

^{131}I 治疗对 SD 大鼠血清降钙素水平的影响

殷艳海, 赵 明, 童良前, 韩云峰

(华中科技大学 同济医学院附属同济医院 核医学科, 湖北 武汉 430030)

摘要: 为了研究 SD 大鼠甲状腺经不同剂量 ^{131}I 内照射后, 短期内 C 细胞损伤情况及对大鼠血清降钙素 (calcitonin, CT) 水平和 CT 储备功能的影响, 将 30 只 SD 大鼠随机分成对照组、小剂量组、大剂量组, 分别测定给 Na^{131}I 前及给 Na^{131}I 一月后血清降钙素水平, 并通过钙负荷-降钙素释放试验测定降钙素储备功能。结果显示: 给 Na^{131}I 后小剂量组和大剂量组 CT 基础值、经钙负荷后降钙素峰值、升高幅度均明显降低, 与给药前有显著差异 ($P < 0.05$)。且不同剂量间 CT 基础值、降钙素峰值及升高幅度均有显著性差异。甲状腺组织 CT 免疫组化染色结果显示, 照射后 C 细胞数量及分布密度明显降低。因此认为, ^{131}I 治疗后大鼠血清 CT 水平减低, CT 储备功能下降, 其减低程度与 ^{131}I 剂量有相关性。

关键词: ^{131}I ; 血清降钙素; 降钙素储备功能; C 细胞

中图分类号: R817.5 文献标志码: A 文章编号: 1000-7512(2011)04-0225-04

Influence of ^{131}I Internal Radiation on the Levels of Serum Calcitonin in SD Rats

YIN Yan-hai, ZHAO Ming, TONG Liang-qian, HAN Yur-feng

(Department of Nuclear Medicine, Tongji Hospital Affiliated Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Research was performed to evaluate the short-term injury of thyrod C cells and the changes of serum calcitonin level and calcitonin reserve function in SD rats after the exposure to different doses of ^{131}I . Thirty SD rats were randomly divided into three groups: a control group, a low-dose group and a high-dose group. The serum calcitonin levels and calcitonin reserve function of all the rats were measured before and a month after receiving Na^{131}I . The thyroids were then taken for H-E staining and calcitonin immunohistochemical staining after the rats were sacrificed. The experimental data showed that, for both the low-dose group and high-dose group, the base values, peak values and the degree of increase in serum calcitonin all decreased significantly after receiving ^{131}I , in comparison with those values before receiving ^{131}I ($P < 0.05$). Besides, there was significant difference in the data among the three groups ($P < 0.05$). Significant decrease in the number and distribu-

收稿日期: 2011-04-02; 修回日期: 2011-05-30

作者简介: 殷艳海(1979—), 男, 湖北黄冈人, 硕士, 核医学专业, 现在海南省人民医院工作

通信作者: 赵明, 华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科, Email: mzhao@tjh.tjmu.edu.cn

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

tion density of C cells in the thyroids of the rats after receiving ^{131}I was also observed in calcitonin immunohistochemical staining. All these results demonstrated that both the level of serum calcitonin and the calcitonin reserve function decreased after receiving ^{131}I radiation and the degree of the decrease was related to the dose of ^{131}I .

Key words: ^{131}I ; serum calcitonin; calcitonin reserve function; C cells

^{131}I 治疗甲状腺疾病已有 50 多年的历史, 其治疗原理是利用甲状腺高度选择性摄取 ^{131}I , 甲状腺细胞摄取 ^{131}I 后, 通过 β 射线的电离辐射生物学作用, 使部分细胞坏死或凋亡^[1]。在射线的作用下, 通过物理或化学作用, 导致细胞周期停滞, 细胞进行 DNA 损伤修复或者进入凋亡^[2]。一般情况下, 大剂量的 β 射线导致细胞坏死, 低剂量 β 射线的辐射则引起细胞凋亡。在甲亢的 ^{131}I 治疗过程中, 既有坏死, 又有凋亡^[3]。因其电离辐射仅限于甲状腺内而不累及甲状旁腺及其他临近组织。但是, 散在分布于甲状腺上皮之间或滤泡间组织中的甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)却不可避免地会受到辐射, 从而引起 C 细胞的损伤。C 细胞的主要功能是合成和分泌降钙素(Calcitonin, CT), 而降钙素的分泌直接受血钙浓度调节。C 细胞损伤时, CT 分泌功能受损, 体内 CT 基础值及 CT 储备功能降低。CT 是一种单链的由 32 个氨基酸组成的多肽激素, 主要生理功能是抑制破骨细胞的骨吸收作用, 刺激成骨细胞增殖和分化。本工作拟通过模拟 ^{131}I 对大鼠甲状腺的放射性损伤, 测量治疗前后大鼠血清 CT 基础值和降钙素储备功能的变化, 研究 ^{131}I 对甲状腺 C 细胞的损伤作用和大鼠血清 CT 基础值和降钙素储备功能的变化。从而对临床上 ^{131}I 治疗后甲减患者骨质疏松的防治提供一些帮助。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

