

重血小板减少。血小板减少症还是影响肝硬化患者预后的独立因素,对病情进展有预测作用^[16]。建议临床加强应用万古霉素患者的用药监护,特别是针对失代偿期肝硬化患者,应定期监测患者血小板及有无出血现象。出现血小板减少后,结合患者病情,判定是否与药物有关,及时停用万古霉素,鉴于有效的抗感染治疗对于肝硬化患者的预后具有重要意义^[17],建议选择其他抗感染药物替代治疗,出血严重者,同时采取输注血小板等其他治疗措施。如有检测条件,还可以进行万古霉素依赖性抗血小板抗体检测,为诊疗提供更为充分的依据。

【参考文献】

- [1] Walker RW, Heaton A. Thrombocytopenia due to vancomycin [J]. *Lancet*, 1985, 1(8434):932. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91710-6.
- [2] Mohammadi M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, et al. Vancomycin-Induced thrombocytopenia: a narrative review [J]. *Drug Saf*, 2017, 40(1):49-59.
- [3] 张金红, 房德敏, 侯微. 万古霉素致血小板减少症的国内外文献系统回顾性分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(21):1953-1960.
- [4] Wilson AP, Gruneberg RN, Davey P. Teicoplanin, the first decade [M]. Abingdon: The Medicine Group (Education), 1997:126-128, 139.
- [5] Wood MJ. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin [J]. *J Chemother*, 2000, 12(Suppl 5):S21-S25.
- [6] Marinho DS, Huf G, Ferreira BL, et al. The study of vancomycin use and its adverse reactions associated to patients of a Brazilian university hospital [J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4:236. DOI: 10.1186/1756-0500-4-236.
- [7] Moenster RP, Linneman TW, Finnegan PM, et al. Daptomycin compared to vancomycin for the treatment of osteomyelitis: a single-center, retrospective cohort study [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(7):1521-1527.
- [8] 秦伟, 王晓雪, 杜雯雯, 等. 药源性血小板减少症的研究进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(5):577-580.
- [9] Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia [J]. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(3):137-145.
- [10] 李红霞, 代小兰, 周陶然. 1 例美罗培南致血小板减少 [J]. *上海医药*, 2017, 38(23):52-54.
- [11] Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, et al. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(9):904-910.
- [12] Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, et al. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia proven by the detection of vancomycin-dependent anti-platelet antibody with flow cytometry [J]. *Intern Med*, 2016, 55(20):3035-3038.
- [13] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2):239-245.
- [14] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012:47-49.
- [15] 王学彬, 王卓, 胡晋红. 万古霉素致免疫性血小板减少症的研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2008, 29(3):121-124.
- [16] 赵西平. 慢性肝病患者血小板减少发生机制及治疗 [J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(1):11-15.
- [17] 谢杨新, 涂波, 秦恩强, 等. 肝硬化细菌感染的研究进展 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(1):75-79.

(2019-02-03 收稿 2019-07-24 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

· 经验交流 ·

新型冠状病毒肺炎疫情下 肝癌患者外科诊疗的思考与建议

雷光林, 李媛媛, 李 智, 胡雄伟, 洪智贤

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)对人民的生命健康造成了巨大的威胁。在新冠肺炎疫情下,如何应对肝胆外科肝癌患者的门诊筛查、病房管理以及安全地实施肝癌手术,都是对肝胆外科医师提出的新挑战。我们认为,该病的临床处置应在筛查新冠肺炎的前提下,遵循正规操作流程,做好充分防护。对于需要急诊治疗但无法排除新冠肺炎的肝癌患者,须综合考虑患者的病情严重程度、手术方式及手术室条件,慎重制定个体化治疗方案。整个诊疗过程必须遵从既保证患者的安全及疗效,又要降低医护人员感染风险的原则。

【关键词】 新型冠状病毒;肺炎;肝癌

【中国图书资料分类号】 R735.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-8134(2020)05-0472-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.022

【作者单位】 100039 北京,中国人民解放军总医院第五医学中心肝胆外科一中心(雷光林、胡雄伟、洪智贤),肝硬化内科诊疗中心(李媛媛); 100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心肝胆外科一科(李智)

【通信作者】 洪智贤, E-mail: zqyhzx@sina.com

Thoughts and suggestions on surgical diagnosis and treatment of liver cancer patients during epidemic of COVID-19

