

一站式异体嵌合抗原受体 T 细胞 治疗桥接异基因造血干细胞移植儿童一例的护理

陈琳¹,姚静¹,陈萍¹,黄小航¹,何梦雪²,张冰花¹

(1.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 造血干细胞移植科,上海 200127;

2.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 护理部)

【摘要】 总结国内首次儿童一站式异体嵌合抗原受体 T 细胞治疗桥接异基因造血干细胞移植的护理经验,旨在为此类治疗提供临床借鉴意义。护理要点包括多团队制订预见性治疗护理方案;精准管理细胞因子释放综合征;评估与护理多部位出血;预防与管理急性移植物抗宿主病;全程预防与护理感染;管理与长期随访营养状况。经过系统诊治与精细化护理,患儿顺利完成该复杂的方案,最终治疗相关并发症得到控制,原发病缓解,移植成功。患儿住院 61 d 后顺利出院;随访 9 个月,情况良好。

【关键词】 嵌合抗原受体 T 细胞;造血干细胞移植;护理;病例报告

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2025.02.010

【中图分类号】 R473.72;R473.77 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2025)02-0038-04

Nursing Care of a Pediatric Patient Undergoing All in One Allogeneic CAR-T Bridging Hematopoietic Stem Cell Transplantation

CHEN Lin¹, YAO Jing¹, CHEN Ping¹, HUANG Xiaohang¹, HE Mengxue², ZHANG Binghua¹ (1. Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Department of Nursing, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

Corresponding author: ZHANG Binghua, Tel: 021-38626161-82036

【Abstract】 To summarize the nursing experience of the first pediatric patient undergoing one-stop allogeneic CAR-T therapy bridging hematopoietic stem cell transplantation in China, and to provide clinical reference for such treatment. Key points of nursing care included development of an anticipatory care plans by multi-team, accurate management of cytokine release syndrome, assessment and nursing of multi-site bleeding, prevention and management of acute graft-versus-host disease, whole-process prevention and nursing of infection; nutrition support and long-term follow-up. After systematic diagnosis, treatment and fine nursing, the patient successfully completed the complex program, and finally the treatment-related complications were controlled, the primary disease was alleviated, and the transplant was successful. The patient was discharged successfully after 61 days in hospital. The follow-up was good for 9 months.

【Key words】 chimeric antigen receptor T cell; hematopoietic stem cell transplantation; nursing; case report
[Mil Nurs, 2025, 42(02): 38-41]

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是从健康的亲属或非亲属捐赠者身上获得造血干细胞并移植给受者的过程。目前该疗法仍是治疗儿童难治/复发性急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的重要手段^[1]。但移植疗效与移植前肿瘤缓解

情况密切相关^[2]。因此,在 allo-HSCT 前先输注嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)可作为促进移植前疾病深度缓解的手段,以提高治疗疗效^[3]。CAR-T 治疗是在体外对 T 细胞进行修饰再扩增后输入人体,它可特异性识别肿瘤细胞并杀伤,以达到肿瘤缓解的目的^[4]。常规的 CAR-T 桥接 HSCT 治疗需要经历二次预处理,会增加发生治疗相关并发症的风险,引起不良预后^[5]。2023 年 3 月,我科成功地对 1 例复发难治性 ALL 患儿实施了一站式异体 CAR-T 桥接 allo-HSCT 治疗方案(简称一站式方案),即仅在 CAR-T 治疗前进行一次预处

【收稿日期】 2024-06-17 **【修回日期】** 2024-09-23

【基金项目】 上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助(SHDC2023CRS010);上海市抗癌协会肿瘤护理专委会“护航”计划(SACA-HH202111)

【作者简介】 陈琳,本科,主管护师,电话:021-38626161-82036

【通信作者】 张冰花,电话:021-38626161-82036

理,CAR-T 输注后 2 周内完成造血干细胞输注,该方案在国内儿童领域实属首次应用,且效果良好。由于短时间内密集治疗,该方案在应用过程中可能会导致患儿同一时间多种治疗相关并发症叠加,如细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)、出血、感染和移植宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)等可能同时存在,需要综合诊治与精准护理,现将护理经验报道如下。

