

• 论 著 •

大剂量⁶⁰Co γ 射线照射恒河猴造血系统指标的早期变化*张蕊莹^{1,2,3}, 欧红玲^{3#}, 熊国林², 邢 爽², 孙锁柱⁴, 丁姗姗⁴, 陈凤华³, 余祖胤^{2△}, 王欣茹^{3▲}

(1. 锦州医科大学研究生院, 辽宁锦州 121001; 2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850;

3. 火箭军总医院检验科, 北京 100088; 4. 火箭军总医院检验科病理科, 北京 100088)

摘 要:目的 观察大剂量⁶⁰Co γ 射线照射恒河猴后造血系统相关指标的早期改变, 为急性放射病(ARS)早期造血因子治疗提供实验依据。方法 33 只雄性成年恒河猴随机分为对照组和不同照射剂量的照射组, 照射组动物用⁶⁰Co γ 射线 4、8 和 12 Gy 一次全身照射建立 ARS 恒河猴模型。XE-2100 全自动血细胞分析仪检测照射前和照射后 3、6、9、12、24、48、80 h 血常规指标, 照射后 6、48 和 80 h 麻醉处死动物, 取胸骨观察病理组织学变化。结果 4、8 Gy 2 个剂量照射后 3 h 外周血白细胞均低于照射前检测值, 照射后 6 h 白细胞均升高, 9 h 检测值最高, 分别达 136.04% 和 221.38% (以照射前检测值为 100.00%, 下同), 12 h 后开始明显下降。而 12 Gy 照射后白细胞持续升高, 9 h 达到最大值, 之后下降, 均显示出明显的“暂时性回升”峰。照射后中性粒细胞数先升高, 9 h 达高峰之后又快速下降; 照射后外周血淋巴细胞数急剧下降, 3 h 检测值仅为照射前的 12.02%~25.04%。照射后胸骨骨髓有核细胞数目急剧减少, 照射剂量越大, 残存造血细胞数越少。结论 骨髓型 ARS 早期外周血白细胞和中性粒细胞数“暂时性回升”的时间节点可视为造血因子治疗的最佳给药时机。

关键词:急性放射病; 造血损伤; 恒河猴; 骨髓病理

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)15-2022-04

The early change of hematopoietic injury induced by high dose ⁶⁰Co γ-ray irradiation in rhesus*ZHANG Ruiying^{1,2,3}, OU Hongling^{3#}, XIONG Guolin², XING Shuang²,SUN Suozhu⁴, DING Shanshan⁴, CHEN Fenghua³, YU Zuying^{2△}, WANG Xinru^{3▲}

(1. Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Institute of Radiation

Medicine, Academy of Military Medical Science, Liaoning, Beijing 100850, China;

3. Department of Clinical Laboratory, the General Hospital of the PLA Rocket Force, Beijing 100088, China;

4. Department of Pathology, the General Hospital of the PLA Rocket Force, Beijing 100088, China)

Abstract: **Objective** To observe the early changes of related indexes after high dose of ⁶⁰Co γ-ray irradiation on rhesus monkey hematopoietic system. **Methods** A total of 33 rhesus monkeys were randomly divided into normal control and different irradiation control group, rhesus monkeys in irradiation control group were given different doses (4, 8, 12 Gy) irradiation to establish acute radiation sickness (ARS) models. XE-2100 automatic blood cell analyzer detected the peripheral blood before and after the irradiation of 3, 6, 9, 12, 24, 48, 80 h. The rhesus monkeys were sacrificed to have a observation of sternum pathological changes at 6, 48 and 80 h after 4, 8, 12 Gy ⁶⁰Co γ-ray irradiation. **Results** The number of white blood cell in peripheral blood of the rhesus monkeys after 4 and 8 Gy ⁶⁰Co γ-ray irradiation were lower than that before irradiation at 3 h after irradiation, as was significant increased at 6 h after irradiation, the highest values were 136.04% and 221.38% after 9 h (with before irradiation values was 100.00%, the same below), become obviously drooped from 12 h after irradiation, show clearly "temporary peak". But the number of white blood cell after 12 Gy ⁶⁰Co γ-ray irradiation was significant increased at 6 h after irradiation, at the highest of 9 h, become obviously drooped from 12 h after irradiation. Peripheral blood neutrophil count was significant increased at 6 h after irradiation, at the highest of 9 h, become obviously drooped from 12 h after irradiation. Peripheral blood lymphocyte count fell sharply after irradiation, 3 h detection value was only 12.02%—25.04% of before irradiation. Sternal bone marrow nucleated cell number decreased sharply after irradiation, the more irradiation dose, the less residual hematopoietic cells. **Conclusion** In the early stage of BM-ARS, "temporary peak" time node of the white blood cell and neutrophil count could be regarded as the best delivery time of hematopoietic cytokine therapy.

