

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

阮海涛, 万滢, 徐丽

Nursing care of patients with hematological malignant tumor complicated with severe cytokine release syndrome treated by CAR-T cell therapy

Ruan Haitao, Wan Ying, Xu Li

摘要:目的 总结嵌合抗原受体 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。方法 对 15 例恶性血液肿瘤行嵌合抗原受体 T 细胞治疗并发重度细胞因子释放综合征的患者, 实施积极的病情观察以早期识别、预防感染、症状管理、降低细胞因子治疗的护理、心理护理等措施。结果 14 例患者经治疗护理后细胞因子释放综合征得到有效控制, 1 例因多器官功能衰竭死亡。结论 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治疗难度大, 并发症多, 密切的病情观察和及时护理干预是保证患者治疗顺利进行的关键。

关键词:白血病; 恶性血液肿瘤; 嵌合抗原受体修饰 T 细胞; 免疫治疗; 细胞因子释放综合征; 并发症; 护理

中图分类号:R473.5 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.23.029

嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor-transduced T Cell, CAR-T)治疗是通过基因编辑技术, 对来源于患者自身或同种异体的 T 细胞进行基因修饰, 使其能特异性识别并杀伤肿瘤细胞, 在急性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液肿瘤及部分实体肿瘤中被证实有很好的效果, 被认为是最有前景的肿瘤治疗方法之一^[1]。CAR-T 治疗的开展给恶性血液肿瘤患者带来希望, 同时也给临床护理带来新的挑战。细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)是 CAR-T 治疗最常见的并发症, 由于嵌合抗原受体与相应的肿瘤相关抗原特异性结合, CAR-T 细胞被激活并开始增殖, 引发炎症细胞因子释放, 介导多类免疫反应, 从而引起发热、低血压、呼吸困难、凝血障碍、终末器官障碍等临床表现。研究表明, 在 CAR-T 治疗过程中有超过 50% 的患者出现细胞因子释放综合征^[2], 而重度细胞因子释放综合征可危及患者的生命, 是影响患者预后的重要因素^[3], 也是临床护理的难点。我院血液科 2017 年 1 月至 2018 年 12 月对 15 例 CAR-T 治疗恶性血液肿瘤并发重度细胞因子释放综合征患者进行精心护理, 取得较满意效果, 护理报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 15 例患者中, 男 8 例, 女 7 例; 年龄 10~70 岁, 平均 43.75 岁。弥漫大 B 细胞淋巴瘤 7 例, 急性 B 淋巴细胞性白血病 5 例, 多发性骨髓瘤 1 例, 滤泡淋巴瘤 1 例, 套细胞淋巴瘤 1 例。15 例患者均为复发难治性血液肿瘤, 其中 12 例经过至少 8 个疗程的联合化疗后复发, 3 例经过化疗联合自体造血

干细胞移植后复发。均经过严格评估和医院伦理委员会通过后签署知情同意书入组行 CAR-T 细胞治疗。

1.2 治疗方法 首先采集患者自身或同种异体的外周血单个核细胞后送至实验室分离 T 细胞、体外转染修饰 T 细胞、体外培养扩增细胞, 1~2 周完成 CAR-T 细胞制备。在回输前给予患者非清髓性预处理以减轻肿瘤细胞负荷量, 预处理为 FC 方案(氟达拉滨 25 mg/m², 环磷酰胺 20 mg/kg), 连续使用 3 d。对于肿瘤负荷重的患者加大预处理力度, 本组 2 例加用放疗, 2 例在预处理前增加 1 次降低肿瘤负荷的化疗。预处理结束后休息 1 d 后即开始 CAR-T 细胞回输, 回输剂量为 10⁶~10⁹/kg, 结合患者病情分次、递增输注。

1.3 结果 15 例患者在回输后均出现重度细胞因子释放综合征, 临床表现为发热持续 3 d 以上; 2 种细胞因子水平升高 75 倍以上或 1 种升高至少 250 倍; 存在低血压(至少需要 1 种静脉升压药物治疗)、低血氧(血氧饱和度<0.90)或出现神经系统症状(精神状态改变, 思维迟钝, 癫痫)^[4]。本组患者平均住院时间为 23.2 d, 患者最高体温均超过 39℃, 发热持续时间平均 5.2 d; 6 例出现口腔黏膜炎; 8 例出现低血压; 5 例给予呼吸机辅助通气; 部分患者累及到肝脏、肾脏及胃肠道, 出现肝功能不良、肾功能不全、恶心呕吐腹泻等症状。经治疗护理, 14 例体温、血压、血氧饱和度均恢复至正常范围, 好转出院; 1 例因多器官功能衰竭死亡。