LEI Guang-lin, LI Yuan-yuan, LI Zhi, HU Xiong-wei, HONG Zhi-xian*

Hepatobiliary Surgery First Center, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: zqyhzz@sina.com

[Abstract] The epidemic of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) poses a huge threat to the people's life and health. During the epidemic of COVID-19, hepatobiliary surgeons are facing new challenges, such as how to deal with outpatient screening and ward management in department of hepatobiliary surgery and how to ensure safe surgical operations of liver cancer. We believe that clinical treatment of liver cancer should abide by the standard operating procedures and include adequate protection measures on the premise of the COVID-19 screening. For the patients with liver cancer who require an emergency treatment but cannot be excluded from COVID-19, their illness severity, surgical approach and operating room conditions should be comprehensively taken into consideration, and personalized treatment regimen should be carefully formulated. In the entire diagnosis and treatment process, the principles of both ensuring the safety and treatment efficacy of patients and reducing the infection risk of medical staff should be followed.

[Key words] novel coronavirus; pneumonia; liver cancer

目前新型冠状病毒肺炎（新冠肺炎）疫情在世界多个国家和地区出现蔓延，WHO 将该病命名为“COVID-19”^[1]。冠状病毒是单股正链 RNA 病毒，广泛存在于自然界中。以前流行的人冠状病毒，主要包括 6 种，其中可导致人类严重呼吸系统感染的有 2 种，分别是严重急性呼吸系统综合征冠状病毒和中东呼吸系统综合征冠状病毒^[2-3]。目前的这一种新型冠状病毒，被称为第七种人冠状病毒，同时根据流行病学研究发现该病毒具有“人传人”的特点^[4]。为此，国家卫健委将该病列入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病，并且按照甲类传染病管理。研究表明，新冠肺炎的传染源主要为新冠肺炎患者，此外无症状的感染者也具有传染性。病毒主要通过飞沫、接触传播，也可能通过粪-口和气溶胶途径传播^[5-6]。疾病的潜伏期一般为 1~14 d，而部分患者潜伏期时间更长，目前最长的达 24 d^[5]。同时根据武汉大学中南医院的流行病学调查发现，院内感染新冠肺炎患者占其研究中确诊病例的 41.3% (57/138)，其中医务人员感染 40 人，占 29.0% (40/138)，住院患者感染 17 人 (12.3%)，而院内感染患者中有 7 例来自外科病房^[7]，因此疫情期间，外科普通病房同样面临着巨大的挑战。

目前，原发性肝癌（primary hepatocellular carcinoma, PHC）高居全球癌症相关死亡原因的第三位，为我国肿瘤致死原因的第二位，已经成为影响人类健康的主要问题^[8-9]。同时我国的 PHC 患者大多合并肝炎肝硬化^[10-12]，免疫力普遍比较低，感染新型冠状病毒后发展成重症新冠肺炎的概率较高，由此可能导致较高的病死率。因此，在疫情暴发的特殊时期，医院肝胆外科如何提高 PHC 患者治疗效果的同时保护患者及医护人员的安全，值得我们思考。本文根据《解放军总医院第五医

学中心新型冠状病毒肺炎疫情期间相关医疗诊疗规范》，结合国家卫健委近期发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》^[13]以及《军队支援湖北医疗队新型冠状病毒感染疾病诊疗方案（试行第一版）》^[14]，对新冠肺炎疫情下 PHC 患者的外科诊疗提出以下思考和建议。

1 新冠肺炎疫情期间如何在门诊对 PHC 患者进行筛查

PHC 具有高发病率和 high 病死率的特征，我国作为乙型肝炎大国，PHC 患者较多，而目前全国医疗资源分配不均匀，导致大型三甲医院的 PHC 患者较多，发生聚集性感染的几率较高。同时根据相关报道显示，新冠肺炎具有较长的潜伏期^[5]，而且部分轻型和普通型患者临床症状不明显，肝胆外科门诊对 PHC 患者的筛查和复查面临严峻挑战。可从以下 3 个方面入手降低新冠肺炎疫情下 PHC 患者及门诊医生感染的概率。

