维普资讯 http://www.cqvip.com

第21卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.4
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

甲亢患者^{131}I治疗前后的细胞遗传学研究

生物学教研室 唐吟宇 彭惠民 郭玉萍
第一医院核医学科 任邦明 陈显煜 李小放

提 要 甲亢患者经^{131}I治疗后染色体畸变率、微核率、脆性位点Fra8q22表达频率均显著高于未予^{131}I治疗的甲亢病人和正常人，提示^{131}I治疗可引起体内染色体不稳定性增加，以致一定程度的辐射损伤。Fra8q22既是甲状腺球蛋白基因所在区段，又是^{131}I照射的敏感部位之一，这对^{131}I治疗甲亢作用机理的探讨，从分子遗传学的角度，提供了有价值的理论依据。

关键词 ^{131}I治疗;甲亢;染色体畸变;脆性位点;微核
中图分类号 R581.1;R343

用^{131}I治疗甲亢患者已被公认为一种有效的方法。但它仍属一种破坏性疗法。放射性同位素^{131}I发射的β粒子在治疗甲亢的同时，也可诱发体细胞染色体畸变。国内外已有文献报道[1-3]。但以往研究病例较少，染色体数目畸变及脆性位点的表达未见报道，且关于^{131}I对机体损伤的时效性其结果不尽一致。故本文对200例患者及正常人的上述指标进行了观察分析和探讨。

1 对象和方法

1.1 对象 对所观察的对象分为三个组

1.1.1 甲亢^{131}I治疗组 接受^{131}I治疗的甲亢患者100例，其中男18例，女82例。年龄22—64岁，平均43岁。治疗剂量0.15—1.04GBq，一般治疗一个疗程，少数系2—3个疗程。^{131}I治疗与采血间隔1个月—5年。

1.1.2 阴性对照组 未接受^{131}I治疗的甲亢患者100例。其中男12例，女88例。年龄14—59岁，平均36.5岁。

1.1.3 正常对照组 无甲状腺疾病者100例，男20例，女80例。年龄16—60岁，平均38岁。

1.2 方法 每例采外周血0.2ml，接种于含10%小牛血清、低叶酸的TC199(pH7.6)培养基，37℃培养96h，常规方法制片。每例观察100个细胞，统计染色体数目畸变率(CNAR)，染色体结构畸变率(CSAR)，观察到染色体断裂和裂隙后作原位G显带，确定脆性位点并计数其表达频率(FSR)。每例观察淋巴细胞1000个，测定微核细胞率(MNR)。

2 结果

CNAR、CSAR、MNR_1、8q22FSR治疗组分别为7.20%，4.23%，5.36‰，0.44%(见表1)。以上指标治疗组与阴性对照组、正常对照组之间均有显著差异，$P<0.01$(t检验，下同)。而阴性对照组与正常对照组之间差异不显著，$P>0.05$。

在治疗组中(见表2)，染色体改变程度在不同时间各有不同。其趋势是随着间隔时间的延长，畸变率由高逐渐降低。其中，CNAR、CSAR、MNR在治疗后半年内分别为6.17%，4.56%，6.55‰，较阴性对照极为显著$P<0.01$。在两年内各为3.57%，

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 治疗组.阴性对照组.正常对照组CNAR,CSAR.MNR.FSR

组别	例数	CMAR(%)	CSAR(%)	MNR(‰)	8q22FSR(%)
治疗组	100	7.20	4.23	5.36	0.44
阴性对照组	100	2.60	2.40	2.70	0.11
正常对照组	100	2.30	2.10	2.50	0.09

表2 甲亢患者^{131}I治疗后不同时间的CNAR.CSAR.MNR

治疗时间(月)	例数	平均剂量(GBq)	CNAR(%)	CSAR(%)	MNR(‰)
~3	20	0.626	11.27	6.33	8.40
~6	27	0.428	6.17	4.56	6.55
~24	32	0.410	3.57	3.52	4.28
24~	21	0.350	2.60	2.42	2.88

3.52%.4.28‰，降低较明显$P<0.05$,两年以后则为2.60%.2.42%，2.88‰，已趋于正常对照。

3 讨论

本文经^{131}I治疗的患者CNAR、CSAR、MNR.8q22FSR都明显高于未服^{131}I的患者和正常人，而阴性对照组和正常对照组比较，以上数据前者虽高于后者，但差异不显著。说明^{131}I对机体确有较强的损伤作用。这与Volkova[11]、Haglund[12]，陈立男[13]等的结果相似，支持^{131}I治疗后，甲亢患者的染色体损伤和疾病本身无关，而是由^{131}I发射的β粒子损伤所致的观点。但过去文献未见染色体数目畸变和脆性位点Fra8q22的报道。而本实验则观察到CNAR和8q22FSR,治疗组均明显高于其它两组。

