

recovery of immature bone marrow cells [J]. *Exp Hematol*, 1997, 25(10): 1084-1093.

[11] Neelis K J, Dubbelman Y D, Wognum A W, et al. Lack of efficacy of thrombopoietin and granulocyte colony-stimulating factor after high dose total-body irradiation and autologous stem cell or bone marrow transplantation in rhesus monkeys [J]. *Exp Hematol*, 1997, 25(10): 1094-1103.

[12] Shibuya K, Akahori H, Takahashi K, et al. Multilineage hematopoietic recovery by a single injection of pe-

glylated recombinant megakaryocyte growth and development factor in myelosuppressed mice [J]. *Blood*, 1998, 91(1): 37-45.

[13] Neelis K J, Visser T P, Dimjati W, et al. A single dose of thrombopoietin shortly after myelosuppressive total body irradiation prevents pancytopenia in mice by promoting short-term multilineage spleen-repopulating cells at the transient expense of bone marrow-repopulating cells [J]. *Blood*, 1998, 92(5): 1586-1597.

## Thrombopoietin and radiation injury

ZHANG Jun-quan, ZHANG Hao

(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 1000850, China)

**Abstract** Thrombopoietin (TPO) is the primary regulator of megakaryocytopoiesis. Recent studies show that there is close relationship between TPO and hematopoietic stem cell. TPO can stimulate hematopoietic recovery after radiation injury. TPO may have widespread use in such areas as hematopoietic stem cell transplantation, platelets collection and separation.

**Key words** thrombopoietin; radiation injury; hematopoietic stem cell

文章编号: 1001-098X(2000)04-0177-04

## 生物因子治疗骨髓抑制的研究进展

李颖

(苏州医学院, 苏州 215007)

**摘要:** 人们已发现的生物因子种类繁多,不同类型的生物因子可通过作用于不同分化时期和不同类型的靶细胞,对骨髓造血细胞起辐射防护和促进骨髓造血恢复作用。本文重点介绍正性造血因子和负性造血因子在骨髓抑制中的作用以及多种造血因子的综合运用对骨髓造血功能的影响。

**关键词:** 生物因子; 骨髓抑制; 电离辐射

**中图分类号:** R392.11

**文献标识码:** A

急性辐射损伤以及肿瘤患者在放疗或化疗后,均可发生严重程度不等的骨髓功能抑制,尤其是急性辐射损伤患者,其外周血白细胞和血小板明显下降,引发致死性感染和出血;肿瘤患者也会因骨髓造血功能抑制而限制放疗或化疗的进行,甚至也会产生严重感染。目前,对骨髓功能抑制的治疗常使用的方法有外周造血干细胞移植(PBM T)、骨髓移植(BMT)和造血生长因子的运用。但是,PBM T和BMT不仅费用昂贵,操作复杂,而且并非适用于每个患者,而异基因骨髓移植所致的移植排斥又是难

以逾越的障碍,因而异基因骨髓移植受到许多限制。随着高新生物技术——基因工程的发展,人们可以获得越来越多的高纯度的重组生物因子,这些重组生物因子在急性辐射损伤的实验研究和临床救治中产生了极其重要的作用,并取得了开创性的成果,并有取代PBM T和BMT的趋向。

### 1 造血生物因子的分类

目前,人们根据作用于骨髓造血的不同时期把生物因子分为:(1)早期造血因子,如干细胞造血因子(SCF)、酪氨酸激酶受体-3的配体(Flt<sub>3</sub>L);(2)系列定向造血因子,如IL-11(白细胞介素-11)、IL-3、IL-6、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等;(3)晚期造血因子,如红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)等。也可

