

嵌合抗原受体修饰的T细胞治疗致细胞因子释放综合征2例

涂美娟,张春丽,蒋善文,杨晓慧,方冰,王兴兵

作者单位:中国科技大学附属第一医院(安徽省立医院)血液科,安徽 合肥 230001

通信作者:王兴兵,男,副教授,研究方向为血液肿瘤,E-mail:wangxingbing91@hotmail.com

基金项目:安徽省科技攻关项目(1604a0802071)

摘要:目的 观察嵌合抗原受体修饰的T细胞(CAR-T细胞)治疗复发难治性B细胞血液病的不良反应,探讨细胞因子释放综合征(Cytokine-Release Syndrome CRS)有效的护理措施。**方法** 对2例复发难治急性B细胞白血病病人应用靶向CD19的CAR-T细胞治疗时因细胞因子释放引起的一系列不良反应、治疗和护理措施进行观察及统计。**结果** 2例病人在接受CAR-T细胞治疗并出现细胞因子释放综合征后,经过严密的生命体征监测,积极的治疗,全方位的生活护理和心理护理,病人症状均缓解,且白血病经骨髓细胞学检查提示完全缓解。**结论** 细胞因子释放综合征是CAR-T治疗中最严重并发症之一,经过临床积极干预和护理后可获得良好效果。

关键词:白血病,B细胞; 免疫疗法,过继; 嵌合抗原受体修饰的T细胞; 细胞因子释放综合征; 护理

Two cases of cytokine releasing syndrome induced by chimeric antigen receptor modified T cells

TU Meijuan, ZHANG Chunli, JIANG Shanwen, YANG Xiaohui, FANG Bing, WANG Xingbing

Author Affiliation: Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective Through The adverse reactions of CAR-T cells in the treatment of children with refractory recurrent B cells hematology applications were observed and explore Cytokine Release Syndrome (Cytokine Release Syndrome, CRS) effective nursing measures. **Methods** The adverse reactions, treatment and nursing measures of 2 cases of recurrence refractory acute leukemia cells B in patients treated with targeting CD19 chimeric antigen receptors modified T cells (Chimeric Antigen Receptor modified T cells, CAR-T) caused by cytokines releasing were observed. **Results** The 2 cases of patients, exhibiting cytokine release syndrome of aftertreated by CAR-T cells, after rigorous monitoring vital signs, the positive treatment, nursing and psychological care, a full range of life in patients with symptoms were released, and leukemia suggests complete remission by bone marrow cytology examination. **Conclusion** Cytokine release syndrome is a common complication. CAR-T treatment after clinical intervention and nursing can obtain good effect.

Key words: Leukemia, B-cell; Immunotherapy, adoptive; Chimeric antigen receptor modified T cells; Cytokine release syndrome; Nursing

细胞治疗是近年来肿瘤临床研究中的热点,嵌合抗原受体修饰的T细胞(Chimeric antigen receptors modified T cells, CAR-T细胞)是过继细胞疗法中的一种,将体外激活的自体免疫效应细胞输注给病人,以杀伤人体内的肿瘤细胞^[1]。随着CAR-T细胞在B细胞恶性肿瘤中的应用日益广泛,一些独特的不良反应也逐渐被认识;细胞因子释放综合征(Cytokine-Release Syndrome, CRS),也称细胞因子风暴,是CAR-T细胞治疗后常见的一种症状复杂、可能危及生命的不良反应。CRS是指淋巴细胞在应用单克隆抗体、细胞因子等治疗后出现活化、溶解,并释

放出大量细胞因子所导致的一组临床综合征,可表现为发热、头痛、心悸等症状^[2]。

中国科技大学附属第一医院(安徽省立医院)2016年6—7月收治2例B细胞白血病病人,应用CAR-T细胞治疗后出现细胞因子释放综合征,经过积极治疗和精心护理,病人症状均缓解,效果满意,现报告如下。

1 一般资料

病例1,女,33岁,因头晕乏力于2013年6月行血常规检查示血三系减低,经骨髓MICM分型检查提示为“急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)”,后予以化

疗,期间三次复发,第3次复发后给予正hyper-CVAD方案再诱导治疗,复查骨髓细胞学提示未缓解,流式细胞术显示CD19+白血病细胞占有核细胞的66%,因此该病人属于复发难治急性B淋巴细胞白血病。目前单纯化疗或强制行异基因造血干细胞移植术,预后效果不佳,经与家属沟通后,同意行靶向CD19的CAR-T细胞治疗,于2016年5月21日入院拟行CAR-T细胞输注,回输前给予FC方案预处理(氟达拉滨30 mg/m²,d1-3,环磷酰胺300 mg/m²,d1-3),预处理48 h后分两次输注CAR-T细胞(总量为3×10⁷/kg,第一次输注10%,第二次输注90%),以减少不良反应发生。第一次输注过程顺利,无不良反应发生,第2天予第二次输注,输注结束后4 h该病人出现高热,畏寒,血压下降,胸闷,氧饱和度下降至90%,予以广谱抗感染治疗效果不佳,血培养均为阴性。同时,CAR-T细胞输注结束后第4天病人出现肝功能损害,胰腺肿大和肺部炎症性改变,IL-6及IFN- γ 等细胞因子及CRP等炎症指标明显升高,综合考虑CRS发生。输注后第7天予以地塞米松(10 mg,每12小时一次),24 h后体温降至正常,一般情况明显好转,CAR-T细胞治疗后1个月复查骨髓提示完全缓解,流式细胞术检测提示MRD转阴。

