

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^Δ

孙妍^{1*}, 马骁驰², 白荣³, 商庆辉^{1#} (1. 呼伦贝尔市人民医院/内蒙古民族大学呼伦贝尔临床医学院, 内蒙古呼伦贝尔 021000; 2. 大连医科大学药学院, 辽宁大连 116044; 3. 上海市东方医院, 上海 200120)

中图分类号 R96;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0739-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.05

摘要 目的: 为证实静脉用药调配中心(PIVAS)建立对于临床科室护理人员抗肿瘤药物(ADs)职业暴露防护方面的作用提供参考, 并为制订ADs调配指南和职业暴露防护规范提供依据。方法: 通过问卷调查和导出实验室检查指标数据等方式调查和对比分析我院PIVAS建立前后不同ADs接触频率的临床科室护理人员(A组为非暴露组, B组为低暴露组, C组为高暴露组)月经异常、不良生育结局、脱发及血液毒性、肝肾毒性等发生情况, 并采用高效液相色谱法考察PIVAS环境中ADs[甲氨蝶呤(MTX)和5-氟尿嘧啶(5-FU)]残留情况。结果: PIVAS建立前共发放问卷160份, 回收有效问卷151份, 有效回收率为94.38%; PIVAS建立后共发放问卷150份, 回收有效问卷144份, 有效回收率为96.00%。问卷调查结果显示, PIVAS建立前, C组受访者月经周期异常、行经天数异常、痛经、自然流产、不孕、子代低出生体质量发生率和脱发症状严重程度均显著高于A组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); C组受访者上述前6项情况发生率分别是A组的5.14、6.10、3.81、4.04、6.15、8.08倍。同时, B组受访者子代低出生体质量发生率和脱发症状严重程度也均显著高于A组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); B组受访者前者发生率是A组的6.21倍。PIVAS建立后, C组受访者月经周期异常、行经天数异常、痛经、自然流产、不孕、子代低出生体质量发生率和脱发症状严重程度均较建立前显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且C组受访者除脱发症状严重程度仍显著高于A组外, 上述其他指标与A组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。同时, B组受访者子代低出生体质量发生率和脱发症状严重程度与A组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。实验室检查指标调查结果显示, PIVAS建立前, C组受访者白细胞计数、血小板计数均显著低于A组, 肝功能异常发生率显著高于A组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。PIVAS建立后, C组受访者白细胞计数、血小板计数、红细胞计数和B组受访者血小板计数均较建立前显著升高, C组受访者肝功能异常发生率较建立前显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 且C组受访者上述指标与A组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), B组受访者血小板计数甚至已经显著高

定点生产目录, 让广大人民群众在廉价药的使用上有更多的选择。

参考文献

- [1] 李培芳, 方焱. 国家基本药物制度存在的问题及对策[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(3): 265-267.
- [2] 安徽省医药集中招标采购平台. 关于印发安徽省公立医疗机构基本用药目录(2014年版)的通知[EB/OL]. [2017-04-18]. <http://www.ahyycg.cn/HomePage/ShowDetail.aspx?InfoId=936>.
- [3] 安徽省深化医药卫生体制改革领导小组. 关于印发2014年安徽省公立医疗机构基本用药集中招标采购实施方案的通知[S]. 2014-05-09.
- [4] 安徽省物价局, 安徽省卫生厅, 安徽省人社厅, 等. 关于运用价格等政策促进廉价药品生产和供应的意见[S]. 2014-02-28.
- [5] 徐恒秋. 安徽省药品集中招标采购配送工作的调研结果与思考[J]. 中国医院管理, 2010, 30(9): 41-43.
- [6] 赵彦波. 吉林省基层医疗卫生机构药品配送现状与对策研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [7] 国务院医改办, 国家卫生计生委, 食品药品监管总局, 等. 关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见[S]. 2016-12-26.
- [8] 张帆, 王帆, 侯艳红. “两票制”下药供应链的重塑和发展[J]. 卫生经济研究, 2017(4): 11-14.
- [9] DILL S, AHN J. Drug shortages in developed countries: reasons, therapeutic consequences, and handling[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(12): 1405-1412.
- [10] TANG Y, LIU C, ZHANG X. Delivery of essential medicines to primary care institutions and its association with procurement volume and price: a case study in Hubei Province, China[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2017, 15(1): 57-64.
- [11] YANG C, WU L, CAI W, et al. Current situation, determinants, and solutions to drug shortages in Shaanxi Province, China: a qualitative study[J]. *PloS One*, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0165183.
- [12] 倪新兴, 田侃. 廉价药缺失的原因及解决措施探讨[J]. 中国药业, 2015, 24(2): 3-4.
- [13] 张海波, 姜宁玲, 王长青. 部分药品短缺的成因分析与应对策略[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2012, 12(2): 115-117.