1 临床资料

患儿男,14 岁,2018 年 2 月确诊 ALL,2020 年 6 月按计划完成治疗,2022 年 5 月患儿骨髓及中枢复发,采取自体 CAR-T 治疗,获得缓解。2022 年 11 月患儿骨髓再次复发,先后采取自体 CAR-T 和父亲 CAR-T 治疗,结果无效,考虑为难治/复发性 ALL,遂采用一站式方案治疗,母亲作为供体提供 CAR-T 与外周血造血干细胞。2023 年 3 月 14 至 19 日给予“全身照射放疗(total body irradiation,TBI)+氟达拉滨+环磷酰胺”方案进行预处理;3 月 22 日患儿输注供体 CAR-T 50 mL,输注后第 1 天出现反复高热,最高体温 40.1℃;第 2 天患儿出现低血压且细胞因子水平明显增高,考虑 3 级 CRS 且不能排除感染,并逐步出现血尿、黑便、呕血、鼻出血等多部位出血异常表现;3 月 28 日患儿出现全身大面积皮疹伴发红,面积达 80%,考虑异体 CAR-T 相关 GVHD;3 月 29 日患儿发热间期明显延长,细胞因子水平较前下降明显;3 月 30 日患儿回输供体去 T 外周血造血干细胞 90 mL;4 月 11 日患儿皮疹全部消退;4 月 14 日患儿粒细胞重建,其体温恢复正常;4 月 19 日患儿再次出现反复发热,体温最高 38.8℃,考虑感染,病原微生物检查检出大肠杆菌和肺炎克雷伯杆菌,给予抗细菌、真菌、病毒药物及输注丙种球蛋白等治疗后,患儿体温恢复正常;5 月 12 日患儿顺利出院。出院后已完成移植后 3 个月、半年及 9 个月随访,该患儿目前疾病完全缓解,情况良好。

2 护理

2.1 成立多学科协作小组,制订预见性治疗护理方案 由于患儿短时间内经历放化疗、CAR-T 治疗和 HSCT 治疗,过程复杂,因此多阶段衔接、多团队合作至关重要。为确保治疗的安全性及有效性,由本科室护士、医生、营养师和社会工作者共同组成多学科协作小组,对患儿实施整体、全面、细致、可预见的护理措施,将医疗资源整合,以达到最佳临床结局^[6]。通过查阅文献、复习病史、多学科协作(multi-disciplinary treatment,MDT)团队会议,本病例以两次细胞输注为节点,确立 3 个重要治疗阶段的不

同治疗及护理侧重点,将可能出现的并发症达成共识,并形成 3 级及以上 CRS、低血容量性休克、感染性休克以及抽搐的相应预案,明确评估重点与护理要点,并进行人员培训及考核。

2.2 CRS 的精准管理 CRS 是由免疫治疗引起的内源性或输注的 T 细胞以及体内的其他免疫细胞激活所产生的一种超生理反应,是 CAR-T 治疗后最常见的不良反应,其特点是发热、血流动力学不稳定和低氧血症^[7]。CRS 多在 CAR-T 输注后 1~10 d 发生,该患儿在输注后第 2 天便出现高热和低血压,依据美国移植和细胞治疗学会的分级标准^[8],判断其为 3 级 CRS。有研究^[9]显示,3 级及以上 CRS 被认为是重度 CRS,若不早期积极治疗,会迅速进展为休克甚至多器官功能衰竭。具体护理方法:(1)密切心电监护。为应对短时间内患儿病情的急剧变化,在输注 CAR-T 当天予以心电监护,重点关注心率、呼吸、血压及血氧饱和度,直至 CRS 降至 1 级可撤除心电监护^[10]。输注后第 1 天患儿测得 40.1℃ 的高热;第 2 天血压仅 82/39 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),随即给予扩容及去甲肾上腺素升压治疗,将收缩压维持在 90 mmHg 以上;输注后第 5 天,患儿未吸氧下氧饱和仅 92%~94%,随即给予面罩吸氧 5 L/min,使氧饱和度维持在 98% 以上。(2)基于实验室指标的精细用药。有研究^[11]提示,可在白细胞介素 6(interleukin 6,IL-6)指导下精细化用药、管理 CRS。患儿回输第 1 天 IL-6 为 91.76 pg/mL,后 IL-6 陡然上升,并在第 4 天至最高点 6245 pg/mL,结合高热及低血压的临床症状,在输注后第 2 天起给予患儿托珠单抗治疗(首天 240 mg/次,1 次/d;第 2~4 天 400 mg/次,3 次/d),并于第 4 天静脉推注地塞米松(10 mg/次,1 次/d)。经治疗 IL-6 逐步下降,直至 2 周后 IL-6 降至输注前水平,CRS 症状消退。(3)积极液体管理。CRS 会导致毛细血管渗漏,引起全身水肿、尿量减少等症状体征。患儿在输注后第 8 天出现尿量减少,全身水肿。通过每 4 h 出入量评估,积极控制补液速度并合理使用利尿剂,4 月 9 日患儿水肿消退,出入量平衡。

