

# CAR-T 细胞椎管内注射治疗复发胶质瘤患者的护理

张娜, 陈延明

**摘要:**对 8 例复发胶质瘤患者行 CAR-T 细胞椎管内注射治疗。在常规护理的基础上密切观察和积极救治细胞因子释放综合征及中枢神经系统毒性反应,精心护理皮肤损害,细化腰大池置管护理和心理支持。结果 8 例患者顺利完成疗程,治疗相关并发症得到有效控制;5 例病情好转出院,3 例病情进展(2 例出院,1 例再次手术)。个体化精细护理有助于患者顺利完成治疗。

**关键词:**复发胶质瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞技术; 椎管内注射; 护理

**中图分类号:**R473.6 **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2023.12.039

**Nursing care of patients with recurrent glioblastoma treated with intraspinal injection of CAR-T cells** Zhang Na, Chen Yanming. *Neurosurgery Department of the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China*

**Abstract:** Eight patients with recurrent glioblastoma were treated with intraspinal injection of chimeric antigen receptor (CAR) T cells. We provided not only routine nursing care but also intensive monitoring of cytokine release syndrome and neurotoxicity, care of skin damage, care of the lumbar cistern catheter and psychological support. All patients successfully completed the treatment, and their treatment-related complications were effectively controlled. Five patients were discharged with improvement and 3 progressed (of whom 2 were discharged and 1 had a second operation). It is suggested that individualized nursing care is helpful to patients to successfully complete the treatment.

**Key words:** recurrent glioblastoma; chimeric antigen receptor T cell technique; intraspinal injection; nursing

胶质瘤是最常见的中枢性原发性恶性肿瘤,单纯依赖手术切除难以根治,即使使用手术切除、放疗和化疗联合治疗,大部分肿瘤患者预后仍较差,肿瘤复发率高<sup>[1]</sup>。嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T Cell, CAR-T 细胞)<sup>[2]</sup>技术是通过基因工程技术将识别肿瘤相关抗原的抗体单链可变区和 T 细胞的活化基团结合为一体,进而转染自体 T 细胞,使 T 细胞具有特异性识别并杀伤肿瘤细胞的能力。目前,该技术在复发胶质瘤等领域的研究仍处于起步阶段,其中维持局部 CAR-T 细胞水平方面需要进一步攻克研究<sup>[3]</sup>。有研究小组采用直接瘤腔或脑室内注射的方法,但需要手术操作,增加了感染风险<sup>[4]</sup>。另外, CAR-T 细胞的毒性主要包括肿瘤溶解综合征、细胞因子释放综合征、神经毒性、靶标毒性等,安全性是 CAR-T 细胞免疫治疗首要考虑的因素<sup>[5]</sup>。我科于 2021 年 6 月开始开展 CAR-T 细胞椎管内注射治疗复发胶质瘤的临床研究,至 2022 年 8 月治疗 8 例,治疗后患者相继出现不同程度的并发症,现将救治和护理报告如下。

## 1 临床资料

本组患者 8 例,男 3 例,女 5 例;年龄 23~65 (50.5±15.52)岁;初次病理诊断胶质瘤 WHO IV 级 4 例,WHO III 级 1 例;WHO II 级 3 例。所有病

例均在手术切除病灶后行替莫唑胺同步放疗联合辅助化疗,复查证实肿瘤进展,征得患者及家属同意后,行靶向 CAR-T 细胞椎管内注射治疗。操作方法:患者取去枕侧卧位,伸展腰椎间隙,定位 L<sub>3~4</sub> 或 L<sub>4~5</sub> 间隙为穿刺点;常规碘伏消毒皮肤,铺无菌巾,以 2%利多卡因 5.0 mL 局部浸润麻醉穿刺路径后,以腰椎穿刺套管针沿椎间隙进针,有 2 次突破感后撤除针芯,有清亮脑脊液流出,释放脑脊液 5~6 mL 后,鞘内注射 L-13Rα2 或 B7H3 CAR-T 细胞注射液(1~5×10<sup>7</sup> CAR-T 细胞/次);给药时间 1~2 min,给药后注射 0.9%氯化钠注射液 2 mL;将腰大池引流管通过腰椎穿刺针置入蛛网膜下腔,引流管末端无菌敷料包裹;腰背部无菌敷料覆盖穿刺点,沿脊柱方向妥善固定腰大池引流管。术后患者去枕平卧 6 h;椎管内 CAR-T 注射后 6 h、1 d、2 d、3 d、4 d、5 d、6 d、7 d 抽取 2~5 mL 脑脊液做检查。8 例患者均行靶向 CAR-T 细胞椎管内注射治疗 2~3 次,经 CAR-T 细胞椎管内注射后,5 例肿瘤病灶控制或较前缩小,出院后随访;3 例肿瘤仍有进展,其中 1 例再次行手术治疗,2 例出院后随访。治疗期间 8 例患者均并发细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS),按美国移植与细胞治疗学会(ASTCT)分组标准<sup>[6]</sup>,CRS 1 级 7 例,CRS 3 级 1 例;并发免疫治疗相关神经毒性综合征(Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)2 例,均为 ICANS 2 级;并发皮肤损害 2 例,其中轻型 1 例,重型 1 例。经积极治疗和护理,本组患者并发症均得到有效控制并好转。

