DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20210716.002
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20210716.1533.004.html

新型冠状病毒肺炎对胃肠道影响及作用机制研究进展

姚晓文[1,2],周玉霞[1,2],王 蓉[1,2],王彩红[1,2],于晓辉[1],张久聪[1,3]✉
(1.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科,甘肃 兰州 730050;2.甘肃中医药大学临床医学院,甘肃 兰州 730000;3.武汉火神山医院感染六科,湖北 武汉 430050)

[摘要]2019年爆发的由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)引起的新冠肺炎威胁着全球公共卫生。大多数新冠肺炎病患者早期以呼吸系统症状最为常见,然而随着对新冠肺炎的进一步了解,腹泻、恶心、呕吐等胃肠道症状越来越受到关注。且部分患者以腹泻等为首发症状,极易造成漏诊。本文阐述了新冠肺炎病毒与胃肠道之间的密切关系,就新型冠状病毒肺炎对胃肠道影响及作用机制的研究进展作一简要综述。

[关键词]新型冠状病毒肺炎;胃肠道;症状;作用机制;粪口传播
[中图分类号]R57;R563.1 [文献标识码]A [文章编号]1007-1237(2021)17-1281-04

Research progress on the effect of COVID-19 on gastrointestinal tract

YAO Xiao-wen[1,2], ZHOU Yu-xia[1,2], WANG Rong[1,2], WANG Cai-hong[1,2], YU Xiao-hui[1], ZHANG Jiu-cong[1,3]✉
(1. *Department of Gastroenterology, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou* 730050, *China*; 2. *Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou* 730000, *China*; 3. *The Sixth Division of Infectious Diseases, Huoshenshan Hospital, Wuhan* 430050, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study is supported by General Project of Huoshenshan Hospital Scientific Research Fund* (*HSS*-217); *Intra-hospital COVID-19 Fund Project of Hospital No.* 940 (20*yjky*020)
[*Author*]: *YAO Xiao-wen, Female, Master Degree Candidate, E-mail*: 675064543@*qq.com*.
[*Correspondence to*]: *ZHANG Jiu-cong* (1985-), *Male, Post-doc, Associate Chief Physician, Associate Professor, Master Instructor, E-mail*: *zhangjiucong*@163.*com*.
Received: 2021-06-25 *Revised*: 2021-07-14 *JHMU*, 2021;27(17):1281-1284

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] The outbreak of COVID-19 caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) in 2019 threatens global public health. In the early stage, respiratory symptoms are the most common in patients with new coronal pneumonia, but with the spread of the disease around the world, gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea and vomiting have attracted more and more attention. And some patients take diarrhea as the first symptom, which is easy to cause missed diagnosis. This paper expounds the close relationship between COVID-19 and gastrointestinal tract, and reviews the research progress of COVID-19's effect on gastrointestinal tract.

[KEYWORDS] COVID-19; Gastrointestinal; Symptom; Mechanism; Fecal-oral transmission

从2019年底至今,由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019,COVID-19)在全球爆发[1]。据世界卫生组织统计,截至2021年7月13日,全球有超过1.8亿人感染新冠肺炎病毒,累计死亡人数超过406万例,引发全球突发公共卫生事件并造成严重的经济危机。大多数新冠肺炎病患者除了最常见的临床症状如发热、干咳、呼吸困难,同时常还有腹泻、恶心、呕吐等胃肠道症状。此外,在感染患者的粪便中可以检测到SARS-CoV-2[2],这意味着新冠肺炎的传播途径也可能是粪口途径传播。本文就新型冠状病毒肺炎对胃肠道影响及作

[基金项目]火神山医院科研基金面上项目(HSS-217);第九四〇医院院内新冠基金项目(20yjky020)
[作者简介]姚晓文,女,硕士在读,E-mail:675064543@qq.com。
[通讯作者]张久聪,男,博士后,副主任医师,副教授,硕士生导师,E-mail:zhangjiucong@163.com。
[收稿日期]2021-06-25 [修回日期]2021-07-14 网络出版时间:2021-07-19 09:29:27

