

优甲乐和稳定性碘干预¹³¹I致大鼠甲状腺功能减低的研究

李诗运 谭本旭 戴儒奇 姚爱珠 白殿卿 韩景辉

【摘要】目的 探讨优甲乐和稳定性碘对¹³¹I处理实验鼠后致甲减的影响,为临床¹³¹I治疗甲亢和非毒性甲状腺肿提供参考。**方法** 54只Wistar大鼠平均分成三组,三组均按甲状腺质量计算¹³¹I给予剂量,A组单纯给予¹³¹I作为对照组;B组于¹³¹I处理后第20日起连续给予优甲乐片,共计30d;C组在¹³¹I处理后24h给予稳定性碘10μmol。三组给¹³¹I后15,60,90d测定血清三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)及促甲状腺激素(TSH)水平,并取甲状腺组织切片计数每高倍镜视野下甲状腺细胞数。**结果** ¹³¹I处理后15d,三组甲状腺细胞计数及各项功能观察指标均无统计学差异。随着时间推移,三组之间出现统计学差异:60d时C组T₄低于B组($q=5.16, P<0.05$);90d时C组游离T₄、总T₄低于A、B两组(q 值分别为3.31和7.69, $P<0.05$)。**结论** ¹³¹I处理后早期对大鼠给予优甲乐片干预能有效改善甲状腺滤泡的受损情况,从而降低甲减的发生;大鼠¹³¹I处理后24h给予稳定性碘干预则加重¹³¹I对甲状腺的损伤。

【关键词】 甲状腺功能减退症;碘放射性同位素;甲状腺素;稳定性碘;药物治疗法

【中图分类号】 R817.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)06-0325-04

Interventions of euthyrox and stable iodine in hypothyroid occurrence of rats treated with ¹³¹I

LI Shi-yun¹, TAN Ben-xu¹, DAI Ru-qi¹, YAO Ai-zhu¹, BAI Dian-qing², HAN Jing-hui³

(1. Department of Nuclear Medicine, Hainan Province Hospital, Haikou 570311, China; 2. The Laboratory Animal Center of Hainan Province, Haikou 570311, China; 3. Department of Laboratory, Hainan Province Hospital, Haikou 570311, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of stable iodine and thyroxine on the hypothyroid occurrence of rats treated with ¹³¹I, thus to provide reference in clinical ¹³¹I therapy for hyperthyroid and nontoxic goiter. **Methods** 54 Wistar rats are equally divided into three groups, whose ¹³¹I dose can be calculated by their mass. Group A accept only ¹³¹I as contrast, group B accept Euthyrox (200 pg/d, 30d) after ¹³¹I treatment, group C accept 10μmol stable iodine 24 h after ¹³¹I treatment. Serum triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄), thyroid-stimulating hormone (TSH) are measured and cell numbers per high power lens(4×100) are counted in 15, 60, 90 d following ¹³¹I treatment respectively. All the data are analysed by Fisher test and q test. **Results** 15 d posttreatment, neither cell numbers nor serum T₃, T₄ and TSH among three groups has statistically variance. With time prolonging, serum T₃, T₄ of group C decreased quicker than the other two groups (in 60 d, T₄ of group C is less than group B, $q=5.16, P<0.05$; in 90 d, T₄ of group C is less than group A and B, q value is 3.31 and 7.69 respectively, $P<0.05$). **Conclusions** Giving the rats euthyrox in time post ¹³¹I treatment can not only alleviate the damage in thyroid cells from β -rays, but also decrease the incidence of hypothyroid. On the other hand, giving the rats stable iodine simultaneously probably can prolong the effective half-life of ¹³¹I, thus aggravate the damages and increase the incidence of hypothyroid.