2.3 多部位出血的评估与护理 放化疗、CAR-T 治疗和移植治疗期间均可发生出血,其中 CAR-T 治疗后出血功能异常的发生率较高^[12],患儿在输注 CAR-T 细胞后第 2 天起逐步出现血尿、鼻出血、黑便、呕血等多部位出血异常表现,可能与恶性肿瘤患者的血液处于高凝状态、血液中高水平的细胞因子破坏血管内皮细胞有关^[13]。具体护理方法如下:(1)防治出血性膀胱炎。该患儿预处理方案中有 TBI 及大剂量环磷酰胺使用,易导致出血性膀胱

炎^[14]。有研究^[15]提示,密切监测临床表现尤其是尿量和尿色变化,并建立正确的生活习惯,是预防出血性膀胱炎的有效方法。该患儿在治疗期间虚弱无力,日常在床上平躺排尿,不利于膀胱排空,在 CAR-T 输注后第 2 天出现尿中带血丝后,护士加强宣教强调排尿时应站立起身,并给予患儿充分水化、碱化、利尿等治疗。患儿血尿在发生后 2 d 消失,未见肉眼及镜下血尿。(2)积极应对鼻出血。患儿 CAR-T 细胞输注后第 6 天出现双侧鼻腔出血。嘱患儿头部前倾位,按压鼻翼部,并用冷毛巾敷前额和后颈,促使血管收缩减少出血,并填塞膨胀海绵止血^[16]。患儿 1 周后拔除膨胀海绵,未再见出血。(3)防治消化道出血。患儿 CAR-T 细胞输注后第 4 天出现了黑便及呕血症状,故给予监测意识、心率、呼吸、血压、皮温、皮肤颜色、周围静脉搏动、尿量等,并每日监测血小板、血红蛋白及凝血指标^[17]。多部位出血时更需严密监测,使用红细胞、血浆、血小板支持治疗,并采用止血敏及巴曲亭等对症治疗,以控制贫血、出血症状;饮食方面,出血停止后逐步从流质、半流质过渡到正常饮食,避免胃肠道出血再次发生。该患儿同时发生多部位出血和 CRS,在积极抗休克及血制品支持治疗下,2 周后停用血管活性药物,多部位出血好转。

2.4 GVHD 的预防和管理 急性 GVHD 主要是由异基因供者 T 细胞与受者组织发生反应导致的临床综合征,是 allo-HSCT 中最主要的并发症和死亡原因^[18]。本病例与单纯造血干细胞移植不同的是,先输注了同一供者的 CAR-T 细胞,可因异体 T 细胞上的受体能识别患者的同型抗原,而产生急性 GVHD^[19]。因此,在一站式方案中,GVHD 的发生会前移至 CAR-T 治疗阶段,故需要护理人员积极转变旧有观念,在移植前就启动 GVHD 的症状体征的观察与评估,及时告知医生,积极采取抗排异措施。具体护理方法如下:(1)早期评估 GVHD。CAR-T 回输后,每日评估患儿是否有 GVHD 的临床表现,重点评估皮肤、胃肠道及肝脏情况^[18]。患儿于 CAR-T 输注第 6 天出现全身大面积皮疹伴发红,面积达 80%,但胃肠道及肝脏无 GVHD 症状,依据急性 GVHD 分级标准^[18],评为 3 级皮肤 GVHD(Ⅱ度 GVHD)。随即给予环孢素、甲强龙抗排异治疗,并加强皮肤清洁;局部应用皮肤保护剂,保护皮肤减少破损渗出^[18]。(2)环孢素用药管理。环孢素是预防和治疗 GVHD 的关键药物,环孢素的有效谷浓度在 150~250 $\mu\text{g/L}$,浓度低于治疗阈值会影响 GVHD 的预防及治疗,而浓度过高会产生药物相关毒性,如神经毒性引起的癫痫发作^[18]。为保障用药安全及

