

¹³¹I 辐射对甲减大鼠甲状旁腺功能的影响

龚建瑜¹⁾, 陈雪梅¹⁾, 张建博¹⁾, 韩春妮¹⁾, 范源¹⁾, 江勇²⁾

(1) 云南中医学院, 云南昆明 650500; 2) 云南省第一人民医院核医学科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 分析 ¹³¹I 辐射所致甲状腺机能减退后的大鼠甲状旁腺功能的变化. **方法** 3月龄健康SD大鼠14只随机分为2组, 即空白组和 ¹³¹I 给药组. 空白组给予生理盐水, ¹³¹I 给药组给予 ¹³¹I 溶液灌胃2周, 造模成功后, 利用放射免疫法每隔2周及第8周检测大鼠血清甲状旁腺素(PTH)、钙(Ca)水平和磷(P)水平. **结果** 造模后与空白组相比, 第2周、第4周、第8周 ¹³¹I 给药组血清中钙、磷浓度无变化 ($P>0.05$). 造模后与空白组相比, 第2周、第4周、第8周 ¹³¹I 给药组的PTH水平显著降低 ($P<0.01$). **结论** ¹³¹I 导致甲状腺功能减退后, 在短时间内可导致PTH水平降低, 但不会引起低血钙、高血磷的异常变化, 提示 ¹³¹I 辐射导致甲状腺功能减退的同时对大鼠甲状旁腺的功能也有一定影响.

[关键词] ¹³¹I; 甲状旁腺素; 钙; 磷

[中图分类号] R736.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2015)12-0013-04

The Radiation Effect of ¹³¹I on Parathyroid Function of Hypothyroidism Rats

GONG Jian-yu¹⁾, CHEN Xue-mei¹⁾, ZHANG Jian-bo¹⁾, HAN Chun-ni¹⁾, FAN Yuan¹⁾, JIANG Yong²⁾

(1) Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650500; 2) Dept. of Nuclear Medicine, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** The aim of this study was to analyze the changes of parathyroid function of the rats with hypothyroidism caused by ¹³¹I radiation. **Methods** Fourteen 3-month-old healthy SD rats were selected and randomly divided into two groups: the control group and the treatment with ¹³¹I group. At the beginning, the control group was given physiological saline orally, while the treatment ¹³¹I group was given solution ¹³¹I orally for two weeks. After the establishment of model, the radio immunity was used to measure the levels of parathyroid hormone (PTH), Ca and P in the serum of the experimental rats every two weeks and at the eighth week. **Results** At the 2nd, 4th and 8th weeks after modeling, the treatment ¹³¹I group showed no differences in the levels of Ca and P in the serum compared with the blank group ($P>0.05$), while the PTH level of treatment with ¹³¹I group was decreased significantly ($P<0.01$). **Conclusion** After hypothyroidism caused by ¹³¹I radiation, the level of PTH was reduced in a short time, but hypocalcemia and hyperphosphatemia were not observed, which suggested that ¹³¹I radiation can affect the parathyroid function in rats while inducing thyroid dysfunction.

[Key words] ¹³¹I; Parathyroid hormone; Calcium; Phosphorus

碘 ¹³¹I, 也称放射碘 (Radioiodine), 是元素碘的一种放射性同位素. 碘 ¹³¹I 是 β 衰变核素, 发射 β 射线 (99%) 和 γ 射线 (1%), β 射线最大能量为 0.606 5 兆电子伏, 主要 γ 射线能量为 0.364 兆电子伏. ¹³¹I 是人工核裂变产物, 摄入人体后, 积聚在甲状腺处可治疗甲状腺疾病. ¹³¹I 治疗

甲状腺机能亢进症 (简称甲亢) 已经有 60 多 a 的历史, 治疗方法已经比较成熟, 利用 ¹³¹I 衰变为 ¹³¹Xe 时放出 β 射线, 使甲状腺组织产生炎症、萎缩、直至功能丧失等变化而达到治疗目的. ¹³¹I 治疗方法简便, 安全, 治疗甲亢疗效好, 复发率低, 但部分患者常会发生甲减, 个别患者甚至会出

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81360652)

[作者简介] 龚建瑜 (1991~), 女, 云南玉溪人, 学士, 主要从事甲状腺疾病基础研究工作.

