

针对性护理在行嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗难治性急性淋巴细胞白血病患者中的应用效果

胡月聪¹ 刘永华¹ 王兆丽² 丁晓飞³

1.浙江省丽水市人民医院血液科,浙江丽水 323000;2.浙江省丽水市人民医院重症监护室,浙江丽水 323000;
3.浙江省丽水市人民医院骨科一病区,浙江丽水 323000

[摘要] 目的 探究行嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗难治性急性淋巴细胞白血病的护理要点。方法 选取 2017 年 1 月~2018 年 12 月我院接诊的难治性急性淋巴细胞白血病患者 120 例作为研究对象,全部患者均采用嵌合抗原受体(CAR-T)治疗,根据护理方式进行分组,分为实验组(针对性护理)与对照组(常规护理),各 60 例,分析两组患者的焦虑评分、抑郁评分、并发症发生率及护理满意度。结果 护理前,两组患者的焦虑和抑郁评分无统计学意义($P>0.05$),护理后,两组患者的 SAS 和 SDS 评分均明显下降,且实验组下降更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组中 12 例患者发生细胞因子释放综合征、12 例患者发生肿瘤溶解综合征,并发症发生率为 40.00%。实验组并发症发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组护理满意度为 96.66%,明显高于对照组的(78.33%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 难治性急性淋巴细胞白血病患者接受嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗后,应给予整体护理干预,可达到良好的治疗效果,降低患者肿瘤溶解综合征和细胞因子释放综合征等并发症的发生,该种护理方式具有较高的安全性,值得在临床中推广。

[关键词] 嵌合抗原;受体 T 细胞;免疫治疗;难治性;淋巴细胞;白血病

[中图分类号] R473.73 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1673-9701(2020)08-0180-04

Effect of targeted care in patients with refractory acute lymphoblastic leukemia treated with chimeric antigen receptor T cells (CAR-T)

HU Yuecong¹ LIU Yonghua¹ WANG Zhaoli² DING Xiaofei³

1. Department of Hematology, Lishui People's Hospital in Zhejiang Province, Lishui 323000, China; 2. ICU, Lishui People's Hospital in Zhejiang Province, Lishui 323000, China; 3. Ward 1, Department of Orthopedics, Lishui People's Hospital in Zhejiang Province, Lishui 323000, China

[Abstract] **Objective** To explore the nursing points of chimeric antigen receptor T cell(CAR-T) immunotherapy for refractory acute lymphoblastic leukemia. **Methods** 120 patients with refractory acute lymphoblastic leukemia who were admitted to our hospital from January 2017 to December 2018 were enrolled. All patients were treated with chimeric antigen receptor(CAR-T) and divided according to the nursing method into the experimental group(targeted care) and the control group(conventional care), with 60 cases in each group. The anxiety score, depression score, complication rate and nursing satisfaction of the two groups were analyzed. **Results** There were no statistically significant differences in anxiety and depression scores between the two groups before nursing ($P>0.05$). After the nursing, the SAS and SDS scores of the two groups were significantly decreased, and the decline was more significant in the experimental group ($P<0.05$). The complication rate was 40.00%, including 12 patients with cytokine release syndrome and 12 patients with tumor lysis syndrome in control group. The incidence of complications in the experimental group was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). The nursing satisfaction of the experimental group was 96.66%, which was significantly higher than the satisfaction of the control group(78.33%), there was significant difference($P<0.05$). **Conclusion** Patients with refractory acute lymphoblastic leukemia should receive holistic nursing intervention after receiving chimeric antigen receptor T cell(CAR-T) immunotherapy, which can achieve good therapeutic effect and reduce the complications of tumor lysis syndrome and cellular factor release syndrome with high safety, thus is worthy of being promoted in the clinic.