Δ 基金项目: 辽宁省优秀人才支持计划(No.LS2010059)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0470-3997653。

E-mail: sunyan7773@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0470-3997297

(收稿日期: 2017-02-15 修回日期: 2018-01-09)

(编辑: 段思怡)

于A组($P<0.05$)。PIVAS环境中ADs残留考察结果显示,PIVAS环境中不同物体表面均存在不同程度的MTX和5-FU残留,ADs残留量由高至低依次为生物安全柜台面、生物安全柜正下方地面、药筐、传递窗门把手、输液袋。结论:ADs接触频率较高的临床科室护理人员面临更高的相关健康风险,而通过建立PIVAS可以对临床科室护理人员的ADs职业暴露起到有效的防护作用,从而降低上述风险。同时,PIVAS环境中不同物体表面仍存在不同程度的ADs残留,并存在转运出PIVAS的可能,提示仍应提高对PIVAS环境中ADs残留引起的职业暴露风险的防护意识,需尽快制订统一的ADs调配指南和职业暴露防护规范以减少PIVAS和临床科室护理人员的相关职业暴露风险。

关键词 抗肿瘤药物;护理人员;职业暴露;静脉用药调配中心;防护作用;调查

Investigation on Protective Effect of the Establishment of PIVAS on Occupational Exposure of Antineoplastic Drugs to Nursing Staff in Clinical Departments in Our Hospital

SUN Yan¹, MA Xiaochi², BAI Rong³, SHANG Qinghui¹ (1.Hulunbair Municipal People's Hospital/Hulunbair College of Clinical Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, Inner Mongolia Hulunbair 021000, China; 2.College of Pharmacy, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 3.Shanghai Dongfang Hospital, Shanghai 200120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for confirming the protective effect of the establishment of PIVAS on antineoplastic drugs (ADs) occupational exposure to nursing staff in clinical departments, and to provide the basis for the formulation of ADs dispensing guideline and occupational exposure protection regulations. **METHODS:** By questionnaire survey and deriving data of lab examination index, the occurrence of abnormal menstruation, bad birth outcome, alopecia, blood toxicity, liver and renal toxicity in nursing staff of clinical departments with different ADs contact frequencies (non-exposure group as group A, low-exposure group as group B, high-exposure group as group C) were investigated and analyzed in our hospital before and after the establishment of PIVAS. The residual of ADs [methotrexate(MTX) and 5-Fluorouracil(5-FU)] in PIVAS environment were investigated by HPLC. **RESULTS:** A total of 160 questionnaires were sent out before the establishment of PIVAS, and 151 were effectively collected with effective recovery of 94.38%. After the establishment of PIVAS, 150 questionnaires were sent out, and 144 were effectively collected with effective recovery of 96.00%. Questionnaire results showed that the incidence of abnormal menstruation, abnormal menstruation period, dysmenorrhea, spontaneous abortion, infertility and offspring low birth weight, the severity of hair loss in group C were significantly higher than group A, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). The incidence of above 6 conditions in group C were 5.14, 6.10, 3.81, 4.04, 6.15, 8.08 times higher than in group A. At same time, the incidence of the offspring low birth weight and the severity of hair loss in group B were significantly higher than group A, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$); the incidence of the former in group B was 6.21 times higher than in group A. After the establishment of PIVAS, the incidence of abnormal menstruation, abnormal menstruation period, dysmenorrhea, spontaneous abortion, infertility and offspring low birth weight, the severity of hair loss were decreased significantly in group C, with statistical significance ($P<0.05$). The severity of hair loss in group C was significantly higher than group A, and there was no statistical significance in above indexes, compared with group A ($P>0.05$). At the same time, there was no statistical significance in the incidence of the offspring low birth weight and the severity of hair loss between group B and A ($P>0.05$). Results of lab examination index investigation showed that before the establishment of PIVAS, WBC and PLT of group C were significantly lower than group A, and the incidence of abnormal liver function was significantly higher than group A, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). After the establishment PIVAS, WBC, PLT and RBC of group C, and PLT of group B were increased significantly compared to before the establishment PIVAS; the incidence of abnormal liver function in group C was decreased significantly compared to before the establishment PIVAS, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no statistical significance in above indexes between group C and A ($P>0.05$), and PLT of group B was even significantly higher than group A ($P<0.05$). Results of investigation of ADs residues in PIVAS environment showed that there were different degrees of MTX and 5-FU residue on the surface of different objects. The residues of ADs from high to low were biological safety cabinet worktops, the floor just below biological safety cabinet, transfer box, transfer window and door handle and infusion bags. **CONCLUSIONS:** Nursing staff of clinical department with high ADs contact frequency face higher relevant health risks. The establishment of PIVAS can effectively protect the ADs occupational exposure of nursing staff in clinical departments, thereby reducing the above risks. At the same time, there are still different degrees of ADs residues on the surface of different objects in the PIVAS environment, and transshipment out of PIVAS is possible. It is suggested that the awareness of protection against occupational exposure risk caused by ADs residues in PIVAS environment should be improved; unified guideline for ADs dispensing and occupational exposure protection regulations should be formulated as soon as possible, so as to reduce occupational exposure risk associated with ADs for nursing staff in PIVAS and clinical departments.

