

综 述

医用放射性碘诱发的染色体畸变

高 沛 永

(中国人民解放军军事医学科学院放射医学研究所, 北京)

放射性同位素在临床上日益广泛地使用, 不断地给细胞遗传学提示新课题, 本文仅就放射性碘诱发人体外周血染色体畸变, 做一简略的综述。

一、临床概况

放射性碘包括多种同位素, 其中 ^{131}I 目前临床应用最广。 ^{131}I 的物理半衰期、进入人体后的有效半衰期及生物半衰期, 分别是 8.06、7.6 及 138 天。 ^{131}I 在衰变中发出不同能量的 β 及 γ 射线, 临床上用 β 射线杀死癌细胞作治疗剂, γ 射线则可在体外测量用以诊断甲状腺的功能。甲状腺中含有的碘, 占全身的 50—60%, 虽然正常人 24—48 小时的吸碘率会因食物中碘含量的变化而异^[4], 但峰值为 15—45%, 甲亢和甲低则会高出和低于此范围。 ^{131}I 自 1930 年起应用于甲亢病人, 到 1968 年至少有 20 万人接受 ^{131}I 治疗甲亢、甲状腺癌及某些心、肺脏疾患^[6]。

放射性碘对身体的照射分 3 个时相: (1) 胃肠道吸收后, 以碘化物的形式存在于血液中, 使全身受照; (2) 甲状腺吸收后使其本身、邻近组织及流经的血液受照; (3) 含有放射性碘的甲状腺素进入血液后, 使全身受照。

二、放射性碘诱发染色体畸变的特点

1. 畸变类型与外照射相同 外照射诱发的不稳定性畸变, 例如双着丝点、环和无着丝点结构, 都能在服碘病人血中查到。而染色单体、非整倍体和多倍体的发生率, 与对照组没有明显差别^[5,7]。

2. 畸变产额与服碘后时间的关系 服碘

后随着时间的增加, 累积照射剂量在增加, 畸变产额也应增加。与此同时, 由于早期受损细胞的新陈代谢, 则会使畸变产额下降。权衡这两种因素的影响, 服碘后畸变产额似乎会有个峰值的出现, 但在目前还不能得到畸变与时间的确切关系。MacIntyre 等人观察了一名用 167 mCi ^{131}I 治疗甲状腺滤泡癌的女病人的染色体, 所得到的畸变产额与服碘后时间的关系见表 1。他们认为服碘后 3—12 小时, 即血液中 ^{131}I 浓度最大时畸变最高^[3]。但他们的结果, 可能会因计数细胞过少而产生误差。Blackwell 等对 31 名用 5—12mCi ^{131}I 治疗甲亢病人的研究也说明了畸变率会有一个峰值, 但出现的时间不会

表 1 167 mCi ^{131}I 治疗后畸变与时间的关系

样 品	累积剂量 (rad)	计数细胞	畸变总和 (%)
未受照组	—	2885	极 低
自身对照	—	113	4.50 ¹⁾
疗后 20 分钟	0.2	75	18.58
3 小时	9.9	76	34.66
6 小时	15.1	50	32.89
12 小时	25.7	68	42.00
24 小时	29.8	51	44.11
31 小时	44.6	50	25.49
2 天	48.8	50	22.00
3 天	55.3	50	26.00
4 天	56.9	51	40.00
5 天	57.7	50	31.37
6 天	58.4	50	20.00
7 天	58.9	未 成 功	26.00
14 天	60.2	63	30.15

1) 此病人服 ^{131}I 前做过放疗。

Gao Peiyong: Chromosome Aberrations Induced by Radioactive Iodine for Medical Uses

表 2 5mCi ¹³¹I 治疗甲亢病人的染色体畸变

观察时间	计数细胞	断片		环		双着丝点		总畸变 (%)	¹³¹ I 活性 (pCi/ml 血浆)
		数	(%)	数	(%)	数	(%)		
正常对照	1569	2	0.11	0	0.00	0	0.00	0.11	—
疗前自身对照	482	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	75 ¹⁾
疗后 2 小时	453	13	2.80	1	0.22	0	0.00	3.02	125000
1 天	242	3	1.20	0	0.00	1	0.42	1.62	11000
1 月	277	12	1.50	3	0.38	0	0.00	1.88	823
2 月	321	12	3.70	1	0.31	1	0.31	4.32	206
4 月	711	7	1.00	2	0.28	0	0.00	1.28	42
6 月	314	10	3.20	0	0.00	0	0.00	3.20	65
1 年	640	16	2.50	2	0.31	1	0.15	2.96	50