健康 SD 大鼠: 30 只, 370.4 ± 3.0 g 清洁级, 10~12 周龄, 华中科技大学同济医学院附属同济医院实验动物中心提供。将 SD 大鼠随机分为对照组、小剂量组、大剂量组 3 组, 每组 10 只。小剂量组 ^{131}I 用量为 2.22 MBq ($60 \mu\text{Ci}$), 大剂量组 ^{131}I 用量为 22.2 MBq ($600 \mu\text{Ci}$), 对照组给予同体积生理盐水。

1.2 主要试剂及仪器设备

CT 试剂盒及 Na^{131}I : 购自原子高科股份有

限公司。

DFM-96 型放射免疫 γ 计数器: 合肥众成机电技术开发有限公司生产。

1.3 CT 值测量

3 组 SD 大鼠分别于给 Na^{131}I 前 1 天和给药后 30 天经眼眶静脉丛采集血液 $0.5 \sim 0.8$ mL, 采用放免法(RIA)测定各组大鼠血清在 ^{131}I 处理前后的 CT 基础水平和处理前后 CT 基础值差值(CT 基础值差值 = 处理前 CT 基础值 - 处理后 CT 基础值)。

1.4 钙负荷 CT 释放实验

给 Na^{131}I 前一天及给药 30 天后, 3 组 SD 大鼠按 2 mg/kg 剂量经尾静脉给予 10% 葡萄糖酸钙, 分别于注射后 5、10 min 经眼眶静脉丛采血 $0.5 \sim 0.8$ mL (两眼轮换采血), 采用 RIA 法测定 CT 值。

1.5 病理及免疫组化分析

钙负荷试验后以放血法处死大鼠, 取甲状腺组织行常规 HE 染色和降钙素免疫组化染色。

1.6 统计学处理

所有计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析(ANOVA)比较组间差异, 以 LDS- t 检验分析多个样本均数间的多重比较; 采用配对 t 检验分析组内处理前后均值差, $P < 0.05$ 为有显著性差异。所有统计分析采用 SPSS18.0 软件。

2 结果与讨论

2.1 钙负荷前后小鼠血清 CT 含量

钙负荷实验前后小鼠血清 CT 值及其变化分别列于表 1 和表 2。由表 1 和表 2 可知, 给 ^{131}I 后, 小剂量组及大剂量组小鼠血清 CT 基础值均较对照组低 ($P < 0.05$), 而且大剂量组较小剂量组血清 CT 基础值低 ($P < 0.05$)。给 ^{131}I 前后对照组血清 CT 基础值变化不明显 ($P > 0.05$), 小剂量组及大剂量组血清 CT 基础值均有明显降低 (P 均小于 0.05)。这表明在射线的作用下, 小剂量组及大剂量组大鼠的甲状腺受到明显损伤。安艳等^[4]观察了不同剂量 ^{131}I 对大鼠甲状

腺滤泡上皮细胞超微结构的影响,发现随着剂量的增大,细胞依次出现严重的粗面内质网扩张、粗面内质网大囊泡化以及线粒体脊断裂或缺失,

从而导致细胞功能障碍或丧失,引起甲状腺功能严重损伤,与本实验结果一致。

表1 钙负荷实验不同时间点血清CT值结果比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	给 ¹³¹ I前血清CT值/(mmol·L ⁻¹)			给 ¹³¹ I后血清CT值/(mmol·L ⁻¹)		
	基础值	给药前5 min	给药前10 min	基础值	给药后5 min	给药后10 min
对照组	149.6±49.0	356.7±38.9	318.8±111.4	161.7±35.0	350.6±31.9 ³⁾	299.8±91.6
小剂量组	158.8±38.5	362.0±36.1	295.3±80.4	105.7±30.3	156.3±12.6 ^{1),4)}	146.4±54.6 ¹⁾
大剂量组	167.1±41.6	350.3±25.7	317.6±76.2	57.5±8.4	77.7±3.7 ^{1),2),5)}	65.9±8.5 ^{1),2)}
组间P值	0.782	0.971	0.810	0.000	0.000	0.000

