DOI:10.16016/j.1000-5404.202011015

核辐射损伤造血重建策略专家共识

全军辐射医学专业委员会,全军血液学专业委员会

[摘要] 造血损伤救治是核辐射损伤救治中面临的主要挑战之一,面对大批量伤员,如何迅速准确地对造血损伤做出伤情评估与诊断,并进行快速造血重建对维护国家核安全,加强军事卫勤保障力量具有重大意义。我们通过文献检索和评价,经专家组讨论,征求全军辐射医学专业委员会及全军血液学专业委员会专家建议,制定了"核辐射损伤造血重建策略专家共识",该共识内容包括:适用范围、核辐射造血损伤的诊断及评估、核辐射损伤造血重建的策略、展望4个部分。本共识针对核辐射的造血损伤制定救治策略,为核辐射损伤救治及军事卫勤保障提供指导和参考。

[关键词] 核辐射;创伤与损伤;造血系统;造血重建;专家共识
[中图法分类号] R818.74; R818.83 [文献标志码] A

Expert consensus on hematopoietic reconstruction strategies for radiation injury

Professional Committee of Military Radiation Medicine, Professional Committee of Military Hematology

[**Abstract**] Hematopoietic injury treatment is one of the main challenges in the treatment of radiation damage. In the face of mass casualty, how to make prompt and accurate diagnosis and evaluation for hematopoietic damage and then reconstitute hematopoiesis is of great significance to maintain the national nuclear safety and strengthen military medical support. We formulated this *Expert Consensus on Hematopoietic Reconstruction Strategy After Radiation Injury* through literature retrieval and evaluation, expert group discussion, and suggestions from the experts of our 2 professional committees. The expert consensus includes 4 parts as follow: scope of application, diagnosis and evaluation of radiation damage to hematopoietic system, hematopoietic reconstruction strategy for radiation injury, and perspective. This consensus formulates treatment strategies for hematopoietic damage caused by nuclear radiation, and provides guidance and reference for nuclear radiation damage treatment and military medical support.

[**Key words**] ionizing radiation; wounds and injuries; hematopoietic system; hematopoietic reconstruction; expert consensus

Supported by the Major Project of Military Logistic Scientific Research (AWS17J007). Corresponding author: CHEN Jieping, E-mail: chenjp@163.com; SHI Chunmeng, E-mail: shicm@sina.com

核能的开发利用,给人类发展带来了新的动力,也伴随着安全风险和挑战。人类要更好利用核能,必须应对好各种核安全挑战,维护好核安全。核辐射损伤是核事故、核恐怖活动和使用核武器等条件下对人员造成的特殊伤害,具有伤情重、发展快、诊治难及死亡率高等特点,给临床救治带来了极大的挑战。核辐射损伤救治水平对应对核威胁、维护核安全具有十分重要的意义。制定核辐射损伤造血重建策略专家共识对于指导核辐射损伤救治及军事卫勤保障具有重要参考意义。

根据受照剂量、临床特点和基本病理改变,核辐射损伤引起的急性放射病(acute radiation sickness,ARS)可分为骨髓型、肠型和脑型3种类型[1]。骨髓是人体最重要的造血器官,也是核辐射最为敏感的组织之一。

[基金项目] 军队后勤重大项目(AWS17J007)
[通信作者] 陈洁平,E-mail:chenjp@163.com;史春梦,E-mail:shicm@sina.com

1000-5404/Copyright © 2021,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

机体一次或短时间(数日)内分次接受 1~10 Gy 的均匀或比较均匀的全身照射,将产生不同程度的造血功能损伤。当机体受到 6~10 Gy 全身照射时,产生重度造血损伤,需要进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)来恢复机体的造血功能[2]。如何实现快速造血重建成为核辐射损伤救治中面临的主要挑战,制定核辐射损伤造血重建策略专家共识可为核辐射损伤救治及军事卫勤保障提供指导和参考。

1 适用范围

本共识主要针对战时和核事故等情况下大剂量外照射引起的核辐射损伤的救治。

2 核辐射造血损伤的诊断及评估[3]

核辐射造血损伤的诊断原则,必须根据受照史、受照剂量、临床表现和实验室检查等综合判定(参照 GBZ104-2017[4]、GBZ215[5]、GBT18199[6]、GBZT255[7])。

