



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.15

文章编号: 2095-1264(2023)06-0759-09

抗肿瘤药物职业暴露对 PIVAS 工作人员的健康危害评估^{*}

李琳^{1,2}, 金从国³, 姚宏文¹, 杨柱梅¹, 邓杰¹, 张红银^{1*}

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院¹药学部, ³肿瘤研究所, 云南昆明, 650118;

²昆明医科大学天然药物药理重点实验室, 云南昆明, 650500)

摘要: **目的** 采用环境检测与生物检测方法评估静脉药物配置中心(PIVAS)工作人员抗肿瘤药物职业暴露情况。**方法** 于2020年4月随机选取本院PIVAS工作人员50例作为研究对象,根据是否接触过抗肿瘤药物分为暴露组(25例)和非暴露组(25例)。以5-氟尿嘧啶(5-Fu)及环磷酰胺(CTX)为检测标志物,采用超高效液相串联质谱法(UHPLC-MS)连续2年(2020年、2021年)测定PIVAS环境中不同物体擦拭样本及两组研究对象血液、尿液中的5-Fu及CTX浓度;流式细胞术测定外周血细胞凋亡率;酶联免疫吸附法测定8-羟化脱氧鸟苷(8-OHdG)水平。**结果** 工作人员一般情况比较,差异无统计学意义。PIVAS环境中物体表面存在不同程度的5-Fu和CTX污染,配置区振荡器、传递仓内把手及电话表面的5-Fu平均浓度分别为2 286.26、976.82、202.42 ng·mL⁻¹,CTX平均浓度分别为2 991.26、88.12、155.40 ng·mL⁻¹;5-Fu及CTX储存箱存在CTX残留。2021年流式结果显示,暴露组单核细胞早期及总凋亡率均显著高于非暴露组($P=0.024$, $P=0.024$);暴露组中性粒细胞早、晚期凋亡率均高于非暴露组($P=0.004$, $P<0.001$)。两年均在研究对象尿液中检出了CTX残留,暴露组CTX尿液检出率高于非暴露组($\chi^2=11.52$, $P<0.001$)。暴露组CTX血药浓度高于非暴露组 [$Z=-7.500$, $P<0.001$ (2020); $Z=-4.500$, $P<0.001$ (2021)]。8-OHdG是公认的评估DNA损伤和氧化应激的敏感生物标志物,暴露组8-OHdG水平明显高于非暴露组 ($Z=-4.605$, $P<0.001$),提示暴露组DNA损伤程度明显高于非暴露组。**结论** PIVAS存在一定程度抗肿瘤药物污染,应重视抗肿瘤药物职业暴露对人体健康的影响并加强防护。

关键词: 环境检测; 生物检测; PIVAS; 抗肿瘤药物; 职业暴露

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Health hazard assessment of occupational exposure to anti-tumor drugs for PIVAS workers^{*}

LI Lin^{1,2}, JIN Congguo³, YAO Hongwen¹, YANG Zhumei¹, DENG Jie¹, ZHANG Hongyin^{1*}

(¹Department of Pharmacy, ³Cancer Research Institute, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital, Kunming, 650118, Yunnan, China; ²Key Laboratory of Natural Drug Pharmacology of Kunming Medical University, Kunming, 650500, Yunnan, China)

Abstract: Objective To evaluate the health hazard of occupational exposure to anti-tumor drugs in the staff of pharmacy intravenous admixture services (PIVAS) by using environmental and biological detection methods. **Methods** In April 2020, 50 staff members were randomly selected from PIVAS of our hospital as the study subjects. They were divided into exposed group (25 cases) and non-exposed group (25 cases) according to whether they had been exposed to anti-tumor drugs

^{*}基金项目: 云南省基础研究计划——昆明医科大学联合专项[2019FE001(-249)]。

作者简介: 李琳, 女, 博士, 主管药师, 研究方向: 天然药物药理学、循证药学。

^{*}通信作者: 张红银, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 医院药学、药事管理。

or not. Taking 5-fluorouracil (5-Fu) and cyclophosphamide (CTX) as detection markers, the concentrations of 5-Fu and CTX in the blood and urine samples of subjects in two groups, as well as in the wipe samples of different objects in PIVAS, were determined by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS) for two consecutive years (2020 and 2021). The apoptosis rate of peripheral blood cells was measured by flow cytometry. The level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** There was no statistical difference in the general situation of the staff. The surface of the objects in PIVAS environment was polluted by 5-Fu and CTX in different degrees. The average concentration of 5-Fu on the surface of oscillator, transfer bin handle and telephone in the configuration area was 2 286.26, 976.82 and 202.42 ng·mL⁻¹ respectively, and the average concentration of CTX was 2 991.26, 88.12 and 155.40 ng·mL⁻¹, respectively. CTX residues exist in 5-Fu and CTX storage tanks. The results of flow cytometry in 2021 showed that the early and total apoptosis rates of monocytes both were higher in the exposed group than in the non-exposed group ($P=0.024$, $P=0.024$). The early and late apoptosis rates of neutrophils in the exposed group both were higher than in the non-exposed group ($P=0.004$, $P<0.001$). CTX residues were detected in urine of the staff in both years, and the detection rate of urinary CTX of the exposed group was higher than that of the non-exposed group ($\chi^2=11.52$, $P<0.001$). The plasma concentration of CTX in the exposed group was higher than that of the non-exposed group [$Z=-7.500$, $P<0.001$ (2020); $Z=-4.500$, $P<0.001$ (2021)]. 8-OHdG was recognized as a sensitive biomarker for evaluating DNA damage and oxidative stress. The level of 8-OHdG in the exposed group was higher than that of the non-exposed group ($Z=-4.605$, $P<0.001$), indicating that the degree of DNA damage in the exposed group was significantly higher than that in the non-exposed group. **Conclusion** PIVAS is polluted by anti-tumor drugs to a certain extent, so we should pay attention to the impact of occupational exposure to anti-tumor drugs on human health, and strengthen protection as far as possible.

