

异基因造血干细胞移植治疗慢性活动性 EB 病毒感染患者的护理

徐丽¹, 陈琳¹, 丁迎春²

Chronic active Epstein-Barr virus infection treated by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; nursing care Xu Li, Chen Lin, Ding Yingchun

摘要:目的 总结异基因造血干细胞移植治疗成人慢性活动性 EB 病毒感染的护理经验。方法 回顾性分析 7 例成人慢性活动性 EB 病毒感染患者异基因造血干细胞移植的治疗及护理方法。结果 5 例患者获得完全缓解, 2 例死亡。结论 慢性活动性 EB 病毒感染患者病情严重, 治疗难度大且预后不佳, 异基因造血干细胞移植可改善患者预后。做好患者治疗期间的情绪管理、症状管理及并发症防护是护理的关键。

关键词: EB 病毒感染; 异基因造血干细胞移植; 移植相关血栓性微血管病; 移植抗宿主病; 护理

中图分类号: R473.5 **文献标识码:** B **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.14.028

慢性活动性 EB 病毒感染 (Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection, CAEBV) 是由 EB 病毒持续性感染引起的一种严重的可致死性疾病, 其疾病活动期主要表现为长期或反复发热, 肝功能不良、黄疸及皮疹, 肝脾淋巴结大等传染性单核细胞增多症样表现^[1]。CAEBV 可以转化为自然杀伤 (Natural Killer, NK)/T 细胞淋巴瘤、EBV 相关噬血细胞综合征 (Hemophagocytic Lymphoid Histocytosis, HLH)、白血病等血液恶性疾病^[2]。目前认为, 造血干细胞移植为根治 CAEBV 的手段之一。我院血液内科首次将异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 用于治疗成人 CAEBV 患者, 2018 年 1~12 月共开展 7 例, 护理报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 7 例中, 男 5 例, 女 2 例; 年龄 15~43 岁, 中位年龄 28 岁。外周血全血 EBV DNA 载量为 $(4.28 \times 10^3) \sim (9.66 \times 10^6)$ copy/mL, 中位数为 6.51×10^4 copy/mL。NK 细胞活力 3.27%~26.31%, 均低于正常值。基因检测, 1 例 LYST 及 PRF1 错义突变, 1 例 LYST 基因突变, 1 例 ZAP70、FLT3、CD247 和 TYK2 基因突变, 4 例为阴性。受累器官表现为: 淋巴结、骨髓、肝脏各 4 例, 中枢、脾脏、肺各 1 例。

1.2 治疗方法 2 例为中华骨髓库全相合无关供者 allo-HSCT, 5 例为单倍体造血干细胞移植 (Haplo-SCT), 5 例 Haplo-SCT 中 HLA 5/10 相合 2 例, 6/10 相合 2 例, 7/10 相合 1 例。Haplo-SCT 供者进行骨髓采集+外周血造血干细胞采集, 全相合无关供者进行外周血造血干细胞采集, 采集目标需达到单个核细胞数 (MNC) 计数 $> 5 \times 10^8$ /kg, CD³⁴⁺ 计数达到 $2 \times$

10^8 /kg。7 例患者于 d 1 d 开始回输造血干细胞, 其中 5 例 Haplo-SCT 患者于 d 1 d 先回输自体骨髓血, 于回输外周血造血干细胞, 2 例无关供者 allo-HSCT 患者于 d 2 d 回输外周血造血干细胞, 7 例患者回输 MNC 计数 $(12.18 \sim 22.07) \times 10^8$ /kg, CD³⁴⁺ 计数 $(3.38 \sim 7.56) \times 10^8$ /kg。本组 7 例均采用联合用药预防移植抗宿主病 (GVHD), 环孢素 (CsA) + 甲氨蝶呤 (MTX) + 吗替麦考酚酯 (MMF), 在预处理方案中的后 2~4 d 使用抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 2.5 mg/(kg·d), 持续 8~12 h 静脉滴注。加用激素、抗 CD 25 单抗和 (或) 将 CsA 更换为他克莫司 (FKS06) 治疗 II 度及以上急性移植抗宿主病 (aGVHD)。

