

肺癌免疫检查点抑制剂治疗的不良反应及对策

甘海洁 邓一卉 韦汝琼*

广西医科大学附属肿瘤医院 广西 南宁 530021

【摘要】目的：肺癌是威胁全球人类健康的恶性肿瘤之一，其中80%以上就诊时为晚期肺癌。近年来免疫检查点抑制剂在肺癌的治疗方面取得了令人瞩目的成果。**方法：**本研究收集及统计了21例于2019年1月-2020年6月在我科接受PD-1免疫检查点抑制剂治疗的患者资料。总结了免疫相关不良反应的特点及护理策略，观察生活质量评分。**结果：**值得注意的是，由ICIs引起的免疫系统失衡可能会导致任何器官和组织发生潜在的免疫相关不良事件(irAEs)，目前已知最常见的不良反应主要来自皮肤、胃肠道系统、肺和内分泌系统。治疗后，患者的生活质量评分均高于治疗前($P < 0.05$)。**结论：**免疫相关irAEs直接影响治疗效果，甚至威胁患者的生命。因此，irAEs的有效管理及护理对免疫治疗的效果至关重要。目前国内相关报道较少，现报道如下。

【关键词】：晚期肺癌；不良反应；护理对策

Analysis of Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors on Advanced Lung Cancer and Nursing Measures

Haijie Gan Yihui Deng Ruqiong Wei*

Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University Guangxi Nanning 530021

Abstract: Objective: Lung cancer is one of the malignant tumors threatening human health worldwide, and more than 80% of them are advanced lung cancer. In recent years, immune checkpoint inhibitors have made remarkable achievements in the treatment of lung cancer. Methods: The data of 21 patients treated with PD-1 immune checkpoint inhibitors in our department from January 2019 to June 2020 were collected and statistically analyzed. The characteristics and nursing strategies of immune-related adverse reactions were summarized, and the quality of life score was observed. Results: It is important to note that the imbalance of the immune system caused by ICIs may lead to potential immune-related adverse events (irAEs) in any organ and tissue, and the most common adverse events are known to originate from the skin, gastrointestinal system, lung, and endocrine system. After treatment, the quality of life scores of patients were higher than those before treatment ($P < 0.05$). Conclusion: Immune-related irAEs directly affects the therapeutic effect and even threatens the life of patients. Therefore, the effective management and care of irAEs are crucial to the effect of immunotherapy. At present, domestic related reports are less, and are reported as follows.

Keywords: Advanced lung cancer; Adverse reactions; Nursing measures

肺癌在临床上属于非常常见的恶性肿瘤之一，中老年人的发病率以及死亡率均比较高，在接受治疗的过程中，很多肺癌患者可能出现上肢静脉血栓，如果没有及时进行诊断，可能会造成肺栓塞，对患者的生命安全造成更大的威胁。肺癌在临床上较为常见，属于一种恶性肿瘤疾病，具有较高的发病率与死亡率，已成为我国人口死亡的重要原因。在发病初期，肺癌的症状并不明显，再加上病灶组织具有隐匿性，导致大多数患者确诊时已到了中晚期阶段，错过了最佳治疗时机，且该阶段的治疗难度相对较大。对于晚期肺癌的治疗目前医学上推荐放化疗治疗，免疫检查点抑制剂治疗在临床较为常用，给越来越多的晚期肺癌患者带来了生存获益。但是晚期肺癌患者在接受免疫检查点抑制剂治疗时，容易发生一系列免疫相关的不良反应，大多数是轻至中度的，但也存在严重不良反应，甚至导致患者死亡。严重的免疫相关不良

反应可能会导致患者短暂或终生停止免疫治疗，这直接影响了患者的治疗效果，大大降低了患者的生存质量与生活质量。因此，晚期肺癌患者治疗期间注意观察不良反应并且配合积极有效的护理干预是非常有必要的，对于延长存活时间、改善预后发挥着巨大的作用。鉴于此，本文就免疫检查点抑制剂治疗晚期肺癌的不良反应及护理对策进行分析，详细报道如下：