Keywords: Environment detection; Biological detection; PIVAS; Anti-tumor drug; Occupational exposure

前言

随着生态环境、生活方式及心理压力等多种因素的影响,恶性肿瘤发病率居高不下,已成为影响人类身心健康的重大公共卫生问题^[1-5]。抗肿瘤药物(anti-tumor drug, AD)在治疗患者疾病、延长生存时间、改善生活质量的同时,也增加了医务人员抗肿瘤药物职业暴露的风险^[6-8],成为另一种健康隐患。抗肿瘤药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也会影响正常细胞的生理功能^[4-6]。静脉药物配置中心(pharmacy intravenous admixture service, PIVAS)作为医院静脉药物集中调配部门,其工作人员每天参与大量抗肿瘤药物的审方、配置工作,不可避免地接触各种细胞毒药物。这些药物通过呼吸道、消化道、皮肤黏膜进入人体,随着长期频繁接触在体内蓄积,从而产生一系列不良反应,如白细胞减少、脱发、恶心、呕吐、角膜损害、过敏、肝肾功能损害^[6]、染色体^[9]和 DNA 损伤^[5, 10]、月经异常、不良妊娠结局等^[11]。

耿洲等^[12]采用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q/Orbitrap-HRMS)检测 PIVAS 环境中吉西他滨等 15 种细胞毒药物残留量,并以此为指标优化清洁流程,结果显示环磷酸胺

(cyclophosphamide, CTX)残留量最高。某医院肿瘤科护士尿液中检出 CTX,持续 5 d 以上才消失^[13]。而 CTX 经光降解后可产生毒性更大的降解产物^[14]。CTX 本身并无体外活性,经肝脏或肿瘤过量的磷酸酶水解为活化型磷酸胺氮芥才会发挥作用。因此,CTX 是一个“潜伏化”的抗肿瘤药物。

5-氟尿嘧啶(5-Fu)也是目前医院用量较大的一种抗肿瘤药物,其安瓿瓶与 CTX 西林瓶的容器外观,是目前临床上最常见的细胞毒药瓶类型,具有较强的代表性。基于以上因素,本研究选择 5-Fu 及 CTX 为检测标志物,通过环境监测及生物监测方法评估 PIVAS 抗肿瘤药物职业暴露情况,以期为 PIVAS 管理及建立规范的职业防护措施提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2020 年 4 月,随机选取本院 PIVAS 工作人员 50 例作为研究对象,根据是否接触过抗肿瘤药物分为暴露组(25 例)和非暴露组(25 例)。暴露组:男 7 例,女 18 例;年龄 25~38 岁,平均(27.5±4.6)岁;工作年限 3~15 年,平均(7.4±3.8)年。非暴露组:男 6 例,女 19 例;年龄 25~49 岁,平均(32.5±2.9)岁;工作年限 6~31 年,平均(9.5±2.6)年。

1.2 仪器与试剂 FIT 偶联 CAnnexin 凋亡检测试剂

剂盒(BD公司);PE-CY5 mouse anti human CD45(BD公司);8-OHdG 酶联免疫吸附测定试剂盒(Elabscience公司);样本释放剂(山东英盛生物,96人份/盒);一步法TUNEL细胞凋亡检测试剂盒(Beyotime);C-FBS-500胎牛血清(Scitech);15 mL离心管(BD公司,500个/箱);50 mL离心管(BD公司,500个/箱)。甲醇、乙醇均为色谱级。

1.3 监测方法 采用环境监测法测定PIVAS不同物体表面抗肿瘤药物残留浓度,评估污染程度;采用生物监测法测定两组研究对象血液及尿液中抗肿瘤药物浓度、尿液8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)水平,评估抗肿瘤药物对工作人员健康的危害。

1.3.1 环境监测 选择5-Fu和CTX作为监测标志物,采用UHPLC-MS测定PIVAS不同物体擦拭样本药物残留浓度。采样方法:将PIVAS生物安全柜台面、药架、传递仓、配制间门把手等作为环境取样点(共35个),用2 cm×2 cm滤纸定面积(10 cm×10 cm)擦拭取样,采用内标法+峰面积比值法进行定量分析,采用YSEXACT9050MD超高效液相色谱串联质谱检测系统及Trance-Finder数据工作站进行样本数据分析,以乙腈-水作为流动相,流速5 mL·min⁻¹。

1.3.2 生物监测 分别检测两组研究对象2年

(2020年、2021年)的尿液及血液中5-Fu、CTX浓度及尿液8-OHdG水平(两次采样时间均为化疗配置结束至下次配置开始前的中点,间隔8h)。流式细胞仪结合碘化丙啶染色法检测外周血细胞凋亡情况(将采血时间与完成流式检测之间的时间控制在24h内),计算淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞凋亡率,结合酶联免疫吸附法测定浓缩尿碱基修饰产物8-OHdG水平。本研究生物样本采集均获得相关人员知情同意及伦理审查同意。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0统计学软件进行数据处理。Shapiro-Wilks分析各变量分布,若为正态分布则以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验;Wilcoxon-Mann-Whitney检验分析非正态分布样本暴露组与非暴露组间各项指标差异,以四分位数间距M(P_{25} , P_{75})表示;计数资料以频数和百分比(n , %)表示,采用 χ^2 检验。双侧 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 研究对象一般情况 两组研究对象性别、年龄、工作年限等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

