

干细胞移植序贯 CD19/22 嵌合抗原受体 T 细胞治疗 中枢神经系统淋巴瘤患者的护理

徐丽¹, 万滢¹, 陈琳¹, 陈芳媛¹, 丁迎春²

Nursing care of patients undergoing sequential anti-CD19 and 22 chimeric antigen receptor T-cell therapy for central nervous system lymphoma Xu Li, Wan Ying, Chen Lin, Chen Fangyuan, Ding Yingchun

摘要:目的 总结 13 例中枢神经系统淋巴瘤患者进行自体造血干细胞移植序贯嵌合抗原受体 T 细胞治疗的护理经验。方法 对 13 例中枢神经系统淋巴瘤患者进行自体造血干细胞移植序贯 CD19/22 嵌合抗原受体 T 细胞治疗,严格落实治疗前中枢神经系统评估、规范塞替派预处理方案的用药护理及嵌合抗原受体 T 细胞输注后 28 d 内的不良反应监测等护理措施。结果 13 例患者中性粒细胞均移植成功,中位时间为 13 d。随访时间为 14.20(1.37~24.17)个月,其中 2 例患者因多种病毒感染和/或疾病快速进展死亡。患者均未出现 3~4 级细胞因子释放综合征,1 例出现 3 级免疫效应细胞相关神经毒性综合征,及时发现和处置后缓解。结论 自体造血干细胞移植序贯 CD19/22 嵌合抗原受体 T 细胞治疗中枢神经系统淋巴瘤实现长期缓解且毒副作用可控,严格规范的专科护理配合尤为重要。

关键词:淋巴瘤; 自体造血干细胞移植; 嵌合抗原受体疗法; 细胞因子释放综合征; 免疫效应细胞相关神经毒性综合征; 中枢神经系统; 神经损伤; 护理

中图分类号:R473.5;R551.2 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2022.09.050

中枢神经系统淋巴瘤(Central Nervous System Lymphoma, CNSL)是一种预后不良的致死性疾病,包括原发性和继发性亚型。原发性中枢神经系统淋巴瘤是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤,较好发于大脑、脑膜、眼或者脊髓等中枢神经系统,预后较差^[1]。继发性中枢神经系统淋巴瘤是指全身性非霍奇金淋巴瘤伴中枢神经系统受累或复发^[2]。近年来,大剂量甲氨蝶呤诱导化疗和自体干细胞移植巩固治疗改善了中枢神经系统淋巴瘤的临床疗效^[3]。然而,近 3/5 的原发性中枢神经系统淋巴瘤处于难治/复发状态,而继发性中枢神经系统受累或恶性淋巴瘤复发的患者中只有不到 20%能够获得长期生存^[4]。嵌合抗原受体(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 细胞是治疗复发/难治造血系统恶性肿瘤的新免疫治疗方法,具有良好的临床预后^[5]。我科采用自体造血干细胞移植术后序贯 CD19/22 CAR-T 细胞治疗中枢神经系统淋巴瘤患者,护理总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 2 月 28 日,13 例中枢神经系统淋巴瘤患者接受自体干细胞移植术后序贯 CD19/22 CAR-T 细胞治疗。男 6 例,女 7 例;年龄 23~65 岁,中位数 42 岁;原发性 4 例,继发性 9 例;3 例患者治疗过程中出现中枢神经系统受累,4 例患者在既往完全缓解状态出现中枢神经系统复发症状。

1.2 治疗方法 患者均在预处理方案之前接受 2 次

单采,包括化疗联合粒细胞集落刺激因子的自体造血干细胞采集和外周血单核细胞单采用于 CAR-T 细胞制备。预处理方案主要包括基于塞替派的方案[塞替派 250 mg/(m²·d),-9 d~-7 d;白消安 3.2 mg/(kg·d),-6 d~-4 d;环磷酰胺 60 mg/(kg·d),-3 d~-2 d)]和 BEAM[卡莫司汀 300 mg/(m²·d),-6 d;依托泊苷 200 mg/(m²·d),-5 d~-2 d;阿糖胞苷 400 mg/(m²·d),-5 d~-2 d;美法仑 140 mg/(m²·d),-1 d]。在 0 d 输注自体造血干细胞,CD34⁺细胞输注剂量为 8.4(2.0~33.4)×10⁶/kg。+2 d~+6 d 输注两种单独的 CAR-T 细胞产品(CD19 和 CD22 CAR-T 细胞),中位细胞数分别为 4.1(2.6~8.4)×10⁶/kg 和 4.3(2.0~9.2)×10⁶/kg。