1) 疗前 3—5 mCi ¹³¹I 做过诊断。

超过一个月^[7]。与上述情况相反, Cantolino 等人研究了 5 名 17—43 岁用 5mCi ¹³¹I 治疗甲亢的女病人, 认为畸变率与血浆中放射性碘的活性无相关, 与疗后时间的关系也不明显, 一年后仍有较高的畸变存在(表 2)。可以肯定的是服用放射性碘诱发的畸变, 在外周血液中能持续很长的时间。Nofal 等人随访了 42 名年龄为 27—61 岁, 服用 8.3—12.7 mCi ¹³¹I 治疗甲亢的病人, 14 年后仍可检查到畸变的存在^[4]。

3. 偏离 Poisson 分布 已经公认 X、 γ 射线等低 LET 辐射诱发的染色体畸变, 在细胞中的分布是符合 Poisson 规律的。但放射性碘诱发病人的染色体畸变, 却偏离 Poisson 分布^[7,9]。这主要是由于 ¹³¹I 浓集在甲状腺、肝脏等部位不均匀的照射引起的。这种不均匀的照射不仅改变了畸变的分布, 而且会使二次以上击中畸变的产额增高。例如, Blackwell 等人观察到 7 名服 5.4mCi ¹³¹I 的病人, 一个月后的双着丝点是 3%^[7], 根据我们建立的公式 $Y = 1.25 \times 10^{-3} X^{1.851}$ ^[1], 算得相当于 ⁶⁰Co γ -线一次照射全身的剂量是 67 拉德, 而 Cantolino 等人的工作说明, 口服 5mCi ¹³¹I 全身的受照剂量大约只有 5 拉德, 甲状腺的受照剂量却高达近 10,000 拉德^[5]。

三、放射性碘诱发染色体畸变的剂量效应关系

Boyd 等人在 1961 年首次做了放射性碘诱

发染色体畸变的报道^[2]。他们对 6 名甲状腺疾患的病人用 6—11 mCi 或 100—150 mCi ¹³¹I 治疗, 结果是: 服用 100mCi ¹³¹I 诱发的畸变产额, 与 Tough 等人报告的单次 250 拉德 X 射线照射病人脊柱的畸变产额相近似; 另外是服用 10mCi ¹³¹I 后, 能诱发出可以检查得到的染色体畸变。5 年后的工作说明, 5mCi ¹³¹I 诱发的染色体畸变就已经是很明显的了^[5]。Olinici 等人观察了用 50—116mCi ¹³¹I 治疗甲亢病人的染色体畸变, 说明 100mCi ¹³¹I 服后 40—45 天, 畸变细胞达 6—11%^[14]。Blackwell 等首先用 48 小时的培养时间, 研究了 ¹³¹I 诱发畸变的剂量效应关系, 结果是 0.55 个双着丝点/mCi/100 细胞^[7]。

Lloyd 等人用分析染色体畸变的方法, 研究了 ¹³¹I 治疗甲状腺疾患病人的生物剂量, 并与物理剂量做了比较^[9,13]。他们把所研究的病人分为 2 组, 第 1 组服 80mCi 甲状腺切除量的 ¹³¹I; 第 2 组服 200mCi ¹³¹I 前, 先服 80mCi ¹³¹I 或用外科手术切除甲状腺。对这两组病人, 用分析染色体畸变的方法估算的剂量和物理剂量的符合程度是不同的。在第 2 组病人中, 用两种方法得到的剂量是相互接近的。但在第 1 组病人中, 分析畸变方法算得的剂量总是偏高于物理剂量(见表 3)。他们的观察结果从推理上并不难理解, 这是因为用分析畸变的方法估算的剂量最适用于全身均匀照射的情况。第 2 组病人没有甲状腺选择性的吸收, 放射性碘主要是以无机形式存在, 在体内是均匀分布的, 所以两种方法

