

淋巴瘤患者行干细胞移植联合 CD30 嵌合抗原受体 T 细胞输注治疗的护理

徐丽, 万滢, 阮海涛, 雷路, 陈琳

摘要:目的 总结 6 例复发/难治性 CD30 阳性淋巴瘤患者进行自体干细胞移植联合抗 CD30 嵌合抗原受体 T 细胞输注治疗的护理经验。方法 对 6 例复发/难治性 CD30 阳性淋巴瘤患者, 完善治疗前的护理评估, 重点落实预处理毒性、细胞因子释放综合征以及植入综合征的护理, 并将心理支持及健康教育纳入整个治疗过程。结果 6 例患者均成功植入造血干细胞, 外周血中检测到持续性 CAR30 转基因, 其中 5 例完全缓解, 1 例部分缓解。5 例出现细胞因子释放综合征, 均为 I 级, 未观察到神经毒性。随访 20.4 (12.1, 34.4) 个月, 患者均存活并保持其反应性。结论 自体干细胞移植联合抗 CD30 嵌合抗原受体 T 细胞输注治疗具有良好的耐受性和高度活性, 护理在治疗各阶段以及毒副反应管理中发挥重要作用。

关键词:霍奇金淋巴瘤; 间变性大细胞淋巴瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞; 自体造血干细胞移植; 细胞因子释放综合征; 口腔黏膜炎; 腹泻; 血液病护理

中图分类号:R473.5 **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2024.05.028

Nursing care of autologous stem cell transplantation combined with anti CD30 chimeric antigen receptor T cell infusion for treatment of lymphoma patients Xu Li, Wan Ying, Ruan Haitao, Lei Lu, Chen Lin.

Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: **Objective** To summarize the nursing experience of 6 patients with recurrent/refractory CD30 positive lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation combined with anti CD30 chimeric antigen receptor T cell infusion. **Methods** Six patients with recurrent/refractory CD30 positive lymphoma were evaluated for nursing care before treatment, focusing on the care of pre-treatment toxicity, cytokine release syndrome, and implantation syndrome. Psychological support and health education were included in the entire treatment process. **Results** Hematopoietic stem cells were successfully implanted in all 6 patients. Persistent CAR30 gene transfer was detected in peripheral blood. Five cases had complete remission and 1 case had partial remission. Five patients developed cytokine release syndrome, all of which were grade I, and no neurotoxicity was observed. At a median follow-up of 20.4 (12.1, 34.4) months, all patients survived and maintained their responsiveness. **Conclusion** Autologous stem cell transplantation combined with anti CD30 chimeric antigen receptor T cell infusion therapy has good tolerance and high activity. Nursing plays an important role in various stages of treatment and in the management of toxic and side effects.

Keywords: Hodgkin lymphoma; anaplastic large cell lymphoma; chimeric antigen receptor T cells; autologous hematopoietic stem cell transplantation; cytokine release syndrome; oral mucositis; diarrhea; hematology care

CD30 在经典霍奇金淋巴瘤(Classical Hodgkin Lymphoma, CHL)和间变性大细胞淋巴瘤(Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL)所有阶段的细胞上持续过度表达, 在正常细胞上表达有限, 表明 CD30 是上述 2 种淋巴瘤的理想免疫治疗靶点^[1]。目前, 抗 CD30 嵌合抗原受体(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 细胞治疗的临床试验在复发/难治霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤中积极开展, 研究数据显示还需要新的策略来进一步改善患者长期疾病控制^[2]。我科开展自体造血干细胞移植(Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT)联合 CAR30T 细胞输注治疗复发/难治性 CD30 阳性淋巴瘤研究, 目前已治疗 6 例患者, 护理总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2019—2021 年共收治 6 例患者, 男 4 例, 女 2 例。中位年龄 24(18, 30)岁。经典霍奇金淋巴瘤 5 例, 间变性大细胞淋巴瘤 1 例。复发 ≥ 2 次 3 例, 原发性难治性 3 例。患者均未行 ASCT; 维布妥昔单抗治疗 1 例, 程序性死亡蛋白-1 治疗 5 例; 1 例曾经接受小鼠源性 CAR30T 细胞治疗。

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

徐丽: 女, 本科, 副主任护师, 190329495@qq.com

收稿: 2023-10-12; 修回: 2023-12-25

1.2 治疗方法 ①动员采集。患者均接受动员, 采集淋巴瘤细胞用于制备 CAR30T 细胞。本研究应用 CD28 和 4-1BB 两个共刺激分子的第 3 代 CAR^[2], 制备时间为 14.0(13.3, 14.0)d。②预处理及回输。患者均接受标准剂量的 BEAM 预处理方案(卡莫司汀 300 mg/m², -7 d; 依托泊苷 200 mg/m², -6~-3 d; 阿糖胞苷 400 mg/m², -6~-3 d, 美法仑 140 mg/m², -2 d), 或不使用氟达拉滨(25 mg/m², -6 d)。自体造血干细胞在 0 d 输注, 回输 CD34⁺ 细胞数 3.9(3.2, 6.1) $\times 10^6$ /kg。CAR30 T 细胞在 +2~+6 d 输注, 回输剂量根据患者疾病情况及 CART 细胞体外制备情况决定。6 例患者回输 CAR30 T 细胞数 7.6(5.5, 9.7) $\times 10^6$ /kg。