Key words: acute radiation sickness; hematopoietic injury; rhesus monkey; bone marrow pathology

无论是核战争、涉核恐怖袭击, 还是核与辐射事故, 都会导致不同程度的急性放射病(ARS)。ARS 是机体在短时间内单次或多次受到大剂量(>1 Gy)电离辐射而引起的全身性疾病, 可分为以造血损伤为主的骨髓型 ARS, 以胃肠损伤为主的肠

型 ARS, 以中枢神经系统损伤为主的脑型 ARS。骨髓型 ARS 依其病情严重程度可分为轻度、中度、重度和极重度。肠型和脑型 ARS 因其照射剂量大, 病情笃重, 至今尚无救治成功的病例。轻度和中度骨髓型 ARS 的造血系统损伤相对较轻, 在当

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202147, 81573088)。

作者简介: 张蕊莹, 女, 在读硕士研究生, 主要从事临床检验诊断学研究。 # 共同第一作者, 欧红玲, 女, 副主任技师, 主要从事放射病实验室诊断研究。 △ 通信作者, E-mail: yuzy79@163.com。 ▲ 共同通信作者, E-mail: wangxinru@126.com。

前医疗条件下,经隔离和适当的对症处理即可治愈,而重度骨髓型 ARS 因其造血和免疫损伤严重,并发症多,临床救治困难。因此,在合适时机促进照射后体内残留造血干细胞增殖和分化,加快患者造血和免疫功能重建,成为重度和极重度骨髓型 ARS(重症 ARS)临床救治研究的重点。机体受照射后,大量细胞(包括大部分造血细胞)发生凋亡,但仍有一小部分造血干/祖细胞因处于细胞周期的静止期(G0 期)而具有内在的抵抗辐射的能力,加之照射剂量在组织中的分布具有不均一性,若小部分造血干/祖细胞恰好位于照射剂量较小的部位,就可能得以存活,成为辐射损伤后造血重建的基础^[1]。血小板生成素(TPO)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等造血因子可改变细胞周期,使更多干细胞处于 G0 期而免受自由基等造成的二次损伤^[2-3],因此被广泛应用于 ARS 的临床治疗^[4]。但在造血因子的临床应用中,仍受到确定给药时机的困扰。有研究表明,照射后外周血白细胞计数(WBC)在一定时间内,会出现“暂时性回升”,其回升的幅度可反映体内残留造血干/祖细胞的水平^[5]。本研究旨在观察重症 ARS 猴模型射线照射后早期 WBC“暂时性回升”的出现时间,为确定 ARS 的早期造血因子治疗时机提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 33 只健康成年雄性恒河猴购自河北省正定县龙威猕猴饲养场,体质量 3.7~7.2 kg,动物质量合格证号:SCXK(冀)2010-1-007。动物置军事医学科学院实验动物中心清洁级猴实验室内独居笼养,以实验动物中心配制的猴用标准块料饲养。动物饲养设施合格证号:SYXK-(军)2012-0065。实验动物分组及照射剂量见表 1。

