

## ·临床研究·

# 河南“4.26”<sup>60</sup>Co 辐射事故 3 例中、重度骨髓型急性放射病患者造血系统改变 20 年比较分析

卢志娟<sup>1</sup> 李旭光<sup>1</sup> 郝建秀<sup>1</sup> 焦玲<sup>1</sup> 刘强<sup>1</sup> 姜恩海<sup>1</sup> 王雯<sup>2</sup> 江波<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室 300192; <sup>2</sup>中国医学科学院血液学研究所血液病医院淋巴瘤诊疗中心 1 病区, 天津 300200

通信作者: 江波, Email: [jiangbo@irm-cams.ac.cn](mailto:jiangbo@irm-cams.ac.cn)

**【摘要】** 目的 观察 3 例骨髓型急性放射病(ARS)患者造血系统的远后效应, 探究急性外照射后造血系统的远后变化规律及其影响因素。方法 对 1999 年河南“4.26”<sup>60</sup>Co 辐射事故中 2 例中度骨髓型 ARS 患者(“天”和“旺”, 均为男性, 年龄分别为 37 岁和 8 岁)和 1 例重度骨髓型 ARS 患者(“梅”, 女性, 38 岁)进行临床随访, 随访时间截至 2019 年, 共随访 11 次。依据《外照射急性放射病的远期效应医学随访规范》, 于患者受照后半年开始定期采集 3 例患者的外周血和骨髓进行外周血象、骨髓穿刺涂片、骨髓祖细胞培养及造血刺激因子等检查。(1)外周血象检查: 使用全自动血细胞分析仪分析外周血白细胞、血小板(PLT)、红细胞计数和血红蛋白(Hb)水平, 以及中性粒细胞(NEUT)百分比和淋巴细胞(LYM)百分比。(2)骨髓穿刺检查: 行骨髓穿刺涂片及造血祖细胞培养, 检测红细胞集落生成单位(CFU-E)、爆式红细胞集落生成单位(BFU-E)、粒细胞-单核细胞集落生成单位(CFU-GM)。(3)造血刺激因子检查: 检测促红细胞生成素(EPO)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。结果 20 年随访期间, 3 例患者的白细胞计数基本在正常范围内。受到照射后半年, LYM 百分比均偏低, NEUT 百分比均偏高。“梅”在随访期间多次出现 NEUT 百分比升高, “旺”多次出现 LYM 百分比和 NEUT 百分比异常。“梅”在受到照射后半年及第 1 年的随访中 PLT 计数轻度下降, 分别为  $80 \times 10^9$  个/L 和  $91 \times 10^9$  个/L; “旺”受到照射后半年, PLT 计数轻度下降, 为  $91 \times 10^9$  个/L; “天”的 PLT 计数正常。“梅”的 Hb 水平多次轻度降低, 受到照射后第 5 年中度下降, 为 85 g/L; “天”受到照射后第 9 年 Hb 水平异常升高; 随访期间“天”和“旺”的 Hb 水平数次轻度升高或降低。3 例患者随访期间的 6 次骨髓穿刺涂片检查的结果均为骨髓增生活跃或增生明显活跃。3 例患者受到照射后半年的 CFU-E、BFU-E 和 CFU-GM 均异常升高; 第 2 年, 上述 3 项指标均降为 0; 其后缓慢回升, 至第 7 年, CFU-E 均高于正常值, CFU-GM 基本恢复, BFU-E 仍显著减低。在前 3 年的随访中, “天”的半年和 1 年 EPO 轻度异常, “梅”和“旺”EPO 均在正常范围。受到照射后半年, 3 例患者的 GM-CSF 均  $< 1.00$  pg/mL; “梅”第 1 年的 GM-CSF 异常升高, 为 14.3 pg/mL, 第 2 年恢复正常; “天”和“旺”第 1~2 年的 GM-CSF 均正常。结论 急性照射对造血系统的损伤具有剂量依赖性和长期性; 造血刺激因子对骨髓造血功能的恢复具有长期影响; 反映骨髓造血功能恢复情况的各指标间可缺乏一致性改变, 随访中需要综合评估。

**【关键词】** 辐射事故; <sup>60</sup>Co; 造血系统; 骨髓型急性放射病; 随访研究

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2017-I2M-1-016、2019-I2M-2-006)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202010035-00073](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202010035-00073)

**A comparative analysis of hematopoietic system in three cases with moderate or severe bone marrow form of acute radiation sickness for 20 years after the “4.26” <sup>60</sup>Co radiation accident in Henan**

Lu Zhijuan<sup>1</sup>, Li Xuguang<sup>1</sup>, Hao Jianxiu<sup>1</sup>, Jiao Ling<sup>1</sup>, Liu Qiang<sup>1</sup>, Jiang Enhai<sup>1</sup>, Wang Wen<sup>2</sup>, Jiang Bo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjing 300192, China; <sup>2</sup>Lymphoma Center-Ward 1, Hospital of Hematology, Institute of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjing 300200, China

Corresponding author: Jiang Bo, Email: [jiangbo@irm-cams.ac.cn](mailto:jiangbo@irm-cams.ac.cn)