1.3 结果 7 例患者白细胞植活时间为 12~21 d, 中位时间 13 d。移植后 1 个月行短串重复序列检测 (STR) 显示完全转变为供者的基因型。追踪随访至 2018 年 12 月, 5 例获得完全缓解 (CR) 2~12 个月, 中位时间为 5.2 个月; 2 例因 GVHD 及感染死亡。7 例患者均在移植后出现程度不等的并发症。其中植入综合征 1 例, 机化性肺炎 1 例, 出血性膀胱炎 1 例, 巨细胞病毒血症 2 例, 肺部感染 3 例, 移植相关血栓性微血管病 (TA-TMA) 3 例, aGVHD 5 例, 慢性移植抗宿主病 (cGVHD) 4 例。其中, aGVHD IV 度 1 例, 累及肝脏及肠道; III 度 1 例, 累及皮肤、肝脏和肠道; II 度 2 例, 累及皮肤和肝脏; I 度 1 例, 累及皮肤; cGVHD 4 例主要累及皮肤、肝脏和肺。

2 护理

2.1 情绪管理 CAEBV 总体转归不良, 在其疾病进展及进行 allo-HSCT 治疗期间均有可能出现严重且致命的并发症, 加上总体的治疗费用高昂和疗效的不确定性都成为 CAEBV 患者焦虑/抑郁等不良情绪的原因。我科高度重视患者的心理状况, 采用焦虑自评量表和抑郁自评量表对患者进行测评。患者入仓时即开始测评, 以后每周测评 1 次, 按评价结果的轻度、中度、重度等级进行系统干预。本组 7 例患者中, 中度焦虑 5 例, 重度焦虑 2 例, 轻度抑郁 4 例, 重

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, yeding2005@163.com

收稿: 2019-01-09; 修回: 2019-03-07

度抑郁 3 例。中、重度抑郁患者申请神经内科医生会诊,予以药物治疗干预,在此基础上,责任护士与心理咨询师共同对患者进行访谈,了解其需求,积极联络其家庭及社会支持系统共同给予支持帮助,满足患者的各种心理需求。7 例患者在治疗期间不良心理状态均得到有效缓解。

2.2 动态监测各项指标 ① EBV 相关淋巴增殖性疾病在 HSCT 后容易出现,且病死率高,患者自身的 EBV 因为预处理方案中的免疫抑制剂可重新激活,供者体内感染的 EBV 也可能在此时活化^[3],因此供者在健康体检时需要提醒医生检测 EBV DNA 载量,预防患者植入后 EBV 的活化。责任护士需了解患者在 HSCT 后 EBV DNA 载量,长期监测 EBV 病毒活动情况,有助于及时治疗及改善预后。② 遵医嘱每日监测血常规,每周监测血生化等指标,发现异常做好交班及医护沟通,并做好早期预防干预。③ 患者出仓后继续规律监测各项血液指标,根据患者情况加做影像学、骨髓穿刺、腰椎穿刺、流式细胞学、液体活检等检查,以了解疾病缓解状态,及时评估移植疗效。

2.3 症状管理 预处理期间使用的细胞毒性药物不可避免地会损伤正常细胞、组织及器官,口腔黏膜炎、肛周感染及恶心呕吐是移植期间常见的症状。移植中及移植后对患者动态评估并积极管理患者各种症状。① 使用 WHO 口腔黏膜炎评估量表进行口腔黏膜炎分级评估,本组 7 例患者中有 3 例出现 II 度口腔黏膜炎,3 例为 III 度,1 例为 IV 度,通过集束化措施落实,7 例患者中除 2 例死亡外,5 例均在出院前全部治愈。② 使用 WHO 肛周感染程度分级评估量表进行评估,指导患者保持良好的卫生习惯,使用柔软厕纸,穿棉质内衣裤,保持大便通畅,腹泻时使用鞣酸软膏、赛肤润、氧化锌等保护肛周皮肤。通过每日的监测管理,根据不同级别予以相应的处理措施及健康教育。7 例中有 3 例出现 II 度肛周感染,其中 2 例伴有外痔感染,在肛周皮肤落实清洁消毒的基础上,使用痔疮膏、痔疮栓涂搽外痔,红肿处使用红霉素软膏、百多邦、美宝、抗菌敷料等处理,肛周感染情况逐渐好转。③ 预处理方案中的细胞毒性药物很多都属于中度、高度催吐风险的药物,采用 WHO 恶心、呕吐分级标准对 7 例患者每班次评估,建立不同级别的药物及环境、饮食和心理干预措施,移植护士充分发挥能动性,将评估结果及时与医生沟通反馈,及时用药处理及干预,患者恶心、呕吐发生率及发生级别得到有效控制。

2.4 预防感染 CAEBV 患者因为 allo-HSCT 的预处理阶段使免疫功能受到抑制,是发生感染的主要原因。① 保证层流病房的洁净,工作人员严格遵守无菌原则。② 患者的饭菜和饮料必须新鲜,煮熟后再经微波炉消毒后食用,不可过烫或过冷,餐具每次也同时消毒。③ 遵医嘱合理使用各种抗生素,监测体温的变