表 1 实验动物分组(n)

组别	动物数量			
	不照射	照射后 6 h	照射后 48 h	照射后 80 h
对照组	3	0	0	0
照射组				
4 Gy 剂量组	0	3	3	3
8 Gy 剂量组	0	3	3	3
12 Gy 剂量组	0	3	3	6

1.2 仪器与试剂 XE-2100 全自动血细胞分析仪及配套试剂(Sysmex,日本)。石蜡切片机(Leica RM2155,德国)。麻醉动物用 3.0%戊巴比妥钠购自北京普博斯生物科技有限公司。苏木素和伊红购自北京益利精细化学品有限公司,10%甲醛溶液购自广州安必平医药科技股份有限公司。

1.3 动物照射 3.0%戊巴比妥钠(1 mL/kg)静脉注射全身麻醉恒河猴后,将其固定于木质照射箱内,送军事医学科学院辐照中心用⁶⁰Co γ 射线辐射源全身双侧一次照射 4.0、8.0、12.0 Gy,照射距离为 4.0 m,照射量率为 50~60 cGy/min。

1.4 观察指标

1.4.1 血液学检查 动物于照射前、照射后 3、6、9、12、24、48 和 80 h 自后肢静脉抽取外周血 1.8 mL,置于血常规专用试管中(EDTA-K₂ 抗凝),轻轻颠倒混匀,用 XE-2100 血细胞分析仪检测外周血细胞数。

1.4.2 病理检查 照射后 6、48 和 80 h,按表 1 所列动物数用 3.0%戊巴比妥钠(1 mL/kg)静脉注射全身麻醉后切断股动脉放血处死动物,解剖并观察动物的内脏宏观改变。取第三节胸

骨劈开后置 5 mL 海利氏液浸泡 24 h,自来水冲洗后移至 5%甲醛溶液中,24 h 后进行骨髓病理切片,常规染色,光学显微镜下观察其病理改变。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。为减少个体差异带来的误差,把每个剂量下照射前检测值作为 100%,照射后检测值与之比较计算出相对值作图,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。外周血细胞数据采用重复测量的方差分析,与照射前检测值比较采用配对 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。采用 Origin Pro 9.0 软件包作图。

2 结果

2.1 外周血 WBC 和中性粒细胞数(NEUT)的变化 照射后 3 h、4、8 Gy 剂量照射组动物外周血 WBC 均有不同程度下降,4 Gy 剂量组明显低于照射前检测值(*P*<0.05),照射后 6 h 均出现回升,9 h 达峰值(136.04%和 221.38%)后呈进行性下降。12 Gy ⁶⁰Co γ 射线照射后 WBC 持续升高,9 h 达到最高点(189.63%),之后持续下降,且 24~80 h 都明显低于照射前(*P*<0.05)。照射后 80 h 8 和 12 Gy 剂量组 WBC 分别为照射前的 17.48%和 22.96%,见图 1A。NEUT 照射后持续升高,9 h 达到最高值(315.09%~600.05%)之后持续下降,见图 1B。

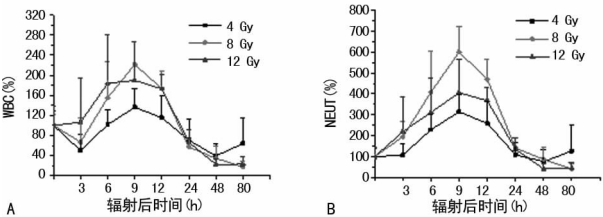


图 1 不同剂量⁶⁰Co γ 射线照射猴外周血 WBC 和 NEUT 的变化

2.2 外周血红细胞数(RBC)和血红蛋白(Hb)的变化 4、8、12 Gy 剂量照射后,恒河猴外周血 RBC 持续下降。8 Gy 剂量组变化最为明显,照射后 3~24 h RBC 明显低于照射前(*P*<0.05)。12 Gy 照射猴外周血 RBC 持续下降,其中 24 h 明显低于照射前(*P*<0.05),80 h 低于照射前(*P*<0.05),见图 2A。