**【Abstract】 Objective** To observe the late effects of hematopoietic system damage in patients with a bone marrow form of acute radiation sickness (ARS) and to explore the rules and influencing factors of distant posterior changes in the hematopoietic system after acute irradiation. **Methods** Clinical follow-up was conducted on two patients with moderate bone marrow form of ARS ("Tian" and "Wang", both male, aged 37 and 8 years, respectively) and one patient with severe bone marrow form of ARS ("Mei", female, 38 years old) during the "4.26" <sup>60</sup>Co radiation accident in Henan Province in 1999. The follow-up period was until 2019 with a total of 11 times. According to the *Standard in Medical Follow-up of the Long-Term Effects of Acute Radiation Sickness by External Irradiation*, the peripheral blood and bone marrow of 3 patients were collected regularly for peripheral hemogram, bone marrow smear, bone marrow progenitor cell culture, and hematopoietic stimulating factor examination from half a year after irradiation until 2019. (1) Peripheral hemogram examination: automatic blood cell analyzer was used to analyze white blood cell (WBC), platelet (PLT), and red blood cell counts; hemoglobin (Hb) level; and neutrophil (NEUT) and lymphocyte (LYM) percentages in peripheral blood. (2) Bone marrow aspiration examination: bone marrow smear and hematopoietic progenitor cell culture were performed to detect colony-forming unit-erythroid (CFU-E), burst-forming unit-erythrocytic (BFU-E), colony forming unit-granulocyte-monocyte (CFU-GM). (3) Hematopoietic stimulating factor examination: erythropoietin (EPO) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) were detected. **Results** During the 20-year follow-up, the WBC counts of all three patients were within the normal range. The percentages of LYM were low, and those of NEUT were high half a year after irradiation. During the follow-up period, "Mei" repeatedly had increased NEUT percentage, and "Wang" repeatedly showed abnormal LYM and NEUT percentages. The PLT counts of "Mei" decreased slightly to  $80 \times 10^9/L$  and  $91 \times 10^9/L$  respectively in half a year and the first year after irradiation. A half year after irradiation, the PLT count of "Wang" decreased slightly to  $91 \times 10^9/L$ , whereas that of "Tian" was normal. The Hb level of "Mei" decreased slightly several times and moderately decreased to 85 g/L in the fifth year after irradiation. The Hb level of "Tian" increased abnormally in the ninth year after irradiation, and the Hb levels of "Tian" and "Wang" increased or decreased slightly several times during the follow-up period. The results of the six bone marrow biopsy smears of all three patients showed active or remarkably active myelodysplastic during the follow-up period. The CFU-E, BFU-E, and CFU-GM levels of the three patients increased abnormally half a year after irradiation, decreased to 0 in the second year, and then recovered slowly in the seventh year. The CFU-Es of the three patients were higher than the normal range, the CFU-GMs almost recovered, and the BFU-Es still decreased considerably. In the first three years of follow-up, the EPOs of "Tian" were slightly abnormal in half a year and the first year, whereas those of "Mei" and "Wang" were within the normal range. Half a year after irradiation, the GM-CSF levels of the three patients were all less than 1.00 pg/mL. The GM-CSF level of "Mei" increased abnormally to 14.3 pg/mL in the first year and returned to normal in the second year. "Tian" and "Wang" had normal GM-CSF levels in the first and second years. **Conclusions** Hematopoietic system damage by acute irradiation is dose dependent and long term. Hematopoietic stimulating factor has a long-term effect on the recovery of bone marrow hematopoietic function. No consistent change was observed among the indexes that reflect the recovery of bone marrow hematopoietic function, which needs comprehensive evaluation during medical follow-up.

**【 Key words 】** Radiation accidents; <sup>60</sup>Co; Hematopoietic system; Bone marrow form of acute radiation sickness; Follow-up studies

**Fund programs:** CAMS Innovation Fund for Medical Science (2017-I2M-1-016, 2019-I2M-2-006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202010035-00073

1999年4月26日,河南省封丘县发生了一起因非法倒卖<sup>60</sup>Co治疗机和放射源导致7人受到照射(简称受照)的严重放射事故,其中3人诊断为中、重度骨髓型急性放射病(acute radiation sickness, ARS),经救治,7例患者均康复出院。参照国家相关标准复出院。参照国家相关标准<sup>[1]</sup>,卫生部核事故医学应急中心第一临床部于患者受照半年后开始进行系统的医学随访,至2019年(即受照后20年)累计完成11次。国内已发表的放射事故随访的研究多侧重于患者造血系统损伤的远期恢复情况,甚少对造血系统各项指标的变化规律及影响因素进行探讨,本研究对其随访结果进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

1999年4月26日,“天”将非法收购的两根放射性活度为21.4 TBq(577 Ci)的<sup>60</sup>Co治疗机源棒放在妻儿房间,导致3人受照<sup>[1]</sup>。患者“梅”(母亲)、“天”(父亲)和“旺”(儿子)受照时分别为38岁、37岁、8岁。3例患者的个人资料、体模模拟测量的物理剂量、染色体畸变(双+环)估算的生物剂量、估算的全身平均剂量、受照方式及最终临床诊断见表1<sup>[2-4]</sup>。经卫生部核事故医学应急中心第一临床部的积极救治,3例患者均在受照后91 d临床治愈出院。

