

急性 B 淋巴细胞白血病靶向治疗致细胞因子释放综合征的护理

葛永芹, 朱霞明, 陆茵, 吴德沛, 陈峰, 唐晓文, 汤芳, 李芹, 卫峰, 孙艳, 王海芳

Cytokine release syndrome in patients with B-cell acute lymphocytic leukemia during CAR-T therapy: nursing care Ge Yongqin, Zhu Xiaming, Lu Yin, Wu Depei, Chen Feng, Tang Xiaowen, Tang Fang, Li Qin, Wei Feng, Sun Yan, Wang Haifang

摘要:目的 总结急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL) 靶向治疗致细胞因子释放综合征(CRS) 的护理经验, 为临床护理提供参考。方法 对 B-ALL 行嵌合型抗原受体 T 细胞(CAR-T) 治疗发生 CRS 的 52 例患者, 严密监护, 重点加强发热、循环功能障碍、肝肾毒性反应、肺渗血、神经系统症状及凝血功能异常等的护理干预。结果 4 例死亡, 48 例好转出院。20 例随访 9~35 个月, 一般情况良好; 28 例随访 1~12 个月后回当地治疗后失访。结论 B-ALL 行 CAR-T 治疗致 CRS, 症状严重, 严格专科护理评估和病情管理, 及时有效的干预是支持患者度过危险期的重要保障。

关键词:急性 B 淋巴细胞白血病; 嵌合抗原受体 T 细胞; 细胞因子释放综合征; 护理

中图分类号:R473.5 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.12.038

嵌合型抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)是近年来国内外重点研究且广泛应用于临床的一种新的细胞免疫治疗技术, 表达 CAR 的 T 细胞可以通过抗体识别靶向肿瘤表面抗原, 以非主要组织相容性复合物(MHC) 限制的方式结合肿瘤抗原, 启动并活化其特异性杀伤肿瘤反应^[1], 在复发难治 B 淋巴细胞性白血病的治疗中疗效显著, 完全缓解率接近 90%^[2]。因此成为很多血液病临床中心重塑难治复发急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL) 患者生命的有效手段。但在 CAR-T 细胞治疗过程中, 会伴随较多的不良反应, 包括即刻不良反应、延迟和延续不良反应^[3], 其中最为常见、重者危及患者生命的为细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)。因此, 早预防、早干预是避免和减轻不良反应的有效措施, 可保证患者完成全程治疗。国内外多位学者对于 CAR-T 细胞治疗过程中的症状护理进行了总结^[4-7], 但是临床病例数均较少。本中心为国家级重点临床学科, 自 2015 年开始至今已经开展 CAR-T 细胞治疗 400 余例次, 2016 年 1 月至 2017 年 9 月入住本中心的 74 例难治复发 B-ALL 患者行 CAR-T 治疗期间发生 CRS 52 例, 现将护理及转归总结如下, 以期为临床护理提供借鉴。

1 临床资料

1.1 一般资料 74 例接受 CAR-T 治疗的 B-ALL 患者发生不同程度的 CRS 52 例, 发生率为 70.3%。52 例 CRS 中, 男 23 例, 女 29 例; 年龄 7~72 岁, 平均 38.0 岁。CAR-T 治疗治疗时间: 38 例为化疗后 2~102 个月, 平均 15.6 个月(CAR-T 治疗前骨髓评价结果为复发 24 例, 缓解 13 例, 部分缓解 1 例); 14 例为

造血干细胞移植后 4~35 个月, 平均 15.9 个月(单倍体造血干细胞移植 8 例, 全相合造血干细胞移植 5 例, 自体造血干细胞移植 1 例; CAR-T 治疗前骨髓评价结果为复发 11 例, 缓解 3 例)。CAR-T 治疗前骨髓评价: 35 例处于难治复发状态, 肿瘤负荷极高, 绝大多数发生了 ≥ 3 级 CRS^[8], 其余 17 例 CRS 虽然处于缓解状态, 但缓解指标均不佳。