8 Gy 照射猴外周血 Hb 水平变化比较明显,照射后 3~9 h Hb 水平明显低于照射前(*P*<0.05),24 h 明显低于照射前(*P*<0.05)。12 Gy 照射猴外周血 Hb 水平持续降低,其中 24 h 明显低于照射前(*P*<0.05),80 h 低于照射前(*P*<0.05),见图 2B。

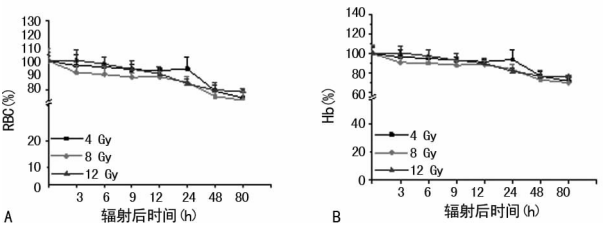


图 2 不同剂量⁶⁰Co γ 射线照射猴外周血 RBC 和 Hb 的变化

2.3 外周血淋巴细胞数(LYM)和单核细胞数(MON)的变化 各组照射猴外周血 LYM 和 MON 均急剧下降,且明显低于照射前检测值。4 Gy 照射猴外周血 LYM 水平为(0.55~0.86)×10⁹/L,为照射前的 11.88%~18.57%,差异均有统计学意义(*P*<0.01);8 Gy 照射后 LYM 水平为照射前的 3.23%~16.73% (*P*<0.01);12 Gy 照射后,LYM 水平(0.08~0.55)×10⁹/L,是照射前的 3.39%~23.31%,且照射

后 3~80 h 与照射前比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),见图 3A。照射后 3 h 3 组动物外周血 MON 均有不同程度下降($P<0.05$);照射后 6 h 均开始回升,9 h 达峰值,12 h 后均进行性下降,见图 3B。

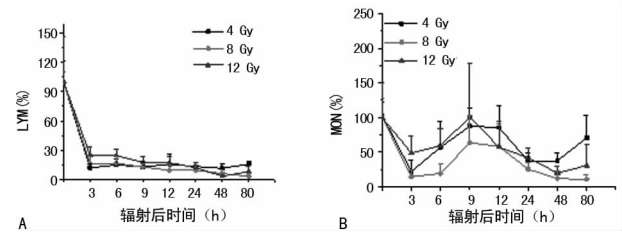


图 3 不同剂量⁶⁰Co γ 射线照射猴外周血 LYM 和 MON 的变化

2.4 外周血网织红细胞数(RET)的变化 4、8 Gy 照射猴外周血 RET 持续降低,照射后 24~80 h,与照射为比较差异有统计学意义($P<0.05$);12 Gy 照射后 RET 水平有所升高,6 h 之后持续性降低,照射后 12~80 h,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4。

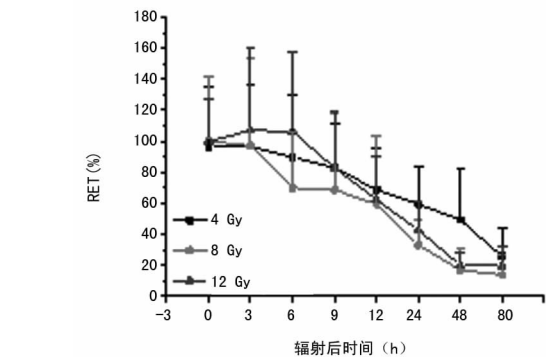
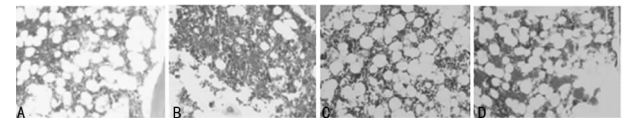