### 1.2 随访方法

#### 1.2.1 随访周期

3例患者受照后第1年,每半年随访1次;受照后第2~3年,每年随访1次;受照后第4~15年,每2年随访1次;受照第15年以后,每5年随访1次。

#### 1.2.2 随访项目

外周血象检查:采用全自动血细胞分析仪分析外周血WBC、血小板(platelet, PLT)计数、RBC计数及血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平、中性粒细胞(neutrophilicgranulocyte, NEUT)百分比和淋巴细胞(lymphocyte, LYM)百分比。

骨髓穿刺检查:髂后上棘穿刺取骨髓,行骨髓涂片检查及造血祖细胞培养。红细胞集落生成单位(colony-forming unit-erythroid, CFU-E)和爆式红细胞集落生成单位(burst-forming unit-erythrocytic, BFU-E)采用体外单层琼脂培养法;粒细胞-单核细胞集落生成单位(colony forming unit-granulocyte-monocyte, CFU-GM)采用半固体琼脂培养法。

造血刺激因子检查:促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)采用甲基纤维素半固体培养法测定。

## 2 结果

### 2.1 随访次数

3例患者于1999年4月受照后,累计随访11次,分别为1999年11月、2000年5月、2001年6月、2002年5月、2004年5月、2006年9月、2008年10月、2010年4月、2012年2月、2014年4月及2019年9月。“旺”进入青春期后,因其父母拒绝,未参加受照后第9年(2008年)和第11年(2010年)的随访。

### 2.2 外周血象

3例患者随访期间外周血象的检查结果见表2。其中2012年的数据来源于文献[5]。随访期

表1 3例中、重度骨髓型ARS患者1999年受到照射的情况及临床诊断

Table 1 Radiation exposure and clinical diagnosis of 3 patients with moderate or severe bone marrow form of acute radiation sickness in 1999

患者	性别	年龄(岁)	物理剂量(Gy)	生物剂量(Gy)	全身平均剂量(Gy)	受照方式	临床诊断
“梅”	女	38	5.60	5.09	6.10	不均匀照射	重度骨髓型ARS
“天”	男	37	2.60	2.61	2.40	均匀照射	中度骨髓型ARS
“旺”	男	8	3.30	2.49	3.40	不均匀照射	中度骨髓型ARS

注:ARS为急性放射病

间, 3例患者的WBC基本在正常范围内; 受照后半年, LYM百分比均偏低, NEUT百分比均偏高。“梅”在随访期间多次出现NEUT百分比升高, “旺”多次出现LYM百分比和NEUT百分比异常。

“梅”的PLT计数在受照后半年及第1年轻度

下降, 分别为 $80 \times 10^9$ 个/L和 $91 \times 10^9$ 个/L; “旺”的PLT计数在受照后半年轻度下降, 为 $91 \times 10^9$ 个/L; “天”的PLT计数在随访期间正常。

“梅”的Hb水平多次轻度降低, 受照后第5年中度降低, 为85 g/L; “天”受照后第9年Hb水平异常升高; 随访期间“天”和“旺”的Hb水平数次轻

表2 3例中、重度骨髓型急性放射病患者受到照射后20年随访期间外周血象的检查结果

Table 2 Peripheral hemogram results of 3 patients with moderate or severe bone marrow form of acute radiation sickness during 20-year follow-up after irradiation

患者	年份	白细胞计数 ( $\times 10^9$ 个/L)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 ( $\times 10^9$ 个/L)	中性粒细胞百分比 (%)	淋巴细胞百分比 (%)	红细胞计数 ( $\times 10^{12}$ 个/L)
“梅”	1999	5.30	108↓	80↓	75.0↑	18.0↓	4.36
	2000	4.80	108↓	91↓	66.0	29.0	—
	2001	4.10	126	112	76.0↑	22.0	3.90
	2002	4.80	115	102	70.0	28.0	3.62
	2004	4.70	85↓	130	72.0↑	25.0	3.51
	2006	6.40	116	247	71.0↑	27.0	4.31
	2008	5.50	114	204	68.7	22.2	4.43
	2010	5.30	115	183	58.1	37.2	4.53
	2012	6.50	114	263	—	—	—
	2014	6.67	109↓	225	67.8	26.8	4.50
“天”	2019	4.93	119	228	66.0	29.3	4.84
	1999	6.70	148	136	71.0↑	21.0	4.27
	2000	5.60	140	128	65.0	24.0	—
	2001	8.40	136	150	61.0	33.0	—
	2002	5.30	145	128	56.0	44.0↑	5.10
	2004	8.80	147	145	66.0	32.0	4.98
	2006	8.80	164↑	138	64.0	32.0	5.31
	2008	9.70	173↑	190	56.3	35.1	5.45
	2010	10.10↑	158	192	62.5	32.5	5.24
	2012	9.50	154	215	—	—	—
“旺”	2014	5.95	147	204	59.1	25.5	4.94
	2019	8.11	140	235	64.1	30.2	4.92
	1999	7.30	114↓	91↓	69.0	19.0↓	4.55
	2000	7.05	128	149	53.0	38.0	—
	2001	5.80	130	152	48.0↓	43.0↑	—
	2002	5.20	120	132	49.0↓	49.0↑	4.13
	2004	6.50	132	185	72.0↑	25.0	5.08
	2006	6.60	151	208	74.0↑	20.0	5.13
	2012	7.40	163↑	192	—	—	—
	2014	6.67	109↓	255	67.8	26.8	4.50
2019	8.24	161↑	218	72.3↑	22.1	5.61	
参考值	—	4.00~10.00(成人)	110~150(女性)	100~300	50.0~70.0	20.0~40.0	3.50~5.00(女性)
	—	5.00~12.00(儿童)	120~160(男性)				4.00~5.50(男性)

