

**编者按:**为深入学习贯彻党的十九届四中全会精神以及习近平总书记关于卫生健康工作系列重要论述和重要指示批示精神,坚决贯彻落实党中央、国务院决策部署,启动实施健康中国行动,深化医改和健康扶贫工作,稳步提升医疗服务水平,振兴中医药发展,本刊特从2020年7月起开设“全民健康助力全面小康专栏”,陆续推出一系列健康中国建设与药学工作结合的相关文章,从而助力提高人民健康水平制度保障、坚持和发展中国特色卫生健康制度。本期专栏文章《基于生物学指标评估我院PIVAS医务人员职业性接触抗肿瘤药物的风险》,对比了某肿瘤专科医院静脉用药调配中心(PIVAS)医务人员和非PIVAS医务人员的实验室指标和健康体检指标,以期对PIVAS医务人员职业性接触抗肿瘤药物暴露风险的评估提供有益参考。

## 基于生物学指标评估我院PIVAS医务人员职业性接触抗肿瘤药物的风险<sup>△</sup>

胡小刚\*,张小华#,陈开杰,刘玲,李娜(重庆大学附属肿瘤医院药学部,重庆 400030)

中图分类号 R952;R136 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2283-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.19

**摘要** 目的:为静脉用药调配中心(PIVAS)医务人员职业性接触抗肿瘤药物(ADs)的暴露风险评估提供方法学参考。方法:2019年8—12月,纳入我院15名PIVAS医务人员作为暴露组,另招募15名非PIVAS医务人员作为对照组。进行外周血淋巴细胞凋亡率、尿8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平、尿液致突变(Ames)情况(考察相当于原尿样10、20、40 mL的浓缩尿样致鼠伤寒沙门氏菌TA98、TA100的突变率)检测,同时收集两组人员当年的健康体检资料。采用Spearman等级分析纳入人员工作年限与外周血淋巴细胞早期凋亡率、晚期凋亡率、总凋亡率以及尿8-OHdG水平的相关性。比较两组人员的各类体检指标差异;针对存在差异且异常的体检指标,再按正常生理值范围进行人员分布统计。结果:暴露组和对照组人员工作年限中位数分别为3年和6年,两组人员基线资料具有可比性( $P>0.05$ )。暴露组人员的外周血淋巴细胞晚期凋亡率和尿8-OHdG水平均显著高于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),但两组人员外周血淋巴细胞早期凋亡率和总凋亡率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。暴露组人员工作年限与外周血淋巴细胞早期凋亡率、晚期凋亡率、总凋亡率以及尿8-OHdG水平的Spearman等级相关性系数分别为0.22、0.03、0.19、0.44,均不具有统计学意义( $P>0.05$ )。与对照组比较,暴露组人员的低、中、高水平尿浓缩液致TA98、TA100菌的突变率分别提升13.33%、20.00%、26.66%和6.67%、13.34%、13.34%。健康体检资料中,两组人员的血糖、大型血小板比率、中性粒细胞比率、中值细胞比率、血小板数、平均血小板体积和球蛋白比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组人员上述差异指标数值大部分都在正常范围内,异常值人员分布情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:我院PIVAS医务人员存在一定的职业暴露风险,但风险程度尚处于机体代偿范围内。采用实验室检查结合健康体检资料的生物学指标评估PIVAS医务人员ADs职业暴露风险是一种可行的手段。

**关键词** 抗肿瘤药物;静脉用药调配中心;生物学指标;职业危害;暴露风险

### Evaluation of the Risk of Medical Staff Occupationally Exposed to Antineoplastic Drugs in PIVAS of Our Hospital Based on Biological Indicators

HU Xiaogang, ZHANG Xiaohua, CHEN Kaijie, LIU Ling, LI Na (Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide methodological reference for evaluating the risk of occupational exposure to antineoplastic drugs (ADs) among the medical staff of pharmacy intravenous admixture services (PIVAS) in our hospital. METHODS: From Aug. to Dec. 2019, 15 PIVAS staff were enrolled in the exposure group and other 15 non-PIVAS staff were selected as the control group. The determination of peripheral blood lymphocyte apoptosis, urine 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and mutagenicity (Ames) in urine (mutation rates of *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100 caused by concentrated urine samples of 10, 20 and 40 mL were investigated) were carried out. At the same time, the physical examination data of 2 groups were collected. Spearman