病例2,女,21岁,因无明显诱因下出现双下肢疼痛,呈持续性酸痛,休息后略有好转,活动后加重就诊,于2016年1月行骨髓MICM分型检查提示为“急性混合性白血病”,骨髓免疫分型:Mix-AL(髓系和B系双表型),融合基因:阴性,染色体核型正常,经过多次化疗,化疗后粒细胞持续减低,不能耐受化疗,2016年7月7日复查骨髓提示CD19+的异常细胞仍有15.69%。表达CD58、CD19(占幼稚细胞的81%),考虑病人疾病仍未缓解,与病人及家属沟通后拟行CAR-T细胞治疗,于2016年7月16日入院,经过完善相关检查,回输前给予FC方案预处理(氟达拉滨30 mg/m²,d1-3,环磷酰胺300 mg/m²,d1-3),预处理48 h后分两次输注CAR-T细胞,第一次输注CAR-T细胞100 mL(细胞数量为1.1×10⁸),输注后2 h,病人体温升高达38℃,经过降温对症处理后体温恢复正常,第2天予第二次输注CAR-T细胞70 mL(细胞数量为6.16×10⁸),输注前体温正常,输注结束后4 h病人出现高热(体温最高达39.3℃)、畏寒、低血压、血氧饱和度99%,输注结束后第3天,肺部CT示:两肺炎症、胸腔积液,抗生素升阶梯治疗,效果不佳,血培养均为阴性。输注结束后第7天,病人出现凝血象异常,期间IL-6及IFN- γ 等细胞因子及CRP等炎症指标进行性升高,综合考虑CRS发生。输注后第9天予以妥珠单抗使

用,24 h后体温降至正常,一般情况明显好转,CAR-T细胞治疗后1个月复查骨髓提示完全缓解,流式细胞术检测提示MRD转阴。

2 护理

2.1 心理护理 白血病病人病情重,多次复发或未缓解,预后差,对于新的治疗方法容易持怀疑的态度,护理人员应做好病人的心理护理,讲解CAR-T细胞治疗的优势及特点,以及不良反应的应对措施,减轻病人因知识缺乏而产生恐惧心理,针对回输前、中、后,以及CRS出现的不良反应阶段,做不同的心理干预,体现个性化护理同时加强亲情支持。

2.2 回输过程护理 CAR-T细胞回输一般在病人经过化疗预处理后48 h开始输注,为了减轻肿瘤的负荷同时CAR-T细胞分两次输注,两次的量根据病人的耐受程度遵医嘱连续两天给予。上述2例均是复发难治性白血病,1例是急性B淋巴细胞白血病,1例是急性混合细胞白血病,CD19高表达,均在FC方案预处理后回输。回输前遵医嘱使用输注前药物(2例病人均使用的是非那根12.5 mg加入生理盐水100 mL中静脉滴注,避免使用激素)、心电监护、体温监测并记录,回输时经过两人核对无误后严格检查细胞悬液是否有絮状物和浑浊,上、下轻轻倒转输液袋3次,以充分混匀;立即回输,确保细胞的活力及数量;回输过程严格按照输血的无菌操作程序进行,使用符合国家标准的一次性输血器;应先慢后快,输注细胞开始15 min缓慢滴注(15滴/分),观察病人确无反应后再以60滴/分滴入,要求30~60 min输完。输注过程为防止细胞堵管或黏附管壁,应轻弹输血管道保持输注通畅;输注前后均用生理盐水20 mL左右冲管。输注过程中严密观察病人不良反应。

2.3 CRS的护理

2.3.1 CRS不良反应观察 CRS是CAR-T细胞治疗常见的严重不良反应,通过表1中总结的临床表现,责任护士需清楚认识到CRS的观察重点。主要表现为:高热、寒战、恶心、呕吐、胸闷、气短、低血压、血氧饱和度下降、肾功能不全、神经毒性(精神错乱、迟钝和失语)。结合病例1出现的高热、畏寒、血压下降、胸闷、氧饱和度下降至90%、肝功能损害、胰腺肿大和肺部炎症性改变,病例2出现的高热、寒战、低血压、两肺炎症、胸腔积液、凝血功能异常,均在CAR-T细胞输注结束后6 h内发生,进行性加重,因此针对CAR-T细胞治疗病人,应严格无菌操作,控制输液速度,输注时予神志、生命体征及血氧饱和度的监测至少要至输注后6 h并记录。

