

jury[J]. Anesth Analg,2001,92(5):1226-1231.

[15] Jozwiak M, Teboul J L, Anguel N, et al. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med,2013,188(12):1428-1433.

[16] 李豪,王海播,李育红,等. 不同角度俯卧位对 ARDS 患者早期氧合及肠内营养耐受性的影响[J]. 护理学杂志, 2020,35(23):5-8.

[17] 周飞燕,许勤,陈丽,等. 营养支持患者肠内营养喂养不足原因的系统评价[J]. 护士进修杂志,2012,27(15):1394-1397.

[18] De Laet I E, Malbrain M L N G, De Waele J J. A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients[J]. Crit Care,2020,24(1):97.

[19] Gungabissoon U, Hacquoil K, Bains C, et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness[J]. J Parenter Enteral Nutr,2015,39(4):441-448.

[20] 孙仁华,江荣林,黄曼,等. 重症患者早期肠内营养临床实践专家共识[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(8):715-721.

[21] 谢碧芳,蒋文,潘洁仪,等. 急性呼吸窘迫综合征患者俯卧位通气时肠内营养的回顾性分析[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版),2018,4(3):262-267.

[22] de la Fuente I S, de la Fuente J S, Quintana Estelles M D, et al. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation in a prone position[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,2016,40(2):250-255.

[23] Reignier J, Dimet J, Martin-Lefevre L, et al. Before-after study of a standardized ICU protocol for early enteral feeding in patients turned in the prone position[J]. Clin Nutr,2010,29(2):210-216.

(本文编辑 钱媛)

双抗靶向 CIK 细胞序贯 PD-1 抗体治疗老年原发性肝癌患者的护理

曹倩¹,李因茵²,聂婷婷¹,尹欢欢¹,陆荫英²,余灵祥¹

Nursing care of patients with primary liver cancer treated with bi-specific antibody conjugated CIK cell and PD-1 inhibitor Cao Qian, Li Yinyin, Nie Tingting, Yin Huanhuan, Lu Yinying, Yu Lingxiang

摘要:目的 探讨双抗靶向 CIK 细胞序贯 PD-1 抗体治疗在 6 例肝癌患者中的护理方法及效果。方法 6 例患者在治疗过程中,给予针对性的心理护理、用药护理。其中 2 例出现不同程度的不良反应;1 例免疫性腮腺炎,1 例干燥综合征,均对症处理后得以缓解。结果 经过精心治疗与护理,6 例均完成治疗,不良反应得到及时解决。随访至 2021 年 8 月,2 例患者病情基本得到控制,无明显进展;3 例患者接受微波消融治疗;1 例患者去世。结论 双抗靶向 CIK 细胞序贯 PD-1 抗体治疗晚期肝癌患者的护理中,做好患者及家属的心理护理是前提,做好用药的安全护理及不良反应护理是关键和重点,治疗期间做好患者病情的追踪和记录是持续治疗的支持。

关键词:原发性肝癌; CIK 细胞; PD-1 抗体; 免疫治疗; 不良反应; 护理

中图分类号:R473.73 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2022.06.037

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,早期诊断困难,手术根治率较低,且治疗方式数年来进展缓慢,患者生存率并未明显提高^[1-2]。近几年来,新型免疫治疗手段与免疫检测点抑制剂的联合使用实现了肝癌免疫/联合治疗的个体化、精准化。细胞因子诱导的杀伤细胞(Cytokine Induced Killer Cell,CIK)是一种新型的抗肿瘤反应细胞,在许多肿瘤的治疗方面,表现出良好的治疗效果^[3]。程序性死亡受体-1(Programmed cell Death Protein-1,PD-1)是近些年发展最迅速的免疫治疗手段之一,它通过提高机体的免疫

功能,达到杀伤肿瘤细胞的作用。但 PD-1 抑制剂在增强 T 细胞抗肿瘤效应的同时,也可能异常增强自身正常的免疫反应,导致免疫耐受失衡,甚至出现免疫相关不良反应(Immune-related Adverse Events,irAEs)^[4],因此,在进行抗靶向 CIK 细胞序贯 PD-1 抗体治疗过程中,首选做好患者心理护理,其次治疗期间做到规范化用药护理、病情观察记录及后期随访,及时发现处理药物不良反应。2018 年 10 月至 2020 年 10 月,我科采用靶向活化 CIK 细胞与 PD-1 单抗序贯治疗 6 例进展期肝癌的Ⅱ期单臂临床研究,护理配合报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 6 例患者中,男 5 例,女 1 例;年龄 65~75 岁。均通过病理学检查及影像学检查确诊为晚期肝癌,Child-Pugh 分级均为 A 级(5 分),分别行肝癌微波消融术+肝穿活检术、TACE 治疗、靶向药物抗肿瘤等治疗。患者无严重心、肺、肝功能障碍,无