<sup>△</sup> 基金项目:重庆市技术创新与应用示范(社会民生类)一般项目(No.cstc2018jcsx-msybX0138)

\* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:023-65359279。E-mail:hxcq1987@126.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:023-65359442。E-mail:zxh660114@qq.com

rank analysis was used to analyze the correlation of working years with early apoptosis rate, late apoptosis rate and total apoptosis rate of peripheral blood lymphocytes as well as urine 8-OHdG level. The differences of various physical examination indexes between the two groups were compared. For the physical examination indexes with differences, the personnel

distribution was counted according to the normal value range. RESULTS: The median of service length were 3 years in the exposure group and 6 years in control group, and baseline data of 2 groups were comparable ( $P>0.05$ ). The late apoptosis rate of peripheral blood lymphocytes and urinary 8-OHdG level in the exposure group were significantly higher than control group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), but there was no statistical significance in early apoptosis rate and total apoptosis rate of peripheral blood lymphocytes between 2 groups ( $P>0.05$ ). The Spearman rank correlation coefficients of service length with the early apoptosis rate, late apoptosis rate, total apoptosis rate of peripheral blood lymphocytes as well as urine 8-OHdG level were 0.22, 0.03, 0.19 and 0.44, respectively, which were not statistically significant ( $P>0.05$ ). Compared with control group, the mutation rates of *S. typhimurium* TA98 and TA100 induced by low, medium and high doses of urine concentrate were increased by 13.33%, 20.00%, 26.66% and 6.67%, 13.34%, 13.34% respectively. In health examination data, blood glucose, large platelet ratio, neutrophil ratio, median cell ratio, platelet count, mean platelet volume and globulin were significantly different between 2 groups ( $P<0.05$ ). However, most of above difference indexes of 2 groups were within the normal range, and there was no significant difference in the distribution of abnormal value ( $P>0.05$ ). CONCLUSION: PIVAS staff in our hospital have certain occupational exposure risk, but the degree of risk is still within the range of body compensation. It is a feasible method to evaluate the occupational exposure risk of PIVAS staff to ADs by using biological indicators of experimental examination combined with physical examination data.

**KEYWORDS** Antineoplastic drugs; Pharmacy intravenous admixture services; Biological indicators; Occupational hazards; Exposure risk

医务工作者接触抗肿瘤药物(ADs)相关性职业暴露评估一直是医院管理者与医疗卫生从业人员重点关注的内容<sup>[1]</sup>。然而由于我国开展医院静脉用药调配中心(PIVAS)建设整体较晚,对PIVAS医务人员ADs职业暴露方面的研究相对薄弱,尽管在日常工作中设置了一系列的安全防护措施,但医务人员的ADs相关职业暴露防护依旧是一个关乎其健康的难题。由于PIVAS工作模式的特殊性,其医务人员不可避免地暴露于ADs环境中<sup>[2]</sup>,通过呼吸道吸入、皮肤接触吸收等多种途径受到ADs的危害<sup>[3-4]</sup>。目前,对药物性职业暴露的研究方法主要包括污染物的环境监测和从业人员生物学指标检测<sup>[5]</sup>。为了方便、有效地评估,临床通常选用暴露者的血液、尿液进行生物学指标检测<sup>[6-7]</sup>。

本课题组在前期研究中,通过对手套、口罩、腹前纱布和配置间环境空气的采样、检测,已经完成了对我院PIVAS内5-氟尿嘧啶(5-FU)残留浓度的监测。结果表明,外层手套和口罩上存在5-FU残留,且残留量有随配置量增加而增加的趋势<sup>[8]</sup>。基于前期经验,本研究通过对比我院PIVAS医务人员和非PIVAS医务人员的各项生物学指标(即实验室指标和健康体检指标),包括外周血淋巴细胞凋亡率、尿8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平、致突变性以及医务人员当年的职工健康体检指标,综合评价我院PIVAS医务人员职业性接触ADs的暴露风险,旨在为PIVAS医务人员的ADs相关职业暴露评估提供方法参考。

