

- 断标准. 北京: 中国标准出版社, 2002.
- [12] 杨小玉, 杨晓虹, 纪辉, 等. 实尔新软膏对放射治疗所致皮肤损伤的预防作用. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26(5): 504-505.
- [13] 秦日昇. 中西医结合治疗Ⅲ和Ⅳ度急性皮肤放射损伤. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13(4): 331.
- [14] 吴德昌. 放射医学. 北京: 军事医学科学出版社, 2001: 158.
- [15] 张淑兰, 王墨培, 王文学. 一例⁶⁰Co源致骨髓型急性放射病合并局部急性放射性皮肤损伤2年观察的临床报告. 中华放射医学与防护杂志, 2004, 24(6): 505-507.
- [16] 张淑兰, 克晓燕, 贾廷珍. 医源性急性放射病的抗感染治疗. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26(1): 20-22.
- [17] 张志灵, 赵淑兰. 造血干细胞移植的护理. 天津: 天津科学技术出版社, 2000.
- [18] Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. Am J Ther, 2002, 9(5): 389-395.
- [19] 邢家骝, 王桂林, 罗卫东, 主编. 辐射事故临床医学处理. 北京: 军事医学科学出版社, 2006: 229-239.
- [20] 杨文峰, 杨志祥, 孙向黎. 1例局部重度放射损伤伴轻度骨髓型急性放射病的治疗与照射后12年随访观察. 中华放射医学与防护杂志, 2003, 23(3): 180-181.

(收稿日期: 2012-05-18)

《造血刺激因子在急性放射病治疗中的应用规范》 解读

邢志伟 姜恩海 王桂林 罗庆良

【摘要】 《造血刺激因子在急性放射病治疗中的应用规范》作为卫生部行业标准, 已完成了报批稿, 该标准广泛调研了造血刺激因子治疗急性放射病相关动物的实验文献及近十余年来造血刺激因子应用于国内外辐射事故的临床报告, 并参考了国际原子能机构、美国国家战略储备辐射工作组及欧洲多国关于造血刺激因子应用的建议。该标准主要用于核事故应急和放射事故导致的骨髓型急性放射病的治疗, 其他导致造血衰竭的疾病也可参照应用, 为更好地执行这一标准, 该文对标准的相关内容进行解读。

【关键词】 辐射损伤; 造血细胞生长因子; 职业卫生标准

Explanation of Application Standards of Hematopoietic Stimulating Factors in the Treatment of Acute Radiation Sickness XING Zhi-wei*, JIANG En-hai, WANG Gui-lin, LUO Qing-liang. *Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Corresponding author: JIANG En-hai, Email: jnh1953@yahoo.com.cn

【Abstract】 Occupational standard of the Ministry of health—*Application Standards of Hematopoietic Stimulating Factors in the Treatment of Acute Radiation Sickness* has been completed as a draft standard. Based on the wide study and analysis of related animal experimental literature about hematopoietic stimulating factor in the treatment of acute radiation sickness and domestic and foreign clinical reports about application of hematopoietic stimulating factor in radiation accidents in the past decade, the standard was enacted according to the suggestions of International Atomic Energy Agency and the United States Strategic National Stockpile Radiation Working Group and European countries about the application of hematopoietic

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.04.010

基金项目: 卫生部行业基金(201002009); 卫生部标准研究课题(2009-09-07)

作者单位: 300020 天津, 中国医学科学院放射医学研究所, 天津市分子核医学重点实验室(邢志伟, 姜恩海); 100039 北京, 军事医学科学院附属307医院(王桂林); 100057 北京, 军事医学科学院放射医学研究所(罗庆良)

通信作者: 姜恩海(Email: jnh1953@yahoo.com.cn)

stimulating factor. It is mainly used for nuclear accident emergency and the treatment of the bone marrow form of acute radiation sickness caused by radiation accidents. It also applies to other hematopoietic failure diseases. In order to implement this standard correctly, the relevant contents of the standard were interpreted in this article.