注: 参考值来源于《临床检验基础》(第5版)<sup>[6]</sup>, 其中仅白细胞计数单独给出儿童的参考值, “旺”开始接受随访时年龄8岁, 各项指标已接近成人, 其他指标均参考成人参考值。↑表示高于参考值, ↓表示低于参考值, —表示无此项数据

度升高或降低。

3例患者RBC计数均在正常范围内。

### 2.3 骨髓穿刺涂片检查

3例患者分别于受照后半年和第1、2、3、5、7年共进行6次骨髓穿刺涂片检查,结果均为骨髓增生活跃或增生明显活跃(表3)。“天”于2012年确诊为(胃黏膜)弥漫大B细胞淋巴瘤,其后2年累计进行了24个周期(共计3个方案,具体不详)全身静脉化疗(未行放疗),期间出现IV度骨髓抑制,给予造血刺激因子及升白药物治疗后情况改善。末次化疗后2个月,“天”参加2014年(即受照后第15年)随访,行骨髓穿刺涂片检查,结果为骨髓增生活跃。

### 2.4 骨髓祖细胞培养

3例患者受照后半年和第1、2、5、7年进行了骨髓祖细胞培养,结果见表3。3例患者受照后半年的CFU-E、BFU-E和CFU-GM均异常升高;受照后第2年,上述3项指标均降为0;其后缓慢

回升,至受照后第7年,CFU-E均高于正常范围,CFU-GM基本恢复,BFU-E仍显著减低。

### 2.5 EPO和GM-CSF检查

前3年的随访中,3例患者均进行了EPO和GM-CSF检查,结果见表3。“天”受照后半年和第1年EPO轻度异常,“梅”和“旺”EPO均在正常范围内。受照后半年,3例患者GM-CSF均<1.00 pg/mL;“梅”受照后第1年GM-CSF异常升高,为14.30 pg/mL,受照后第2年恢复正常;“天”和“旺”受照后第1~2年,GM-CSF均正常。

## 3 讨论

造血系统损伤是骨髓型ARS的特征性改变,贯穿疾病的全过程,其损伤的修复程度是后期随访观察的主要指标之一。

### 3.1 外周血象的变化

本研究中,3例患者随访期间外周血象的变化特点既有共性又有个性表现。(1)共性表现:WBC

表3 3例中、重度骨髓型急性放射病患者受到照射后随访期间骨髓穿刺涂片、骨髓祖细胞及造血刺激因子的检查结果

Table 3 Results of bone marrow biopsy smears, bone marrow progenitor cell culture and hematopoietic stimulating factors in 3 patients with moderate or severe bone marrow form acute radiation sickness during follow-up after irradiation

患者	年份	骨髓穿刺涂片	CFU-E	BFU-E	CFU-GM	EPO	GM-CSF
			(个/2×10 <sup>4</sup> BMMNC)	(个/2×10 <sup>4</sup> BMMNC)	(个/1×10 <sup>5</sup> BMMNC)	(mIU/mL)	(pg/mL)
“梅”	1999	增生活跃	144↑	65↑	182↑	11.50	<1.00↓
	2000	增生活跃	33↑	0↓	5↓	6.87	14.30↑
	2001	增生活跃	0↓	0↓	0↓	7.77	5.01
	2002	增生活跃	—	—	—	8.90	—
	2004	增生明显活跃	1↓	2↓	9↓	—	—
	2006	增生活跃	12↑	3↓	13↓	—	—
“天”	1999	增生明显活跃	170↑	86↑	171↑	12.40↑	<1.00↓
	2000	增生活跃	140↑	45↑	26	5.30↓	5.16
	2001	增生明显活跃	0↓	0↓	0↓	6.35	5.41
	2002	增生活跃	—	—	—	10.30	—
	2004	增生明显活跃	8↑	8↓	33↑	—	—
	2006	增生活跃	13↑	4↓	18	—	—
“旺”	1999	增生明显活跃	145↑	65↑	182↑	7.80	<1.00↓
	2000	增生活跃	0↓	0↓	0↓	10.30	7.06
	2001	增生明显活跃	0↓	0↓	0↓	6.27	5.95
	2002	增生活跃	—	—	—	7.99	—
	2004	增生明显活跃	3↓	5↓	22	—	—
	2006	增生活跃	15↑	5↓	19	—	—
参考值	—	增生活跃或增生明显活跃	5~6	16~19	14~29	5.80~12.30	4.85~9.32