2 护理

2.1 病情观察

2.1.1 确定重点观察人群 研究表明患者的肿瘤负荷越大, CAR-T 治疗后发生细胞因子释放综合征的概率越大, 且细胞因子释放综合征的严重程度也显著

作者单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院内科(湖北 武汉, 430030)

阮海涛, 女, 硕士, 主管护师, 护士长

通信作者: 徐丽, 1012242495@qq.com

收稿: 2019-05-18; 修回: 2019-09-02

高于肿瘤负荷低的患者^[4]。对所有行 CAR-T 治疗的患者,护理人员参与患者治疗方案的讨论,知晓患者肿瘤负荷情况,对肿瘤负荷重者在其入组时即将该患者确定为高危患者,每日交班进行重点观察。

2.1.2 观察内容 在细胞回输后立即给予心电图监测,加强巡视,以早期识别细胞因子释放综合征的发生。严密监测患者的生命体征,1次/2h。血清白介素6(IL-6)超过30 pg/mL是出现3级以上神经不良反应独立的预测指标,重度细胞因子释放综合征患者C反应蛋白(CRP)水平平均超过200 mg/L,而CAR-T回输后1个月内血清CRP、IL-6、铁蛋白的峰值水平与严重细胞因子释放综合征的发生呈正相关^[5],因此血清CRP、IL-6、铁蛋白水平可以帮助医护人员预测重度细胞因子释放综合征的发生。本组患者在回输前常规检测血清CRP、IL-6、铁蛋白等指标,CRP峰值平均152 mg/L,IL-6峰值平均3 042.8 pg/mL,铁蛋白峰值平均14 389.6 μg/L。回输后每日至少检测1次,及时预测重度细胞因子释放综合征的发生。护理人员每日查看患者的血清CRP、IL-6、铁蛋白等检测结果并记录,一旦确诊,立即动态监测生命体征、细胞因子、CRP、铁蛋白水平等变化情况,及时配合医生处理,关注治疗效果。经治疗后患者血清CRP、IL-6、铁蛋白水平均可回到CAR-T治疗前水平。

2.2 预防感染 ①给予保护性隔离,将患者安置于百级层流仓或层流床内;严格执行探视管理制度,限制探视人员;做好病房的消毒隔离,每日使用500 mg/L的84消毒液擦拭床单元及地面2次。重度细胞因子释放综合征患者则移至重症监护病房,以方便病情观察和快速处理。②遵医嘱合理使用抗生素,体温>38℃时留取患者血培养标本,遵医嘱不定期多次多部位采样(24 h不超过3次),血培养阴性者继续采样送检。③口腔黏膜保护和肛周皮肤护理。将降低化疗性口腔黏膜炎及肛周黏膜炎发生率作为专科护理质量指标每日监测,并制定口腔肛周黏膜炎标准化护理流程。每日测量患者口腔pH值,根据pH值选择漱口水;每日查看患者口腔黏膜情况,及时发现口腔溃疡的发生;指导患者三餐前后漱口,保持口腔的清洁湿润,采用复方硼酸溶液预防细菌感染,1%~4%碳酸氢钠溶液预防真菌感染,0.5%甲硝唑溶液预防厌氧菌感染,甲酰四氢叶酸钙稀释液预防MTX引起的口腔黏膜炎。一旦口腔出现疼痛即加用利多卡因漱口水,疼痛严重者给予药物镇痛。指导患者保持大便通畅,便后清洗肛周,腹泻时使用鞣酸软膏或氧化锌保护肛周皮肤。本组6例发生口腔黏膜炎,其中Ⅱ度4例,Ⅲ度1例,Ⅳ度1例;发生Ⅱ度肛周黏膜炎2例。2例Ⅱ度肛周黏膜炎患者均采用肛周常规清洗消毒,破溃处涂抹美宝或者康复新液外敷,痔处使用痔疮膏外涂治疗。经治疗护理后患者口腔肛周黏膜

