

间充质干细胞移植治疗职业性慢性苯中毒的效果观察与护理*

邱新香, 黄明, 夏丽华, 陈慈珊, 巫带花, 郎丽, 陈嘉斌
(广东省职业病防治院中毒防治所, 广东广州, 510300)

[摘要] **目的** 观察间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 移植治疗职业性慢性苯中毒效果和探讨其护理措施。**方法** 回顾分析和总结 5 例职业性慢性苯中毒患者采用 48 例次 MSC 治疗和护理方法, 并观察其治疗前后的效果。**结果** 5 例患者治疗后白细胞 (white blood cell, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、中性粒细胞 (neutrophil, N)、血小板 (platelet, PLT) 均有明显升高, 其中 WBC 和 N 与治疗前比较, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 治疗后患者骨髓增生活跃; 5 例均无发生不良反应。**结论** MSC 治疗职业性慢性苯中毒是安全有效的。密切观察病情变化, 严格执行保护性隔离和心理护理, 做好相关并发症预见性护理措施, 对确保 MSC 移植术有效顺利进行和提高治疗效果具有积极意义。

[关键词] 职业病; 慢性苯中毒; 间充质干细胞; 移植; 护理

[中图分类号] R472.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8283(2014)02-0043-04 **[DOI]** 10.3969/j.issn.1671-8283.2014.02.14

Effect observation and nursing care on occupational chronic benzene poisoning treatment by Mesenchymal stem cell transplantation

Qiu Xinxiang, Huang Ming, Xia Lihua, Chen Cishan, Wu Daihua, Lang Li, Chen Jiabin // Modern Clinical Nursing, -2014, 13(2):43.

[Abstract] **Objective** To study the curative effect of mesenchymal stem cells (MSC) transplantation on occupational chronic benzene poisoning and summarize the nursing measures. **Methods** The clinical data of 5 patients with occupational chronic benzene poisoning treated with MSC transplantation for 48 times totally were retrospectively reviewed for the purpose of investigating the curative effects and summing up the nursing measures. **Results** After transplantation, the levels of white blood cells, hemoglobin and neutrophil, platelet were all increased significantly. The differences in white blood cells and neutrophil were significant between pre- and post-transplantation ($P < 0.05$). Bone marrow hyperplasia was active after treatment. No adverse reactions were observed in all of the patients. **Conclusion** MSC is safe and effective in treating occupational chronic benzene poisoning. Observing patient's conditions closely, implementing protective isolation and psychological nursing strictly and doing predictive nursing measures are of significance for success of MSC transplantation and improvement of the curative effect.

[Key words] occupational disease; chronic benzene poisoning; mesenchymal stem cells; transplantation; nursing

苯是一种芳香族烃类化合物、无色透明、具有特殊芳香味的油状液体; 是一种被广泛使用于皮具制造行业、橡胶制品、塑料制品、油漆生产的有机溶剂, 属中等毒类物。苯对造血干细胞和造血微环境的毒作用主要是抑制骨髓造血干细胞的增殖与分化成熟, 导致骨髓造血系统损害而引起白细胞和血小板减少, 重者致再生障碍性贫血、全血细胞减少症、骨髓异常增生综合征或白血病^[1]。目

前, 职业性慢性苯中毒引起再生障碍性贫血、全血细胞减少治疗主要使用免疫抑制剂、激素, 升白细胞及血小板、预防出血和感染等对症治疗。有研究报道^[2-4], 输注间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 用于再生障碍性贫血的治疗具有较好的疗效和安全性。本院对 5 例职业性慢性中、重苯中毒患者实施间充质干细胞移植, 取得较好的临床疗效, 现将护理体会报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 1 月 ~ 2011 年 12 月在本院住院治疗的 5 例职业性慢性苯中毒患者, 均符合国家职业卫生标准《GBZ68-2008 职业性苯中毒诊断标

[基金项目] * 本课题为国家临床重点专科建设项目, 项目编号为 2011-09; 广东省医学科学研究资助项目, 项目编号为 A2012063; 广东省职业病防治重点实验室, 项目编号为 2012A061400007。