1 临床资料

1.1 一般资料

此次研究时间在2019.01~2020.06，研究对象为21例晚期肺癌患者，其中男性、女性分别15例、6例；年龄区间范围在38岁~72岁，平均年龄(53.68±10.24)岁；疾病类型：非小细胞肺癌11例，小细胞肺癌10例；病理分期：III期14例，IV期7例。我院伦理委员会对于本次实验流程表示同意。

纳入标准：（1）患者的肺癌发展到晚期；（2）患者的年龄均在 18 岁以上；（3）患者在治疗期间均由同一组医务人员进行治疗；（4）患者在入院接受治疗时由监护人陪同，并且自愿签署手术治疗同意书。

排除标准：（1）患者以及患者家属在研究过程中选择退出实验；（2）患者的临床资料不完整，对于诊断措施不配合；（3）患者在实验期间死亡；（4）患者的其他脏器出现明显的功能异常，可能对治疗结果产生影响。

1.2 方法

所有患者均接受PD-1 免疫检查点抑制剂至少 2 周期，主要包括信迪利单抗每 3 周给予 200mg，帕博利珠单抗注射液每 3 周给予 2mg/kg，纳武利尤单抗注射液每 2 周给予 3mg/kg，阿特立珠单抗每三周给予 1200mg。使用 0.9%氯化钠注射液作为溶剂，制用量用法严格按照说明书配置，静脉输注时间在 30~90min 内。治疗过程中注意监测患者生命体征，有无不良输液反应，若患者出现面色发红，胸闷等不适及时停止输液并告知医生进行下一步处理。4 周为一个疗程。

1.3 不良反应

评价标准根据 ASCO/NCCN 指南将免疫相关不良事件按严重程度分级。所有患者每周均完善血常规、肝肾功能、甲状腺功能、心肌酶检查，每周行心电图检查。

1.4 生活质量

评估标准参照生活质量核心量表（QOL-30），量表内容包括躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活四个维度，每个维度计为 0~100 分，分数越高，评定为患者的生活质量越好。

2 结果

2.1 免疫治疗

用药情况本研究中 21 例患者接受免疫治疗共计 108 个疗程。使用信迪利单抗、帕博利珠单抗注射液、纳武利尤单抗注射液、阿特立珠单抗各 180 次。

2.2 不良反应

总结治疗期间出现皮疹及皮肤瘙痒 2 例，疲倦、乏力 3 例，发热 4 例，胃肠道反应 4 例，骨髓抑制 1 例。4 级以上不良反应 2 例，因停药或死亡 1 例。

2.3 评价患者治疗前后生活质量评分的差异

从表 1 的结果可以发现，治疗后，患者的躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活评分均高于治疗前，对比有差异（ $P < 0.05$ ）。

表 1 评价患者治疗前后生活质量评分的差异（ $\bar{x} \pm s$ ，分）

时间	例数	躯体功能	心理功能	社会功能	物质生活
治疗前	21	48.53 ± 3.27	33.79 ± 4.36	44.28 ± 3.19	49.36 ± 5.14
治疗后	21	65.49 ± 5.38	56.84 ± 5.63	60.85 ± 5.47	66.73 ± 6.21
t		12.345	14.834	11.992	9.874
P		0.000	0.000	0.000	0.000

治疗前	21	48.53 ± 3.27	33.79 ± 4.36	44.28 ± 3.19	49.36 ± 5.14
治疗后	21	65.49 ± 5.38	56.84 ± 5.63	60.85 ± 5.47	66.73 ± 6.21
t		12.345	14.834	11.992	9.874
P		0.000	0.000	0.000	0.000

3 护理

由护士长和护理人员共同组成护理干预小组，根据患者的身体变化，为患者提供护理，小组内的成员不定期参加知识培训，并且将护理人员的日常考核情况与最终的工资绩效相挂钩，建立奖惩机制。