1.3 结果 13 例患者中性粒细胞均移植成功,中位时间为 13 d。随访时间为 14.20(1.37~24.17)个月,其中 2 例患者因多种病毒感染和/或疾病快速进展死亡。客观缓解率和完全缓解率分别为 81.81%和 54.55%。CAR-T 细胞输注后,11 例患者出现 1~2 级低级别细胞因子释放综合征(Cytokine-Release Syndrome, CRS)。2 例患者出现 1 级免疫效应细胞相关神经毒性综合征(Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS),1 例为 3 级 ICANS,均恢复,未出现残余神经损伤。

2 护理

2.1 中枢神经系统受累及心理状态的评估与护理

2.1.1 中枢神经系统受累 医护人员需对患者进行 CAR-T 治疗前的疾病及一般状态评估,除疾病状态确认、血常规、肝肾功能、心肺功能、体能状况及自理能力外,尤其重点关注中枢神经系统受累评估,如有无中枢神经系统疾病史,当前的神经疾病症状等,必要时进行脑部 MRI 检查。本组 13 例患者均有不同

作者单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院 1. 血液科 2. 护理部
(湖北 武汉, 430030)

徐丽:女,本科,副主任护师

通信作者:丁迎春, ycding2005@163.com

收稿:2021-12-02;修回:2022-02-18

程度的下肢麻木、头痛、呕吐、记忆力减退、言语不流利、认知障碍及抽搐等。护理人员密切观察患者生命体征及神志、瞳孔变化,注意肢体活动情况,耐心听取患者主诉,每日通过语言交流对患者的记忆力及语言认知等状态进行评估,及时对病情作出判断;密切观察患者头痛的部位、性质、持续时间及是否伴有呕吐,注意有无癫痫发作先兆,嘱患者抬高床头 $15^{\circ} \sim 30^{\circ}$,出现呕吐时头偏向一侧或坐起防止误吸引发窒息。

2.1.2 心理状态 接受 CAR-T 治疗的患者因预后和新环境而经历高水平的焦虑。责任护士采用医院焦虑抑郁量表^[6]对患者进行心理评估:临界焦虑(评分 $8 \sim 10$ 分)6 例,焦虑 5 例(评分 $11 \sim 20$ 分);临界抑郁(评分 $8 \sim 10$ 分)2 例,抑郁(评分 $11 \sim 20$ 分)4 例;主要表现出躯体化、人际关系敏感及恐惧等不良心理症状。根据评估结果,安排个案管理师从治疗开始前即启动全过程的医疗护理及支持系统干预,包括患者能随时接受心理咨询辅导,告知潜在的风险和需要采取的预防措施;采用形式多样的健康教育方法,如线上线下小课堂、病友微信群、微信公众号及同伴教育文化墙等方式,反复讲解 CAR-T 治疗的过程及保持良好心理状态的重要性,并鼓励患者讲述自己的不适感,给予充分的理解与尊重,让患者以最佳的心理状态准备接受 CAR-T 治疗。

2.2 预处理的护理 塞替派是一种烷化剂,具有良好的血脑屏障通透性,是中枢神经系统淋巴瘤及其他神经系统肿瘤患者进行自体造血干细胞移植前预处理的首选药物^[7]。①塞替派需遮光密闭 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ 冷藏保存,冷链转运,现配现用。使用 0.9% 氯化钠溶液 500 mL 配制,配制好的输液袋在 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ 冷藏环境中可稳定 24 h, 25°C 室温环境中稳定 4 h;输注前后予以 0.9% 氯化钠冲管,使用输液泵控制输入速度,输注时间 $2 \sim 4$ h;用药前 30 min 遵医嘱口服或静脉注射镇吐药物,观察患者有无呕吐、腹泻及消化道出血等胃肠道反应。②用药期间每周监测血常规,停药 3 周内遵医嘱连续监测,以防止出现持续的骨髓抑制。加强口腔护理,给予冰盐水含漱,每日监测口腔 pH 值,发放漱口水指导患者正确漱口方法,鼓励患者保持口腔湿润,预防化疗相关性口腔黏膜炎。③定期监测患者肝、肾功能,每日测量体质量及腹围,准确记录 24 h 出入液量,注意观察皮肤有无黄染,如有异常及时通知医生处理。当患者出现肝、肾功能不全时,遵医嘱酌情减量,并密切监测。④预处理方案中包含环磷酰胺及白消安这两种烷化剂,严密监测患者有无膀胱刺激征、血尿及尿 pH 值,遵医嘱予以大量补液及碱化尿液,以防出血性膀胱炎、尿酸性肾病及高尿酸血症的发生。⑤密切观察患者生命体征及神志变化,注意观察有无头痛、情感淡漠、意识障碍及抽搐发生,及早鉴别患者是否出现脑病、颅内出血、癫痫发作及蛛网膜下腔出血等意外,如有异常立即通知医生处理。本

