

# 嵌合抗原受体的 T 细胞免疫疗法治疗 B 淋巴细胞血液恶性肿瘤的护理

钟贞, 张良满

(华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科, 湖北武汉, 430030)

**[摘要]** **目的** 总结 13 例 B 淋巴细胞血液恶性肿瘤接受嵌合抗原受体的 T (chimeric antigen receptor-transduced T, CAR-T) 细胞免疫疗法治疗的护理。**方法** 护理要点包括 CAR-T 细胞回输前、回输时的护理配合及回输后针对发生的细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 并发症的护理处置及预后观察。**结果** 经过精心治疗和护理, 13 例患者中 11 例治疗有效, 好转出院, 2 例并发重症 CRS 因多器官功能衰竭, 经抢救无效死亡。所有患者中未发生与护理相关的并发症。**结论** 充分的治疗准备, 积极的护理配合和并发症处理是促进患者康复的关键。

**[关键词]** 嵌合抗原受体的 T 细胞; B 淋巴细胞血液恶性肿瘤; 免疫治疗; 细胞因子释放综合征; 护理

**[中图分类号]** R473.73 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8283(2018)02-0045-05 **[DOI]** 10.3969/j.issn.1671-8283.2018.02.009

## Nursing of patients with B lymphocyte malignant tumor treated by CAR-T cell immunotherapy

Zhong Zhen, Zhang Liangman//Modern Clinical Nursing, -2018, 17(2):45.

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

**[Abstract]** **Objective** To summarize the experience of nursing the patients with B lymphocyte malignancies undergoing CAR-T cell immunotherapy. **Method** The nursing measures included nursing treatment and prognosis of 13 patients with B lymphocyte malignancies undergoing CAR-T cell immunotherapy at CAR-T cell transfusion, before and after transfusion. **Results** By careful treatment and care, 11 of them were improved and discharged. 2 cases complicated with severe CRS due to multiple organ failure, and died after rescue. There were no nursing related complications in 13 cases. **Conclusion** The nursing measures including full

**[收稿日期]** 2017-09-28

**[作者简介]** 钟贞 (1984-), 女, 湖北黄石人, 主管护师, 本科, 主要从事血液科护理工作。

**[通信作者]** 张良满, 副主任护师, 本科, E-mail: 1273195052@qq.com。

嵌合抗原受体的 T (chimeric antigen receptor-transduced T, CAR-T) 细胞免疫疗法是指在肿瘤患者的血液中提取 T 淋巴细胞, 再通过基因工程技术, 采用特异性 CAR 转染后, 进行体外培养增

- 素[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(9):822-824.
- [15] 吕启圆. 延边汉族老年高血压患者健康素养、药物治疗依从性及生活质量的关系研究[D]. 延边: 延边大学, 2011.
- [16] PEREZ A. Acculturation, health literacy, and illness perceptions of hypertension among hispanic adults [J]. J Transcult Nurs, 2015, 26(4):386-394.
- [17] MCNAUGHTON C D, KRIPALANI S, CAWTHON C, et al. Association of health literacy with elevated blood pressure: a cohort study of hospitalized patients[J]. Med Care, 2014, 52(4):346-353.
- [18] BOLEY E, PICHING T G, JAMES G D, et al. Relations of ambulatory blood pressure level and variability to left

ventricular and arterial function and to left ventricular mass in normotensive and hypertensive adults [J]. Blood Press Monit, 1997, 2(6):323-331.

- [19] 曹雪群, 王丽姿, 邵静, 等. 动机性访谈干预对老年高血压患者运动改变阶段的影响 [J]. 中华护理杂志, 2012, 47(1):20-22.
- [20] 李淑霞, 汤嘉敏. 老年高血压患者自我效能与自觉健康控制的相关性研究[J]. 护理管理杂志, 2013, 13(1):13-14.
- [21] FARRI C. The teach back method[J]. Home Healthc Now, 2015, 33(6):344-345.

[本文编辑: 郑志惠]

preparation, active nursing cooperation and effective treatment of complications are critical for the recovery of patients with B lymphocyte malignant tumor treated by CAR-T cell immunotherapy.