3.1 皮疹的护理

既往研究发现超过 30% 的免疫治疗患者出现不同程度的皮肤不良反应^[1-2]，这使得皮肤副作用最为常见，不过其中绝大多数为 I-II 级。皮肤 irAEs 可在治疗期间的任何时候发生，但通常在几个周期后早期发生。常见的皮疹类型有肉芽肿性、苔藓样、牛皮癣样、湿疹、免疫性大疱性反应、黄斑丘疹和史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）样反应。多以粘膜受累（眼、鼻、口、生殖器等）、掌跖受累，以及出现水疱性病变。在护理的时候，应对患者进行细致的观察，详细记录皮肤方面的变化，并与输液、食物等过敏反应相鉴别。

本研究中，2 例患者发生免疫相关皮疹。I-II 级皮疹 1 例，常规予局部皮肤润肤剂、口服抗组胺药和/或局部使用强效皮质类固醇。通过有效的治疗，皮疹在 1-2 个月内几乎完全消失，过程中定期使用原免疫治疗方案。其中 1 例患者皮疹达 G4 级。患者出现口腔多发溃疡，四肢和躯干有大面积的皮疹及溃烂。停用免疫治疗药物后，予泼尼松龙 1-2mg/kg 治疗。同时，护理中指导患者保持皮肤清洁，穿着宽松柔软的棉质衣服，以防引起摩擦，定期更换被服，保持床铺清洁干燥，避免局部长期受压，一般白天 1-2 小时翻身一次。骨突部位垫以气垫或水垫。清洁皮肤时水温不宜过高，避免使用刺激性强的洗浴用品、洗衣粉、肥皂等化学洗涤剂。勤剪指甲，避免抓伤皮肤，瘙痒时避免抓挠皮肤。避免阳光暴晒直射，外出时可通过打伞和穿戴防晒衣帽等措施，做好防晒，尽量减少运动。忌吃辛辣刺激的食物，多饮水，保证每日饮水量至少 1500ml。保持皮肤清洁，予莫匹罗星软膏每日两次外涂皮肤患处，促进皮肤创面的愈合。保持口腔清洁，预防感染，遵医嘱予碳酸氢钠注射液及制霉菌素片口含，促进口腔溃疡的愈合。经积极治疗后，患者皮疹达 G2 级。

3.2 发热的护理

发热是免疫治疗最常见的不良反应之一，这与免疫检查点抑制剂非特异性激活细胞因子、炎症介质有关。本研究中

共 4 例发热, 其中 I 级 2 例、II 级 1 例、III 级 1 例。在输注过程中, 做好手卫生, 严格无菌操作, 定时监测体温。对于体温 $<38^{\circ}\text{C}$ 的患者, 嘱其多喝水, 采用洗浴、冰敷等一般物理降温方式; 体温 $38-38.5^{\circ}\text{C}$ 患者, 常规采用布洛芬、吲哚美辛栓等退热药物对症处理; 体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$, 需完善血常规、血培养等检查, 排除有无合并感染。

3.3 心理护理

不良反应使患者及家属生理和心理产生较大的负担和焦虑等负面情绪, 对治疗及预后缺乏信心, 严重影响患者治疗效果。作为护理人员要主动关怀患者, 正确评估患者心理变化, 告诉患者这是一种常见的并发症, 建立患者对治疗的信心, 积极与家属沟通, 确保患者有良好的家属陪护和支持, 安抚患者负面情绪, 积极疏导患者消极情绪^[3-4], 减少患者的心理负担。

3.4 健康宣教

不良反应管理的核心是护士提供患者教育的能力, 病人教育是护士为病人提供的最重要的能力之一。肿瘤科护士面对的是不同群体、不同的健康知识水平的患者及家属, 因此, 需要护理人员提供个性化的病人教育、教学、知识交流, 使患者及家属以最积极的状态参与到诊治的过程中来。对于接受免疫治疗的患者, 护士通过持续的患者副作用教育、早期症状识别、及时的干预, 提供独特的毒副作用管理^[5], 以确保安全和高质量的病人护理。这对于成功的结果和持续的治疗非常重要。