表1 研究对象一般情况[例(%)]

Tab. 1 General information of the subjects [n(%)]

组别	性别		年龄/岁		工作年限/年	
	男	女	25~34	≥35	3~10	>10
暴露组(n=25)	7(28.00)	18(72.00)	18(72.00)	7(28.00)	15(60.00)	10(40.00)
非暴露组(n=25)	6(24.00)	19(76.00)	13(52.00)	12(48.00)	13(52.00)	12(48.00)
χ^2	0.104		2.122		0.325	
P	0.747		0.145		0.569	

2.2 环境监测分析

2.2.1 环境擦拭样本检测分析 PIVAS配置区及控制区物品表面均存在不同程度的5-Fu及CTX污染。擦拭样本平均药物检测浓度按照两种药物分布情况由高到低排序,配置区CTX浓度依次为振荡器2991.26 ng·mL⁻¹、配制间电话155.40 ng·mL⁻¹、传递仓内把手88.12 ng·mL⁻¹,配置区5-Fu浓度依次为振荡器2286.98 ng·mL⁻¹、传递仓内把手976.82 ng·mL⁻¹、封口机423.28 ng·mL⁻¹;控制区CTX浓度依次为普通药物药架6.16 ng·mL⁻¹、分输液桌子1.74 ng·mL⁻¹、抗生素间电话(外)1.22 ng·mL⁻¹,控制区5-Fu浓度

依次为拆药用小推车52.43 ng·mL⁻¹、门禁开关34.56 ng·mL⁻¹、普通药物药架26.97 ng·mL⁻¹(表2)。

分析造成药物残留的原因可能为:(1)配置过程中安瓿或西林瓶破损导致5-Fu及CTX局部污染;(2)药品溶解过程中少量药液溅出导致振荡器污染;(3)挥发性药物气溶胶扩散所致污染;(4)配置人员使用污染的手套触摸配置间物品导致间接污染,例如配置间电话、传递仓门把手及小推车等;(5)CTX容易通过呼吸道进入体内,虽然生物安全柜可发挥一定的防护作用,但过滤设备及层流装置的效能差异也会导致一定程度的污染;(6)配置过

表 2 PIVAS 擦拭样本中 CTX、5-Fu 平均浓度($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
 Tab. 2 The average concentrations of CTX and 5-Fu in PI - VAS wipe samples ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)

分区	环境样本采样点	擦拭次数	CTX	5-Fu
配置区	振荡器	3	2 991.26	2 286.98
	配置用小推车	3	73.59	93.38
	封口机	3	32.99	423.28
	生物安全柜台面	3	11.37	244.59
	配制间电话	3	155.40	202.42
	传递仓内把手	3	88.12	976.82
	传递仓台面	3	34.01	204.58
	包装机	3	20.63	88.11
	杂物摆放区	3	37.06	154.85
	配制间门把手(外)	3	14.53	96.30
	配制间门把手(内)	3	6.70	42.79
	凳子	3	12.02	95.26
	二更门把手	3	13.17	75.05
	配制间分输液小推车	3	29.99	79.92
	抗生素间换鞋柜	3	15.23	38.00
	控制区	普通药物药架	3	6.16
拆药用小车		3	0.75	52.43
普通间门外开关		3	0.04	—
计算器		3	0.13	—
拖鞋表面		3	1.12	—
门禁开关		3	0.75	34.56
饮水机开关		3	0.66	—
分输液桌子		3	1.74	—
抗生素间电话(外)		3	1.22	—
女更衣柜		3	0.29	—
大门口换鞋柜	3	0.05	—	

程中,药物自生物安全柜飘散而出,吸附于空气中的粉尘或颗粒上扩散至环境中,如清洁不彻底,可造成严重污染,也可引起交叉污染。本次检测结果亦证实了 Huang 等^[15]的论述。

2.2.2 药品储存箱抗肿瘤药物残留分析 药品包装也是较容易引起环境暴露的环节。药品从生产企业到达医院科室,整个流通过程都可能因为包装破损增加暴露风险,因此也是环境监测的重要内

容。本研究随机选取 5-Fu 和 CTX 去除及保留外包装盒两种情况作为监测对象,将其分别放置于随机选取的四个储存箱中,并分别命名为 1 号箱(5-Fu 去除包装盒)、2 号箱(5-Fu 保留包装盒)、3 号箱(CTX 保留包装盒)、4 号箱(CTX 去除包装有盖),对箱子进行采样,采样点涉及储存箱底面、顶面及侧面。监测结果显示,5-Fu 及 CTX 储存箱均未检出 5-Fu 残留,但均检出了 CTX 残留(表 3)。分析原因可能如下:(1) CTX 的挥发特性导致其容易从包装盒缝隙逸出至环境中形成气溶胶;(2) CTX 包装盒或盖子气密性不佳或少量破损所致环境污染;(3) 药物堆放放置时,污染的包装盒未被及时发现和处置导致药物的交叉污染。综上所述,药品流通环节存在的环境暴露也会增加工作人员的健康损害,提示加强职业防护的重要性。