**[Key words]** chimeric antigen receptor T cells; hematologic malignant tumor of B lymphocyte; immunotherapy; cytokine release syndrome; nursing

殖,进而产生一定数量的、并对肿瘤细胞抗原具有特异性识别功能的 CAR-T 细胞,再将 CAR-T 细胞回输到肿瘤患者体内,攻击杀伤肿瘤细胞,发挥抗肿瘤细胞作用,建立预防肿瘤复发的持久免疫力<sup>[1]</sup>。CD19 特异性表达于 B 细胞表面,靶抗原为 CD19 蛋白的 CART-19 广泛应用于 B 细胞系血液恶性肿瘤的靶向治疗,包括急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和 B 细胞淋巴瘤<sup>[2]</sup>。CAR-T 细胞技术在特异性杀伤肿瘤细胞的同时,不会引起移植物抗宿主反应,不良反应小,且患者耐受性好,在 B 淋巴细胞血液恶性肿瘤治疗中有较好前景<sup>[3]</sup>。而 CAR-T 细胞在体内可增殖,并对靶细胞产生细胞毒性作用,最常见最严重的便是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)<sup>[4]</sup>。CRS 主要临床表现为发热和肌肉疼痛,一般密切观察和支持治疗可有效控制,部分患者可出现严重的凝血障碍、低血压、肺水肿、多脏器功能衰竭等严重威胁生命<sup>[5]</sup>。因此,该治疗的并发症致死率较高,护理工作挑战性较强,且目前该项治疗体系还不成熟,对于治疗过程中出现的一系列副反应,临床护理经验缺乏,护理方式有待总结和规范。2015 年 12 月-2016 年 11 月本科室采用 CAR-T 细胞免疫疗法治疗 13 例 B 淋巴细胞血液恶性肿瘤患者,取得较好的效果,现将护理体会报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2015 年 12 月至 2016 年 11 月采用 CAR-T 细胞免疫疗法治疗 B 淋巴细胞恶性肿瘤的 13 例患者,其中男 8 例,女 5 例,年龄 17~61 岁,平均 $(34.62 \pm 13.43)$ 岁。疾病类型:霍奇金淋巴瘤 4 例,急性 B 淋巴细胞白血病 8 例,慢性 B 淋巴细胞白血病 1 例。所有患者均无有效治疗方案,均系复发难治型血液恶性肿瘤,其中 1 例淋巴瘤患者自体移植术后复发,2 例 B 淋巴细胞白血病患者自体

移植术后复发,7 例患者经过多次化疗,效果不明显,缓解后较快复发,3 例患者经过多次化疗仍未能缓解。

### 1.2 治疗方法

患者及家属自愿签署相关知情同意后,8 例患者使用血细胞分离机采用血细胞分离单采技术进行外周血中单个核细胞采集;5 例患者通过采集外周血 100~200mL 后,经体外分离和纯化完成单个核细胞的采集,获得 T 细胞后经过体外 10~14d 的培养改造,获得一定数量 CAR-T 细胞并择期回输。为减轻肿瘤负荷带来的毒副作用以及提高 CAR-T 细胞抗肿瘤效应,回输细胞前 5d 予以 FC(磷酸氟达拉滨 40mg,环磷酰胺 1200mg)方案预处理 3d,并在回输当天给予抗过敏药物后行 CAR-T 细胞输注。细胞输注量为  $1 \sim 2 \times 10^6/\text{kg}$ ,分次静脉输注。回输细胞后,监测患者生命体征,监测炎性细胞因子(特别是白细胞介素-10,白细胞介素-6,干扰素- $\gamma$ )的分泌水平及铁蛋白、C 反应蛋白、心功能等指标。

13 例患者回输后均有不同程度 CRS 发生:5 例有发热、乏力等不适,其中最高温度未超过 38.5℃,给予冰袋等物理降温及抗生素治疗 3~5d 后可缓解;3 例出现反复中高热最高时体温可达 39.5℃以上,并伴有血压下降、气促情况,给予抗感染、补液及氧疗 5~8d 后可缓解;5 例出现除以上表现并发低氧血症、心功能衰竭、呼吸衰竭等重症 CRS,遵医嘱给予血管活性药物升压、脏器保护、抗感染、输血、补液、营养支持等治疗,及时予以降温,其中 2 例呼吸衰竭者给予无创呼吸机辅助通气,2 例炎性因子严重超标患者予以血液净化辅助治疗。

## 2 结果

11 例患者经过 CAR-T 细胞治疗有效,并在 CAR-T 细胞回输结束后 19~43d 好转出院,2 例重症 CRS 患者因肿瘤负荷过重,炎性细胞因子分泌

严重超标导致多器官功能衰竭,经抢救无效死亡。

### 3 护理

#### 3.1 CAR-T 细胞回输前的准备

由于化疗可能引起骨髓抑制及免疫功能降低,导致机体感染率的增加,患者预处理化疗前入住洁净层流病床,并每日消毒层流病床单元;家属陪护及探视人员佩戴一次性口罩,并尽量减少探视人员的数量及时间;医护人员严格无菌操作,床旁备一次性快速手消毒剂,做好手卫生,预防交叉感染;做好患者的个人卫生,保持床单位整洁,协助患者擦洗,每日用 1:4 碳酸氢钠溶液(5%碳酸氢钠溶液 125mL+0.9%氯化钠注射液 500mL)漱口,调节口腔 pH 值,预防真菌性口腔黏膜炎的发生;遵医嘱监测患者血常规,并密切关注血常规动态,及时准确记录患者生命体征,并给予营养支持,卧床休息。