【Key words】 Hypothyroidism; Iodine radioisotope; Thyroxine; Stable iodine; Pharmacotherapy

基金项目: 海南省卫生厅基金项目(200275)

作者单位: 1. 570311 海口, 海南省人民医院核医学科(李诗运, 谭本旭, 戴儒奇, 姚爱珠); 2. 570311 海口, 海南省实验动物中心(白殿卿); 3. 570311 海口, 海南省人民医院检验科(韩景辉)

通讯作者: 李诗运(E-mail: yshli@csnm.com.cn)

¹³¹I治疗甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)经过60余年的发展, 甲状腺功能减退症(以下简称甲减)的发生率已有不同程度的下降, 但如何进一步减少甲亢¹³¹I治疗后的甲减发生一直是学者们试图解决

的问题,并在此过程中形成许多有争议的观点。有学者报道,偶尔暴露于 ^{131}I 辐射的人给予一定量的稳定性碘能有效保护甲状腺^[1];早发甲减发生后及时给予甲状腺素片,有利于降低远期甲减的发生率^[2]。本实验试图从动物实验的角度来探讨稳定性碘和甲状腺素片对甲减发生的干预效果。

1 材料和方法

1.1 研究对象及分组

3月龄普通Wistar大鼠(由湘雅医科大学实验动物中心提供)共60只,雌、雄鼠各半,体质量(200 ± 20)g;随机抽出雌、雄鼠各3只用于测量吸 ^{131}I 率、评估甲状腺质量及测定甲状腺素水平,其余54只大鼠平均分成A、B、C共三组,每组18只,雌、雄鼠各半。

1.2 试剂与仪器

优甲乐溶液:用10%葡萄糖溶液与优甲乐(由德国默克公司提供)配制成2 ng/ml溶液,每次取0.1 ml即为200 pg 优甲乐。稳定性碘:相对放射性碘而言,本实验用的是复方碘溶液(由广州迈物兴公司提供,含碘5%、碘化钾10%)。 ^{131}I :中核高通公司提供。

甲状腺吸碘率测量仪: H6301型,西安核仪器厂产。电镜: JEOLJEM-1010型,日本产。0.1 mg精度电子天平: AA250型,美国产。

1.3 大鼠吸 ^{131}I 率及甲状腺质量测定

将 ^{131}I 混于10%葡萄糖中,制成 ^{131}I 活度约 $222\times 10^3\text{Bq/ml}$ 的溶液,用1 ml注射针抽取0.5 ml液体,置于井型 γ 计数器测量井口,测量1 min计数作为源计数,然后拔掉针头后喂大鼠,待其舔食完毕后再给予单纯10%葡萄糖0.5 ml。24 h后戊巴比妥麻醉大鼠,手术暴露其气管、甲状软骨及甲状腺,并置于测量井口测量颈部甲状腺1 min计数,测量本底计数,按公式: $24\text{ h吸}^{131}\text{I}\text{率} = (\text{颈部甲状腺}1\text{ min计数} - \text{本底计数}) / (1\text{ min源计数} - \text{本底计数})$,计算24 h吸 ^{131}I 率。完成吸 ^{131}I 率测量后手术显微镜下解剖并取出甲状腺,电子天平称量甲状腺质量,分别求雌、雄鼠甲状腺质量平均值。

1.4 处理

^{131}I 口服法制作大鼠甲减模型^[3],总剂量按照公式: ^{131}I 总剂量 $=4.44\times 10^6\text{ Bq/g}\times\text{甲状腺质量(g)}/24\text{ h}$

吸 ^{131}I 率 $\times 20$ 计算。其中,由于大鼠甲状腺体积小,三维径线均小于 ^{131}I 射线在组织内的射程,因此不会像人的甲状腺那样周边2 mm以内区域的甲状腺组织会受到交叉火力作用,由此,将总剂量增高20倍,达到 $5.55\times 10^6\text{Bq}$ 左右^[3]。A组给予单纯 ^{131}I 处理,作为对照组;B组给予 ^{131}I 后第20 d起,口服法连续给予优甲乐,每日200 pg,共30 d;C组给予 ^{131}I 后24 h给予稳定性碘10 μmol 。分别于第15、60及90日抽血、取甲状腺组织及测定甲状腺素水平,并制作石蜡切片计数每高倍镜视野(4×100)下甲状腺细胞数(大鼠给予 ^{131}I 后60 d左右形成甲减,其判断指标为:大鼠表现出畏寒、嗜睡、食欲不振、毛皮粗糙、反射迟钝等,测其促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)值明显增高,三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)、甲状腺素(thyroxine, T_4)值降低,每个高倍镜视野下甲状腺细胞数增多)。