1.2 治疗方法

1.2.1 CAR-T 细胞制备 从患者外周血分离出淋巴细胞, 经免疫磁珠细胞分离术、流式细胞术等方法筛选出 T 细胞并行病毒转染, 体外培养 1~2 周后制备成一定数量的 CAR-T 细胞。为减少体内淋巴细胞数量和减轻肿瘤细胞负荷量, 输注前均予以氟达拉滨联合环磷酰胺方案预处理 3 d, 休息 2 d 后, 输注以 CD19 为靶点的 CAR-T 细胞^[2]。细胞输注量为 5×10^6 /kg, 根据患者肿瘤负荷情况, 分别按细胞总量的 10%、30%、60% 或 40%、60% 进行 3 次或 2 次输注。

1.2.2 CAR-T 细胞输注 输注前 15~30 min 遵医嘱予患者口服乙酰氨基酚缓释片及氯雷他定抗过敏治疗, 测量患者生命体征后输注 CAR-T 细胞, 输注速度初始 30~40 gtt/min, 持续 5 min 无异常, 则以患者能耐受的最快滴速输注。全程予以吸氧, 流量为 3 L/min, 予以床边多功能心电监护, 并持续观察至输注后 6 h 无异常为止。输注后每日遵医嘱完成患者的 CAR-T 拷贝数、炎性因子指标、血凝常规、血常规、肝肾功能等血标本的采集及监测, 做好患者生命体征及体重监测。

1.3 治疗结果 48 例好转出院; 4 例死亡(3 例 5 级 CRS, 因并发严重感染、心肺功能衰竭或颅内出血死亡; 1 例 4 级 CRS 并发严重肠梗阻肝衰竭、多脏器衰竭死亡)。随访至 2018 年 9 月, 其中 20 例随访 9~35 个月, 一般情况良好(3 例为移植后接受 CAR-T 细胞治疗; 7 例为化疗后接受 CAR-T 细胞治疗且后续没有进行移植, 10 例为化疗后接受 CAR-T 细胞治疗且后续进行移植); 28 例随访 1~12 个月, 回当地治疗后失访(8 例为移植后接受

作者单位: 苏州大学附属第一医院血液科(江苏 苏州, 215006)

葛永芹: 女, 本科, 副主任护师

通信作者: 朱霞明, zhuxiamin@suda.edu.cn

科研项目: 苏州市 2016 年度产业技术创新专项项目(SYSD2016086);

2018—2019 年度苏州市护理学会护理科研项目(A2019-05)

收稿: 2019-01-10; 修回: 2019-02-25

CAR-T 细胞治疗;18 例为化疗后接受 CAR-T 细胞治疗且后续没有进行移植;2 例为化疗后接受 CAR-T 细胞治疗且后续进行移植)。

2 护理

2.1 CRS 分级及主要临床表现 根据美国国家癌症中心常见不良反应 CTC 标准 4.0 版(The National Criteria for Adverse Events, CTCAE v4.0)修订 CRS 分级系统^[9]分级:1 级 CRS 24 例,2 级 CRS 8 例,3 级 CRS 15 例,4 级 CRS 2 例,5 级 CRS 3 例。主要临床表现:发热(52 例均有发热),循环呼吸系统功能障碍(24 例血压降低、低氧血症,8 例肺渗漏/出血);肝肾毒性反应(13 例肝脏毒性反应,7 例肾脏毒性反应),中枢神经系统症状(7 例),凝血功能异常(30 例)。