化,及时抽取血培养,每周检测血浆中的巨细胞病毒 DNA(CMV-DNA)和尿 CMV-DNA 快速培养。④ 每周对患者进行鼻前庭、口咽部、肛周、会阴、深静脉置管处的细菌培养,以便及时发现问题,给予必要措施。⑤ 保持层流病房环境安静、舒适、空气新鲜、温度 18~20℃,湿度 60%左右。给予充分的水分以保证呼吸道黏膜湿润。7 例患者均在移植中和移植后出现不同程度的感染,其中有 3 例出现肺部感染、GVHD 等并发症。

2.5 并发症护理

CAEBV 进展快、病死率高,在疾病诊断初期尽早进行 HSCT 是有效的治疗方法。但是 HSCT 也有诸多潜在风险,尤其以器官移植相关并发症的风险为高^[4]。本组 7 例患者在移植后出现程度不等的并发症,尤其以 TA-TMA 及 GVHD 程度最重,与其预后关系密切。

2.5.1 TA-TMA 护理 本组有 3 例患者出现 TA-TMA,时间为移植后 2~11 个月,其中 2 例死亡,1 例治疗后好转。TA-TMA 主要见于 allo-HSCT,由于 HLA 不完全相合,Haplo-SCT 的患者更容易出现,TA-TMA 一般出现在移植后 7~365 d,病死率可高达 80%^[5]。① 迅速减停免疫抑制剂是 TA-TMA 的治疗首选原则^[6]。本组有 3 例出现不同程度的皮肤巩膜黄染,双下肢皮肤淤点淤斑,胆红素升高,乳酸脱氢酶(LDH)升高,Coombs 试验(-),血小板下降,外周血涂片可见红细胞碎片。TA-TMA 确诊后遵医嘱立即停用环孢素及他克莫司,加用抗 CD20 单抗及激素预防 GVHD。CsA 在停止使用 24~48 h 后病情仍未好转者立即进行血浆置换以清除患者体内抗 ADAMTS-13 抗体及 ULVWF 多聚体,输注新鲜冰冻血浆补充患者体内 ADAMTS-13 的不足。3 例出现 TA-TMA 的患者中 1 例因经费原因放弃治疗,2 例使用上述治疗方法,连续进行血浆置换 4 d,其中 1 例获得明显治疗效果。② 由于血小板减少,TA-TMA 患者可出现胃肠道出血,泌尿系统出血,眼底出血,颅内出血等情况。注意观察患者头痛头昏,意识障碍,神志模糊等神经系统异常情况;有无蛋白尿,镜下血尿,甚至急性肾衰竭的情况。严密观察患者发热情况。3 例中有 1 例出现幻觉、胡言乱语、烦躁不安及抽搐,最终因消化道出血及血压下降,抢救无效而死亡。③ 评估 TMA 严重程度的唯一关键指标是 LDH^[7],其数值的高低与患者的溶血程度及临床病程呈正相关^[8]。本组 3 例 TA-TMA 患者均有不同程度的乳酸脱氢酶(LDH)升高,LDH 最高值达到 450 U/L。严密动态监测患者 LDH,根据数值情况随时调整治疗方案并进行风险防范。