组 5 例不同程度地出现呕吐及腹泻,伴轻度腹痛、水样便,持续 $3 \sim 5$ d,给予抗感染、止泻及补液治疗,落实肛周护理均无肛周黏膜炎发生,患者均顺利恢复;2 例出现氨基转移酶及胆红素轻度升高,食欲减退,给予护肝支持治疗,并给予清淡易消化无刺激饮食,少量多餐,在预处理结束后 1 周肝功能恢复正常。

2.3 CAR-T 输注后 28 d 内不良反应观察及护理

此阶段是患者出现不良反应的重点管理阶段,密切关注患者有无发热、胸闷、气促、血压异常、头昏、乏力、疼痛、胃肠道不适及神经系统反应。CRS 是影响 CAR-T 疗效的重要因素^[8],有效正确处理对预后极为重要。

2.3.1 CRS 本组 11 例出现 1~2 级 CRS,表现为发热、低血压或低氧血症,没有患者出现 3~4 级 CRS。①护理评估。动态观察患者面容与表情变化,注意有无面颊潮红,呼吸急促及烦躁不安等情况;患者可因病情突变而发生体位改变,如因胸闷、憋气而采用半卧位应高度警惕;观察皮肤与黏膜的颜色、温度、湿度、弹性、出血点、出汗量、水肿及皮疹等情况。②发热时严密监测体温,遵医嘱使用物理降温配合非甾体药物进行退热治疗^[9]。出汗较多时,注意心率及血压变化,防止低血容量性休克发生,记录 24 h 出入液量。助患者半卧位休息,头部和躯干抬高 $20^{\circ} \sim 30^{\circ}$,下肢抬高 $15^{\circ} \sim 20^{\circ}$,落实保暖措施。发热时及时留取病原学标本、关注发热时间及伴随症状,对协助医生准确鉴别是 CRS 还是感染具有重要的意义^[10]。③收缩压 < 90 mmHg 时快速扩容,2 例低血压患者在补充 0.9% 氯化钠溶液 500~1 000 mL 后血压未能恢复,给予羟乙基淀粉和白蛋白注射液静脉滴注后收缩压稳定在 $100 \sim 120$ mmHg。11 例均未使用血管活性药物。④观察患者有无胸闷、气促及血氧饱和度情况。5 例出现低氧血症时予以低流量鼻导管吸氧(氧流量 ≤ 6 L/min)^[11],持续氧气吸入 $12 \sim 24$ h 血氧饱和度和恢复至 0.90 以上,胸闷、气促症状好转。

2.3.2 ICANS 本组 2 例患者回输 CAR-T 细胞 1 周内出现 1 级 ICANS,表现为冷漠、轻度记忆障碍和嗜睡;1 例患者回输 CAR-T 细胞 27 d 被诊断为 3 级 ICANS,表现为定向障碍,胡言乱语。3 例患者经过积极处理后,神经毒性在 $5 \sim 8$ d 恢复。①对照美国移植与细胞治疗学会(American Society for Transplantation and Cellular Therapy)制定的 ICANS 评估分级,医护人员每日 1 次共同进行分级评估,尤其在回输 CAR-T 细胞 1 周内每班观察患者的语言表达、意识水平改变、癫痫发作、运动异常及有无头痛、震颤、眩晕等。使用系列认知测试(包括定向定位描述测试、命名测试、书写测试及专注度测试等)对患者进行密切监测,以确定神经毒性的早期表现。责任护士配合医生在患者回输 CAR-T 细胞后每日进行 TOX-10 神经系统评分^[11],将书写测试弱化或消失作

为患者早期神经毒性的预判。本组 1 例 1 级 ICANS 患者 TOX-10 评分为 8 分,不能正确描述当前时间及无法书写,1 例 3 级 ICANS 患者 TOX-10 评分 0 分。对 3 例 ICANS 患者增加神经系统评估次数,增加至每班 1 次。②患者出现 ICANS 时,配合医生监测患者脑脊液中 CAR-T 细胞数量及细胞因子水平。1 级 ICANS 患者按照 CRS 进行相关处理的基础上,加用甘露醇降颅压药物;3 级 ICANS 患者使用苯妥英钠、地西泮等药物控制症状,予以皮质类固醇激素治疗,在 ICANS 好转变为 1 级时逐渐减量,减量期间护理人员密切监测患者神经毒性症状好转或复发情况。③落实管道滑脱、跌倒/坠床及压疮等护理质量安全风险评估及管理,床边备好压舌板,正确使用约束带,密切观察约束肢体的循环及皮肤情况,清除患者区域尖锐物品,避免造成外伤^[12]。本组 3 例 ICANS 患者无跌倒等安全风险事件发生。