早期临床表现:受照后早期,开始呕吐的时间、淋巴细胞改变等临床表现有助于对受照剂量的初步评估。如受照剂量在 4.0~6.0 Gy,初期可表现为在受照 1 h 后多次呕吐,可有腹泻、腮腺肿大、白细胞数明显下降;如受照剂量在 6.0~10.0 Gy,初期可表现为在受照 1 h 内出现多次呕吐和腹泻、休克、腮腺肿大,并可出现白细胞数的急剧下降(参照 GBZ104-2017[4])。

受照剂量的估算包括现场受照个人剂量调查及生物剂量估算。个人受照剂量调查是指通过对泄露装置及现场环境的测定,对受照者可能接受到的照射剂量进行初步判断。生物剂量估算,是利用体内某些敏感的辐射生物效应指标来反映人体受照射的剂量。这些敏感指标称为生物剂量计(biological dosimetry),传统意义上主要包括淋巴细胞染色体畸变分析、微核分析、早熟凝集染色体分析等,采用相应的计算公式进行生物剂量的估算。在适用的照射剂量方面,染色体畸变分析的适用剂量范围为 0.1~5.0 Gy(GB/T28236-2011[3]),双核淋巴细胞微核分析的适用剂量范围是 0.3~4.0 Gy,早熟凝集染色体分析为 0.2~20.0 Gy。细胞遗传学技术在检测剂量范围上可覆盖 0.1~20.0 Gy 的剂量范围,能够满足大多数受照人员的剂量估算[8]。

3 核辐射损伤的造血重建策略

3.1 病理生理

骨髓型急性放射病又称造血型急性放射病,是以骨髓造血组织损伤为基本病变,以白细胞数减少、感染、出血、物质代谢紊乱为主要临床表现,具有典型阶段性病程,即可分为 4 个阶段:初期、假愈期、极期和恢复期。骨髓等造血器官在 1~10 Gy 照射后很快发生形态结构的严重病变以及增殖功能的迅速减低,导致全血细胞减少,进而引起感染、出血、代谢紊乱等并发症[9-11]。

3.2 治疗原则

结合现场受照个人剂量调查、受照后的初期临床表现及基于先进检验技术的生物剂量估算,对受照程度分度后,根据轻、中、重度及极重度进行针对性的治疗;轻度的患者则可以密切观察和一般对症治疗为主。由于重度和极重度的患者病情进展迅速,应以造血损伤为中心进行综合治疗,采用抗感染、抗出血和纠正代谢紊乱为主的综合治疗措施。早期应用有治疗作用的抗放药物,可减轻损伤,促进和改善造血功能,同时应注意核辐射损伤后多器官功能障碍综合征的防治。如判估造血功能不能自身恢复,应积极配型,条件允许的情况下尽早行造血干细胞移植[9, 12-13]。

3.3 主要治疗措施

具体措施包括:严密保护性隔离[14-15],全环境保护[16],有条件者入住层流病房,肠道除菌,高热量、高蛋白、高维生素、易消化饮食。早期采用有效抗放治疗、对症治疗、预防和控制感染、改善微循环状态、纠正水电解质紊乱、新鲜血制品输注、避免出血诱因及应用造血生长因子等措施,并进行适当心理干预[17-18]。对于均匀全身外照射且无严重复合伤的极重度骨髓型或轻度肠型急性放射病患者,可行异基因造血干细胞移植,注意移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的防治;如有储存的自体造血干细胞,可考虑行自体造血干细胞移植。

3.3.1 早期抗放治疗 抗放药是指在受照前给药和受照后早期给药都可减轻放射损伤的一类药物,对轻中度急性放射病效果较好[19]。抗放药物可分为含硫类、胺类、雌激素和皮质类固醇、中草药等[20-21]。常用的包括:①氨磷汀,是国内外公认的抗辐射作用较强的含硫类抗放药,但治疗时间窗窄,存在不良反应[22];②半胱氨酸,适用于皮下注射,口服无效。我国放射医学工作者经过近 30 年的协作研究,提出了可供人体应用的辐射损伤防治药物“500”“523”“408”,对核辐射损伤早期应用具有保护效果。

3.3.2 造血生长因子的应用[23]

3.3.2.1 粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) G-CSF 对不同的放射源(γ 射线、X 射线、中子照射等)都能提高受照不同物种的存活率和外周血中性粒细胞恢复率。G-CSF 的缓解

