发生,对重点人群甲状腺功能进行监测。

2.1 胺碘酮 胺碘酮是目前有效的抗心律失常药物之一。该药是一种富含碘的化合物,每片 200 mg 含碘 75 mg。丹麦一项纳入 43 724 例首次接受胺碘酮治疗且既往无甲状腺疾病史和药物治疗史的受试者的研究表明,5%的受试者在 1 年随访时出现了甲状腺功能异常,并且在第 1 年内胺碘酮的累计剂量和随后 5 年的甲状腺功能异常发生率之间存在剂量反应关系^[8]。

胺碘酮诱导的 AIT 比较复杂,发生率 0.9%~10.0%。AIT 主要有两种形式。I 型 AIT 通常发生在甲状腺有异常的患者,是过量碘诱导的甲状腺激素合成和释放增多的结果。II 型 AIT 是一种破坏性甲状腺炎,通常发生在没有潜在甲状腺疾病的患者。II 型 AIT 在碘充足的地区更为普遍,是最常见的 AIT 形式。AIT 的诊断通常需要血清游离 T_4 和游离 T_3 水平升高,血清 TSH 水平降低,但是在罕见的和严重的非甲状腺疾病相关的 AIT 病例中,血清游离 T_3 水平可能正常。2018 年欧洲甲状腺协会(European Thyroid Association, ETA)发布胺碘酮相关甲状腺功能异常管理指南,指南推荐 I 型 AIT 患者可应用抗甲状腺药物(anti-thyroid drug, ATD)治疗,II 型 AIT 患者应用糖皮质激素治疗。对于一些难以区分 AIT 类型的患者,可以联合应用 ATD 和糖皮质激素^[9]。

需要注意的是,甲亢、心房颤动(房颤)和胺碘酮之间存在三角“链”关系:甲亢患者通常合并房颤,胺碘酮是长期维持房颤患者窦性心律的有效药物,但是长期胺碘酮治疗会导致 AIT。有鉴于此,国内外指南建议,罹患房颤的患者必须先测定甲状腺功能以排除甲亢,非甲亢房颤患者使用胺碘酮治疗,同时要定期监测甲状腺功能。对于甲亢患者,

甲亢得到控制,不用特殊抗心律失常药物房颤也可消失。如果需用抗心律失常药物,不建议选择含碘的抗心律失常药^[10]。

决奈达隆于 2009 年首次被美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗房颤,与胺碘酮相比,毒性作用降低,半衰期非常短,亲脂性较低,且缺乏碘成分,理论上对甲状腺功能的影响较小,是一种更安全、耐受性良好的药物。Perrone 等^[11]进行了一项前瞻性研究,结果表明对于 AIT 患者来说,决奈达隆可能是替代胺碘酮较好的短期治疗选择。目前关于决奈达隆改善 AIT 的长期临床研究有限,此药物是否可以长期替代胺碘酮改善患者房颤仍需更多试验来证明。

2.2 碘造影剂 用于计算机断层扫描(CT)、冠状动脉造影和其他放射手术的单剂量碘造影剂(iodinated contrast media, ICM)可含有高达 13 500 μg 游离碘和 15~60 g 的结合碘,这相当于每日推荐碘摄入量的数百倍。暴露于含碘造影剂后,碘在人体内的储存会持续增加数月,从而增加碘诱发甲状腺功能异常的风险。一项美国退伍军人健康管理系统的回顾性队列分析结果表明,碘造影剂暴露与甲状腺功能异常的风险增加相关[$OR=1.39$, 95% 可信区间(CI) 1.37~1.41],并且在所有类型的甲状腺功能异常(包括临床/亚临床甲亢/甲减)中都是如此。这提示在使用碘造影剂后监测甲状腺功能可能只对高危人群有益^[12]。一项关于使用碘造影剂与碘诱导 AIT 患病率的荟萃分析表明,暴露于碘造影剂后临床甲亢的总体估计患病率低^[13]。综上,使用碘造影剂后应针对高危人群进行甲状腺功能筛查,即使对存在可能的危险因素患者,预防性使用 ATD 也没有得到国内外指南的推荐^[10,14]。

