

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.013

网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200826.1649.012.html(2020-08-26)

脐带间充质干细胞移植治疗重症支气管肺发育不良的护理*

范娟^{1,2,3,4},张先红^{1,2,3,4△},夏耘秋^{2,3,4,5},王建辉^{1,2,3}

(重庆医科大学附属儿童医院;1. 新生儿科;2. 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心;

3. 儿童发育疾病研究教育部重点实验室;4. 儿科学重庆市重点实验室;5. 呼吸科,重庆 400014)

[摘要] **目的** 掌握人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)移植治疗早产儿重症支气管肺发育不良(BPD)的护理流程,初步评估其安全性及效果。**方法** 该研究经静脉移植 hUC-MSCs。移植前进行家属心理护理,帮助家属消除疑虑,建立信心,同时积极做好移植前患儿病情评估,建立静脉通道,输注前过滤 hUC-MSCs;移植过程中确保管路通畅,严格无菌操作,监测患儿生命体征,警惕不良反应发生;移植术后严密观察病情及做好记录,预防术后感染,持续做好家属心理护理。**结果** 13 例罹患重症 BPD 的早产儿行 hUC-MSCs 移植均无不良反应发生,8 例患儿临床有好转,9 例患儿影像学有好转。**结论** 该研究初步证实 hUC-MSCs 移植治疗早产儿重症 BPD 是安全且有效的。

[关键词] 人脐带间充质干细胞;移植;支气管肺发育不良;早产儿**[中图法分类号]** R248.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3381-03

Nursing care of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for treating severe bronchopulmonary dysplasia *

FAN Juan^{1,2,3,4},ZHANG Xianhong^{1,2,3,4△},XIA Yunqiu^{2,3,4,5},WANG Jianhui^{1,2,3}

(1. Department of Neonatology, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University; 2. National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; 3. Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; 4. Chongqing Key Laboratory of Pediatrics; 5. Department of Respiriology, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To master the nursing process of human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) transplantation for the treatment of severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants, and to preliminarily evaluate its safety and effect. **Methods** hUC-MSCs were transplanted by vein in this study. Conducting the psychological nursing of family members before transplantation could help the family members to dispel the doubts and build the confidence. At the same time, the evaluation of neonatal patient's disease condition before transplantation should be actively and well done, intravenous channels should be established, and hUC-MSCs should be filtered before infusion. During transplantation, the pipelines should be unobstructed, the aseptic operation should be strictly carried out, the vital signs of neonatal patients should be monitored and adverse reactions should be alerted. After transplantation, the patients' disease condition should be closely observed and the psychological nursing of family members should be done well. **Results** There were no adverse reactions in 13 preterm infants with severe BPD undergoig hUC-MSCs transplantation, 8 cases were improved clinically and 9 cases were improved in imaging. **Conclusion** This study preliminarily confirms that the hUC-MSCs transplantation is safe and effective for treating severe BPD in premature infants.

[Key words] human umbilical cord mesenchymal stem cells; transplantation; bronchopulmonary dysplasia; premature infant

随着产科医学的进步和新生儿重症监护病房(NICU)救治水平的提高,极低和超低出生体重儿的

存活率明显提高,但存活患儿的支气管肺发育不良(BPD)的发生率仍居高不下。国内多中心研究显示,

* 基金项目:重庆市科委技术创新与应用示范项目(cstc2018jscx-msybX0071)。 作者简介:范娟(1987—),本科,主管护师,主要从事危重新生儿护理工作。 △ 通信作者,E-mail:2251867562@qq.com。

孕周 25~28 周早产儿 BPD 的发生率为 25.9%~57.1%，重度 BPD 的病死率接近 25%^[1]。BPD 患儿不仅在新生儿期依赖氧气和反复机械通气治疗，其远期不良结局，包括因呼吸道感染反复住院、体格发育落后、精神发育迟滞等都要显著高于非 BPD 患儿^[2-3]。在过去的几十年里，肺表面活性剂的使用、肺保护性通气策略、出生后小剂量糖皮质激素的应用、症状性动脉导管未闭(PDA)干预及其他治疗措施逐渐应用于 BPD 的防治，但 BPD 的发生率仍无明显下降^[4]。探索积极有效的 BPD 防治新途径是新生儿学领域关注的热点。