表3 用分析染色体畸变的方法估算的剂量与物理剂量的比较

病人例号	服碘量 (mCi)	分析细胞	双着丝点	环	断片	双着丝点/ 每细胞	剂量估算 (rad)	
							畸变分析	物理计算
1	80,200	500	43	5	43	0.086	41	33
2	80,200,200	500	25	1	24	0.050	36	>38
3	80,200	500	11	0	22	0.022	<62	>30
4	80,200	500	20	2	21	0.040	69	>43
5	80,200	500	47	4	41	0.094	45	47
6	80	620	17	0	28	0.027	71	18
7	80	500	18	0	15	0.060	117	33
8	80	500	47	7	43	0.094	138	>16
9	80	500	27	0	7	0.054	102	>52
10	80	500	19	0	21	0.038	82	>43
11	80	500	11	1	17	0.022	62	16

得到的剂量是相互接近的。而在第1组病人中，由于甲状腺和肝脏等选择性吸收，使身体受到不均匀照射，所以用分析畸变的方法推算出的全身剂量偏高。

七十年代起，开始在临床上试用放射性碘¹²⁵I。¹²⁵I的物理半衰期是60天，衰变中60%是能量极低的β线，其余是低能的X、γ线。其β线的射程数微米，只有¹³¹I的百分之一，局限于甲状腺，对身体其它部分损伤较小。但是，Boyd等人在1974年^[8]对5名服15—40mCi¹³¹I治疗甲亢病人的研究说明，虽然40mCi¹²⁵I使血液只受到16拉德的照射，而10mCi¹³¹I就会使血液受到17拉德的照射，可是¹²⁵I和¹³¹I在诱发染色体畸变上却是相同的。所以，在了解清楚¹²⁵I的远期效应之前，最好限制在40岁以上的中年人使用。

四、放射性碘诱发染色体畸变 与白血病的关系

业已证实，照射能使染色体畸变率及白血病的发生率增加。加之，在慢性粒细胞白血病患者中发现了特异形态，即类似于小型G组的标志染色体Ph'，而且在日本原子弹爆炸受照者的白血病研究中，至今还应用这一技术，所以，在研究放射性碘诱发染色体畸变时，自然会提出服碘病人的白血病发生及其与染色体畸变的关系。关于这个问题，在放射性碘诱发畸变的

第一篇报道中，Boyd等人就注意到了，他们似乎倾向于致癌与机率有关^[2]。Dolphin等人认为全身受照剂量超过50拉德，会使白血病的发生率显著增加^[43]。Saenger等人报道了一项国际间广泛协作的对36,000名甲状腺病人追踪观察的结果说明，22,000名碘疗者与其余的14,000名接受其他治疗者(手术、药物)相比，白血病的发生率并没有差别。此项研究还说明，甲亢病人白血病的发生率是较高的，比美国正常人群中的白血病发生率高50%。但是，因白血病死亡的甲亢病人，他们接受放射性碘治疗的剂量，并不比没有发生白血病患者高^[6]。

从目前已有的资料还不能确定放射性碘诱发的染色体畸变与白血病发生的关系。这一点从Lisco等人的研究可以得到进一步的支持^[22]。他们观察了核爆炸中放射性碘对马绍尔岛居民甲状腺的损伤及染色体畸变的影响。虽然被检者的畸变是明显的，但在后来发展成甲状腺疾患的10个居民中，只有3人见到了二次击中畸变，即与畸变的关系不明显。

综上所述，临床上服用放射性碘，能诱发染色体畸变，其产额与服碘量有密切关系。在去掉甲状腺选择性吸收的情况下，可以用分析畸变的方法，估算出服碘者相当于全身一次受照的剂量。放射性碘诱发的染色体畸变，与白血病的发生似无关系。

(下转第15页)

表 1 不同培养基对转化的影响¹⁾

培养基	存活菌数 ($\times 10^{10}$)	最大存活率 (%)	相对转化率 (%)
营养肉汤	977	39.5	9
H1	2471.48	100	100
M9	1424	54.5	41