#### 3.2 CAR-T 细胞回输中的护理

协助患者如厕后取舒适体位,并做好健康宣教,向患者详细介绍 CAR-T 细胞输注的过程及相关注意事项,给予心电监护(心率、血压、血氧饱和度、呼吸),低氧流量(2~3L/min)吸氧,并采集静脉血以检测慢病毒拷贝数为医疗组提供临床数据。遵医嘱给予 10%葡萄糖酸钙注射液 20mL+5%葡萄糖注射液 20mL 缓慢推注,盐酸异丙嗪 25mg 肌肉注射,预防输血反应,减少细胞回输后产生的毒副作用。

为保证输注足够数量的 CAR-T 细胞,输注时采用无滤网装置的输液器进行输注,并用一次性连接管连接生理盐水,严格按照输血要求输注。输注前 5min 以 30 滴/分速度滴注,观察无不良反应后可逐步加快滴注速度,最大速度不超过 90 滴/分,并保证 30min 内输注完毕。连接端的生理盐水反复冲洗血袋,保证细胞能够全部输注。责任护士全程看护,发生不良反应及时通报医生处理。在输注完毕 20min 后,再次采集静脉血检测慢病毒拷贝数。本组患者在 CAR-T 细胞输注过程中均未出现输血相关反应及其他不良反应。

#### 3.3 CAR-T 细胞回输后的护理

##### 3.3.1 发热的护理 由于炎症因子的分泌及化疗

后骨髓抑制免疫力低下导致感染的发生,绝大多数患者会出现发热症状。本组 13 例患者均有发热,其中 5 例在回输 12h 后出现低热,给予软冰袋头部及大血管处局部冷敷,适当多饮水,并给予抗生素治疗,体温在数小时后逐渐恢复正常;6 例患者在回输后 24h 内,约 18h 后有中高热发生,体温 38.5~39.4℃,遵医嘱给予非甾体消炎药(洛索洛芬钠片 30mg 口服,或双氯芬酸钠 12.5mg 纳肛)降温处理,并输注 5%葡萄糖盐水 500mL,联合抗生素用药后,体温在用药 2h 内逐渐下降;2 例患者回输后 48h 后反复骤起高热,体温 39.5~40.2℃,患者面颊潮红,心率明显增快,呼吸急促,给予非甾体消炎药后降温效果不明显,给予冰毯持续物理降温,体温缓慢下降并维持 37.5℃左右。非甾体消炎药物降温过快,降温过程中会大量出汗,引起血压下降、体温不升、虚脱及四肢湿冷等症状,严重者可出现低血容量性休克,因此在护理中密切监测患者的体温和血压,并在体温下降过程中采取保暖措施,及时协助患者擦洗及更衣,评估其出汗量,嘱咐患者多饮水,及时提醒医生补液扩充血容量,并给予肠外营养支持。经治疗和护理患者体温偶有反复,联合治疗 3~5d 后,体温可持续稳定正常水平。

3.3.2 低血压护理 细胞被大量激活后循环中细胞因子迅速升高,而引起无感染原因的发热、持续性低血压<sup>[6]</sup>。本组有 8 例患者在 CAR-T 细胞回输后 72h 内出现血压下降,其中 5 例患者血压 80~90/40~60mmHg,遵医嘱给予静脉滴注羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液(万汶)及葡萄糖盐水快速补液,补液总量>2000mL,经治疗血压逐渐恢复,可维持在 90/60mmHg。对病情稳定并可下床活动患者做好预防跌倒措施,如“3 个 30s”,即睡醒时先在床上躺 30s,起床后在床边坐 30s,站立时扶助固定物在床旁站 30s;嘱咐患者家属 24h 陪护。3 例重症 CRS 患者中 1 例患者在回输后第 8 天出现最低血压 71/40mmHg,并伴有心动过速,最高心率达 240 次/分,全身湿冷,呼吸频率明显加快,静脉滴注万汶及葡萄糖盐水快速补液,并予以血管活性药物去甲肾上腺素液体持续微量静脉推注维持血压,严密监测患者血压动态,根据血压值遵医嘱及时