## 1 资料来源与方法

### 1.1 研究对象及体检资料收集

2019年8—9月,本课题组通过前期准备和宣传,募集我院具有1年以上PIVAS工作经验的医务人员,排除孕期医务人员和年龄>45岁的医务人员,最终纳入15

名作为暴露组。同时,依据暴露组性别、年龄等构成情况,另招募15名非PIVAS医务人员作为对照组。收集所有纳入人员2019年度的健康体检资料信息,包括肝功能、血常规、肾功能、血压、血脂和血糖等指标情况。本研究项目经过我院医学伦理委员会备案(备案号:2018年伦审101号),所有人员在参与试验之前均签署了知情同意书。

### 1.2 生物样本的收集及检测

2019年10—12月,对所有纳入人员进行相关实验室指标测定。

1.2.1 血样 用5 mL真空采血管采集所有纳入人员的晨起空腹外周静脉血,随即按照人外周血淋巴细胞分离液(北京索莱宝科技有限公司,批号:20191021)说明书分离外周血淋巴细胞,再按照Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号:20191029)说明书以BD FACSCanto流式细胞仪(美国BD公司)检测细胞凋亡率。

1.2.2 尿样 用取样杯收集所有纳入人员当日的尿样,每人合计收集约120 mL,贮存于-20℃冰箱中,用于后续测定。取尿液1 mL,按照人8-OHdG酶联免疫吸附测定试剂盒(厦门慧嘉生物科技有限公司,批号:201910)说明书以Synergie 2型酶标仪(美国Bio Tek公司)于450 nm波长处检测尿8-OHdG水平。取尿液100 mL用于尿浓缩,得相当于原尿液10、20、40 mL的浓缩尿(低、中、高水平尿浓缩液),按Ames试剂盒(北京汇智泰康医药技术有限公司,批号:20191102)说明书检测其致鼠伤寒沙门氏菌TA98、TA100的突变率。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。运用Shapiro-Wilk检验对数据进行正态性分析,符合正态分

布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,否则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以例数或率表示;符合正态分布的计量资料比较采用独立样本 $t$ 检验,否则采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料采用Fisher精确概率检验;工作年限与外周血淋巴细胞凋亡率、尿8-OHdG水平的相关性检验采用Spearman等级相关性分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

暴露组人员工作年限中位数为3年,工作年限范围为1~8年。对照组人员均为其他调剂部门的药学人员,工作年限中位数为6年,工作年限范围为2~8年。统计分析显示,两组人员的性别、年龄、工作年限、身高、体质量、收缩压和舒张压比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。两组人员的基线资料见表1。

表1 两组人员的基线资料

Tab 1 Baseline data of 2 groups

项目	对照组(n=15)	暴露组(n=15)	U/t	P
性别*,例(%)				
男性	2(13.33)	1(6.67)		1.00
女性	13(86.67)	14(93.33)		
年龄[M( $P_{25}, P_{75}$ ),岁]	28.00(26.00,32.00)	28.00(26.00,32.00)	104.00	0.74
工作年限[M( $P_{25}, P_{75}$ ),年]	6.00(5.00,6.00)	3.00(2.00,7.00)	90.00	0.37
身高[M( $P_{25}, P_{75}$ ),cm]	160(157.00,165.00)	158.50(155.00,164.00)	99.50	0.60
体质量[M( $P_{25}, P_{75}$ ),kg]	54.40(49.20,63.00)	50.00(46.30,60.00)	82.50	0.22
收缩压( $\bar{x} \pm s$ ),mmHg	116.40 ± 11.09	112.00 ± 9.47	-1.17	0.25
舒张压[M( $P_{25}, P_{75}$ ),mmHg]	70.00(63.00,76.00)	65.00(64.00,76.00)	110.00	0.94

注:\*表示采用Fisher精确概率法进行统计分析;1 mmHg=0.133 kPa

Note: \* means that Fisher exact probability method is used for statistical analysis; 1 mmHg=0.133 kPa

### 2.2 淋巴细胞凋亡情况

暴露组人员的外周血淋巴细胞晚期凋亡率显著高于对照组( $P < 0.01$ );而两组人员早期凋亡率和总凋亡率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组人员的外周血淋巴细胞凋亡流式细胞图见图1,检测结果见表2。

