

混合放射性碘对大鼠的致癌效应

高凤鸣 傅昌绍 张翠兰 张继镡

(卫生部工业卫生实验所, 北京)

摘要 本文用混合放射性碘给3个组大鼠腹腔注射, 放射性活度分别为148、74和 $37 \times 10^4 \text{Bq}$, 观察了致癌效应。

雄性大鼠在 $74 \times 10^4 \text{Bq}$ 组甲状腺肿瘤发生率最高, 为62.5%, 其次是 $37 \times 10^4 \text{Bq}$ 组, 为54.6%; 雌性大鼠在 $37 \times 10^4 \text{Bq}$ 组肿瘤发生率最高, 为57.1%。主要为甲状腺肿瘤, 其次为乳腺肿瘤。

雌、雄性大鼠甲状腺肿瘤均来自滤泡上皮细胞或副滤泡上皮细胞。良性肿瘤中以多形性滤泡腺瘤为主, 恶性肿瘤中则以髓样癌为主。混合放射性碘的致癌性高于其中任何单一放射性碘的致癌性, 主要表现为甲状腺恶性肿瘤与良性肿瘤发生率之比的比值增高, 由0.0或0.6可升高到10.0。

关键词 混合放射性碘, 甲状腺, 腺瘤, 癌, 大鼠

反应堆的运转经常有少量放射性碘以混合形式向周围环境释放, 特别是反应堆事故, 如苏联切尔诺贝利核电站的事故^[1]以及核爆炸落下灰中均含有大量混合放射性碘, 引起环境严重污染, 不同程度地影响工作人员和居民健康。随着核医学事业的发展, 放射性碘广泛用于甲状腺疾病的诊断和治疗^[2,3], 这就要考虑其致癌效应问题。由于放射性碘在甲状腺内高度浓集, 达到一定内照射剂量则不仅损伤甲状腺的正常结构和功能^[4,5], 而且晚期具有明显致癌效应。虽然在人, 由于临床随访时间较短等原因尚不能完全肯定^[2], 有待进一步延长随访时间和扩大有关病例例数^[3], 不过动物实验研究中用碘-131^[4~11]、碘-132^[5,11]和碘-135^[6]等均诱发了大鼠的甲状腺肿瘤。

本文进行了混合放射性碘对大鼠的致癌效应, 特别是对甲状腺的致癌效应的研究。

材 料 和 方 法

(1) 动物 Wistar 大鼠, 1.5月龄左右, 雌、雄性各138只, 北京医科大学动物房提供。

(2) 分组 第1组: 雌、雄性大鼠各12只, 腹腔注射混合放射性碘, 放射性活度为 $148 \times 10^4 \text{Bq}$ 。第2组: 雌、雄性大鼠各42只, 注射的放射性活度为 $74 \times 10^4 \text{Bq}$ 。第3组: 雌、雄性大鼠各42只, 注射的放射性活度为 $37 \times 10^4 \text{Bq}$ 。第4组: 对照组, 雌、雄性大鼠各42只, 腹腔注射0.2 ml生理盐水。

(3) 放射性碘的来源及其组分: 混合放射性碘由北京原子能研究所提供。取定量放射性碘溶液放入称量瓶内, 用已刻度好的4096道 γ 谱仪测量。所得数据经微机处理得出各种放射性碘的总比活度, 并进行成分分析。给动物注射时的各种放射性碘—碘-131、碘-132、碘-133和碘-135所占比例分别为40、20、36和4%。

(4) 甲状腺累积平均吸收剂量的计算 基本参照刘忠厚等人^[6]的方法。简言之, 中毒的大鼠, 随机取雌、雄性各3只, 用4096道 γ 谱仪测量甲状腺的放射性, 得出滞留曲线, 再推算出中毒时每 $3.7 \times 10^4 \text{Bq}$ 混合放射性碘对甲状腺的剂量贡献和甲状腺的累积平均吸收剂量。

(5) 肿瘤发生率 动物饲养于铁丝笼内, 每笼4~5只, 于中毒后观察656天。实验结束时乙醚麻醉, 股动脉放血处死, 系统解剖, 观察各组织器官病变。取肿瘤和可疑肿瘤组织以及两侧