疗效,每周 2 次监测血药浓度,并依据结果调整剂量。本案例患儿药物浓度始终维持在正常范围, CAR-T 相关 GVHD 在 4 月 11 日治愈,后未再发生 GVHD。(3)应用新技术降低 GVHD。该患儿的 2 次异体细胞输注可能带来急性 GVHD 的高发,因此我科采用了造血干细胞体外去除 T 细胞技术。该技术可预防移植后急性 GVHD 的发生并减少慢性 GVHD^[20]。此患儿于 3 月 30 日输注去 T 造血干细胞后,未发生移植相关急性 GVHD。

2.5 全程预防与护理感染 预处理阶段首日患儿白细胞计数 $1.16 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对值仅 $0.5 \times 10^9/\text{L}$,并随治疗进展进一步下跌,提示患儿感染风险极高。落实如下护理措施:(1)严格保护性隔离。在放疗结束后,立即安排患儿入住层流病房,入舱时严格实施药浴。每日更换无菌衣物和床单被套,做好口腔、肛周、皮肤的清洁。(2)及时抗感染治疗并获取培养标本。在粒细胞缺乏症期间,患儿于 3 月 22 日出现发热(38.9°C),当即抽取血培养并在 1 h 内输注头孢哌酮舒巴坦 3 g 及万古霉素 500 mg 抗感染治疗^[21];4 月 14 日粒细胞重建,体温恢复正常。(3)加强感染指标的监测。按常规每 4 h 监测生命体征;每日监测血常规;每 1~3 d 监测 C 反应蛋白、降钙素等炎症指标。在粒细胞重建后,患儿再次发热(38.8°C),给予抗感染治疗及重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射。5 月 10 日患儿体温恢复正常,病原微生物检测结果转阴。

2.6 基于多团队的营养管理与长期随访 由于采用了清髓性的预处理方案,患儿消化道上皮细胞损伤,消化道屏障受到破坏,易出现一系列胃肠道不良症状。此外,移植期间机体处于应激状态,能量消耗大,易出现营养不良状况^[22]。为做好营养管理,给予如下措施:(1)加强营养评估。入院时即采用儿科营养不良评估筛查工具完成营养风险筛查。该名患儿入院时即为高风险营养异常人群,转介给营养师,进行膳食指导,后续持续每周追踪营养状况,并增加体重、腹围监测频率。(2)积极营养支持。针对移植患者每日需达 25~30 kcal/kg 标准,采取营养阶梯治疗原则^[23],及时给予营养支持。在胃肠道出血期间,评估经口进食耐受情况,增加肠外静脉营养支持,该时间段内患儿体重减少最终控制在 1.5 kg。(3)长期随访营养状态。常规 allo-HSCT 患儿其体重丢失最低点在移植后 30 d,后迅速恢复^[24]。本案例患儿在短时间内接受了 CAR-T 和造血干细胞输注,且发生较多并发症,能量消耗巨大,恢复缓慢,在移植后 100 d 体重进入最低点(41.1 kg),后逐步恢复,移植后 9 个月随访时体重已恢复至治疗前,目前生长

发育状态符合该年龄段。这提示面对一站式方案治疗患儿需要延长对其营养随访,积极给予营养支持。

3 小结

有别于常规桥接方案,一站式方案的最大挑战在于短时间内接受 CAR-T 治疗和造血干细胞移植治疗,其治疗相关并发症会发生重叠,预防及处置不当会加重并发症,影响预后。本病例主要表现为 3 级 CRS、多部位出血、CAR-T 相关急性 GVHD、严重感染及营养不良。通过组建多学科团队,以两次输注细胞为重要时间节点,制订预见性护理方案;及时识别重度 CRS 症状,尽快精准用药;早期识别出血风险和症状,做好多部位出血的护理;前移 GVHD 的评估及干预,落实皮肤 GVHD 的护理;关注中性粒细胞的变化,警惕严重感染导致的感染性休克;积极营养管理,增加随访时长。经过 61 d 的住院治疗与护理,患儿治疗相关并发症消退,原发病缓解,移植成功,顺利出院,随访 9 个月,情况良好,生长发育符合该年龄段。目前,针对该一站式方案的护理经验仍在累积中。未来将持续优化护理策略,为同类方案的照护提供参考依据。