KEYWORDS Antitumor drugs; Nursing staff; Occupational exposure; PIVAS; Protective effect; Investigation

随着医药科学技术的发展和肿瘤发病率的升高,抗肿瘤药物(ADs)的种类越来越丰富,临床应用日益增

多。而ADs大多是细胞毒性药物,在杀伤和抑制肿瘤细胞的同时对正常组织细胞也具有杀伤或抑制作用,由此对正常人可能具有致畸、致癌、致突变性。ADs可以通过皮肤、黏膜等途径进入人体内,从而不可避免会对医务人员的健康造成不利影响。大量研究表明,长期、频繁接触ADs可因药物蓄积产生多种健康危害^[1-2],如不良生育结局、DNA损伤、肝肾损害、脱发、乏力及皮疹等^[3-6]。随着相关研究证据日趋明确,美国职业安全与健康管理局(OSHA)制定了有关接触ADs的职业安全防护措施^[7],许多发达国家均已采用。而我国在ADs职业暴露防护工作开展方面起步较晚,部分从业人员职业防护意识不强、操作不规范,医院管理和培训不到位以及缺少统一、专业的ADs调配指南和职业暴露防护规范是产生该方面问题的主要原因。医院临床科室护理人员因工作环境特殊性,而成为ADs职业暴露的高危群体;并且,护理人员多以女性为主,其因生理特殊性更易受到ADs职业暴露的危害^[8]。

静脉用药调配中心(PIVAS)是进行静脉用药物集中配制的场所,在该中心符合《药品生产质量管理规范》(GMP)标准的洁净间内,由受过专门培训的药学人员、护理人员严格按照操作程序进行ADs、全静脉营养液等静脉输注药物的配制。PIVAS是药学技术发展的必然趋势。已有多项研究证实了PIVAS在促进临床合理用药、减少用药错误、节约医疗成本等方面的优势^[9-10],然而关于PIVAS对ADs职业暴露的防护作用方面尚缺乏足够的研究数据。

呼伦贝尔市人民医院(以下简称“我院”)于2013年投资兴建PIVAS,从2013年12月底开始全院ADs均在PIVAS生物安全柜内进行配制。本研究通过调查和对比分析我院2011—2016年PIVAS建立前后不同ADs接触频率的临床科室护理人员月经异常、不良生育结局、脱发及血液毒性、肝肾毒性等的发生情况,并考察PIVAS环境中ADs[甲氨蝶呤(MTX)和5-氟尿嘧啶(5-FU)]残留情况,旨在了解PIVAS建立对于临床科室护理人员ADs职业暴露防护方面的作用,从而为证实PIVAS的该方面价值提供临床参考资料,同时也为卫生部门及医疗卫生机构制订统一的ADs调配指南和职业暴露防护规范提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 调查对象

选取我院20个临床科室的护理人员作为调查对象。纳入标准:女性,从事临床一线护理工作;取得护师及以上执业资格,临床工作时间2年以上。排除标准:吸烟或嗜酒;原发性肝肾疾病患者及长期服药者。

ADs职业暴露程度与接触频率、ADs毒性分级、暴露时间等因素相关。本研究根据样本人员的ADs接触频率对其进行归类,共分为3组:非暴露组(A组),包括

从未接触ADs调配或输注的临床科室护理人员;低暴露组(B组),包括ADs接触频率较低的临床科室(即除肿瘤科、血液科以外)护理人员;高暴露组(C组),包括ADs接触频率较高的肿瘤科、血液科护理人员。

1.2 问卷调查

1.2.1 调查问卷设计 参考OSHA关于ADs的职业防护要求,采用自行设计的调查问卷调查我院样本临床科室护理人员月经异常、不良生育结局、脱发等的发生情况。调查问卷分为两部分:第一部分为受访者一般情况,包括科室、年龄、工作年限等;第二部分包括受访者平均月经周期天数、平均行经天数、是否发生痛经、是否发生自然流产、是否发生不孕、初次分娩胎儿体质量、脱发程度等。月经异常发生情况涉及月经周期异常(正常月经周期为21~35 d)^[11]、行经天数异常(正常行经天数为2~7 d)^[11]和痛经3个方面。不良生育结局发生情况(选取其中曾怀孕或备孕的受访者进行调查)涉及自然流产(妊娠24周以内非人为因素造成的流产^[11],排除人工流产、异位妊娠、葡萄胎妊娠、多胎妊娠等)、不孕(1年以上未采取任何避孕措施,性生活正常而无成功妊娠)^[11]和子代低出生体质量(新生儿出生体质量低于2 500 g)3个方面^[11]。脱发发生情况由受访者自行通过毛发牵拉试验进行评价,将3次牵拉脱发数量合并计算,根据试验结果将脱发程度分为轻度(脱发数量少于牵拉数量的10%)、中度(脱发数量为牵拉数量的10%~30%)和重度(脱发数量多于牵拉数量的30%)^[12]。

