

# 改良环磷酰胺单倍体造血干细胞移植治疗原发性再生障碍性贫血患者的护理

徐丽<sup>1</sup>, 万滢<sup>1</sup>, 陈芳媛<sup>1</sup>, 陈琳<sup>1</sup>, 丁迎春<sup>2</sup>

**Nursing care of patients with primary aplastic anemia treated by modified cyclophosphamide haploid hematopoietic stem cell transplantation** Xu Li, Wan Ying, Chen Fangyuan, Chen Lin, Ding Yingchun

**摘要:**目的 总结改良环磷酰胺单倍体造血干细胞移植治疗原发性再生障碍性贫血患者的护理经验。方法 对 27 例原发性再生障碍性贫血患者实施改良环磷酰胺单倍体造血干细胞移植治疗,移植前做好预处理相关毒性预防护理,移植后注重细胞因子水平监测及对皮肤、肝脏和胃肠道等受累器官的观察及护理。**结果** 随访 347(39,678)d,27 例均存活,无失败生存率 96.30%。其中,急性移植物抗宿主病 13 例(I 级 6 例,II 级 5 例,III 级 1 例,IV 级 1 例);慢性移植物抗宿主病 3 例。**结论** 改良环磷酰胺进行单倍体造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血,患者存活时间延长,并发症减少;护理人员积极预防和处置预处理相关毒性及移植物抗宿主病等并发症是护理的重点。

**关键词:**再生障碍性贫血; 干细胞移植; 环磷酰胺; 单倍体; 预处理; 移植物抗宿主病; 护理

**中图分类号:**R473.5 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2021.16.019

再生障碍性贫血为常见的造血系统疾病,异基因造血干细胞移植是首选治疗方法。随着移植方案改进及供者筛选技术提高,单倍体造血干细胞移植(Haploid Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Haplo-SCT)在没有匹配同胞供体情况下成为患者的另一种选择,其安全性及疗效逐渐稳定<sup>[1-3]</sup>。但是植入排斥及移植物抗宿主病(Graft Versus Host Disease, GVHD)仍然是存在的问题<sup>[4]</sup>。本科室将马利兰为基础的改良环磷酰胺策略应用于再生障碍性贫血 Haplo-SCT 患者,2018 年 10 月至 2020 年 7 月共治疗 27 例,护理总结如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 27 例患者中,男 17 例,女 10 例;年龄 5~52 岁,中位年龄 25 岁。重型再生障碍性贫血(SAA)19 例,输血依赖的非重型再生障碍性贫血(NSAA)8 例。供者男 25 例,女 2 例;人类白细胞抗原(HLA)配型,5/10 相合 22 例,6/10 相合 4 例,8/10 相合 1 例;血型相合 12 例,不相合 15 例;供者特异性 HLA 抗体(Donor-specific HLA Antibody, DSA)阴性 18 例,阳性 2 例,未检测 7 例。

**1.2 治疗方法** ①改良预处理方案。-11 d 至 -8 d 静脉注射猪抗淋巴细胞球蛋白(Antilymphocyte Globulin, ALG)90 mg/kg 或抗胸腺细胞球蛋白(Antithymocyte Globulin, ATG)6 mg/kg, -9 d 至 -8 d 静脉注射低剂量环磷酰胺 14.5 mg/kg, -7 d 至 -3 d 静脉注射氟达拉滨 30 mg/m<sup>2</sup>, -4 d 至 -3 d 静脉注射马利兰 3.2 mg/kg。②干细胞动员、采集、回输。

供者皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子(10 μg/kg)常规动员 5 d。于 01 d 采集并回输骨髓造血干细胞,02 d 采集并回输外周造血干细胞。27 例患者中单独回输外周造血干细胞 3 例,回输外周造血干细胞+骨髓造血干细胞 24 例。27 例患者回输 CD34<sup>+</sup> 5.49(1.1~13.48)×10<sup>8</sup>/kg。③GVHD 预防及治疗。从 +3 d 到 +4 d 给予大剂量 Cy 诱导免疫耐受,剂量为 50 mg/kg,从 +1 d 开始口服他克莫司(FK506)和霉酚酸酯(MMF)预防 GVHD。

**1.3 结果** ①植活及缓解。26 例受者在 Haplo-SCT 后 28 d 内成功植入。中性粒细胞植入时间 13.0(12.4,13.6)d,血小板植入时间 13(11.8,14.1)d。随访 347(39,678)d,除 1 例移植失败外,26 例移植成功,无失败生存率 96.30%,GVHD 无复发生存率 88.89%。②移植相关毒性反应及并发症。27 例患者中出现化疗性恶心呕吐 7 例(25.9%),出血性膀胱炎 7 例(25.93%),口腔黏膜炎 8 例(29.63%),中枢神经反应 1 例(3.70%)。12 例(44.44%)出现各种感染,感染部位为上呼吸道、血流及胃肠道。巨细胞病毒和 EB 病毒的再激活率分别为 53.54% 和 41.57%。急性移植物抗宿主病(aGVHD)累计发生 13 例(I 级 6 例,II 级 5 例,III 级 1 例,IV 级 1 例),慢性移植物抗宿主病(cGVHD)累计发生 3 例,主要累及皮肤、肝脏及胃肠道等器官。