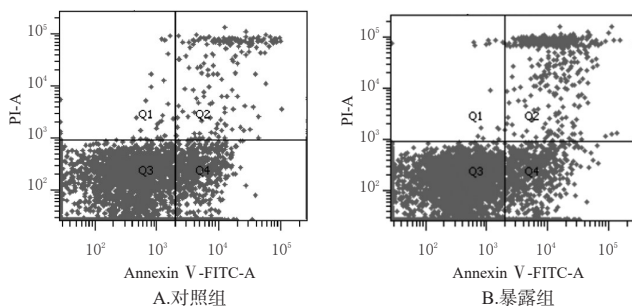


图1 两组人员的外周血淋巴细胞凋亡流式细胞图

Fig 1 Flow cytometries of peripheral blood lymphocytes apoptosis in 2 groups

表2 两组人员外周血淋巴细胞凋亡率的检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Determination results of peripheral blood lymphocytes apoptosis rate in 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	早期凋亡率,%	晚期凋亡率,%	总凋亡率,%
对照组	15	7.61 ± 3.29	2.31 ± 0.82	9.92 ± 3.15
暴露组	15	8.05 ± 3.95	3.37 ± 1.06	11.42 ± 3.74
t		0.33	3.06	1.18
P		0.74	<0.01	0.25

### 2.3 尿8-OHdG水平

暴露组人员尿8-OHdG水平为(0.43 ± 0.08) μg/L,显著高于对照组人员的(0.37 ± 0.07) μg/L( $t = 2.26, P = 0.03$ ),详见图2。

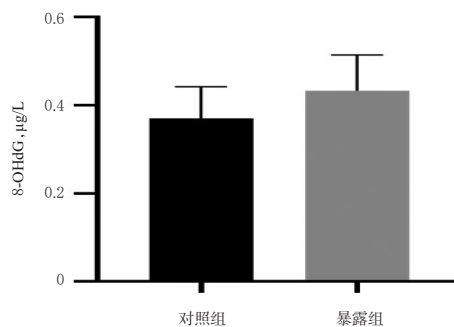


图2 两组人员的尿8-OHdG水平的柱状图

Fig 2 Histogram of urine 8-OHdG level in 2 groups

### 2.4 工作年限与外周血淋巴细胞凋亡率、尿8-OHdG水平的相关性

相关性分析结果显示,暴露组人员工作年限与其外周血淋巴细胞早期凋亡率、晚期凋亡率、总凋亡率和尿8-OHdG水平的Spearman等级相关性系数分别为0.22、0.03、0.19、0.44,均无统计学意义( $P > 0.05$ )。因此,尚不能认为随着工作年限的延长,PIVAS医务人员的ADs暴露风险也随之增加。

### 2.5 致突变性

与对照组比较,暴露组人员的低、中、高水平尿浓缩液致TA98、TA100菌的突变率分别提升13.33%、20.00%、26.66%和6.67%、13.34%、13.34%。这提示暴露组人员的尿浓缩液致突变性较对照组增强,并呈浓度依赖趋势,潜在的暴露风险增高,详见表3。

表3 两组人员的尿浓缩液Ames试验结果

Tab 3 Ames test results of urine concentration in 2 groups

组别	n	TA98突变率,%			TA100突变率,%		
		低水平	中水平	高水平	低水平	中水平	高水平
对照组	15	6.67	33.33	46.67	13.33	33.33	53.33
暴露组	15	20.00	53.33	73.33	20.00	46.67	66.67
差值,%		13.33	20.00	26.66	6.67	13.34	13.34

## 2.6 健康体检指标

暴露组人员血糖、中值细胞比率、血小板数均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),大型血小板比率、中性粒细胞比率、平均血小板体积和球蛋白水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ );而其余健康体检指标组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组人员的健康体检情况见表4。

针对表4中存在差异且异常的体检指标,采用Fisher精确概率法对其人员分布情况进行统计分析,结果见表5(因为两组人员的中值细胞比率均在正常生理值范围内,所以没有进行人员分布分析)。由表5可见,暴露组和对照组中大部分人员的指标数值均处于正常生理值范围内,处于异常(升高或降低)的一般仅为1~2例。统计分析显示,两组人员异常指标分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