[Key words] Radiation injuries; Hematopoietic cell growth factors; Occupational health criteria

1 背景和意义

随着全世界和平利用原子能事业的快速发展, 尽管各国不断制定一系列的安全防护法规, 但辐射事故仍时有发生。另外, 核威胁、核恐怖也潜在地威胁着人类的生存和健康。目前, 骨髓型急性放射病(acute radiation sickness, ARS)尤其是极重度以上的 ARS 患者的治疗效果并不尽如人意, <6 Gy 的受照者的病死率为 6.8%, ≥ 6 Gy 的受照者的病死率为 90.0%, 而 ≥ 8 Gy 的受照者无一例存活, 这与国外事故统计结果相同^[1]。1987 年, 巴西对 ¹³⁷Cs 辐射事故的患者首次应用了尚在临床试用中的粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)^[2], 结果: 8 例 ARS 患者除 1 例无明显反应外, 其余患者的白细胞数均有升高。我国对 1992 年山西忻州 ⁶⁰Co 源放射事故^[3]患者及同年武汉“92113”放射事故^[4]患者应用了 GM-CSF 进行治疗, 对 1996 年吉林事故^[5]患者应用了粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 进行治疗, 取得了缩短粒细胞减少期约一周的疗效。另外, 动物实验结果证明, 重组人 G-CSF 不会增加肿瘤细胞的染色体畸变率, 重复给药和二次照射的结果未促进造血干细胞和(或)祖细胞库耗竭^[6]。

由此可见, 造血刺激因子已在国内外的辐射事故中广泛使用, 但在用药对象、剂量、时机及合理的配伍应用等方面仍存在问题, 疗效也并不尽如人意, 短效、无效者绝非罕见, 甚至出现药物滥用现象。造血刺激因子是骨髓型 ARS 的首选药物, 为了提高骨髓型 ARS 的治疗效果, 最大限度地挽救患者的生命, 特制订本标准, 并在适应症、应用剂量和疗程等方面进行规范。

2 依据和原则

骨髓型 ARS 主要是造血系统损伤, 由于事故性照射的不均匀性, 急性辐射损伤后患者体内有少

量残存的造血干细胞和 / 或祖细胞, 这就为 ARS 患者造血功能的恢复和重建提供了物质基础^[7]。造血干细胞和 / 或祖细胞的增殖、分化和生存依赖多种造血细胞因子的调控。造血细胞因子又分为造血生长因子(hematopoietic growth factor, HGF)和造血抑制因子, 能在体外刺激干细胞形成集落的 HGF 又称为集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)。已发现和经克隆鉴定的 CSF 包括 GM-CSF、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、G-CSF、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和白细胞介素 3 (interleukin-3, IL-3) 等, 另一些 HGF 虽无集落刺激活性, 但与其他 HGF 共同作用可增加集落的数量和大小, 主要包括血小板生成素(thrombopoietin, TPO)、白细胞介素 11(interleukin-11, IL-11)等。造血细胞对造血因子的增殖反应性降低和抑制性造血活性增强均为 HGF 治疗 ARS 提供了理论依据^[4]。

造血刺激因子在 ARS 治疗中的应用原则主要参考了国际原子能机构《辐射损伤的诊断和治疗》、美国国家战略储备辐射工作组《辐射损伤的分类及诊断》及欧洲 25 国 ARS 分拣与治疗欧洲共识的内容, 同时还借鉴了国际和国内辐射事故的临床救治资料以及其他疾患应用造血刺激因子治疗的病例资料^[8-9]。以上资料是制定本标准的重要依据。