## 2 护理

### 2.1 预处理毒性的预防护理

**2.1.1 口腔黏膜炎** 本组 8 例出现 II~III 级口腔黏膜炎,持续时间在预处理开始后 14~20 d。患者口腔出现多个 ≥1.0 cm 的溃疡,伴有疼痛,仅能进食流质饮食。使用 WHO 口腔黏膜炎评估量表从预处理开始每日评估。预处理期间使用冰盐水漱口,每日落实口腔分级评估及口腔 pH 值监测。对 6 例 II 级口腔

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:2021-03-04;修回:2021-05-27

黏膜炎患者,在落实刷牙、漱口等基本口腔护理的同时,根据患者口腔 pH 值及溃疡面细菌培养结果选择适宜的漱口水,并给予镇痛漱口水及芬太尼贴片等镇痛处理。对 2 例Ⅲ级口腔黏膜炎患者增强镇痛及营养支持,请营养科会诊并制订患者肠内营养计划,以提高患者免疫力促进溃疡创面愈合。8 例患者口腔黏膜炎均在出仓前治愈。

**2.1.2 化疗性恶心呕吐** 本研究预处理方案中的细胞毒性药物为中高度催吐风险的药物,预处理过程中 7 例患者出现Ⅲ~Ⅳ级化疗性恶心呕吐,主要表现为频繁恶心呕吐、食欲不振、头晕眼花及疲乏虚弱等症状。使用 WHO 恶心/呕吐分级标准对 7 例患者进行动态评估,根据评估结果采用 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂联合地塞米松进行预防治疗,焦虑患者加用奥氮平口服。5 例Ⅲ级化疗性恶心呕吐的患者,与患者和家属共同制订饮食计划,给予清淡易消化的高蛋白、高维生素的流质或半流质饮食;少食含色氨酸丰富的食物,如香蕉、核桃和茄子;呕吐频繁时,禁饮食 4~8 h,必要时延长至 24 h 再缓慢进流质饮食。2 例Ⅳ级化疗性恶心呕吐患者,在呕吐严重时给予肠外营养支持,并将口服用药改为静脉用药或肌内注射,遵医嘱将多种镇吐药物联合使用。经处置后 7 例患者恶心呕吐症状控制,能配合完成预处理治疗。

**2.1.3 出血性膀胱炎** 本组 7 例患者出现出血性膀胱炎,持续时间均在预处理期间及其后 72 h 内,主要表现为膀胱刺激征、肉眼血尿等。责任护士密切观察患者尿 pH 值、尿量、尿液颜色、排尿次数及间隔时间,每日水化量 2 000~3 000 mL,24 h 静脉匀速输入液体,遵医嘱间隔输入碳酸氢钠碱化尿液,准确记录 24 h 出入水量。并同时关注患者的排尿疼痛评分及疼痛性质,遵医嘱进行镇痛处理,保持患者的舒适感。

**2.1.4 ATG/ALG 血清病** 输入 ATG/ALG 前遵医嘱予以抗过敏药物,静脉输入时使用 0.2 μm 的过滤器,并全过程密切监测患者生命体征及询问主诉。本组 5 例患者在预处理期间出现 ATG/ALG 血清病,持续时间 72~96 h。主要表现为发热,体温最高达 40.0℃,伴颜面部及背腹部皮肤红色皮疹,瘙痒明显,予以地塞米松、10%葡萄糖酸钙、西替利嗪及苯海拉明等药物治疗,局部皮疹处予以温水擦洗及抗过敏药膏涂擦,使用冰枕进行物理降温处理,严密监测生命体征变化,经过积极处理 5 例患者症状好转。

## 2.2 GVHD 的预防护理

本组 27 例患者中有 16 例出现 GVHD,其中, aGVHD 13 例(Ⅰ级 6 例,Ⅱ级 5 例,Ⅲ级 1 例,Ⅳ级 1 例), cGVHD 3 例,主要累及皮肤、肝脏及胃肠道等器官。