2.2 护理措施

2.2.1 CAR-T 细胞输注护理 CAR-T 细胞输注前安排患者入住无菌层流病房,做好保护隔离,床边备抢救车、心电监护仪、吸氧装置、吸痰装置、相关药品等。输注前充分评估,包括生命体征、病情、有无感染、心肺肝肾功能、中枢神经系统并发症等,以利后续不良反应的观察鉴别。CAR-T 细胞输注过程中医生护士共同床边监护以及及时处理突发情况,如患者出现异常,减慢或暂停输注并积极对症处理。输注结束用生理盐水冲管,之后每日继续密切观察患者生命体征,做好体液平衡管理,监测血常规、血凝常规、肝肾功能、CAR-T 拷贝数、炎症因子指标等,一旦出现 CRS 样反应,迅速协助医生进行处理。原则上 CAR-T 细胞输注前 2 周内及输注细胞后避免使用激素,但如患者发生严重 CRS 危及生命时,应及时遵医嘱进行激素、IL-6 受体单克隆抗体干预。本组 52 例 CRS 中发生 ≥ 3 级 CRS 20 例,其中 3 例死亡,1 例危重转 ICU 治疗后期死亡。提示,凡 CRS ≥ 3 级患者,应果断采用有效干预措施,尤其是预防感染、出血等并发症。

2.2.2 发热护理

2.2.2.1 发热情况 52 例发热均为输注 CAR-T 细胞后 CRS 所致。根据 CTCAE v4.0 发热分级标准^[10]分为 1 级 13 例,首次发热为治疗后中位时间 55.20 h,体温 38.0~39.0℃,持续时间平均 1.54 d;2 级 21 例,首次发热为治疗后中位时间 30.50 h,体温 39.0~40.0℃,持续时间平均 5.14 d;3 级发热 14 例,首次发热为治疗后中位时间 25.79 h,体温最高 $> 40.0^{\circ}\text{C}$ 、持续时间 ≤ 24 h,发热持续时间平均 6.36 d;4 级发热 4 例,首次发热最早为治疗后 23 h,最晚为治疗后 32.5 h;体温 40.2~40.8℃,发热 $> 40.0^{\circ}\text{C}$ 持续时间 30.5~54 h;4 例总发热持续时间 5~16 d,平均 10.0 d。CRS 导致的发热 40%~80% 达 3~4 级^[11-12]。本组 52 例 CRS 患者中 34.6% 体温峰值 $> 40^{\circ}\text{C}$,且持续进间较长,与文献报道的 CRS 等级越高

发热持续时间越长相符^[11-12]。

2.2.2.2 护理措施 体温管理是 CAR-T 治疗护理中的重要部分。①CAR-T 细胞输注后 6 h 即开始关注患者体温变化,评估 CRS 等级,积极退热处理,包括调节室温、温水擦浴、20% 盐水冰袋降温^[13]、贴退热贴等,同时做好各项基础护理,提高患者舒适度;遵医嘱予非甾体类消炎药对症退热,尽量避免使用激素,以减少干扰效应^[14]。②对于 CAR-T 输注后出现的发热反应,首先要正确鉴别发热原因,对反复体温升高且持续时间 > 2 d 者,要排除感染因素;其次,研究发现发热等级越低,发热持续时间越短;第三,发热等级与 CRS 等级不完全相对应,CRS 反应等级的确定除了根据患者的体温,更要结合患者当时的循环呼吸功能、炎症监测指标数值、器官毒性等级等情况来分级,因此在患者发热期间,密切观察体温趋势进行对症退热的同时,重点要关注低血压、心功能不全、呼吸功能不全等伴随症状及炎症指标,及早进行对症干预。此类患者须给出明显的禁用激素标识,提醒医生护士用药时关注,防止误用激素影响 CAR-T 疗效。

2.2.3 循环呼吸系统功能障碍护理

2.2.3.1 循环呼吸系统功能障碍发生情况 CRS 可引起血管内皮通透性增大,导致血管内液体向组织间隙渗出,从而引起低血压、肺水肿等症状。CAR-T 定向的靶抗原非肿瘤特有,对其他组织也会进行免疫攻击,即脱靶效应^[15],导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和多器官衰竭。ARDS 常合并严重的循环和呼吸功能障碍,病死率为 29%~42%^[16]。本组 52 例 CRS 发生循环呼吸功能障碍 24 例,表现为低血压(血压最低降至 53/26 mmHg);心功能不全,心力衰竭、心律失常;低氧血症(SpO_2 最低降至 0.67),症状持续时间随着 CRS 的逐渐控制而好转。其中 8 例同时出现严重的肺渗漏及出血症状,表现为呼吸困难、咳嗽、咳痰、咯血等,肺部可闻及湿啰音,影像学检查提示肺出血样改变,均集中在 ≥ 2 级 CRS 反应的患者中。

