

难治型多发性骨髓瘤患者 2 次 CAR-T 细胞治疗的护理

阳聪聪¹, 钟竹青², 罗优梅¹, 刘亚琪¹, 李成媛¹

Twice CAR T-cell therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: nursing care Yang Congcong, Zhong Zhuqing, Luo Youmei, Liu Yaqi, Li Chengyuan

摘要:对 1 例复发难治性多发性骨髓瘤患者行 2 次 CAR-T 细胞治疗患者,做好 CAR-T 细胞回输前的准备及回输中的护理,密切观察发热、低血压及其他并发症发生情况,及时配合医生对症处理,全程给予心理支持。结果患者病情缓解出院。提出患者输注 CAR-T 细胞,护理难度大,风险高,医护团队密切协作可获得较好效果。

关键词:多发性骨髓瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞; 护理

中图分类号:R473.5 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.04.034

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)约占血液恶性肿瘤的 10%,迄今仍是一种不可治愈的疾病^[1]。随着各种新药的不断开发、骨髓移植技术的发展以及靶向治疗技术的应用,MM 的治疗取得了较大突破,尤其是嵌合抗原受体基因修饰 T(Chimeric Antigen Receptor Gene-modified T, CAR-T)细胞治疗技术(通过基因工程改造患者自身正常 T 细胞,使其具备识别肿瘤细胞表面上的特异性抗原并杀死肿瘤细胞的一种靶向治疗技术)的问世^[2],延长了复发难治性 MM 患者生存时间,改善了生活质量。随着研究的深入, CAR-T 细胞治疗临床效果不断给患者和医生护士带来希望和鼓舞。笔者总结 1 例复发难治性 MM 患者 2 次行 CAR-T 细胞治疗的护理经验,为临床护理提供借鉴。

1 临床资料

男,63 岁。于 2016 年 9 月因右侧腰背部疼痛来本院就诊入院。血清全自动免疫固定电泳示:λ 型 M 蛋白(+),血 λ 轻链 10.8 g/L、尿 λ 轻链 6886.25 mg/L;骨髓细胞形态学检查:骨髓增生明显活跃,浆系原幼浆占 42%;流式细胞学检测:12.22% 的细胞(占有核细胞)考虑为异常浆细胞来源;染色体核型分析示:46,XY;综合患者各项临床表现、免疫固定电泳、骨髓穿刺细胞学检查结果及流式细胞学结果,明确诊断为 MM-λ 轻链型,ISS 分期为 III 期 B 组、肾功能不全 CKD4 期,多发性周围神经病。于 2016 年 10 月至 2017 年 9 月共行 7 次化疗和 2 次 CAR-T 细胞治疗。

患者 2017 年 4 月 18 日完成 7 次规律化疗后复查骨髓,原幼浆占 15.5%(上次原幼浆占 13.5%);流式细胞学检测:2.93% 的细胞(占有核细胞)表达 CD38+,CD138+,CD19-,CD56+,CD45- 为异常

浆细胞来源;全自动免疫固定电泳示 λ 型 M 蛋白(+);血 λ 轻链 1.4g/L、尿 λ 轻链 701.75 mg/L。患者已完成规律化疗 7 次,复查结果示病情控制不佳,考虑患者为难治型 MM。

于 2017 年 6 月 6~8 日行第 1 次 CAR-T 细胞治疗:静脉输入 B 细胞成熟抗原(BCMA)50 mL,CD19+42.5 mL,BCMA 50 mL,BCMA 62 mL。治疗后复查骨髓:原幼浆占 1.5%(上次即 5 月 30 日原幼浆占 9.5%);流式细胞学检测 1.11% 的细胞(占有核细胞)为异常浆细胞来源。结果提示经 CAR-T 细胞治疗后肿瘤负荷明显减少,证实 CAR-T 细胞治疗有效。再于 9 月 15~16 日行第 2 次 CAR-T 细胞治疗:静脉输入 CD19+ 42.5 mL,输 BCMA 90 mL。治疗后骨髓:原幼浆占 1.5%,流式细胞学检测 0.36% 的细胞(占有核细胞)为异常浆细胞来源。结果提示患者经过 2 次 CAR-T 细胞治疗后获得缓解,病情得到有效控制后出院。