[Key words] Chimeric antigen; Receptor T cell; Immunotherapy; Refractory; Lymphocyte; Leukemia

[基金项目] 浙江省科技计划项目(2018C37097)

急性淋巴细胞白血病是临床中极为常见的血液疾病,俗称血癌,是一种恶性肿瘤疾病,就当下的医疗技术手段而言,主要通过干细胞移植和化疗手段进行治疗,但患者仍然具有较高的复发率和死亡率^[1-2]。目前针对肿瘤细胞表面表达的 CD19 抗体的免疫疗法(Chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)在难治性 B 细胞白血病和淋巴瘤早期临床实验中的效果较为明显,其主要是通过不断刺激 CAR-T 细胞增殖和活化,从而达到杀伤白血病细胞的目的。尽管 CAR-T 给难治性白血病患者治愈带来了希望,但是在治疗过程中常会伴随不良反应,如肿瘤溶解综合征、细胞因子释放综合征等,因此在治疗过程当中应该密切观察患者的各项指标,做好护理,完善风险应对方案,其对患者的康复具有十分重要的意义^[3-4]。本研究观察针对性护理在行嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗难治性急性淋巴细胞白血病患者中的应用效果,取得了不错的成绩,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月~2018 年 12 月 120 例我院难治性急性淋巴细胞白血病患者为研究对象,全部患者均采用嵌合抗原受体(CAR-T)治疗,纳入标准:确诊为难治性急性淋巴细胞白血病者^[5];排除标准:伴随有其他严重性疾病者^[6]。纳入患者均签署知情同意书,研究经医院伦理委员会批准展开。依据护理方式不同分为实验组与对照组。实验组中,男 36 例,女 24 例,年龄 34~76 岁,平均(55.69±6.14)岁;对照组中,男 34 例,女 26 例,年龄 35~77 岁,平均(56.08±6.69)岁,两组患者的年龄、性别等数据对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 嵌合抗原受体(CAR-T)治疗 全部患者均采集外周淋巴细胞进行培养,采集淋巴细胞数量为 4.8×10^9 。患者入院后第 2 天,主要表现为全身性骨骼持续性胀痛,且以进行性加重为主要表现。患者无畏寒、发热等,若疼痛加剧较为严重,可适当口服止痛药物进行治疗,患者需要总共进行 5 次鞘内注射,并且脑脊液经检查均处于正常状态,为回输 CAR-T 细胞做准备,需要 6 d 后,再次收入实验室,在回输前 6 d,若出现发热症状,且血小板过低,应给予患者头孢哌酮舒巴坦(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,国药准字 H20043769)进行治疗(口服,1 次/d,2 片/次)。回输前 5 d 应给予环磷酰胺(通化茂祥制药有限公司,国药准字 H10950291)(每日 2~4 mg/kg, 连用 10~14 d, 休息 2 周重复)联合氟达拉滨(山西普德药业有限公司,国药准字 H20067309)(每平方米体表面积 25 mg 磷

酸氟达拉滨,每 28 天静脉给药连续 5 d。每个小瓶用 2 mL 注射用水配制,每毫升配制溶液中含有 25 mg 磷酸氟达拉滨)进行化疗。回输前 3 d 患者体温恢复至正常,并未再发生发热现象。CAR-T 细胞回输当天,患者不存在发热、咳嗽等现象,若患者发生重度贫血等症状,并且在皮肤下以及胸前存在紫癜为正常现象。若患者回输完成后 6 d,患者存在下肢疼痛,肌肉酸痛,并伴有发热现象,应给予患者相应药物进行治疗,例如,萘普生胶囊(一次 0.25 g,早晚各一次)(广东邦民制药厂有限公司,国药准字 H44023049)。回输治疗 11 d 后,患者应停止使用升压药物,并且血压恢复正常,回输 20 d,若患者持续存在上腹部胀痛等现象,应给予麦滋林颗粒(日本株式会社,批准文号 H2009 1052)[每次 1 袋(0.67 g),每日 3 次(共 2 g),直接口服]进行保胃治疗。回输 22 d 后,患者恢复正常。

1.2.2 护理方法 对照组按照《护理学》当中的操作规程实施常规护理,实验组患者实施针对性护理,具体如下:

①CAR-T 细胞注射前护理:注射前使用的无菌层流床应采用洗必泰进行消毒处理,使用紫外线等消毒手段进行严格消毒,护理人员应给患者家属做好健康宣教工作,并做好相关预防感染的措施,使患者家属能够积极配合治疗,同时应准备好相关物品,准备的物品有:带有刻度的杯子、固定的碗、吸管儿等护理物品,应准备好冰帽、吸氧面罩等物品,使用的医疗器械为心电监护仪、吸痰装置、滴注泵、汞柱血压计等,同时需要准备好常规药品,例如胺碘酮、硝酸甘油、多巴胺等。

②注射时护理:帮助患者建立静脉通路,直接将细胞液加入带有生理盐水的静脉滴注管,滴注完毕后,应使用生理盐水进行冲管。注射前应根据医嘱给予患者肌肉注射 25 mg 以及口服普生胶囊 0.125 g,注射前 30 min,应进行静脉血液采集检测。注射过程中应将 CAR-T 细胞血液与 50 mL 的生理盐水混合,滴注速度控制在每分钟 40 滴,并观察患者是否存在不良反应,若无不良反应,将滴速调整至 100 滴每分钟,患者细胞液输入完成后,应给予患者 20 mL 生理盐水进行冲管,对细胞液进行两次冲洗,注意观察患者的各项指标。

③输液后护理:应及时了解患者的血项变化情况,控制陪护人员数量,避免交叉感染^[7-8]。护理人员对患者进行护理操作时,应严格保证无菌操作,佩戴手套口罩,患者应保持绝对卧床休息,根据医嘱给予患者进行抗感染治疗,若患者发热,进行发汗护理,注意保暖,若患者的体温在 38.5℃ 以下,主要采用物理降温,并记录患者的体质量等相关指标变化,若患者出现低血压,及时报告上级医师并给予相应药物治疗^[9-10]。

④健康宣教及心理护理,护理人员在对患者进行

健康宣教以及心理干预前,应了解患者的社会背景、文化程度等相关信息,并根据患者的不同情况,采用针对性健康宣教,使用患者简单易懂的语言向患者讲解疾病的治疗方案、可能产生的后果,使患者积极配合治疗,同时应对患者进行心理干预,使患者认识到心理变化对疾病进程的影响,主要采用语言鼓励,积极疏导患者,帮助患者建立治疗疾病的决心。

1.3 观察指标

分析两组患者的焦虑评分、抑郁评分、并发症发生率和护理满意度。焦虑自评量表(SAS)包括20个项目,每个项目按出现频度做1~4级评分。自评者首先要明白整个量表的填写方法及涵义,随后在不受任何人影响下作出自我评定。将20个项目的得分求和,将总分乘以1.25取整,得到标准分。标准分<50分为正常,50~59分为轻度,60~70分为中度,>70分为重度。抑郁自评量表(SDS)主要目的在于评估抑郁状态的轻重程度和其在治疗中的变化趋势。与SAS量表评定方法相同。标准分<50分判定正常,50~60分判定轻度,61~70分判定为中度,>71分为重度。即分数越高,程度越深^[11]。护理满意度采取调查问卷的方式进行数据收集,调查的内容包括对护理人员的满意度、药物以及医疗常识问答等10项内容,每一项为10分,整个调查表分值为100分,通过调查了解胃癌患者对护理的评价,如果调查分数≥80分代表非常满意,分数在60~80分代表满意,<60分为不满意。护理满意度=(非常满意率+满意率)^[12]。

1.4 统计学方法

采用SPSS16.0统计学软件进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立t检验,计数资料用[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者护理前后焦虑和抑郁评分比较