效果取决于照射的程度、G-CSF 的剂量、治疗方案和治疗周期。聚乙二醇化 G-CSF 为长效 G-CSF,在体内具有更长的作用时间。建议在疑似或确认>2 Gy 的受照剂量后,24 h 内尽快给药。

3.3.2.2 粒细胞/单核细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF) 临床上使用 GM-CSF 治疗非致死剂量的患者中性粒细胞减少症。推荐在辐射后 24 h 给药,以获得最佳疗效。

3.3.2.3 重组人血小板生成素及其他血小板生成素受体激动剂 重组人血小板生成素及其他血小板生成素受体激动剂通常被认为是治疗急性放射损伤的潜在缓解剂或治疗剂,包括重组人血小板生成素、艾曲波帕等,都可用于核辐射造血损伤的救治。新型的促血小板生成药物也可考虑使用,包括阿法曲波帕、海曲泊帕、罗米司亭等。

3.3.2.4 白介素-11 重组人白介素-11 也具有促进血小板生成的作用,推荐可用于核辐射造血损伤伤病员的促血小板生成治疗。

3.3.2.5 重组人促红细胞生成素 重组人促红细胞生成素具有促进红细胞生成的作用,推荐用于核辐射骨髓损伤伤病员的促红细胞生成治疗。

造血因子的联合应用参照 WST378-2013[24]。

3.3.3 造血干细胞移植

3.3.3.1 适应证 造血干细胞移植治疗核辐射造血损伤的辐照剂量范围:受照剂量范围为 7~12 Gy,全身均匀外照射且无严重复合伤的极重度骨髓型急性放射病,移植最佳时机为受照后 10 d 以内[4]。

3.3.3.2 受照剂量估计 ①受照剂量大小是决定患者是否适合造血干细胞移植的关键。如符合移植适应证,应尽快寻找合适供者。②根据患者受照后的神经血管系统、胃肠系统和皮肤的变化,将病情严重程度分为 4 度,对于临床救治和判定预后有重要的参考意义(表 1)。

3.3.3.3 供者及造血干细胞移植种类的选择 关于供者选择以及相应造血干细胞移植物种类的选择,具体参照《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅰ)——适应证、预处理方案及供者选择(2014 年版)》[25]。预处理方案和干细胞输注量参考该指南中重症再生障碍性贫血的移植治疗要求。病情紧急情况下可优先选择行单倍体相合供者移植或脐血移植。

3.3.3.4 外周血造血干细胞动员、采集 外周血干细胞动员使用标准 G-CSF 动员方案,具体参照《中华骨髓库非亲缘健康供者外周血干细胞动员方案》实施;对于 G-CSF 动员失败的患者可以应用 G-CSF 联合普乐沙福动员;需要进行造血干细胞移植但不能采集到足够外周血造血干细胞的患者,可补充采集骨髓。

3.3.3.5 推荐的干细胞采集目标 $(3\sim5)\times10^6$/kg 的 CD34 细胞。单次采集数目达到 2.5×10^6/kg 的 CD34 细胞,优于延长动员、多次采集获得 2.5×10^6/kg 的细胞。

3.3.3.6 供受者准备 在确定属于移植适应证,受照后 72 h 内需要进行如下准备工作:HLA 配型;对患者行全环境保护;锁骨下静脉插管或颈静脉置管或经外周中心静脉置管;综合支持治疗;移植前预处理。

3.3.3.7 并发症防治

3.3.3.7.1 异基因移植后并发症防治 可在移植前根据骨髓内情况综合评估是否使用免疫抑制剂廓清骨髓腔,以尽可能减少移植物被排斥。在植活以后常见的并发症为 GVHD。GVHD 是移植物中的免疫活性细胞增殖到一定程度,成熟 T 细胞与受者抗原提呈细胞相互作用,使宿主靶组织损伤而发生的受者全身性疾病。GVHD 有急性和慢性之分。GVHD 主要损伤皮肤、肝脏和小肠。临床主要表现为皮肤斑丘疹、红斑、脱屑、腹痛、腹泻、血清胆红素和谷草转氨酶升高,严重者发生肠梗阻。慢性 GVHD 还常见碱性磷酸酶升高。GVHD 的管理可参考《2020 年 NCCN 移植前供者评估和 GVHD 管理指南》[26];此外感染、肝静脉阻塞病、出血性膀胱炎、移植相关性血栓性微血管病等均为异基因移植后可能出现的并发症,应由有经验的移植医师进行管理,参照《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病系列专家共识》[25,27-28]进行。