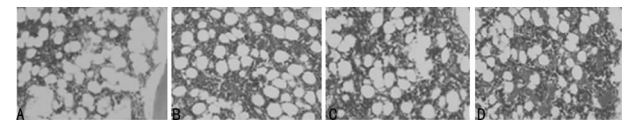
图 4 不同剂量⁶⁰Co γ 射线照射猴外周血 RET 的变化

2.5 病理组织学变化 照射剂量越大,造血细胞损伤越重。健康猴中,造血细胞和脂肪细胞的比例是 1:1。4 Gy 照射后,造血损伤相对较轻,造血细胞明显减少,仍残存三系造血细胞,少于正常情况下的四分之一,有大量脂肪细胞。8 Gy 照射后,中度造血损伤,残存少量造血细胞,脂肪细胞开始液化坏死,局灶出血累积的范围增大。12 Gy 照射后,重度造血损伤,可见片状出血,偶见少量残存造血细胞,脂肪细胞液化坏死进一步加重且漂浮在出血灶表层。见图 5~7。



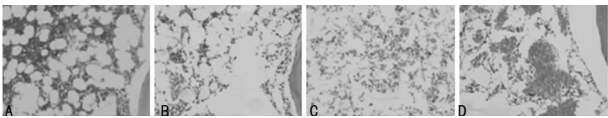
注:A 为正常对照;B 为 4 Gy 剂量照射后;C 为 8 Gy 剂量照射后;D 为 12 Gy 剂量照射后。

图 5 辐射后 6 h 骨髓组织病理学改变情况(HE 染色,×200)



注:A 为正常对照;B 为 4 Gy 剂量照射后;C 为 8 Gy 剂量照射后;D 为 12 Gy 剂量照射后。

图 6 辐射后 24 h 骨髓组织病理学改变情况(HE 染色,×200)



注:A 为正常对照;B 为 4 Gy 剂量照射后;C 为 8 Gy 剂量照射后;D 为 12 Gy 剂量照射后。

图 7 辐射后 80 h 骨髓组织病理学改变情况(HE 染色,×200)

3 讨 论

骨髓对射线高度敏感,在一定的照射剂量范围内,骨髓的辐射后病理变化可经历早期破坏、清除好转、严重空虚及恢复阶段,照射剂量大则可由早期破坏直接进入严重空虚阶段,无法再恢复。霍蕊莉等^[6]研究报道,2、4、6 Gy ⁶⁰Co γ 射线照射后 3 d,随着照射剂量的增加,小鼠造血细胞减少加剧,血窦扩张明显,造血损伤也越发严重。另有文献报道,辐射对骨髓造血组织的损伤存在一定的剂量-效应关系^[7-10]。刘耀文等^[11]研究表明,5.5 Gy ⁶⁰Co γ 射线照射后小鼠骨髓细胞凋亡率在 6~12 h 呈逐渐升高趋势。

本研究结果表明,3 组动物照射后早期外周血 WBC 和 NEUT 均出现一过性增高,均在 9 h 达到峰值后持续下降;LYM 和 MON 照射后均急剧下降,但 MON 在照射后 6 h 开始回升,也在 9 h 达回升峰值;RBC 和 Hb 在 3~24 h 均缓慢下降,而 RET 在照射后持续降低,4、8、12 Gy 照射后 24、12 h RET 水平与照射前相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。另外,本研究病理组织学检查结果显示,骨髓细胞的损伤随着照射剂量的增大而加重,4 Gy ⁶⁰Co γ 射线照射剂量在照射后 6 h 骨髓造血细胞减少,并伴有大量脂肪细胞的病理变化;12 Gy ⁶⁰Co γ 射线照射剂量在照射后 6 h 仅有少量残存的骨髓细胞,并伴有大量脂肪细胞坏死的病理变化,照射后 80 h 损伤进一步加重并伴有大量的出血灶。以上结果提示,在照射后 9 h 之内造血细胞和外周血细胞损伤程度相对较小,若在此期间加强患者造血和免疫功能重建,可以有效促进骨髓造血功能的恢复。本研究通过观察辐射剂量为 4、8、12 Gy ⁶⁰Co γ 射线照射恒河猴后造血组织生理指标的动态变化,丰富了放射损伤研究的实验数据,为后续开展辐射防护药物研究提供了一定的数据参考。

参考文献

[1] 苗莉,缪竞诚. 细胞因子在急性辐射损伤治疗中的作用[J]. 国际放射医学核医学杂志,2006,30(3):173-176.