注:1)与对照组比较, $P<0.05$;2)与小剂量组比较, $P<0.05$;3)对照组给¹³¹I后5 min与给¹³¹I前5 min比较, $P>0.05$;4)小剂量组给¹³¹I后5 min与给¹³¹I前5 min比较, $P<0.05$;5)大剂量组给¹³¹I后5 min与给¹³¹I前5 min比较, $P<0.05$

表2 钙负荷试验不同时间点血清CT值升高幅度(amCT)及幅度差值结果比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	给 ¹³¹ I前CT值升高幅度/(mmol·L ⁻¹)		给 ¹³¹ I后CT值升高幅度/(mmol·L ⁻¹)		前后幅度差值/(mmol·L ⁻¹)	
	5 min	10 min	5 min	10 min	5 min 差值	10 min 差值
对照组	207.1±24.8	169.3±67.7	188.9±28.2 ³⁾	138.1±79.5	18.2±37.5	31.2±35.1
小剂量组	203.2±25.1	136.5±48.6	50.6±5.2 ^{1),4)}	40.7±31.9	152.7±78.3 ^{1),4)}	95.8±18.0
大剂量组	183.2±15.4	150.4±41.6	20.2±2.1 ^{1),2),5)}	8.3±4.5	163.0±15.3 ^{1),2),5)}	142.1±13.4
组间P值	0.719	0.405	0.000	0.000	0.000	0.000

注:1)与对照组比较, $P<0.05$;2)与小剂量组比较, $P<0.05$;3)对照组,给¹³¹I 5 min后与给¹³¹I前5 min比较, $P>0.05$;4)小剂量组给¹³¹I 5 min后与给¹³¹I前5 min比较, $P<0.05$;5)大剂量组,给¹³¹I 5 min后与给¹³¹I前5 min比较, $P<0.05$

CT主要由C细胞合成和分泌,其分泌的变化主要是由血清钙离子短期内的快速变化引起。当血清钙离子快速升高时,甲状腺C细胞被充分激活,降钙素快速大量释放。本实验中,快速注入2 mg/kg钙离子时,5 min即观察到血清CT水平快速上升并达到峰值,10 min后下降。与国内外学者^[5]报道相似。从表2中可以看出,在给¹³¹I前钙负荷试验中,各组间第5 min和第10 min血清CT值差异无显著性($P>0.05$);给¹³¹I后的钙负荷实验中,各组间第5 min和第10 min血清CT值有显著性差异($P<0.05$),并且两个时间点大剂量组均较小剂量组低($P<0.05$)。给¹³¹I后第5 min和第10 min时间点,对照组血清CT值较给¹³¹I前变化差异无显著性($P>0.05$),小剂量组和大剂量组均较给¹³¹I前显著降低($P<0.05$)。在表2中,给¹³¹I后,小剂量组及大剂量组血清CT升高幅度均较对照组降低($P<0.05$);给¹³¹I前后,小剂量组和大剂量组各时间点血清CT升高幅度差值均较对照组有显著性差异($P<0.05$)。这表明在给¹³¹I后,

大剂量组及小剂量组大鼠降钙素储备功能显著降低。

2.2 常规HE染色和降钙素免疫组化染色结果

常规HE染色和降钙素免疫组化染色结果示于图1。图1A为对照组HE染色,图1B为小剂量组HE染色,图1C为对照组降钙素免疫组化染色,图1D为小剂量组降钙素免疫组化染色。图1A显示甲状腺滤泡大小较一致,滤泡细胞排列整齐;图1B显示甲状腺滤泡形状失常,滤泡细胞排列紊乱,结缔组织增生,说明小剂量组中甲状腺滤泡细胞较对照组的破坏明显,数量明显降低,细胞形态失常。图1C显示,滤泡旁细胞散在分布,数量较多;图1D显示,滤泡旁细胞散在分布,数量稀少。

综上所述,对照组甲状腺组织HE染色及降钙素染色均正常,而小剂量组HE染色显示甲状腺滤泡形态失常,滤泡细胞排列紊乱,结缔组织增生,表明了¹³¹I对其的损伤作用。在降钙素染色中,对照组C细胞散在分布在滤泡细胞之间,数量较多;小剂量组中C细胞数量则明显减少,