表 1 核辐射造血损伤的初期反应和受照剂量下限

分度	初期表现	照后 1~2 d 淋巴细胞绝对数最低值($\times10^9$/L)	受照剂量下限/Gy
轻度	乏力、不适、食欲减退	1.2	1.0
中度	头昏、乏力、食欲减退、恶心、1~2 h 后呕吐、白细胞数短暂上升后下降	0.9	2.0
重度	1 h 后多次呕吐,可有腹泻、腮腺肿大、白细胞数明显下降	0.6	4.0
极重度	1 h 内多次呕吐和腹泻、休克、腮腺肿大、白细胞数急剧下降	0.3	6.0

3.3.3.7.2 多器官功能损害的防治 极重度造血损伤由于存在多器官功能损害,经造血干细胞移植后,即使造血恢复,仍然存在许多其他致死原因。放射性复合伤中,除放射损伤外,烧伤、出血、感染等都是致死原因,造血干细胞移植难以修复所有损伤,除造血干细胞移植外,还需要考虑综合对症治疗措施。

3.3.3.8 加快核辐射造血损伤移植后造血重建的措施 移植前采用基于改良 HLA-SSO 技术的快速配型,采用普乐沙福联合 G-CSF 的快速动员技术;并采用骨髓+脐带血干细胞+外周血干细胞+间充质干细胞联合移植技术;辅助移植后的造血刺激因子联合使用,以实现移植的快速造血重建。

3.3.3.9 移植结果判断 ①骨髓中出现造血细胞灶和含有不同发育阶段有核红细胞岛,并伴有巨核细胞增生,提示骨髓植入。②PCR 技术检测移植后嵌合状态。细胞遗传学分析染色体核型。

3.3.3.10 自体造血干细胞移植或输注 对于有自体造血干细胞储备者,根据受照剂量进行自体造血干细胞移植或输注。具体参见造血干细胞移植中国专家共识[25,27-28]。

3.3.4 综合救治措施[29-31]

3.3.4.1 对症治疗 根据呕吐的严重程度,可考虑按阶梯使用抗组胺药物、5-羟色胺受体拮抗剂、NK-1 受体拮抗剂等。

3.3.4.2 改善微循环 照射后早期微循环障碍可加重组织细胞损伤,尤其是重度以上放射病更为明显。静脉滴注低分子右旋糖酐、前列地尔等,对改善微循环、增加组织血流量、减轻组织损伤有益。

3.3.4.3 保护性隔离 应给予患者隔离措施,保持周围环境安静。最基本的保护性隔离应该包含一个带有洗浴设施的自然通风的病房。通常用热水和洗涤剂清洁地板和表面,使用次氯酸盐消毒剂对关键部位如门把手和听诊器等进行消毒。保持患者皮肤和黏膜清洁,保持口腔卫生。有条件应采用全环境保护层流病房。

3.3.4.4 营养支持治疗 核辐射损伤通常伴有恶心、呕吐、口腔黏膜炎、胃肠道损伤、严重腹泻/吸收不良等,导致营养状态极差。而良好的营养状态是促进核辐射损伤后快速造血重建的重要支撑条件。可以酌情采取口服营养支持、鼻饲营养或静脉营养的方法给予相应的营养支持。口服给予富含蛋白质、高热量的无渣饮食,少量多餐;根据患者消化系统的变化情况,按不同病情加以调整饮食的质和量。食欲正常时,给予高热量、高蛋白、高维生素和易消化的食物;饮用富含多种维生素的饮料。静脉营养应注意高热量、高蛋白,营养元素足量、均衡,并积极转向肠道内营养。

3.3.4.5 预防和治疗感染 核辐射造血损伤后通常通过 3 种途径产生感染:①由条件致病菌引起的内源性感染;②由体外获得的病原体引起的外源性感染;③因免疫力低下而使体内处于休眠期的病原体重新激活所导致的复发性感染。