甲状腺,中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片厚 $5\mu\text{m}$, HE 染色,观察肿瘤发生率和肿瘤组织学类型。甲状腺的组织学类型分类以大鼠甲状腺肿瘤分类^[12]为基础,参照人甲状腺良性肿瘤^[13]和恶性肿瘤^[14]的组织学类型进行分类。

结 果

1. 甲状腺累积平均吸收剂量

在注射混合放射性碘 148.74 和 $37 \times 10^4 \text{Bq}$ 三组大鼠甲状腺累积的平均吸收剂量依次为 251.7 、 125.8 和 62.9Gy 。

2. 肿瘤发生率及发生部位

雄性大鼠肿瘤发生率:第1组由于动物例数较少,其肿瘤发生率与对照组比较未见明显差异($P>0.1$)。第2、3两组动物肿瘤发生率明显高于对照组($P<0.01$ 和 $P<0.005$)。

雌性大鼠肿瘤发生率:3个实验组大鼠的肿瘤发生率都比对照组高($P<0.005$, $P<0.01$ 和 $P<0.005$)。

雄性大鼠肿瘤发生率最高的是 $74 \times 10^4 \text{Bq}$ 组,而雌性的在 $37 \times 10^4 \text{Bq}$ 组。

雌、雄性大鼠肿瘤发生的部位均以甲状腺为主(表1, 2)。

Tab 1. Incidences and location of male rats induced by mixed radioiodines

Group	Absorbed dose (Gy)	No of rats*	No of tumor-bearing rats	Tumor incidence (%)	Location of tumor	
					Thyroid	Mammary gland
1	251.7	3	1	33.3	—	1
2	125.8	24	15	62.5	15	—
3	62.9	22	12	54.6	11	—
4	0.0	21	2	9.5	2	—

*The number of rats at the end of experiment.

Tab 2. Incidences and location of female rats induced by mixed radioiodines

Group	Absorbed dose(Gy)	No of rats	No of tumor-bearing rats	Tumor incidence (%)	Location of tumor				
					Thyroid	Nammary	Adrenal cortex	Bone marrow	Subcutaneous tissue
1	251.7	7	3	42.9	1	—	—	1	1
2	125.8	22	6	27.3	4	2*	—	—	—
3	62.9	21	12	57.1	11	3**	1*	—	—
4	0.0	21	—	—	—	—	—	—	—

* One case of mammary or adrenal cortex tumor accompanied with thyroid tumor; **Two cases of mammary tumor accompanied with thyroid tumor.

3. 甲状腺和其他组织器官肿瘤的组织学类型

雄性大鼠,第2、3两组甲状腺肿瘤中癌发生例数相当多,特别是第3组。甲状腺良性肿瘤中以多形性滤泡腺瘤为主;恶性肿瘤中以髓样癌为主。其他组织器官肿瘤分布较分散,涉及到肝、乳腺和睾丸。对照组发生良性和恶性肿瘤各1例(见表3)。

雌性大鼠第2、3两组大鼠甲状腺肿瘤中癌发生相当多,特别是第3组。恶性肿瘤中仍以髓样癌为主,其次为乳腺肿瘤(表4)。

Tab 3. Histological types of tumors of thyroid and other tissues and organs in different groups

Absorbed dose (Gy)			251.7	125.8	62.9	0.0	Total
Thyroid tumor	Benign	No of cases	—	8	2	1	11
		Microfollicular adenoma	—	8 **	1	—	9
		Polymorphofollicular adenoma	—	7 **	1 ^{***†}	1	9
	Malignant	No of cases	—	7	10	1	18
		Microfollicular carcinoma	—	1 ^Δ	—	—	1
		Polymorphofollicular carcinoma	—	1	3 ⁺	—	4
		Medullary carcinoma	—	4 [†]	12 [†]	1	16
		Clear cell carcinoma	—	2 [*]	—	—	2
Tumors of other tissues and organs	Hepatoma	—	1	—	—	1	
	Adenofibroma of mammary gland	1	—	—	—	1	
	Leydig cell tumor of testis	—	—	1	—	1	

Δ One case of thyroid tumor accompanied with hepatoma; ***One case of thyroid tumor accompanied with Leydig cell tumor of testis; * One case of 2 thyroid tumors in both thyroid lobes, ** Two cases of 2 thyroid tumors in both thyroid lobes, † Four cases of 2 thyroid tumors in both thyroid lobes.