1.3 结果 患者中性粒细胞和血小板植入时间分别为 13.5(12.3, 14.0)d 和 11.5(11.0, 12.8)d, 表明自体造血干细胞移植后快速多线植入。CAR30T 细胞

峰值扩增的中位数为 $4.2(2.6, 4.4) \times 10^4/\mu\text{g DNA}$, 外周血中检测到持续性 CAR30 转基因, 平均持续时间为 $3.8(3.5, 4.0)$ 个月。本组患者均有 3 级中性粒细胞减少症和血小板减少症, 均在预处理后出现程度不等的消化道黏膜炎。5 例出现细胞因子释放综合征, 均为 1 级, 在 $7.0(2.0, 7.0)$ d 恢复。未发生免疫效应细胞相关神经毒性综合征及第 1 个月内严重感染, 2 例在白细胞植活期间出现植入综合征。在治疗后的第 3 个月, 患者均获得客观缓解, 其中 5 例完全缓解, 1 例部分缓解。中位随访时间 $20.4(12.1, 34.4)$ 个月, 患者均存活并保持其反应性, 没有疾病复发或进展。

2 护理

2.1 护理评估

护理人员参与多学科团队协作, 对患者进行全面评估, 了解高风险因素, 把握关键节点, 确保治疗护理安全。①参与患者治疗方案的讨论。熟悉患者既往史、目前疾病状态、症状及用药情况。1 例患者接受维布妥昔单抗治疗, 5 例接受程序性死亡蛋白-1 治疗, 注意评估患者是否存在白细胞计数降低、中性粒细胞减少、皮疹、斑丘疹及腹泻^[3-4]等药物不良反应情况, 并将此反应纳入治疗前的基线筛查, 及时与医生反馈, 必要时调整药物剂量或者停药观察。②健康状况及风险评估。完善导管脱管/感染、压疮、跌倒/坠床及静脉血栓等评估; 评估患者的体力状态、营养状态以及有无疼痛、感染灶、口腔黏膜炎等情况。提前干预, 治疗过程中落实风险管理。③神经毒性基线评估。使用免疫效应细胞脑病评分表^[5]评估患者的神经毒性基线水平, 为 CAR T 细胞回输后的神经毒性分级评估提供依据。

2.2 预处理的护理

2.2.1 非血液学毒性的护理

在预处理期间, 2 例患者出现 2~3 级恶心呕吐, 4 例出现腹泻; 在预处理后 2~7 d, 1 例患者出现 2 级口腔黏膜炎, 5 例出现轻度肝功能升高。分别给予止吐、止泻、纠正电解质紊乱及护肝等支持对症处理后好转。消化道黏膜炎是预处理的常见毒性反应。①口腔黏膜炎。患者均接受口腔黏膜炎的评估、标准预防及口腔健康教育。化疗药物输注的前、中、后时间口腔含服冰块或冰盐水, 注意观察患者有无寒战、头痛、口麻等不适^[6]。1 例 2 级口腔黏膜炎患者根据每日口腔 pH 值选择漱口水以维持 pH 6.6~7.1 的口腔环境, 进行溃疡表面细菌培养对症用药, 使用 2% 利多卡因溶液含漱镇痛, 完善营养筛查评定及阶梯干预管理^[7], 随着患者造血重建, 口腔黏膜炎痊愈。②肠道黏膜炎。本组 4 例患者出现腹泻, 每班观察患者大便次数、颜色、性状、量及伴随症状, 严格无菌饮食, 每 4 小时阶段性总结出入水量, 动态调整体液平衡, 关注血电解质结果, 使用皮肤保护剂保护肛周黏膜, 腹泻患者均未发生肛周黏膜炎, 3~5 d 好转。③卡莫司汀肺毒性反应。监测患者使用卡莫司汀后的体温及血氧饱和度, 注意观察患者有无发热、咳嗽及呼吸困难等症状。本组有 1 例患者在治疗结束 8 个月后因感染卡氏肺囊虫和链

球菌而出现肺炎, 血氧饱和度 $0.90 \sim 0.94$, 伴有发热及咳嗽。遵医嘱给予氧疗及抗生素治疗, 指导其进行上下肢体运动和呼吸功能训练、加强营养支持等综合性措施后患者康复。