首先，加强门诊的分诊及预诊工作。新冠肺炎患者的典型临床表现是发热、咳嗽，少数患者表现为恶心、腹泻，其中发热是最常见的表现。对于来医院门诊就诊的患者首先应该进行预诊，预诊时最主要的是测量体温和观察是否存在咳嗽等症状，对于体温升高或者存在咳嗽症状的患者应该首先到发热门诊进行初筛，必要时可在发热门诊进行肺部 CT、新型冠状病毒咽拭子筛查等。对于预诊后分诊来肝胆外科门诊的患者，应该实行一医一患的就诊模式，避免患者聚集形成交叉感染。对一些明确诊断为 PHC 的患者，须要根据肿瘤的严重程度结合肝功能及肝硬化情况进行初筛，一些晚期或者失去治疗价值的患者应该建议其采取保守治疗，避免过度医疗，同时减少新型冠状病毒交叉感染的风险。

其次,作为门诊医生,应掌握新冠肺炎的流行病学特点和临床表现,出诊时必须做好自身防护,对门诊就诊的患者须在了解相关基础疾病的基础上,详细询问其流行病学史和相关临床表现,重点询问近 2 周内是否有疫区旅行或居住史、疫区人员接触史、与本地疑似或确诊病例的接触史,以及是否存在发热、咳嗽、腹泻等不适症状。在此基础上再给疑似 PHC 患者安排腹部增强核磁、肝功能、甲胎蛋白等相关检查。国家卫健委发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[13]中,把流行病学作为新冠肺炎的重要特征之一,因此详细了解患者的流行病学史对于排除新型冠状病毒感染具有重要的作用。

最后,我们可以充分利用互联网医疗的优势,减少医生与患者面对面的交流。目前借助我院开展的医疗相关 APP 和一些互联网上的诊疗平台进行免费义诊,对一些 PHC 术后复发高危人群和疑似 PHC 患者可指导其在当地医院完善腹部增强 CT 或核磁、血常规、甲胎蛋白、肝功能等检查,在网上对检查结果进行初筛,同时指导相关治疗,减少患者往返医院所造成的交叉感染新型冠状病毒的概率。

2 新冠肺炎疫情下如何加强 PHC 患者的病房管理

2.1 肝胆外科普通病房管理 首先应该优化普通病房的分配和设置。相关报道显示隔离对于阻断新型冠状病毒感染具有重要的作用^[13-14],因此肝

胆外科普通病房应该限制收容的同时设置隔离病房(单间隔离)、治疗病房(双人间),取消多人间病房,减少交叉感染的概率,同时对于门诊已经进行了新型冠状病毒初筛的 PHC 患者及家属入院后进行再次隔离观察(至少 3 d),同时签署《新型冠状病毒肺炎特殊疫情承诺书》(图 1),待隔离期结束后转入治疗病房进行下一步治疗,对隔离期间出现发热、咳嗽症状的患者应该按中国人民解放军总医院第五医学中心规定的正规流程转入新冠肺炎疑似病例病房进行进一步筛查和治疗。同时对于入口和出口应该设置和利用门禁系统,疫情期间杜绝患者家属的探视。

2.2 肝胆外科病房消毒管理 新冠肺炎疫情下肝胆外科的普通病房须要进行严格的清洁和消毒,病房及辅助用房(包含医护办公室、值班室、卫生间、学习室等)的物表、地面应定时清洁及消毒,3 次/d,用 500 mg/L 的含氯消毒液擦拭。遇污染时及时进行消毒处理。同时利用排风措施,保持室内空气流通。每日通风 2~3 次,每次≥30 min。病区内各房间区域的空气,用等离子空气消毒机消毒,1 h/次,2 次/d,无人条件下还可用紫外线对空气进行消毒,用紫外线消毒时,可适当延长照射时间到 1 h 以上。

2.3 肝胆外科医护人员须加强自身防护 疫情期间肝胆外科医护人员应该重视和加强自身防护,医护人员是阻击新冠肺炎的主力军,在疫情期间 PHC 患者的围手术期应该加强医护人员的个人防

新型冠状病毒肺炎特殊疫情承诺书			
姓名	性别	年龄	籍贯
联系方式			工作地
具体居住地址			
既往病史			
近14天内是否出入或者途径并停留过湖北疫区		是	否
近14天内是否有疫区人员直接或间接接触史 (如果是请说明具体接触时间、方式等)		是	否
近14天内所在小区或社区是否有新冠肺炎确诊或疑似病例 (如果是请说明具体时间及情况)		是	否
近14天内本人或家人是否出现过发热、咳嗽、腹泻等症状 (如果是请说明具体体问、是否就诊等)		是	否
近14天内本人或家人是否接触过发热、咳嗽等症状的患者 (如果是请说明具体时间及患者目前情况)		是	否
本人承诺对上述问题回答准确无误,无任何隐瞒,愿意承担隐瞒病情的责任。			
承诺人			
时间			