收稿日期: 2000-04-13

作者简介: 李颖(1972-),女,湖南益阳人,苏州医学院助教,硕士研究生,主要从事肿瘤免疫的研究。

审校者: 苏州医学院生物技术研究所 张学光  
苏州医学院生物技术研究所 强亦忠

根据生物因子对造血干细胞(HSC)作用的不同,把它们分为:(1)正性造血生长因子,如 SCF Flt<sub>3</sub>L G-CSF等;(2)负性造血生长因子,如 HMWI(high-molecular weight inhibitor,高分子量抑制物)、LMWI(low molecular weight inhibitor,低分子量抑制物)、TGF $\beta$ (转化生长因子 $\beta$ )、TNF $\alpha$ (肿瘤坏死因子 $\alpha$ )、TNF $\beta$ 等。还可根据其造血作用方式的不同分为:(1)造血生长因子,如 SCF CSF等;(2)造血调控因子,如 IL TNF干扰素(IFN)等。

这些生物因子通过刺激不同分化时期、不同类型的靶细胞影响其增殖、分化和功能等,从而对骨髓造血细胞起辐射防护和促进骨髓造血恢复的作用。通过研究造血细胞的动力学和分化、发育阶段的特点发现,不同周期的造血细胞对辐射的敏感性不同,尤其是处于S期和G<sub>2</sub>/M期的HSC对辐射损伤最为敏感,大剂量辐射可引起该期造血细胞快速凋亡;然而,处于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期的HSC则对辐射的敏感性相对较低<sup>[1]</sup>。有些生物因子通过可逆性抑制HSC进入细胞增殖周期生长,阻滞HSC停留在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,从而减轻放疗或化疗对骨髓造血功能的损伤<sup>[2]</sup>。

## 2 正性造血因子在骨髓抑制中的作用

正性造血因子,包括G-CSF GM-CSF IL EPO TPO等,它们主要通过作用于造血过程的不同阶段,促进造血干祖细胞向成熟阶段分化和增殖,从而迅速提高外周血中的红细胞、白细胞和血小板的数量。

G-CSF对G<sub>0</sub>期的HSC有刺激作用,主要作用于粒祖细胞,促进其向成熟的嗜中性粒细胞增殖、分化,并维持其功能和存活。目前,G-CSF已大量运用于急性辐射损伤及放、化疗所致骨髓功能抑制的治疗,可迅速提高骨髓功能抑制病人外周血中的白细胞,尤其是嗜中性粒细胞;同时它对红系、巨核系造血的恢复有明显作用。Marks等<sup>[3]</sup>报道,1例成纤维细胞瘤患者经颅脊柱照射后用G-CSF治疗1周,成功治疗了粒细胞减少症。

GM-CSF能广泛作用于各系造血祖细胞,使髓系多向祖细胞形成粒系、红系、单核巨噬细胞系祖细胞,其作用与IL-3类似,但作用时间短。目前,GM-CSF已大量用于临床肿瘤放、化疗及BM T中,在巴西、萨尔瓦多、以色列、白俄罗斯及我国的核事故中,都取得了缩短粒细胞减少期的疗效<sup>[4]</sup>。不仅如此,Koukourakis等<sup>[5]</sup>发现,GM-CSF对辐射所引起的

口腔粘膜炎症有良好的疗效。

IL-6是骨髓微环境的组成部分,在HSC中,它能导致干细胞G<sub>0</sub>期缩短,促使其加速分化;它不仅刺激粒系与巨噬细胞系造血集落的生长,而且是很重要的巨核细胞集落刺激因子,能刺激巨核细胞成熟,增加血小板数量。Patchen等<sup>[6]</sup>通过6.5Gy<sup>60</sup>Co照射C3H/He雌鼠发现,照射后用1000 $\mu$ g/(kg $\cdot$ d)IL-6,骨髓和脾中的CFU-S数目分别达到正常的27%和13%,而盐水处理组只有2%和1%。不过,IL-6的副作用较大,所以临床上很少用。