[收稿日期] 2012-08-19

[作者简介] 邱新香 (1976-), 女, 广东人, 护士长, 副主任护师, 硕士, 主要从事临床护理与管理工作。

准》^[5], 临床研究项目经医院伦理委员会批准并与供者、患者签署知情同意书。5 例患者均为男性, 年龄 32 ~ 43 岁, 平均 (37.00 ± 0.38) 岁。重度苯中毒 3 例, 其中再生障碍性贫血 2 例和全血细胞减少症 1 例; 中度苯中毒 2 例, 其中白细胞减少症和中性粒细胞减少症各 1 例。

1.2 治疗方法

无菌条件下取健康供者骨髓 5 ~ 8 mL 或健康产妇足月分娩后的脐带血 20 ~ 30 mL, 肝素抗凝, Percoll 分离液 (美国 Pharmacia 公司) 分离单个核细胞, 用 L-DMEM 培养液 (美国 Gibco 公司) 洗涤 2 次, 1500 r/min 离心 5 min (离心半径为 16 cm), 细胞重悬于含体积分数为 10% 胎牛血清 (美国 Hyclone 公司) 的 L-DMEM 培养液中, 以 109 个/L 接种于塑料培养瓶内, 在 37℃, 含体积分数 5% CO₂ 孵箱中培养, 2 ~ 3 d 后更换培养液, 去除未贴壁细胞, 以后每 3 ~ 4 d 换液 1 次, 当细胞融合 80 ~ 90% 时, 用质量分数为 0.25% 胰酶消化, 以 1:3 的比例传代, 取第 3 ~ 5 代细胞进行实验。MSC 鉴定: 磷酸盐缓冲液洗涤细胞, 制成 10⁹ 个/L 的单细胞悬液, 分别加入 CD106、CD34、CD45、CD29、CD44、HLA-DR 单抗 (美国 BD 公司), 4℃ 孵育 30min, 加入二抗, 避光孵育 30min, 流式细胞仪检测细胞表面抗原表达。MSC 细胞应 CD34、CD45、HLA-DR 表达阴性, 同时 CD44、CD29、CD106 表达阳性。收集 $(2 \sim 3) \times 10^7$ 个 MSC。将收集到 $(2 \sim 3) \times 10^7$ 个 MSC 20mL 静脉回输至患者体内, 每周 1

次, 连续 4 周为 1 个疗程。

1.3 效果观察

治疗前后监测 5 例患者血常规的血细胞 (white blood cell, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、中性粒细胞 (neutrophil, N)、血小板 (platelet, PLT)、骨髓象增生程度、输血间隔天数及不良反应等指标, 进行持续追踪观察 6 个月以上。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析。患者治疗前后 WBC、N、Hb、PLT 结果的比较采用 *t* 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

5 例患者经 MSC 治疗基本临床治愈, 经过出院后 18 ~ 36 个月随访观察无 1 例发生不良反应。例 1、例 2、例 3 逐渐脱离了对输注 RBC、PLT 成分的依赖。治疗前后 5 例患者治疗效果比较见表 1 和表 2。从表 1 和表 2 可见, 本组 5 例患者治疗后 WBC、N、Hb、PLT 均有明显升高; 5 例患者治疗前后 WBC 和 N 总均数比较, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 MSC 治疗职业性慢性苯中毒效果分析

MSC 是一种主要存在于全身结缔组织和器官间质中, 以骨髓组织最为丰富, 具有强大的自我更新和增殖能力, 在机体受损时可增殖分化成为造血

表 1 5 例慢性苯中毒患者治疗前后各观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

病例	WBC ($\times 10^9/L$)		N ($\times 10^9/L$)		Hb (g/L)		PLT ($\times 10^9/L$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
病例 1	3.25 \pm 0.15	5.91 \pm 0.45	0.79 \pm 0.07	2.64 \pm 0.46	63.30 \pm 2.90	129.90 \pm 4.60	22.00 \pm 6.00	123.00 \pm 11.00
病例 2	0.65 \pm 0.40	3.63 \pm 0.93	0.04 \pm 0.08	1.75 \pm 0.76	70.20 \pm 5.20	108.90 \pm 15.60	25.00 \pm 18.00	368.00 \pm 30.00
病例 3	1.19 \pm 0.18	2.26 \pm 0.17	0.30 \pm 0.11	0.85 \pm 0.13	35.40 \pm 7.80	80.60 \pm 11.20	8.00 \pm 3.00	15.00 \pm 7.00
病例 4	2.03 \pm 0.09	3.08 \pm 0.21	0.42 \pm 0.11	1.47 \pm 0.14	140.00 \pm 9.60	141.00 \pm 8.3	134.00 \pm 0.33	135.00 \pm 0.25
病例 5	2.85 \pm 0.12	2.98 \pm 0.06	1.05 \pm 0.23	1.16 \pm 0.09	139.00 \pm 0.43	144.00 \pm 0.75	160.00 \pm 0.21	170.00 \pm 0.56

