

## 2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情高发地区 血液肿瘤患者的管理:武汉同济医院经验

肖毅 曹阳 黄亮 郑邈 孟凡凯 黄伟 李春蕊 黄梅 张义成 张东华  
邓金牛 孟力 孙汉英 汤屹 李登举 万滢 徐丽 周剑峰  
华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科,武汉 430030  
通信作者:周剑峰,Email:jfzhou@tjh.tjmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.016

### Management of patients with hematological malignancies in outbreak areas of COVID-19 epidemic: our experience at Wuhan Tongji Hospital

Xiao Yi, Cao Yang, Huang Liang, Zheng Miao, Meng Fankai, Huang Wei, Li Chunrui, Huang Mei, Zhang Yicheng, Zhang Donghua, Deng Jinniu, Meng Li, Sun Hanying, Tang Yi, Li Dengju, Wan Ying, Xu Li, Zhou Jianfeng

Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Zhou Jianfeng, Email: jfzhou@tjh.tjmu.edu.cn

武汉作为2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情暴发最严重地区之一<sup>[1]</sup>,华中科技大学同济医学院附属同济医院治疗了大量重症及危重症患者。如何在疫情期间既做到全力投入抗疫工作,又能够有效管理血液肿瘤患者,我院血液科医师积累了一定经验,供借鉴。

#### 一、血液肿瘤患者免疫功能特点

1. 基础免疫功能低下:首先白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等恶性血液病本身产生于骨髓或侵犯骨髓,其增长抑制了其他骨髓正常细胞的增殖空间,同时抑制正常免疫细胞。其次是某些血液肿瘤本身就累及免疫系统,比如淋巴瘤可累及T细胞、B细胞、NK细胞,多发性骨髓瘤累及浆细胞等,患者细胞及体液免疫状态均受到影响。再次血液肿瘤在迅速增殖过程中会产生大量的细胞因子抑制骨髓有效造血功能及免疫状态。上述几个主要因素造成血液肿瘤患者基础免疫功能较常人低下。

2. 治疗后骨髓抑制:由于白血病等疾病化疗剂量大,必须达到明显的骨髓抑制才能取得预期治疗效果,其化疗剂量大于实体肿瘤,较实体肿瘤骨髓抑制程度更为严重、抑制时间明显延长。所以其免疫功能恢复较实体肿瘤更加缓慢,在骨髓抑制期间更容易发生各种感染,包括COVID-19。

3. 新疗法导致的特殊免疫状态:传统的化疗带来的是免疫的全面抑制,新疗法靶向性强,可能带来的是单一免疫细胞的影响。如利妥昔单抗,其在消灭淋巴瘤的同时,正常的B细胞也会受到抑制,进而体液免疫会受到影响,产生抗体困难;伊布替尼会抑制B细胞增生,合用糖皮质激素时可能会造成致命性感染;芦可替尼可继发结核感染或再激活<sup>[2]</sup>;

免疫细胞治疗,如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)疗法<sup>[3]</sup>会让患者处于B细胞发育不良状态,免疫球蛋白处于极低水平,极易并发各种感染,所以接受此类疗法的患者需要定期补充静脉免疫球蛋白。以上新型疗法虽然改变了血液肿瘤患者的治疗模式及预后,但同时也让患者处于特殊的免疫低下状态,易感COVID-19,且一旦感染,体内很难产生有效的特异性抗体清除病毒,病情进展迅速。

#### 二、疫情期间的治疗调整

1. 控制疾病的前提下,尽量减低治疗强度:治疗弥漫大B细胞淋巴瘤患者的R-CHOP方案,可以改为减低剂量的R-miniCHOP或R-CVP方案,高龄患者可以暂时停用利妥昔单抗。急性髓系白血病需要用中、大剂量阿糖胞苷巩固治疗的可以改用强度较小DA或IA方案,其中的小剂量阿糖胞苷可以根据患者的情况由7 d调整为5 d。急性淋巴细胞白血病的巩固期需要大剂量化疗者,可视情况调整为CVP,甚至VP方案,对于极其稳定患者,暂建议居家口服6-MP联合MTX方案维持。对于多发性骨髓瘤患者,根据其初发时的细胞遗传学及前期治疗敏感性,选择蛋白酶体抑制剂联合地塞米松或免疫调节剂联合地塞米松方案。采用低强度治疗一方面避免长时间的骨髓抑制及过强免疫抑制。另一方面,疫情期间血液制品极度紧张,减少患者因无法及时输血带来的风险。再次,COVID-19的传播途径尚未完全明确,武汉处于中国疫情暴发中心,献血者的感染状态并不十分明确,有潜在造成输血传播COVID-19的可能<sup>[4]</sup>。