作者单位:苏州大学附属第二医院神经外科(江苏 苏州, 215000)

张娜:女,硕士,副主任护师

通信作者:陈延明,3473950065@qq.com

科研项目:国家自然科学基金资助项目(81602183)

收稿:2023-01-28;修回:2023-03-16

## 2 护理

**2.1 细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)的护理** 在CAR-T细胞治疗过程中最常见的不良反应就是CRS<sup>[7]</sup>。机体淋巴细胞在接受CAR-T细胞治疗中,出现活化、溶解,释放大量细胞因子导致的全身严重反应综合征,表现为高热、寒战、肌肉痛、全身乏力、食欲不振,严重时可发生全身器官功能衰竭<sup>[8]</sup>;脑脊液和外周血IL-6水平均可不同程度升高。本组8例均发生了不同程度的CRS。其中7例在CAR-T细胞椎管内注药当晚开始发热,持续2~5 d,最高体温波动于38.3~39.2℃;外周血IL-6水平轻度升高,脑脊液IL-6水平升高明显;ASTCT CRS分级1级。及时采取对症治疗:减少被盖,冰袋物理降温,禁用非甾体类抗炎药(非甾体类抗炎药有抑制淋巴细胞活性和活化的T淋巴细胞的分化的作用),选用复方氨基比林肌内注射解热镇痛;均好转。1例在首次CAR-T细胞椎管内注药后4 h出现寒战、发热,体温2 h内上升至39℃,第3天体温最高达40.3℃,呼吸30~40次/min,脉氧饱和度0.93~0.95,血压86/55 mmHg,ASTCT CRS分级3级,意识由模糊转为浅昏迷,CT提示脑水肿。因家属拒绝使用冰毯,考虑到该患者高热、脑水肿和低血压并存的情况,治疗护理的目标为降温、降颅压和预防颅脑灌注不足。措施:严密监测生命体征、神志、瞳孔,每2小时测体温1次;抬高床头30°,保持呼吸道通畅,及时清理气道分泌物,面罩给氧6 L/min;腋下用冰袋、头部用冰帽降温;严格记录出入量;中心静脉置管,使用输液泵静脉补液;目标血压100~110/60~70 mmHg,予多巴胺静脉泵控维持;20%甘露醇100 mL每6小时1次脱水;监测肝肾功能、电解质,并及时调整异常指标。经过积极对症治疗,该患者在CAR-T细胞注射后第4天体温逐渐下降,第5天血压恢复至110~128/60~78 mmHg,脉氧0.96~0.98,第8天体温恢复正常,肝功能和电解质轻微异常,经调整后恢复正常。

对于CRS,早诊断早干预至关重要<sup>[9]</sup>。IL-6与CRS严重程度密切相关<sup>[10]</sup>,CAR-T细胞注射后1~3 d,IL-6值处于上升阶段,因此该时间段要特别警惕发生严重CRS。治疗期间同时检测脑脊液和外周血IL-6水平,持续心电监测患者血压和血氧饱和度,测量体温,每4小时1次,持续监测出入量,采用ASTCT CRS评分系统<sup>[11]</sup>监测CRS的发生、发展。抗IL-6受体单抗克隆药物托珠单抗在推荐剂量下可较好地治疗CAR-T引起的CRS<sup>[12]</sup>,冰箱内2~8℃储存备用。

**2.2 中枢神经系统症状的观察护理** 采用椎管内注射CAR-T细胞,使CAR-T细胞直达颅内浸润肿瘤组织<sup>[13]</sup>,杀灭肿瘤细胞效果更好,但会加重免疫治疗相关神经毒性综合征(Immune Effector Cell-

Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)反应,表现为特殊性神经系统症状,包括头痛、谵妄、认知障碍、肌震颤、共济失调、语言障碍、神经麻痹、感觉障碍、嗜睡、癫痫发作等<sup>[14]</sup>,重度患者会造成丧失意识<sup>[15]</sup>。本组8例通过蛛网膜下腔将CAR-T细胞注射液直接注入中枢系统。治疗前7例意识清醒,1例意识模糊;行CAR-T细胞治疗后当日,6例意识清醒无改变,主诉头痛,NRS评分2~3分2例,NRS评分4~5分3例,给予镇痛剂口服2~4 d后好转。2例在CAR-T治疗后当日夜间发生意识改变,其中1例意识由清醒变为模糊,1例意识由模糊变为浅昏迷,ASTCT ICANS评分2级。该2例患者在首次CAR-T治疗后2~5 d相继出现癫痫大发作,ASTCT ICANS评分进展至4级,表现为牙关紧闭、四肢强直伴震颤,考虑癫痫间歇期意识未恢复,立即使用抗癫痫药物,并实施安全保护;床旁CT示颅内水肿,遵医嘱给予脱水剂;保持呼吸道通畅,持续吸氧,癫痫发作后及时清理大量气道分泌物,吸痰压力维持在一80~-120 mmHg(-10.67~-16.00 kPa),避免过大负压诱发癫痫。经过积极救治,2例癫痫控制,第6~7天意识逐渐恢复至治疗前,CT示脑水肿较前消退明显,逐渐减量停用脱水剂。

CAR-T细胞结合并识别中枢肿瘤抗原后,刺激T细胞,可导致大量炎性因子在颅内释放,因此需重点关注中枢神经系统的表现并积极处理。ICANS的严重程度与CRS的严重程度相关(CRS相关的全身炎症反应会促使神经毒性发生<sup>[16]</sup>),因此,在注重神经系统症状的同时应密切观察患者脑脊液IL-6水平。CAR-T细胞椎管内注射后3 d IL-6水平达到峰值,IL-6高峰期是CRS与ICANS的高发时段,需密切监测并做好抢救准备。严密观察患者治疗过程中意识、瞳孔、肌力的改变,常规氧气吸入3~4 L/min,床旁备负压吸引用物、开口器、压舌板、舌钳、气管切开包等急救物品,采用ASTCT ICANS评分系统<sup>[17]</sup>,持续性评估中枢神经毒性的严重程度及其转归。

**2.3 皮肤护理** 本组发生癫痫、ASTCT ICANS评分4级的2例患者在发生中枢神经毒性同期出现皮肤损害,其中1例皮肤损害较轻,另1例严重,考虑与免疫系统紊乱有关。2例皮肤问题均以0.5 cm左右红斑起病,皮肤损害较轻者仅发生于腰背部和臀部,给予氯雷他定口服,炉甘石洗剂外涂,保持皮肤和床单元整洁,勤翻身,腰背部尽可能隔空透气,5 d后轻症皮肤损害逐渐消退,未再发生皮肤问题。另1例皮肤损害严重者起病后迅速蔓延全身,包括头面部、躯干、会阴、四肢均出现大小不等的红色不规整红斑,色泽鲜红;1~2 d后小红斑逐渐融合并形成1.0~1.5 cm的水疱,极易破溃。因该患者同时处于发热期,积极降温的同时需最大程度减少皮肤损害,避免皮肤感

染,具体措施包括严密观察皮肤损害的进展;使用软毛巾轻贴皮肤吸收汗液,尽量保证皮肤创面不受压;水疱处每日用碘伏涂抹 3 次,防止水疱自行破溃后继续感染<sup>[18]</sup>,大水疱在碘伏消毒后进行穿刺、抽液,再消毒;会阴部保持干爽透气,使用软垫抬高阴囊,并用棉布将阴囊与腹股沟皮肤隔开。5 d 后该例患者水疱开始逐渐萎缩、吸收,8~9 d 开始结痂、愈合。结痂期间避免撕脱痂皮,结痂处涂炉甘石洗剂以减轻瘙痒感,同时给予患者适度的肢体约束,避免无意识抓挠造成继发性皮肤感染。该患者在第 2 次 CAR-T 注射治疗后再次发生皮肤损害,症状较前一次明显减轻,常规皮肤护理后好转。