3 甲亢患者碘摄入量

ATD 可以有效的、非破坏性的控制 GD 且不会引起永久性甲减,是 GD 首选的治疗方法。但是 ATD 的缺点是停药后复发率高,可达 50%~70%,ATD 治疗的高复发风险可能与 TSH 受体抗体水平高、甲状腺体积大有关。碘摄入量在 GD 复发中的作用也越来越受到关注,限制碘的摄入是否有助于提高 ATD 治疗的疗效和减少 GD 的复发仍存在争议。Huang 等^[15]进行了一项前瞻性随机对照研究,

405 例新诊断的 GD 患者停药 12 个月内,碘干预组总复发率为 35.5%,明显低于限碘组的 45.5%。因此,GD 患者 ATD 治疗期间严格限碘可能不利于 GD 的治疗。日本是一个高碘摄入量的国家,Hiraiwa 等^[16]在日本进行的一项前瞻性研究,观察 8 周,结果显示,限碘组尿碘水平明显下降,甲状腺激素和 TSH 受体抗体水平没有明显下降,说明在碘摄入量高的地区,甲亢患者限碘并没有增加甲亢的近期缓解率。因此,对于 GD 患者来说,限碘无益于甲亢的缓解,并且增加甲亢的复发率。

4 碘化钾治疗甲亢

4.1 有效性 碘化钾作为 GD 的治疗方法已经有几十年的历史,特别是在甲状腺危象期,与 ATD 联合应用于严重甲亢患者。Okamura 等^[17]的研究结果表明,2/3 发生 ATD 不良反应的甲亢患者应用碘化钾治疗有效。大剂量甲巯咪唑治疗 GD 在疗效方面有优势,但是剂量依赖性不良反应仍是临床上存在的问题。Sato 等^[18]的研究发现,中度至重度甲亢患者在早期治疗时,碘化钾联合甲巯咪唑可以减少大剂量甲巯咪唑治疗的不良反应,游离 T_4 早期降至正常水平的患者比例更高,提示伍用碘化钾治疗有益。

4.2 安全性 碘化钾治疗甲亢的安全性存在争议。服用碘化钾后,立即被排到尿液中,没有严重的不良反应。Okamura 等^[19]的研究表明,在接受 100 mg/d 剂量碘化钾治疗的 GD 患者中,16% 的患者对碘化钾耐药。在应用碘化钾后,游离 T_4 下降但是 TSH 受抑制的患者,可以观察到碘化钾逃逸。碘化钾耐药和逃逸患者可以继续使用碘化钾同时联合小剂量甲巯咪唑治疗或放射性碘治疗。也有文献报道了 11 例 GD 患者在应用碘化钾治疗的过程中出现无痛性甲状腺炎^[20]。

值得注意的是,基线碘摄入量可能会影响碘化钾的疗效,而报道碘化钾疗效的文章大多来自日本碘充足的地区。因此碘化钾在碘缺乏地区的疗效和不良反应需要更多临床试验证实。

5 小结

综上所述,碘缺乏和碘过量都是甲亢的危险因素,流行病学调查结果提示,当中位尿碘排泄量达到 100~299 $\mu\text{g/L}$ 时,机体处于最佳碘摄入水平。

