

1 例难治淋巴瘤行 CAR-T 细胞治疗的护理

郝芳芳

浙江大学医学院附属第二医院 浙江 杭州 310051

【摘要】目的：总结1例复发、难治淋巴瘤行嵌合抗原受体T细胞治疗合并严重免疫效应细胞相关神经毒性综合征患者的护理经验。**方法：**患者护理重点措施包括：关注高发人群、细胞因子释放综合征症状、神经系统症状和体征,早期识别患者；做好患者神经精神症状管理、细胞因子释放综合征症状护理及用药等急救护理来保证患者安全；对患者及家属提供专业的心理支持。**结果：**患者由昏迷转为清醒，无认知障碍，顺利出院。**结论：**通过对患者的早期识别，有效的神经精神症状管理、细胞因子释放综合征症状护理及用药等急救护理，专业的心理支持等，可保证患者安全，疏导患者及家属不良情绪，促进患者早日康复出院。

【关键词】：复发难治性B细胞淋巴瘤；CAR-T；免疫效应细胞相关神经毒性综合征；护理

Nursing care of a patient with refractory lymphoma undergoing CAR-T cell therapy

Fangfang Hao

The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine Zhejiang Hangzhou 310051

Abstract: Objective: To summarize the nursing experience of a patient with severe immune effector cell related neurotoxicity syndrome who underwent chimeric antigen receptor T cell therapy for recurrent and refractory lymphoma. Methods: Key measures for patient care include: paying attention to high-risk populations, symptoms of cytokine release syndrome, neurological symptoms and signs, and identifying patients early; Do a good job in managing patients' neuropsychiatric symptoms, nursing for symptoms of cytokine release syndrome, and emergency care such as medication to ensure patient safety; Provide professional psychological support to patients and their families. Results: The patient turned from coma to consciousness, without cognitive impairment, and was discharged smoothly. Conclusion: Through early identification of patients, effective management of neuropsychiatric symptoms, emergency care such as cytokine release syndrome symptoms, medication, and professional psychological support, it is possible to ensure patient safety, alleviate adverse emotions in patients and their families, and promote early recovery and discharge of patients.

Keywords: Recurrent refractory B-cell lymphoma; CAR-T; Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; Nursing

前言

B细胞淋巴瘤是起源于B淋巴细胞的恶性血液系统肿瘤，经化疗、靶向治疗等规范化治疗后有着较高的缓解率，但仍有20%-30%的患者由于肿瘤耐药而出现疾病进展，最终导致死亡^[1]。CAR-T是指嵌合性抗原受体（Chimeric Antigen Receptor, CAR）T细胞，通过对来源于患者自身的T细胞进行基因修饰后得到CAR-T细胞，然后在体外进行培养、增殖，再回输到患者体内，从而特异性地识别并杀灭肿瘤细胞的一种新型的细胞免疫治疗方法^[2]。近年来的迅速发展给复发难治性B细胞淋巴瘤患者提供了新的治疗机会。免疫效应细胞相关神经毒性综合征（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS）是指免疫治疗后或继发于输注T细胞或内源性免疫效应细胞激活或应答所导致的中枢神经系统的病理过程和功能失调^[3]。现将护理体会报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2021-07-23我科收治1例行CAR-T治疗的患者，男，57岁，因“确诊淋巴瘤7年余，拟行CAR-T治疗”入院，患者先后予6周期R-CHOP方案化疗、4周期EPOCH方案化疗后伊布替尼维持三年，复发改泽布替尼，2021.5.24血常规及骨穿提示骨髓受累，未累及中枢神经系统。2021-07-01行自体外周淋巴细胞采集术；符合复发难治淋巴瘤诊断标准。入院后患者签署知情同意书，遵医嘱给予FC（氟达拉滨 30

mg/（m².d），环磷酰胺 0.3 g/（m².d），-3~-1 d）预处理方案后回输CD19 CAR-T细胞，后发生严重ICANS。

1.2 ICANS分级方法

根据患者神经功能评分、有无颅内压增高及癫痫发作，有无新出现的肢体无力3个方面分为1~4级，其中患者神经功能使用CAR-T细胞治疗相关毒性（CAR-T-cell-therapy-associated toxicity, CARTOX）-10评分系统评估^[4]。CARTOX-10评分包括以下内容：询问年、月、所在城市及医院名称和国家领袖的姓名（5分）；命名3个对象：如闹钟、钢笔和按钮（3分）；写一个完整的句子（1分）；以10为间隔，从100开始倒数（1分）。总分为10分则认为认知功能正常。