[2] 杨萌,欧红玲,邢爽,等. 血小板生成素与急性放射病[J]. 国际药学研究杂志,2014,41(4):419-423.

[3] 赵红霞,郭梅,刘铁强,等. G-CSF 对急性辐射损伤小鼠胸腺细胞的细胞周期、增殖细胞及分化的影响[J]. 中国实验血液学杂志,2011,19(3):809-813.

[4] Farese AM, Cohen MV, Katz BP, et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates[J]. Radiat Res,2013,179(1):89-100.

[5] Hankey G, Farese M, Blaauw C, et al. Pegfilgrastim improves survival of lethally irradiated nonhuman primates[J]. Radiat Res,2015,183(6):643-655.

[6] 霍蕊莉,彭瑞云. 电磁辐射对骨髓影响的研究进展[J]. 国外医学卫生学分册,2005,32(3):179-182.

[7] Crescenti J, Medina A, Croci M, et al. Radioprotection of sensitive rat tissues by oligoelements (下转第 2027 页)

胞的增殖、侵袭与转移,抑制细胞凋亡;而在肿瘤中低表达的 miRNAs 具有抑癌基因的潜能,可以抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移,促进细胞凋亡。miRNAs 作为新的肿瘤诊断标志物及生物治疗的靶点,越来越引起人们极大的关注,为临床诊疗各种恶性肿瘤提供了新的候选靶标。

miRNAs 不仅可在肿瘤组织中异常表达,也可在包括血清/血浆、尿液、关节腔液、脑脊液等体液中异常表达。由于 miRNAs 分子小,能抵御内源核糖核酸酶的降解;且 miRNAs 在体外经反复冻融仍保持稳定存在;同时,血液标本易获得,创伤性很小,可在体外持续、稳定检测。因此,与以往任何血清肿瘤标志物相比,外周血中 miRNAs 可作为肿瘤的临床诊断、病情评估及预后判断的一类非侵袭性、高度准确,且极具治疗潜能的新型候选标志物。已有文献报道,miRNA-103、miRNA-702、miRNA-372、miRNA-21、miRNA-194、miRNA-29b 等 miRNAs 分子在 CRC 患者血清中异常表达,可作为 CRC 临床诊断、治疗监测、复发/转移预测及预后评估的标志物^[4-7],提示 miRNAs 在 CRC 的临床诊疗中具有重要价值。

已有研究表明,miRNA-182 在 CRC 癌组织中高表达,并与患者分期、转移及不良预后密切相关,抑制 miRNA-182 表达,可降低 CRC 细胞增殖、迁移与侵袭能力,提示 miRNA-182 在 CRC 中具有癌基因的潜能^[8-10]。然而,miRNA-182 在 CRC 患者血清中的表达情况尚不清楚。本研究结果显示,CRC 组血清 miRNA-182 相对表达量明显高于肠良性病变组及对照组,提示血清 miRNA-182 检测可用于肠道恶性疾病的诊断。ROC 曲线分析进一步显示,血清 miRNA-182 用于诊断 CRC 的曲线下面积为 0.846,95%CI 为 0.768~0.925;诊断灵敏度为 77.1%;诊断特异度为 81.1%,提示血清 miRNA-182 对于 CRC 的诊断具有一定价值。通过对不同临床特征的 CRC 患者 miRNA-182 高、低表达例数比较发现,血清 miRNA-182 相对表达量与 CRC 患者 TNM 分期及远距离转移有关;而其他不同临床特征患者 miRNA-182 高表达与低表达例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示血清 miRNA-182 相对表达量与 CRC 病情恶性程度相关。对 CRC 患者血清 miRNA-182 相对表达量进行动态观察发现,患者术后血清 miRNA-182 相对表达量明显低于术前水平,而术后出现复发/转移的 CRC 患者血清 miRNA-182 相对表达量又明显升高,因此,动态监测血清 miRNA-182 相对表达量有助于判断 CRC 术后疗效,以及预测术后复发与转移。