2. 尽量采用单克隆抗体,小分子靶向等治疗:采用标准化疗会让患者细胞及体液免疫均遭到破坏,感染机会大为增

加,对于急性白血病,尽量根据其发病之初的二代测序及融合基因等结果选用TKI或小分子靶向药物(如索拉非尼等),如B细胞淋巴瘤病情稳定者尽量采用抗CD20单抗、BTK抑制剂、HDAC抑制剂、免疫调节剂等维持,霍奇金淋巴瘤可用PD-1单抗维持。多发性骨髓瘤尽量采用蛋白酶体抑制剂或免疫调节剂治疗,避免细胞毒药物。具体治疗调整策略见图1。

3. 仅接受紧急患者行造血干细胞移植及细胞免疫治疗:一方面同济医院血液科近一半医务人员全力投入抗疫:科室共有在编医师49人,护士115人,护理员13人,共计投入抗疫一线医护人员89人,血液实验室派去检测支援人员6人,共计投入95名医务人员,医疗力量严重薄弱,为了保证患者的医疗质量及安全,暂停CAR-T及造血干细胞移植工作,仅接受紧急接受移植或需要全环境保护的患者。另一方面,武汉属疫情高发区,COVID-19患者密度高,接受细胞免疫治疗及造血干细胞移植的患者免疫力极度低下,极易感染COVID-19导致患者结局不良。

4. 能出则出,尽量居家观察及治疗:医院属于COVID-19的高度危险区域,疫情早期因检测能力受限,并不是每一位在院患者都进行筛查,仅针对有症状的患者进行胸部CT及核酸的检测,所以病区内有潜伏期或无症状感染者的可能。为了保证血液肿瘤患者的安全,针对病情稳定、不伴有活动性感染、不依赖于输血的患者,我们尽量安排出院居家观察及口服药物维持治疗。

5. 采用非接触方式随访患者:疫情期间同济医院开通了网上云门诊,患者可通过视频问诊咨询主管医师,问诊结束后可根据患者情况开具处方,线下药物邮寄到注册地址。另外,患者可通过各治疗组早先建立的微信群或QQ群向主管医师提出咨询并获得指导意见。此外尚有其他网络平台提供咨询。除以上途径之外,血液科开通了患者咨询的专线电话,每天由一位高年资医师专门接听患者来电,解决患者的

相关问题。

### 三、血液肿瘤患者输血原则

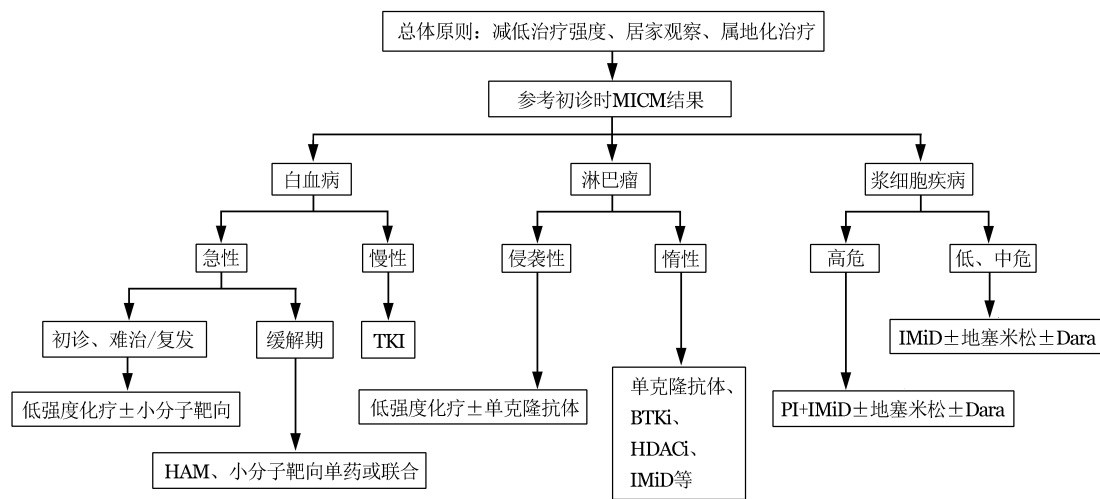
COVID-19疫情期间血液资源极度紧张,加之对血液是否传播新型冠状病毒(2019-nCoV)的不确定性。总体原则是尽量减少输血。