3 内容解读

3.1 适应证

国际原子能机构在《辐射损伤的诊断和治疗》2004 年修订版(草稿)中指出, 当受照后 48 h 内淋巴细胞数 $< 1.5 \times 10^9/L$, 并且照后 5 h 内伴有呕吐、腹泻、厌食、虚弱无力等症状时, 应考虑使用造血刺激因子治疗, 估计吸收剂量 > 2 Gy 时, 应尽早使用 G-CSF 或 GM-CSF 及 EPO, 联合使用造血因子可达到更好的疗效。2004 年, 美国国家战略储备辐射工作组对在 ARS 治疗中使用造血刺激因子提出了以下建议^[8]: 全身或身体大部分吸收剂量 $> (3\sim$

10) Gy, 合并其他损伤时吸收剂量为 2~6 Gy, 青少年和 60 岁以上的老年患者吸收剂量达到 2 Gy 时即可使用造血刺激因子; 并应于受照当天尽早使用。ARS 分选与治疗欧洲共识认为^[9]: 造血干细胞移植对 ARS 的治疗并非必需, 细胞因子有利于促进血液系统的重建, 应尽早应用。因此, 本标准的适应症是: 全身或身体大部分吸收剂量为 3~10 Gy; 60 岁以上的老人、12 岁以下的儿童及合并其他损伤的患者的吸收剂量可减低到 2 Gy; 当缺少剂量结果时, 可以依据白细胞数目, 当白细胞数 $<2.0 \times 10^9/L$ 时即可开始使用造血刺激因子。另外, 在骨髓移植后的骨髓无形成期间, 中性粒细胞数可持续减少, 尽管实行严格的无菌隔离, 仍有合并重症细菌、真菌感染的危险。因此, 人们渴望找到一种缩短移植后全血细胞减少期的疗法。骨髓移植后应用重组人 G-CSF 可使中性粒细胞数选择性地增加和功能增强^[10], 这也适用于细菌、真菌感染的预防和治疗。由此可见, G-CSF 和 GM-CSF 也可应用于造血干细胞移植后。

3.2 造血刺激因子的选择

欧洲 25 国推荐应尽早给予 G-CSF 和角质化细胞生长因子治疗, 对 TPO、TPO 受体拮抗剂、EPO 及干细胞因子的应用未达成共识。美国国家战略储备辐射工作组推荐使用 G-CSF 或 GM-CSF, 出现贫血时也可使用 EPO。国际原子能机构在《辐射损伤的诊断和治疗》中推荐应尽早使用 G-CSF 或 GM-CSF 及 EPO, 联合使用造血因子可达到更好的疗效。本标准对上述建议大部分予以采纳, 又增加了 TPO、IL-3、IL-11 的应用, 未采纳角质化细胞生长因子, IL-3 属多能造血刺激因子, 其主要作用为促进骨髓中多能造血干细胞的定向分化与增殖, 对成熟细胞的晚期增殖和分化有赖于其他细胞因子的协同作用。IL-3 与 GM-CSF、G-CSF、M-CSF 或 EPO 协同作用, 可刺激产生红细胞和血小板。我国对放射事故患者未使用过 IL-3 进行治疗, 1991 年, 白俄罗斯 1 例受到 12~15 Gy 照射的 ARS 患者分别于照射后 3~6 d 和 16~39 d 应用了 GM-CSF, 6~31 d 联合使用了 IL-3 进行治疗, 结果发现: 受照后第 20 天白细胞数开始回升, 第 30 天达到 $0.5 \times 10^9/L$ 以上, 第 60~100 天为 $(10\sim50) \times 10^9/L$, 但血小板数未恢复^[11]。1990 年, 以色列 Soreq 辐射事故^[12]中, 1 例受到 10 Gy 以上 γ 射线照射 (剂量率为 12.5 Gy/min) 的