2 护理

2.1 CAR-T 细胞治疗的护理

2.1.1 CAR-T 细胞回输前护理 ①医生制定治疗方案,并与护士沟通确认治疗方案和治疗时间。②告知患者准备 3 条浴巾、3 条毛巾,以及宽松棉质衣裤。③准备心电监护、吸氧装置、体重秤、皮尺、输血器、75%乙醇、三折纸、碘伏、棉签、20 mL 注射器、1 mL 注射器。④准备退热药(布洛芬悬液、对乙酰氨基酚悬液、双氯芬酸钠栓剂),异丙嗪注射液,托珠单抗注射液。⑤CAR-T 细胞解冻复苏。打开电热恒温水箱,倒入纯净水 6 000 mL,调节温度至 37℃,从 -80℃ 冰箱取出 CAR-T 细胞置入恒温水箱。⑥静脉采血查 CRA-T 拷贝数,基础体温测量,如体温超过 38.5℃,暂缓回输,待体温降至正常后继续回输。回输前 30 min 肌内注射盐酸异丙嗪 12.5 mg,并予以氧气吸入、心电监测,血氧饱和度监测。

2.1.2 CAR-T 细胞回输护理 ①严格执行查对制度。由两人核对患者床号、姓名、病案号,仔细检查细胞回输袋是否有破损,检查无误后,戴无菌手套,严格

作者单位:中南大学湘雅三医院 1.41 病室造血干细胞移植病房 2. 护理部(湖南 长沙,410013)

阳聪聪,女,本科,护士

通信作者:李成媛,351033795@qq.com

收稿:2018-09-07;修回:2018-10-25

无菌操作,用三折纸擦干回输袋外包装的水渍,用含 75%乙醇纱布反复擦拭封装袋 2 遍以上,将回输袋细胞悬液充分摇匀数次,防止细胞凝集。②抽标本查 CRA-T 细胞活性及血袋环境是否无菌,确保输入患者体内的 CAR-T 细胞数量,本例检测结果示细胞活性率均为 94.13%;无菌生长环境均为阴性。③回输 CAR-T 细胞。用生理盐水 500 mL 湿润输血器,选取较大易固定的血管(本例患者使用输液港回输),尽快输完。细胞从 -80°C 冰箱中拿出到回输完毕要求在 20 min 内完成,以保证细胞活性。临近回输终点时,抽取 20 mL 生理盐水注入 CAR-T 细胞封存袋,冲洗袋内残余细胞继续输回体内。回输完毕,更换生理盐水冲洗管路。④输注过程中及输注完成后均须密切监测患者生命体征及不良反应,并详细记录。如出现畏寒、寒战、高热、尿色加深、液体渗漏等情况,立即停止输注,及时对症治疗。本例未发生此类情形。CAR-T 细胞输注完毕 6 h 后进行其他液体输入治疗。

2.2 心理护理 本例为省内首例行 CAR-T 细胞治疗的 MM 患者,对 CAR-T 细胞治疗效果既期待又担忧,加之在 CAR-T 细胞治疗过程中出现发热、低血压及全身不适等并发症,承受着极大的病痛折磨及心理压力,一度欲放弃治疗。对此,医生护士在治疗前即给予心理预防,由主管医生、责任护士共同与患者及家属进行沟通,仔细讲解疾病发生发展情况,讲解 CAR-T 细胞治疗的方式及作用,治疗过程中的不良反应及应对策略,使患者、家属了解疾病的危重性,明确该治疗的重要价值,从而坚定治疗决心,缓解心理压力,提高治疗依从性。在治疗期间,护理人员密切观察病情变化,及时发现并报告医生,快速采取处置措施,增加患者的安全感。同时指导患者家属共同参与患者的治疗决策、护理中,使患者既感受到来自医生护士治疗的安全性,又感受到来自家庭的温暖,从而以良好的心理配合治疗。本例在经受治疗并发症的情况下坚持顺利完成 2 次 CAR-T 细胞治疗,其对医生护士的信任起到了重要作用。

2.3 CAR-T 细胞治疗相关并发症的护理

CAR-T 细胞治疗的主要并发症为发热、低血压,其他并发症包括全身不适、关节及肌肉痛、便秘、高血压等,护理要点如下。

2.3.1 发热护理 发热是 CAR-T 细胞治疗过程中细胞因子释放综合征(CRS)以及体内可能存在的感染所致^[3],常发生于 CAR-T 细胞治疗后 3 周内。本例首次治疗后 3 h 出现发热,波动在 37.9°C 左右,嘱患者多饮温水,保持口腔清洁,进食温热流质或半流质饮食,术后 36 h 后体温降至正常。于第 2 次 CAR-T 细胞治疗后,出现高热,最高达 40.0°C 。护理措施:①日常护理。白天每小时监测体温 1 次,夜