用机制的研究进展作一简要综述。

1 SARS-COV-2病毒

SARS-CoV-2是一种无节段的、有包膜的、球形正单链RNA病毒的β-冠状病毒，具有高度传染性和致病性，可感染多种哺乳动物和鸟类。目前为止，已发现7种能够感染人类并导致呼吸道疾病的冠状病毒，包括SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、HCoV-OC43、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoVH-KU1[3,4]。其中，SARS-CoV-2是第一种也是唯一一种具有大流行潜力的人类冠状病毒(HCoV)[4]。Zhou等[5]从亲缘菊头蝠中提取的RaTG13与SARS-CoV-2总体上有96%的同源性，SARSCoV-2与蝙蝠类冠状病毒(CoV)相似。由此可见，蝙蝠很可能是SARS-CoV-2病毒的自然宿主，也可能是由蝙蝠冠状病毒RaTG13自然进化。

2 COVID-19的胃肠道表现

新冠肺炎患者最常见的临床症状是发热、干咳、呼吸困难，但胃肠道症状也不可忽视。据报道，美国首例新冠肺炎患者在病程中出现了腹泻、恶心呕吐、腹部不适等胃肠道症状[2]，由此引发了人们对新冠肺炎患者胃肠道症状的关注。郑娅琼等[6]对224例新冠肺炎患者临床特征分析发现，有11.6%的患者出现纳差、腹痛、腹泻等胃肠道症状，提示SARS-COV-2病毒在肺外还可对胃肠道有侵袭作用。Lin等[7]在珠海市95例新冠肺炎患者发现有58例患者出现胃肠道症状，其中以腹泻(24.2%)、食欲减退(17.9%)、恶心(17.9%)为主要的症状。除此之外，新冠肺炎患者还会发生消化道大出血，尤其是重症及危重症病人。Yang等[8]对武汉地区重症SARS-CoV-2肺炎患者的研究中，有4%的患者出现消化道大出血。Jin等[9]在浙江省651名新冠肺炎患者中，发现有胃肠道症状的新冠肺炎患者中，重症或危重型占22.97%，明显高于无胃肠道症状的患者。可见，有胃肠道症状的患者比没有胃肠道症状的患者病情进展更加迅速，重症及危重症的比例大，生存预后差。

值得注意的是，在仅出现胃肠道症状的患者中，疾病诊断和首次出现呼吸道症状的时间通常会延迟，这使得这些患者成为病毒传播的来源。吕飞[10]等的研究中有1.4%的患者以单纯消化系统症状为首发症状，同时Lin等[7]研究中有11.6%的新冠肺炎患者仅有消化系统症状，影像学检查为阴性，易于误诊。因此，胃肠道症状在新冠肺炎中显得尤为重要。

3 COVID-19感染时胃肠道损伤的机制

3.1 SARS-COV-2病毒的直接作用

已经证实SARS-COV-2病毒可通过血管紧张素转换酶Ⅱ(ACE2)作为受体直接进入细胞[11]。ACE2在食管上皮中很少表达，但在腺上皮纤毛和胃、肠上皮细胞胞浆中有大量表达。这意味着SARS-CoV-2可直接进入宿主细胞，特别是胃和肠上皮细胞，导致炎症反应。ACE2在小肠中的高表达，使小肠上皮细胞对SARS-CoV-2高度易感。SARS-CoV-2和ACE2之间的相互作用可能会扰乱ACE2的功能，从而导致肠道吸收不良，分泌失衡，刺激肠道神经系统，从而发生腹泻[12]。

瓜氨酸对肠上皮细胞总质量有很强的特异性，血浆瓜氨酸浓度低更容易出现胃肠道症状和炎症恶化。Uzzan等[13]发现COVID-19患者血浆瓜氨酸浓度大大降低。由此可推断SARS-CoV-2对肠上皮细胞有直接影响。研究发现，体现全身性炎症的生物标记物，如C反应蛋白浓度、铁蛋白浓度，在瓜氨酸低浓度的患者中均高于浓度正常的患者。可见大多数中度至重度新冠肺炎患者的血浆瓜氨酸水平降低与消化系统症状和全身炎症相关。

3.2 细胞因子风暴

细胞因子风暴是指机体受到某种刺激后，免疫调节失衡使得炎症因子在体内不受控制的过度释放。免疫介导的细胞因子风暴被认为在COVID-19的发生和发展中起着关键作用，它与全身炎症反应导致的包括胃肠道损伤在内的多器官功能障碍有关[14]。细胞因子风暴在新冠肺炎患者中可引起巨大炎症反应，这种炎症反应可以由胃肠道激素引起并增强[15]。其中小肠的淋巴组织最多，有大量活化的免疫细胞。SARS-CoC-2感染后，细胞因子被夸大释放，促进其他几种细胞的招募，导致巨大的炎症反应。当SARS-CoC-2感染肠上皮细胞，则会导致急性肠炎。