注:参考值来源于中国医学科学院血液学研究所血液病医院实验室的参考值。↑表示高于参考值,↓表示低于参考值,—表示无此项数据。CFU-E为红细胞集落生成单位;BMMNC为骨髓单核细胞;BFU-E为爆式红细胞集落生成单位;CFU-GM为粒细胞-单核细胞集落生成单位;EPO为促红细胞生成素;GM-CSF为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

均在正常范围内;受照后半年,LYM百分比和NEUT百分比出现了一致的升高或降低;(2)个性表现:外周血象的异常频次为“梅”>“旺”>“天”;中度骨髓型ARS患者“天”的外周血象基本无造血损伤表现,重度患者“梅”出现Hb水平中度下降和PLT计数下降,中度骨髓型ARS患者“旺”出现PLT计数下降;且“梅”和“旺”多次出现NEUT百分比和LYM百分比异常。

山西忻州辐射事故中,1例中度骨髓型ARS患者(女性,23岁)受照后随访16年,WBC、PLT计数和Hb均在正常范围内<sup>[7]</sup>。2000年成都<sup>60</sup>Co源辐射事故中,3例中度骨髓型ARS患者(均为男性,分别为26岁、31岁、39岁)受照后随访17年,WBC、PLT计数和Hb水平均在正常范围内<sup>[8]</sup>。武汉“921113”<sup>60</sup>Co源辐射事故中,2例中度骨髓型ARS患者均为男性(32岁和53岁),PLT计数长期低于正常范围<sup>[9]</sup>。上海“6.25”<sup>60</sup>Co源辐射事故中,5例骨髓型ARS患者均为男性,2例重度(24岁、45岁)和3例中度(20岁、33岁、53岁)骨髓型ARS患者受照1.5年内,WBC和NEUT绝对值均偏低,受照2.5年后逐渐恢复正常;LYM百分比持续偏高;PLT计数均正常,无贫血症状<sup>[10-11]</sup>。国外关于辐射事故后患者外周血远期恢复情况的深入研究较少。1998年伊斯坦布尔<sup>60</sup>Co源辐射事故中,7例轻中度骨髓型ARS患者均为男性,年龄25~54岁,受照9年后,仅中度患者“NI”(34岁)的WBC和PLT计数轻度下降<sup>[12]</sup>。

### 3.2 造血刺激因子与外周血象和造血祖细胞的关系

1988年,Butturini等<sup>[13]</sup>首次将GM-CSF应用于巴西事故的8例<sup>137</sup>Cs辐射事故患者,其中可评估的7例患者的粒细胞和骨髓细胞数量均迅速增加。其后,GM-CSF和(或)粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)在国外多起辐射事故中得到了广泛应用。在武汉“921113”<sup>60</sup>Co源辐射事故中,李美颖等<sup>[14]</sup>借鉴国外的救治经验,将GM-CSF应用于2例中度ARS患者,取得了良好的治疗效果。这是我国首次将造血刺激因子应用于ARS患者,并在随后的多起事故中进行了应用。

#### 3.2.1 造血刺激因子与WBC

GM-CSF可刺激CFU-GM增殖分化为中性粒细胞和单核巨噬细胞,并可协同其他因子促进嗜酸

性粒细胞、嗜碱性粒细胞、巨核细胞、RBC计数和树突状细胞的增殖和分化<sup>[15-16]</sup>。本研究中的患者在治疗中均使用了GM-CSF,治疗期间,患者的WBC变化小,骨髓恢复时间提前<sup>[17]</sup>;随访期间,患者的WBC均在正常范围内。上海“6.25”<sup>60</sup>Co源辐射事故患者未使用GM-CSF,WBC至受照2.5年后逐渐恢复<sup>[10]</sup>。成都2000年<sup>60</sup>Co源辐射事故患者治疗期间使用G-CSF,随访期间WBC均处于正常范围内<sup>[8]</sup>。综上,提示GM-CSF和G-CSF对骨髓造血功能的恢复具有长期影响。

#### 3.2.2 造血刺激因子与NEUT和造血祖细胞

G-CSF和GM-CSF的产生和释放受炎症介质,如TNF或白细胞介素-1(IL-1)的影响,也受成熟造血细胞(如粒细胞)数量的负调控<sup>[18]</sup>。受照后半年,本研究中3例患者的WBC均在正常范围内,NEUT百分比均接近于正常值的上限,而GM-CSF均<1.00 pg/mL,提示为受NEUT负调控的影响。此外,受照后半年,3例患者的CFU-GM均异常升高,提示亦对GM-CSF产生负调控影响。受照后第1年,“梅”的GM-CSF异常升高,同期的WBC和NEUT百分比均在正常范围内,“梅”长期患有慢性中耳炎,不排除为炎症介质对其产生的影响。

### 3.3 造血祖细胞培养与外周血象和骨髓穿刺涂片检查的关系

#### 3.3.1 造血祖细胞培养与外周血象

本研究中,3例患者在随访期间的WBC基本正常,而造血祖细胞CFU-GM均表现为受照后半年异常升高,其后变化趋势为先减低后回升,两者的变化缺乏一致性,与赵士义和吴万红<sup>[19]</sup>的研究结果一致。