2.2.2 血液学毒性的护理

患者在预处理后均有 3 级中性粒细胞减少症[中性粒细胞 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/\text{L}$]、3 级血小板减少症[血小板 $(25 \sim 50) \times 10^9/\text{L}$]和 2 级贫血(血红蛋白 $80 \sim 100 \text{ g/L}$)^[8]。患者在第 1 个月内均未出现严重感染。①标准化感染预防。遵医嘱给予抗细菌、抗真菌及抗病毒治疗并注意观察药物的疗效及不良反应。预处理前 2 d 入住无菌层流病房, 严格执行全环境管理, 落实保护性隔离措施, 每晚苯扎氯铵溶液坐浴; 口腔护理 3 次/d; 制霉菌素甘油涂抹口腔与苯扎氯铵溶液交替漱口 6 次/d; 鱼腥草滴鼻剂滴鼻、75% 乙醇棉签擦洗外耳道、氯霉素滴眼液滴眼, 均 2 次/d^[8]。②病情观察。每 4 小时监测体温, 每班观察患者呼吸道、泌尿道、皮肤、软组织、肠道及导管等部位有无出血及感染征兆, 注意患者有无发热、寒战、咳嗽及眩晕等不适。动态追踪实验室检测结果, 根据当日血常规、C 反应蛋白及降钙素原结果, 配合医生鉴别诊断并调整用药。③护理安全风险防范。责任护士掌握患者骨髓抑制的分级标准^[8], 结合患者病情落实每日风险评估。将患者当日的血红蛋白、血小板及体温纳入跌倒/坠床风险评估项目中^[9], 风险患者严格落实“三步”起床法, 保障移植仓内环境及设施安全, 必要时专人陪伴。6 例患者均无护理风险不良事件发生。

2.3 细胞因子释放综合征

本组有 5 例患者在 CAR30 T 细胞回输后出现细胞因子释放综合征, 均为 1 级, 体温最高 39.5°C , 血压及血氧饱和度均在正常范围, 均未使用托珠单抗, 在给予退热、补液、平衡内环境等支持性治疗及护理后 $7.0(2.0, 7.0)$ d 内恢复。①病情监测。遵医嘱监测生命体征, 在 $0 \text{ d} \sim +7 \text{ d}$ 持续心电监测, 发热时 $1 \sim 2 \text{ h}$ 测量体温 1 次, 遵医嘱给予物理降温或解热镇痛类药物, 完善血培养、尿培养及胸部影像学等检查以排除感染^[10]。密切关注在 CAR30 T 细胞回输后, 患者有无疲劳、食欲减退、恶心、畏寒、头痛、呼吸困难及肌痛等伴随症状。本组 3 例患者在回输后出现发热时伴有畏寒及头痛, 2 例主诉 +2 d 开始出现恶心及食欲不振, 所有患者均有乏力感, 给予对症处理、卧床休息及心理疏导后好转。②实验室检测。每 2~3 天遵医嘱完成实验室检测, 包括血常规、血生化、血清铁蛋白、凝血功能、降钙素原、C 反应蛋白、白介素-1 及白介素-6 等。6 例患者的白介素-6 水平均在回输 CAR30 T 细胞后出现程度不等升高, 与其基线水平相比最大变化倍数小于 5, 在给予支持对症处理后, $+5 \text{ d} \sim +17 \text{ d}$ 患者数值恢复至基线水平。

2.4 植入综合征

本组 2 例患者分别在白细胞植活期间出现不同程度的发热、水钠潴留及皮疹, 给予激素治疗及对症处理后均好转。①病情观察。在中性粒细胞植活期间观察患者有无发热、皮疹、水肿、低血

压、低血氧以及神志改变情况^[11]。并注意监测患者细胞因子水平、降钙素原及 C 反应蛋白等,检测血培养及尿培养,与医生一起综合判断,与细胞因子释放综合征鉴别,并排除感染。1 例 + 13 d 体温 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, 双下肢凹陷性水肿,白细胞 $4.77 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞计数 $3.17 \times 10^9/\text{L}$ 。进行相关检查检验后,诊断植入综合征。停用重组人粒细胞集落刺激因子,给予利尿及地塞米松 5 d 后症状缓解。责任护士观察患者神志及生命体征,每日测量患者体质量及腹围,指导抬高双下肢,记录出入水量,监测血电解质结果,观察水肿消退情况。②皮疹护理。皮疹是植入综合征最常见的临床表现。本组 1 例患者在血细胞全面植活后出现躯干部皮疹,局部红斑伴痒,部分融合成片,压之褪色,无水疱糜烂,请皮肤科会诊后给予对症及小剂量激素治疗后皮疹消退。护士需注意皮疹出现的时间,观察皮疹面积及颜色,患者衣物宜柔软并避免摩擦,温水擦洗时力度适宜,局部涂抹乳霜保持湿润。

