

情绪不稳定、易激惹、偏执、胡言乱语、幻听、幻视、妄想、自杀、暴力倾向、意识障碍等精神症状时,应高度警惕该病发生,及时报告医生,及早诊断、尽早切除卵巢肿瘤、联合免疫治疗,改善患者预后。

参考文献:

[1] Dalmau J, Tüzün E, Wu H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36.

[2] Acien P, Acien M, Ruiz-Maciá E, et al. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9(1): 157.

[3] Imai K, Fukuda T, Wada T, et al. Complete recovery from paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis associated with a small ovarian teratoma following a laparoscopic salpingo-oophorectomy: a case report [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(5): 1723-1726.

[4] 赵艳, 龚晨. 抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体脑炎患者行卵巢畸胎瘤切除术的护理[J]. 现代临床护理, 2018, 17(6): 44-47.

[5] Zhang L, Wu M Q, Hao Z L, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-

methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reposed cases[J]. Epilepsy Behav, 2017, 68: 57-65.

[6] 蒋慧云, 李小毛, 叶辉霞, 等. 卵巢肿瘤合并抗 NMDAR 脑炎——附 110 例病例分析[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(2): 172-175.

[7] 李飞, 严莲, 宋美璇, 等. 气垫床翻身间隔时间对 ICU 压疮高危患者影响的 Meta 分析[J]. 护理学杂志, 2018, 33(2): 95-98.

[8] Tabata E, Masuda M, Eriguchi M, et al. Immunopathological significance of ovarian teratoma in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Eur Neurol, 2014, 71(12): 42-48.

[9] 方仕, 麦海妍, 闫凤, 等. 广州住院患者营养风险筛查及营养支持状况分析[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2010, 4(5): 480-483.

[10] 李素云, 喻姣花, 曾莉, 等. 住院患者营养风险筛查及营养支持状况分析[J]. 护理学杂志, 2016, 31(21): 99-102.

[11] Dalmau J, Gleichman A J, Hughes E G, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(12): 1091-1098.

(本文编辑 钱媛)

复发难治性恶性 B 细胞肿瘤患者行嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗的护理

袁淑蕾, 杨英, 李维, 胡丽丽, 方云

Nursing care of patients with recurrent refractory malignant B cell tumor after chimeric antigen receptor T cell immunotherapy Yuan Shulei, Yang Ying, Li Wei, Hu Lili, Fang Yun

摘要:目的 总结 15 例嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法治疗复发难治性恶性 B 细胞血液肿瘤患者的护理经验。方法 对 15 例复发难治性恶性 B 细胞血液肿瘤患者行嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法治疗, 同时实施预处理及细胞回输阶段的准备和护理, 密切观察细胞因子释放综合征、凝血功能异常、神经系统毒性等不良反应, 加强医护合作并正确执行医嘱, 关注患者的癌症复发恐惧心理, 重视心理护理。结果 14 例患者治疗后好转出院, 1 例 CRS 4 级患者因多器官功能衰竭, 出院后疾病进展性死亡。结论 规范的护理有利于减轻患者的痛苦, 保证治疗顺利进行。

关键词:嵌合抗原受体 T 细胞; B 细胞肿瘤; 细胞因子释放综合征; 神经系统毒性; 护理

中图分类号:R473.5 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2020.06.033

B 细胞肿瘤是起源于 B 淋巴细胞的多种白血病和淋巴瘤, 是血液系统常见的恶性肿瘤。长期以来, 常规治疗以化疗、放疗、骨髓移植为主要的治疗模式, 但复发与难治性患者的存在常致治疗失败, 新型治疗方法的研究迫在眉睫。嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T 细胞)免疫疗法是近年来发展迅速的新型抗肿瘤免疫疗法。其原理是从患者外周血中提取 T 细胞, 通过基因工程技术修饰, 赋予 T 细胞特异性识别该种肿瘤抗原的能力, 改造后的 T 细胞经体外扩增后回输到患者体内从而诱导杀伤肿瘤细

胞^[1]。随着医学研究的不断深入, CAR-T 细胞免疫疗法在血液系统恶性肿瘤中展现出了有前景的临床疗效, 但在治疗中也会出现许多不良反应, 如细胞因子释放综合征、神经毒性、多器官功能衰竭等症状, 甚至可危及生命^[2], 给护理工作带来新的挑战。现将 2017 年 2 月至 2018 年 5 月本科室收治的 15 例难治复发性恶性 B 细胞肿瘤患者的护理报告如下, 以为临床提供护理经验。