针对性治疗措施包括:①外源性感染,包括保护性隔离、使用体表消毒剂药浴等;并对食物进行消毒。目前采用的食物消毒方法包括微波消毒、照射消毒和加热消毒,适当的烹煮对于保存食物的鲜美度和消毒作用能够兼顾。②控制内源性感染,主要应用对感染源敏感的抗生素药物和口服抗生素清理肠道定植菌,如复方磺胺甲噁唑等。③治疗中常见感染细菌为革兰阳性菌(葡萄球菌、溶血性链球菌、肠球菌等)和革兰阴性菌(大肠杆菌、变形杆菌、绿脓杆菌、产气杆菌),真菌感染(念珠菌、酵母菌、曲菌、霉菌)、病毒感染,也可出现卡氏肺囊虫感染。在治疗中应根据感染的种类选用相应的抗生素药物。④抗生素药物使用的原则,应进行血液、咽喉拭子及粪便细菌培养,并根据药物敏感试验结果有针对性地选用有效的抗生素药物;应用广谱抗生素药物或抗生素联合应用;经不同途径用药(如口服、吸入、静脉滴注和感染局部应用),快速达到一定的血药浓度并保持有效的抗菌浓度;周期性交替或间断使用不同抗生素药物,以避免产生耐药性;广谱抗生素应用较长时间后,要注意防止菌群平衡失调和真菌感染。⑤抗生素药物的使用时机,抗生素的使用包括预防性给药和治疗性给药。预防性使用抗生素可先采用左氧氟沙星、复方新诺明等,一旦出现感染症状,如体温上升、局部感染、降钙素原明显升高,应启动经验性抗菌治疗,按照粒细胞缺乏伴感染的原则给予强力广谱抗 G^+ 及 G^- 菌治疗,必要时要及时给予抗真菌治疗和抗病毒治疗。具体药物使用参照《中国粒缺伴发热抗菌药物指南(2016 版)》[32]。

3.3.4.6 血制品的应用[33] ①红细胞:患者血红蛋白>90 g/L 不需要输血,血红蛋白<70 g/L 需要输血,输血通常采用辐照洗涤红细胞;②新鲜冰冻血浆:凝血因子缺乏的患者,或者接受袋装红细胞大量输注的患者,应酌量给予血浆的输注;③冷沉淀:核辐射造血损伤可发生弥散性血管内凝血和大量输血,而导致低纤维蛋白原血症,可予以冷沉淀补充;④血小板:血

小板属于临床稀缺血制品,预防性的血小板输注指征可控制在 10 000/μL 及以下,如伴有出血、发热、使用抗凝剂或有侵入性操作的情况下,血小板的输注应为 20 000/μL 及以下,如需外科手术,血小板应维持在 50 000/μL 以上。

3.3.4.7 间充质干细胞治疗 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一类来源于中胚层间充质具有多向分化潜能的前体细胞,广泛存在于全身结缔组织和器官的间质中。目前可供直接使用的间充质干细胞包括脐带来源的 MSC、骨髓来源的 MSC 和脂肪来源的 MSC 等,其中以脐带来源的 MSC 最为常用[34]。MSC 可向损伤组织迁移定植,具有支持造血重建和促进造血恢复的作用,同时可通过分泌多种细胞因子发挥免疫炎症调节活性,促进损伤组织修复。在核辐射造血损伤的救治中,MSC 可以作为单独的治疗方法,也可以作为辅助造血重建的重要细胞组分来应用[35]。

3.3.4.8 心理帮助 对受到较大剂量电离辐射照射后的患者,关注其受照射后的心理变化,根据情况给予心理疏导或心理救助,必要时邀请心理专科医师介入干预。相关内容可参见 GBZ/T262[36]。

3.3.5 核辐射相关的多器官功能障碍综合征的救治

核辐射损伤的多器官功能障碍综合征是指受到外照射 24 h 以后同时或序贯出现的两个或两个以上脏器功能障碍甚至衰竭的临床综合征[10]。除了骨髓型急性放射病的综合治疗及造血干细胞移植治疗外,针对中枢神经系统、胃肠道、肝脏、心脏、肺及肾脏等多脏器损伤的综合治疗尤为重要。采用低刺激饮食及流质饮食,止吐剂及镇静药、抗生素的使用及输血,辅助患者渡过最初危险期,促进胃肠道新生细胞生长。肝功能不全的伤员联合保肝治疗,必要时给予人工肝或血浆置换等血液净化治疗方法改善肝衰竭的情况;脑型急性放射病治疗以姑息疗法为主,包括减轻痛苦及焦虑、镇静药物控制惊厥、处理呼吸困难等;针对心功能不全,需要维持循环稳定,在无创或有创血流动力学监测指导下的抗休克治疗。重症心肺功能衰竭患者应用 ECMO;针对肾功能不全,必要时需要给予 CRRT;针对呼吸功能不全,需要积极纠正诱因,如感染、心衰、放射性肺纤维化等,必要时予以机械通气;如肺部受到 1 次或数天内多次照射 8 Gy 以上(含 8 Gy)后,会导致肺组织的间质改变,可能发生急性放射性肺炎[其诊断和治疗原则可参考《急性放射性肺炎诊断标准》(GBZ110-2002)[37]];针对凝血功能障碍,可予以成分血或血制品补充;研究显示,间充质干细胞可能对核辐射损伤和放射复合伤的多器官功能损害具有治疗作用[34-35]。