“梅”在随访期间多次出现Hb水平轻度降低,受照后第5年,Hb水平降至最低,与CFU-E和BFU-E的变化缺乏一致性。

外周血象和造血祖细胞培养的结果显示,外周血象的恢复先于造血祖细胞,与上海“6.25”<sup>60</sup>Co源辐射事故<sup>[10]</sup>一致。

#### 3.3.2 造血祖细胞培养与骨髓穿刺涂片检查

3例患者受照后7年间,造血祖细胞培养CFU-E、BFU-E和CFU-GM均呈先下降后回升的变化趋势,至受照后第7年,仍未恢复至正常范围;而7年间骨髓穿刺涂片检查均为增生活跃或明

显活跃；两者无明显一致性改变。不同于上海“6.25”<sup>60</sup>Co源辐射事故中骨髓有核细胞增生程度和骨髓祖细胞培养结果呈正相关<sup>[20-21]</sup>。

化疗可导致造血祖细胞的耗竭，从而导致急性骨髓抑制；选择性作用于造血干细胞的化疗药物还可导致其自我更新能力受损，出现潜在的骨髓损伤<sup>[22]</sup>。“天”在化疗期间出现急性骨髓抑制，经药物治疗后改善；2014年随访中，“天”的外周血象及骨髓穿刺涂片结果均在正常范围内，未观察到化疗对骨髓造血功能造成不可逆的损伤。由于“天”在此次随访中未同时进行造血祖细胞培养，不能进一步对化疗后骨髓造血功能以及造血祖细胞培养和骨髓穿刺涂片的关系进行进一步的评估，略有遗憾。

#### 3.4 不同患者辐射敏感性的探讨

3例患者造血系统各项指标的恢复情况如下。(1)外周血象：“天”>“旺”>“梅”；(2)骨髓穿刺涂片：“天”=“旺”>“梅”；(3)祖细胞培养：“天”>“旺”和“梅”。故从远后效应来看，本研究中患者骨髓造血系统受损与患者所受辐射剂量仍呈正相关，与上海“6.25”<sup>60</sup>Co源辐射事故不一致<sup>[10, 20-21]</sup>。

有文献报道，受照总剂量相同时，均匀照射的损伤重于非均匀照射，其恢复慢于后者<sup>[23]</sup>。本研究同为中度骨髓型ARS的“天”为均匀照射，“旺”为不均匀照射，“天”的造血系统的恢复情况总体优于“旺”，与此报道结果不一致，考虑可能是由于儿童的造血系统对电离辐射损伤更为敏感。

目前，关于不同性别急性照射患者造血系统辐射敏感性的探讨尚未见报道。考虑由于辐射事故往往样本量小，女性少，各患者受照剂量不均，因此研究性别敏感性差异有一定难度。在体外细胞实验中，Kato等<sup>[24]</sup>分别采用0.5 Gy和2 Gy X射线对41名成人男性和18名成人女性的外周血进行单次照射，培养14 d后，男性和女性CFU-GM和BFU-E的存活率之间的差异无统计学意义。在慢性照射中，Sari-Minodier等<sup>[25]</sup>评估了大量暴露于低剂量电离辐射的医院工作人员的外周血淋巴细胞染色体的损伤，结果发现，女性的平均双核微核率明显高于男性。相反，Koturbash等<sup>[26]</sup>发现，电离辐射导致雄性小鼠DNA链断裂的增加明显高于雌性小鼠，他们认为雄性老鼠比雌性老鼠更容易受到辐射的伤害。故不同性别急性照射患者造血系统的辐射

敏感性有待进一步的研究。

#### 3.5 电离辐射与血液肿瘤

原子弹爆炸幸存者、医疗职业照射人群及动物实验均已证明电离辐射可以诱发肿瘤。在辐射事故中，也出现多例患者在受照多年后罹患肿瘤的报道。电离辐射诱发的肿瘤以血液肿瘤最为常见。切尔诺贝利核事故ARS幸存者的血液肿瘤先于实体肿瘤出现，主要为骨髓增生异常综合征、急性白血病和造血系统发育不全，潜伏期为(9.6±2.1)年，不同程度的ARS患者癌症发病率的差异无统计学意义<sup>[27]</sup>。1950年至1987年，广岛和长崎的原子弹爆炸受害者被诊断患有各种形式的急性和慢性白血病、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤以及多发性骨髓瘤<sup>[12]</sup>。本研究事故中，“天”受照后第13年确诊为(胃黏膜)弥漫大B细胞淋巴瘤，考虑与电离辐射相关的可能性大。在后续随访中，需警惕“梅”和“旺”继发恶性肿瘤的可能。

## 4 结论

外照射骨髓型ARS患者造血系统的损伤长期存在，从远后效应来看，其损伤程度仍与受照剂量正相关；造血刺激因子对骨髓造血功能的恢复具有长期影响，并受中性粒细胞的负调控；外周血象和骨髓涂片检查均可反映患者骨髓造血的恢复情况，但两者与骨髓造血祖细胞培养均缺乏一致性改变；外周血象的恢复先于骨髓造血祖细胞。

造血系统功能的恢复不仅取决于造血细胞的再生，也有赖于造血微环境的调控<sup>[28]</sup>，因此对辐射事故患者造血系统的观察需结合骨髓祖细胞培养、外周血象、造血刺激因子等多项指标，并将骨髓内基质祖细胞等造血微环境的相关指标纳入常规随访项目。