查阅异常指标人员的体检指标具体数值发现,暴露组人员异常指标数值分别为:血糖3.73 mmol/L、大型血小板比率49.4%、中性粒细胞比率81.1%、血小板 $124 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、平均血小板体积13.3 fL、球蛋白49.5 fL;对照组人员异常指标数值分别为:血糖6.4 mmol/L、大型血小板比率52.9%和11.5%、血小板 $113 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 和 $121 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、

平均血小板体积13.7 fL和8.2 fL。已知各指标正常生理值范围为:血糖3.9~6.1 mmol/L,大型血小板比率19.1%~47.0%,中性粒细胞比率40%~75%,中值细胞比率3.5%~14.0%,血小板 $125 \times 10^9 \sim 350 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,平均血小板体积9.4~12.6 fL,球蛋白20~40 g/L。因此,从数值上来看,以上各指标的异常数值离正常生理值范围差异较小,尚不能认为其是具有生理学意义的改变。

## 3 讨论

既往研究报道显示,在ADs暴露的工作环境中,医务人员排泄物中往往能够检测出ADs的残留<sup>[7,9]</sup>,某些临床指标也明显高于未暴露者<sup>[10-11]</sup>。但由于目前对大多数毒性反应指标没有明确的临界值界定<sup>[12]</sup>,因此ADs暴露对医务人员的机体损伤程度不易判断和评估。为此,研究者们通常会采用问卷调查的方式,从暴露者自身身体状态的反馈方面进行辅助分析,但这种方式存在一定的主观性和趋向性。为更加准确地评价ADs暴露对PIVAS医务人员的影响,本课题组在结合传统反映ADs暴露实验室指标的基础上,通过进一步结合人员当年的体检资料信息,包括肝功能、血常规、肾功能、血压、血脂和血糖指标等实验室指标,评估我院PIVAS医务人员职业