1.5 数据分析

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,三组整体比较用方差分析,三组间两两比较用 q 检验。

2 结果

2.1 吸 ^{131}I 率、甲状腺质量及甲状腺素水平

6只大鼠24 h吸 ^{131}I 率很接近,最高13.2%,最低11.8%,平均(2.6 ± 0.45)%。雄性大鼠质量大于雌性大鼠,测得甲状腺质量也略大,雄性大鼠甲状腺质量平均8.2 mg,雌鼠8.0 mg,测得 T_3 为(1.54 ± 0.28)nmol/L, T_4 为(126.55 ± 27.20)nmol/L, TSH为(0.134 ± 0.059)U/L。 T_3 、 T_4 位于人类正常参考值范围(总 T_3 为1.15~2.79 nmol/L,总 T_4 为82.9~167.7 nmol/L)内,但是TSH值则明显低于人类正常参考值(0.3~5.0U/L)。

2.2 病理变化

^{131}I 处理后15 d,各组切片显微镜下均见甲状腺组织水肿,滤泡间隙增宽;60 d时,三组切片见不同程度甲状腺组织破坏,滤泡腔缩小,部分滤泡破坏后残余甲状腺细胞聚集成团,其中C组破坏最明显(见图1和图2),A组次之,B组较轻;90 d时,上述表现进一步明显,A、C两组切片镜下均见不同程度滤泡破坏,滤泡腔结构消失,细胞团状聚集(见图3),B组见滤泡不同程度萎缩,部分滤泡腔明显缩小。

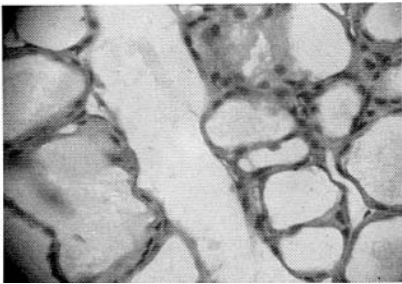


图1 ¹²⁵I+稳定性碘治疗后15 d鼠甲状腺组织病理变化(4×100)

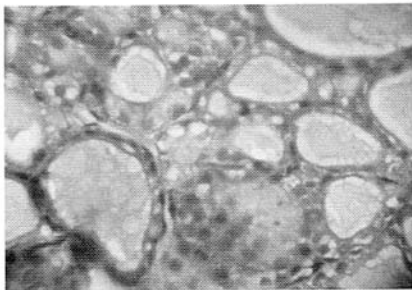


图2 ¹²⁵I+稳定性碘治疗后60 d鼠甲状腺组织病理变化(4×100)

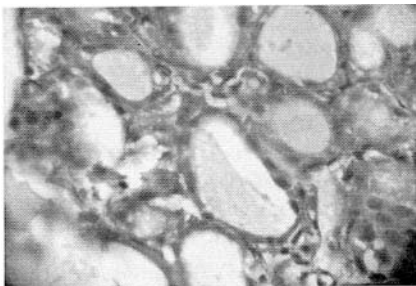


图3 ¹²⁵I+稳定性碘治疗后90 d鼠甲状腺组织病理变化(4×100)

2.3 每高倍镜视野下甲状腺细胞计数及甲状腺素水平比较

¹³¹I处理后15 d, 三组动物每高倍镜视野下甲状腺细胞计数及甲状腺素水平之间均无统计学差异。60 d及90 d时, 三组切片细胞计数较正常明显增多, 血清TSH均有不同程度升高, 三组间均有统计学差异; 血清T₃、T₄不如TSH敏感, 随着时间推移, 三组之间出现统计学差异, 即C组血清T₃、T₄下降较快, 而B组稍慢(见表1)。具体如下: 60 d时, 每高倍镜视野下细胞计数C组高于B组($q=4.49, P<0.05$), C组T₄低于B组($q=5.16, P<0.05$), C组TSH高于A组($q=4.54, P<0.05$), 也