作者单位:中国人民解放军总医院第五医学中心 1. 肝病外科二病区 2. 肝病科二病区(北京,100039)
曹倩:女,本科,副主任护师
通信作者:李因茵,hllyy@sohu.com
科研项目:“十三五”国家科技(传染病)重大专项项目(2018ZX10723204-007-002)
收稿:2021-09-16;修回:2021-11-25

急性感染,符合入组条件,签署知情同意,入组临床试验“靶向活化 CIK 细胞与 PD-1 单抗序贯治疗进展期肝癌的Ⅱ期单臂临床研究”(NTC03146637),予以双抗靶向活化 CIK 治疗。

1.2 治疗方案 入院后第 1 天抽取患者外周血 60~100 mL 进行外周细胞培养。地西他滨 10 mg 加入 100 mL 0.9%氯化钠注射液连续输注 5 d,用于改善患者免疫微环境,每隔 4 周为 1 个周期。CIK 治疗:外周细胞培养 14 d 后回输,每 2 周输注 1 次为 1 个周期,每次输注约 200 mL。CIK 治疗 4 个周期后,行 PD-1 单抗序贯治疗,即替雷利珠单抗(200 mg 替雷利珠单抗加入 100 mL 0.9%氯化钠注射液)以输液泵静脉输注,60 min 滴完;替雷利珠单抗输注前后均用生理盐水冲管,每 3 周为 1 个周期,共 4 个周期。1 个完整的治疗为期 20 周。

1.3 结果 本组 6 例患者全部完成治疗。根据 Wolchok 等^[5]在 WHO 标准的基础上提出的免疫相关疗效标准,于患者治疗 20 周后进行疗效评价。本组 6 例患者病情均得到缓解,其中 1 例患者于替雷利珠单抗治疗第 1 周发生免疫性腮腺炎,1 例患者在替雷利珠单抗治疗第 4 周期出现口、眼干燥等干燥综合征的症状,经对症处理后均恢复,继续完成整个治疗。治疗完成后 6 例患者每周电话随访 1 次,每个月来院复查 1 次,截至 2021 年 8 月,2 例患者病情基本得到控制,无明显进展;3 例患者接受微波消融治疗;1 例患者死亡。

2 护理

2.1 心理护理 本组患者均为老年晚期肝癌患者,且均已经过微创、介入、靶向等反复多次治疗,在面对新方案的治疗时,存在一定的心理压力。医护人员用通俗易懂的语言让患者充分了解该治疗的机制、流程、预期效果及可能出现的不良反应和可采取的应对措施等,还要注意避免因不能达到预期的疗效及出现不良反应导致患者出现巨大心理落差,尽量让患者及家属理解并接受此治疗方案。护理人员在治疗前后从健康指导、注意事项,不良反应等多方面与患者及其家属进行沟通,认真听取患者的主诉,解答患者疑惑,严密观察患者病情,增加患者的信任感和安全感。本组患者及家属均积极配合治疗。

2.2 用药护理

2.2.1 地西他滨用药护理 一般患者入组后首先行地西他滨治疗,其标准治疗剂量为 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,共 5 d。近年来研究发现,小剂量地西他滨疗效与标准剂量单药地西他滨接近,但不良反应较少,更适合中国患者^[6]。本组均采用小剂量 $[10 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})]$ 治疗,共 5 d。患者输注地西他滨前使用止吐药物,减少不良反应。护理中需要注意的是配制地西他滨时应先使用灭菌注射用水对药物进行复溶,然后马上在 0.9%氯化钠注射液中稀释,立即使用。地西他滨属

于细胞毒性药物,严格按照细胞毒性药物配制和输注标准进行,护理人员做好防护,5 d 地西他滨输注完毕,患者出院回家,由 1 名医生和 1 名护士每天与患者进行电话沟通和随访,以便准确记录患者治疗后出现的症状。