[通讯作者] 范源. E-mail:1647909799@qq.com; 江勇. E-mail:jiangyong135@126.com

现甲状旁腺机能减退。

^{131}I 辐射所致的甲线主要是由于 ^{131}I 射线对甲状腺组织的直接破坏所致^[2]。部分早发甲减若诊断不及时或未给予替代治疗，致甲减加重，可发展成永久性甲减，需终身补充甲状腺激素^[1]。

甲状旁腺功能减退症 (Hypoparathyroidism) 简称甲旁减，是由于甲状旁腺激素 (PTH) 分泌过少或不能使靶器官发生生理效应所引起的一组临床症候群。临床表现主要表现为低血钙、高血磷、血清 PTH 减少、神经肌肉兴奋性增高等^[3]。甲状旁腺激素是由甲状旁腺分泌的受血清钙离子浓度调节的一种激素^[4]。血清 PTH 与血清钙水平呈显著负相关，说明血清钙水平降低是刺激甲状旁腺激素分泌增加的重要原因^[5]。

PTH 对骨盐代谢有双重作用，首先是促进破骨细胞生成；另一方面，长期大量的 PTH 可促进骨的重建，增加新骨形成^[6]。高磷是导致甲状旁腺功能亢进的重要原因^[6]。此外，维生素 D3 对钙、磷也有着一定的影响，维生素 D3 (胆钙化醇) 能提高肌体对钙、磷的吸收，使血浆钙和血浆磷的水平达到饱和程度；通过肠壁增加磷的吸收，并通过肾小管增加磷的再吸收。降钙素 (calcitonin, CT) 是一种单链多肽类激素，血钙升高可刺激 CT 的分泌。血钙降低则抑制其分泌。故血钙水平的高低都离不开降钙素的调节。磷是所有生物细胞膜的结构成分并对维持细胞的生长代谢有重要作用，如果细胞内磷浓度发生变化势必对这些细胞的结构和功能产生影响^[7]。

刘刚等^[7]对 73 例分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 清除甲状腺治疗后对甲状旁腺功能检测发现，血清 PTH 均低于正常值，但不会引起低血钙，高血磷症状。但于 ^{131}I 辐射损伤所致甲状腺功能减退的大鼠甲状旁腺功能变化的影响目前尚无报道。本研究应用 ^{131}I 辐射造成大鼠甲减模型后利用放射免疫法观察和分析血清中 PTH、Ca、P 水平的变化，探讨甲减后 SD 大鼠甲状旁腺功能有无明显变化。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

^{131}I 一碘化钠制备液 (购自云南省第一人民医院)、甲状旁腺素 (PTH)、钙 (Ca) 和磷 (P) 放免药盒均购置上海酶联生物科技有限公司，批号：201409。

1.2 实验仪器

酶标仪：芬兰 (Labsystems Multiskan MS) 仪器型号：352 型洗板机：芬兰 (Thermo Labsystems) 仪器型号：AC8。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与造模 适应性喂养 1 周后，将 14 只 SD 大鼠随机分成 2 组，正常组 ($n=7$)、 ^{131}I 给药组 ($n=7$)。 ^{131}I 给药组均灌胃 ^{131}I 溶液 1 mL/100 g 体重，正常组大鼠给予等体积生理盐水，每日 1 次连续 2 周后，由大鼠目眦取血 1.5 mL，离心分离血清检测 FT3，FT4，TSH，依据测定结果确定造模成功与否。

1.3.2 给药 造模成功后， ^{131}I 给药组连续灌胃 Na^{131}I 溶液 4 周，正常组给等量生理盐水。

1.3.3 放免检测 分别 4 周、8 周后，将各组实验大鼠禁食不禁水 12 h，由大鼠目眦取血 1.5 mL，离心，取血清，用放射免疫法检测甲状腺功能 TSH，FT3，FT4，PTH，用生化法检测血清 Ca、P。