**致谢** 在随访工作中，中国医学科学院放射医学研究所多位前辈以及河南省职业病防治所傅宝华所长、赵凤玲所长以及苏州大学附属第二医院刘玉龙主任、王优优医生等做了很多工作，在此表示感谢！

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 卢志娟负责随访的开展、数据的获取与分析、论文的撰写与修订；李旭光、郝建秀负责随访的开展与数据的提供；焦玲、刘强、姜恩海、王雯负责随访的开展；江波负责随访的设计与

指导、论文的审阅。

### 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. GBZ/T 163-2004 外照射急性放射病的远期效应医学随访规范[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.  
Ministry of Health of the People's Republic of China. GBZ/T 163-2004 Standard of long-term medical follow up of acute radiation sickness after external exposure[S]. Beijing: People's Health Publishing House, 2004.
- [2] 姚仲甫, 卢国甫, 张钦富, 等. 河南“4.26”<sup>60</sup>Co 源辐射事故的经过和早期物理剂量估算[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2001, 21(3): 163-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2001.03.007.  
Yao ZF, Lu GF, Zhang QF, et al. Course and early physical dose estimation of "4.26" <sup>60</sup>Co source radiation accident in Henan Province[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2001, 21(3): 163-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2001.03.007.
- [3] 吕玉民, 傅宝华, 韩林, 等. 河南“4.26”<sup>60</sup>Co 源辐射事故受照者的生物剂量(染色体畸变)估算[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2001, 21(3): 153-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2001.03.003.  
Lyu YM, Fu BH, Han L, et al. Estimation of biological dose (chromosome aberration) of the victims exposed to "4.26" <sup>60</sup>Co source radiation accident in Henan Province[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2001, 21(3): 153-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2001.03.003.
- [4] 白玉书, 黄绮龙, 关树荣, 等. 河南“4.26”放射事故受照者生物剂量估算[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2001, 21(3): 161-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2001.03.006.  
Bai YS, Huang QL, Guan SR, et al. Biological dose assessment of the victims of the "4.26" radiation accident in Henan Province[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2001, 21(3): 161-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2001.03.006.
- [5] 王优优, 刘玉龙, 赵凤玲, 等. 四例骨髓型急性放射病患者受照后12年医学随访观察[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2013, 33(2): 174-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.02.016.  
Wang YY, Liu YL, Zhao FL, et al. Medical follow-up of four cases with bone marrow form of acute radiation sickness twelve years after the accident[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2013, 33(2): 174-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.02.016.
- [6] 刘成玉, 罗春丽, 吴晓蔓, 等. 临床检验基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.  
Liu CY, Luo CL, Wu XM, et al. Clinical laboratory medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [7] 张照辉, 张淑兰, 贾廷珍, 等. 山西忻州事故中孕妇受照后第16年随访[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2010, 30(5): 516-519. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2010.05.005.  
Zhang ZH, Zhang SL, Jia TZ, et al. The 16th year follow-up of pregnant women in Shanxi Xinzhou accident[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2010, 30(5): 516-519. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2010.05.005.
- [8] 何玲, 周琼芳, 高艺莹, 等. 3例中度骨髓型急性放射病患者受照后17年的医学随访观察[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(2): 113-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.02.004.  
He L, Zhou QF, Gao YY, et al. Medical follow up of three patients with moderate bone marrow form of acute radiation sickness seventeen years after the accident[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(2): 113-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.02.004.
- [9] 侯祖洪, 陈祖云, 李美颖, 等. “921113”辐射事故受照者远后效应随访观察[J]. *中国辐射卫生*, 2000, 9(3): 181. DOI: 10.13491/j.cnki.issn.1004-714x.2000.03.049.  
Hou ZH, Chen ZY, Li MY, et al. Follow-up observation on the long-term effects of "921113" radiation accident[J]. *Chin J Radiol Health*, 2000, 9(3): 181. DOI: 10.13491/j.cnki.issn.1004-714x.2000.03.049.
- [10] 章卫平, 刘本傲, 金瑾珍, 等. “6.25”<sup>60</sup>Co 源辐射事故病人远后效应6年随访观察综合报告[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1998, 18(1): 15-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.01.005.  
Zhang WP, Liu BT, Jin CZ, et al. A comprehensive observation report of 6-years follow-up on the long-term effects of "6.25" <sup>60</sup>Co source radiation accident[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1998, 18(1): 15-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.01.005.
- [11] 刘本傲, 章卫平, 杨建民, 等. 上海“6.25”<sup>60</sup>Co 源辐射事故中5例重、中度骨髓型急性放射病18个月的随访观察报告[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1998, 18(1): 2-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.01.003.  
Liu BT, Zhang WP, Yang JM, et al. A observation report of 18 months follow-up on 5 cases of severe or moderate bone marrow form of acute radiation sickness in "6.25" <sup>60</sup>Co source radiation accident in Shanghai[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1998, 18(1): 2-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.01.003.
- [12] Engin VS, Tufan F, Besisik SK, et al. Hematological aftermath of the radiation accident in Istanbul[J]. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91(9): 724-731. DOI: 10.3109/09553002.2015.1054527.
- [13] Butturini A, De Souza PC, Gale RP, et al. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident[J]. *Lancet*, 1988, 2(8609): 471-475. DOI: 10.1016/S0140-6736(88)90121-3.
- [14] 李美颖, 张瑶珍, 张东华, 等. 武汉“921113”放射事故四例急性放射病人的临床报告[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1998, 18(4): 230-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.04.004.  
Li MY, Zhang YZ, Zhang DH, et al. Clinical report on four cases of acute radiation sickness in "921113" radiation accident[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1998, 18(4): 230-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.04.004.