IL-11是一种多能造血因子,可在体外刺激髓系、淋系、红系和巨核系细胞的增殖,其生物学活性与IL-6相似,可协同IL-3或IL-4对造血细胞的增殖起支持作用,无明显副作用。Leonard等<sup>[7]</sup>用卡铂及亚致死剂量辐射做成的小鼠骨髓衰竭模型所进行的实验发现,重组人IL-11[250 $\mu$ g/(kg $\cdot$ d)]对骨髓和脾脏造血有多种作用,尤其能使外周血小板迅速恢复,但这种作用必须在骨髓抑制后的第一天使用方有效,如用药滞后,则IL-11失去这种作用。

IL-12在辅助性T细胞发育成I类辅助性T细胞的过程中,能协同其他因子如IL-1 SCF刺激造血干祖细胞的生长,诱导HSC进入一个对放射不敏感的S期,从而保护放、化疗中的造血干祖细胞。Neta等<sup>[8]</sup>发现,这种作用能被抗IL-1抗体或抗SCF抗体所拮抗;另外,IL-12在保护放、化疗中的造血干祖细胞的同时,亦能提高小鼠对脂多糖的反应,提高体内TNF IL-6的水平,增加消化道对放疗的敏感性,这种敏感性能被抗IFN $\alpha$ 的抗体拮抗。

Flt<sub>3</sub>L能促进原始干祖细胞的增殖和分化,在辐照前一定时间(2~20h内)使用,能保护骨髓的造血干细胞。有人用LD<sub>100/30</sub>(亚致死剂量)照射小鼠造成骨髓衰竭,如在辐照前2~20h给予5~20 $\mu$ g Flt<sub>3</sub>L,可使小鼠的生存率达到70%~80%,而仅用盐水治疗组的小鼠均死于细菌感染<sup>[9]</sup>。另外,有人<sup>[10]</sup>用成年新西兰大白兔做实验发现,Flt<sub>3</sub>L若与作用于晚期造血的细胞因子如G-CSF同时使用,具有协同保护作用。

SCF又称肥大细胞生长因子,也是作用于早期造血的细胞因子,它是原癌基因c-kit产物的配体,单独作用或低剂量使用时不表现集落刺激性,但高剂量SCF或与别的细胞因子如IL-3 G-CSF GM-CSF IL-6 IL-11等一起作用,能明显促进造血干细

细胞的增殖和分化。有人<sup>[11]</sup>在犬模型上进行实验发现,用 9.2 Gy 照射使犬形成骨髓衰竭状态,用低剂量 SCF(25<sup>μ</sup>g/kg)者和对照组( $\times 10^8$  外周血单核细胞/kg)在 11~29d 均死亡,而高剂量 SCF(200<sup>μ</sup>g/kg)和 G-CSF 加低剂量 SCF,其存活率分别达到 90% 和 100%。

### 3 负性造血因子在骨髓抑制中的作用

负性造血因子多为一些天然存在的生长抑制性蛋白或多肽,能特异性或非特异性地对造血干细胞起作用。在正常情况下,多数造血干细胞通常处于静止期( $G_0$ 期),而造血抑制因子则通过抑制 S 期细胞的 DNA 合成或抑制  $G_1$  期细胞进入 DNA 合成期,使其对放疗或化疗不敏感,从而在放、化疗中保护造血干细胞。

目前发现的造血抑制因子有 HMWI、LMWI、TGF $\beta$ 、IFN- $\alpha$ 、MIP- $\alpha$ (巨噬细胞炎症蛋白- $\alpha$ )、BB-10010(MIP- $\alpha$  的突变型)等。

HMWI 可抑制高度纯化的 CFU-S 和几种 IL-3 依赖性细胞的生长,在长期培养中可保护 CFU-S 免于阿糖胞苷的杀伤作用;而 LMWI 可抑制 CFU-S 进入 DNA 合成期,经纯化后可提高接受致死量阿糖胞苷的正常小鼠或癌症小鼠的生存率,但不影响阿糖胞苷对肿瘤细胞的杀伤作用。

TGF $\beta$  是由两条各含 112 个氨基酸组成的双链肽分子,可选择性地抑制造血干细胞的增殖,还可抑制经 5-氟尿嘧啶处理小鼠的造血干细胞进入细胞周期,但它对造血系统的作用是双向的,除抑制作用外,还可刺激 CFU-GM 的增殖,这种双向作用取决于细胞的分化状态和其他因子的存在。