2.3 生物检测分析

2.3.1 两组连续 2 年淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞凋亡率比较 生物监测包括生物效应监测和选择性生物监测。生物效应监测指细胞遗传学方法检测和 DNA 损伤检测。抗肿瘤药物暴露与外周血细胞凋亡率的关系属于细胞遗传学方法,DNA 损伤检测常用于环境化学物的遗传毒性、生物个体环境暴露水平和肿瘤罹患危险度的评价^[16]。

本研究采用流式细胞术结合碘化丙啶染色法(即细胞遗传学方法)连续 2 年对研究对象外周血细胞凋亡情况进行检测,计算淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞凋亡率。结果显示,2020 年两组淋巴细胞、单核细胞及中性粒细胞各期凋亡率均无显著差异($P > 0.05$);2021 年暴露组单核细胞早期及总凋亡率、中性粒细胞早期及晚期凋亡率显著高于非暴露组($P = 0.024, 0.024, 0.004, < 0.001$)(表 4-表 5、图 1-图 2)。

淋巴细胞、单核细胞及中性粒细胞均属于白细胞,其中中性粒细胞最多,占比 50%~70%(6~8 小时/周期),其次为淋巴细胞,占比 20%~40%(3 天/周期),然后是单核细胞,占比 3%~8%(2~3 天/周期)。

表 3 药品储存箱 5-Fu 及 CTX 残留量

Tab. 3 The residues of 5-Fu and CTX in drug storage tanks

分区	数量/支	5-Fu/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$			CTX/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		
		底面	顶面	侧面	底面	顶面	侧面
1 号箱	77	—	—	—	1.41±0.01	4.89±0.11	3.83±0.15
2 号箱	77	—	—	—	0.25±0.02	0.13±0.20	0.33±0.23
3 号箱	87	—	—	—	0.48±0.13	0.02±0.01	—
4 号箱	87	—	—	—	0.09±0.02	—	0.17±0.01

表 4 2020 年两组淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞凋亡率比较[M (P_{25} , P_{75})]

Tab. 4 Comparison of apoptosis rates of lymphocytes, monocytes and neutrophils between the two groups in 2020 [M (P_{25} , P_{75})]

组别	淋巴细胞凋亡率/%			单核细胞凋亡率/%			中性粒细胞凋亡率/%		
	早期凋亡	晚期凋亡	总凋亡	早期凋亡	晚期凋亡	总凋亡	早期凋亡	晚期凋亡	总凋亡
暴露组 (n=25)	0.13 (0.08,0.25)	0.32 (0.22,0.42)	0.37 (0.45,0.81)	1.68 (0.73,3.33)	1.10 (0.63,1.40)	3.0 (1.84,4.67)	0.69 (0.47,1.07)	1.68 (1.26,2.40)	2.75 (2.08,3.33)
非暴露组 (n=25)	0.18 (0.18,0.24)	0.30 (0.22,0.38)	0.39 (0.46,0.56)	1.67 (0.63,2.97)	1.28 (0.83,1.76)	3.63 (2.28,5.15)	0.56 (0.46,0.72)	1.63 (1.25,2.10)	2.53 (2.00,3.04)
Z	0.336	0.476	-0.486	0.986	-1.449	-0.495	1.774	1.047	-0.951
P	0.776	0.614	0.848	0.891	0.153	0.421	0.241	0.608	0.280

表 5 2021 年两组淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞凋亡率比较[M (P_{25} , P_{75})]

Tab. 5 Comparison of apoptosis rates of lymphocytes, monocytes and neutrophils between the two groups in 2021[M (P_{25} , P_{75})]

组别	淋巴细胞凋亡率/%			单核细胞凋亡率/%			中性粒细胞凋亡率/%		
	早期凋亡	晚期凋亡	总凋亡	早期凋亡	晚期凋亡	总凋亡	早期凋亡	晚期凋亡	总凋亡
暴露组 (n=25)	0.22 (0.11,0.37)	0.32 (0.22,0.42)	0.37 (0.45,0.81)	1.68 (0.73,3.33)	1.10 (0.63,1.40)	3.0 (1.84,4.67)	0.69 (0.47,1.07)	1.68 (1.26,2.40)	2.75 (2.08,3.33)
非暴露组 (n=25)	0.19 (0.14,0.32)	0.30 (0.22,0.38)	0.39 (0.46,0.56)	1.67 (0.63,2.97)	1.28 (0.83,1.76)	3.63 (2.28,5.15)	0.56 (0.46,0.72)	1.63 (1.25,2.10)	2.53 (2.00,3.04)
Z	-1.582	-0.757	-0.078	-2.251	-0.636	-2.251	-2.862	-4.104	-0.921
P	0.114	0.449	0.938	0.024	0.525	0.024	0.004	<0.001	0.055