1.2.2 调查实施 采取封闭式问卷调查方式,分别于2013年12月底和2016年12月底对样本临床科室护理人员进行调查,以2011年1月—2013年12月的数据作为PIVAS建立前数据,以2014年1月—2016年12月的数据作为PIVAS建立后数据。调查时由研究者向各样本临床科室护士长详细介绍填写方法和要求,由护士长监督,要求受访者如实、独立填写问卷,填写结束后由护士长负责回收问卷并对问卷的真实性和完整性进行把关,研究者在统一回收问卷时再进一步对问卷的填写情况进行逐项核查。

1.3 实验室检查指标调查

分别于2013年12月底和2016年12月底从我院Result-Client数据库中导出样本临床科室护理人员2013年和2016年的体检数据,建立实验室检查指标数据统计表,其中2013年的数据作为PIVAS建立前数据,2016年的数据作为PIVAS建立后数据。数据主要包括血液指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、红细胞计数(RBC)]、肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)]、肾功能指标[血清肌酐(CRE)和血尿素氮(BUN)],以调查受访者血液毒性、肝肾毒性等的发生情况。血细胞计数正常参考值为:WBC $3.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \sim 9.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, PLT $125 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \sim 350 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, RBC $4.3 \times$

$10^{12} \text{ L}^{-1} \sim 5.8 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ 。肝功能指标正常参考值为:ALT 0~34 U/L,AST 6~34 U/L;肾功能指标正常参考值为:CRE 70~106 $\mu\text{mol/L}$,BUN 2.1~7.1 mmol/L;在正常值范围之外的指标被认为是肝毒性或肾毒性的阳性体征。

1.4 PIVAS环境中ADs残留考察

选择2011—2016年间我院ADs使用量居前2位的MTX和5-FU作为环境监测标志物,于2016年12月底采用高效液相色谱法(HPLC)测定PIVAS不同物体表面的上述2种标志物残留量。用面积为 $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ (以 0.03 mol/L NaOH溶液润湿)的滤纸定面积($10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$)擦拭PIVAS生物安全柜台面、生物安全柜正下方地面、药筐、传递窗门把手、输液袋等物体表面取样,每个取样点共取样3次(选择连续3d的同一时间同一地点取样)。擦拭完毕后将滤纸样本分别置于50 mL的 0.03 mol/L NaOH溶液中水浴超声(功率:100 W,频率:20 kHz)60 min,减压浓缩后以14 000 r/min、半径3 cm离心5 min。吸取上清液,用甲醇定容至1 mL,并采用Aglient 1200型HPLC仪(美国安捷伦公司)进样分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,经相关公式^[3]计算得到本研究所需样本量为133。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料以率表示,采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 问卷调查结果

2.1.1 受访者基本情况 PIVAS建立前共发放问卷160份,回收有效问卷151份,有效回收率为94.38%;PIVAS建立后共发放问卷150份,回收有效问卷144份,有效回收率为96.00%。PIVAS建立前后两次调查受访者年龄范围均为25~40岁,工作年限范围均为5~15年。其中,PIVAS建立前A组受访者平均年龄为(33.2 ± 4.7)岁,平均工作年限为(7.6 ± 6.3)年;B组受访者平均年龄为(34.2 ± 6.4)岁,平均工作年限为(8.3 ± 6.5)年;C组受访者平均年龄为(34.0 ± 5.3)岁,平均工作年限为(7.9 ± 5.7)年。PIVAS建立后A组受访者平均年龄为(33.6 ± 5.2)岁,平均工作年限为(7.3 ± 5.2)年;B组受访者平均年龄为(35.1 ± 4.9)岁,平均工作年限为(8.6 ± 5.3)年;C组受访者平均年龄为(34.7 ± 6.8)岁,平均工作年限为(9.2 ± 6.2)年。PIVAS建立前后3组受访者年龄和工作年限比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.1.2 PIVAS建立前后受访者的月经异常发生情况比较 PIVAS建立前,C组受访者月经周期异常发生率为25.71%,显著高于A组(5.00%),差异有统计学意义($P < 0.01$);C组和B组受访者月经周期异常发生率分别是A组的5.14、2.78倍。PIVAS建立后,C组受访者月经周期异常发生率较建立前显著降低(6.45% vs. 25.71%),差异有统计学意义($P < 0.05$),而各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 PIVAS建立前后受访者的月经周期异常发生情况比较