1.3 治疗过程及临床转归

患者在CAR-T细胞回输后当天出现发热，体温高38.5℃，第1天逐渐出现血压下降、循环不稳定，CRS II级，给予托珠单抗560mg静滴一次，同时予美罗培南+替考拉宁+卡泊芬净抗感染，后患者血压、血氧稳定，但持续出现发热，最高体温39.5℃。第6天仍反复高热，最高温度39.7℃，加甲强龙40mgQ8H减轻CRS反应。第7天患者突然出现四肢强直，牙关紧闭，双目凝视，意识丧失，后间断出现躯干、四肢肌肉不自主剧烈震颤等神经症状，脑部CT未见明显出血，评估为4级ICANS。请神经内科、综合ICU会诊，德巴金、甘露醇、力月西治疗，后患者神志仍未恢复，癫痫持续状态，大小便失禁，伴体温持续升高、呼吸

急促、血压心率持续升高，伴IV度骨髓抑制。第8天转入综合ICU，经镇静、抗癫痫治疗后病情稳定，神志转清，第11天转回我科，继续升白、升血小板，地塞米松40mg/d控制ICANS，苯妥英钠、丙戊酸钠等抗癫痫，期间患者出现幻视幻听，偶有胡言乱语、躁动，定性定向、记忆力、计算力基本正常，电解质、血气等内环境稳定，高热时布洛芬、消炎痛栓、冰毯降温，保持呼吸道通畅，抗感染，对症支持治疗。患者在回输后12d意识逐渐恢复，回输后第26天康复出院。

2 护理措施

2.1 早期识别

严重ICANS危及患者生命，早期识别并及时处理是预后的关键^[5]。

2.1.1 患者为ICANS高发人群

研究表明，患者肿瘤高负荷、CAR-T细胞扩增过快、治疗前已存在内皮系统激活和中枢神经系统病变等因素与ICANS的发生率密切相关，可能是ICANS的独立预测因子^[6]，具有此类特征的患者需要重点给予关注。患者有肿瘤高负荷，在入组后即成为ICANS监测的高风险人群。在患者CAR-T细胞回输后定期采集外周血，密切监测CAR-T细胞体内扩增情况，如有扩增过快的情况，及时处理。患者在回输后第7-第8天细胞扩增到1万以上，给予密切关注。

2.1.2 观察细胞因子释放综合征的发生及其严重程度

ICANS的严重程度与细胞因子释放综合征的严重程度相关，与细胞因子释放综合征相关的全身炎症反应会促使神经毒性的发生^[7]。患者在发生ICANS之前均有3级及以上细胞因子释放综合征的发生，在CAR-T细胞回输后1周左右出现4级ICANS，持续时间1周左右，因此护理人员发现患者出现严重细胞因子释放综合征时，需警惕ICANS的发生。患者细胞回输后立即给予心电监护，持续监测体温、血压及血氧饱和度的变化，监测患者血清CRP、IL-6、铁蛋白水平，及时发现细胞因子释放综合征的发生。

2.2 急救护理

2.2.1 神经精神症状的安全护理

患者出现严重神经精神症状，可能与IL-6的直接神经毒性有关。表现为意识不清、间断抽搐等，且持续时间均较长，约1周左右，存在较大的安全隐患。将患者安置在抢救病房，在患者出现意识不清时，密切观察病情变化，尤其是观察患者的意识，监测瞳孔大小及其对光反射，观察患者是否发生抽搐及其发生的频次；使用口咽通气导管保持呼吸道通畅并防止患者抽搐时发生舌咬伤，床头各吸引器；头部持续予以冰毯机的冰帽保护脑细胞，使用冰帽时注意保护耳朵，防止冻伤，并密切观察冰毯机是否处在正常工作状态；饮食护理：禁食，防止误吸，评估患者吞咽功能，存在吞咽功能障碍时留置胃管，经胃管给予肠内营养及口服药的灌注；做好患者意识不清期间的基础护理工作，给患者留置尿管，每日温水擦洗皮肤、每日行口腔护理、每2h翻身1次；患者意识开始恢复时，出现烦躁，情绪不稳，甚至出现对周边人拳打脚踢等暴力行为，在遵医嘱使用镇静药物的同时，保持病房环境安静，减少声光刺