3.3.6 随访 核辐射造血损伤患者恢复后,需进行远期医学随访。其相关内容可参见 GBZ/T163-2004《外照射急性放射病的远期效应医学随访规范》[38]。

4 展望

核辐射损伤的救治是全世界范围内的难题,今后需要持续关注和研究。骨髓型急性放射病是目前可能救治的核辐射损伤,但更大剂量的外照射损伤引起的多器官损伤,特别是肺纤维化等,仍然没有好的综合救治策略。面对可能发生的大规模核辐射损伤,亟需发展针对群体伤员核辐射损伤严重程度的自动化和高通量评估技术,如 GPA、HPRT、γ-H2AX、PC4、线粒体 DNA 4 977 bp 片段等作为潜在新的生物剂量计[8],SNP+CNV+靶向捕获测序技术和太赫兹光谱检测等作为新的评估手段,均显示出潜在研究前景;对有明确涉核风险的人员,建议可预先储存自体外周血或自体骨髓造血干细胞,如发生受照,可直接给予自体外周血或骨髓造血干细胞的输注,具有安全、无并发症的优点。因此,针对涉核人员建立自体造血干细胞储存库可望为救治核辐射造血损伤提供重要前瞻性手段。

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

白 海 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院
蔡建明 海军军医大学海军医学系
陈洁平 陆军军医大学第一附属医院
陈肖华 军事科学院军事医学研究院
陈协群 空军军医大学西京医院
侯 宇 陆军军医大学第一附属医院
胡亮钉 解放军总医院第五医学中心
刘代红 解放军总医院第一医学中心
刘玉龙 苏州大学第二附属医院
史春梦 陆军军医大学军事预防医学系
王峰超 陆军军医大学军事预防医学系
王健民 海军军医大学长海医院
王治东 军事科学院军事医学研究院
邢志伟 中国医学科学院放射医学研究所
杨建民 海军军医大学长海医院
叶治家 陆军军医大学军事预防医学系
余长林 解放军总医院第五医学中心
岳 文 军事科学院军事医学研究院
周平坤 军事科学院军事医学研究院

执笔人：

徐双年 陆军军医大学第一附属医院
王 钰 陆军军医大学军事预防医学系
宫 蔷 陆军军医大学第一附属医院

参与人：

杨 帆 陆军军医大学军事预防医学系
王丽华 陆军军医大学第一附属医院
罗 旭 陆军军医大学第一附属医院

参考文献：

[1] LÓPEZ M, MARTÍN M. Medical management of the acute radiation syndrome[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2011, 16(4): 138-146. DOI: 10.1016/j.rpor.2011.05.001.

[2] 胡云轩, 刘玉龙. 外照射急性放射病的特点与诊治研究现状[J]. 辐射防护通讯, 2019, 39(2): 34-42.
HU Y X, LIU Y L. Status of diagnosis and treatment of acute radiation sickness caused by external irradiation[J]. Radiat Prot Bull, 2019, 39(2): 34-42.

[3] 中华人民共和国卫生部. 染色体畸变估算生物剂量方法：GBT28236-2011[S]. 北京：中国标准出版社,2012.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Method of chromosome aberration analysis for biological dose assessment: GBT28236-2011 [S]. Beijing: China Standard Press, 2012.

[4] 中华人民共和国卫生部. 职业性外照射急性放射病诊断：GBZ104-2017[S]. 北京：中国标准出版社,2017.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for acute radiation sickness from external exposure: GBZ104-2017 [S]. Beijing: China Standard Press, 2017.

[5] 中华人民共和国卫生部. 过量照射人员医学检查与处理原则：GBZ 215-2009[S]. 北京：中国标准出版社,2019.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Medical examination and management principle for the overexposed individuals: GBZ 215-2009 [S]. Beijing: China Standard Press, 2019.