间充质干细胞(MSCs)是来源于发育早期中胚层的多能干细胞，具有高度自我更新能力和多向分化潜能^[5]。近年来，很多动物实验研究证实 MSCs 对一些包括 BPD 在内的肺损伤模型均具有预防和治疗的作用^[6-7]，为临床防治 BPD 提供了一条可能的新途径。本院新生儿科联合呼吸科，在积累大量人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)治疗难治性肺部疾病研究经验的基础上^[8]，对本院收治的 13 例常规治疗无效的重症 BPD 患儿采用经静脉输注 hUC-MSCs，目前取得一定疗效，现将护理情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 10 月至 2018 年 4 月在本院 NICU 住院治疗的重症 BPD 患儿 13 例，其中男婴 6 例(占 46.2%)，女婴 7 例(占 53.8%)，出生孕周 25⁺³~32⁺¹ 周，出生体重 460~1 960 g。所有患儿均无法撤离有创呼吸机，根据 BPD 分级标准，均为重度^[9]。

1.2 方法

本研究采用 hUC-MSCs 进行移植，建立两条静脉通道，有经外周静脉置入中心静脉导管(PICC)者亦可以使用。输注速度控制在 5 mL·kg⁻¹·h⁻¹。输注结束后再次用生理盐水冲洗空针壁 2 次，直至整个管路澄清，以防止干细胞黏附。输注全程行心电监护，密切观察患儿生命体征，尿量、尿色及有无发冷、寒战、皮疹等情况。

2 结果

本研究共 13 例重症 BPD 患儿，均已接受肺表面活性物质点气管、小剂量地塞米松静脉注射等治疗，有 11 例患儿进行 PDA 干预，均无法脱离呼吸机。经家属书面同意后接受 hUC-MSCs 移植，术中、术后均无不良反应发生。移植后 3 周内，4 例患儿成功撤离有创呼吸机，4 例患儿有不同程度的呼吸机参数下调，另有 5 例患儿无效，临床有效率为 61.5%。移植后 3~4 周复查胸部影像学，9 例有好转，影像学好转率为 69.2%。

3 讨论

3.1 术前护理

3.1.1 家属心理护理

由于患儿病情危重，无法脱氧导致病程较长，常

规治疗效果不佳，对家属心理造成严重的心理负担。患者家属一方面对 hUC-MSCs 移植抱有希望，同时又因缺乏对干细胞移植的认识而担心治疗风险。因此对患者家属进行个体化心理辅导尤为重要。需向家属解释 hUC-MSCs 的特性、移植治疗目的、方法和注意事项，让其了解目前已经报道的临床试验的有效性和安全性，帮助家属建立信心、消除疑虑。在充分沟通基础后，医患双方签署 hUC-MSCs 输注同意书。

3.1.2 移植前准备

建立 2 条静脉通道，确保通畅。完善移植前相关检查，包括胸部 CT 加气道重建、血气分析、血常规、肝肾功能、术前免疫全套、淋巴细胞分类、免疫 1 号，将检查结果记录在 hUC-MSCs 移植记录表上。术前 1 h 详细评估患儿生命体征如体温、呼吸、心率、用氧及血氧饱和度等情况，同时准备好用物资和抢救设备。hUC-MSCs 于术前 24 h 内准备(hUC-MSCs 产品由中源协和生物技术公司生产，移植当天由天津总库空运到病房)，于 4~25℃ 保存。操作前双人查对，确保外包装完整、性状良好。hUC-MSCs 性状一般是透明澄清液体，如在标准保存方法下有少许絮状沉淀，为较大的细胞团，轻轻摇匀即可。输注前室温放置 10~15 min，以减少输注时患儿的不适。然后过滤 hUC-MSCs，具体方法如下：将 hUC-MSCs 连接输血器过滤，再通过三通接头抽吸至 20 mL 空针中，过滤 hUC-MSCs 后的输血器用 5 mL 生理盐水冲管，以冲洗黏附于管壁的 hUC-MSCs。

3.2 术中护理

使用生理盐水冲管，再次确保静脉通道通畅。干细胞技术工程中心工作人员、主管医师与主管护士共同参与下进行 hUC-MSCs 的输注。hUC-MSCs 输注细胞量为 2.5×10⁶/kg。输注 hUC-MSCs 过程中，严格执行无菌技术操作，密切观察患者生命体征、神志、血氧饱和度、精神状态，监测呼吸机动力学参数，保持床单整洁。hUC-MSCs 因其低免疫源性，一般不会发生移植相关不良反应。但输注初期 15 min，仍应加强观察，测量体温，并记录患儿生命体征，一旦发生严重过敏反应，应立即停止输注细胞，必要时应用糖皮质激素静脉输注。

3.3 术后护理

3.3.1 严密观察病情

保持病房安静，术后持续给予心电监护。输注 hUC-MSCs 1 h 内需护士持续床旁监护，6 h 内每间隔 30 min 记录患者生命体征、神志、血氧饱和度及有无呼吸困难等，此后每 1 小时记录 1 次，12 h 可基本确认成功与否和有无输注不良事件出现。