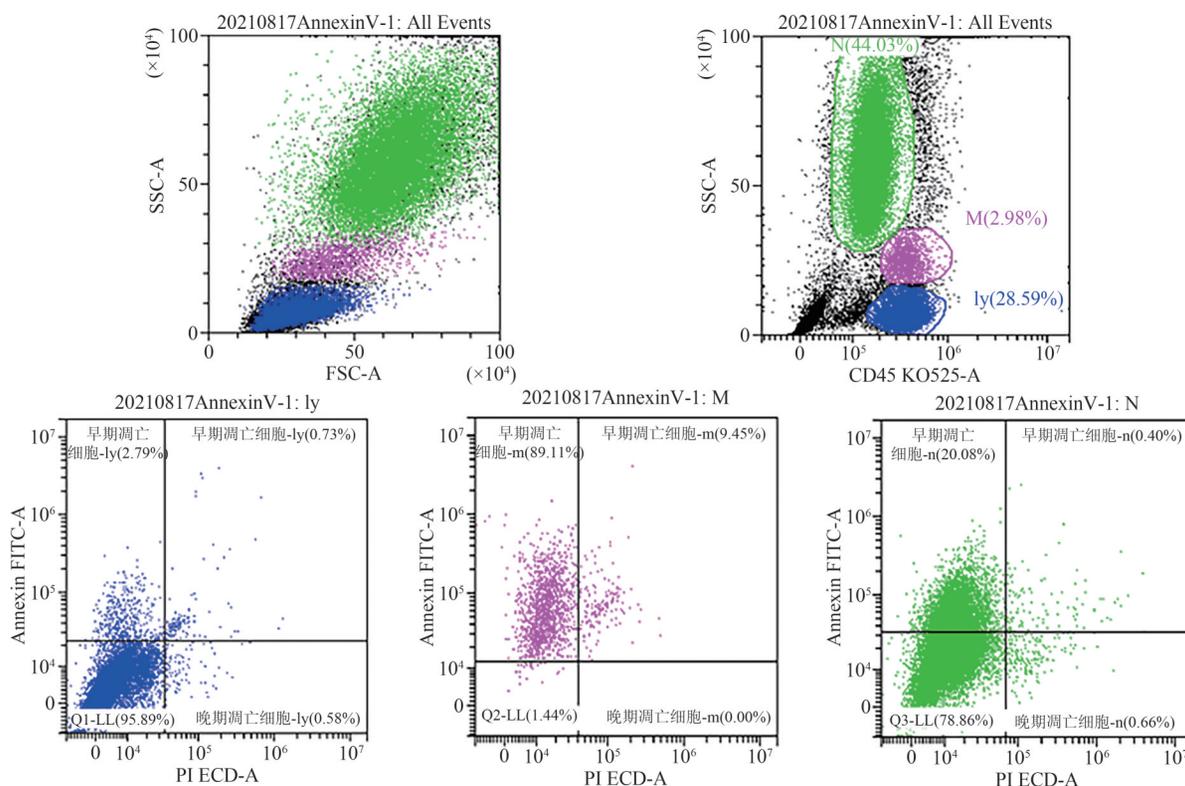


图 1 流式细胞术检测外周血细胞凋亡情况

Fig. 1 The apoptosis of peripheral blood cells detected by flow cytometry

单核细胞和中性粒细胞分别与吞噬、抗感染有关，抗肿瘤药物作为外源性毒物进入体内，被单核细胞

识别并吞噬，引发一系列生理生化反应，触发细胞免疫应答导致感染，激活中性粒细胞。单核细胞和

中性粒细胞更容易受抗肿瘤药物的损伤而加速凋亡。

2.3.2 两组连续 2 年尿液 5-Fu 及 CTX 检出率比较 2020 年,暴露组及非暴露组尿液中均检出 5-Fu

残留,但检出率无显著差异($P>0.05$);连续 2 年在两组尿液中均检出 CTX 残留,其中 2021 年暴露组 CTX 尿液检出率显著高于非暴露组($P<0.05$) (表 6、图 3)。

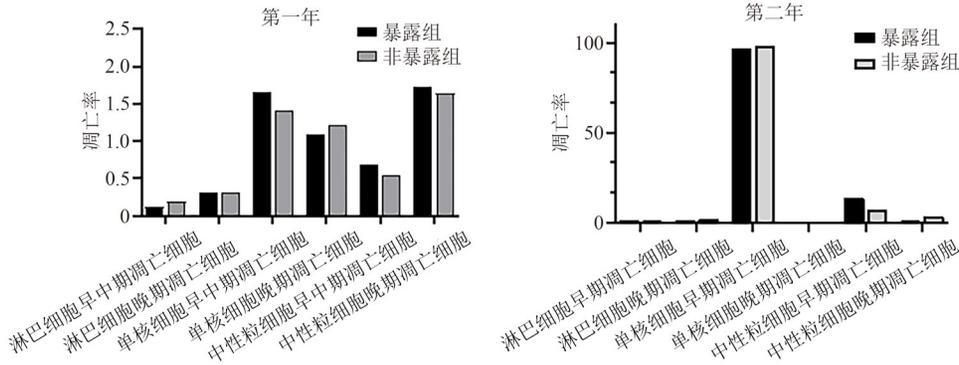


图 2 暴露组与非暴露组外周血细胞凋亡率比较

Fig. 2 Comparison of the apoptosis rate of peripheral blood cells between the exposed group and the non-exposed group

表 6 两组连续 2 年尿液 5-Fu 及 CTX 检出情况[例(%)]

Tab. 6 Detection rate of urinary 5-Fu and CTX in two consecutive years in both groups [n (%)]

组别	5-Fu 尿液检出率				CTX 尿液检出率			
	2020 年		2021 年		2020 年		2021 年	
	检出	未检出	检出	未检出	检出	未检出	检出	未检出
暴露组(n=25)	10(40.00)	15(60.00)	0	25(100.00)	23(92.00)	2(8.00)	22(88.00)	3(12.00)
非暴露组(n=25)	11(44.00)	14(56.00)	0	25(100.00)	22(88.00)	3(12.00)	12(48.00)	13(52.00)
χ^2	0.082		—		0.222		11.52	
P	0.774		—		0.637		<0.001	