1 临床资料

1.1 一般资料 15 例中男 10 例, 女 5 例; 年龄 21~65 岁, 平均 45.1 岁。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 3 例, 其中 1 例为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 nGCB 型 II 期 A 组, 6 次化疗达完全缓解(CR)后复发; 1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并滤泡淋巴瘤 3B 级(CD19+), 多次化疗及腹腔、纵膈残留淋巴结 20 余次放疗后部分缓解

作者单位: 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(湖北 武汉, 430022)

袁淑蕾, 女, 硕士在读, 护师

通信作者: 方云, fangyun01@163.com

收稿: 2019-10-19; 修回: 2019-12-15

(PR);1例弥漫大B细胞淋巴瘤 GCB型Ⅳ期 A组合并滤泡淋巴瘤 3B级(CD19+),多方案化疗后提示病情进展(PD)。急性B淋巴细胞白血病12例,其中1例B淋巴细胞白血病患者行HLA3/6相合亲缘异基因造血干细胞移植6个月复发;4例经标准或常规方案化疗完全缓解(CR)后6个月内复发;7例患者经2~7个标准方案诱导化疗未获完全缓解。经过与患者及家属充分沟通后,签署知情同意书,自愿接受CAR-T细胞免疫治疗。

1.2 治疗方法 ①采集患者外周血液,提取并制备CAR-T细胞,进行质量检测合格后,分装细胞制剂悬液至细胞冻存袋中,存储于低于 -120°C 液氮罐中待用。②预处理。予以患者CAR-T细胞输注前-4 d、-3 d、-2 d氟达拉滨 $25\text{ mg}/\text{m}^2$, -2 d环磷酰胺 $900\text{ mg}/\text{m}^2$ 为主的减淋巴方案,以降低细胞因子释放综合征(CytoKine Release Syndrome, CRS)的发生率及严重程度。③CAR-T细胞回输。化疗结束后5~7 d,评估患者骨髓受抑情况后回输CAR-T细胞,细胞输注剂量为 $(1\sim 6)\times 10^6/\text{kg}$ 。大剂量的CAR-T细胞输注会导致CRS出现更早。因此限制首次输注的细胞数量^[3]。本组患者细胞回输分2~3 d进行,按分次递增方案输注细胞总剂量40%、60%或10%、30%、60%。

1.3 结果 15例患者中,出现发热9例,低氧血症3例,低血压2例,神经系统毒性3例,凝血功能异常2例,经对症治疗后均缓解。14例在CAR-T细胞输注结束后15~24 d好转出院;1例重症CRS患者因炎性细胞因子分泌严重超标导致多器官功能衰竭,出院后疾病进展死亡。13例患者获得随访,治疗后8个月内11例骨髓处于完全缓解,2例处于部分缓解。

2 护理

2.1 预处理的护理

2.1.1 预防感染 CAR-T细胞回输前进行化疗可以直接杀伤肿瘤细胞,其淋巴清除和免疫抑制作用有利于CAR-T细胞在体内的扩增^[4]。本组15例在CAR-T细胞输注前均采用以环磷酰胺及氟达拉滨为主的减淋巴方案化疗,以促进CAR-T细胞的植入。在输注化疗药物后7~10 d患者会出现不同程度的骨髓抑制。输细胞前患者入住层流床,床单位每日用0.05%含氯制剂擦拭,控制陪伴探视,戴口罩,做好保护性隔离,护理人员严格执行无菌操作技术。

2.1.2 保护肾功能 因环磷酰胺的代谢产物可引起出血性膀胱炎,表现为膀胱刺激症状、少尿、血尿及蛋白尿,大量补液稀释并强迫利尿可预防肾功能损害。指导患者大量饮水,每天至少3 000 mL。准确记录患者24 h出入量,注意观察患者尿液颜色和尿量变化,监测血常规、尿常规、肝肾功能。本组15例患者均未出现肾功能损害。

2.2 CAR-T细胞回输的护理

2.2.1 CAR-T细胞输注前的准备 评估全身各系

统有无异常表现及患者心理状况,有无躯体疼痛等不适,以便与输注后不良反应进行辨别^[5]。患者床边准备心电监护仪、吸氧装置、常规急救药物及器材,准备托珠单抗注射液、糖皮质激素以应对严重的CRS。输注前30 min内,记录患者的生命体征(包括血压、心率、呼吸、体温、血氧饱和度),并遵医嘱在输注前30 min给予患者盐酸异丙嗪 25 mg 肌内注射,10%葡萄糖酸钙缓慢静脉滴注,以预防过敏反应。责任护士加强与医生、生物治疗中心人员的沟通,明确输注时间,分2~3 d且相对保持同一时间点输注CAR-T细胞。

