

复发难治性淋巴细胞白血病 CAR-T 治疗中出凝血功能障碍的护理

柯莎, 方云, 张伟伟, 寇海明, 都孟仪, 李维

Nursing care of patients developing coagulation disorders during Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia Ke Sha, Fang Yun, Zhang Weiwei, Kou Haiming, Du Mengyi, Li Wei

摘要:对 85 例复发/难治急性 B 淋巴细胞白血病患者采用 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗,75 例患者回输后第 28 天达到完全缓解。其中 42 例实验室检测出现凝血指标异常,经加强评估预防、止血处理、药物治疗及健康教育,40 例患者凝血功能恢复正常。提示凝血功能障碍是 CAR-T 治疗的严重并发症之一,及时进行护理评估,医护协同治疗可降低出血风险,提高 CAR-T 治疗成功率。

关键词:急性淋巴细胞白血病; 嵌合抗原受体 T 细胞治疗; 凝血功能障碍; 出血; 护理

中图分类号:R473.5 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2022.08.029

白血病在导致儿童及 35 岁以下成年人死亡的恶性肿瘤中排首位,尽管诊治技术不断提高,但以化疗和造血干细胞移植为主的治疗方案对复发难治性急性白血病效果仍不佳,在 B 淋巴细胞白血病患者中,约 65% 的成年人和 20% 的儿童疾病复发,复发难治的患者预后差,生存期明显缩短^[1]。随着嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T cell,CAR-T)技术的成熟,显著改善了血液肿瘤治疗的困境^[2]。CAR-T 疗法是通过来源于患者自身的 T 细胞进行基因修饰后得到 CAR-T,然后在体外培养、增殖,再回输到患者体内,特异性识别并杀灭肿瘤细胞的一种新型免疫细胞靶向疗法^[3]。CAR-T 疗法作为一项新型治疗技术,较以往治疗风险更高、并发症相对更多,临床应用中并发症护理问题十分突出。我院自 2015 年开展 CAR-T 治疗,在护理过程中发现,除指南中常见的细胞因子释放综合征、CAR-T 细胞相关性脑病综合征、感染等并发症外^[4-5],还常伴随凝血异常表现,甚至威胁患者生命,亟需引起重视。现将凝血功能障碍的护理总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2015 年 12 月至 2021 年 3 月我科对 85 例复发/难治 B 淋巴细胞白血病患者采用 CAR-T 治疗,男 53 例,女 32 例;年龄 14~65(32.2±10.1)岁。其中 12 例伴费城染色体阳性,15 例为造血干细胞移植后复发。所有患者经过严格筛选,签署知情同意书并通过医院伦理委员会批准接受 CAR-T 治疗。

1.2 治疗方法 采集患者自体或同种异体外周血单个核细胞,经实验室分离、转染修饰、扩增等步骤,1~2 周完成 CAR-T 制备。所有患者在回输前接受相同的淋巴耗竭方案:环磷酰胺 250 mg/m²,氟达拉滨 25 mg/m²,d5~d3。21 例患者回输剂量为 2×10⁶/kg,

64 例患者回输剂量为 4×10⁶/kg。回输后第 7、14、28 天流式细胞术检测骨髓中白血病细胞百分比确定残留病灶,评估 CAR-T 疗效。细胞回输后第 3 天开始隔日检测凝血功能,对 WHO 出血评分分级(0=无出血,1=有出血点,2=轻度失血,3=重度失血,4=影响生命体征的大量失血)>1 分的患者每日检测凝血功能直至恢复正常。

1.3 结果 75 例患者在 CAR-T 回输后第 28 天达到完全缓解。治疗过程中,80 例发生细胞因子释放综合征,其中 51 例为轻度(≤2 级),29 例为重度(≥3 级)。42 例实验室检测出凝血指标异常,中位时间为 3~10 d,凝血指标异常患者均及时给予评估预防、出血护理、药物治疗及宣教。在密切监测中,12 例患者未出现 WHO 出血评分>1 分的出血征象,30 例出现>1 分出血征象,中位时间为 5~14 d,晚于实验室指标出现异常时间。42 例患者的出血表现为:躯干或四肢瘀斑 28 例,口腔黏膜/牙龈出血 15 例,球结膜出血 12 例,鼻黏膜出血 10 例,血尿 5 例,血便 4 例,颅内出血 2 例。给予血小板输注 38 例,红细胞输注 25 例,新鲜血浆输注 21 例,冷沉淀输注 16 例,纤维蛋白原输注 11 例,升血小板药物 40 例,止血药物 42 例。40 例患者凝血功能障碍在 CAR-T 治疗后 28 d 内恢复正常,2 例重度凝血功能障碍持续到出院前。

2 护理

2.1 出血评估及预防 CAR-T 回输体内后识别抗原阳性的靶细胞过程中导致 T 细胞大量活化、增殖及杀伤靶细胞,释放大量细胞因子,可引起寒战、头痛、恶心、发热等一系列临床症状,同时 IL-6 等细胞因子可直接损伤血管内皮、肝脏等器官,导致机体血栓与止血失衡,从而引起凝血功能障碍,出现皮肤黏膜及脏器出血风险^[6-8]。在护理实践中发现,本组 29 例并发重度细胞因子释放综合征患者均实验室检测出凝血指标异常,而 51 例轻度患者仅 16 例(31.4%)出现凝血指标异常,提示凝血功能障碍与细胞因子释放综合征分级有密切联系,凝血护理需结合细胞

作者单位:华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(湖北 武汉,430022)