表 2 5 例慢性苯中毒患者治疗前后各观察指标总均数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
WBC ($\times 10^9/L$)	1.99 \pm 0.49	3.57 \pm 0.62	-1.58	2.938	0.042
N ($\times 10^9/L$)	0.52 \pm 0.18	1.57 \pm 0.31	-1.05	3.171	0.034
Hb (g/L)	89.58 \pm 21.20	120.88 \pm 11.80	-31.30	2.513	0.066
PLT ($\times 10^9/L$)	69.80 \pm 31.91	162.20 \pm 57.60	-92.40	1.415	0.230

细胞、基质细胞和成骨细胞等多种组织细胞,在造血调控过程中起着非常重要作用,它具备来源方便、易于分离培养和扩增、免疫原性弱等优点^[6-8]。目前 MSC 已被临床广泛应用于各种疾病治疗,研究结果显示^[2-3],MSC 用于再生障碍性贫血和慢性苯中毒治疗是安全有效的,能促使其造血功能恢复,可使患者减少或脱离输注红细胞及血小板的依赖。本组 5 例职业性慢性苯中毒患者予以 MSC 联合常规治疗,结果显示,5 例患者基本临床治愈,经过出院后 18~36 个月随访观察无 1 例发生不良反应;5 例患者治疗后 WBC、N、Hb、PLT 均有明显升高;5 例患者治疗前后 WBC 和 N 总均数比较,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

3.2 护理

3.2.1 心理护理 本病病程长、恢复缓慢、反复住院患者出现焦虑、抑郁负性情绪。为此我们采取如下的措施:全面评估患者身心状况,做好疾病临床表现、主要诊疗方法、检查目的与配合方法、护理要点等相关知识的健康教育。MSC 移植前向患者讲解治疗的目的、过程方法及注意事项,并介绍成功病例,提高患者及家属对疾病治疗及护理的依从性,消除患者负性情绪,增强患者信心。经心理护理后,5 例患者均能积极主动配合治疗和护理。

3.2.2 MSC 运送及使用注意事项 30 min 内完成异体 MSC 的移植治疗,以确保细胞的活性。细胞运送时必须保持无菌和外界环境的稳定,使用可消毒、避光隔热的专用运输箱可以有效避免细胞在运送过程中被污染、光照(尤其是紫外线照射)和温度变化导致细胞失活。

3.2.3 MSC 移植与注意事项 MSC 移植前建立静脉输液通道,输液器连接三通阀确保输液通道通畅。操作者戴帽子、口罩和穿无菌手套,穿刺侧肢体下铺无菌治疗巾,在无菌操作下将装有 MSC 的注射器连接三通阀,随即关闭生理盐水输液通道,缓慢静脉输注 MSC,15 min 回输完毕,之后用注射器抽取生理盐水 15~20 mL 缓慢漂洗注射器内壁 MSC 再回输注入。输注过程中密切观察患者生命体征和神志,特别要注意观察有无发热、寒战、心悸、气促、胸闷和呼吸困难等不良反应,若有过敏反应的发生立即停止 MSC 输注。细胞回输完毕继续静脉滴注生理盐水,15~20 滴/min,观察

20 min,严防过敏反应发生。本组 5 例患者在移植过程中均无出现过敏反应。1 例患者主诉在输注时和输注后术侧肢体出现疼痛不适,观察患者静脉回血好,术侧肢体及静脉无出现红、肿、皮疹等反应,体温正常,予减慢输注速度,输注后术侧肢体予热敷 15~20 min,喜脉妥乳胶外涂,2 次/d,效果良好。