1. 院内患者:HGB低于55 g/L或低于60 g/L伴有明显贫血症状者有限输注红细胞。PLT低于 $10 \times 10^9/L$ 或PLT低于 $15 \times 10^9/L$ 伴有明显出血倾向及发热者给予血小板输注。同时给予重组人血小板生成素或血小板生成素受体激动剂促进血小板恢复或保持于安全水平。

2. 院外患者:通过上述非接触方式获得主管医师评估后,若确实需要输血的患者,外地患者属地医院输注。武汉市患者做好防护后,到急诊科予以输注,若急诊科医师评估后认为患者需要进一步接受治疗,联系血液科高年资医师会诊排除COVID-19后有限收治入院进一步治疗。

### 四、血液科患者发生COVID-19的概况

疫情期间同济医院血液科住院患者共计9例确诊感染COVID-19,男6例,女3例,平均年龄46.1(17~68)岁,疾病分布:急性髓系白血病3例,急性淋巴细胞白血病3例,再生障碍性贫血1例,弥漫大B细胞淋巴瘤1例,多发性骨髓瘤1例。所有患者确诊后均转入我院定点的中法新城院区行进一步治疗,治疗原则上是控制COVID-19的基础上兼顾原发血液肿瘤的治疗,虽经过积极治疗,但结局仍不令人满意:死亡4例,5例COVID-19核酸转阴出院。死亡原因:1例死于败血症,1例死于感染性休克,1例死于原发病中枢侵犯,1例死于呼吸衰竭。另有两例符合疑似标准<sup>[5]</sup>COVID-19患者,核酸阴性(当时尚未开展抗体检测):1例原发病为血管免疫母T细胞淋巴瘤,治疗过程中死于原发病进展。1例为弥漫大B细胞淋巴瘤自体造血干细胞移植后,治疗过程中死于颅内出血。



MICM:形态学、遗传学、免疫学、分子生物学;HAM:去甲基化药物;TKI:酪氨酸激酶抑制剂;BTKi:Bruton酪氨酸激酶抑制剂;HDACi:组蛋白去乙酰化酶抑制剂;PI:蛋白酶体抑制剂;IMiD:免疫调节剂;Dara:抗CD38单抗

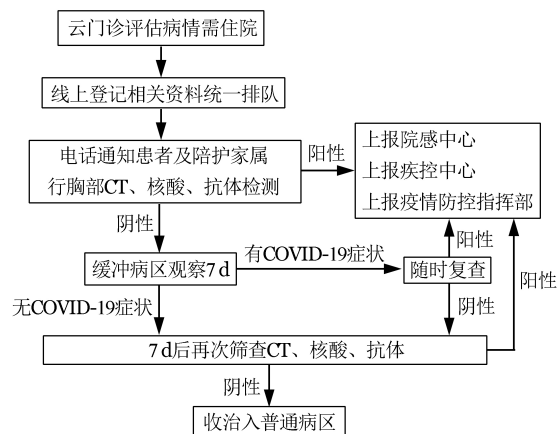
图1 2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情高发地区血液肿瘤患者治疗调整策略

五、疫情期间血液肿瘤患者患者的心理问题

疫情期间对大众的心理冲击是突然而巨大的,尤其是武汉市民,即使医护人员也发生众多心理问题,甚至出现创伤后应激障碍(PTSD)的报道<sup>[6]</sup>。我们接触的血液肿瘤患者中也有不少产生心理问题,一方面是对疫情本身的恐惧,害怕自身及家人感染,另一方面担心来自疫情期不能获得有效而及时的治疗,恐原发疾病进展。我们通过非接触方式了解到患者的心理状态后,建议患者通过网上云门诊咨询我院精神心理科医师,轻度患者通过心理疏导,重度患者心理疏导配合线下配送药物治疗。此外,科室护士长选派有国家专业二级心理咨询师资格的护士通过网络宣教指导患者做好COVID-19防护及疏导患者的心理问题。疫情期间无一例患者因重大心理问题导致自残及自杀行为发生。