Tab 1 Comparison of the occurrence of abnormal menstrual cycle before and after the establishment of PIVAS

组别	PIVAS建立前(2011—2013年)				PIVAS建立后(2014—2016年)					
	n	<21 d, 人	21~35 d, 人	>35 d, 人	异常发生率, %	n	<21 d, 人	21~35 d, 人	>35 d, 人	异常发生率, %
A组	80	2	76	2	5.00	80	3	75	2	6.25
B组	36	2	31	3	13.89	33	1	31	1	6.06
C组	35	5	26	4	25.71**	31	1	29	1	6.45 [#]

注:与A组比较,** $P < 0.01$;与同组PIVAS建立前比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. group A, ** $P < 0.01$; vs. the same group before the establishment of PIVAS, [#] $P < 0.05$

PIVAS建立前,C组受访者行经天数异常发生率为22.86%,显著高于A组(3.75%),差异有统计学意义($P < 0.01$);C组和B组受访者行经天数异常发生率分别是A组的6.10、2.22倍。PIVAS建立后,C组受访者行经天数异常发生率较建立前显著降低(3.23% vs. 22.86%),差异有统计学意义($P < 0.05$),而各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 PIVAS建立前后受访者的行经天数异常发生情况比较

Tab 2 Comparison of the occurrence of abnormal menstrual period before and after establishment of PIVAS

组别	PIVAS建立前(2011—2013年)				PIVAS建立后(2014—2016年)					
	n	<2 d, 人	2~7 d, 人	>7 d, 人	异常发生率, %	n	<2 d, 人	2~7 d, 人	>7 d, 人	异常发生率, %
A组	80	2	77	1	3.75	80	1	78	1	2.50
B组	36	2	33	1	8.33	33	0	32	1	3.03
C组	35	3	27	5	22.86**	31	0	30	1	3.23 [#]

注:与A组比较,** $P < 0.01$;与同组PIVAS建立前比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. group A, ** $P < 0.01$; vs. the same group before the establishment of PIVAS, [#] $P < 0.05$

PIVAS建立前,C组受访者痛经发生率为28.57%,显著高于A组(7.50%),差异有统计学意义($P < 0.01$);C组和B组受访者痛经发生率分别是A组的3.81、1.85倍。PIVAS建立后,C组受访者痛经发生率较建立前显著降低(6.45% vs. 28.57%),差异有统计学意义($P < 0.05$),而各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 PIVAS建立前后受访者的痛经发生情况比较

Tab 3 Comparison of the occurrence of dysmenorrhea before and after establishment of PIVAS

组别	PIVAS建立前(2011—2013年)			PIVAS建立后(2014—2016年)		
	n	痛经人数	痛经发生率, %	n	痛经人数	痛经发生率, %
A组	80	6	7.50	80	7	8.75
B组	36	5	13.89	33	6	18.18
C组	35	10	28.57**	31	2	6.45 [#]

注:与A组比较,** $P < 0.01$;与同组PIVAS建立前比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. group A, ** $P < 0.01$; vs. the same group before the establishment of PIVAS, [#] $P < 0.05$

2.1.3 PIVAS 建立前后受访者的不良生育结局发生情况比较 PIVAS 建立前,C组受访者自然流产发生率为 26.92%,显著高于 A 组(6.67%),差异有统计学意义($P<0.05$);C 组和 B 组受访者自然流产发生率分别是 A 组的 4.04、1.55 倍。PIVAS 建立后,C 组受访者自然流产发生率较建立前显著降低(3.45% vs. 26.92%),差异有统计学意义($P<0.05$),而各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 4。

表 4 PIVAS 建立前后受访者的自然流产发生情况比较
Tab 4 Comparison of the occurrence of spontaneous abortion before and after establishment of PIVAS

组别	PIVAS 建立前(2011-2013 年)			PIVAS 建立后(2014-2016 年)		
	n	自然流产人数	自然流产发生率, %	n	自然流产人数	自然流产发生率, %
A 组	60	4	6.67	65	3	4.62
B 组	29	3	10.34	29	1	3.45
C 组	26	7	26.92*	29	1	3.45*

注:与 A 组比较, * $P<0.05$; 与同组 PIVAS 建立前比较, # $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$; vs. the same group before the establishment of PIVAS, # $P<0.05$

PIVAS 建立前,C 组受访者不孕发生率为 30.77%, 显著高于 A 组(5.00%), 差异有统计学意义($P<0.01$); C 组和 B 组受访者不孕发生率分别是 A 组的 6.15、2.07 倍。PIVAS 建立后,C 组受访者不孕发生率较建立前显著降低(6.90% vs. 30.77%), 差异有统计学意义($P<0.05$), 而各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 详见表 5。

表 5 PIVAS 建立前后受访者的不孕发生情况比较
Tab 5 Comparison of the occurrence of infertility before and after the establishment of PIVAS