表4 两组人员的健康体检情况

Tab 4 Physical examination of 2 groups

指标分类	指标	对照组(n=15)	暴露组(n=15)	U/t	P	
血脂	总胆固醇( $\bar{x} \pm s$ ),mmol/L	4.04 ± 0.89	4.04 ± 0.64	0.01	0.99	
	三酰甘油( $\bar{x} \pm s$ ),mmol/L	0.89 ± 0.33	0.72 ± 0.22	-1.62	0.12	
	低密度脂蛋白( $\bar{x} \pm s$ ),mmol/L	2.18 ± 0.89	1.89 ± 0.44	-1.14	0.27	
	高密度脂蛋白( $\bar{x} \pm s$ ),mmol/L	1.53 ± 0.23	1.53 ± 0.18	0	1.00	
	葡萄糖( $\bar{x} \pm s$ ),mmol/L	4.99 ± 0.64	4.56 ± 0.40	-2.21	0.04	
血糖 血常规	红细胞[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ ]	4.37(4.17, 4.75)	4.38(4.27, 4.80)	110.50	0.94	
	白细胞[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ]	5.90(5.20, 6.80)	5.70(5.40, 6.90)	107.50	0.84	
	大型血小板比率[M( $P_{25}, P_{75}$ ), %]	30.20(26.40, 34.30)	36.03(31.80, 43.30)	57.00	0.02	
	平均红细胞血红蛋白含量[M( $P_{25}, P_{75}$ ), pg]	31.10(30.20, 31.50)	31.00(29.70, 31.30)	103.50	0.71	
	血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ ),g/L	136.02 ± 14.24	137.88 ± 9.20	0.42	0.67	
	淋巴细胞比率( $\bar{x} \pm s$ ), %	36.85 ± 8.00	31.83 ± 8.15	-1.70	0.10	
	中性粒细胞比率( $\bar{x} \pm s$ ), %	54.71 ± 6.91	61.05 ± 7.86	2.35	0.03	
	中值细胞比率( $\bar{x} \pm s$ ), %	8.44 ± 1.94	7.08 ± 1.17	-2.31	0.03	
	中性细胞数( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	3.43 ± 1.27	3.70 ± 0.97	0.68	0.50	
	淋巴细胞数[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ]	1.88(1.83, 2.44)	1.98(1.65, 2.06)	88.50	0.33	
	中值细胞数[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ]	0.47(0.41, 0.64)	0.44(0.30, 0.51)	90.50	0.37	
	血小板数( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	210.59 ± 55.94	162.92 ± 30.82	-2.89	0.01	
	红细胞平均体积[M( $P_{25}, P_{75}$ ), fL]	91.60(89.70, 92.59)	92.86(89.40, 94.40)	76.00	0.14	
	平均红细胞血红蛋白浓度, g/L	336.88 ± 9.78	333.21 ± 3.53	-1.37	0.19	
	血小板分布宽度[M( $P_{25}, P_{75}$ ), fL]	13.59(12.10, 14.70)	14.30(13.40, 16.60)	77.00	0.15	
	平均血小板体积[M( $P_{25}, P_{75}$ ), fL]	10.80(10.20, 11.10)	11.41(10.90, 12.40)	59.00	0.03	
	红细胞分布宽度( $\bar{x} \pm s$ ), fL	44.12 ± 1.46	44.64 ± 1.38	1.00	0.33	
	肝功能	丙氨酸转氨酶[M( $P_{25}, P_{75}$ ), U/L]	13.80(8.70, 23.32)	15.00(11.00, 21.00)	105.00	0.78
		天冬氨酸转氨酶( $\bar{x} \pm s$ ), U/L	17.40 ± 4.86	19.39 ± 2.41	1.42	0.17
		总蛋白( $\bar{x} \pm s$ ), g/L	76.05 ± 4.33	78.56 ± 4.31	1.59	0.12
球蛋白( $\bar{x} \pm s$ ), g/L		28.31 ± 4.96	33.02 ± 6.11	2.32	0.03	
白蛋白[M( $P_{25}, P_{75}$ ), g/L]		47.53(46.96, 48.89)	46.20(44.43, 47.20)	66.50	0.06	
肾功能	肌酐[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\mu\text{mol/L}$ ]	51.50(48.20, 57.90)	51.00(46.50, 53.90)	91.00	0.39	
	尿酸( $\bar{x} \pm s$ ), $\mu\text{mol/L}$	274.03 ± 56.12	290.80 ± 55.80	0.82	0.42	
	尿素( $\bar{x} \pm s$ ), mmol/L	4.92 ± 1.02	5.08 ± 0.66	0.52	0.61	

性接触ADs暴露风险,旨在为该类职业暴露风险评估提供方法学参考。

表5 两组人员差异体检指标的分布情况[例(%)]

Tab 5 Distribution of abnormal physical examination indexes in 2 groups[case(%)]

指标	对照组(n=15)			暴露组(n=15)			P
	升高	正常	降低	升高	正常	降低	
葡萄糖	1(6.70)	14(93.30)	0(0)	0(0)	14(93.30)	1(6.70)	1.00
大型血小板比率	1(6.70)	13(86.70)	1(6.70)	1(6.70)	14(93.30)	0(0)	1.00
中性粒细胞比率	0(0)	15(100)	0(0)	1(6.70)	14(93.30)	0(0)	1.00
血小板数	0(0)	13(86.70)	2(13.30)	0(0)	14(93.30)	1(6.70)	1.00
平均血小板体积	1(6.70)	13(86.70)	1(6.70)	1(6.70)	14(93.30)	0(0)	1.00
球蛋白	0(0)	15(100)	0(0)	1(6.70)	14(93.30)	0(0)	1.00

外周血淋巴细胞往往反映了机体的健康状态,其凋亡情况的分析,在疾病诊疗及机体损伤监测中具有重要价值<sup>[13-14]</sup>,在机体ADs暴露损伤评估中也具有重要的作用<sup>[2,15]</sup>。8-OHdG作为DNA氧化损伤的重要标志物,现已广泛用于表征ADs暴露引起的人体氧化损伤<sup>[16-17]</sup>。考虑到很多ADs或其代谢物可通过尿液排泄<sup>[7,18]</sup>,而Ames试验作为检测毒性物质的重要手段,具有广泛的应用价值<sup>[19-20]</sup>,同时也是浓缩尿液致突变试验的经典方法<sup>[21]</sup>。因此在本研究中,本课题组对上述3种指标均进行了检测,观察到暴露组外周血淋巴细胞晚期凋亡率、8-OHdG水平较对照组明显升高,暴露组尿浓缩致突变率较对照组升高,并呈浓度依赖趋势,这与既往研究<sup>[12]</sup>的结果基本一致,提示我院PIVAS医务人员可能存在潜在的ADs暴露风险。