**2.2.1 GVHD 预防** ①GVHD 患者易发生各种严重感染,护理人员注意感染的监测和预防,落实全环境保护,严密监测体温变化,及时进行各项检验标本

的采集,警惕患者发生真菌感染、巨细胞病毒感染及 EB 病毒感染等情况<sup>[5]</sup>。②GVHD 的发生不仅严重损害患者的身体功能状况,也会导致患者心理上出现更为严重的焦虑和抑郁<sup>[6]</sup>。因此,需重视 GVHD 患者的辅助和支持管理,关注患者心理状态,及时做好预防指导及健康教育,加强营养,促进患者移植后身体、心理及社会功能重建。我科采用心情温度计简式健康量表(BSRS-5)对移植患者进行测评及干预。本组 27 例患者中,心理适应状况良好(0~5 分)20 例(74.07%),轻度情绪困扰(6~9 分)6 例(22.22%),中度情绪困扰(10~14 分)1 例(3.70%)。针对测评结果落实患者个体化综合心理干预措施,重视支持系统的寻求与帮助,1 例患者申请神经内科医生会诊,并予以药物干预治疗,27 例患者在治疗期间无自杀/自伤意外发生,均顺利完成移植计划。

## 2.2.2 GVHD 护理

**2.2.2.1 细胞因子水平监测** 本组 27 例患者均在干细胞回输后 2~16 d 出现不同程度的 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6 及 IL-10 等细胞因子水平及 C 反应蛋白升高,其中以 IL-2 及 C 反应蛋白升高尤为显著。①正确采集血标本,动态掌握检验结果,识别细胞因子风暴的发生及程度,采集标本主要包括血常规、生化全套、凝血功能、炎性细胞因子水平、C 反应蛋白及铁蛋白等。②细胞因子分泌失衡是造成 aGVHD 的主要原因,因此在造血干细胞回输后,需密切关注患者有无斑丘疹、腹痛与腹泻、血清胆红素浓度上升等情况,早期识别 aGVHD 的发生。③监测患者体温、脉搏、呼吸、血压及神志情况,注意患者有无发热、疲劳、肌痛及恶心不适,发热时需要留取的标本包括 C 反应蛋白、降钙素原、铁蛋白、细胞因子及血培养等,并注意与感染性发热及药物热相鉴别。

### 2.2.2.2 受累器官的管理

**2.2.2.2.1 皮肤受累的管理** ①注意观察患者头颈部、面部、耳后及肩部皮肤斑丘疹情况,特别是手掌和足底<sup>[7]</sup>。②协助医生做好鉴别诊断,做好与预处理毒性导致的皮疹、药物疹或感染性皮疹等进行鉴别<sup>[7]</sup>,必要时可以配合医生进行皮肤活检以鉴别诊断。③遵医嘱予以糖皮质激素治疗,激素开始治疗后每天评估皮疹消退情况,及时识别糖皮质激素治疗无效的患者。④局部予以鱼肝油洗剂和抗过敏膏药涂擦,以缓解症状及减少渗出。嘱患者勿抓挠,做好皮肤的清洁消毒,出现皮损时落实无菌换药,保持床单元清洁。本组 11 例患者在 Haplo-SCT 后 1 周出现 1~2 级皮疹,经过处理后皮疹均消退。其中 1 例Ⅲ度皮肤 aGVHD 患者出现面部及躯干的皮疹,为紫癜型,给予激素冲击治疗不敏感,加用舒莱和卢可替尼,每班次观察患者皮肤颜色、湿度、温度,注意有无水疱、渗出和水肿,特别注意观察皮肤受压部位的情况,严格落实皮肤的无菌护理,着柔软的无菌衣裤,每日更换

无菌床单,局部皮肤予以维生素 E 霜涂擦。经过上述处理,11 例患者的皮疹逐渐控制并好转。

**2.2.2.2.2 肝脏受累的管理** ①Haplo-SCT 后注意观察患者皮肤、巩膜有无黄染,有无食欲不振、恶心等情况,需及时提醒医生监测肝脏酶谱及有无高胆红素血症<sup>[8]</sup>。②遵医嘱使用糖皮质激素,注意观察患者有无激素耐药,必要时使用单克隆抗体、芦可替尼及间充质干细胞输注等治疗,并注意观察治疗效果及血液学毒性和增加感染风险。本组 1 例Ⅳ级肝脏受累 aGVHD 患者给予输注脐带血间充质干细胞 100 mL,使用人源 CD25 单抗联合激素进行治疗;1 例Ⅲ级肝脏受累 aGVHD 患者将口服环孢素 A 改为他克莫司,并加用卢克替尼,增强护肝药物及保护性隔离措施,2 例患者均取得较好的治疗效果。③做好患者症状体征及检验结果的观察,并与药物性肝损伤、预处理相关毒性及肝窦阻塞综合征等鉴别,同时注意慎用影响肝功能的药物,加强药物不良反应的观察。