护理前,两组患者的焦虑和抑郁评分差异无统计学意义($P>0.05$),护理后,两组患者的SAS和SDS评分均明显下降,且实验组下降更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者护理前后焦虑和抑郁评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	焦虑评分		抑郁评分	
		护理前	护理后	护理前	护理后
实验组	60	62.82±4.13	44.03±3.96*	59.14±4.34	43.95±3.66*
对照组	60	62.09±4.09	51.98±3.21*	60.01±4.21	54.87±30.31*
t值		0.2911	6.2749	0.3422	3.9898
P值		0.8832	0.0000	0.7189	0.0000

注:与护理前比较,* $P<0.05$

2.2 两组患者并发症比较

对照组中12例患者发生细胞因子释放综合征,12例患者发生肿瘤溶解综合征,并发症发生率为40.00%。实验组并发症发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者并发症比较

组别	n	肿瘤溶解综合征	细胞因子释放综合征	并发症[n(%)]
实验组	60	0	0	0
对照组	60	12	12	24(40.00)
χ^2 值				5.0000
P值				0.0253

2.3 两组患者护理满意度比较

实验组满意度为96.66%,明显高于对照组满意度(78.33%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者护理满意度比较

组别	n	非常满意	满意	不满意	满意度(%)
实验组	60	48(80.00)	10(16.66)	2(3.34)	96.66
对照组	60	26(43.33)	21(35.00)	13(11.67)	78.33
χ^2 值					8.8007
P值					0.0030

3 讨论

白血病是临床中极为常见的一种血液性疾病,危及患者的生命安全,而难治性急性淋巴细胞白血病在临床治疗中具有较高的困难程度,死亡率极高。近年来,随着医疗技术与手段的不断进步,嵌合抗原受体T细胞免疫治疗在临床中得以应用,使得难治性白血病患者有了治疗的新希望,并具有较高的安全性^[13~14]。

随着科学技术的不断进步,对肿瘤细胞表面表达CD19抗原的研究更加深入,经过大量实践证明^[15~17],注射CD19嵌合抗原受体T细胞的免疫疗法,在治疗难治性急性淋巴细胞白血病方面效果显著,该种治疗方法主要是对基因改造技术加以利用,使表达T细胞CD19特异性嵌合抗原受体能够传染至T细胞当中,需要在体外对其进行扩增处理,随后可对患者进行注射。当CAR-T细胞经过基因改造后,其表面具有特异性,能够对B细胞表面的CD19抗原起到识别作用,同时CD19抗原可以达到持续刺激CAR-T细胞的目的,使其不断增殖与活化,在患者的体内增殖可达1000倍,可有效杀伤白血病细胞。虽然该种治疗方式针对难治性白血病患者可带来一定的治愈希望,但该种治疗方式在治疗过程中可产生不良反应,例如细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征等,并具有较高的致死率,患者是否发生并发症关系到患者治疗的成败^[18~20]。本研究护理前,两组患者的焦虑和抑郁评分无统计学意义($P>0.05$),护理后,两组患者的SAS和SDS评分

均明显下降,且实验组下降更为明显,差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组中 12 例患者发生细胞因子释放综合征,12 例患者发生肿瘤溶解综合征,并发症发生率为 40.00%。实验组并发症发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);实验组护理满意度为 96.66%,明显高于对照组(78.33%),差异有统计学意义($P<0.05$)。可见免疫治疗难治性急性淋巴可通过有效的护理手段干预,提高患者的治疗有效率。患者在进行回输治疗前应做好相关准备工作,例如对病房进行全面消毒,同时应准备好心电仪器以及多巴胺等相关药物,回输治疗过程中,应对患者的生命体征进行重点观察,观察患者是否存在不良反应,若患者未发生不良反应,可加快滴速。注射完成后,重点对患者进行发热、低血压等多种并发症进行预防护理,应加强患者各项生理指标的监测力度,并给予患者抗生素进行抗感染治疗,同时给予患者相关疼痛护理,疼痛严重时,可采用药物止痛,若为中、轻度疼痛,可通过转移注意力法、音乐疗法等多种手段降低患者疼痛感,由护理人员对患者进行健康宣教,告知患者疾病的危害性,使患者认识到积极配合治疗以及护理的重要性,可通过了解护理人员的一般资料,对患者进行心理干预,护理人员应做到态度亲和,使患者能够树立起战胜病魔的决心。