2 结果

2.1 正常组与 ^{131}I 给药组大鼠甲状腺能指标比较

^{131}I 给药组与正常组比较，FT3 与 FT4 比较均显著降低，具有统计学意义 ($P<0.01$)。TSH 明显升高，具有统计学意义 ($P<0.01$)。由此结论得出造模成功，为下面的实验提供了依据，见表 1。

2.2 造模成功 2 周后正常组与 ^{131}I 给药组大鼠血清中 Ca、P、PTH 指标比较

造模成功 2 周后放免检测结果显示：与空白对照组对比， ^{131}I 给药组的血钙呈增高趋势，血磷降低趋势，但 $P>0.05$ ，没有统计学意义。 ^{131}I 给药组相较于空白对照组 PTH 显著降低，差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见表 2、图 1。

2.3 造模成功 4 周后正常组与 ^{131}I 给药组大鼠血清中 Ca、P、PTH 指标比较

造模成功 4 周后放免检测见此结果提示： ^{131}I 给药组与空白对照组比较血钙升高，血磷降低，且 $P>0.05$ ，差异无统计学意义。PTH 显著降低，差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见表 3、图 2。

2.4 造模成功 8 周后正常组与 ^{131}I 给药组大鼠血清中 Ca、P、PTH 指标比较

造模成功 8 周后放免检测见此结果提示： ^{131}I 给药组与空白对照组比较血钙降低，血磷降低，且 $P>0.05$ ，差异无统计学意义。PTH 显著降低，差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见表 4、图 3。

2.5 3 次检测正常组与 ¹³¹I 给药组大鼠血清中 PTH 指标比较
造模成功后 3 个时间段 PTH 检测结果可以看

出, 在 ¹³¹I 辐射损伤后, 初期 PTH 水平降低, 随着时间的增加 PTH 水平呈现上升趋势, 推测 ¹³¹I 辐射损伤对 PTH 可能是一过性的, 见图 4.

表 1 正常组给药组大鼠甲状腺功能指标
Tab. 1 Comparison of the levels fo FT3, FT4 and TSH between the two groups

组 别	n	FT3 (ng/ml)	FT4 (μg/L)	TSH (mIU/L)
正常组	7	18.46± 2.13	48.52± 3.14	13.18± 0.99
给药组	45	13.42± 1.89**	36.29± 8.53**	16.70± 3.18**

与正常组比较, **P<0.01.

表 2 正常组与给药组大鼠血清 Ca、P、PTH 指标 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of the levels of Ca, P and PTH between the two groups after 2 weeks of model establishment ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	组 别	均值± 标准差
钙	正常组	2.62± 0.07
	给药组	2.69± 0.13
磷	正常组	4.29± 0.56
	给药组	3.76± 0.60
PTH	正常组	44.39± 0.65**
	给药组	31.38± 3.37

与正常组比较, **P<0.01.

表 3 正常组与给药组造膜 4 周后大鼠 Ca、P、PTH 指标 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 Comparison of the levels of Ca, P and PTH between the two groups after 4 weeks of model establishment ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	组 别	均值± 标准差
钙	正常组	2.57± 0.12
	给药组	2.60± 0.09
磷	正常组	3.21± 0.43
	给药组	2.97± 0.33
PTH	正常组	44.48± 1.27**
	给药组	32.96± 1.50

与正常组比较, **P<0.01.

表 4 正常组与给药组造膜 8 周后大鼠 Ca、P、PTH 指标 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 4 Comparison of the levels of Ca, P and PTH between the two groups after 8 weeks of model establishment ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	组 别	均值± 标准差
钙	正常组	2.64± 0.11
	给药组	2.57± 0.07
磷	正常组	2.26± 0.39
	给药组	2.23± 0.16
PTH	正常组	45.36± 2.29**
	给药组	33.22± 1.82

与正常组比较, **P<0.01.