**2.4 腰大池置管的护理** 本项治疗需频繁留取脑脊液标本,为降低穿刺导致中枢感染的风险,减轻患者反复腰椎穿刺带来的痛苦和恐惧,在穿刺椎管内注射 CAR-T 细胞注射液后留置腰大池引流管,每次通过腰大池引流管抽取脑脊液标本。常规腰大池引流管外接引流瓶行持续脑脊液引流,引流器件长、接头多都是感染风险因素。在该治疗方案中,腰大池引流管无需引流作用,因此引流管远端不接引流瓶、引流袋,末端使用碘伏消毒后无菌纱布包裹 2 层,妥善固定,患者在治疗期间可下床活动。每次留取脑脊液操作前后碘伏消毒 2 次,操作严格无菌。腰椎穿刺置管处使用葡萄糖酸氯己定抗菌透明敷料覆盖,预防皮肤感染的同时方便观察穿刺处情况。在患者治疗发热期间,行脑脊液常规、血常规和肺 CT 检查,以明确发热原因。1 例患者在 CAR-T 细胞椎管内注射后的发热期间,同步检测到脑脊液感染指标阳性,在积极降温和抗感染治疗后好转。7 例患者腰大池引流管均在脑脊液监测结束当日拔除。

**2.5 心理护理** 胶质瘤预后大多不良,本组均为复发高级别胶质瘤患者,在经历了长期放疗、化疗后再次复发,患者和家属均感到治疗前景渺茫,来院行 CAR-T 细胞椎管内注射治疗也是抱着“侥幸”心理,整个家庭都处于消极状态。医护人员在治疗前给予充分的理解和沟通,采用访谈方式评估其认知,向其提供详细的治疗风险信息告知,提高患者及家属对不良反应的认知。治疗期间,医护人员经常表达支持、安慰和关心,与患者多交流沟通,帮助患者建立积极心态,从而提高其治疗依从性<sup>[19]</sup>。为减轻频繁腰椎穿刺注药、留取标本给患者带来的痛苦和恐惧,决定留置腰大池引流管,虽然增加了医护人员预防感染的压力,但取得了患者较好的配合,使治疗得以顺利完成。适当的运动锻炼能够提高机体免疫功能<sup>[20-21]</sup>。本组有 4 例肢体活动不良,日常协助其进行关节活动和被动肢体功能训练,每日上午和下午扶坐轮椅 0.5~1.0 h;另 4 例可在看护下下床活动,将其腰大池引流管妥善固定,每日上午、下午、晚餐后在病区内扶栏

杆慢走 15~30 min,期间给予适时鼓励,改善了患者和家属的消极情绪。

### 3 小结

CAR-T 细胞椎管内注射治疗复发胶质瘤,能够快速达到治疗浓度,起到抗肿瘤作用。CAR-T 细胞技术的颅内治疗还处于探索阶段,对并发症的观察和护理提出了新的挑战。在治疗过程中密切病情观察、早期识别、预防感染、症状管理等是其护理的关键环节,特别是在免疫应答的高峰期重点监测不良反应,及时救治与处理并发症,确保患者安全和顺利完成治疗。

#### 参考文献:

- [1] Faustino A C, Viani G A, Hamamura A C. Patterns of recurrence and outcomes of glioblastoma multiforme treated with chemoradiation and adjuvant temozolomide [J]. *Clinics(Sao Paulo)*, 2020, 75: e1553.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识(2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(4): 265-271.
- [3] 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 上海市抗癌协会神经肿瘤分会. 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识(第二版)[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(43): 3388-3396.
- [4] Brown C E, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2561-2569.
- [5] 吴勇, 黄书岚. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗胶质母细胞瘤的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(1): 43-49.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞治疗学组. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗成人急性 B 淋巴细胞白血病中国专家共识(2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(2): 89-95.
- [7] 赵万红, 蒙珊. BCMA-CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(4): 495-498.
- [8] 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.
- [9] Chou C K, Turtle C J. Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(6): 653-664.
- [10] 叶春莹, 赵李娜, 王诗媛, 等. 多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后细胞因子释放综合征的相关预警指标分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(4): 1203-1208.
- [11] Lee D W, Santomaso B D, Locke F L, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells

[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): 625-638.

[12] 梁良,金鹏飞,王婷,等.托珠单抗治疗细胞因子释放综合征的文献分析[J].临床药物治疗杂志,2020,18(3): 26-30.

[13] 张剑宁,刘聪为.脑胶质瘤新型治疗方案研究进展[J].肿瘤防治研究,2022,49(6):505-513.

[14] 阮海涛,张姿怡,周丽,等.2例白血病患者行嵌合抗原受体T细胞治疗合并严重神经毒性的护理[J].护理学报, 2022,29(12):67-69.

[15] 陈丹.恶性血液病患者接受CAR-T细胞治疗后相关并发症的诊断及治疗研究进展[J].海南医学,2021,32(18):2398-2401.