图 1 新冠肺炎特殊疫情承诺书

Figure 1 COVID-19 special epidemic situation commitment letter

护，严格落实三级防护标准。疫情期间对于排除新型冠状病毒感染的患者，医护人员应该采取一级预防，戴一次性医用口罩、工作帽和一次性手套，做好手清洁及消毒；对于隔离病房的患者，医护人员应该采取二级预防，在一级预防的基础上加用护目镜、鞋套和乳胶手套，对于一些 PHC 破裂出血且介入等治疗无法止血，必须采取紧急手术且未完全排除新冠肺炎的患者，医护人员应该采取三级预防，严格使用医用 N95 口罩、防护服、双层乳胶手套、正压式头套或护目镜及鞋套等，同时手术应该在负压手术间进行。

3 新冠肺炎疫情下如何安全地实施肝癌手术

肝胆外科的医生应该根据《原发性肝癌诊疗规范（2017 年版）》^[15] 确定 PHC 患者的临床分期，对于 Ia 期及 Ib 期（肿瘤 2 ~ 3 个且直径 < 3 cm）的 PHC 患者在排除新冠肺炎的情况下首选局部麻醉下肝癌消融治疗，减少气管插管形成感染的概率；对于 Ib 期（肿瘤单个且直径 > 5 cm）、II a 期须限期行肝癌切除术且手术治疗效果优于其他治疗的 PHC 患者，同时在排除新冠肺炎的情况下，

可实施手术治疗。有关资料显示疫情期间围手术期采取有效的防护措施后进行外科手术是安全的，医务相关人员感染新型冠状病毒的风险并不高^[16-17]，手术应尽可能的采取腹腔镜肝切除术，因为腹腔镜手术是在相对密闭的空间内进行操作，减少术者与患者体液的直接接触；对于 II b 期、III a 期和 III b 期的 PHC 患者在排除新型冠状病毒感染的情况下应该首选介入栓塞联合靶向药物治疗，因为介入治疗只须局部麻醉，可减少气管插管所致感染的概率；对于 IV 期的 PHC 患者建议居家保守治疗；对于不能完全排除新冠肺炎的 PHC 患者发生肝癌破裂出血，且介入等治疗无效的情况下，可采取急诊手术，且以腹腔镜手术为宜，医护人员必须采取三级预防，手术须要安排在负压（-5 kPa 以下）手术间进行，负压手术间应具有单独的进出通道以便与其他手术间进行隔离，并设定隔离、缓冲区域。同时所有参与手术及诊疗的医务人员须进行登记，当患者排除新型冠状病毒感染后，无须隔离，当患者术后确诊为新冠肺炎的情况下须要医学隔离 14 d。具体诊疗流程见图 2。