TNF 是具有体内抗肿瘤效应的细胞因子,在不同 CSF 刺激下对造血干细胞的作用不同。有人报道<sup>[2]</sup>,在 GM-CSF 存在下, TNF 能促进造血干细胞的生长,而在 IL-1、G-CSF 存在下抑制造血干细胞的生长。另外,用人 TNF 作用于小鼠模型,能在更高的辐照剂量(800cGy)水平下加强抗肿瘤作用而无明显毒副作用,提示放疗与 TNF 具有协同的抗肿瘤效应, TNF 能在放疗过程中保护造血干细胞。

MIP- $\alpha$  又称 LD78<sup>[12]</sup>,是干细胞抑制因子,能保护多系造血祖细胞。肿瘤病人放化疗期间应用人 MIP- $\alpha$  可加速造血动员,促进造血系统的尽快恢复,并可使放化疗剂量加大;但其分子易相互聚集成高

分子聚合物,使其作用受到限制。目前,人们用 BB-10010 取代人重组 MIP- $\alpha$ ,从而弥补了这一缺点,大大增加了 MIP- $\alpha$  的临床应用。

### 4 造血因子的综合运用

随着细胞因子研究的进展,人们发现许多细胞因子对骨髓造血均有一定作用,但有关各类细胞因子的联合应用,对辐射损伤中骨髓造血功能的影响及远期效应尚无明确定论。

现在发现,综合运用几种造血因子,如 IL-3、IL-6、IL-11 与 G-CSF、GM-CSF、SCF 或 TPO 联用,比单因子促进造血的效果好<sup>[13]</sup>。

集落刺激因子 G-CSF 或 GM-CSF 与造血辅助因子如 IL-3、IL-6、IL-8、IL-11 等同时运用,发现 IL-3、IL-6、IL-8、IL-11 与 G-CSF 具有协同作用,两者同时运用比单用 G-CSF 或单用 IL-3、IL-6、IL-8、IL-11 的效果好。

造血早期因子与造血抑制因子合用,如 IL-1、G-CSF 加 TNF 能抑制造血干细胞的生长, G-CSF 与 MIP- $\alpha$  亦有叠加作用<sup>[13]</sup>,而 GM-CSF 与 TNF 能促进造血干细胞的生长,说明不同因子的综合运用,效果不尽相同。除了体内运用细胞因子能保护放、化疗期间的 HSC,并扩增 HSC,有人亦发现<sup>[14]</sup>,经造血动员的 HSC,在体外经各类细胞因子如 SCF、Flt-3L 等作用后,具有扩增效果,所扩增的细胞不仅可达到治疗的数量,而且保持了原始造血干细胞的生物学特性和功能。在放疗后将扩增 HSC 输到体内,可达到治疗的目的。

目前,已发现许多细胞因子对骨髓造血均有刺激作用,如能进一步研究骨髓造血的机制和各类细胞对骨髓造血的各种效应及其对辐射损伤中骨髓造血功能的影响,就能寻求细胞因子的最佳组合,逐步用细胞因子体内注射或细胞因子加 HSC 的移植来取代骨髓移植。

#### 参考文献:

- [1] Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines [J]. *J Exp Med*, 1996, 183(6): 2593-2603.
- [2] Clave E, Carosella ED, Gluckman E, et al. Ionizing radiation effects on the KG1 $\alpha$  primitive hematopoietic cell line [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(4): 709-717.
- [3] Marks LB, Friedman HS, Frederick R, et al. Rever-