3.3.2 加强呼吸道管理

干细胞移植术后患儿呼吸道分泌物较多，尤其在移植后 24 h 以内，因此及时清除呼吸道分泌物，保持呼吸道通畅非常关键。当患儿烦躁激惹，或呼吸机气道压力测值升高，血氧饱和度突然降低时应警惕痰液

堵塞气道,需立即吸痰。吸痰时注意评估患儿痰鸣音、氧合情况,注意观察并记录痰液的性状、量及患儿的面色、反应、心率、自主呼吸等。吸痰时注意动作轻柔,压力控制在 100 mm Hg 以下,吸痰管插入深度大于气管插管深度 0.5~1.0 cm,整个过程控制在 15 s 以内。

3.3.3 预防术后感染

输血是院内感染的重要高危因素^[10],因此 MSCs 移植术后应严格执行消毒隔离制度,防止医源性感染的发生。手卫生是阻断微生物传播,从而预防医源性感染的重要干预措施,需安排专人管理,限制家属探视及其他医护人员接触。每天空气消毒 3 次,患者的衣裤、被单、枕套、中单等均用高压蒸汽灭菌,每天根据被服、衣物污染情况按需更换。

3.3.4 家长心理支持及健康教育

术后家属通常担忧移植治疗的效果及并发症的发生,对此,应给予积极有效的沟通。向家属交代术中及术后患儿的基本情况,后期需要观察的指标及时间,介绍既往成功的案例帮助家属建立信心。病情允许下让家属探视接触孩子,通过袋鼠式护理加强母子感情交流,减轻父母焦虑程度。

综上所述,BPD 是早产儿常见的严重慢性肺部疾病,尽管 BPD 的病因学研究和临床干预措施已取得很大的进展,然而 BPD 发生率及预后仍不容乐观。hUC-MSCs 移植为防治 BPD 开辟了一条可能的新途径。2014 年,CHANG 等^[11] I 期临床试验对 9 例评估为 BPD 高危的极低出生体重儿使用 hUC-MSCs 移植,通过历史对照研究,初步证实了肺内注射 MSCs 能够减轻 BPD 的严重程度,并且具有较高的安全性。本研究 hUC-MSCs 移植术中及术后未见明显不良反应,且术后大部分患儿临床和肺部影像学有不同程度的好转,与文献[9]研究结论相吻合。目前,仍有一些已注册的临床研究进一步评估 MSCs 治疗 BPD 的风险及疗效^[12]。

但值得注意的是,hUC-MSCs 移植治疗 BPD 作为一项探索性的临床研究,护理人员在其中担当着重要的角色。护士需熟悉整个研究方案,根据临床操作的可行性提出有针对性的意见和建议;同时,对于这样一项家属比较陌生的临床干预措施,护士需辅助医生做好知情同意工作,以取得家属的配合;在 hUC-MSCs 输注过程中,护士需确保流程的规范化,以避免对研究结局的干扰,同时应密切观察患儿有无不良反应,做好记录,并及时报告医生,以确保研究的安全性。

参考文献

[1] KONG X, XU F, WU R, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in Chi-

na from 2013 to 2014[J]. BMC Pediatr, 2016, 16 (1):174.

- [2] 彭丽娟. 早产儿支气管肺发育不良的呼吸系统及神经系统远期预后[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(7):548-551.
- [3] 茹喜芳, 王颖, 谢生勇, 等. 早产儿支气管肺发育不良发病及随访情况分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2):100-104.
- [4] MCEVOY C T, JAIN L, SCHMIDT B, et al. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases[J]. ANN Am Thorac Soc, 2014, 11 (Suppl 3):S146-153.
- [5] JIANG Y, JAHAGIRDAR B N, REINHARDT R L, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow[J]. Nature, 2016, 418(6893):41-49.
- [6] CHAUBEY S, THUESON S, PONNALAGU D, et al. Early gestational mesenchymal stem cell secretome attenuates experimental bronchopulmonary dysplasia in part via exosome-associated factor TSG-6[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1):173.
- [7] O'REILLY M, THÉBAUD B. Using cel-based strategies to break the link between bronchopulmonary dysplasia and the development of chronic lung disease in later life[J]. Pulm Med, 2013, 2013:874161.
- [8] 吴羨, 彭单伊, 苟好, 等. 人脐带间充质干细胞联合吡非尼酮治疗小鼠肺纤维化[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(10):1677-1684.
- [9] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:417.
- [10] ENGELE L J, STRAAT M, ROOIJEN I H, et al. Transfusion of platelets, but not of red blood cells, is independently associated with nosocomial infections in the critically ill[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1):67.
- [11] CHANG Y S, AHN S Y, YOO H S, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial[J]. J Pediatr, 2014, 164(5):966-972.
- [12] LAUBE M, STOLZING A, THOME UH, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for pulmonary complications associated with preterm birth[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 74(1):18-32.