

新型冠状病毒肺炎疫情防控期间门静脉高压患者诊疗与随访策略

王文娟, 张国

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:30960145,81860654); 广西科技计划项目(编号:桂科 AD17129027)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院消化内科

作者简介: 王文娟(1991-),女,医学硕士,住院医师,研究方向:慢性肝病的诊治。E-mail:wwj427yy@126.com

通讯作者: 张国(1969-),男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肝纤维化与门静脉高压诊治。E-mail:zhangguogx@hotmail.com



张国,医学博士,主任医师,广西壮族自治区人民医院副院长(兼任邕武医院院长),硕士研究生导师。国家临床重点专科(消化内科)建设项目主任,中华医学会消化疾病分会肝胆学组委员,广西预防医学会消化疾病预防与控制专业委员会主任委员,广西医学会消化疾病分会副主任委员。广西优秀专家,广西第十六批“新世纪十百千人才工程”第二层次人才,广西医学高层次骨干人才“139”计划学科带头人(消化内科),《中国临床新医学》《世界华人消化杂志》编委,《J Hepatology》区域编委,《BMC cancer》等杂志审稿人。获广西自然科学奖三等奖1项(排名第1);广西医药卫生适宜技术推广奖一等奖2项(排名第1)、二等奖1项、三等奖1项;广西科技进步奖二等奖1项。主持多项国家级、省部级课题,发表论文50余篇,其中SCI论文27篇,参编《肝脏病学》(第三版)、《实用消化诊疗学》专著,参编国际指南1篇、中国指南2篇。在慢性肝病研究方面成果显著:在肝硬化、肝癌与细胞自噬关系基础研究领域达国内先进水平;成功研制出HBV核苷类似物耐药检测新型基因芯片,获国家发明专利;在广西率先引入无创性肝纤维诊断技术(ARFI),建立了系统的无创性肝纤维化诊断体系。

广西科技进步奖二等奖1项。主持多项国家级、省部级课题,发表论文50余篇,其中SCI论文27篇,参编《肝脏病学》(第三版)、《实用消化诊疗学》专著,参编国际指南1篇、中国指南2篇。在慢性肝病研究方面成果显著:在肝硬化、肝癌与细胞自噬关系基础研究领域达国内先进水平;成功研制出HBV核苷类似物耐药检测新型基因芯片,获国家发明专利;在广西率先引入无创性肝纤维诊断技术(ARFI),建立了系统的无创性肝纤维化诊断体系。

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)具有高传染性和严重致病性,部分患者存在不同程度肝损伤,可能会影响门静脉高压患者的预后。如何在严格防控疫情下做好门静脉高压患者的诊治工作是面临的严峻新挑战。该文收集分析现有COVID-19防治的相关文献资料,参考国内同行经验和相关方案,提出COVID-19疫情防控期间门静脉高压患者诊疗与随访策略,供同行在临床工作中参考。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 门静脉高压; 诊疗; 随访; 策略

[中图分类号] R 563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)05-0439-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.05.03

Strategies for diagnosis, treatment and follow-up of patients with portal hypertension during the coronavirus disease 2019 epidemic period WANG Wen-juan, ZHANG Guo. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is highly contagious and severely pathogenic, and some COVID-19 patients have different degrees of liver injury, which may affect the prognosis of the COVID-19 patients with portal hypertension. How to make a proper diagnosis and treatment of the patients with portal hypertension under the strict prevention and control of the epidemic situation is a serious new challenge. In this paper, based on the summary and analysis of the existing literature related to COVID-19, referring to the experience of domestic experts in the same field and relevant protocols, we put forward the recommended strategies for diagnosis, treatment and follow-up of the patients with portal hypertension during the epidemic prevention and control of COVID-19 for the reference of medical workers in the same field in the clinical work.