关于CNAR增高，可能提示由于β射线的照射诱发了某些与分裂调控有关的基因发生基因突变[14]，或者诱发了染色体不分离[15]致使分裂紊乱，超二倍体、亚二倍体和多倍体数目增加，从而引起CNAR增高。

第八届国际人类基因制图会议(HGM8)规定，脆性位点是指当染色体暴露于某种化学制剂或组织培养基时所显示的非随机性裂隙或断裂的染色体位点。本实验采用低叶酸、高pH值199培养基诱发脆性表达，其频率在一定程度上反映了染色体的稳定性，环境因素如化学物质、辐射和病毒等可引起脆性位点表达频率(FSR)增高。本实验检测到的脆性位点有28个，总的FSR治疗组高于其它两组。除Fra8q22和Fra3p 14外，三组均未发现表达特异增高的其它脆性部位。其中，Fra3p 14在三个组中其表达频率均有升高，而无明显差异。Yunis[16]认为这是因为该脆性部位是DNA损伤修复抑制最敏感的部位。但Fra8q22FSR在治疗组中特异性增高，其频率占所有脆性位点的16.05%，而其它两组则占7.05%和6.57%($P<0.01$)，提示^{131}I对患者所致的染色体损伤不完全是随机的，这

维普资讯 http://www.cqvip.com

与陈振军[7]关于辐射所致染色体断裂主要发生在某些染色体上的特定区带相吻合，并且该作者把这些特定区带称为断裂"热点"。其中16个断裂"热点"与染色体上的脆性部位处于同一位置，Fra8q22和Fra8q24就是其中2个。Arvedimento[8]通过原位杂交的方法已将甲状腺球蛋白(Tg)的基因定位在Fra8q223—8q224片段，甲状腺球蛋白是形成甲状腺激素的基础和作为碘的有机化底物，服[8]I的患者8q22FSR增高，是否提示该部位是^{131}I作用的靶位点之一，^{131}I释放的β粒子特异性地作用于Fra8q22，结果Tg的基因活性受到抑制，致使Tg的表达障碍，进而达到治疗甲亢的目的，有待深入探讨。

本文患者服^{131}I后，随着时间的延长，CNAR、CSAR、MNR逐渐降低。其中CSAR和MNR降低的速度基本一致，CNAR 降低较快。本实验将染色体上的断裂、裂隙、双微体、环状染色体等统称为染色体结构畸变。微核是染色体的断片或有丝分裂中延迟的染色体形成。两者因具有共同的形成机制——断裂，所以均能较好地反映染色体损伤的程度，且有一定的对应关系。它们能顺利地通过细胞分裂，因而在体内持续的时间较长[7]。而含染色体数目异常的细胞，其遗传物质在细胞分裂中分配的不均等性，造成了子细胞遗传物质不平衡，使其不能继续存活而导致细胞死亡，因此出现了随时间推移迅速递减的现象。这在对^{131}I治疗后的病人进行长期随访中，不同时期，参考不同的损伤敏感指标，提供了较好的实验依据。数量统计显示，由于^{131}I的照射，患者3—6个月受损伤的程度最高，这与柳家琳[9]等人的结论相似。两年内损伤持续存在，两年后逐渐趋于正常，这与邵松生[10]的观点有别，说明辐射损伤和修复过程同时存在。在临床上，这对患者放射治疗后的检测、随访，尤其对未育的治疗者，选择恰当的时间生育等有关问题具有较大的参考意义。

从表2还可看出，染色体畸变的程度与^{131}I的剂量之间存在正相关关系，总的趋向是治疗剂量越大，损伤越严重。有关^{131}I不同治疗剂量染色体损伤的时效性，尚待进一步阐明。

参考文献

1.Volkova G.EM Section 22,1973;11:565

2.Hagjund U et al .EM Section 22.1978;21:267

3.陈立男.哈尔滨医科大学学报1985;4:8

4.刘国廉.等.放射性碘的生物危害及医学防护.中国环境科学出版社1989

5.中国医学百科全书医学遗传学分册，上海科学技术出版社 1982;125

6.Yunis JJ,et al.Section 1984 ;226:1199

7.陈振军，等.国外医学.放射医学核医学分册 1991;4:154

8.Arvedimento VE,et al.Hum Genet 1985;71:163

9.柳家琳.等.中华核医学杂志 1990;3:179

10.邵松生，等.中华放射医学与防护杂志 1981;1:31

(收稿日期1996－06－26)

(下转第321页)