[6] 中华人民共和国卫生部. 外照射事故受照人员的医学处理和治疗方案：GBT 18199-2000[S]. 北京：中国标准出版社,2000.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Medical management and treatment programme for personnel exposed to accidental external irradiation: GBT 18199-2000 [S]. Beijing: China Standard Press, 2000.

[7] 中华人民共和国卫生部. 核和辐射事故伤员分类方法和标识：BZT 255-2014[S]. 北京：中国标准出版社,2014.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Classificatoin methods and triage tag of wounded personnels in nuclear and radiation accidents: BZT 255-2014[S]. Beijing: China Standard Press, 2014.

[8] 林仲武,王琪,王治东. 辐射生物剂量计的研究现状及发展方向[J]. 中华放射医学与防护杂志,2017, 37(10): 799-804.
LIN Z W, WANG Q, WANG Z D. Overview of current situation and future development of radiation biodosimetry study [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2017, 37(10): 799-804.

[9] SINGH V K, SEED T M. A review of radiation countermeasures focusing on injury—specific medicinals and regulatory approval status: part I. Radiation sub-syndromes, animal models and FDA-approved countermeasures[J]. Int J Radiat Biol, 2017, 93(9): 851-869. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438.

[10] KIANG J G, OLABISI A O. Radiation: a poly-traumatic hit leading to multi-organ injury[J]. Cell Biosci, 2019, 9: 25. DOI: 10.1186/s13578-019-0286-y.

[11] 毛秉智,陈家佩. 急性放射病基础与临床[M]. 北京:军事医学科学出版社,2002: 128.
MAO B Z, CHEN J P. Basic and clinical acute radiation sickness[M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2002: 128.

[12] SINGH V K, GARCIA M, SEED T M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part Ⅱ. Countermeasures for limited indications, internalized radionuclides, emesis, late effects, and agents demonstrating efficacy in large animals with or without FDA IND status [J]. Int J Radiat Biol, 2017, 93(9): 870-884. DOI: 10.1080/09553002.2017.1338782.

[13] SINGH V K, HANLON B K, SANTIAGO P T, *et al*. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part Ⅲ. Countermeasures under early stages of development along with's tandard of care' medicinal and procedures not requiring regulatory approval for use[J]. Int J Radiat Biol, 2017, 93(9): 885-906. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332440.

[14] HAYES-LATTIN B, LEIS J F, MAZIARZ R T. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36(5): 373-381. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705040.

[15] DADD G, MCMINN P, MONTEROSSO L. Protective isolation in hemopoietic stem cell transplants: a review of the literature and single institution experience[J]. J Pediatr Oncol

Nurs, 2003, 20(6): 293-300. DOI: 10.1177/1043454203254985.

[16] 洪银慧. 层流室全环境保护预防化疗后骨髓抑制期患者感染的护理分析[J]. 中外女性健康研究, 2019(10): 131, 165.
HONG Y H. Nursing analysis of laminar flow room environmental protection to prevent infection in patients with myelosuppression after chemotherapy [J]. Women Heal Res, 2019(10): 131, 165.

[17] SINGH V K, SEED T M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(3): 317-337. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702968.

[18] SINGH V K, ROMAINE P L P, NEWMAN V L, *et al*. Medical countermeasures for unwanted CBRN exposures: part Ⅱ radiological and nuclear threats with review of recent countermeasure patents [J]. Expert Opin Ther Patents, 2016, 26(12): 1399-1408. DOI: 10.1080/13543776.2016.1231805.

[19] 戴昌世, 王秉伋. 抗辐射药物研究[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2003: 1-17.
DAI C S, WANG B J. Radiation medicine research[M]. Beiing: Military Medical Science Press, 2003: 1-17.

[20] KAMRAN M Z, RANJAN A, KAUR N, *et al*. Radioprotective agents: strategies and translational advances[J]. Med Res Rev, 2016, 36(3): 461-493. DOI: 10.1002/med.21386.

[21] 张蕊莹, 邢爽, 从玉文,等. 重症急性放射病防治新药研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 431-435.
ZHANG R Y, XING S, CONG Y W, *et al*. New drugs for treatment of severe acute radiation sickness: research advances[J]. Foreign Med Sci Sect Pharm, 2016, 43(3): 431-435.

[22] SINGH V K, SEED T M. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(11): 1077-1090. DOI: 10.1080/14740338.2019.1666104.