既往研究者在配置抗肿瘤药物后的工作人员尿液中检测到了相应药物残留^[17],提示检测尿液中药物浓度是抗肿瘤药物职业暴露生物监测最直接、最常用的方法。本研究中,暴露组和非暴露组连续 2 年在尿液中均检测到 5-Fu 或 CTX 残留,进一步说明抗肿瘤药物易在人体内蓄积,应高度重视职业防护的重要性。细胞毒药物配置过程中药瓶及输液器意外破损、药液喷溅溢出等均可直接污染操作者的皮肤导致意外暴露。CTX 由于其物理特性,室温下易分解,更易通过呼吸道及接触进入人体。生物安全柜虽能发挥一定的防护作用,但由于设备老化、过滤层流装置效能降低、设备年久失修或维护不当导致防护效能下降,均易造成环境污染。

2.3.3 两组连续 2 年 5-Fu 及 CTX 血药浓度比较 2020 年,暴露组 5-Fu、CTX 血药浓度均高于非暴露组,差异有统计学意义($P<0.05$);2021 年,两组 5-Fu

血药浓度未见显著差异($P>0.05$),但非暴露组 CTX 血药浓度明显高于暴露组($P<0.05$)(表 7、图 4)。

分析原因可能如下:(1)有研究显示,CTX 是一个具有“潜伏化”活性的抗肿瘤前药,同样的系统适应性条件下,CTX 环境残留较高^[12],本研究中 CTX 血药浓度及环境检测结果与之一致;(2)随着使用年限增加,PIVAS 空气过滤设备及层流装置老化使过滤效能降低,控制区与配置区差压改变导致空气交叉污染,细胞毒药物气溶胶扩散至控制区;(3)控制区工作人员对职业暴露疏于认识,对细胞毒药物的环境危害存在认识误区,总体防护意识薄弱,防护措施不到位。

CTX 因蓄积进入体内后迅速分布至全身个组织,1 小时后达血浆峰浓度,经肝脏转化为磷酸胺氮芥,50%的代谢产物与蛋白质结合。由于蛋白质的“储库”作用,CTX 在血液中的残留时间延长。5-Fu

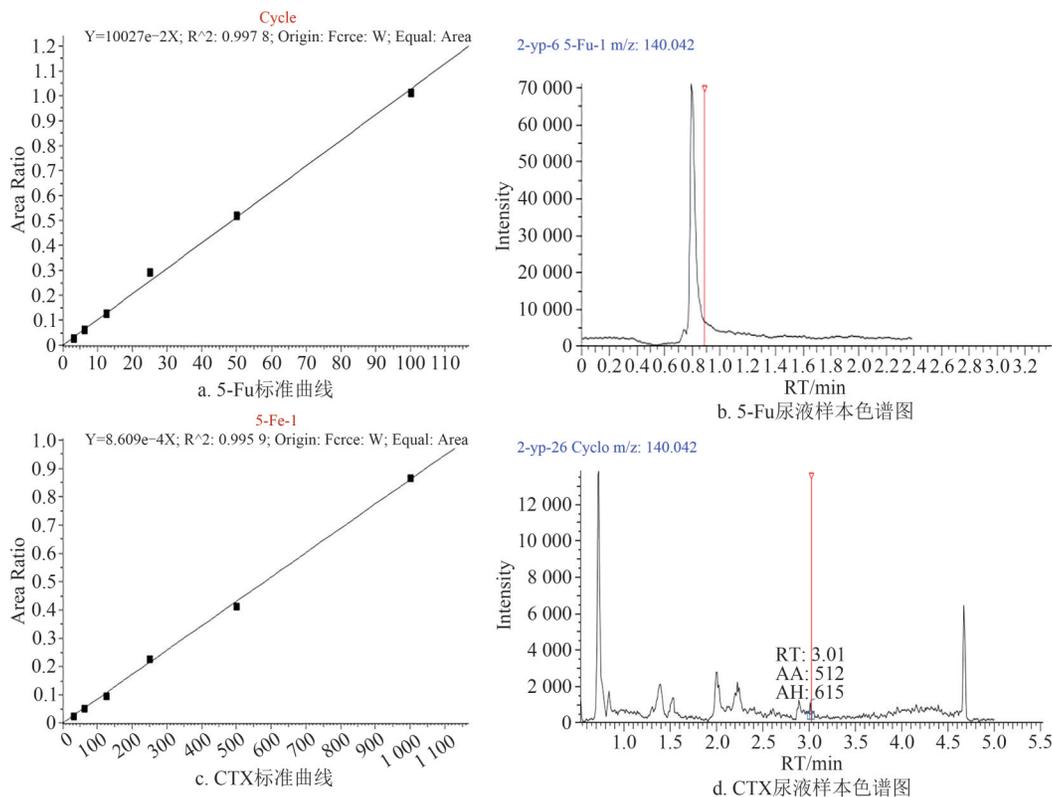


图3 尿液5-Fu及CTX色谱图
 Fig. 3 Chromatogram of 5-Fu and CTX in urine

表7 两组研究对象5-Fu及CTX血药浓度比较[M (P_{25} , P_{75})]

Tab. 7 Comparison of the blood concentrations of 5-Fu and CTX between the two groups [M (P_{25} , P_{75})]