2.2.2 CAR-T细胞输注中的护理 细胞制剂为无色半透明液体,输注前将装有细胞的冻存袋直立并轻柔上下颠倒5~6次以均匀混合细胞制剂,若有肉眼可见的细胞结块现象,继续轻柔上下颠倒至少30 s直至细胞重新均匀悬浮。由2名护士对CAR-T细胞及患者相关信息核对无误后,按输血常规及造血干细胞输注相应规范进行输注,输注过程中暂停其他静脉输液和给药。将细胞悬液和输血器放在无菌治疗盘内,送至病床边,准备0.9%氯化钠溶液100 mL用于细胞输注前后的管路冲洗。使用静脉输液泵以 $60\text{ mL}/\text{h}$ 静脉泵入,CAR-T细胞制剂从液氮运输箱内取出复温到给患者回输完毕不应超过2 h,以免细胞活性降低。输注过程中专人守护,持续心电监护至患者细胞输注后0.5 h,密切观察患者血压、心率、血氧饱和度,每10分钟记录1次生命体征。充分评估患者血管情况,在细胞输注过程中保证静脉通路通畅,确保准确输入CAR-T细胞悬液剂量。本组3例置入输液港,11例置入PICC,1例使用静脉留置针输注,在CAR-T细胞回输过程中均未出现不良反应。

2.3 CAR-T细胞输注后的观察与护理

2.3.1 CRS的护理 CRS是由于患者输注CAR-T细胞后,体内多种细胞因子水平升高引起的全身性炎症反应,导致患者出现发热、恶心、低血压、呼吸困难、肝功能损害及肾衰竭等^[6-8]。多数情况下,外周血中CAR-T细胞越丰富,与肿瘤细胞相遇被激活的概率也越高,释放出的细胞因子越多,导致CRS发生的频率越高^[3]。我科CAR-T细胞治疗患者在细胞回输后至少在医院观察14 d,医生每日予以体格检查,根据需要对患者进行胸部X线摄片、心电图和心脏彩超等检查。护理人员每4小时评估1次生命体征(体温、脉搏、呼吸、血压、血氧),遵医嘱从细胞输注前开始直至细胞输注后连续数天对血常规、生化、出凝血常规、C反应蛋白及铁蛋白浓度等进行监测。细胞因子水平的变化与CRS的诊断密切相关,在CAR-T治疗期间还应常规抽取细胞因子如白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子,为CRS的临床诊断和治疗提供依据。本组9例患者在CAR-T细胞回输2~15 d后出现CRS,其中1级6例,2级2例,4级1例。经对症处理后,1例CRS 4级患者临床症状缓解后家属要求出院,其余8例CRS患者经对症治疗后好转出院。

2.3.2 神经系统毒性的护理 神经系统毒性是

CAR-T 细胞治疗主要的不良反应之一,该病病因尚不明确,可能与脑脊液中细胞因子浓度增高、CAR-T 细胞渗入有关。主要的症状为头痛、精神混乱、定向障碍,严重者可出现癫痫、大小便失禁、颅内压升高^[9]。严密观察患者意识状态,每班交接时床边详细交流患者病情变化。出现发病先兆及时通知医生,收纳患者身旁尖锐物体,避免造成磕伤刮伤。如出现思维迟钝、神志淡漠、抽搐、烦躁等表现则行约束性保护,床边备好开口器及压舌板,患者发病时注意保护患者舌头。对吞咽功能障碍的患者避免经口进食、服药及饮水,床头摇高至少 30°,以预防误吸风险,利于脑部静脉血回流。遵医嘱使用糖皮质激素,必要时遵医嘱行血浆置换术。本组 1 例在行 CAR-T 细胞治疗第 9 天出现短暂意识模糊,在输注托珠单抗注射液及输注血浆后,意识恢复。1 例在行 CAR-T 细胞治疗第 10 天上肢及面部不自觉抽动,意识模糊,颈项强直,双侧病理征阴性,给予患者在静脉输注托珠单抗及应用小剂量糖皮质激素,补充丙种球蛋白,甘油果糖 250 mL 治疗,1 次/8 h,2 d 后患者意识恢复,上肢及面部抽动症状消失。1 例 CRS 4 级患者在重症监护室 48 h 内发生 5 次间断无诱因抽搐,时间 10~60 s,抽搐期间口腔内置物防止其舌咬伤,检查其无大小便失禁,急查患者血气分析、肝肾功能、DIC 全套,查头颅 CT 以排除颅内急性血管事件,给予患者甘油果糖 250 mL、呋塞米 20 mg 脱水治疗,使用糖皮质激素,输注血小板防止颅内出血,经神经内科会诊后静脉推注地西泮 5 mg,经多种对症治疗后患者抽搐症状缓解。