[Key words] Coronavirus disease 2019 (COVID-19); Portal hypertension; Diagnosis and treatment; Follow-up visit; Strategy

新型冠状病毒肺炎(世界卫生组织命名为 coronavirus disease 2019, COVID-19)是一种新发的主要经呼吸道传播的急性病毒性疾病,其主要特点是传播快、人群普遍易感,潜伏期约7~14 d,临床主要表现为发热、干咳和乏力,少部分患者有全身肌肉酸痛,重症患者多在发病1周后出现急性呼吸困难和(或)低氧血症^[1]。COVID-19已被纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并按照甲类传染病进行防控。目前境外发病人数呈上升趋势,COVID-19疫情在全球暴发,对全球公共卫生安全构成了严重威胁,已成为全球性重大公共卫生问题。虽然通过采取最全面、最严格、最彻底的防控举措,我国疫情蔓延势头得到遏制,大多数省份疫情缓解,但防控形势依然严峻^[2]。国家卫生健康委累计报告境外输入确诊病例越来越多,切实履行“外防输入,内防反弹”决策,进一步提高防范意识,医院疫情防控工作应常态化。临床实践和有关文献报道显示^[3-5],部分COVID-19患者可有不同程度的肝脏生化学异常,可能会加重门静脉高压,影响其预后。为帮助临床医师在COVID-19疫情期间加强门静脉高压患者的诊疗管理,经收集分析现有文献资料并结合临床实践,提出诊疗与随访策略,供同行在临床工作中参考。

1 COVID-19 疫情期间门静脉高压患者院前筛查

1.1 门静脉高压患者院前筛查的重要性与挑战性

门静脉高压是影响肝硬化患者临床预后的重要因素,其严重程度决定了肝硬化并发症(如食管胃静脉曲张破裂出血、腹腔积液、肝肾综合征等)的发生和发展^[6]。针对门静脉高压的患者进行分层管理,在院外管理的基础上,对于需要住院的门静脉高压患者严格实行规范的院前筛查。而新型冠状病毒感染存在超长潜伏期和无症状感染者,给院前筛查带来巨大挑战。除呼吸道和接触传染途径外,血液、粪便和尿液均有病毒检出报告,也存在气溶胶传播可能^[1]。门静脉高压患者常常并发脾功能亢进、白细胞减少;容易合并自发性腹膜炎及泌尿系、胆系、胃肠道、呼吸道、皮肤软组织感染及脓毒症等^[7];或并发肝肺综合征、急性呼吸窘迫综合征,与COVID-19疑似病例难以鉴别,增加了筛查难度。因此,COVID-19疫情期间门静脉高压患者院前筛查十分重要。

1.2 门静脉高压患者 COVID-19 诊断标准

严格筛查流行病学史:发病前14 d内有武汉市及周边地区或境外疫区,或其他有病例报告社区的旅行史或居住史;发病前14 d内与新型冠状病毒感染者(核酸检测阳性者)有接触史;发病前14 d内曾接触过

来自武汉市及周边地区或境外疫区,或来自有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者;聚集性发病[2周内小范围,如家庭、办公室、学校班级等场所,出现2例及以上发热和(或)呼吸道症状的病例]。仔细甄别临床表现:有发热和(或)呼吸道症状;具有COVID-19影像学特征;发病早期白细胞总数正常或降低,淋巴细胞计数正常或减少;按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》指南要求^[1],有流行病学史中的任何一项,且符合临床表现中任意2项。无明确流行病学史的,符合临床表现中3项的疑似患者及具有病原学或血清学证据确诊患者应在具备有效隔离条件和防护条件的定点医院单人单间隔离治疗。

1.3 门静脉高压患者院前筛查策略

对于门静脉高压患者的院前筛查,甄别临床表现时注重血常规动态变化;而对于发热的患者,评估及明确感染部位,特别是合并肺部感染或肝肺综合征,重视肺部平扫CT评估肺部感染病变,同时可借助肺功能、血气分析辅助判别;此外,确保患者流行病学调查的真实性,强调隐瞒病史的法律风险,并签署书面责任书。因此,各大医疗中心必须遵循国家发布的COVID-19疫情预防和控制规范结合本地区和医院的具体情况制订严格入院筛查规定。在疫情关键时期,患者及家属必须如实填写流行病学调查承诺书,而入院前72 h内患者行肺部平扫CT检查,入院前48 h内予血常规、C反应蛋白进行检查,对于有条件的医疗中心,可行咽拭子或血核酸检测以排查疑似病例。因此,COVID-19疫情期间门静脉高压患者院前筛查强调在流行病学真实性调查基础上,推荐入院前72 h内行肺部平扫CT检查,入院前48 h内行血常规、C反应蛋白检查,对于有条件的医疗中心,可行咽拭子或血核酸检测等检查以排查COVID-19。