Tab 4. Histological types of tumors of thyroid and other tissues and organs

Absorbed dose(Gy)			251.7	125.8	62.9	0.0	Total
Thyroid tumor	Benign	No of cases	—	2	1	—	3
		Microfollicular adenoma	—	1	—	—	1
		Polymorphofollicular adenoma	—	1	1 ^Δ	—	2
	Malignant	No of cases	1	2	10	—	13
		Microfollicular carcinoma	1	1	—	—	2
		Medullary carcinoma	—	2*	12**	—	14
		Clear cell carcinoma	—	—	2*	—	2
Tumors of other tissues and organs	Subcutaneous lipoma	1	—	—	—	1	
	Mammary adenofibroma	—	2	3***	—	5	
	Carcinoma of adrenal cortex	—	—	1	—	1	
	Granulocytic leukemia	1	—	—	—	1	
	Subcutaneous fibroma	—	1	—	—	1	

* One case of 2 carcinomas in both sides of thyroid; ** Three cases of 2 carcinomas in both sides of thyroid; Δ One case of thyroid tumor accompanied with mammary and adrenal cortex tumors, *** One case of mammary tumor accompanied with thyroid tumor.

4. 肿瘤的病理学观察甲状腺肿瘤的形态学

(1) 宏观表现 甲状腺肿瘤呈暗红色或灰白色小结节, 如小米粒大小, 发生于一侧或两侧甲状腺, 直径多为 1 mm 或小于 1 mm, 少数瘤结达 2—3 mm (3 例), 有些肉眼看不到, 只在镜下才能发现, 肉眼观察为假阴性(实为肿瘤)较多; 此外非肿瘤而肉眼观察误诊为肿瘤的(假阳性)只有少数(4 个标本), 多由于甲状腺滤泡上皮细胞及周围间质增生引起。肉眼观察与组织学诊断一致的, 包括甲状腺肿瘤和无肿瘤的占绝大多数(表 5)。

Tab 5. Correct diagnostic rate of thyroid tumor by gross observation in different groups

	Group	Absorbed dose(Gy)	No of cases	Positive	Pseudopositive	Pseudonegative	Negative
Male	1	251.7	3	—	—	—	3
	2	125.8	24	8	1	8	7
	3	62.9	22	7	—	4	11
	4	0.0	21	—	—	2	19
Female	1	251.7	7	—	—	1	6
	2	125.8	22	1	1	3	17
	3	62.9	21	2	2	9	8
	4	0.0	21	—	—	—	21
Total			141	18	4	27	92