组别	PIVAS 建立前(2011-2013 年)			PIVAS 建立后(2014-2016 年)		
	n	不孕人数	不孕发生率, %	n	不孕人数	不孕发生率, %
A 组	60	3	5.00	65	2	3.08
B 组	29	3	10.34	29	2	6.90
C 组	26	8	30.77**	29	2	6.90#

注:与 A 组比较, ** $P<0.01$; 与同组 PIVAS 建立前比较, # $P<0.05$

Note: vs. group A, ** $P<0.01$; vs. the same group before the establishment of PIVAS, # $P<0.05$

PIVAS 建立前,C 组和 B 组受访者子代低出生体质量发生率分别为 26.92%、20.96%, 均显著高于 A 组(3.33%), 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$); C 组和 B 组受访者子代低出生体质量发生率分别是 A 组的 8.08、6.21 倍。PIVAS 建立后,C 组受访者子代低出生体质量发生率较建立前显著降低(3.45% vs. 26.92%), 差异有统计学意义($P<0.05$), 而各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 详见表 6。

2.1.4 PIVAS 建立前后受访者的脱发发生情况比较 PIVAS 建立前,C 组和 B 组受访者脱发症状严重程度显著高于 A 组, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。PIVAS 建

表 6 PIVAS 建立前后受访者的子代低出生体质量发生情况比较

Tab 6 Comparison of the occurrence of offspring low birth weight outcomes before and after the establishment of PIVAS

组别	PIVAS 建立前(2011-2013 年)			PIVAS 建立后(2014-2016 年)		
	n	子代低出生体质量人数	子代低出生体质量发生率, %	n	子代低出生体质量人数	子代低出生体质量发生率, %
A 组	60	2	3.33	65	2	3.08
B 组	29	6	20.69*	29	1	3.45
C 组	26	7	26.92**	29	1	3.45#

注:与 A 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与同组 PIVAS 建立前比较, # $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. the same group before the establishment of PIVAS, # $P<0.05$

立后,C 组受访者脱发症状严重程度较建立前显著降低($P<0.05$), 但仍显著高于 A 组, 差异有统计学意义($P<0.01$); B 组与 A 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 详见表 7(就 3 组严重程度进行整体比较, 括号中为发生率)。

表 7 PIVAS 建立前后受访者的脱发发生情况比较[人(%)]

Tab 7 Comparison of the occurrence of hair loss outcomes before and after the establishment of PIVAS[person (%)]

组别	PIVAS 建立前(2011-2013 年)			PIVAS 建立后(2014-2016 年)				
	n	轻度	中度	重度	n	轻度	中度	重度
A 组	80	50(62.50)	23(28.75)	7(8.75)	80	47(58.75)	28(35.00)	5(6.25)
B 组	36	10(27.78)**	7(19.44)**	10(27.78)**	33	17(51.52)	11(33.33)	5(15.15)
C 组	35	5(14.29)**	12(34.29)**	18(51.43)**	31	8(25.81)***	15(48.39)***	8(25.81)***

注:与 A 组比较, ** $P<0.01$; 与同组 PIVAS 建立前比较, # $P<0.05$

Note: vs. group A, ** $P<0.01$; vs. the same group before the establishment of PIVAS, # $P<0.05$

2.2 实验室检查指标调查结果

2.2.1 PIVAS 建立前后受访者的血液毒性发生情况比较 PIVAS 建立前,C 组受访者 WBC、PLT 值均显著低于 A 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。PIVAS 建立后,C 组受访者 WBC、PLT、RBC 值以及 B 组受访者 PLT 值均较建立前显著升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而 C 组与 A 组比较差异均无统计学意义($P>0.05$), B 组 PLT 值甚至已经显著高于 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表 8。

2.2.2 PIVAS 建立前后受访者的肝肾毒性发生情况比较 PIVAS 建立前,C 组受访者肝功能异常发生率为 14.29%, 显著高于 A 组(2.50%), 差异有统计学意义($P<0.05$); C 组和 B 组受访者肝功能异常发生率分别是 A 组的 5.72、2.22 倍。PIVAS 建立后,C 组受访者肝功能异常发生率较建立前显著降低(3.23% vs. 14.29%), 差异有统计学意义($P<0.05$), 而各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 详见表 9。

表8 PIVAS建立前后受访者的血液毒性发生情况比较

Tab 8 Comparison of the blood toxicity before and after establishment of PIVAS

组别	PIVAS建立前(2013年)				PIVAS建立后(2016年)			
	n	WBC, ×10 ⁹ L ⁻¹	PLT, ×10 ⁹ L ⁻¹	RBC, ×10 ¹² L ⁻¹	n	WBC, ×10 ⁹ L ⁻¹	PLT, ×10 ⁹ L ⁻¹	RBC, ×10 ¹² L ⁻¹
A组	80	5.35±1.16	235.00±53.00	4.39±0.47	80	5.36±1.21	237.00±53.00	4.51±0.36
B组	36	5.29±1.13	233.00±31.00	4.37±0.43	33	5.31±1.23	256.00±36.00 ^{***}	4.49±0.43
C组	35	4.13±1.21 ^{**}	216.00±33.00 [*]	4.31±0.39	31	4.95±1.31 [*]	240.00±31.00 ^{**}	4.51±0.41 [*]