- [15] Ribatti D, Tamma R. Hematopoietic growth factors and tumor angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 440-441: 47-53. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.10.008.
- [16] Bociek RG, Armitage JO. Hematopoietic growth factors[J]. *CA: Cancer J Clin*, 1996, 46(3): 165-184. DOI: 10.3322/canjclin.46.3.165.
- [17] 吴莹, 赵文正, 刘强, 等. rhGM-CSF、rhEPO 在 3 例急性放射病患者救治中的应用[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2001, 21(3): 178-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2001.03.014.  
Wu Y, Zhao WZ, Liu Q, et al. Use of rhGM-CSF and rhEPO in rescuing 3 patients with acute radiation sickness[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2001, 21(3): 178-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2001.03.014.
- [18] Möhle R, Kanz L. Hematopoietic growth factors for hematopoietic stem cell mobilization and expansion[J]. *Semin Hematol*, 2007, 44(3): 193-202. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.04.006.
- [19] 赵士义, 吴万红. 放射损伤后骨髓祖细胞变化的探讨[J]. *中国工业医学杂志*, 2001, 14(5): 308-309. DOI: 10.3969/j.issn.1002-221X.2001.05.029.  
Zhao SY, Wu WH. Observation on the changes of hemopoietic progenitor cells in bone marrow by radiation injury[J]. *Chin J Ind Med*, 2001, 14(5): 308-309. DOI: 10.3969/j.issn.1002-221X.2001.05.029.
- [20] 李川晟, 章卫平, 刘本俦. “6.25”  $^{60}\text{Co}$  源辐射事故病人造血祖细胞培养 6 年随访观察[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1998, 18(1): 58-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.01.018.  
Li CS, Zhang WP, Liu BT. Follow-up observation on hematopoietic progenitor cell culture for 6 years in patients of “6.25”  $^{60}\text{Co}$  radiation accident[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1998, 18(1): 58-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.01.018.
- [21] 周虹, 章卫平, 李川民. “6.25”  $^{60}\text{Co}$  辐射事故病人造血祖细胞培养 10 年随访观察 [C]//中华医学会放射医学与防护学分会第三次全中国青年学术交流会议论文摘要汇编. 宜昌: 中华医学会, 2001: 157-158.  
Zhou H, Zhang WP, Li CM. Follow-up observation on hematopoietic progenitor cell culture for 10 years in patients of “6.25”  $^{60}\text{Co}$  radiation accident[C]//Summary of Papers of the Third National Youth Academic Exchange Conference Radiation Medicine and Protection Branch of Chinese Medical Association. Yichang: Chinese Medical Association, 2001: 157-158.
- [22] 范奎, 代良敏, 伍振峰, 等. 放化疗所致骨髓抑制的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1): 210-214.  
Fan K, Dai LM, Wu ZF, et al. Advances in chemotherapy-induced myelosuppression[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(1): 210-214.
- [23] 吴莹, 刘强, 姜立平, 等. 3 例急性放射病患者造血功能随访观察[J]. *中国职业医学*, 2005, 32(6): 38-39. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6486.2005.06.016.  
Wu Y, Liu Q, Jiang LP, et al. Follow up observation of hemopoietic function in three patients of acute radiation sickness[J]. *Chin Occup Med*, 2005, 32(6): 38-39. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6486.2005.06.016.
- [24] Kato K, Omori A, Kashiwakura I. Radiosensitivity of human haematopoietic stem/progenitor cells[J]. *J Radiol Prot*, 2013, 33(1): 71-80. DOI: 10.1088/0952-4746/33/1/71.
- [25] Sari-Minodier I, Orsière T, Auquier P, et al. Cytogenetic monitoring by use of the micronucleus assay among hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation[J]. *Mutat Res/Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2007, 629(2): 111-121. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.01.009.
- [26] Koturbash I, Kutanzi K, Hendrickson K, et al. Radiation-induced bystander effects *in vivo* are sex specific[J]. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 2008, 642(1/2): 28-36. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.04.002.
- [27] Djounova J, Guleva I, Negoicheva K, et al. Clinical data from one year follow-up of victims of the radiation accident with  $^{60}\text{Co}$  in Bulgaria[J]. *Health Phys*, 2014, 107(3): 248-254. DOI: 10.1097/HP.000000000000103.
- [28] 姜恩海, 龚守良, 邢志伟, 等. 物理化学性血液损伤基础与临床 [M]. 北京: 科学出版社, 2018.  
Jiang EH, Gong SL, Xing ZW, et al. The basis and clinic of physicochemical blood injury[M]. Beijing: Science Press, 2018.

(收稿日期: 2020-10-30)