准确调节去甲肾上腺素的输注速度,并做好低血压相关健康知识宣教,在给药 2h 后血压可以逐渐上升,连续给药 72h 后血压可维持在 90~112/55~64mmHg,在持续给药 96h 后停用去甲肾上腺素组液体,血压可稳定维持在 91~102/52~68mmHg 之间。后续治疗中均无低血压情况发生。

**3.3.3 低氧血症护理** 大量的炎症因子的浸润引起呼吸功能异常,本组 5 例患者发生低氧血症,心电监测提示  $SpO_2 < 90\%$ ,给予高氧流量吸氧,必要时给予双通道(鼻氧管+面罩)吸氧。其中 3 例患者在给氧 1~2h 后  $SpO_2$  能逐渐恢复,并维持在 93%~97%,2 例患者在给氧 2h 后缺氧状态不能缓解,口唇及甲床呈紫甘状, $SpO_2 < 85\%$ ,急查动脉血气分析, $PaO_2 < 60$  mmHg,考虑呼吸衰竭,遵医嘱给予无创呼吸机正压辅助通气,调节氧流量、吸气相正压、呼气相正压及呼吸频率参数,严密监测血氧饱和度,根据患者病情调节氧流量及呼吸机相关参数,在通气 2h 后, $SpO_2$  逐渐升高并稳定,静息状态下最高可达 100%。由于持续吸氧及呼吸机辅助通气导致患者口腔干燥不适,在病情允许的情况下协助患者适当饮水;口腔护理每天 2 次,并在晨晚间护理完成;使用本院自制的鱼腥草滴鼻剂滴鼻,每天至少 3 次;涂抹润唇膏防止嘴唇干裂给患者带来不适;调节好头带松紧度,鼻梁及下颌骨受压部位贴减压贴保护局部皮肤;妥善固定呼吸机及氧气管路,预防管路滑脱,及时添加湿化水以防机器干烧。由于该例患者病情危重,患者活动极大受限,自理能力下降,做好皮肤护理,协助患者翻身(每 2~4h 1 次)、擦洗,保持床单位整洁、干燥,局部垫软枕,预防皮肤压疮。

**3.3.4 疼痛护理** 本组 5 例患者在回输 CAR-T 细胞 6d 后开始出现不同部位和不同程度疼痛不适,其中有 2 例患者表现为四肢及腰背部肌肉疼痛,3 例患者表现为头痛。患者发生疼痛时根据疼痛评估量表及时进行评估,疼痛评分  $\leq 3$  分时,至少每日评 1 次,疼痛评分  $\geq 4$  分时,至少每班评 1 次,疼痛时随时评分。遵医嘱及时给予止痛措施,其中 1 例患者疼痛评分 4 分,给予非甾体类止痛药(洛索洛芬钠片 60mg 口服)30min 后疼痛逐渐缓解,4 例患者疼痛评分  $\geq 6$  分,非甾体类止痛药无

效,予以强痛定 50mg 肌内注射缓解,反复中重度疼痛患者给予地佐辛(加罗宁)静脉推注,频次为每天 1 次、2 次和 3 次不等,1~2h 后患者疼痛程度得到明显缓解,可安静休息。为减轻疼痛给患者带来的不适,保持环境安静整洁,尽可能地满足患者对舒适的需要,如帮助变换体位、减少压迫等,并通过音乐、聊天等方法分散患者注意力。

### 3.4 心理护理

恶性肿瘤患者治疗过程漫长,患者及家属面对可预见性的死亡威胁及痛苦承受着巨大的心理负担,因此对患者及家属积极的心理干预至关重要<sup>[7]</sup>。针对患者及家属对 CAR-T 细胞技术这种新的疗法较陌生的心理,积极与患者沟通,讲解 CAR-T 细胞治疗的特点和优势,以及针对可能出现的不良反应采取的应对措施,取得患者对治疗过程的支持和配合;加强基础护理,保证环境整洁、安静,尽量让患者感觉舒适;保证护理操作质量,取得患者的信任感;灵活应用“HEART”沟通模式(H-hear, E-empathize, A-apologize, R-respond, T-thanks),与患者及家属建立良好的医患关系,尊重、热情、真诚、共情、积极关注等基本心理咨询技能在护患沟通中的应用有利于提高患者就医感受<sup>[8]</sup>。