高于B组($q=8.18, P<0.01$), A组TSH高于B组($q=3.65, P<0.05$), 90 d时, 每高倍镜视野下细胞计数C组高于A组($q=4.27, P<0.05$), 也高于B组($q=7.61, P<0.01$), A组高于B组($q=3.53, P<0.05$); B组T₃高于A组($q=3.48, P<0.05$), 也高于C组($q=5.11, P<0.05$), C组T₄低于A组($q=3.31, P<0.05$), 也低于B组($q=7.69, P<0.01$), A组T₄低于B组($q=4.38, P<0.05$); C组TSH高于A组($q=8.92, P<0.01$), 也高于B组($q=12.21, P<0.01$), A组TSH高于B组($q=3.29, P<0.05$)。

表1 ¹³¹I处理后不同时间各实验组甲状腺细胞计数及血清T₃、T₄、TSH水平($\bar{x} \pm s$)

时间 (d)	细胞计数 (个)	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	TSH (U/L)
A组				
15	119±16	1.67±0.15	136.6±18.4	0.13±0.05
60	174±24	0.91±0.17	67.1±8.3	0.74±0.19
90	212±15	0.56±0.10	43.2±4.7	1.13±0.22
B组				
15	107±13	1.45±0.24	127.6±33.2	0.17±0.09
60	148±19	1.12±0.20	76.9±8.6	0.45±0.08*
90	187±19*	0.71±0.13*	51.8±5.2*	0.66±0.15*
C组				
15	115±14	1.51±0.41	115.5±29.5	0.11±0.02
60	188±26***Δ	0.87±0.16	59.7±7.6Δ	1.03±0.26***ΔΔ
90	244±16***ΔΔ	0.49±0.08Δ	36.7±4.5***ΔΔ	1.74±0.35***ΔΔ

A组: 单纯¹³¹I处理组; B组: ¹³¹I+优甲乐片组; C组: ¹³¹I+稳定性碘组。与A组比较, *: $P<0.05$, **: $P<0.01$; 与B组比较, Δ: $P<0.05$, ΔΔ: $P<0.01$ 。

3 讨论

甲减时, 甲状腺细胞合成分泌功能降低, 甲状腺滤泡腔缩小, 甲状腺组织每高倍镜视野下细胞计数较正常甲状腺组织增多, 因此该细胞计数可以反映甲状腺功能受损情况。

本实验采用优甲乐和稳定性碘实施干预, 结果表明: 早期给予优甲乐片能有效降低射线对甲状腺细胞损伤的程度, 有利于更多的甲状腺细胞生存, 从而减少甲减的发生概率。甲状腺素在甲状腺细胞功能恢复的过程中能减轻细胞功能负荷, 给甲状腺细胞提供休养生息的时间, 从而产生保护作用。

实验中、后期大鼠TSH有明显上升, 但仍未超出人类正常参考值, 低于文献报道。由于TSH是大

分子, 抗原性强, 人、鼠种属差异大, 从而导致 TSH 结构差异, 抗原性不同, 因此使用人用 TSH 试剂盒时, 测得大鼠 TSH 低于人类正常参考值。

给予稳定性碘干预的大鼠甲状腺损伤较其他两组严重, 表现为 TSH 值升高和每高倍镜视野下甲状腺细胞计数增加更明显, 这与国外报道^[1,4,5]暴露于 ^{131}I 前后给予稳定性碘均能保护甲状腺细胞免受射线损伤的结论及公认的甲亢患者服用 ^{131}I 后进食富碘食物影响疗效的观点不一致, 其原因可能有两点: ①国外给予稳定性碘时间早, 且剂量大, 即患者暴露于 ^{131}I 后立即给予稳定性碘, 影响了甲状腺 24h 吸 ^{131}I 率, 而本实验中给予大鼠稳定性碘的时间相对较晚, 剂量也较小; ②甲亢患者甲状腺转运碘的速度较正常者大大加快, 因此接受 ^{131}I 治疗的患者进食富碘食物后会加快甲状腺内 ^{131}I 代谢, 缩短有效半衰期, 从而降低疗效, 而本实验中大鼠甲状腺功能正常, 合成分泌甲状腺素的功能稳定, 给予 ^{131}I 后再给予稳定性碘不会加快 ^{131}I 从甲状腺排除, 而是贮存在甲状腺内, 因此结果可能不同。