[16] Gust J, Taraseviciute A, Turtle C J. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies[J]. CNS Drugs, 2018, 32(12):1091-1101.

[17] Gust J, Hay K A, Hanafi L A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells [J]. Cancer Discov, 2017, 7(12):1404-1419.

[18] 陈美莲.护理干预对过敏性水疱性皮炎患者治疗的影响[J].国际护理学杂志,2019,38(2):254-256.

[19] 李繁荣,唐如冰,庞春华,等.肿瘤患者失眠评估与护理干预的最佳证据总结[J].护理学杂志,2022,37(2):96-100.

[20] 石赞华,刘燕,龙玉炜.认知行为干预对胶质瘤患者心理弹性和癌症复发恐惧的影响[J].齐鲁护理杂志,2022,28(3):5-8.

[21] 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.

(本文编辑 王菊香)

(上接第24页)

4 小结

疼痛管理方案能有效减轻尿道下裂患儿疼痛程度,提高患儿家属满意度。但本研究的观察时间有限,未进行长期的追踪观察。另外,疼痛是一个多维度的体验,全面的疼痛治疗需要跨学科的团队,本研究纳入的不同学科成员有限,未来将学习更好的经验,建立类似急性疼痛服务(Acute Pain Services, APS)的疼痛管理团队,进一步提高患儿疼痛管理效果。

参考文献:

[1] 谢丽,李虹霖,龚婷,等.尿道下裂手术患儿以家庭为中心的延续护理[J].护理学杂志,2020,35(1):32-34.

[2] 秦丽,徐静.先天性尿道下裂患儿术后疼痛原因分析及护理措施研究[J].检验医学与临床,2014,11(18):2634-2636.

[3] 王赛辉,高海华.ERAS联合个案管理理念在尿道下裂患儿管理中的应用[J].当代护士,2019,26(12):34-37.

[4] 熊琼珍.阴囊纵隔皮瓣修复尿道下裂患儿围术期人性化护理[J].护理学杂志,2016,31(12):30-32.

[5] 康杰,雷佳芳,兰平.激励式干预对尿道下裂儿童术后伤口护理疼痛的影响研究[J].当代护士,2021,28(3):97-100.

[6] 林小燕.氢吗啡酮对小儿尿道下裂修复术后镇痛评分、镇静评分及不良反应的影响研究[J].中外医学研究, 2020,18(33):1-3.

[7] 李淑瑶.引导游戏护理模式对尿道下裂修补术患儿围术期应激反应的影响[J].全科护理,2021,19(28):3979-3982.

[8] 方继红,武凤芹,李镇宇,等.儿童创伤性疼痛链式管理方案的制订及应用[J].中华护理杂志,2020,55(8): 1154-1158.

[9] Vittinghoff M, Lönnqvist P A, Mossetti V, et al. Post-operative pain management in children: guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative)[J]. Paediatr Anaesth, 2018, 28(6):493-506.

[10] Beal J A. Pediatric pain remains undertreated[J]. MCN Am J Matern Child Nurs, 2021, 46(5):300.

[11] Gai N, Naser B, Hanley J, et al. A practical guide to acute pain management in children[J]. J Anesth, 2020, 34(3):421-433.

[12] 沈巧,郑显兰,林紫,等.66家医疗机构儿童疼痛管理现状调查[J].中国护理管理,2019,19(2):187-193.

[13] Dodd M, Janson S, Facione N, et al. Advancing the science of symptom management[J]. J Adv Nurs, 2001, 33(5):668-676.

[14] 邵珍珍,朱琳,唐文娟,等.儿童术后疼痛评估工具研究进展[J].护理学杂志,2021,36(5):102-108.

[15] Baeriswyl C, Delmas P, Cohen C, et al. Symptom management; a nursing theory and its application. The experience of the patient as the focus[J]. Krankenpfl Soins Infirm, 2013, 106(3):8-11, 56-60, 78-82.

[16] 吴冠虹.基于症状管理理论的降温方法对发热影响的基础研究和临床应用[D].福州:福建医科大学,2017.

[17] Friedrichsdorf S J, Goubert L. Pediatric pain treatment and prevention for hospitalized children[J]. Pain Rep, 2019, 5(1):e804.

[18] 左玲,陈文凤.基于症状管理理论的癌症疼痛管理策略在喉癌放疗病人中的应用[J].循证护理,2020,6(6): 577-581.

[19] 余克驰,李宁,袁继炎,等.TIP手术治疗儿童尿道下裂的远期疗效分析[J].临床小儿外科杂志,2020,19(12): 1076-1081.

(本文编辑 钱媛)