注:与A组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与同组PIVAS建立前比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$

Note:vs. group A,* $P<0.05$,** $P<0.01$;vs. the same group before the establishment of PIVAS,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$

表9 PIVAS建立前后受访者的肝肾功能异常发生情况比较[人(%)]

Tab 9 Comparison of the occurrence of abnormal liver and kidney function before and after the establishment of PIVAS[person(%)]

组别	PIVAS建立前(2013年)			PIVAS建立后(2016年)		
	n	肝功能异常	肾功能异常	n	肝功能异常	肾功能异常
A组	80	2(2.50)	0(0)	80	1(1.25)	0(0)
B组	36	2(5.56)	0(0)	33	0(0)	0(0)
C组	35	5(14.29) [*]	2(5.71)	31	1(3.23) [*]	1(3.23)

注:与A组比较,* $P<0.05$;与同组PIVAS建立前比较,^{*} $P<0.05$

Note:vs. group A,* $P<0.05$;vs. the same group before the establishment of PIVAS,^{*} $P<0.05$

2.3 PIVAS环境中ADs残留考察结果

PIVAS环境中ADs残留考察结果见表10。由表10可知,PIVAS环境中不同物体表面均存在不同程度的MTX和5-FU残留,ADs残留量由高至低依次为生物安全柜台面、生物安全柜正下方地面、药筐、传递窗门把手、输液袋。

表10 PIVAS环境中ADs残留考察结果

Tab 10 Investigation results of ADs residues in PIVAS environment

不同物体表面	擦拭次数	MTX,ng/cm ²	5-FU,ng/cm ²
生物安全柜台面	3	21.25	6.23
生物安全柜正下方地面	3	2.06	0.19
药筐	3	1.42	0.03
传递窗门把手	3	1.32	0.02
输液袋	3	0.37	0.01

3 讨论

目前,监测相关工作人员尿液样本、血液样本、配制室空气及物体表面药物残留是研究ADs职业暴露损伤的主要途径^[12,14],发达国家对ADs职业暴露方面的研究更为全面深入^[15-17]。相比较,我国对于ADs职业暴露方面的研究起步较晚,研究水平较为滞后,尚缺乏相关指南及规范,同时也缺乏统一的评价指标体系。本研究在参考以往研究的基础上,对我院PIVAS建立前后不同ADs接触频率的样本临床科室护理人员月经异常、不良生育结局、脱发及血液毒性、肝肾毒性等的发生情况进行了调查和比较,并就PIVAS环境中抗肿瘤药物(MTX和5-FU)残留情况进行了考察,以此评估PIVAS建立对于临床科室护理人员ADs职业暴露防护方面的作用。

本研究结果显示,PIVAS建立前,C组受访者月经周

期异常、行经天数异常、痛经、自然流产、不孕、子代低出生体质量发生率和脱发症状严重程度均显著高于A组,差异均有统计学意义;C组受访者月经周期异常、行经天数异常、痛经、自然流产、不孕、子代低出生体质量发生率分别是A组的5.14、6.10、3.81、4.04、6.15、8.08倍。同时,B组受访者子代低出生体质量发生率和脱发症状严重程度也均显著高于A组,差异均有统计学意义;B组受访者子代低出生体质量发生率是A组的6.21倍。这提示,临床科室护理人员随着ADs接触频率增加,伴随其职业暴露相关的月经异常、不良生育结局、脱发方面的健康风险也相应增高。早期研究结果显示,职业接触ADs,尤其是长时间、大剂量处理、配制ADs者痛经及自然流产、死胎产、胎儿先天畸形发生的危险性增加^[18],与本研究结果一致。PIVAS建立后,C组受访者月经周期异常、行经天数异常、痛经、自然流产、不孕、子代低出生体质量发生率和脱发症状严重程度均较建立前显著降低,差异均有统计学意义;且C组受访者除脱发症状严重程度仍显著高于A组外,上述其他指标与A组比较差异均无统计学意义。同时,B组受访者子代低出生体质量发生率和脱发症状严重程度与A组比较差异均无统计学意义。这提示,PIVAS的建立和应用极大降低了临床科室护理人员与ADs职业暴露相关的月经异常、不良生育结局方面的健康风险,并在一定程度上降低了脱发方面的健康风险。