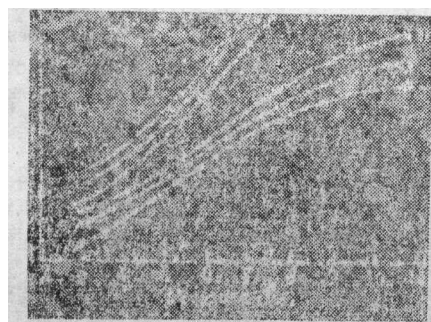


Fig 1. Microfollicular adenoma of thyroid. HE $\times 50$



Fig 2. Medullary carcinoma of thyroid. HE $\times 50$

(2) 甲状腺肿瘤的组织学类型 甲状腺滤泡上皮细胞或副上皮细胞来源的良性或恶性肿瘤, 很少单一结构, 故以何种结构为主来做组织学分类。

① 小滤泡腺瘤: 肿瘤细胞呈立方形, 胞核位于细胞中央, 深染, 构成小滤泡, 呈腺泡状或细管状, 细胞呈单层排列, 间质少(见图 1)。② 多形性滤泡腺瘤: 肿瘤细胞排列呈单层, 构成的腺泡大小不一, 有些明显扩张, 上皮细胞呈扁平形, 腔内有浅粉红染胶体, 小腺泡腔空虚, 间质细胞较少。③ 小滤泡腺癌: 肿瘤细胞排列基本同良性的, 但瘤细胞大小不一, 胞核大、深染, 并有复层排列, 细胞失去极性, 有的呈小的实体团块, 可见核分裂相; 间质较少。可见肿瘤突破包膜浸润周围组织。④ 多形性滤泡腺癌: 除滤泡大小不一, 有的扩张较大, 腔内充满浅粉红染胶体外, 肿瘤细胞形态学特点基本与小滤泡腺癌相似。⑤ 髓样癌: 肿瘤细胞呈立方形、梭形、多角形, 胞浆少, 细胞界限不甚清晰; 胞核卵圆形、圆形或椭圆形, 深染, 偶见核分裂相。瘤细胞排列成团块状, 偶见有腺泡形成(见图 2)。此类型癌是来自甲状腺滤泡副上皮细胞, 或称为 C-细胞^[15]。⑥ 透明细胞癌: 瘤细胞较大, 圆形、多角形, 胞浆着色浅, 胞核位于细胞中央, 圆形, 深染, 偶见核分裂相, 细胞界限不清晰, 细胞排列呈团块状或粗条索状; 另一种细胞, 胞浆着色较深, 粉红

染,细胞较小。间质少,由纤维组织和小血管构成,呈细索状,将瘤细胞团分隔。

讨 论

1. 混合放射性碘比单一放射性碘具有更强致癌性

单独用碘-131即使剂量在最适宜诱发甲状腺肿瘤的剂量, $92.5 \sim 148.0 \times 10^4 \text{Bq}$,只引起甲状腺良性肿瘤^[5,8,11]或以良性为主^[10],甚至剂量达到 $37.0 \times 10^4 \text{Bq}$ 或 $92.5 \times 10^4 \text{Bq}$ 时尚无明显致癌作用^[7]。在最适宜诱发肿瘤的剂量下,甲状腺良性肿瘤发生率,雄性大鼠为62.5%,与本文的 $37.0 \times 10^4 \text{Bq}$ 或 $74.0 \times 10^4 \text{Bq}$ 组的结果相似。从甲状腺累积平均吸收剂量相似的条件比较,雄性大鼠甲状腺碘-131吸收剂量为125 Gy时甲状腺肿瘤发生率为62.5%,与本文的125.8 Gy组的相同(62.5%),但甲状腺恶性肿瘤与良性肿瘤发生例数之比相比较,则前者明显低于后者,分别为0.0(0/10)和0.9(7/8)。同样,在碘-131吸收剂量为82.0及39.0 Gy时,甲状腺肿瘤发生率分别为3.7%(1/27)和33.3%(6/18),比本文的62.9 Gy的51.6%低,且前者甲状腺肿瘤均为良性,无恶性肿瘤^[5],而本文的则以恶性肿瘤为主,恶性与良性肿瘤发生例数之比为5.0(10/2)。本文雌性大鼠吸收剂量与前者相同的两个组肿瘤发生率分别为27.3%和57.1%,恶性与良性甲状腺肿瘤发生例数之比分别为1.0和10.0。

2. 放射性碘诱发甲状腺肿瘤的机制

本文所用混合放射性碘是由4种不同能量的放射性碘同位素组成。放射性碘的致癌性与其剂量和剂量率有密切关系,其适宜的致癌剂量是使大部分甲状腺滤泡上皮细胞伤而不死,可进行再生、修复。否则,剂量过大,将把大部分上皮细胞杀死,则失去发生肿瘤的细胞学基础,如碘-131剂量在 $740.0 \times 10^4 \text{Bq}$ 或以上,则甲状腺滤泡上皮细胞完全变性、坏死,无肿瘤发生^[7]。

混合放射性碘比单一放射性碘的致癌性强,很可能是由于不同放射性碘同位素的物理及生物有效半衰期不同,对甲状腺上皮细胞在短时间内照射剂量和剂量率不同而引起的,即短半衰期的在短时间内将大部分能量释放,导致上皮细胞吸收剂量大、剂量率高,细胞受伤较重^[8],故在一定吸收剂量范围内,其致癌性比相对长半衰期的放射性碘强,这就是碘-132比碘-131致癌性强的主要原因之一^[6]。

作者所用的混合放射性碘含4种碘的同位素,除碘-131的物理半衰期和生物有效半衰期较长(分别为8天和7.6天)外,其余3种均较短,碘-132、碘-133、碘-135的物理半衰期和生物有效半衰期分别为0.097、0.87、0.28天^[9],且这三者所占比例又大(60%),不难看出这种混合放射性碘的致癌性会是相当强的。似乎也不能排除碘-131长时间慢性小剂量刺激会提高靶细胞对其他碘同位素致癌效应的敏感性,有待进一步研究。

李占魁、刘忠厚两位同志参加了部分实验工作,在此一并致谢!