2 COVID-19 疫情期间门静脉高压患者住院管理策略

2.1 门静脉高压住院患者肝功能损伤现状

门静脉高压患者,特别是失代偿期肝硬化患者,可能存在急性失代偿事件,如食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水、自发性腹膜炎、急性肾损伤等,需进一步住院治疗。对于需要住院治疗的门静脉高压患者,严格完善入院前COVID-19筛查,对于未合并COVID-19的患者,参照2019年《肝硬化诊治指南》^[7]处理其相关并发症,同时注意加强住院期间COVID-19防护,警惕感染。针对COVID-19患者住院治疗肝脏损伤情况,Chen等^[3]的单中心研究描述了来自武汉

市金银潭医院 99 例 COVID-19 病例的临床特征,其中 43 例(43.40%)出现了不同程度的肝功能损伤,1 例患者出现严重的血清转氨酶异常。越来越多的证据表明 COVID-19 患者存在肝损伤,并且通常表现为血清氨基转移酶短暂升高^[4]。超过 90% 患者入院时存在轻微肝脏检查异常(<2 ULN);在住院期间,约 24% 患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)水平升高到 3 ULN 以上。然而天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)升高到 3 ULN 以上的并不多见(分别为 12% 和 15%),碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)也没有明显升高^[5],患者很少出现肝衰竭和明显的肝内胆淤积,除非既往存在终末期肝病^[4]。一项多中心回顾性研究^[8]结果提示 COVID-19 合并肝功能损伤在轻型和普通型患者中少见,而在重型和危重型患者中多见。入院或住院后肝酶升高的肝细胞型患者发展为重型 COVID-19 的风险明显较高^[5]。而重型或危重型亚组病例需长期接受药物治疗,特别是洛匹那韦/利托那韦,其常见不良反应包括了肝功能损伤^[9]。关于 COVID-19 患者药物性肝损伤,Cai 等^[5]研究表明,入院后使用的药物,尤其是洛匹那韦、利托那韦,是肝损伤最重要的危险因素,洛匹那韦/利托那韦的使用使肝损伤几率增加了 4 倍。中国药学会发布的《新型冠状病毒感染:医院药理学工作指导与防控策略专家共识(第一版)》^[9]不建议重度肝功能不全患者服用洛匹那韦/利托那韦。

2.2 COVID-19 肝功能损伤发病机制 关于 COVID-19 患者的肝功能损伤发病机制,可能与新型冠状病毒的直接毒性作用、应激与全身炎症反应、肝脏缺血和低氧、原有基础肝病的激发或加重、药物性肝损伤等相关^[10]。而 Chai 等^[11]研究指出 COVID-19 患者的肝功能损伤可能不是由于病毒与肝细胞直接结合导致,而是由胆管细胞功能障碍和药物诱导、全身性炎症反应等原因造成。目前 COVID-19 患者的肝功能损伤发病机制尚不十分明确。各种原因的肝硬化患者有可能因为新型冠状病毒感染而加重甚至发生失代偿,失代偿肝硬化患者也有可能进一步加重。除发生多系统器官功能衰竭的患者外,尚未见到 COVID-19 患者合并急性肝衰竭的报道,亦未见到原有基础肝脏疾病的 COVID-19 患者出现肝功能急剧恶化或进展至肝硬化失代偿期的报道^[10]。因此,COVID-19 患者可能存在潜在的肝损伤风险,而基础存在肝病

如门静脉高压的患者尚无临床研究证明其发生肝损伤风险更高。

2.3 门静脉高压患者合并 COVID-19 的肝功能损伤诊疗策略 COVID-19 合并门静脉高压患者,若出现轻度肝脏生化学异常,一般不需要使用抗炎、保肝药物,但需严密监测肝功能;合并急性肝损伤时,积极分析其原因,严密监测肝功能及凝血指标,应用保肝药物治疗,警惕肝功能衰竭;若合并肝功能衰竭,具体参照我国《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[12]处理。因此,COVID-19 合并门静脉高压患者临床诊疗过程中应积极治疗 COVID-19,重视基础肝病评估,合理治疗肝脏基础疾病,特别是失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,避免因停药引发 HBV 病毒的复发;同时避免肝损伤药物应用,加强治疗期间的肝功能监测与评估。有条件的医院成立 COVID-19 多学科团队诊断专家组包括消化内科专家,多学科协作管理 COVID-19 合并门静脉高压患者,特别是重型、危重型患者。