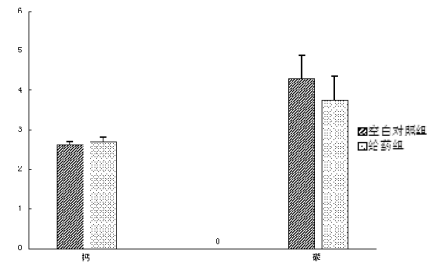


图 1 造膜 2 周后正常组与给药组 Ca、P 水平变化
Fig. 1 Changes of the levels of Ca and P in the two groups after 2 weeks of model establishment

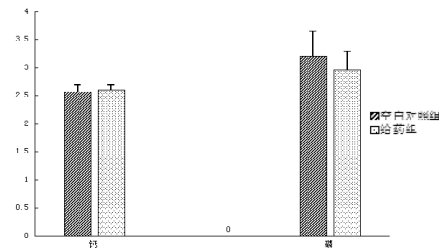


图 2 造膜 4 周后正常组与给药组 Ca、P 水平变化
Fig. 2 Changes of the levels of Ca and P in the two groups after 4 weeks of model establishment

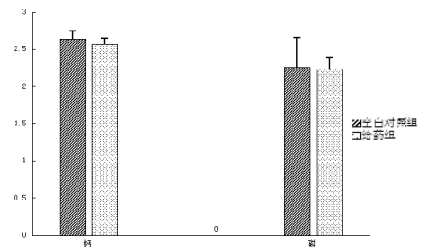


图 3 造膜 8 周后正常组与给药组 Ca、P 水平变化
Fig. 3 Changes of the levels of Ca and P in the two groups after 8 weeks of model establishment

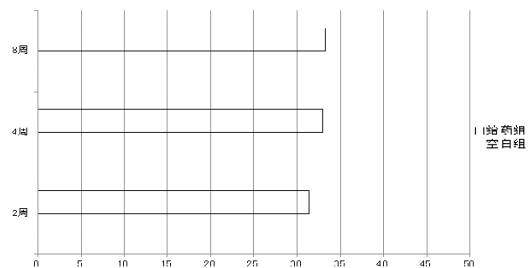


图 4 造膜 2、4、8 周后正常组与给药组 PTH 水平变化
Fig. 4 Changes of PTH level in the two groups after 2, 4 and 8 weeks of model establishment

3 讨论

应用 ^{131}I 治疗甲亢是一种常用的方法, 有部分患者可能发生一过性或永久性甲减。近期研究显示, 碘 ^{131}I 治疗甲亢后, 会出现甲减等并发症, 但继发甲状旁腺功能低下的例子较为少见。关于 ^{131}I 作用于甲状腺组织的同时对甲状旁腺功能有无影响, 目前报道较少^[7]。Kateryna Komarovskiy 等^[9]报道的一个非洲裔 Graves' 病患者用放射性碘 ^{131}I 治疗出现低血钙症状, 且在治疗 2 周后症状消失。S Chatterjee^[10]报道一位 36 岁女性甲亢复发后 ^{131}I 治疗后出现永久性甲状旁腺功能减退, 主要临床表现也是血钙水平降低。一些学者认为 ^{131}I 治疗甲亢后继发甲状旁腺功能低下并发症, 主要原因可能是位于甲状腺内的甲状旁腺, 受 ^{131}I 照射而被损害, 亦或者是甲亢患者的甲状旁腺受到甲状腺疾病的影响。还有一些研究认为 ^{131}I 治疗后出现永久性甲状旁腺功能减退, 同时使甲旁腺的储备功能下降, 导致原发性甲状旁腺功能减退^[10]。部分患者可能丧失劳动力, 还可出现严重的精神症状, 多需长期服药, 应引起临床足够的重视^[11]。