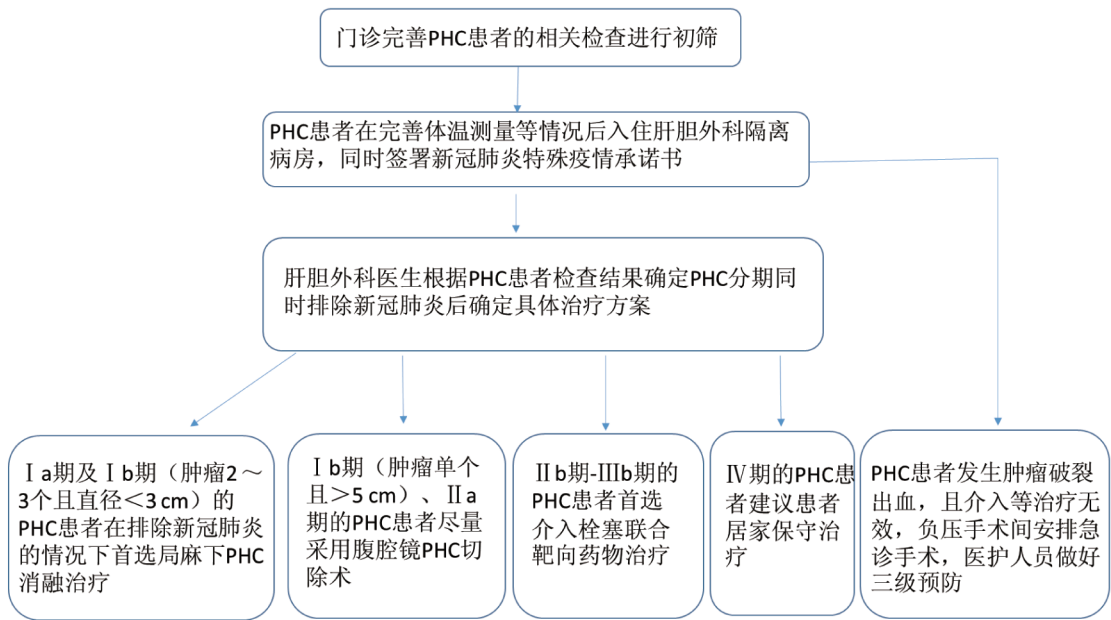


图 2 新冠肺炎疫情下 PHC 患者诊疗流程图

Figure 2 Flow chart of the treatment for PHC patients under COVID-19 epidemic situation

4 小 结

全世界超过 50% 的肝癌患者在中国，每年大约有 42 万患者死于 PHC^[8, 18]。及时有效的治疗可提高 PHC 患者的生存质量，且明显降低病死率。我们根据《解放军总医院第五医学中心新型冠状病毒肺炎疫情期间相关医疗诊疗规范》，同时结

合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》，对新冠肺炎疫情下 PHC 患者的治疗提出相应的思考和建议。希望能在当前疫情下，为肝胆外科的医务人员和患者提供一定的帮助，让患者得到合理有效诊疗的同时，尽量避免医务人员和患者的交叉感染，同时能在医疗资源有限的疫情期间

起到优化患者诊疗过程、节约宝贵医疗资源的作用。目前,我中心肝胆外科严格按照上述流程收治 PHC 患者,取得了良好的效果,全科医务人员及患者无一例感染新型冠状病毒肺炎,同时中南大学湘雅医院肝胆外科采取类似措施治疗肝癌破裂出血的患者,也取得了较好的效果^[19]。本文写于新冠肺炎疫情尚未完全控制的情况下,全国各地医疗界的同道们目前仍然奋战在抗疫阻击战的第一线。目前关于新冠肺炎的研究文献有限,诸多的抗疫方法尚在摸索中,本文难免存在偏差,希望能在以后得到完善,更好地为临床服务。

【参考文献】

- [1] Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [2] Drosten C, Günther S, Preiser W, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20):1967–1976.
- [3] De Groot R, Baker S, Baric R, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group [J]. *J Virol*, 2013, 87(14):7790–7792.
- [4] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [5] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
- [6] Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, *et al.* The digestive system is a potential route of 2019 nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes [J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.30.927806.
- [7] Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [8] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87–108.
- [9] Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, *et al.* Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010 [J]. *Lancet*, 2015, 380(2):2071–2094.
- [10] 雷光林, 李媛媛, 洪智贤, 等. 吲哚菁绿荧光染色技术在肝细胞癌合并肝硬化患者中行腹腔镜解剖性肝切除术的应用 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2019, 31(9):517–521.
- [11] 周光德. 原发性肝癌的实验室诊断 [J]. *传染病信息*, 2017, 30(4):252–254.
- [12] 肝细胞癌抗病毒治疗专家组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识 [J]. *传染病信息*, 2014, 27(4):198–203.
- [13] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) [J]. *传染病信息*, 2020, 33(1):1–9.
- [14] 军队前方专家组. 军队支援湖北医疗队新型冠状病毒感染疾病诊疗方案(试行第一版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200224-00172.
- [15] 国家卫生计生委办公厅. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(7):705–720.
- [16] 李新营, 王琦, 何跃明, 等. 新型冠状病毒肺炎患者围手术期处理及防护的认识和思考 [J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(2):142–146.
- [17] 黄耿文. 新型冠状病毒肺炎疫情影响下实施普通外科手术的思考和对策 [J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(2):127–130.
- [18] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115–132.
- [19] 周乐杜, 王志明. 新型冠状病毒肺炎疫情影响下原发性肝癌破裂出血的诊治策略 [J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 2:147–152.

(2020-03-02 收稿 2020-03-29 修回)

(本文编辑 赵雅琳)