2.3.2 CRS治疗的配合 CRS治疗在临床主要是对

症处理为主,维持体温,能量供给,呼吸支持,循环支持,调整出入量,维持水电解质平衡,另外应遵医嘱监测病人的血常规、CRP、IL-6、血培养等检查,为临床诊断和治疗提供依据,遵医嘱使用抗生素、激素或IL-6受体拮抗剂^[3-5]。病例1病人因为经济因素,结合症状及临床资料考虑CRS,在CAR-T细胞输注后第7天给予激素治疗,病人体温恢复正常,症状得到缓解,病例2在CAR-T细胞输注后第9天给予妥珠单抗,症状缓解。因此,护士必须了解CRS的治疗原则,严格遵医嘱并配合治疗,同时做好病人的疾病知识宣教。

2.3.3 症状护理 ①高热。2例病人均高热持续7~10 d,最高体温达41℃。CAR-T输注结束后当天每小时巡视病人,测体温1次/小时,之后7 d内,每天监测体温5次并记录;高热时遵医嘱使用降温措施如冰块物理降温、温水擦浴,药物一般选择布洛芬等,慎用激素降温;指导病人注意个人卫生,及时更换湿衣被;指导进食清淡易消化维生素丰富的食物;每天每隔4 h监测一次体温并绘制于体温单。②胸闷气短、氧饱和度下降。遵医嘱吸氧,一般以2~4 L/min,抬高病人床头30°,改善通气。③低血压。2例病人的血压均有所下降,病例1血压最低为85/40 mmHg,遵医嘱扩容,在病人能耐受的情况下加快病人的输液速度,同时嘱病人卧床休息。病例2血压下降不明显,在95/52 mmHg左右波动,遵医嘱补液对症处理。同时监测每小时血压的变化。④肺部炎症。遵医嘱完善CT等相关检查,合理并按时使用抗生素,鼓励病人有效咳嗽、咳痰。

2.4 血细胞减少的护理 病人出现CRS同时处于骨髓抑制期,遵从血液科护理常规,定期监测血常规,指导病人避免剧烈活动,血小板计数低于 $2 \times 10^9/L$ 时,应绝对卧床休息,必要时遵医嘱成分输血,同时指导病人此期间注意个人卫生,注意保暖,每日3次口腔护理漱口,每晚1次高锰酸钾溶液坐浴等预防感染。

3 讨论

CAR-T细胞治疗在B细胞白血病病人中有很好的疗效,随着CAR-T细胞治疗的广泛开展,对于不良反应的观察、治疗和护理尤为重要。最早由Ferrara等^[6]于1993年在移植物抗宿主病中提出,是机体对于病毒、细菌、纳米材料等外界刺激所产生的一种过度免疫。CRS是CAR-T细胞治疗后常见的不良反应,严重时危及病人生命;但CRS缺乏特征性的临床表现,其需要与感染、重要脏器出血及药物不良

反应等血液科常见致病因素鉴别。CRS的常见临床表现包括恶心、头痛、心动过速、低血压、血氧饱和度下降、皮疹等^[7-11]。这些症状与噬血细胞综合征、淋巴细胞增殖病所发生细胞因子风暴相似^[12]。

护士作为临床症状的第一目击者必须要有丰富的临床经验和对CRS的充分认识,要及时观察与鉴别是否是CRS,及时汇报医生,尽早控制与处理CRS。熟练掌握CAR-T细胞治疗的回输及不良反应的观察,做好病人的心理护理,预防出血和感染的发生,是保证治疗成功的关键。

参考文献

- [1] 曾萍.嵌合抗原受体T细胞在恶性血液肿瘤的临床应用中的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2015,38(1):69-72.
- [2] BRESLIN S.Cytokine-release syndrome:overview and nursing implications[J].Clin J Oncol Nurs,2007,11(1 Suppl):37-42.
- [3] BARRETT DM,TEACHEY DT,GRUPP SA.Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies [J].Curr Opin Pediatr,2014,26(1):43-49.
- [4] LEE DW,GARDNER R,PORTER DL,et al.Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J].Blood,2014,124(2):188-195.
- [5] STAUSS HJ,MORRIS EC.Immunotherapy with gene-modified T cells:limiting side effects provides new challenges[J].Gene Ther,2013,20(11):1029-1032.
- [6] FERRARA JL,ABHYANKAR S,GILLILAND DG.Cytokine storm of graft-versus-host disease:a critical effector role for interleukin-1[J].Transplant Proc,1993,25(1 Pt 2):1216-1217.
- [7] KOCHENDERFER JN,DUDLEY ME,FELDMAN SA,et al.B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric antigen-receptor-transduced T cells [J].Blood,2012,119(12):2709-2720.
- [8] DAVILA ML,RIVIERE I,WANG X,et al.Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J].Sci Transl Med,2014,6(224):224-225.
- [9] GMPP SA,KALOS M,BARREN D,et al.Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J].N Engl J Med,2013,368(16):1509-1518.
- [10] ENSEN MC,POPPELWELL L,COOPER LJ,et al.Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans [J].Biol Blood Marrow Transplant,2010,16(9):1245-1256.
- [11] WANG QS,WANG Y,LI HY,et al.Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J].Mol Ther,2015,23(1):184-191.
- [12] 刘倩,朱平.EB病毒相关淋巴细胞增殖病与细胞因子风暴[J].中国实验血液学杂志,2013,21(2):498-502.

(收稿日期:2017-04-28,修回日期:2019-01-15)