**2.2.2.2.3 胃肠道受累的管理** ①本研究的预处理方案以 Bu/Cy 为基础,与肠道 aGVHD 发生有关<sup>[9]</sup>,因此在结束预处理及干细胞回输后,需注意观察患者有无厌食、恶心呕吐、腹痛、水样腹泻、便血及肠梗阻情况。②患者腹泻、腹痛等症状严重时,根据病情需要减少或停止经口摄入,进行部分或全部胃肠外营养,保持水电解质及酸碱平衡,准确记录出入水量,每日测量体质量,听诊肠鸣音,便血时加强输血、扩容等支持治疗。③患者出现腹泻时,密切观察患者腹泻的次数及量,大便颜色及性状,准确记录 24 h 大便总量,必要时进行肠镜检查。同时应注意与其他引起腹泻的原因相鉴别,包括艰难梭菌、巨细胞病毒或轮状病毒等感染引起的腹泻、药物不良反应及预处理毒性等<sup>[7]</sup>。本组 1 例Ⅲ级肠道 aGVHD 患者在干细胞回输后 30 d 出现腹泻,为水样便,腹泻量 1 500~2 000 mL/d,伴腹痛及里急后重,给予糖皮质激素 2 mg/(kg·d),分 2 次静脉注射,输入脐带血间充质干细胞,进行镇痛、静脉高营养及支持对症等处理,患者症状得到控制并逐渐好转。

**2.2.3 病毒再活化的护理** 本组 27 例患者在移植后免疫功能低下时出现巨细胞病毒和 EB 病毒的再次激活,激活率分别为 53.54% 和 41.57%,因此在移植后定期监测血液中病毒水平并积极做好防治病毒感染的策略十分必要。①原发性病毒感染来自院内,严格好移植病房的感染监控以减少院内病毒传播,保持室温 18~20℃,湿度 60% 左右,严格消毒隔离措施。②重点关注患者外周 CMV-DNA 拷贝数、血常规及尿 CMV 快速培养,观察有无血尿情况<sup>[10]</sup>,一旦出现阳性结果遵医嘱使用更昔洛韦和膦甲酸钠等药物治疗 3~4 周,用药期间严密观察药物的不良反应,如患者骨髓抑制情

况,动态监测白细胞及血小板的数值波动。同时注意观察有无干咳、发热、腹痛、呕吐及腹泻症状,避免出现 CMV 肺炎和胃肠炎。④每周监测 EBV-DNA 的载负荷情况,对高危患者密切观察 EBV 相关性疾病的症状与体征,如发热、淋巴肿大等。本组患者均未进展为 CMV 病和淋巴系统增殖性疾病。

### 3 小结

临床护士需要了解患者进行 Haplo-SCT 前的体内细胞因子水平,当患者在回输造血干细胞后应动态监测细胞因子,同时密切观察体温变化,并注意有无皮疹、黄疸、食欲不振及腹痛腹泻等情况,以便及早识别 aGVHD 的发生并及时处理。熟悉改良预处理方案的作用及不良反应,掌握移植后 GVHD 等主要并发症的观察重点,有的放矢地做好心理支持及皮肤、肝脏及肠道等不同受累器官的管理。

#### 参考文献:

- [1] 郭智,陈惠仁,何学鹏,等.单倍型异基因造血干细胞移植治疗儿童难治性或复发白血病 30 例[J].中华器官移植杂志,2013,34(1):33-36.
- [2] 郭智,陈惠仁,刘晓东,等.单倍型异基因造血干细胞移植治疗儿童重型再生障碍性贫血[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(15):1145-1148.
- [3] Im H J, Koh K N, Seo J J. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia[J]. Korean J Pediatr, 2015,58(6):199-205.
- [4] Lee Y H, Kim J Y, Choi B O, et al. Total lymphoid irradiation based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in severe aplastic anemia[J]. Radiat Oncol J, 2012,30(4):165-172.
- [5] 黄晓军.实用造血干细胞移植[M].北京:人民卫生出版社,2019:246-275.
- [6] 梁永春,朱霞明,王海芳,等.造血重建对异基因造血干细胞移植患者早期生活质量的影响[J].护理学杂志,2018,33(3):28-30.
- [7] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组.中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)—急性移植物抗宿主病(2020 年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(7):529-536.
- [8] 莫晓冬,许兰平,刘开彦,等.肝酶学改变与急性移植物抗宿主病严重程度的相关性研究[J].中华血液学杂志,2009,30(12):816-820.
- [9] 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.
- [10] 潘小容,莫霖,黄先巧,等.造血干细胞移植并发出血性膀胱炎危险因素 Meta 分析[J].护理学杂志,2018,33(19):89-94.

(本文编辑 李春华)