六、常态化疫情防控时期有序收治患者

2月下旬武汉市的疫情逐步得到控制,医疗工作的重心逐步转移到收治非 COVID-19 的血液肿瘤患者。同济医院血液科于3月2日正式开放缓冲病区,患者通过掌上同济APP挂同济医院网上云门诊咨询主管医师,医师评估患者的病情,如需住院,则在护士长处登记相关资料统一排队,护士长根据排队先后顺序通知,也可根据病情轻重缓急酌情调整,患者接到电话通知后来医院门诊筛查 COVID-19 核酸、抗体及胸部CT,患者本人及1名陪护家属均需要筛查。筛查阳性上报防控指挥部,筛查阴性后收入缓冲病区,在缓冲病区观察7d后,患者及陪伴家属复查核酸、抗体及胸部CT,阴性后转入普通病区。所有病区实行封闭式管理,杜绝一切外卖、快递及探视,仅允许患者在医院营养食堂完成网络订餐,由已经排除 COVID-19 的配餐员送到病房。具体收治流程见图2。



COVID-19:新型冠状病毒肺炎

图2 常态化疫情防控时期血液肿瘤患者收治流程

七、血液科医师对疫情的反思

首先,作为临床医师,不仅要聚焦诊治能力的提升,还要具有特殊时期应对重大公共卫生事件的应急处理能力。其次,对传染病的防护及传染病区建设要有基本概念,不仅是

保护易感的血液肿瘤患者,也是保护医务人员自身安全,减少医院途径的传播,避免造成病区大流行。第三,疫情期间患者出现的心理问题提示我们不仅要治疗血液肿瘤本身,同时也要关注患者的心理健康,有利于提高患者依从性及加速患者的康复进程。第四,强化感染因素引发细胞因子风暴的重症医学概念,血液科医师要积极利用在处理各类感染及细胞因子释放综合征等方面的经验,并将其投入到抗击 COVID-19 的多学科合作中,为挽救重症 COVID-19 患者贡献来自血液界的力量。具体如处理巨细胞病毒肺炎、耐药菌的抗菌方案调整、凝血功能障碍<sup>[7]</sup>等方面积累的丰富经验,如部分危重型 COVID-19 患者存在明显高凝倾向,机制推测与炎症因子风暴诱发弥散性血管内凝血有关,肢端缺血表现提示预后不良<sup>[8]</sup>,若血液科医师早期干预可能改善患者结局。

八、总结

COVID-19 疫情给血液肿瘤的治疗模式带来了变化,我们总结了疫情期间我院对血液肿瘤患者的管理及治疗模式的调整,希望为常态化疫情防控及将来发生重大公共卫生事件如何有效管理血液肿瘤患者提供借鉴和参考。

参 考 文 献

- [1] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395 (10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [2] Khalid F, Damlaj M, AlZahrani M, et al. Reactivation of tuberculosis following ruxolitinib therapy for primary myelofibrosis: Case series and literature review [J/OL]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2020: S1658-3876 (20) 30032-7. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.02.003.
- [3] Wang N, Hu X, Cao W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies [J]. Blood, 2020, 135 (1):17-27. DOI: 10.1182/blood.2019000017.
- [4] Raturi M, Kusum A. The active role of a blood center in outpacing the transfusion transmission of COVID-19[J]. Transfus Clin Biol, 2020, 27(2):96-97. DOI: 10.1016/j.traci.2020.03.004.
- [5] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[Z]. 2020年3月, 国卫办公函[2020]184号.
- [6] Liu N, Zhang F, Wei C, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter [J]. Psychiatry Res, 2020, 287:112921. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112921.
- [7] 梅恒, 胡豫. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者出凝血功能障碍病因分析及诊治策略[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(3): 185-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002.
- [8] 张炎, 曹玮, 肖盟, 等. 合并肢端缺血表现的危重型新型冠状病毒肺炎七例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(4): 302-307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.

(收稿日期:2020-05-11)

(本文编辑:刘爽)