在大剂量组则未见到明显甲状腺组织,因而未予染色处理。国外曾有学者应用降钙素染色并对每个高倍镜视野 C 细胞数量进行计数,研究甲

状腺 C 细胞的损伤^[6],本实验中可见到经¹³¹I 处理后甲状腺 C 细胞数量明显减少,与血清 CT 水平测量结果相一致。

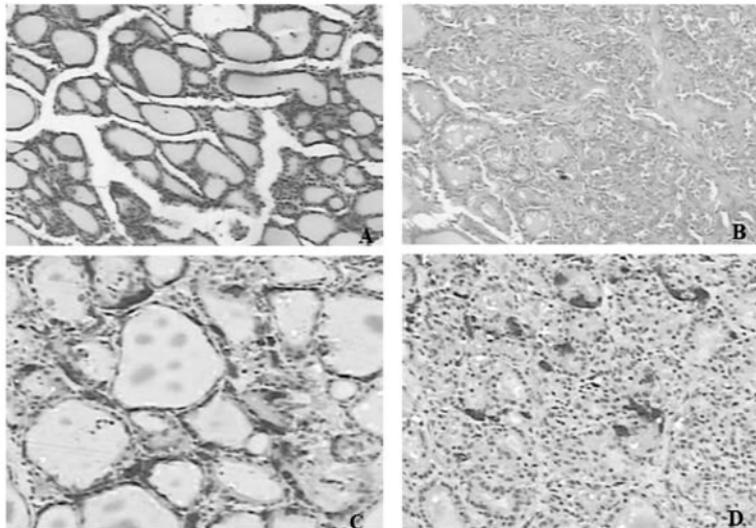


图 2 SD 大鼠常规 HE 染色和降钙素免疫组化染色

A——对照组 HE 染色,100×;B——小剂量组 HE 染色,100×;C——对照组 CT 染色,100×;D——小剂量组 CT 染色,100×

3 小 结

通过模拟不同剂量¹³¹I 内照射 SD 大鼠甲状腺,研究了照射前后降钙素水平的变化和对钙离子负荷试验的影响,并通过降钙素免疫组化染色,观察到照射后甲状腺 C 细胞分布数量减少,与国外学者研究结果相一致^[7]。因此认为¹³¹I 治疗甲亢后可导致 C 细胞的损伤,从而降低降钙素水平以及降钙素储备功能。

儿童生长期、妊娠期、哺乳等时期,CT 能够保护骨骼。在上述骨应激期内,可见血清降钙素水平升高。妇女在绝经后骨丢失增加,相关的现象是体内血钙和血清 CT 水平降低。应用 CT 治疗可减轻这种骨的不断丢失。CT 及其储备功能降低与骨质疏松有着一定的相关性。已有研究表明 CT 参与了骨质疏松的发病^[8]。相信在不久的将来,随着 CT 在骨质疏松发病机理中的作用的进一步研究和阐明,¹³¹I 治疗后甲减患者 CT 水平的降低将会引起越来越多学者的关注。

参考文献:

[1] 司宏伟,李险峰.¹³¹I 对甲状腺细胞凋亡的影响[J]. 国外医学:放射医学核医学分册,2003,27

(2):94-96.

- [2] 徐健,刘小立,杨雪峰,等. 过量碘对甲状腺细胞凋亡的影响[J]. 卫生研究,2007,36(4):443-445.
- [3] Turgut B, Babul A, Ozdemir O, et al. Evaluation of the cell death pathway and apoptosis-stunning effect relationship after low- and high-dose I-131 administrations in rat thyroid tissue. [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2006, 21(4): 342-351.
- [4] 安艳,陈如松. 放射性碘致大鼠甲状腺损伤的形态计量学研究[J]. 中华放射医学与防护杂志,1998,18(3):159-163.
- [5] Tzanela M, Thalassinos NC, Nikou A, et al. Effect of ¹³¹I treatment on the calcitonin response to calcium infusion in hyperthyroid patients. [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1993, 38(1): 25-28.
- [6] Bayraktar M, Gedik O, Akalin S, et al. The effect of radioactive iodine treatment on thyroid C cells [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1990, 33(5): 625-630.
- [7] Body JJ, Demeester-Mirkine N, Corvilain J. Calcitonin deficiency after radioactive iodine treatment [J]. Ann Intern Med, 1988, 109(7): 590-591.
- [8] 陈芳. 甲状腺激素与骨质疏松[J]. 国外医学:内分泌学分册,2000,20(6):297-299.