本研究初步分析了血清 miRNA-182 在 CRC 中的临床诊断价值,结果提示 CRC 患者血清 miRNA-182 相对表达量明显升高,并与病情及恶性进展密切相关,血清 miRNA-182 可作为 CRC 潜在标志物用于临床诊断及病情评估。本研究为初步研

究,所得结论有待大样本、长期随访及多中心合作研究的证实。相信随着研究的深入,必将为 CRC 的临床诊断、治疗及预后评估提供新的思路 and 新的靶标。

参考文献

[1] Nguyen MT, Weinberg DS. Biomarkers in colorectal cancer screening[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(8): 1033-1040.

[2] Mohammadi A, Mansoori B, Baradaran B. The role of microRNAs in colorectal cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84(6): 705-713.

[3] Yang Y, Gu X, Zhou M, et al. Serum microRNAs: A new diagnostic method for colorectal cancer[J]. Biomed Rep, 2013, 1(4): 495-498.

[4] Nonaka R, Miyake Y, Hata T, et al. Circulating miR-103 and miR-720 as novel serum biomarkers for patients with colorectal cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 47(3): 1097-1102.

[5] Yu J, Jin L, Jiang L, et al. Serum miR-372 is a diagnostic and prognostic biomarker in patients with early colorectal cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(4): 424-431.

[6] Beckett EL, Martin C, Choi JH, et al. Folate status, folate-related genes and serum miR-21 expression: Implications for miR-21 as a biomarker[J]. BBA Clin, 2015, 4: 45-51.

[7] Basati G, Razavi AE, Pakzad I, et al. Circulating levels of the miRNAs, miR-194, and miR-29b, as clinically useful biomarkers for colorectal cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 1781-1788.

[8] Zhang Y, Wang X, Wang Z, et al. miR-182 promotes cell growth and invasion by targeting forkhead box F2 transcription factor in colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 33(5): 2592-2598.

[9] Wang S, Yang MH, Wang XY, et al. Increased expression of miRNA-182 in colorectal carcinoma: an independent and tissue-specific prognostic factor[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6): 3498-3503.

[10] Yang MH, Yu J, Jiang DM, et al. microRNA-182 targets special AT-rich sequence-binding protein 2 to promote colorectal cancer proliferation and metastasis[J]. J Transl Med, 2014, 12: 109.

(收稿日期:2017-02-23 修回日期:2017-04-23)

(上接第 2024 页)

Se, Zn, Mn plus lachesis muta venom[J]. J Radiat Res, 2011, 52(5): 557-567.

[8] Singh K, Parekh I, Brown S, et al. Tocopherol succinate: modulation of antioxidant enzymes and oncogene expression, and hematopoietic recovery[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(2): 571-578.

[9] 侯新然, 王晓波, 李忠亮, 等. ⁶⁰Co γ 射线损伤后小鼠造血系统生理指标的动态变化[J]. 解放军药学报, 2012, 28

(6): 491-498.

[10] 毛秉智, 陈家佩. 急性放射病基础与临床[M]. 2 版. 北京: 军事医学科学出版社, 2001.

[11] 刘耀文, 罗庆良, 董波, 等. rhIL-11 对急性放射病小鼠骨髓细胞凋亡的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2004, 24(1): 18-20.

(收稿日期:2017-02-09 修回日期:2017-04-09)