2.3.3 动态监测检验项目 CAR-T 细胞回输后 28 d 内严格进行实验室项目检测,便于及早识别相关毒副作用,抓住处置的关键时刻。检测频次为 CAR-T 细胞回输后 d3, d7, d10, d14, d21, d28; 如为高危患者, 2~3 d 检测 1 次^[11]; 病情变化时随时检测。本组患者的血清铁蛋白指数及 IL-6 水平与基线相比均有不同程度增加。其中 2 例 2 级 CRS 和 1 例 3 级 ICANS 患者的血清铁蛋白和 IL-6 峰值水平分别大于 3 000 $\mu\text{g/L}$ 和 300 $\mu\text{g/mL}$, 因此, 护理人员需在 CAR-T 细胞回输后加强对血清铁蛋白和 IL-6 这两个关键检测指标的监测, 做好 CRS 及 ICANS 的预测观察^[13]。

2.4 健康教育和随访管理 建立包括主管医生、责任护士、数据管理员、临床试验人员和关爱顾问等成员组成的多学科随访管理团队, 建立 CAR-T 患者档案进行全流程随访管理。①患者随身携带随访卡, 随访卡内容包括患者基本信息、既往化疗和 CAR-T 治疗信息、随访时间、医联体、可能发生的不良反应症状以及紧急就医联系方式等, 患者到其他医院就诊时及时出示, 以便医护人员综合评估以制订医疗决策方案^[14]。②由于存在迟发性神经毒性的风险, 告知患者在 CAR-T 治疗后 8 周内不要驾驶车辆, 直至所有神经系统症状消退。③患者知晓 CAR-T 治疗后的潜在风险和需要采取的预防措施, 建立健康的生活方式。鼓励患者坚持定期锻炼身体, 每周 5 次、每次 30 min, 以提高健康水平, 如打太极、慢走及力量训练等。养成以蔬菜、水果和全谷物为主, 少食饱和脂肪、红肉和少饮酒的饮食习惯。④指导患者保持社交距离和避免聚集。如出现发热(体温 $> 37.5^{\circ}\text{C}$)、咳嗽, 或 CAR-T 治疗后出现呼吸道症状, 尽快就医检查。

3 小结

护理人员掌握患者 CAR-T 治疗前中枢神经系统评估结果, 规范塞替派预处理方案的用药护理, 密切

评估及监测 CAR-T 输注后 28 d 内的不良反应, 是自体造血干细胞移植序贯 CD19/22 CAR-T 治疗中枢神经系统淋巴瘤的护理重点。

参考文献:

- [1] 胡贝妮, 杨翔, 袁永平, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗新进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2): 633-637.
- [2] Chukwueke U N, Nayak L. Central nervous system lymphoma[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(4): 597-611.
- [3] Holdhoff M, Mrugala M M, Grommes C, et al. Challenges in the treatment of newly diagnosed and recurrent primary central nervous system lymphoma[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(11): 1571-1578.
- [4] El-Galaly T C, Cheah C Y, Bendtsen M D, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma[J]. Eur J Cancer, 2018, 93: 57-68.
- [5] Ying Z, Huang X F, Xiang X, et al. A safe and potent anti-CD19 CAR T cell therapy[J]. Nat Med, 2019, 25(6): 947-953.
- [6] Zigmond A S, Snaith R P. The Hospital Anxiety and Depression Scale[J]. Acta Psychiatr Scand, 1983, 67(6): 361-370.
- [7] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟. 塞替派在血液淋巴瘤和造血干细胞移植中临床应用的中国专家共识(2020 年版)[J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(9): 513-518.
- [8] 中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会. 基因工程 T 细胞临床研究专家指导意见(2021)[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(5): 431-434.
- [9] 中国研究型医院学会生物治疗学专委会. CART 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理专家共识[J]. 转化医学杂志, 2021, 10(2): 1-11.
- [10] 徐丽, 万滢, 阮海涛, 等. CAR-T 序贯治疗难治/复发 B 细胞恶性肿瘤患者不良反应的护理[J]. 护理学杂志, 2020, 35(23): 25-27.
- [11] Neelapu S S, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(1): 47-62.
- [12] 袁淑蕾, 杨英, 李维, 等. 复发难治性恶性 B 细胞淋巴瘤患者行嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗的护理[J]. 护理学杂志, 2020, 35(6): 33-35.
- [13] 阮海涛, 万滢, 徐丽. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗恶性血液肿瘤并发重度细胞因子释放综合征患者的护理[J]. 护理学杂志, 2019, 34(23): 29-31.
- [14] Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE)[J]. Haematologica, 2020, 105(2): 297-316.

(本文编辑 李春华)