间每 2 小时监测 1 次。患者卧床休息,维持室温在 $20\sim 24^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\%\sim 60\%$,经常通风换气,避免噪声。补充高热量、高蛋白、高维生素、易消化的流质及半流质饮食,以补充机体基本需要和因发热所造成的额外消耗。同时密切观察病情变化,重点观察生命体征、意识状态、24 h 尿量、体质量及腹围变化,发现异常及时报告医生处置。②体温上升阶段的护理。患者出现寒战时立即抽血培养进行病原学排查,并行 PCT、CRP 等感染标志物检查,及早鉴别感染性发热及非感染性发热。同时注意保暖,嘱卧床休息,24 h 留陪人;上床护栏,防跌倒。③高热护理。采取物理降温与药物降温相结合的处理措施^[4-5]。物理降温:a. 穿宽松衣裤,松解衣扣,盖薄被,以便散热;予 3M 爱护佳 9232H 适量擦浴 15~20 min,水温控制在 $27\sim 40^{\circ}\text{C}$ 。b. 予冰敷。用毛巾包裹无菌冰袋,置于额头、腋窝、腹股沟、腘窝处。经常巡视冰袋有无漏水,移位,严禁将冰袋置于耳后、胸前区、腹部、足心,因这些部位对冷刺激敏感,易致反射性心率减慢、腹泻、皮肤冻伤等不良反应。严密观察冰敷处皮肤有无颜色变化、感觉麻木,停止继续使用,及时进行复温。冰敷使用时间为 20~30 min,间隔时间 1 h,重复 2~3 次。注意防止冻伤。严禁使用乙醇擦浴,以免造成皮下出血。药物降温:a. 补液,将患者常规静脉用液体置于冰箱内使温度降至 $\leq 10^{\circ}\text{C}$,以 120~150 mL/h 持续泵入。b. 非甾体抗炎药。布洛芬悬液、对乙酰氨基酚悬液、双氯芬酸钠栓交替使用降温,防范 CRS 所致的炎症风暴因子所产生的危害。c. 禁用糖皮质激素,以免其抑制 CAR-T 活性甚至导致其凋亡^[6]。④退热期护理。每 15 分钟监测体温血压 1 次,及时擦浴和更换衣服,保持皮肤清洁干燥,防止受凉。增加饮水量,每天 $\geq 2\ 000\ \text{mL}$,监测水电解质,避免水电解质紊乱。

2.3.2 低血压护理 低血压是由于细胞因子释放综合征(CRS)以及 CRS 引起持续反复高热脱水导致。低血压在 CRA-T 细胞输注后 15 d 左右发生。本例患者第 1 次 CAR-T 细胞治疗期间血压正常。第 2 次 CAR-T 细胞治疗后 48 h 出现低血压,最低为 84/42 mmHg。护理措施:①心电监测及安全护理。常规心电监测,密切观察血压变化,发现血压过低时,置患者于仰卧位,适当饮温水;嘱床上大小便;使用床护栏,预防跌倒;协助患者每 2 小时更换体位。②扩充血容量及应用升压药。遵医嘱静脉补充葡萄糖氯化钠注射液、钠钾镁钙注射液、复方氯化钠注射液。应用多巴胺、间羟胺、去甲肾上腺素等升压药过程中密切观察用药后反应^[7-8],如多巴胺可致心律失常,本例在应用多巴胺期间发生阵发性室早,后改用去甲肾上腺素后仍可见偶发室早,经控制输入速度后心律恢复正常。为防止升压用药中断所致血

压波动,建立 2 条静脉通路,1 条输入普通药物,1 条专门用于输入升压药。输液器每 24 小时更换,确保无菌。根据血压缓慢减量升压药至直停用,以免血压再降低。

2.3 其他并发症的护理 ①细胞因子释放综合征(CRS)所致的关节痛、肌痛的护理。指导患者家属轻柔上下肢及肌肉,分散注意力,减轻疼痛;疼痛剧烈时应用镇痛药,本例患者疼痛可耐受,未使用镇痛药物。