2.2.3.2 护理措施 输注 CAR-T 细胞全程予以鼻导管吸氧,流量为 3 L/min;床边持续心电监护,根据 SpO_2 调节氧流量,当 3 L/min 流量不能维持正常 SpO_2 时,即测 SaO_2 作为依据将氧流量调至 5 L/min,并改用面罩吸氧,以免长时间高流量吸氧损伤鼻腔黏膜。根据血压调节升压药物滴速,准确检测并记录患者出入量,保持体液平衡;监测中心静脉压,做好循环呼吸功能的支持和护理管理;肺渗漏及出血症状的主要护理措施:严密观察患者的神志和生命体征变化,发现呼吸急促、喘憋或暂停、面色发绀、心率异常者,迅速通知医生,保持呼吸道通畅防止窒息,必要时配合医生行气管插管应用呼吸机,保持气道湿化,同时遵医嘱给予强心利尿、抗感染、纠正出凝血障碍、补充血容量、营养支持等综合治疗。对于重症 CRS

患者,紧急情况下需使用激素、IL-6 受体单克隆抗体(妥珠单抗)治疗。妥珠单抗可通过特异性的抗体与细胞表面游离的 IL-6 受体结合有效阻断 IL-6 信号转导途径,且不损害 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性,被推荐认为是治疗严重危及生命的 CRS 患者的一线药物^[12,17]。然而输注妥珠单抗期间易并发血压升高、头痛、面部水肿、皮疹、胸闷等不良反应。因此,用药时,密切观察药物相关不良反应及疗效,发现异常及时汇报医生协同处理尤为重要。

2.2.4 肝肾毒性反应观察及护理

2.2.4.1 肝肾毒性反应发生情况 本组 13 例 CRS 患者出现肝脏毒性反应,表现为皮肤瘙痒、眼球结膜黄染、精神萎靡等肝功能损害表现;实验室检查结果为转氨酶升高及总胆红素升高等。7 例 CRS 患者出现了肾功能损害,表现为水肿,体质量增加,恶心、呕吐、食欲不振等胃肠道反应;实验室检查有肌酐升高,电解质紊乱等。

2.2.4.2 护理措施 密切观察脏器功能表现,正确采集血标本并及时送检,关注检验结果并做好趋势评估,汇报医生进行处理,遵医嘱使用脏器保护药物,并观察不良反应。每天定时定点定秤监测体质量、腹围,准确记录出入量,做好体液平衡的管理^[18]。器官毒性等级与 CRS 反应等级是相关的,护理人员注意密切观察肝肾功能监测指标,及时鉴别。同时此类患者因皮肤瘙痒、水肿,要做好皮肤管理防止损伤。

2.2.5 神经系统不良反应观察及护理

2.2.5.1 神经系统不良反应发生情况 CAR-T 治疗中的神经系统不良反应已有报道,但机制尚不明确,推测为 CAR-T 细胞毒性对中枢神经系统的损害^[3],或使用 IL-6 受体单克隆抗体后脑脊液中 IL-6 短暂快速升高,加重神经毒性^[19],出现精神错乱,谵妄、表达性失语、迟钝、肌痉挛、癫痫发作等。本组有 7 例发生神经系统症状,表现为精神障碍、躁狂状态及症状性癫痫,其中 5 例发生于 ≥ 3 级 CRS 患者,均有妥珠单抗治疗史,2 例发生于 ≤ 2 级 CRS 患者,既往有中枢神经系统白血病浸润史,与上述报道相符。