患者, 受照后 4 d 移植了去除 T 细胞的同胞白细胞抗原半相合骨髓, 同时于受照后 1~18 d 试用了 GM-CSF [$250 \mu g/(m^2 \cdot d)$], 受照后 5~18 d 加用了 IL-3 [$125 \mu g/(m^2 \cdot d)$], 结果发现: 骨髓顺利植入, 移植后 10 d 外周血白细胞数开始回升, 5 d 后基本达到正常水平。该例患者移植了经去除 T 细胞处理的人类白细胞抗原半相合骨髓, 发现其能够很快植入并发挥造血功能, 这可能与 GM-CSF 和 IL-3 的应用有关。从国外的两起事故的救治中我们发现, IL-3 确实至关重要, 尤其是白俄罗斯 1 例肠型放射病患者经治疗后自身造血恢复, 生存 113 d, 这可能使造血刺激因子治疗 ARS 的适应症进一步扩大。

TPO 是 1994 年克隆得到的具有很强促血小板生成作用的造血因子, 它主要作用于巨核细胞系前体细胞, 具有促进巨核系细胞增殖和成熟的作用, 可增加其数目、大小及核的倍数。另外, TPO 也可促进早期造血细胞向巨核系细胞分化。TPO 与 EPO 联合应用时, 可以促进幼红细胞系前体细胞的分化和增殖, 还可以抑制造血干细胞和幼稚巨核细胞的凋亡。重组人 IL-11 于 1997 年底由美国食品药品监督管理局批准上市, 成为第一个具有升血小板功能的药物。有研究将 77 例乳腺癌患者随机分为 IL-11 [$50 \mu g/(kg \cdot d)$] 治疗组和安慰剂对照组, 结果: 40 例患者中有 27 例不需血小板悬液的输注, IL-11 对防止化疗后血小板最低值降到 $\leq 20\ 000/\mu l$ 有显著作用; IL-11 与 G-CSF 联合应用, 对造血细胞的生成有协同作用^[13]。

3.3 剂量和疗程

使用造血刺激因子治疗在时间上应有一个限制, 不是时间越长越好。当中性粒细胞绝对数 $>1.0 \times 10^9/L$ 时可停用, 假如停用后中性粒细胞绝对数降至 $0.5 \times 10^9/L$, 可再次使用造血刺激因子治疗。另外, 造血刺激因子的使用剂量与年龄、妊娠史及既往病史有关。1996 年吉林事故患者从受照后 4 d 开始接受重组人 G-CSF [$7 \mu g/(kg \cdot d)$], 治疗直至照后 23 d, 尽管患者伴有严重的局部放射损伤, 但在白细胞及血小板数达到最低值时仍未出现全身或局部感染及出血等并发症, 未出现宏观极期表现, 整个病程趋于平稳缓和^[5]。造血刺激因子还可以用于造血干细胞的移植, 加速预处理后的造血重建。移植后从第 1 天或第 5 天开始连续静脉点滴重组人 G-CSF $2 \sim 20 \mu g/(kg \cdot d)$, 结果: 重组人 G-CSF 给

药 $>5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的早期即可观察到中性粒细胞数迅速上升。因此, 重组人 G-CSF 或 GM-CSF 的推荐用量是 $5\sim 7 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$; IL-11 的临床推荐用量是 $25\sim 50 \text{mg}/\text{kg}$, TPO 及 IL-11 一般连续应用 14 d; 用药过程中监测血小板计数, 待其恢复至 $100\times 10^9/\text{L}$ 以上, 或血小板计数绝对值升高至 $\geq 50\times 10^9/\text{L}$ 时即应停用。依据国外放射性事故资料, IL-3 一般连续应用 14 d, 但国内无 IL-3 药物, 故标准中将其删掉了。

3.4 造血刺激因子的联合应用

实验动物模型的结果表明, 单纯应用重组人 G-CSF 只促进辐射损伤后粒系的造血恢复, 重组人 IL-11 可促进辐射损伤后三系造血的恢复, 以巨核系造血恢复最为明显^[4], 重组人 G-CSF 与 IL-11 联合应用不失为理想的方案^[15-18]。辐射事故实例也证明了可以将不同的 CSF 联合应用, 如将 GM-CSF 或 G-CSF 与 TPO 或 EPO 合用。根据大剂量照射后机体造血损伤的变化规律和发病学意义, 一般首选 G-CSF 或 GM-CSF, 以促进粒系造血的恢复, 以后酌情应用 EPO 和 TPO。