2.2.2 CIK 输注护理 进入疗程的第 14 天 CIK 细胞培养完毕,即可进行 CIK 输注。输注前紫外线消毒病房 30 min,房间内所有物品用 75%乙醇擦拭,治疗患者均采用单间隔离,此外,入组患者均为老年患者,生活需要协助,均留陪护 1 名。陪护人员全程做好防护,穿一次性隔离衣、戴一次性帽子及普通外科口罩。输注前再次查看患者一般情况及病历,心电图正常,无肝肾功能异常,无其他不适症状,并予以健康宣教。患者在 CIK 治疗期间可能会出现发热、头痛、关节疼痛等症状,告知患者这是免疫功能正常反应的结果,短暂出现,可多饮水,注意保暖,从而消除患者紧张情绪。CIK 细胞自实验室送至病房前,为避免温度变化导致细胞活性受损,运输过程中使用恒温箱。送之前病房护士长与实验室做好沟通协调,患者提前输注葡萄糖酸钙及肌内注射盐酸异丙嗪预防过敏,护理人员接到 CIK 细胞立即进行双人核对,确保信息无误,30 min 内开始回输。为避免堵管,使用一次性输血器,回输开始时速度缓慢,20 gtt/min,观察 15 min 后,若无不良反应发生则加快输注速度,尽量在 1 h 内输完。同时,每隔 15 min 护士轻轻摇动输液瓶,使 CIK 悬液中的细胞处于均匀状态,并可减少细胞在瓶壁的粘附,尽可能将所有细胞输注到患者体内^[7]。此外,本组患者年龄偏大,其脏器代偿功能欠佳,因此在输注 CIK 细胞时,为警惕患者出现心脏不适等症状,均给予心电监护,确保患者用药安全。在细胞回输后观察患者的体温变化,评估是否有流感样症状(发热、头痛、乏力、全身酸痛等)出现,如有立即报告医生。6 例患者在周期性输注 CIK 细胞中均未出现不良反应。

2.2.3 PD-1 抗体输注护理 患者在经过靶向活化 CIK 细胞 4 个周期治疗后进行 PD-1 抗体治疗,为预防免疫相关不良反应,必须确保患者心、肺、肝肾等功能正常。在治疗过程中注意患者病情监测,并与基线对比。加强巡视,听取患者主诉,若患者出现腹泻、腹痛、头痛、视力改变等,还需行肠镜或颅脑 MRI 检查^[8]。PD-1 抗体输注前核对医嘱,监测生命体征,做好健康宣教,向患者再次介绍输注时注意事项及可能发生的不良反应。患者做好个人准备,排空大小便,予以心电监护(心功能异常不能输注)。需要注意的是 PD-1 抗体药物需冰箱冷藏保存,使用前药瓶恢复至常温(25°C 或以下),用 0.9%氯化钠溶液配制,现配现用,且配制过程中勿摇晃药瓶^[9]。输注时选择过滤直径在 $0.2 \mu\text{m}$ 或 $0.22 \mu\text{m}$ 精密输液器,常规留置针静脉输液,每次静脉滴注时间持续 30~60 min。

PD-1 抗体输注完毕,再次监测生命体征,无异常 1 h 后停用心电监护仪。本组患者在输注 PD-1 抗体过程中,2 例患者出现不良反应,其中 1 例患者输注完替雷利珠单抗第 1 周出现双侧耳下及耳后肿大,有触痛,无发热,经确诊为“免疫性腮腺炎”,暂停 PD-1 抑制剂的治疗,予以高剂量皮质激素,待不良反应改善,开始逐渐减小皮质激素的剂量,症状缓解后继续 PD-1 抑制剂治疗。激素治疗期间密切观察患者生命体征、心电图监测;定期监测骨密度、血浆 25-羟维生素 D₃ 水平、尿钙水平;观察大便颜色,及时发现消化道溃疡、出血,予 5% 碳酸氢钠漱口并注意观察患者口腔黏膜有无白斑,警惕激素引起的一系列不良反应^[10]。本例患者在经过对症处理及精心护理后,未发生其他不良反应,推迟 1 周后恢复治疗。另外 1 例患者在 PD-1 抑制剂治疗第 4 周期后(完成整个实验治疗周期)出现口干、眼干等症状,诊断为干燥综合征。首先确保患者病室内温湿度适宜,调节室内温度 18~21℃,湿度 50%~60%,嘱患者注意口腔卫生,可多吃口香糖、话梅等食物刺激唾液腺分泌。若出现口腔溃疡时,予以生理盐水漱口,并涂抹口腔溃疡散;若出现口腔感染,则加用抗生素以防脓肿。同时注意眼部卫生及避免眼疲劳,可以用人工泪液滴眼来降低眼部干涩状况的出现,降低眼角膜损伤以及感染的发生率,禁止使用可的松眼膏,以防角膜溃疡穿孔^[11],经过精心护理症状缓解。