炎均在出院前治愈。

2.3 症状管理

2.3.1 发热 15例患者均在回输CAR-T后0~3 d出现发热,多为高热,且持续时间长,最长的持续高热15 d。密切监测患者体温变化,积极配合医生给予退热处理。一般给予物理降温,如患者体温持续超过40℃,给予大动脉冰敷或者冰毯降温^[6]。7例患者给予冰毯治疗,使用冰毯降温需关注患者主观感受,冰毯初始温度设置为36~37℃,根据患者体温变化每隔1小时下调冰毯温度1℃,防止冻伤,1例患者因不能耐受冰毯而终止使用。慎用糖皮质激素、非甾体消炎药及哌替啶,患者肝功能正常者可给予对乙酰氨基酚口服。保证患者营养摄入,饮食新鲜洁净,餐具每次消毒后使用,避免进食生冷食品;鼓励患者经口进食,不能经口进食者给予静脉补液以维持水电解质平衡;及时处理口腔黏膜炎、恶心呕吐等影响进食的症状,床边常备饮食以保证患者有食欲时能随时进食。本组患者经积极降温处理后体温均降至正常。

2.3.2 低血压 每4小时监测血压1次,如患者同时出现高热及心动过速,则高度警惕低血压发生,改为每2小时监测1次。本组15例患者出现低血压8例,使用至少1种静脉升压药者6例。一旦患者出现低血压,立即指导患者卧床休息,床上大小便;对拟行CAR-T治疗的患者在治疗前给予中心静脉置管,以保证快速补充血容量;在患者退热期注意出汗情况,及时补充电解质,防止低血容量性休克;遵医嘱给予静脉升压药。去甲肾上腺素为低血压的一线治疗方案,单药使用剂量应超过20 μg/min,监测用药效果;补液超过1 L的患者需要监测心脏毒性。本组低血压患者在治疗后血压恢复到正常水平,无心脏毒性发生。

2.3.3 低血氧 保持患者呼吸道通畅,保证血氧饱和度在0.90以上。轻度缺氧患者给予鼻导管吸氧,2~3 L/min;中度缺氧患者给予面罩吸氧6~8 L/min;给氧效果不佳者根据患者病情给予呼吸机辅助呼吸。本组1例患者给予双正压呼吸机面罩辅助呼吸,1例给予气管插管及呼吸机辅助通气。给予患者头胸部抬高30~45°,床边备吸引器。每日使用有消毒作用的口腔含漱液进行口腔护理,每6~8小时1次,及时清除口腔分泌物。使用面罩的患者在面部受压处给予减压贴保护皮肤;气管插管的患者注意导管固定,防止意外拔管。根据患者氧饱和度情况调整呼吸机参数,监测患者氧合情况,保证最佳用氧效果。本例患者在使用呼吸机5 d后成功脱机并拔除气管插管,但因病情突然恶化,出现多器官衰竭死亡。

2.4 降低细胞因子水平治疗的护理

2.4.1 糖皮质激素 糖皮质激素可有效降低细胞因子水平,迅速控制患者临床症状,对于重度细胞因子释放综合征患者可酌情使用。由于糖皮质激素为免

疫抑制药物,在降低细胞因子水平的同时也会大幅降低 CAR-T 数量,从而减弱治疗效果^[7]。故医生开具此类医嘱时,护士需谨慎,确认无误方可执行。本组 15 例患者均给予甲泼尼龙(1~2 mg/kg,12 h 1 次)或地塞米松(10 mg,6 h 1 次)静脉注射,严格遵医嘱按时按量给药,不随意更改剂量,关注患者血糖、夜间睡眠等情况,给予对症处理。

2.4.2 细胞因子拮抗剂 抗 IL-6 受体单克隆药物托珠单抗不但可以有效缓解患者临床症状,而且不会抑制 CAR-T 增殖或降低其抗肿瘤活性,因此被推荐为严重细胞因子释放综合征的一线用药^[8]。本组 3 例使用托珠单抗,使用剂量为 4~8 mg/kg。托珠单抗溶液呈澄清半透明状,2~8℃ 冰箱冷藏保存,配制前检查药液是否含有颗粒物或颜色改变;用 0.9% 氯化钠注射液混匀,小心倒置以免产生气泡;现配现用;输注期间观察患者是否有高血压的发生,输注完毕观察患者头痛、皮疹、过敏反应,一旦出现异常,立即配合医生处理。3 例患者均无不良反应发生。