【参考文献】

- [1] ZHANG X H, CHEN J, HAN M Z, et al. The consensus from the Chinese society of hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update[J/OL]. [2024-05-20]. <https://jhonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-021-01159-2>. DOI: 10.1186/s13045-021-01159-2.
- [2] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组, 中华医学会儿科学分会. 异基因造血干细胞移植治疗儿童急性淋巴细胞白血病中国专家共识(2022 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(10): 793-801.
- [3] SHAH N N, LEE D W, YATES B, et al. Long-term follow-up of CD19-CAR T-cell therapy in children and young adults with B-ALL[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15): 1650-1659.
- [4] MITRA A, BARUA A, HUANG L, et al. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy[J/OL]. [2024-05-20]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1188049/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1188049.
- [5] BOUZIANA S, BOUZIANAS D. Exploring the dilemma of allogeneic hematopoietic cell transplantation after chimeric antigen receptor T cell therapy: to transplant or not? [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(8): e183-e191.
- [6] 朱慧娣, 章梅云, 江月红, 等. 1 例胃癌患者使用免疫检查点抑制剂后发生细胞因子释放综合征的护理[J]. 中华护理杂志, 2024, 59(4): 469-473.
- [7] HAYDEN P J, RODDIE C, BADER P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)[J]. Ann Oncol, 2022, 33(3): 259-275.
- [8] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): 625-638.
- [9] ZHOU L, FU W, WU S, et al. Derivation and validation of a novel score for early prediction of severe CRS after CAR-T therapy in haematological malignancy patients: a multi-centre study[J]. Br J Haematol, 2023, 202(3): 517-524.
- [10] 中国研究型医院学会生物治疗学专委会. CAR T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理专家共识[J]. 转化医学杂志, 2021, 10(1): 1-11.
- [11] ZHANG Y, ZHOU F, WU Z, et al. Timing of tocilizumab administration under the guidance of IL-6 in CAR-T therapy for R/R acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. [2024-05-20]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.914959/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.914959.
- [12] WANG Y, QI K, CHENG H, et al. Coagulation disorders after chimeric antigen receptor T cell therapy: analysis of 100 patients with relapsed and refractory hematologic malignancies[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(5): 865-875.
- [13] 安康, 汤燕静. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的常见严重并发症[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(8): 589-594.
- [14] 山东生物医学工程学会细胞临床研究专业委员会, 山东生物医学工程学会知识产权与标准化工作委员会. 脐带间充质干细胞治疗异基因移植后出血性膀胱炎专家共识[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2023, 44(7): 481-484.
- [15] 谢彩琴, 曾洁, 郑海燕, 等. 造血干细胞移植后并发出血性膀胱炎患者护理评估和干预的最佳证据总结[J]. 中华护理杂志, 2023, 58(15): 1892-1899.
- [16] 谷庆隆, 高兴强, 罗征秀, 等. 儿童鼻出血诊断与治疗——临床实践指南(2021 年)[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10): 721-724.
- [17] 中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 276-280.
- [18] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植急性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(6): 525-533.
- [19] 方雅玲, 董宇倩, 王亚男, 等. 同种异体 CAR-T 细胞的研究进展[J]. 肿瘤, 2021, 41(5): 363-370.
- [20] BERTAINA A, ZECCA M, BULDINI B, et al. Unrelated donor vs HLA-haploidentical α/β T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia[J]. Blood, 2018, 132(24): 2594-2607.
- [21] 李伟涵, 沈南平, 孙雯雯, 等. 基于自我报告的肿瘤化疗患儿发热性中性粒细胞减少风险预测模型的构建[J]. 军事护理, 2022, 39(12): 26-29.
- [22] HIROSE E Y, DE MOLLA V C, GONÇALVES M V, et al. The impact of pretransplant malnutrition on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes[J]. Clin Nutr ESPEN, 2019, 33(3): 213-219.
- [23] MUSCARITOLI M, ARENDS J, BACHMANN P, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer[J]. Clin Nutr, 2021, 40(5): 2898-2913.
- [24] 张冰花, 沈南平, 吉铭静, 等. 异基因造血干细胞移植患儿营养状况的纵向调查[J]. 护理学杂志, 2016, 31(7): 78-81.

(本文编辑: 郁晓路)