2.3.3 凝血功能异常的护理 密切观察患者有无出血征象,监视患者 DIC、血小板计数等凝血指标,遵医嘱按照输血规范正确输注血浆及纤维蛋白原等血制品。本组 1 例出现 CRS 4 级并发严重 DIC,凝血酶原时间(TT)127.1 s,APTT 91 s,D-二聚体 > 20 mg/L,血小板 22 g/L,提示患者在原发病的基础上,促凝因素导致机体广泛的微血栓形成,伴有继发性纤维蛋白溶解亢进引起全身性出血征象。患者双侧上肢体温偏低,除注射部位身体其他部位无出血点,遵医嘱输注托珠单抗注射液,输注血浆、血小板及人血白蛋白,密切监视患者血常规、细胞因子、凝血功能。①减少皮肤穿刺,患者注射及穿刺部位拔针后适当延长按压时间,必要时加压包扎。观察患者皮肤有无出血点及淤斑。②指导患者勿用手挖鼻孔。③颅内出血是威胁患者生命的重要并发症,行颅脑 CT 及相关脑脊液检查已排除颅内病变的风险,指导患者进食清淡、易消化少渣饮食,避免引起消化道出血,多饮水,保持排便通畅,排便时勿过度用力,以免腹压骤增诱发内脏或颅内出血。

2.3.4 心理护理 本组接受 CAR-T 细胞治疗的患者均为难治、复发病例,从疾病确诊到进行 CAR-T 治疗的时间为 6~24 个月,以前均在各医疗机构接受过多种治疗方案。患者长期存在对疾病复发和进展的

恐惧心理,为减轻患者的心理压力,护理人员应关注患者情绪反应,帮助患者树立康复的自信心,减轻癌症复发恐惧心理^[10]。责任护士每日与患者沟通,鼓励患者表达自己的感受,缓解其负性认知。建立良好护患关系的同时保持病房的舒适、安全。我科志愿者服务站定期举办健康教育大讲堂、“一人一故事”艺术表达等活动,患者能以良好的心理状态积极配合治疗和护理,15 例患者在治疗期间无自杀等意外事件发生。

3 小结

CAR-T 细胞免疫治疗给众多难治复发血液肿瘤患者带来重生的希望,但该疗法带来的不良反应,如 CRS、神经系统毒性,给患者造成巨大损害,给治疗带来困扰,因此制定严谨完善的护理计划至关重要,包括详细评估患者情况,密切观察病情变化,严密监测细胞因子及炎性因子水平,及时向医生汇报,遵医嘱正确处理等。通过正确规范的护理,不仅可以减轻患者的痛苦,还可以降低并发症的严重程度,保证治疗顺利进行,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] 夏莉. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法及其在血液肿瘤免疫治疗中的应用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(6): 822-829.
- [2] 吴智宁. CAR-T 细胞的临床研究进展[J]. 医学临床研究, 2018, 35(1): 90-94.
- [3] 江慧雯. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关细胞因子释放综合征的管理[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(10): 907-912.
- [4] 陈育红. 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.
- [5] 张佳思, 阮潜琪, 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] Xu X J, Tang Y M. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells[J]. Cancer Lett, 2014, 343(2): 172-178.
- [7] Brentjens R, Yeh R, Bernal Y, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial[J]. Mol Ther, 2010, 18(4): 666-668.
- [8] Kochenderfer J N, Dudley M E, Feldman S A, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells[J]. Blood, 2012, 119(12): 2709-2720.
- [9] 梁爱斌, 李萍. 我如何诊疗 CAR-T 细胞治疗相关细胞因子释放综合征[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(6): 441-447.
- [10] 孙恒文, 杨艳珍, 刘婷. 癌症复发恐惧心理现状调查及其影响因素分析[J]. 循证医学, 2018, 18(5): 298-303.

(本文编辑 吴红艳)