对健康体检指标的分析表明,暴露组人员血糖、中值细胞比率、血小板数明显低于对照组,暴露组人员大型血小板比率、中性粒细胞比率、平均血小板体积和球蛋白明显高于对照组。但从具体数据值分析中可以看出,大多数体检指标均处于正常生理值范围内,异常数值仅略高或略低于正常值,且暴露组和对照组异常指标人员分布差异不具有统计学意义。这提示从体检结果层面上看,两组人员的指标差异尚属于数值或统计学上的差异,而并不代表临床意义上的差异。同时,在本研究中并未观察到工作年限与暴露人群外周血淋巴细胞凋亡率、尿8-OHdG水平的相关性,故推测我院ADs暴露的PIVAS医务人员尚处于机体代偿范围状态内。

随着医学行业的发展,我国大多数的医院都已建立了PIVAS,并按照标准流程开展工作,这很大程度上降低了因受污染或不正确混合静脉输液而导致的患者发病率和死亡率升高<sup>[22]</sup>。虽然PIVAS对ADs进行集中配置,能够有效降低临床医务人员的暴露风险<sup>[23]</sup>,但如果管理不善,PIVAS医务人员将面临集中暴露的风险。国内多中心研究显示,随着PIVAS运行年限的增长,ADs

有向普通控制区扩散的趋势;现有防护装备下,医务人员的手套与口罩内侧均存在不同程度的ADs残留<sup>[24]</sup>,说明监测是发现风险暴露的重要手段。研究发现,提升管理意识和质量对于降低PIVAS的ADs暴露风险具有重要作用<sup>[25-26]</sup>;另外,通过引入密闭式药物配制和转运系统也是一种有效的可行手段<sup>[27]</sup>。此类措施均为预防PIVAS医务人员ADs暴露提供了好的思路。

综上,我院PIVAS医务人员存在一定的ADs职业暴露风险,但风险程度尚处于机体代偿范围内。采用实验室检查结合健康体检资料的生物学指标评估PIVAS医务人员ADs职业暴露风险是一种可行的手段。

## 参考文献

- [1] CHUN-YIP H, CRIS B, GEORGE A. Identification of knowledge gaps regarding healthcare workers' exposure to antineoplastic drugs: review of literature, North America versus Europe[J]. *Saf Health Work*, 2015. DOI: 10.1016/j.shaw.2015.05.001.
- [2] 殷爽, 刘丽. 环境监测与生物监测在静脉药物配置中心抗肿瘤药物暴露评估中的应用研究[J/CD]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2016, 8(6): 119-123.
- [3] SANTOS AN, OLIVEIRA RJ, PESSATTO LR, et al. Bio-monitoring of pharmacists and nurses at occupational risk from handling antineoplastic agents[J]. *Int J Pharm Pract*, 2019. DOI: 10.1111/ijpp.12590.
- [4] SCARSELLI A, CORFIATI M, MARZIO DD, et al. Evaluating antineoplastic agents and occupational exposures among Italian workers using SIREP surveillance system[J]. *J Occupation Environ Med*, 2019, 61(8): 669-675.
- [5] THOMAS K. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs[J]. *J Occup Environ Hyg*, 2017, 14(3): 159-174.
- [6] VILLARINI M, GIANFREDI V, LEVORATO S, et al. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: a systematic review of the literature and meta-analysis[J]. *Mutat Res*, 2016, 770(PtA): 35-45.
- [7] MATHIAS PI, CONNOR TH, B'HYMER C. A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.06.028.