- sal radiation-induced neutopenia by granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1992, 20: 240-243.
- [4] 叶根耀. 急性放射病临床诊治研究 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1997, 17(2): 2-4.
- [5] Koukourakis MI, Flordellis CS, Giatromanolaki A, et al. Oral administration of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the management of radiotherapy-induced esophagitis [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(12): 3970-3975.
- [6] Patchen ML, Fishoher R, Schmander, et al. Mast cell growth factor enhances multilineage hematopoietic recovery in vivo following radiation induced aplasia [J]. *Exp Hematol*, 1994, 2(1): 31-34.
- [7] Leonard JP, Quinto CM, Kozitza MK, et al. Recombinant human interleukin-11 stimulates multilineage hematopoietic recovery in mice after a myelosuppressive regimen of sublethal irradiation and carboplatin [J]. *Blood*, 1994, 83(6): 1499-1504.
- [8] Neta R. Modulation of radiation damage by cytokines [J]. *Stem Cell*, 1997, 15(2): 87-89.
- [9] Susan H, Michael WL, Yuming X, et al. Radioprotection effects of FLK2/FLT3 ligand [J]. *Exp Hematol*, 1998, 26: 515-522.
- [10] Gratwohl A, John H, Brasel M, et al. Flt3 ligand provides hematopoietic protection from total body irradiation in rabbits [J]. *Blood*, 1998, 92: 765-769.
- [11] Reveall DE, Frederick R. Effects of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor alone and in combination, on the mobilization of peripheral blood cells that engraft lethally irradiated dogs [J]. *Blood*, 1996, 74(3): 3795-3799.
- [12] Lord BI, Marshall E, Woolford LB, et al. Mip-1 alpha in vivo maintains haemopoietic recovery following repeated cycles of sublethal irradiation [J]. *Br Cancer*, 1996, 74(7): 1017-1022.
- [13] Sera G, Willingham V. Anti-tumor effects of tumor necrosis factor alone or combined with radiotherapy [J]. *Int J Cancer*, 1998, 42: 129-132.
- [14] Migliaccio G, Migliaccio AR, Druzin ML, et al. Long-term generation of colony-forming cells in liquid culture of CD34<sup>+</sup> cord blood cells in the presence of recombinant human stem cell factor [J]. *Blood*, 1992, 79(10): 2620-2627.

## Treatment status of bone marrow suppression with cytokine

LI Ying

(Department of Immunology, Suzhou Medical College, Jiangsu Suzhou 215007, China)

**Abstract** Several kinds of cytokines have been found the past decades. Most kinds of those cytokines exert the effects of irradiation-protection and accelerate the hematopoietic recovery. In this report, we reviewed the latest development in the roles played by the positive or negative cytokines in the treatment of bone marrow suppression caused by acute irradiation. The combinant effects of several kinds of cytokines in the treatment of those injuries were also discussed in the review.

**Key words** cytokine; bone marrow suppression; ionizing radiation

文章编号: 1001-098X(2000)04-0180-04

## 干细胞因子的辐射防护作用及其机制

杨 军

(第一军医大学训练部教务处, 广州 510515)

**摘要:** 干细胞因子(SCF)不仅是维持生命活动所需要的,而且在抵抗电离辐射对机体的作用及修复辐射所致损伤中都是必不可少的。许多作者发现,SCF能明显改善受致死剂量照射动物的长期生存率,这种作用在与其它造血刺激因子和抗放剂协同作用时更为明显。目前认为,SCF的主要防护机制是可以抑制凋亡和促进细胞周期的进程,加速骨髓及外周血多种有效成分的增殖和分化等,且其抑制凋亡机制与 p53、Ca<sup>2+</sup>内流及 caspase 的介导等有关。

**关键词:** 干细胞因子; 辐射防护; 机制

中图分类号: R818.03 文献标识码: A

收稿日期: 1999-05-09

作者简介: 杨 军(1967-),男,河南光山人,医学硕士 研究方向: 辐射细胞生物学与实验血液学。

基金项目: 军队九·五指令性课题(96L045)

审校者: 第一军医大学 热卫系防原教研室 丁振华

干细胞因子(stem cell factor, SCF)又名肥大细胞生长因子(mast cell growth factor, MGF)、c-kit配体(c-kit ligand, KL)和 Steel因子(steel fac-