2.4 门静脉高压患者合并 COVID-19 住院管理策略 对于 COVID-19 疑似及确诊患者合并门静脉高压,按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》指南要求^[1],疑似及确诊病例应在具备有效隔离条件和防护条件的定点医院隔离治疗,疑似病例应单人单间隔离治疗,确诊病例可多人收治在同一病室。由于部分新型冠状病毒感染者无呼吸系统症状,甚至核酸检测结果为阴性,接诊新入院患者时,必须提高警惕,做好医务人员的自身防护工作。对于多次核酸检测阴性而住院期间核酸再次检测阳性的患者,按 COVID-19 患者防治规范处理,实施转运、消毒和相关人员的医学隔离观察。病区应该设立相对隔离的病房,疫情时期仍需控制患者数量,尽量单间收治和隔床收治。严格控制陪护人员数量和活动范围并实施与患者同等内容的筛查项目,如有条件,固定陪护人员也应作新型冠状病毒感染排查。对于疑似患者或出现危及生命的急重症需即时手术抢救而无时间进行筛查的患者,医护人员和救治场所应按规定做好三级预防措施。综上所述,多学科协作管理模式管理 COVID-19 合并门静脉高压住院患者,特别是重型、危重型患者,积极治疗原发病 COVID-19,重视基础肝病评估,避免肝损伤药物应用,加强治疗期间肝功能检测与评估,可能改善 COVID-19 合并门静脉高压住院患者预后。

3 COVID-19 疫情期间门静脉高压患者随访复查策略

受 COVID-19 疫情影响,门静脉高压患者可能

中断前往医院进行定期复查。部分患者出现腹胀、腹痛、黄疸、黑便等症状,也可能因为恐惧疫情或忽视症状不前往医院检查而延误病情。因此,利用医联体互联网医疗加强门静脉高压患者分层管理十分重要,通过线上进行随访,特别是显著门静脉高压患者,合并多种并发症,可能出现急性失代偿事件的高危人群,以保证诊疗过程的连续性。确实需要医院就诊的门静脉高压患者可在做好防护措施的情况下,在社区医院或属地医院进行初步筛查,强调分级诊疗,能在属地医院或社区医院完成治疗的患者无需进一步就诊于上级医院,避免多次就诊增加感染新型冠状病毒的风险。如确实需去上级医院就诊,也应尽量避免乘坐公共交通工具。因此,建议 COVID-19 疫情下门静脉高压患者应尽量减少门诊就医频次,复诊患者应优先就近选择医疗机构并做充分防护;通过医联体互联网平台构建门静脉高压患者全程分层管理模式,有助于保障患者诊疗的连续性。

4 结语

总之,COVID-19 疫情期间,必须全程、全方位高度重视医护人员和门静脉高压患者的防护,保障门静脉高压患者防治工作的正常进行,切实做好“外防输入,内防反弹”工作,严格落实疫情防控工作责任,打赢疫情攻坚战。

参考文献

- 1 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 传染病信息, 2020, 33(1): 1-6,26.
- 2 赵序茅,李欣海,聂常虹. 基于大数据回溯新冠肺炎的扩散趋势及中国对疫情的控制研究[J]. 中国科学院院刊,2020,35(3):248-255.

- 3 Chen N,Zhou M,Dong X, et al. Epidemiology and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020,395(10223):507-513.
- 4 Li J,Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease[J]. J Clin Transl Hepatol,2020,8(1):13-17.
- 5 Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal Liver Function Tests[J]. J Hepatol,2020. [Published online ahead of print]
- 6 中国门静脉高压诊断与监测研究组(CHESS),中华医学会消化病学分会微创介入协作组,中国医师协会介入医师分会急诊介入专业委员会,等. 中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2018版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2526-2536.
- 7 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2019,22(6):770-786.
- 8 刘川,江自成,邵初晓,等. 新型冠状病毒肺炎与肝功能损伤的关系初探:一项多中心研究[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(2):107-111.
- 9 中国药学会. 新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识(第一版)[EB/OL]. [2020-02-06]http://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=75-148.
- 10 中国医师协会消化医师分会,中华医学会肝病学分会. 新型冠状病毒肺炎合并肝脏损伤的预防及诊疗方案[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(4):754-757.
- 11 Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection[J]. bioRxiv, 2020. [Epub ahead of print]
- 12 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 18-26. [收稿日期 2020-05-17][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

王文娟,张 国. 新型冠状病毒肺炎疫情防控期间门静脉高压患者诊疗与随访策略[J]. 中国临床新医学,2020,13(5):439-442.