柯莎:女,本科,护师

通信作者:李维,lwxhxyk@126.com

收稿:2021-10-19;修回:2021-12-25

因子释放综合征评估同时进行。CAR-T 回输第 3 天开始密切监测出凝血指标,同时每日进行出血评分,发现异常及时向医生汇报。对重度细胞因子释放综合征患者,每班进行出血评分,并在护理记录单记录,严格交接班,包括出血评分、出血部位及出凝血指标,并落实医生次日是否开具出凝血检查项目。出凝血护理中需注意个体化原则,CAR-T 回输前采用环磷酸胺预处理常可引起出血性膀胱炎^[9]。本组 3 例患者出现回输时血尿症状,给予补液及指导多饮水好转。对出血评分 >2 分的患者,增加护理巡视频次,确保病室环境安全,有防止磕碰或摔倒的安全措施,每班落实跌倒风险管理;提醒患者避免使用尖锐物品,禁止使用牙线或牙签,使用软毛牙刷,对发生口腔溃疡的患者遵医嘱配制漱口水,提醒患者家属勿提供含乙醇成分的漱口水,防止患者口腔出血;血小板较低时,患者进软食,避免理化刺激引起消化道出血;用力排便会导致潜在的颅内压增高引起颅内出血,出凝血指标异常的便秘患者给予甘油灌肠剂;吸氧患者给予液体石蜡湿润鼻腔,增加空气湿度以预防鼻黏膜出血,病房湿度保持在 50%~60%;尽量避免侵入性操作,若不可避免,各种穿刺后增加按压止血时间(15 min 以上)。观察受压部位皮肤及黏膜情况;每日评估中心静脉导管穿刺部位有无渗血、血肿等问题。细胞因子释放综合征发生后,患者基础情况会进一步变差,本组 1 例患者因低血压导致跌倒引起致命性颅内出血;3 例 60 岁以上患者持续血液毒性时间长达 28 d 以上;1 例出院前出现消化道出血,因此住院后期也需做好出凝血护理管理。

2.2 出血护理 每日晨间护理仔细查体,并与患者沟通有无皮肤黏膜淤斑、牙龈出血等异常反应,发现出血征象及时汇报医生并处理,做到医护患协同管理及个性化护理。皮肤黏膜出血时,给予加压止血;肢体皮肤或深层组织出血给予抬高肢体,以减少出血;深层组织血肿给予局部压迫方法促进止血,必要时给予冰敷,冰敷时应防止冻伤;口腔及鼻腔出血,局部使用 1:1 000 肾上腺素棉球;后鼻腔出血必要时给予鼻腔填塞,根据患者情况坐位、半卧或侧卧位;血尿、血便立即行隐血试验,鉴别出血部位。本组 8 例出现血尿及血便,均予 3 种止血药物泵入,每班严格交接药物输注剂量、开始及结束时间、输注速度,密切观察患者出血变化情况,及时汇报医生调整止血泵;眼及颅内出血危险性更高,加强巡查力度,严密监测生命体征及意识,必要时准备好各种抢救物品及药品。此外还需注意出血部位清洁,以预防感染。本组 3 例移植后复发患者 CAR-T 后黏膜部位渗血严重,每日做好口腔、肛门等部位的清洁护理,患者症状均及时得到控制。

2.3 出凝血异常药物治疗注意事项 由于出凝血障碍与细胞因子释放综合征密切相关,针对出凝血障碍

治疗的关键环节还是控制细胞因子释放综合征^[10]。在应用托珠单抗和/或激素后,患者异常实验室凝血指标及出血症状可得到显著改善。本组 57 例使用托珠单抗和/或激素,14 d 后 24 例患者出凝血指标得到纠正。使用托珠单抗时注意输注时间维持 1 h 以上,观察头痛、头晕等不良反应。针对 CAR-T 相关性脑病综合征首选类固醇激素,注意在输血、发热对症处理过程中,激素的规范使用,避免影响 CAR-T 疗效,同时警惕高剂量激素引起消化道溃疡甚至出血。对出血评分 >1 分,伴有活化部分凝血活酶时间和凝血酶原时间延长、血小板和纤维蛋白原水平降低、D 二聚体和纤维蛋白原降解物水平增高患者,积极予以血液制品输注,本组共 111 例次进行了输血干预。输注血液制品时严格遵守输血规程,避免由于输血反应加重细胞因子释放综合征。冻干人纤维蛋白原能快速提升纤维蛋白原水平,对出血患者疗效显著,配药时切忌剧烈振摇以免蛋白变性,同时采用带有滤网装置进行输注,滴注速度以 60 gtt/min 左右为宜。IL-11、重组促血小板生成素等升血小板药物皮下注射时,注意更换部位,增加按压时间,避免引起血肿;对口腔、皮肤创面等出血局部外用云南白药、黄柏等中药可取得较好止血效果。

2.4 健康教育 CAR-T 治疗为个体化疗法,充分向患者及其家属告知可能发生的不良反应。当患者发生出血时,往往会更加紧张不安,每日进行心理评估。健康教育过程中,设置饮食、活动、症状观察、出血指导、药物指导五大类出凝血健康教育内容,责任护士循环指导相关内容,增加患者的熟悉程度。本中心每月组织健康教育大讲堂,采用线上加线下模式及微信公众号进行相关内容推送,有效促进护患协同管理。

3 小结

出凝血功能障碍是 CAR-T 治疗严重并发症之一。临床护理过程中需主动识别不良反应,通过观察实验室指标及评估做到出凝血并发症早发现、早预防、早处理,从而提高 CAR-T 治疗成功率。

参考文献:

- [1] Yeoh A E, Tan D, Li C K, et al. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013 [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (12): e508-e523.
- [2] Grupp S A, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (16): 1509-1518.
- [3] Brudno J N, Kochenderfer J N. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (1): 31-46.
- [4] Thompson J A, Schneider B J, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1. 2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17 (3): 255-289.