2.5 心理支持及健康教育 患者因疾病进展,签署知情同意接受该项治疗,治疗过程包括动员、干细胞采集、淋巴细胞采集、干细胞及 CAR30 T 细胞回输及毒副作用的观察处理等诸多环节,不同阶段的并发症及不适症状各不相同^[12],需要积极的心理支持及适时的健康信息教育帮助患者及家属面对治疗^[13]。①心理支持。常规采用医院焦虑抑郁量表^[14]评估 6 例患者心理状态:临界焦虑(评分 8~10 分)4 例,焦虑(评分 11~20 分)2 例;临界抑郁(评分 8~10 分)6 例;患者主要表现为紧张、睡眠障碍、社交障碍及悲观等不良心理症状。医护团队及关爱顾问根据评估结果为患者提供心理、社会支持及系列综合干预措施,取得良好效果。2 例患者接受正念减压训练,所有患者参与移植仓内写作心理历程宣泄疗法、组织多次灯塔患者走近患者身边活动、给予患者及家属公益慈善组织及支付方式等信息支持。②健康教育。个案护士、管床医生及关爱顾问组成患者专属教育团队,根据患者认知能力及文化程度,提供形式多样的教育方式,如讲座、访谈、影视、手册及书籍等,内容包括各阶段患者可能面临的不良反应、应对方法及注意事项,并通过反馈机制评估患者接受教育的成效。③随访管理。多学科随访管理团队通过随访管理平台为患者提供饮食、用药、生活指导以及随访计划的信息;管理患者复查的院外检查结果,建立 CART 患者档案;发布症状管理应急预案(包括症状表现、鉴别、用药指导、应急处理等)^[15-16],患者出现紧急情况及时指导就医。

3 小结

ASCT 和 CART 细胞疗法结合时,预处理能提高 CART 细胞在体内扩增程度,提高复发或难治 CD30 阳性淋巴瘤患者的缓解率,减轻细胞因子风暴和神经系统毒性的严重程度。护理人员应全面完善患者治疗前的护理评估,参与多协作学科团队,掌握患者完整的诊疗计划及风险因素重点,护理过程中仔

细观察毒副作用及并发症,重点落实预处理毒性、细胞因子释放综合征和植入综合征的护理,并将心理支持及健康教育贯穿在患者治疗及随访的全过程,以保障治疗的顺利进行。

参考文献:

- [1] Ramos C A, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes[J]. *J Clin Invest*, 2017,127(9):3462-3471.
- [2] Wang D, Zeng C, Xu B, et al. Anti-CD30 chimeric antigen receptor T cell therapy for relapsed/refractory CD30⁺ lymphoma patients[J]. *Blood Cancer J*, 2020,10(1):8.
- [3] 牛挺,徐菁. CD30 阳性淋巴瘤的诊治进展[J]. *内科理论与实践*, 2020,5(15):295-300.
- [4] 葛承锐. 肿瘤免疫检查点抑制剂 PD-1 治疗过程中不良反应的临床观察[J]. *临床与病理杂志*, 2022,42(7):1601-1606.
- [5] Lee D W, Santomasso 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.
- [6] 常芝晨,周金阳,付菊芳,等. 成人造血干细胞移植后口腔黏膜炎护理最佳证据总结[J]. *护理学杂志* 2022,37(4):45-49.
- [7] 谢辰,方云,刘敏杰,等. 成人造血干细胞移植患者饮食与营养教育效果评价指标的构建[J]. *护理学杂志* 2022,37(15):92-95.
- [8] 中国研究型医院学会生物治疗学专委会,韩为东,梁爱斌,等. CAR T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理专家共识[J]. *转化医学杂志*, 2021,10(1):1-11.
- [9] 黄晓军. 实用造血干细胞移植[J]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,155-156.
- [10] 徐丽,万滢,陈琳,等. 干细胞移植序贯 CD19/22 嵌合抗原受体 T 细胞治疗中枢神经系统淋巴瘤患者的护理[J]. *护理学杂志*, 2022,37(9):50-52.
- [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] 冯佳,彭敏,章必成. 复发/难治性淋巴瘤免疫治疗的研究进展[J]. *医药导报*, 2019,38(8):1017-1021.
- [13] 袁淑蕾,杨英,李维,等. 复发难治性恶性 B 细胞肿瘤患者行嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗的护理[J]. *护理学杂志*, 2020,35(6):33-35.
- [14] Zigmund A S, Snaith R P. The hospital anxiety and depression scale[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1983,67(6):361-370.
- [15] 徐禄香,王林娟,贾馨竹,等. CAR-T 细胞免疫治疗恶性淋巴瘤患者延续护理问题及需求的质性研究[J]. *循证护理*, 2021,7(9):1235-1239.
- [16] Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells[J]. *Nat Med*, 2018,24(6):739-748.