早期研究结果显示,与无ADs接触史的健康志愿者相比,长期接触ADs的护士的WBC和淋巴细胞数量显著降低^[19]。本研究结果显示,PIVAS建立前,C组受访者WBC、PLT值均显著低于A组,肝功能异常发生率显著高于A组,差异均有统计学意义。PIVAS建立后,C组受访者WBC、PLT、RBC值和B组受访者PLT值均较建立前显著升高,C组受访者肝功能异常发生率较建立前显著降低,差异均有统计学意义;且C组受访者上述指标与A组比较差异均无统计学意义,B组PLT值甚至已经显著高于A组。研究结果进一步提示了PIVAS的建立和应用极大降低了临床科室护理人员与ADs职业暴露相关的血液毒性、肝毒性方面的健康风险。

另外,本研究关于PIVAS环境中ADs残留的考察结果显示,PIVAS环境中不同物体表面均存在不同程度的MTX和5-FU残留,其中以生物安全柜台面ADs残留最为严重。而传递窗门把手ADs残留可能来源于PIVAS

工作人员未按规定操作,配制ADs后直接接触门把手所致。由于ADs职业暴露可能发生在整个PIVAS工作环境中,包括药物配制、运送等环节^[2],而随着成品输液离开PIVAS,输液袋表面微量ADs残留还有进一步转运出PIVAS的可能。因此,PIVAS工作人员以及临床科室护理人员对于ADs职业暴露风险的防护意识仍需加强,针对PIVAS环境中ADs残留的清洁工作不容忽视。

综上所述,ADs接触频率较高的临床科室护理人员面临更高的月经异常、不良生育结局、脱发及血液毒性、肝毒性发生风险,而通过建立PIVAS可以对临床科室护理人员的ADs职业暴露起到有效的防护作用,从而降低其相关健康风险。同时,本研究对PIVAS环境中ADs残留的考察结果表明,PIVAS环境中不同物体表面仍存在不同程度的ADs残留,并存在转运出PIVAS的可能性,故仍应提高对PIVAS环境中ADs残留引起的职业暴露风险的防护意识,加强职业安全教育和职业暴露防护工作。另外,我国尚无专门的ADs调配规范,应尽快制订统一的ADs调配指南和职业暴露防护规范以减少PIVAS和临床科室护理人员的相关职业暴露风险。但鉴于本研究样本量较小,研究设计存在局限性,关于ADs暴露量与生物指标的具体关联以及PIVAS环境中ADs残留量控制在什么范围内不会对健康造成危害,仍有待大样本的队列研究进一步深入探讨。

参考文献

[1] 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.

[2] TURCI R, MINOIA C, SOTTANI C, et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2011, 17(4): 320-332.

[3] CONNOR TH, LAWSON CC, POLOVICH M, et al. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence[J]. *J Occup Environ Med*, 2014, 56(9): 901-910.

[4] HENRIQUEZ-HERNANDEZ LA, PINAR B, CARRMONA-VIGO R, et al. Common genomic signaling among initial DNA damage and radiation-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes from locally advanced breast cancer patients[J]. *Breast*, 2013, 22(1): 28-33.

[5] 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.

[6] FRANSMAN W, ROELEVELD N, PEELEN S, et al. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes[J]. *Epidemiology*, 2007, 18(1): 112-119.

[7] OSHA Instruction TED(Training and Education Directive), 1.15. Directorate of technical support: controlling occupational exposure to hazardous drugs[S]. *Washington: Occupational Health and Safety Administration*, 1995.

[8] RATNER PA, SPINELLI JJ, BEKING K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs[J]. *BMC Nurs*, 2010, 9(15): 1-11.

[9] 武星, 卢红文. PIVAS不合理用药分析及干预[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(12): 61-62.

[10] 陈洪容. 静脉药物配置中心对护理质量及人力成本的影响[J]. *吉林医学*, 2014, 35(33): 7486-7487.

[11] 乐洁. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 13-18.

[12] 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.

[13] 徐鹏, 韩琳, 曾刚, 等. 医务人员对艾滋病职业暴露相关知识和态度的分析[J]. *中国医院管理*, 2014, 34(1): 66-69.

[14] 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.

[15] KIFFMEYER TK, TUERK J, HAHN M, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies: the MEWIP project[J]. *Ann Occup Hyg*, 2013, 57(4): 444-455.

[16] KOPP B, SCHIERL R, NOWAK D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013, 86(1): 47-55.

[17] SOTTANI C, PORRO B, IMBRIANI M, et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 213(1): 107-115.

[18] 赵俊文. 广东省护理人员职业暴露损伤及防护现状的流行病学调查研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2006.

[19] 李茂莲, 张月英, 王清馨, 等. 职业接触抗肿瘤药物对护士外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2005, 23(6): 450-451.

(收稿日期: 2017-04-05 修回日期: 2018-02-05)

(编辑: 周 箐)