3.2.4 并发症观察与护理

3.2.4.1 感染 由于慢性重度苯中毒致再生障碍性贫血,全血细胞减少,同时患者免疫力低下,易发生感染。MSC 移植期间预防感染是治疗和护理工作重点,应做好保护性隔离和消毒。将患者安置于单间,病室要通风,有条件者可入住层流病房;限制探视,室温控制在 22~26℃,相对湿度在 55%~65%。紫外线灯或臭氧照射,1~2 次/d,每次 20~30 min,地面、床头柜、床架每日用含有效氯消毒液 500 mg/L 湿拖或湿抹 1~2 次,被服经高压消毒后使用,血压计、听诊器专用并定期消毒;加强口腔护理,晨起、睡前、进食前后用 0.9% 生理盐水和 3% 碳酸氢钠液交替漱口;肌肉注射、静脉穿刺等操作严格执行无菌技术,保持皮肤清洁干燥,勤更衣和更换床上用品,保持会阴和肛周清洁,预防皮肤感染。本组病例经执行上述保护性隔离护理措施,在 MSC 移植期间未发生感染。1 例患者在同一疗程中连续 2 次在输注 MSC 当天晚上出现一过性发热,体温 39~39.5℃,予物理降温,1~2 h 后体温降至正常。

3.2.4.2 出血 本组 2 例患者 PLT 计数 $< 50 \times 10^9/L$ 。指导患者勿用力擤鼻,忌用牙签剔牙,尽量避免食用质硬的食物,避免鼻腔、口腔黏膜出血,若少量出血时,可用凝血酶或 0.1% 肾上腺素棉球局部压迫止血;保持床单平整,被褥衣裤松软;避免肢体的碰撞或外伤;注射或穿刺部位交替使用,拔针后适当延长按压时间,以防局部血肿的形成。本组 2 例 PLT 低下患者皮肤黏膜出现散在出血点及小瘀斑,其中 1 例出现牙龈渗血予 0.1% 肾上腺素棉球局部压迫止血,症状好转。5 例均未发生内脏、关节腔等严重出血并发症。

3.2.4.3 其他并发症 移植抗宿主病是干细胞移植后最严重并发症,由供者 T 淋巴细胞攻击受者同种异型抗原所致^[9],主要靶器官皮肤、肝脏和消化道。异基因造血干细胞移植并发肝静脉闭塞

症发生率为 20% ~ 40%, 是造血干细胞移植后前两个月的主要死因之一^[10]。MSC 移植后 1 ~ 2 周密切观察患者皮肤有无红斑或斑丘疹, 食欲不振、恶心、腹痛和腹泻等胃肠道不适, 皮肤黏膜有无黄疸和肝功能异常等。本组 5 例患者 MSC 移植后均无发生相关并发症, 1 例患者出现肝功能异常, 经护肝对症处理, 肝功能恢复正常。

3.2.5 饮食护理 指导患者少量多餐、进食易消化无刺激的高热量、高蛋白(鱼、肉、鸡、蛋、牛奶、豆浆等)、富含纤维素、维生素(新鲜蔬菜、水果)的食物, 必要时遵医嘱补充静脉营养素, 以满足机体需要, 提高其抗病能力。

4 结论

本结果表明, MSC 治疗职业性慢性苯中毒是安全有效的。加强 MSC 移植术专科护理, 密切观察病情, 严格执行保护性隔离和心理护理, 做好相关并发症观察与护理, 对确保 MSC 移植术有效顺利进行和提高治疗效果具有积极意义。

参考文献:

- [1] 何凤生. 中华职业医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 459-472.
- [2] 黄明, 夏丽华, 郎丽, 等. 间充质干细胞治疗3例难治性慢性苯中毒病例探索[J]. 中国职业医学, 2012, 39(4): 282-284.
- [3] Bai LY, Chiou TJ, Liu JH, et al. Hematopoietic stem

cell transplantation for severe aplastic anemia—experience of an institute in Taiwan[J]. Ann Hematol, 2004, 83(1): 38-43.

- [4] 高飏, 肖扬, 蒋祖军, 等. 骨髓间充质干细胞治疗再生障碍性贫血的疗效及安全性[J]. 广东医学, 2010, 11(31): 2797-2800.
- [5] 中华人民共和国卫生部. GBZ 68-2008职业性苯中毒诊断标准[S]. 2008.
- [6] Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood, 2007, 110: 2764.
- [7] Blanc K, Samuelsson H, Gustafsson B, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells[J]. Leukemia, 2007, 21: 1733.
- [8] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. Blood, 2005, 105(4): 1815-1822.
- [9] 尤黎明, 吴瑛. 内科护理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 373-378.
- [10] 刘玲, 达万明. 造血干细胞移植护理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 307.

[本文编辑: 郑志惠]

欢迎订阅《现代临床护理》杂志!