参考文献:

- [1] 张行, 唐雯, 阮浪平. 术前综合呼吸训练联合快速康复外科理念护理对肺癌肺叶切除术患者预后的影响观察[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(4): 652-655.
- [2] 王晓倩, 杨孝苹. 快速康复护理肺癌患者根治术后围术期指标的改善效果以及患者 HAMD、HAMA 评分影响分析[J]. 当代临床医刊, 2018, 31(4): 3932-3933.
- [3] 蔡霄月, 侯旭敏, 张铭, 等. “七叶灵颗粒”联合呼吸功能锻炼对早期肺癌患者术后肺功能及生存质量的影响--附 50 例临床资料[J]. 江苏中医药, 2020, 52(6): 31-34.
- [4] 杨梦雪, 严雪冰, 王颖, 陶明阳, 童建东. 抗生素使用影响免疫检查点抑制剂治疗晚期实体肿瘤效果的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(2): 前插 1, 160-164.
- [5] 田琳芳, 朱以芳. 基于放松训练的心理干预联合精细化护理对肺癌根治术后患者心理状态及术后恢复的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(10): 141-143.
- [6] 雷叶青, 李海涛, 许金凤, 等. 紫杉醇脂质体联合奈达铂新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的近期疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(11): 2053-2055.
- [7] 赖佛宝, 郑婉榕, 陈志勇. 奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素治疗晚期肺腺癌的研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(23): 101-103.
- [8] 钟久鸿, 郭宇玲, 田秋红, 等. 重组人血管内皮抑制素联合培美曲塞治疗老年性肺腺癌的临床效果及对患者血清 VEGF、T 细胞亚群水平影响分析[J]. 中国当代医药, 2016, 23(32): 76-79.

3.5 对患者的饮食以及用药过程进行护理

详细为患者讲解服用药物的用法用量, 告知患者服用药物的必要性和实际用途, 提醒患者按时进行用药治疗, 对于服用药物可能出现的副作用, 详细的为患者普及相关知识, 在手术治疗后, 根据患者的实际情况, 制定合理的饮食方案, 在保证患者满足自身营养需求、提升自身抵抗力的同时, 不会使食用不利于身体恢复的食物, 帮助患者尽快恢复健康^[6]。

4 体会

在我国癌症的发病率正呈现不断上升的趋势, 并且发病群体也呈现逐渐年轻化, 男性的患病率远大于女性^[7]。对于患有肺癌的患者而言, 患者的吸烟史、工作环境以及家族遗传都会对患者的患病情况造成一定的影响。根据研究数据显示, 很多患者在患肺癌初期并不重视病情的发展, 因此会错过最佳治疗时期^[8]。近几年来免疫抑制剂如 PD-1、PD-L1 抑制剂类药物接连上市, 给临床治疗带来了更多选择。由于肿瘤免疫治疗与传统治疗方法作用机制不同, 其引起的不良反应谱不同, 不同肿瘤性疾病免疫相关不良反应的类型也不同^[9]。虽然大多数免疫相关毒性是可控的, 但它们可能影响治疗过程, 甚至威胁患者的生命。因此, 通过早期识别和适当管理, 加强患者教育, 合理的护理有利于减低不良反应的发生, 帮助患者树立进一步治疗的信心, 做好患者及家属的沟通和宣教, 增加依从性^[10]。密切观察患者治疗过程中的病情变化, 对不良反应及时处理, 能提高患者的生活质量, 延长生存期, 使免疫治疗更加安全。

- [9] 冯谢敏,年亮,崔洁,等.培美曲塞联合奈达铂二线治疗对肺腺癌患者近期疗效及远期生存率的影响[J].热带医学杂志,2017,17(8):1056-1059.
- [10] 余海红,刘彬,袁金华,等.重组人血管内皮抑制素与培美曲塞对肺腺癌患者的疗效及其血管内皮生长因子和 T-细胞亚群水平的影响[J].抗感染药学,2017,14(5):1077-1079.