1) H1 作转化培养基, 转化率为 1.8×10^5 转化体/微克 DNA。

处理 2 分钟, 可以提高转化率。但是, Michael 等用 pBR322 质粒 DNA 对 *E. coli* X1776 转化, 认为这种热休克会降低转化率。我们的工作表明, pBR322 质粒 DNA 对 *E. coli* C600 的转化, 热休克是必需的, 能提高转化率, 有时可以提高 10 倍。我们认为热休克对经 CaCl_2 处理后菌细胞的存活率影响不大, 这可能和转化的机制有关。

在分别探究了上述因子对转化的影响后, 用 pBR322 质粒 DNA 对 *E. coli* C600 转化的条件, 在 Cohen 等工作基础上, 我们又作了一些改进试验, 使转化频率提高了 9.7 倍。

讨 论

我们对 Cohen 等用 R 因子 DNA 对 *E. coli* C600 转化的条件进行了改良, 经反复试验, 转化率能稳定在 10^5 转化子/微克 DNA。其中, 菌细胞的生长期对转化率影响最大, 其次是 DNA 浓度, 其它因子影响较小。pH、NaCl 洗涤次数等对转化率的影响可能和菌细胞的存活率有关。

(上接第 3 页)

主要参考文献

[1] 高沛永等: 1979. 遗传, 1(1):1—5.
 [2] Boyd, E. et al.: 1961. *Lancet*, 1:977—978.
 [3] Macintyre, M. N. et al.: 1962. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 22:1171—1181.
 [4] Nofal, M. M. et al.: 1964. *J. Nuclear Med.*, 5:367.
 [5] Cantolino, S. T. et al.: 1966. *The New England J. Med.*, 275(14):739.

Mg^{++} 对 *Azotobacter*^[6]、*Mycobacterium*^[7] 和 *E. coli* X1776 的转化都有促进作用, 但在我们的工作中发现 Mg^{++} 不仅不能促进转化, 反而降低了转化率。

我们也曾利用 Michael 等^[5]的方法, 按照 pBR322 质粒 DNA 对 *E. coli* X1776 转化的条件, 试图提高 pBR322 质粒 DNA 对 *E. coli* C600 的转化, 结果却失败了。我们认为不同的质粒 DNA 对不同的受体菌系, 转化的条件尽管大同小异, 但是, 各自总还有自己特异的要求。因此, 一个质粒 DNA 对一个受体菌系的转化, 最适条件还需进一步摸索。

参 考 文 献

[1] 范云六等: 1976. 微生物学报, 16(4):277—281.
 [2] Cohen, S. N. et al.: 1972. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69: 2110—2114.
 [3] Ledefberg, E. M. et al.: 1974. *J. Bacteriol.*, 119: 1072—1074.
 [4] Lindberg, M. et al.: 1972. *ibid.*, 109:844—847.
 [5] Michael, V. N. et al.: 1978. *Gene*, 3:279—292.
 [6] John, C. et al.: 1978. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75:4242—4246.
 [7] Mandel, M. et al.: 1975. *J. Mol. Biol.*, 53:159—162.
 [8] Chakrabarty, A. M. et al.: 1975. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72:3647—3651.
 [9] Michael, V. N. et al.: 1978. *J. Bacteriol.*, 133: 1254—1262.
 [10] Page, W. J. et al.: 1976. *ibid.*, 125:1080—1087.
 [11] Francisco, B. et al.: 1977. *Gene*, 2:95—113.
 [12] Winkler, et al.: 1976. *Bacterial Phage and Molecular Genetics (An Experimental Course)*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, p. 168.
 [13] Michael, Z. et al.: 1978. *Nucleic Acids Research*, 5(4):1139—1152.

[6] Saenger, E. L. et al.: 1968. *JAMA*, 205(12): 855—862.
 [7] Blackwell, N. et al.: 1974. *Mutat. Res.*, 25:397—402.
 [8] Boyd, E. et al.: 1974. *Radiat. Res.*, 57: 482—487.
 [9] Lloyd, D. C. et al.: 1976. *Int. J. Radiat. Biol.*, 30(5):473—485.
 [10] Wang, E. T. et al.: 1977. *JAMA*, 238(16): 1743—1745.
 [11] Olinici, C. D. et al.: 1978. *CA*, 88(25):185—403.
 [12] Liseo, H. et al.: 1967. *Science*, 157:445—447.
 [13] Dolphin, G. W. et al.: 1973. *Heal. Physics*, 25:7—15.