[23] SINGH V K, NEWMAN V L, SEED T M. Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome (H-ARS): a review[J]. Cytokine, 2015, 71(1): 22-37. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.08.003.

[24] 中华人民共和国卫生部. 造血刺激因子在外照射急性放射病治疗中的应用指南: WST378-2013[S]. 北京: 中国标准出版社,2013.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Applicatoin specification of hematopoietic stimulating factor on the treatment of acute radiation sickness: WST378-2013[S]. Beijing: China Standard Press, 2013.

[25] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅰ)—适应证、预处理方案及供者选择(2014年版)[J]. 中华血液学志, 2014, 35(8): 775-780.
Group of Stem Cell Application, Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association. The consensus of allogeneic hematopoietic transplantation for hematological diseases in China(2014)— indication, conditioning regimen and donor selection[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(8): 775-780.

[26] SAAD A, DE LIMA M, ANAND S, *et al*. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. JNCCN, 2020, 18(5): 599-634.

[27] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组.中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅱ)—移植后白血病复发(2016年版)[J].中华血液学杂志, 2016, 37(10): 846-851.
Group of Stem Cell Application, Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association. The consensus of allogeneic hematopoietic transplantation for hematological diseases in China(2016)—post-transplant leukemia relapse[J]. Chin J Hematol, 2016, 37(10): 846-851.

[28] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)—急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(7): 529-536.
Group of Stem Cell Application, Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association. The consensus of allogeneic hematopoietic transplantation for hematological diseases in China(2020)—Acute graft versus host disease[J]. Chin J Hematol, 2020, 41(7): 529-536.

[29] 中华人民共和国卫生部. 核与放射事故干预及医学处理原则: GBZ 113-2006[S]. 北京: 人民卫生出版社,2007.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Guideines on intervention and medical management in the nuclear and radiological accident: GBZ 113-2006[S]. Beijing: People's Medical Press, 2007.

[30] 邢家骝, 王桂林, 罗卫东. 辐射事故临床医学处理[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2006: 268.
XING J L, WANG G L, LUO W D. Clinical medicine and handling of radiation accidents[M]. Beijing: Military Medical Press, 2006: 268.

[31] 孟沛霖, 曹履先, 黄隆安, 等. 两例极重度骨髓型急性放射病临床报告—上海"6.25"60 Co 源辐射事故病人诊断与救治文集[C]. 北京:北京科技出版社, 1994: 43-55.
MENG P L, CAO L X, HUANG L A, *et al*. Two cases of severe bone marrow acute radiation sickness clinical report—Shanghai "6.25" 60 Co source radiation accident patients diagnosis and treatment of corpus[C]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 1994: 43-55.

[32] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.
Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association, Hematology Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the clinical application of antibacterial drugs for agranulocytosis with fever (2016)[J]. Chin J Hematol, 2016, 37(5): 353-359.

[33] 中华人民共和国卫生部. 临床输血技术规范[J]. 中国医院, 2000, 4(6): 335-336.
Ministry of Health, PRC. Clinical blood transfusion technical specification[J]. Chin Hosp, 2000, 4(6): 335-336.

[34] QIAN L R, CEN J. Hematopoietic stem cells and mesenchymal stromal cells in acute radiation syndrome[J]. Oxidative Med Cell Longev, 2020, 2020: 1-10. DOI: 10.1155/2020/8340756.

[35] ZANONI M, CORTESI M, ZAMAGNI A, *et al*. The role of mesenchymal stem cells in radiation-induced lung fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 3876. DOI: 10.3390/ijms20163876.

[36] 中华人民共和国卫生部. 核和辐射突发事件心理救助导则: GBZ/T262-2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2014.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Guidelines of psychological assistance after nuclear and radiological emergency: GBZ/T262-2014[S]. Beijing: China Standard Press, 2014.

[37] 中华人民共和国卫生部. 急性放射性肺炎诊断标准: GBZ110-2002[S]. 北京: 中国标准出版社, 2002.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for acute radiation pneumonitis: GBZ110-2002[S]. Beijing: China Standard Press, 2002.

[38] 中华人民共和国卫生部. 外照射急性放射病的远期效应医学随访规范: GBZ/T163-2004[S]. 北京: 中国标准出版社, 2004.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Standard of long-term medical follow up of acute radiation sickness after external exposure: GBZ/T163-2004[S]. Beijing: China Standard Press, 2004.

(**收稿**:2020-11-02;**修回**:2020-12-29)

(编辑 王 红)