激，家属24h留陪，必要时可行保护性约束，保证患者安全及治疗的顺利进行；使用CARTOX-10量表进行评估，判断患者ICANS严重程度及其转归情况。

2.2.2 细胞因子释放综合征症状护理

由于血脑屏障的存在，ICANS被认为是细胞因子被动扩散到大脑的表现，因此ICANS大多合并细胞因子释放综合征。患者在发生ICANS前均有严重细胞因子释放综合征，细胞因子释放综合征的护理是患者护理重点。（1）在患者CAR-T细胞回输后立即给予心电监测，严密监测患者的生命体征：予心电监护监测血压、氧饱和度，并密切监测体温；如患者同时出现高热及心动过速，则高度警惕低血压发生。（2）低氧血症的护理注意保持呼吸道通畅，避免误吸、窒息。保持室内空气清新。持续监测经皮血氧饱和度，监测动脉血气，观察颜面及口唇颜色，了解缺氧程度。给予氧气吸入，根据氧程度选择氧流量，血氧饱和度为90%~95%则给予2~3L/min鼻导管吸氧；血氧饱和度低于90%则给予6~8L/min吸氧，或面罩吸氧，维持血氧饱和度≥95%，避免缺氧导致组织脏器损伤。（3）高热的护理：患者在发生ICANS之前均出现高热，发热时卧床休息，体温持续升高可见面赤、头痛、呼吸脉搏加快，给予头部置冰袋，颈部两侧、腋下及两腹股沟处放置冰袋，温水擦浴物理降温。

2.2.3 用药护理

（1）皮质类固醇激素可以有效抑制ICANS的炎症反应，2~3级以上ICANS患者首选治疗方案是皮质类固醇激素，地塞米松（10mg静脉注射1次/6h）或甲基强的松龙（1mg/kg静脉注射，1次/12h），并根据临床改善情况迅速减量停用。本组2例患者均使用皮质类固醇激素进行症状控制。使用大剂量类固醇激素时注意其副作用的观察，如消化道出血、血糖升高、血压升高、青光眼、电解质异常等，遵医嘱使用质子泵抑制剂保护胃黏膜，关注患者有无黑便、腹痛等，监测患者血糖、血压、电解质情况，患者无严重相关副作用发生。

（2）单克隆抗体托珠单抗在临床治疗过程中，当患者在CAR-T细胞回输后的观察期出现严重或威胁生命的细胞因子释放综合征时，其首选的治疗药物为IL-6受体单克隆抗体托珠单抗，该药物在使用中应当注意现配现用，输注时间需大于1h，且输注过程中应密切观察患者是否出现头痛、头晕等不良反应。

2.3 心理支持

当患者出现严重ICANS时，患者和家属焦虑、抑郁情绪明显增强，尤其是患者处于昏迷状态时，家属担心患者无法得到有效救治，同时严重ICANS会直接延长治疗周期、增加治疗费用，增加患者经济负担，进一步加重患者及家属的心理压力，因此患者及家属的心理支持极其重要。在患者选择做CAR-T细胞治疗时，为其提供详细的治疗风险信息告知和教育，提高患者及家属对不良反应的认知，从而提高其治疗依从性；在患者昏迷期间，告知严重ICANS持续时间及其转归规律，缓解家属的焦虑紧张情绪；对家属开展同伴教育，由病友传授不良反应的应对技

巧。

2.4 健康教育

健康教育用通俗易懂的语言耐心向患者及家属讲解：什么是CAR-T治疗、该项治疗的现状如何、治疗过程及相关注意事项、患者及家属需如何配合以取得更好的治疗效果、出院后的注意事项及随访等。让患者及家属充分了解治疗过程及注意事项，以主动积极配合治疗护理，并能减轻或消除其焦虑、紧张等不良情绪，以取得更好的治疗效果。

3 小结

参考文献：

- [1] 李丽娜,万滢.嵌合抗原受体修饰 T 细胞免疫疗法治疗 B 细胞恶性肿瘤患者的护理[J].中华护理杂志,2017,52(3):297-299.
- [2] DAVIES D M,MAHER J.Adoptive T-cell immunotherapy of cancer using chimeric antigen receptor-grafted T cells[J].Arch Immunol Ther Exp (Warsz),2010,58(3):165-178.
- [3] Wang ZG, Han WD. Biomarkers of Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity Related to CAR-T Cell Therapy[J].Biomark Res,2018,6(1):1-10.
- [4] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P,et al.Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy — assessment and Management of Toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018,15(1):47.
- [5] 石亚群,俞妍慧.嵌合抗原受体T细胞治疗致细胞因子释放综合征与神经毒性的现状及展望[J].实用医学杂志,2021, 37(2): 268-271.

CAR-T治疗是血液肿瘤治疗领域的重大创新及最前沿技术。其技术难度及风险高，并发症较严重，如对并发症的早期观察、识别、处理不及时，可能影响治疗效果，甚至危及患者生命。因此在整个治疗过程中，护士需主动积极密切观察患者有无各项并发症尤其严重并发症CRS、ICANS的早期表现，如有无发热、血压改变、意识改变、语言表情变化、C反应蛋白及IL-6的变化等。对上述情况的变化能及时识别，主动积极做好各项救治准备，变被动执行医嘱为积极主动配合。