组别	5-Fu 血药浓度/(ng·mL ⁻¹)		CTX 血药浓度/(ng·mL ⁻¹)	
	2020年	2021年	2020年	2021年
暴露组(n=25)	32.39(19.00, 35.74)	0	0.01(0.00, 0.13)	0.008(0.005, 0.015)
非暴露组(n=25)	0	0	0	0.01(0.007, 0.012)
Z	-2.089	0	-7.500	-4.500
P	0.037	1.000	<0.001	<0.001

是临床应用最广的抗嘧啶类药物,对消化道等实体肿瘤有良好疗效。5-Fu进入血液后迅速分布至全身各组织,经肝脏、肠黏膜的二氢嘧啶还原酶作用,使嘧啶环还原为5-氟-5,6-二氢尿嘧啶而失活。若因遗传缺乏此酶,可导致严重的药物毒性。因此,重视细胞毒药物的危害意义重大,PIVAS防护设备正常使用及定期维护对于构建良好的职业防护体系至关重要。

2.3.4 两组细胞凋亡率及尿液8-OHdG水平比较 暴露组单核细胞早期凋亡率、单核细胞总凋亡率、中性粒细胞早期凋亡率及尿液8-OHdG水平均显著高于非暴露组($P<0.05$)(表8)。

研究人员通过对照研究,对比了PIVAS暴露组

与非暴露组的淋巴细胞早期凋亡与DNA损伤程度。前者利用AnnexinV磷脂结合蛋白结合于细胞膜表面作为凋亡细胞指示,并结合碘化丙啶染色以检测淋巴细胞的凋亡^[18-20]。8-OHdG是公认的评估DNA损伤和氧化应激的敏感生物标志物^[21],是活性氧自由基如羟自由基、单线态氧等攻击DNA分子中的鸟嘌呤碱基第8位碳原子而产生的一种氧化性加合物。活性氧自由基与基因突变、肿瘤等密切相关,自由基对生物体产生损害的作用机制主要涉及DNA损伤,主要表现为生物大分子(如DNA、蛋白质、脂类等)结构和功能的损伤,并由此导致基因突变、细胞癌变等现象。本研究结果亦提示,暴露组单核细胞早期凋亡率、单核细胞总凋亡率、中性粒

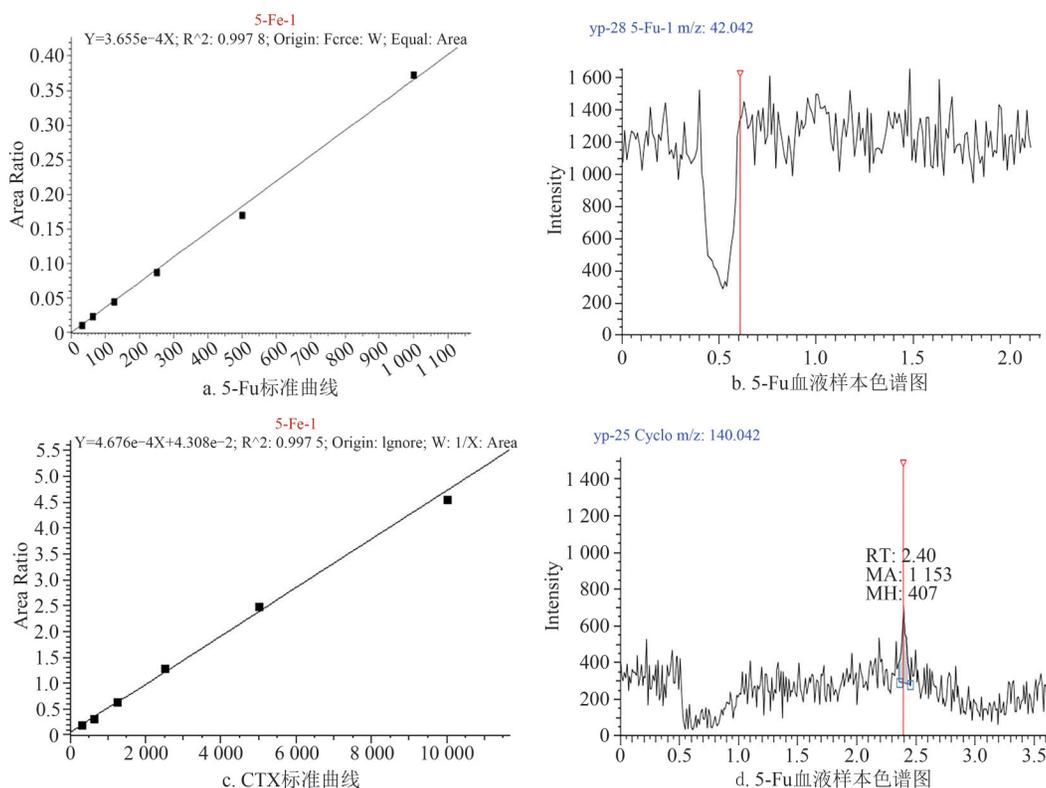


图 4 血液 5-Fu 及 CTX 色谱图
 Fig. 4 Chromatogram of 5-Fu and CTX in blood

表 8 两组研究对象细胞凋亡率及尿液 8-OHdG 浓度比较[M (P₂₅, P₇₅)]

Tab. 8 Comparison of apoptosis rate and urinary 8-OHdG concentration between the two groups [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	单核细胞早期凋亡率/%	单核细胞总凋亡率/%	中性粒细胞早期凋亡率/%	尿液 8-OHdG 水平/(ng·mg ⁻¹)
暴露组(n=25)	1.68(0.73, 3.33)	3.0(1.84, 4.67)	0.69(0.47, 1.07)	49.81(13.71, 57.45)
非暴露组(n=25)	1.67(0.63, 2.97)	3.63(2.28, 5.15)	0.56(0.46, 0.72)	13.23(4.43, 39.34)
Z	-2.251	-2.251	-2.862	-4.605
P	0.024	0.024	0.004	<0.001