②肿瘤溶解综合征所致高钾血症的护理。本例患者行第 1 次 CAR-T 细胞治疗后第 10 天查电解质示血钾 6.27 mmol/L,为高钾血症。处理措施:停用致血钾高的药物,如门冬氨酸钾镁片等,避免进食含钾的食物;禁用超过 1 个月的库血(本例血红蛋白 65~82 g/L,未输血);碱化尿液;用 5%碳酸氢钠注射液静脉滴注使血钾转移入细胞内;10%葡萄糖酸钙注射液+5%葡萄糖注射液稀释缓慢静推对抗钾对心肌的毒性作用;50%葡萄糖注射液+胰岛素缓慢静滴降钾;监测 24 h 尿量。经上述对症处理,2 d 后患者血钾恢复正常(血钾 4.96 mmol/L),之后检查电解质结果均在正常范围。

3 小结

CAR-T 细胞治疗能有效缓解难治型 MM 症状,改善患者生活质量,延长患者生命。输注 CAR-T 细胞期间,是护理难度最大且风险最高的时期,治疗带

来的炎性风暴,表现为肿瘤细胞溶解并释放细胞因子引起的发热、低血压以及治疗过程中患者因难以耐受病痛所致的心理问题,需要医护团队密切协作处理,方能获得理想效果。

参考文献:

[1] Anderson K C. Progress and paradigms in multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(22): 5419-5427.

[2] Maude S L, Frey N, Shaw P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1507-1517.

[3] 胡冠华, 曾慧敏, 张乐萍. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法的不良反应与治疗[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(5): 384-388, 393.

[4] 唐琪, 李成媛, 刘亚琪. 异基因造血干细胞移植患者术后并发脑脓肿的护理[J]. 护理学杂志, 2017, 32(11): 30-32.

[5] 宋勤, 王美女, 方艳飞, 等. 爱护佳洗手液在外科手消毒中应用前景的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(11): 2349-2351.

[6] 张佳思, 阮潜溪, 符刚, 等. 急性白血病患者 CAR-T 治疗的护理[J]. 护理学杂志, 2018, 33(1): 28-30.

[7] 孔祥琴, 马雪梅. 多巴胺致室性心律失常 1 例报告[J]. 中国工业医学杂志, 1997(2): 124.

[8] 吴春婷. 肾移植术后低血压引起少尿患者应用多巴胺的护理体会[J]. 当代护士(中旬刊), 2018, 25(6): 49-50.

(本文编辑 王菊香)

(上接第 20 页)

[7] Petrov M S. The nescience and nascence of gastrointestinal motility research in acute pancreatitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(6-7): 615-616.

[8] Ma J, Pendharkar S A, O'Grady G, et al. Effect of nasogastric tube feeding vs nil per os on dysmotility in acute pancreatitis: results of a randomized controlled trial[J]. Nutr Clin Pract, 2016, 31(1): 99-104.

[9] Revicki D A, Rentz A M, Dubois D, et al. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18(1): 141-150.

[10] 郭金玉, 李峥. 量表引进的过程及评价标准[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(3): 283-285.

[11] Roral College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS(Report of a working party)[R]. London, 2012.

[12] Charlson M E, Pompei P, Ales K L, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation[J]. J Chron Dis, 1987, 40(5): 373-383.

[13] O'Keefe S J, Lee R B, Li J, et al. Trypsin secretion and turnover in patients with acute pancreatitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 289(2): 181-

187.

[14] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年,上海)[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(7): 530-535.

[15] Greenberg J A, Hsu J, Bawazeer M, et al. Compliance with evidence-based guidelines in acute pancreatitis: an audit of practices in university of Toronto hospitals[J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20(2): 392-400.

[16] 杨军, 秦勤, 王田, 等. 超早期进食对急性胰腺炎病人临床结局的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2018, 25(5): 301-303, 307.

[17] Ren T, Shi Z, Tang J, et al. Risk factors of refeeding intolerance in mild acute interstitial pancreatitis: a retrospective study of 323 patients[J]. Pancreatology, 2015, 15(2): 111-114.

[18] 余玫婷, 汪益兰, 陈雯, 等. 轻型胰腺炎患者早期给予软食的临床研究[J]. 护理学杂志, 2016, 31(23): 27-29.

[19] Slawinski C, O'Reilly D A. Management of acute pancreatitis: a practical guide[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2017, 78(11): 171-175.

[20] 孙俊, 王宏志, 汪毅, 等. 柴芩承气汤改良保留灌肠联合西药穴位注射治疗急性胰腺炎合并麻痹性肠梗阻疗效及对血清胃肠激素的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(10): 1057-1061.

(本文编辑 王菊香)