2.4.3 血浆置换/连续床旁血液滤过(CRRT) 本组 6 例患者采用血浆置换术或 CRRT,4 例联合使用。血浆置换联合 CRRT 治疗可以清除体内各种细胞因子及炎性介质,有效抑制炎症因子风暴,明显改善患者临床症状,维护心、肝、肾等重要器官功能,改善危重患者的预后^[9]。治疗前嘱患者进食,防止治疗过程中发生低血糖,备好急救物品及药品;治疗过程中严密监测患者生命体征及意识,观察有无过敏反应、低血压、感染、出血、低血钙等并发症;治疗结束后卧床休息,保持置管处敷料干燥无渗血红肿,及时拔除置管,防止导管相关性感染及导管非计划拔管,准确记录患者 24 h 出入量。6 例患者除 1 例死亡外,其余均在出院前成功拔除置管。

2.5 心理护理 本组患者均为复发难治血液肿瘤,14 例患者为辗转多家医院求治而来,9 例病情反复持续 1 年以上。对于这些患者,CAR-T 治疗为最后的救治方案,故患者对治疗效果期望较大^[10]。但是该治疗效果因人而异,且重度细胞因子释放综合征的发生又增加了治疗风险,因此患者及家属的心理护理尤为重要^[11]。对所有患者治疗前采用医院焦虑抑郁量表评估患者心理状况,15 例患者中明显焦虑抑郁 9 例(焦虑均分 13.5 分,抑郁均分 12.8 分),临界焦虑抑郁 3 例(焦虑均分 9.4 分,抑郁均分 8.9 分)。对心理筛查阳性的患者采用以下护理措施:①护士交班本及护士站白板每日标注阳性患者,医护人员人人知晓并加以关注。②病区成立人文关怀小组,组员具有心理咨询资格,掌握心理疏导技能。③由人文小组成员每周给予一对一心理疏导 1 次,了解患者的心理状况,教会其放松技巧和使用音乐疗法、冥想技巧等。

④每 2 周与家属沟通 1 次,交流患者心理状况,取得患者家属的配合,增强患者社会支持力度。⑤每月举办同伴教育 1 次,成立病区志愿者小分队,由 CAR-T 治疗的患者及家属自愿参与,通过演讲及床边指导的形式指导患者以积极的心态应对疾病,提高治疗信心。通过以上措施,患者焦虑抑郁状况明显好转。

3 小结

CAR-T 治疗为恶性血液肿瘤患者带来希望,但其并发的重度细胞因子释放综合征是临床护理难题。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。

参考文献:

- [1] Turtle C J, Hay K A, Hanafi L A, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib[J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (26):3010-3020.
- [2] 江慧雯,梅恒,胡豫. 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.
- [3] Whilding L M, Maher J. CAR-T cell immunotherapy: the path from the by road to the freeway[J]. Mol Oncol, 2015, 9(10):1994-2018.
- [4] Davila M L, Rivier E I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR-T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224):224-225.
- [5] Maude S L, Frey N, Shaw P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16):1507-1517.
- [6] 李丽娜,万滢. 嵌合抗原受体修饰 T 细胞免疫疗法治疗 B 细胞恶性肿瘤患者的护理[J]. 中华护理杂志, 2017, 52 (3):297-299.
- [7] Neelapu S S, Tummala S, Kebriae I P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. Clin Oncol, 2017, 15(1):47-62.
- [8] Maude S L, Teachey D T, Porter D L. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2015, 125 (26): 4017-4023.
- [9] 王金龙,黎维芳,叶八宁,等. 血浆置换联合 CRRT 在 1 例人感染 H7N9 禽流感重症患者成功救治中的应用[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(5):824-826.
- [10] 张佳思,阮潜瑛,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.
- [11] 徐丽,唐叶丹,陈琳,等. 造血干细胞移植联合 CAR-T 治疗复发难治 B 细胞肿瘤患者并发症的护理[J]. 护理学杂志, 2018, 33(17):32-34.
- [12] 张佳思,黎宁,阮潜瑛,等. 嵌合性抗原受体 T 细胞治疗血液肿瘤患者规范化护理体系的构建[J]. 解放军护理杂志, 2018, 35(22):1-6.

(本文编辑 丁迎春)