细胞早期凋亡率与 DNA 损伤程度高于非暴露组,与文献报道一致。

3 结论

本研究通过环境监测及生物监测表明,PIVAS 配置环境有较高的抗肿瘤药物残留,随着配置年限增加,药物的蓄积会对工作人员产生严重职业危害。因此,建立并完善抗肿瘤药物职业防护制度及措施尤为重要。由于本研究只涉及本院 PIVAS 工作人员,样本量较小,观察年限较短,职业危害效应指标与量的确定、建立职业危害效应值与药物暴露量的相关性等还需要大样本、多中心随机对照研究进一步探讨。本研究为抗肿瘤药物职业防护制度及措施的完善提供了有力的理论依据,也为进一步

开展防护措施的优化研究奠定了方法学指导。

参考文献

- [1] 张晶晶,沈国荣,王人英,等.我国 PIVAS 抗肿瘤药物环境暴露卫生指导值的探索[J].中国药学杂志,2021,56(3):244-249.
- [2] FORGES F, BLANC E, RAYMOND B, et al. Evaluation of a safe infusion device on reducing occupational exposure of nurses to antineoplastic drugs: a comparative prospective study. *Contamoinis-1* [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2021, 94(6): 1317-1325. DOI: 10.1007/s00420-021-01679-x.
- [3] 侯洁,郝志英,段金菊.不同医院不同环境表面化疗药物污染情况调查[J].*药物流行病学杂志*,2018,27(1):49-52.
- [4] IZZO V, CHARLIER B, BLOISE E, et al. A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight anti-blastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 154: 245-251. DOI: 10.1016/j.jpba.2018.03.024.
- [5] DUGHERI S, BONARI A, POMPILIO I, et al. A new ap-

- proach to assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital environments [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2018, 69(3): 226–237. DOI: 10.2478/aiht-2018-69-3125.
- [6] 王雅琦, 杨湘君, 魏晓晨. 化疗所致周围神经毒性的影响因素分析[J]. *天津药学*, 2017, 29(2): 25–29. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2017.02.009.
- [7] 黄晓林. 化疗药物对肿瘤科护士的职业危害及防护措施[J]. *全科护理*, 2015, (12): 1121–1123. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2015.12.034.
- [8] 刘凤, 郑健. 妇科肿瘤化疗药物对护理人员的职业危害及防护策略[J]. *医学理论与实践*, 2014(9): 1242–1244.
- [9] EL-EBIARY A A, ABUELFADL A A, SARHAN N I. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists [J]. *J Appl Toxicol*, 2013, 33(3): 196–201. DOI: 10.1002/jat.1735.
- [10] 张百红, 岳红云. 肿瘤化疗药物 10 年[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(1): 175–178. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.01.044.
- [11] MATHIAS P I, MACKENZIE B A, TOENNIS C A, et al. Survey of guidelines and current practices for safe handling of antineoplastic and other hazardous drugs used in 24 countries [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(1): 148–162. DOI: 10.1177/1078155217726160.
- [12] 耿洲, 王洋, 屈昱晨, 等. 15 种细胞毒性抗肿瘤药物在我院 PIVAS 中的环境残留检测及清洁方法[J]. *中国药房*, 2023, 34(2): 217–222.
- [13] 杨方英, 刘丽华, 周慧娟. SICU 护士职业危害因素及防护[J]. *实用护理杂志*, 2002(7): 45.
- [14] LIN H H H, LIN A Y C. Photocatalytic oxidation of 5-fluorouracil and cyclophosphamide via UV/TiO₂ in an aqueous environment [J]. *Water Res*, 2014, 48: 559–568. DOI: 10.1016/j.watres.2013.10.011.
- [15] HUANG Y W, JIAN L, ZHANG M B, 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. DOI: 10.3967/0895-3988.2012.01.016.
- [16] 张夏兰. 静脉药物调配中心集中调配人员抗肿瘤药物职业暴露的评估[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [17] 尚德为, 王曦培, 邓晨辉, 等. 定量药理学在新药研发及临床治疗药物监测方面的应用[J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41(1): 91–96.
- [18] 惠云芳, 张亚婷, 姜媛媛, 等. 静脉药物配置中心护士细胞毒性药物职业防护情况的调查[J]. *中国实用护理杂志*, 2013, (30): 46–47.
- [19] MAEDA S, MIYAWAKI K, MATSUMOTO S, et al. Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130(6): 903–910. DOI: 10.1248/yakushi.130.903.
- [20] PRETTY J R, CONNOR T H, SPASOJEVIC I, et al. Sampling and mass spectrometric analytical methods for five antineoplastic drugs in the healthcare environment [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(1): 23–36. DOI: 10.1177/1078155210389215.
- [21] YOSHIDA J, KODA S, NISHIDA S, et al. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2011, 17(1): 29–38. DOI: 10.1177/1078155210380485.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 李琳, 金从国, 姚宏文, 等. 抗肿瘤药物职业暴露对 PIVAS 工作人员的健康危害评估[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(6): 759–767. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.15.

Cite this article as: LI Lin, JIN Congguo, YAO Hongwen, et al. Health hazard assessment of occupational exposure to anti-tumor drugs for PIVAS workers [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 759–767. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.15.