综上所述,嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗难治性急性淋巴细胞白血病配合护理干预可对患者的康复起到促进作用。

[参考文献]

- [1] 陈再生,郑灵,陈以乔,等. 儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解期感染的病原菌及耐药情况分析[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(2):176-181.
- [2] 杨希,徐之良. 参芪扶正注射液联合 FLAG 方案治疗难治性急性淋巴细胞白血病的疗效及对血清 IFN- γ 、IL-10 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(8):826-829.
- [3] Wei G, Ding L, Wang J, et al. Advances of CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia[J]. Experimental Hematology & Oncology, 2017, 6(1): 10.
- [4] 刘江华,李彦格,刘炜. 培门冬酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的安全性分析[J]. 中国现代药物应用,2017, 11(4): 108-110.
- [5] 王坤,赵学涛,任晓亮,等. 辐照红细胞输注对急性淋巴细胞白血病化学治疗患者血清 IL-10、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 的影响[J]. 临床误诊误治,2017,30(2):102-105.
- [6] Tang XY, Sun Y, Zhang A, et al. Third-generation CD28/4-1BB chimeric antigen receptor T cells for chemotherapy relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: A non-randomised, open-label phase I trial protocol[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(12): e013904.
- [7] 高静,胡绍燕,卢俊,等. TEL/AML1 基因阳性急性淋巴细胞白血病患儿 CCLG-ALL-2008 方案疗效分析[J]. 临床儿科杂志,2017,35(5):325-330.
- [8] Davila ML, Brentjens RJ. CD19-Targeted CAR T cells as novel cancer immunotherapy for relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clinical Advances in Hematology&Oncology H&O*, 2016, 14(10): 802.
- [9] 魏泓泓,张元元,甄英姿,等. 儿童急性淋巴细胞白血病诱导化疗期导管相关性血栓发病及危险因素分析[J]. 中华血液学杂志,2017,38(4):313.
- [10] Callahan C, Baniewicz D, Ely B. CAR T-cell therapy: Pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2017, 21(2): 22-28.
- [11] 张静静,张惠琴,陶小娟,等. 培门冬酶和左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的临床分析[J]. 山西医科大学学报,2017,48(5):85-88.
- [12] 李静,王捷,郁长治,等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与急性淋巴细胞白血病患者甲氨蝶呤化疗药物不良反应的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017, 33(17):1634-1636.
- [13] Zhang LN, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: Factors affecting toxicities and long-term efficacies[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2018, 11(1): 41.
- [14] Singh N, Frey NV, Grupp SA, et al. CAR T cell therapy in acute lymphoblastic leukemia and potential for chronic lymphocytic leukemia[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(6): 28.
- [15] Weng J, Lai P, Qin L, et al. A novel generation 1928zT2 CAR T cells induce remission in extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2018, 11(1): 25.
- [16] 杨琼梅,史明霞. CD19 CAR-T 细胞治疗成人复发难治性急性淋巴细胞白血病进展[J]. 实用医学杂志,2017, 33(12):1907-1909.
- [17] 宁方颖,蓝建平,陈一瑞,等. 高危急性淋巴细胞白血病患者维持治疗阶段营养状况与医院感染发生率的相关性研究[J]. 中华全科医学,2017,15(9):1582-1585.
- [18] Liu J, Zhang X, Zhong JF, et al. CAR-T cells and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(13): 1115-1125.
- [19] 苗巧,汪晶,蒋曲,等. 异基因造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病 25 例的临床分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(9):1262-1265.
- [20] 董琳,王丽,许诣,等. 正元胶囊辅助培门冬酶联合化疗治疗儿童急性淋巴细胞白血病的临床分析[J]. 实用癌症杂志,2017,32(6):978-981.

(收稿日期:2019-05-24)