2.5.2 GVHD 护理 本组出现 aGVHD 5 例,cGVHD 4 例,均不同程度地累及了皮肤、肝脏、肠道

和肺。①皮疹、瘙痒常常是皮肤 GVHD 时最早出现的症状。在 HSCT 后 1 周左右注意观察患者面部、颈部、耳后、手掌、脚底等部位有无红色皮疹及斑丘疹^[9]。嘱患者勿抓挠,瘙痒严重时给予鱼肝油洗剂和抗过敏膏药涂搽;保持床单元清洁,做好皮肤的清洁消毒。②aGVHD 是肝脏 cGVHD 的独立危险因素^[10], 肝脏 cGVHD 的诊断根据 NIH 专家共识,血清胆红素、碱性磷酸酶(ALP)高于正常上限值 2 倍,天冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转氨酶(ALT)高于正常上限值 2 倍。患者在 HSCT 后如果出现皮肤、巩膜黄染,并伴有食欲不振及恶心等情况及时检测肝功能,并遵医嘱调整用药。③肠道是 GVHD 最容易累及的器官,尤其是一旦出现 IV 级肠道 aGVHD,患者病死率极高。研究结果发现, Bu/Cy 预处理方案与 Haplo-SCT 的肠道 aGVHD 发生有关, Bu 及 Cy 引起患者胃肠道反应及消化道黏膜炎, 细胞因子释放诱发肠道 aGVHD^[11]。本组中有 2 例出现肠道 aGVHD, 1 例移植后 30 d 发生 III 级肠道 aGVHD, 1 例移植后 32 d 发生 IV 级肠道 aGVHD 并于移植后 2.2 个月死亡。2 例患者在移植后 30~32 d 出现水样腹泻, 腹泻量约 1 600~2 500 mL /d, 伴里急后重, 给予抗细菌、病毒、真菌及支持对症处理, 患者症状无缓解并出现腹痛及血便。密切观察患者腹泻的次数及量, 准确记录 24 h 大便总量, 尤其注意大便的颜色及性状, 必要时予以肠镜检查。注意观察患者腹痛情况, 可使用镇痛药物缓解患者疼痛。并注意观察有无肠梗阻的发生及皮肤弹性等情况, 避免患者出现脱水、电解质紊乱及休克情况。准确记录出入水量, 严密监测生命体征, 每日测量体质量, 听诊肠鸣音, 检测大便常规及血电解质的变化^[12]。④骨髓抑制期间感染发生率高, 感染与 GVHD 密切相关。严密监测患者体温及血常规的变化, 及时给予粒细胞集落细胞刺激因子、输血等支持治疗, 落实全环境保护, 做好肠道管理。

3 小结

CAEBV 是极为少见但又可危及生命的疾病, 患者临床表现多样且严重, 尤其是成人型恶化程度较儿童型更为严重^[13]。CAEBV 治疗难度大且预后往往不佳, 常伴有心、肝、肾等多脏器损害, 本组 7 例患者在移植前均有不同程度的器官受累表现。充分认识 CAEBV 的临床特征, 对其早期诊断、及时采用合理治疗与适时选择造血干细胞移植非常重要。allo-HSCT 预处理方案的毒性会导致患者出现不同程度的症状及多脏器功能损害, 术后发生并发症的风险大、危险度高, 因此需在患者病情尚未出现恶性进展时尽早行 allo-HSCT。治疗期间严密观察病情, 动态监测各项医疗及护理指标, 及时判断患者疾病进展及

治疗效果, 并给予更多的心理支持与帮助, 落实心理状态评估及情绪管理措施, 让患者充满信心面对疾病, 帮助其改善预后。

参考文献:

- [1] Cohen J I. Epstein-Barr virus infection[J]. N Engl J Med, 2000,343(7):481-492.
- [2] 卢家桀,徐缓,唐红. 慢性活动性 EB 病毒感染进展为大 B 细胞淋巴瘤 1 例报告[J]. 四川大学学报(医学版), 2014,45(1):163.
- [3] Arai A, Imadome K, Wang L, et al. Recurrence of chronic active Epstein-Barr virus infection from donor cells after achieving complete response through allogeneic bone marrow transplantation[J]. Intern Med, 2012, 51(7): 777-782.
- [4] Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Blood, 2001, 98(2):280-286.
- [5] Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. J Blood Med, 2016, 7:181-186.
- [6] Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease[J]. Bone Marrow Transplant, 2004,30(6):709-715.
- [7] Uderzo C, Fumagalli M, De Lorenzo P, et al. Impact of thrombotic thrombocytopenic purpura on leukemic children undergoing bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2000,26(9):1005-1009.
- [8] 廖艳华,徐金环,关军,等. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病 2 例报道并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2016,22(1):74-76.
- [9] 王晓靖,白海. 1 例 HLA 半相合造血干细胞与 MSC 共移植治疗 SAA 的护理[J]. 护理学杂志, 2008,23(15): 75-76.
- [10] 于迪,韩雅慧,扈臣媛,等. 异基因造血干细胞移植后慢性肝脏移植植物抗宿主病的危险因素及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018,26(4):1174-1179.
- [11] 王晓宁,孙春红,郭彩利,等. 急性白血病半相合外周血造血干细胞移植后发生单纯肠道 aGVHD 的影响因素及治疗转归[J]. 中国实验血液学杂志, 2017,25(3):880-884.
- [12] 徐丽,万滢,张良满. 3 例造血干细胞移植术后并发重度肠道移植植物抗宿主病患者的护理[J]. 护理学杂志, 2007, 22(23):58-59.
- [13] 刘颖,钟册俊,黄亮,等. 成人慢性活动性 EB 病毒感染 2 例报道并文献复习[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016,16 (1):41-44.

(本文编辑 李春华)