4 小结

造血刺激因子作为骨髓型 ARS 治疗的首选药物, 已得到世界上放射医学和血液学专家的广泛认可, 其在核和放射事故的急救中具有的重要意义, 而且可以作为战略资源大量储备, 应用前景广阔^[9]。本文在研制的目的和背景、基础和依据、标准的内容(包括适应症、造血刺激因子的选择、剂量和疗程、联合应用)方面对《造血刺激因子在急性放射病治疗中的应用规范》进行了解读, 相信对临床医师在临床实践中正确运用造血刺激因子将会有一定帮助。

参 考 文 献

- [1] 蒋本荣, 艾辉胜, 叶根耀, 等. 外照射急性放射病临床诊治中面临的一个重要课题. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(1): 43-46.
- [2] Butturini A, De Souza PC, Gale RP, et al. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating in the Brazil radiation accident. Lancet, 1988, 2(8609): 471-475.
- [3] 罗庆良, 从玉文, 郝静, 等. 造血因子与急性放射病. 解放军医学杂志, 2005, 30(3): 186-190.
- [4] 楼滨城, 丁秀兰, 张耀臣, 等. 忻州 ^{60}Co 源放射事故主要 8 例受照者临床报告. 中华放射医学与防护杂志, 1998, 18(4): 225-229.
- [5] 陈虎, 王桂林, 罗庆良, 等. rhG-CSF 在一例急性放射病治疗中的应用. 中华放射医学与防护杂志, 1997, 17(1): 51-53.
- [6] 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. 中华放射医学与防护杂志, 1998, 18(4): 230-234.
- [7] Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. Exp Hematol, 2002, 30(6): 513-528.
- [8] Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. Ann Intern Med, 2004, 140(12): 1037-1051.
- [9] Gourmelon P, Benderitter M, Bertho JM, et al. European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation accidents in Belgium and Senegal. Health Phys, 2010, 98(6): 825-832.
- [10] 小泽敬也. 骨髓移植后造血刺激因子的应用. 何娟, 译. 日本医学介绍, 1992, 13(2): 53-54.
- [11] Baranov AE, Selidovkin GD, Butturini A, et al. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. Blood, 1994, 83(2): 596-599.
- [12] International Atomic Energy Agency. The radiological accident in Soreq. Vienna: IAEA, 1993: 35-37.
- [13] Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, et al. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin. J Clin Oncol, 1997, 15(11): 3368-3377.
- [14] 王欣茹, 郝静, 罗庆良. IL-11 对造血的刺激作用及其在辐射损伤治疗中的应用. 国外医学放射医学核医学分册, 2003, 27(1): 42-44.
- [15] 郝静, 罗庆良, 熊国林, 等. rhIL-11 加 rhG-CSF 对 8.0Gy 照射猴的治疗作用. 解放军医学杂志, 2001, 26(10): 730-732.
- [16] 胡志清, 张学光, 王修珍, 等. 细胞因子治疗 ^{60}Co γ 射线照射所致急性放射病的实验研究. 苏州大学学报: 医学版, 2009, 29(3): 419-421.
- [17] 赵建治, 李明, 邢爽, 等. rhG-CSF 和 rhIL-11 联合治疗极重度骨髓型急性放射病比格狗疗效观察. 苏州大学学报: 医学版, 2010, 30(1): 23-26.
- [18] 邢爽, 黄海潇, 熊国林, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子和重组人白介素 11 对 3.5 Gy 照射狗的治疗作用. 军事医学科学院院刊, 2007, 31(4): 394-396.
- [19] Berger ME, Christensen DM, Lowry PC, et al. Medical management of radiation injuries: current approaches. Occup Med(Lond), 2006, 56(3): 162-172.

(收稿日期: 2012-06-02)