本实验采用 ^{131}I 灌胃成功的复制了 SD 大鼠甲减模型, 实验结果得出: ^{131}I 治疗在观察期间内出现 TSH 水平显著升高 ($P < 0.01$), FT3、FT4 水平降低 ($P < 0.01$)。FT3、FT4 和 TSH 等指标具有标准化程度高、不受检查者个人技术水平的影响的优点^[12]。游离 T3、游离 T4 直接反映甲状腺的功能状态, 基本不受血清蛋白浓度影响, 故在甲状腺疾病诊断中较为敏感, FT3、FT4 其对早期预测甲减发生的可能性具有一定的提示作用。本实验 ^{131}I 辐射所致 SD 大鼠甲减未出现低血钙、高血磷, 这一结果的发生可能是体内钙磷平衡状态不仅取决于甲状旁腺素 PTH, 而且亦受到 1, 25-(OH)₂D₃ 和降钙素的影响, 故呈现血清 PTH 降低, 血 Ca、P 水平均正常的结果。

^{131}I 可治疗甲状腺机能亢进症, 本文结果显示: ^{131}I 可造成 SD 大鼠甲状腺机能减退, 对甲状旁腺素 (PTH) 分泌亦有一定的影响, 考虑系 ^{131}I 损伤甲状旁腺所致。 ^{131}I 治疗甲亢主要因为甲状腺对碘的高选择性^[13], 同时 ^{131}I 产生的 β 射线和 γ 射线可能对甲状旁腺

产生一定的损伤。故在 ^{131}I 治疗中要把握好 ^{131}I 剂量并及时检测 PTH 水平, 为 ^{131}I 治疗甲状腺疾病同时防止出现甲旁减提供一定参考。

[参考文献]

- [1] 梁华举, 马玉琴, 许耀玲, 等. 甲状腺自身抗体在碘-131 治疗甲亢后致早发甲减的临床意义[J]. 中国辐射卫生, 2008, 17(2):161-162.
- [2] 陆汉魁, 余尔力, 罗全勇, ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌合并远处转移的疗效及影响因素[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(12):73-76.
- [3] 刘刚. ^{131}I 清除术后残留甲状腺组织治疗对甲状腺癌患者治疗后短期内甲状旁腺功能的影响[J]. 河北医药, 2014, (1):57-59.
- [4] 何浩明, 黄慧建. 甲亢和甲减患者血清中 PTH 和 CT 水平的变化 [J]. 放射免疫学杂志, 2001, 14 (3):134-136.
- [5] 黄永兰, 赵小媛. 重型 β 原地中海贫血患儿钙磷代谢及甲状旁腺功能评价 [J]. 广东医学, 2010, 31(13):1713-1715.
- [6] 杨冰, 王梅. 高磷对大鼠甲状旁腺组织及原代培养细胞的刺激作用[J]. 中国血液进化, 2008, 7(6):317-320.
- [7] 刘刚. ^{131}I 清除术后残留甲状腺组织治疗对甲状腺癌患者治疗后短期内甲状旁腺功能的影响[J]. 河北医药, 2014, (01):57-59.
- [8] 杨淑敏, 江丽玲. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌对甲状旁腺功能的影响[J]. 科技创新导报, 2013, 9:237-238.
- [9] Kateryna Komarovskiy and Susan Raghavan. Hypocalcemia Following Treatment with Radioiodine in a Child with Graves' Disease [J]. THYROID, 2012, 22 (2):218-222.
- [10] SCHATTERJEE. Permanent hypoparathyroidism following radioiodine treatment for hyperthyroidism [J]. Case Report. 2004:421-422.
- [11] 黄韬. 甲状旁腺术中损伤的预防和处理[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(3):179-180.
- [12] 杨忠毅, 蒋莹, 管棵. 彩色多普勒超声检查在 ^{131}I 治疗 Graves 病中的应用价值 [J]. 上海交通大学学报, 2008, 28(11):1478-1480.
- [13] 林枫, 杨莉, 史玉红, 等. 甲状腺摄碘率小于 30% 甲亢的碘-131 治疗[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(25):123-124.

(2015-09-10 收稿)