碘缺乏越严重的地区,补碘后 3~5 年碘诱导的 AIT 发病率越高。无论是碘缺乏还是碘充足地区,均应增强居民对碘诱导 AIT 的认识,科学、合理地使用加碘食盐。胺碘酮和含碘造影剂等药物性碘也会导致 AIT。临床应注意监测高危人群的甲状腺功能。GD 患者可以正常摄入碘,限碘无益于甲亢的缓解,并增加甲亢的复发率。碘化钾治疗 GD 的有效性和安全性仍存在争议,需要更多长期的临床试验证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology [J]. *Thyroid*, 1998, 8 (1): 83-100. DOI: 10. 1089/thy. 1998. 8. 83.
- [2] Petersen M, Knudsen N, Carlé A, et al. Thyrotoxicosis after iodine fortification. A 21-year Danish population-based study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89 (3): 360-366. DOI: 10. 1111/cen. 13751.
- [3] Riis J, Andersen SL, Gade GV, et al. Raised mortality in old adults with a history of hyperthyroidism following iodine fortification [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96 (2): 255-262. DOI: 10. 1111/cen. 14627.
- [4] Yang F, Teng W, Shan Z, et al. Epidemiological survey on the relationship between different iodine intakes and the prevalence of hyperthyroidism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146 (5): 613-618. DOI: 10. 1530/eje. 0. 1460613.
- [5] Yang F, Shan Z, Teng X, et al. Chronic iodine excess does not increase the incidence of hyperthyroidism: a prospective community-based epidemiological survey in China [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156 (4): 403-408. DOI: 10. 1530/EJE-06-0651.
- [6] 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.
- [7] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (4): 568-579. DOI: 10. 1089/thy. 2019. 0067.
- [8] Ali SA, Ersbøll M, Vinding NE, et al. Incidence of thyroid dysfunction following initiation of amiodarone treatment in patients with and without heart failure: a nationwide cohort study [J]. *Europace*, 2023, 25 (2): 291-299. DOI: 10. 1093/europace/ euac217.
- [9] Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7 (2): 55-66. DOI: 10. 1159/000486957.
- [10] 中华医学会内分泌学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会核医学分会, 等. 中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38 (8): 700-748. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20220624-00404.
- [11] Perrone MA, Babu Dasari J, Intorcchia A, et al. Efficacy and safety of dronedarone in patients with amiodarone-induced hyperthyroidism: a clinical study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (23): 8502-8508. DOI: 10. 26355/eurrev_201812_16551.
- [12] Inoue K, Guo R, Lee ML, et al. Iodinated contrast administration and risks of thyroid dysfunction: a retrospective cohort analysis of the U. S. veterans health administration system [J]. *Thyroid*, 2023, 33 (2): 230-238. DOI: 10. 1089/thy. 2022. 0393.
- [13] Bervini S, Trelle S, Kopp P, et al. Prevalence of iodine-induced hyperthyroidism after administration of iodinated contrast during radiographic procedures: a systematic review and meta-analysis of the literature [J]. *Thyroid*, 2021, 31 (7): 1020-1029. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0459.
- [14] Bednarczyk T, Brix TH, Schima W, et al. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction [J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 10 (4): 269-284. DOI: 10. 1159/000517175.
- [15] Huang H, Shi Y, Liang B, et al. Optimal iodine supplementation during antithyroid drug therapy for Graves' disease is associated with lower recurrence rates than iodine restriction [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88 (3): 473-478. DOI: 10. 1111/cen. 13543.
- [16] Hiraiwa T, Ito M, Imagawa A, et al. Restriction of dietary iodine does not ameliorate the early effect of anti-thyroid drug therapy for Graves' disease in an area of excessive iodine intake [J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29 (4): 380-384. DOI: 10. 1007/BF03344113.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Okamura K, Sato K, Fujikawa M, et al. Iodide-sensitive Graves' hyperthyroidism and the strategy for resistant or escaped patients during potassium iodide treatment [J]. *Endocr J*, 2022, 69 (8): 983-997. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ21-0436.
- [20] Kamijo K. Clinical studies on potassium iodide-induced painless thyroiditis in 11 Graves' disease patients [J]. *Intern Med*, 2021, 60 (11): 1675-1680. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 6411-20.

(收稿日期: 2023-05-08)