## 4 讨论

血液恶性肿瘤长期以来以化疗、放疗等作为传统的抗肿瘤治疗模式,治疗的副反应普遍较为严重,患者不易耐受,复发和难治常常是导致治疗失败的主要原因。异基因造血干细胞移植治疗措施也有可能治愈白血病、淋巴瘤,但其存在较高的移植抗宿主病而导致患者死亡<sup>[9]</sup>。CAR-T 细胞免疫治疗属于新型技术,能够使 B 细胞恶性血液肿瘤患者病情得到有效控制,获得良好的反应,患者的耐受性好,生活质量得到提高。CAR-T 细胞作为肿瘤靶向免疫治疗技术在体外和临床试验中表现出良好的靶向性、杀伤性和持久性,其中靶向 CD19 分子的 CAR-T 细胞(CD19 CAR-T)在治疗复发难治性 B-ALL 上取得的巨大成功,展示其巨大的应用潜力和发展前景<sup>[10]</sup>。本研究通过对 13 例 B 淋巴细胞血液恶性肿瘤患者接受 CAR-T 细胞免疫治疗的护理,包括 CAR-T 细胞回输前的准备、



回输中的护理、回输后病情观察和并发症的护理以及治疗过程中患者心理护理等,为临床护理工作提供借鉴。

5 小结

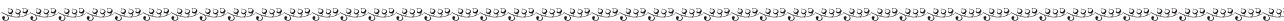
CAR-T 细胞免疫治疗 B 细胞恶性血液肿瘤患者能有效控制病情,促进患者康复。但由于严重 CRS 副反应给 CAR-T 细胞治疗效果带来极大影响充分的输注前准备、输注中护理配合及输注后并发症的护理,积极配合医生医嘱,密切观察患者病情变化,能为治疗提供有效依据,促进患者早日康复。

参考文献:

[1] RAMOS CARLOS A,DOTTIGIANPIETRO.Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy [J].Expert Opinion on Biological Therapy,2011,11(7):855-873.  
[2] 吴利. CART-19 在血液恶性肿瘤治疗中的临床应用 [J].实用临床医学,2017,18(8):105-107.  
[3] 应巧红,钱慧芳.CART 技术治疗血液恶性肿瘤研究进展 [J].现代医药卫生,2015(21):3256-3259.

[4] MAUDE S L,BARRETT D,TEACHEY D T,et al.Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies [J].Cancer Journal (Sudbury, Mass),2014,20(2):119-122.  
[5] TASTAN S K,GARDENER R A. CD19 -redirected chimeric antigen receptor-modified T cells:a promising immunotherapy for children and adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia(ALL) [J].Ther Adv Hematol,2015,6(5):228-241.  
[6] 何爱丽,王夏曼.CAR-T 细胞治疗在血液肿瘤中的研究进展与问题 [J].西部医学,2016,28(10):1333-1338.  
[7] 薛晓燕,景雪冰,冷梅芳,等.链式激活的免疫细胞治疗恶性肿瘤患者的护理 [J].护理学杂志,2012,27(13):45-46.  
[8] 陈静,龙德蓉,张婷.心理咨询技能在护患沟通中的应用 [J].现代临床护理,2016,15(12):29-32.  
[9] 刘爱飞,辛柳燕,陈懿建,等.嵌合抗原受体型 T 细胞在血液肿瘤中的研究进展 [J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(19):1333-1338.  
[10] RIET T,ABKEN H. Chimeric antigen receptor T cells:power tools to wipe out leukemia and lymphoma [J].Expert Rev Hematol,2015,8(4):383-385.

[本文编辑:李彩惠]



·信 息·

2018 年《现代临床护理》征订启事

《现代临床护理》杂志是由国家教育部主管、中山大学主办的全国性护理学术期刊,标准刊号 ISSN 1671-8283,CN 44-1570/R,现为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊。《现代临床护理》为月刊,每期定价 7 元,全年 84 元。2018 年本刊继续以刊授形式开展继续教育,订阅本刊并完成本刊每期学习内容者可获 II 类学分 5 分。参加本刊继续教育学习的学员,需先交纳注册费 50 元。通过邮局报刊发行处订阅本刊的学员,需在订阅杂志后 3 个月内将注册费寄至本刊;通过编辑部订阅本刊的学员,需与订杂志款一并寄至本刊。请学员将汇款收据复印件(包括邮局订阅和编辑部订阅)和填写工整的订户信息表(见本刊 72 页)一同寄至本刊编辑部,务必注明注册费和订杂志费、收件人的姓名、地址(如有变更请及时通知本刊),以确保您能及时收到杂志。

编辑部地址:广州市中山二路 58 号中山大学附属第一医院《现代临床护理》编辑部

邮 编:510080

邮发代号:46-296

电 话:(020)87755766-8050,87330961

传 真:(020)87330961