临床上, 甲亢患者 ^{131}I 治疗后 3 个月仍有许多

患者发生甲减, 甲状腺功能要到 6 至 12 个月才趋于稳定。本实验时间相对较短, 因此优甲乐和稳定性碘的最终干预效果, 即对晚发甲减的影响尚不能肯定, 需要进一步延长实验时间、加大样本数量才能确切阐明甲状腺素和稳定性碘对 ^{131}I 治疗的影响。

参 考 文 献

- 1 Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, et al. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid*, 2001, 11(4): 353-360.
- 2 熊玲静, 梁昌华. 甲亢 ^{131}I 治疗后早发甲低的相关因素分析. *中华核医学杂志*, 2002, 22(6): 354-355.
- 3 魏泓. 实验动物学. 第一版. 成都: 四川科学技术出版社, 1998.163.
- 4 Takamura N, Nakamura Y, Ishigaki K, et al. Thyroid blockade during a radiation emergency in iodine-rich areas: effect of stable-iodine dosage. *Radiat Res*, 2004, 45(2): 201-204.
- 5 Le Guen B, Hemidy PY, Garcier Y, et al. French approach for the iodine tablets in the vicinity of nuclear power plants. *Health Phys*, 2002, 83(2): 293-300.

(收稿日期: 2007-04-20)

(上接第 324 页)

另外发现, ^{188}Re -免疫磁性纳米微粒对肿瘤细胞的抑制率也明显高于 ^{188}Re -Hepama-1, 其 ID_{50} 仅为 ^{188}Re -Hepama-1 的 2/3 左右; 而 ^{188}Re -磁性纳米微粒对肿瘤细胞的抑制率也高于 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 组。分析上述原因, 可能是因为纳米颗粒对肿瘤细胞也具有一定的杀伤作用, 与纳米颗粒的一些特性有关。国内已有报道证实, 纳米颗粒具有直接杀伤肿瘤细胞的作用^[8], 纳米颗粒选择性地聚集于肿瘤组织可提高抗肿瘤效果。

本研究结果为免疫靶向性磁性纳米放射微粒的临床开发研究奠定了基础。

参 考 文 献

- 1 冯彦林, 谭家驹, 梁生, 等. $^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$ 间接标记免疫磁性纳米微粒的实验研究. *国际放射医学核医学杂志*, 2007, 31(4): 205-208.
- 2 常津. 具有复合靶向抗癌功能的纳米高分子材料-阿霉素免疫磁

性毫微粒的制备及体外试验. *中国生物医学工程学报*, 1996, 15(2): 97-101.

- 3 李贵平. 肿瘤放免显像和治疗中的人抗鼠抗体的研究进展. *放射免疫学杂志*, 1998, 11(8): 188-191.
- 4 Gupta AK, Berry C, Gupta M, et al. Receptor-mediated targeting of magnetic nanoparticles using insulin as a surface ligand to prevent endocytosis. *IEEE Trans Nanobioscience*, 2003, 2(4): 255-261.
- 5 Egouffe E, Liautard J, Caillard JP, et al. Human anti-mouse antibody response to the injection of murine monoclonal antibodies against IL-6. *Clin Exp Immunol*, 1994, 98(2): 323-329.
- 6 Gupta PK, Hung CT, Rao NS. Ultrastructural disposition of adriamycin associated magnetite albumin microspheres in rats. *J Pharm Sci*. 1989, 78(4): 290-294.
- 7 Widder KJ, Martino PA, Morris RM, et al. Selective targeting of magnetic albumin microspheres to the Yoshida Sarcoma; Ultrastructural evaluation of microsphere disposition. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1983, 19(1): 141-147.
- 8 温广华, 邓候富, 郗文增, 等. ^{153}Sm -EDTMP-纳米羟基磷灰石的生物学性能. *中华核医学杂志*, 2005, 25(2): 116-118.

(收稿日期: 2007-03-13)