参 考 文 献

- [1] 姚家祥译,《国际原子能机构公报 1987年20卷第4期17页》放射医学与防护简报,120期,(1988)
- [2] L. E. Holm, in J. D. Boice, J. F. Fraumeni, eds., "Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance", Raven Press, New York, USA, 1984, p. 263—271.
- [3] E. E. Pochin, in T. Symington, R. L. Carter, eds., "Scientific Foundation of Oncology", William Heinemann Medical Books Limited, London, Great Britain, 1976, p. 467—475.
- [4] I. Doniach, Brit. J. Cancer, 11, 67, (1957).
- [5] 刘忠厚,傅昌绍,李占魁,迟永春,宋玉芳,高凤鸣,刘雪桐,魏履新,中国科学, B辑, (6), 613 (1986).

- [6] 傅昌绍, 张翠兰, 李占彪, 辐射研究与辐射工艺学报, 6(2), 6(1988).
- [7] S. Lindsay, G. D. Rotter and L. Chaikoff, *Cancer Res.*, 17, 183(1957).
- [8] L. H. Hempelmann, J. Furth, in L. D. Greenfield, ed., "Thyroid Cancer", CRC Press, Florida, USA, 1978, p. 37—49.
- [9] K. Benirschke, F. M. Garner, T. C. Jones, eds., "Pathology of Laboratory Animals, Vol. 1", Springer-Verlag, New York, USA, 1978, p. 449—451.
- [10] S. Lindsay, in C. E. Hedinger, ed., "Thyroid Cancer", Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1969, p. 161—171.
- [11] 刘忠厚, 傅昌绍, 李长明, 张志兴, 张同波, 朴长青, 张翠兰, 霍临明, 魏履新, 中华医学杂志, 61, 610(1981).
- [12] N. P. Napalkov, in V. S. Turusov, ed., "Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. 1, Tumours of the Rat, Part 2", 1987, p. 239—271.
- [13] W. A. Meissner, S. Warren, eds., "Tumors of the Thyroid Gland", Armed Forces Institute of Pathology, Washington, USA, 1969, p. 43—53.
- [14] W. A. Meissner, S. Warren, eds., *ibid.* p. 70—119.
- [15] V. A. Li Volsi, in L. D. Greenfield, ed., "Thyroid Cancer", CRC Press, Florida, USA, 1978, p. 85—141.
- [16] 曾新然译, 国际放射防护委员会第2号出版物, 原子能出版社, 北京, 1975年, 第231页。

(稿件收到日期: 1988年10月4日)

CARCINOGENIC EFFECTS OF MIXED RADIOIODINES ON RATS

Gao Fengming, Fu Changshao, Zhang Cuilan, and Zhang Jihui

(Laboratory of Industrial Hygiene, Ministry of Public Health, Beijing)

ABSTRACT In the present paper, Mixed radioiodines were injected intraperitoneally into rats with dose of 148×10^4 , 74×10^4 , 37×10^4 Bq and null respectively in 4 groups to observe their carcinogenic effects.

The highest incidence of thyroid tumours in male rats treated with 74×10^4 Bq of radioiodines was 62.5% and the next was 54.6% in which treated with 37×10^4 Bq.

The highest incidence of tumours in female rats treated with 37×10^4 Bq of radioiodines was 57.1%. The majority of tumours was derived from thyroid and the next from mammary gland.

The thyroid tumours in both male and female rats were all originated from follicular epithelial of para-epithelial cells.

The main type of benign tumours was polymorphofollicular adenoma and the malignant one medullary carcinoma.

The carcinogenesis of mixed radioiodines was stronger than that from any single radioiodine which was a component of them, appearing the ratio of malignant to benign tumours being increased from 0.0 or 0.6 in the rats treated with only I-125, I-131, or I-132 up to 10.0.

KEY WORDS Mixed radioiodines, Thyroid, Adenomas, Carcinomas, Rats