- [8] 周利琼, 吴艳, 白浩. 静脉用药配制中心配制过程中5-氟尿嘧啶残留污染监测[J]. 护理学报, 2016, 14(45): 45-47.
- [9] GRAEVE CUT, MCGOVERN PM, ALEXANDER B, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents[J]. *Workplace Health Saf*, 2017, 65(1): 9-20.
- [10] 孙妍, 马骁驰, 白荣, 等. PIVAS建立对我院临床科室护理人员抗肿瘤药物职业暴露的防护作用调查[J]. 中国药房, 2018, 29(6): 739-745.
- [11] ZHANG X, ZHENG Q, LV Y, et al. Evaluation of adverse health risks associated with antineoplastic drug exposure in nurses at two Chinese hospitals: the effects of implementing a pharmacy intravenous admixture service[J]. *Am J Ind Med*, 2016, 59(4): 264-273.
- [12] ZHANG J, BAO J, WANG R, et al. A multicenter study of biological effects assessment of pharmacy workers occupationally exposed to antineoplastic drugs in pharmacy intravenous admixture services[J]. *J Hazard Mater*, 2016. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.04.008.
- [13] 赵美淇, 梁新强, 刘海洲, 等. 肿瘤患者外周血T淋巴细胞亚群及NK细胞比例检测的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(3): 381-384.
- [14] WEN P, WEI X, LIANG G, et al. Long-term exposure to low level of fluoride induces apoptosis via p53 pathway in lymphocytes of aluminum smelter workers[J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2019. DOI: 10.1007/s11356-018-3726-z.
- [15] LIAO H, BI L, WEI J, et al. Evaluation of apoptosis induced by exposure to antineoplastic drugs in peripheral blood lymphocytes of nurses[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8103-8109.
- [16] WU D, LIU B, YIN J, et al. Detection of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative damage in peripheral leukocyte DNA by UHPLC-MS/MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.08.033.
- [17] HUANG YW, JIAN L, ZHANG MB, et al. An investigation of oxidative DNA damage in pharmacy technicians exposed to antineoplastic drugs in two Chinese hospitals using the urinary 8-OHdG assay[J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(1): 109-116.
- [18] SABATINI L, BARBIERI A, LODI V, et al. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital settings[J]. *La Medicina Del Lavoro*, 2012, 103(5): 394-401.
- [19] SUN D, ZHAO T, WANG T, et al. Genotoxicity assessment of triclocarban by comet and micronucleus assays and Ames test[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(7): 7430-7438.
- [20] CARNEIRO CC, VÉRAS JH, GÓES BRL, et al. Mutagenicity and antimutagenicity of *Salacia crassifolia* (Mart. Ex. Schult.) G. Don. evaluated by Ames test[J]. *Braz J Biol*, 2018, 78(2): 345-350.
- [21] ANDRE V, LEBAILLY P, DESLANDES E, et al. Bio-monitoring of urine mutagenicity with the Ames test: improvement of the extraction/concentration method[J]. *Mutat Res*, 2002, 520(1/2): 199-205.
- [22] MI W, LI L, ZHANG Y, et al. Chinese centralised intravenous admixture service (CIVAS), an emerging pharmaceutical industry: survey of the recent advances of CIVAS in China[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2018, 25(3): 165-168.
- [23] 张晓霞, 马文兵, 姜媛媛, 等. 静脉用药调配中心建立前后抗肿瘤药物引起护士血液毒性评估[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(12): 823-826.
- [24] 包健安, 沈国荣, 王人英, 等. 多中心PIVAS集中调配人员抗肿瘤药物职业暴露评估[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 701-706.
- [25] 邱妮娜, 武夏明, 肖玉良, 等. 应用失效模式与影响分析方法降低PIVAS危害药品调配中的职业暴露风险[J]. 中国药房, 2018, 29(14): 1873-1876.
- [26] 孙翠萍, 严定强, 杨军军. 风险管理在预防PIVAS抗肿瘤药物职业危害中的应用[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(3): 271-274.
- [27] 余波, 朱斌, 杜琼, 等. 细胞毒性药物集中调配的环境污染及密闭式药物配制和转运系统应用评估[J]. 中华全科医学, 2019, 17(12): 2123-2126.

(收稿日期: 2020-05-10 修回日期: 2020-07-24)

(编辑: 邹丽娟)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