2.3 健康指导和随访 本组老年肝癌患者进行双靶向 CIK 细胞序贯 PD-1 抗体治疗,是一个长期连续的过程,在整个治疗期间,多次反复住院、检查、复查等,周期较长,在任何一个治疗阶段均需要进行相关宣教及指导。首先,责任护士与主管医生,详细将整个治疗流程告知患者及家属,建立患者档案,向患者讲解各阶段药物使用的注意事项、可能出现的不良反应,使患者理解并配合治疗前的预处理、心电监护等措施^[12]。另外为提高患者治疗的序贯性,必须做好患者随访工作,整个治疗期间随访护士与患者及家属保持有效联系,在入组后第 14、28、42、56 天入院进行 CIK 细胞治疗,在序贯 PD-1 抗体治疗期间,每间隔 21 天入院进行 PD-1 抗体治疗,并且向患者讲述每个阶段治疗前均进行 1 次全面检查的必要性。患者整个治疗期间的饮食也应引起关注,可进食高热量、高蛋白、高维生素、易消化食的流质或半流质食物,鼓励患者多饮水,每日 2 500~3 000 mL 以补充高热消耗的大量水分,并促进毒素和代谢产物排出^[9]。患者出现任何不适或者疑问,也可随时拨打科室电话进行咨询。本组患者出院 3 个月内随访无严重不良反应发生。

3 小结

靶向活化 CIK 细胞与 PD-1 抗体序贯疗法可用

于多种肿瘤,需要注意的是治疗过程中免疫系统活化后在杀伤肿瘤的同时也会攻击人体正常组织,从而引起全身各系统的免疫相关不良反应。因此临床护士必须了解治疗的安全性、连续性,治疗周期中注意病情观察,掌握临床表现及不良反应等知识,才能更好地提升护理质量,以提高患者的治疗效果。此外,免疫相关不良反应是一种延迟性反应,可能在用药后的数周至几个月后出现症状,且持续时间较长。患者治疗间隔期中做好追踪随访工作,及时发现并采取护理干预,以保证治疗的连贯性和有效性。本研究因入组病例尚少,护理经验还在探索之中。

参考文献:

- [1] 程家敏,曾珍,陆荫英.《肝胆肿瘤分子诊断临床应用专家共识》解读[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(23):1189-1193.
- [2] Kulik L M, Chokechanachaisakul A. Evaluation and management of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Liver Dis, 2015,19(1):23-43.
- [3] Gammaitoni L, Giraudo L, Leuci V, et al. Effective activity of cytokine-induced killer cells against autologous metastatic melanoma including cells with stemness features[J]. Clin Cancer Res, 2013,19(16):4347-4358.
- [4] 黄乐富,邸岩,徐小寒,等. PD-1/PD-L1 阻断剂免疫治疗不良反应及其处理原则[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(3):177-182.
- [5] Wolchok J D, Hoos A, O' Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune related response criteria[J]. Clin Cancer Res, 2009,15(23):7412-7420.
- [6] 胡蓉华,孙婉玲,赵弘,等. 小剂量地西他滨联 CAG 方案治疗老年人急性髓系白血病及中高危骨髓增生异常综合征临床分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(3):166-169.
- [7] 杨红旗,李红俊,沙薇薇,等. 自体 CIK 细胞输注治疗高龄血液肿瘤 21 例临床护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2017, 23(21):72-74.
- [8] 谭小辉,李怡,张颖,等. 日间病房输注程序性死亡受体-1 抗体肿瘤患者的护理[J]. 护理学杂志, 2021, 36(5):37-39.
- [9] 张一清,穆银玉,马晶晶,等. 9 例肺癌患者应用 PD1/PDL1 抑制剂治疗超适应证治疗的护理[J]. 护理学报, 2019, 26(11):74-75.
- [10] 薛静,张丽燕. 消化道肿瘤患者免疫检查点抑制剂治疗所致不良反应的护理[J]. 护理学报, 2019, 26(13):63-65.
- [11] 达娃卓玛. 浅析干燥综合症的护理体会[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(21):253-254.
- [12] 胡可纯,张玉珍,刘菊琴,等. 日间病房乳腺癌患者输注赫赛汀的护理[J]. 护理学杂志, 2017, 32(7):86-87.

(本文编辑 钱媛)