2.2.5.2 护理措施 癫痫发作若救治不及时,可导致永久性神经细胞损伤,病死率高达 75%。故对于此类患者床边备压舌板、镇静药物等,发作期间迅速控制抽搐,减少脑部损伤,保持气道通畅和相关安全护理^[20]。CAR-T 治疗前询问患者有无颅内及颜面部感染史、白血病中枢神经系统浸润史、神经系统疾病史等,是否伴有高热不退、IL-6 受体单克隆抗体治疗史等,如有这些情况,则要高度警惕神经毒性症状的发生,必要时遵医嘱给予预防性抗癫痫药物治疗;注意严密观察神经系统早期症状,及时发现癫痫发作先兆,报告医生早期干预。

2.2.6 出凝血功能异常观察及护理

2.2.6.1 出凝血功能异常发生情况 CRS 反应可引

起血管内皮损伤,血管通透性增加,凝血功能异常;如同时并发高热不退者,更易发生出血,特别是颅内出血而危及生命。本组 30 例 CRS 患者存在凝血异常并伴血常规异常,甚至达到危急值(血小板计数 $< 15 \times 10^9/L$,凝血酶原时间 > 28 s,部分凝血活酶时间 > 70 s,纤维蛋白原定量 < 1.0 g/L)报警状态,且均伴有发热症状。

2.2.6.2 护理措施 ①密切监测血常规、凝血常规,根据医嘱及时补充血小板及凝血因子,监测生命体征、神志、瞳孔、肢体活动度等并详细记录,及早发现出血先兆特别是颅内出血先兆,及早干预积极处理极为重要。②患者 CAR-T 输注前均予以氟达拉滨联合环磷酰胺方案预处理,故较多患者存在骨髓抑制、血小板低下、凝血功能异常等问题,故加强出血的预防和处理极为重要,特别是达到危急值的高热患者,特别要预防颅内出血事件的发生。嘱患者绝对卧床休息,床上大小便,注意保持大便通畅,情绪平稳,避免波动,避免剧烈晃动头部;高热患者积极对症降温处理,及时补充血小板和凝血因子。有肺出血危险的患者注意做好呼吸道的管理,防止窒息。

3 小结

CAR-T 细胞疗法作为新型肿瘤免疫治疗方法,对血液肿瘤的疗效肯定。但 CRS 发生率高,程度严重,是导致不良预后甚至死亡的重要原因。CRS 易出现发热,CRS 等级越高发热越严重、持续时间越长; ≥ 2 级 CRS 患者多伴危及生命的严重脏器功能损害。因此,在护理实践中,要重视和完善专科护理评估,关注高危因素,把握患者症状体征表现,加强体温管理,加强各脏器功能的护理支持,为患者顺利度过危险期提供保障。在对 ≥ 4 级 CRS 患者,在预防肺出血、颅内出血、肠梗阻等方面,以及如何做好危重患者心理护理、提高舒适感等方面还需要进一步探索护理措施,积累护理经验。

参考文献:

- [1] 陈育红,许兰平,陈欢,等. CAR-T 细胞治疗 allo-HSCT 后急性 B 淋巴细胞白血病复发的安全性与疗效[J]. 中华器官移植杂志,2016,37(7):421-426.
- [2] 金鑫,武日茂,赵明峰. 供者来源 CD19-CAR-T 细胞在转基因造血干细胞移植后复发 B 细胞恶性肿瘤中的应用[J]. 中华血液学杂志,2016,37(8):725-728.
- [3] 胡冠华,曾慧敏. 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):384-393.
- [4] Smith L, Venella K. Cytokine release syndrome: inpatient care for side effects of CAR T-cell therapy[J]. Clin J Oncol Nurs,2017,21(2 Suppl):29-34.
- [5] 张佳思,阮潜瑛,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.
- [6] 李丽娜,万滢. 嵌合抗原受体修饰 T 细胞免疫疗法治疗急性 B 细胞恶性肿瘤患者的护理[J]. 中华护理杂志,2017,52(3):297-299.