Huang等[16]的研究中，新冠肺炎患者的IL-1B、IL-1RA、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、巨噬细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落刺激因子、IFN-γ、血小板源性生长因子、TNF-α和血管内皮生长因子等水平均高于健康成人。证实细胞因子风暴与新冠肺炎进展过程中肺外多器官功能不全的发生有关。而ICU收住的新冠肺炎患者血浆中IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞群刺激因子、IP-10、人单核细胞趋化蛋白1、人巨噬细胞炎性蛋白1α的水平均高于普通患者，表明细胞因子风暴与疾病的严重程度有关。病毒诱导的细胞因子风暴可导致尤其是有胃肠道疾病的新冠

肺炎患者病情的迅速恶化。

3.3 肠道微生态平衡的打破

肠道微生态失衡与消化系统疾病、免疫疾病等多种疾病密切相关。色氨酸及其代谢物烟酰胺是肠道微生物群和炎症反应的关键调节因子。小肠上皮细胞管腔表面的ACE2与氨基酸载体B0AT1结合,使得肠道菌群膳食色氨酸被吸收。烟酰胺和膳食色氨酸可刺激mTOR途径影响肠道抗菌肽。SARS-CoV-2受体ACE2可以通过氨基酸调节肠道微生物的动态平衡,并能影响抗菌肽的表达[17]。

研究表明SARS-CoV-2可以与宿主细胞表面的ACE2相互作用,并通过内吞作用与ACE2共同内化,使ACE2表达降低[18]。已有实验证明ACE2缺陷小鼠的严重结肠炎是由于色氨酸摄取受损所致。缺乏ACE2会导致局部色氨酸稳态严重受损和抗菌肽的产生减少,从而改变对肠道炎症的易感性。因此,SARS-CoV-2可能通过ACE2影响色氨酸的吸收,导致抗菌肽减少,从而改变肠道微生物区系,从而促进肠道炎症[17]。Xu等[19]发现浙江一些COVID-19患者表现出肠道微生物群病,其乳酸杆菌和双歧杆菌微生物失调,但没有明确的研究表明肠道微生物确实与新冠肺炎有关。

3.4 药物毒副作用

目前尚未发现新冠肺炎治疗的特效药物,许多抗病毒药物还处于临床试验阶段。常采用两、三种抗病毒药物联合治疗,更易出现胃肠道的不良反应。在王九龙等[20]对重型、危重型新冠肺炎药物治疗方案的安全性研究中,发现使用洛匹那韦/利托那韦抗病毒药的患者较对照组更易出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状。此外有学者[21]研究雷米德韦尔对新冠肺炎病毒的作用中发现常见的不良反应是恶心、急性呼吸衰竭、ALT升高、便秘。上述研究表明,药物不良反应对新冠肺炎患者胃肠道疾病的发生有着一定作用。与此同时,临床常用抗生素、非甾体抗炎药和皮质类固醇来治疗因呼吸道感染引起的组织缺氧、细胞损伤。所以许多患者在治疗后出现恶心、腹痛和腹泻,不能排除是服用药物后引起的毒副作用[22]。

3.5 心理因素

新冠肺炎作为一种传播快、致病性高、死亡率高且尚未有特效药的新型传染病,多数人会产生恐慌和焦虑的负面情绪。新冠肺炎患者在隔离治疗时会面对各种压力,从而加重了这种焦虑不安的情绪。研究表明,当各种应激因子作用于大脑的应激系统时可通过脑-肠轴作用于胃肠道靶器官,使胃肠道消化、感觉、免疫等功能发生异常,从而表现出腹痛、食欲不振等胃肠道症状[23]。张宁等[24]也证实精神心理因素会明显降低胃排空的速度,此与消化不良密切相关。由此可见,COVID-19患者出现胃肠道症状与精神心理因素有很大联系。

4 粪口途径传播

证据表明,新冠肺炎主要通过呼吸道飞沫传播。根据美国首例新冠肺炎患者的粪便中检测到SARS-CoV-2病毒为阳性的报道[2],引发人们对SARS-CoV-2病毒可能通过粪便-口腔途径传播的猜想。Xiao等[11]在73例住院感染SARS-CoV-2患者的研究中发现39例(53.42%)粪便SARS-CoV-2 RNA检测呈阳性,且有17例(23.29%)患者在呼吸道样本呈阴性结果后,粪便中仍有阳性结果。当研究人员对患者胃肠道的不同部位进行内窥镜采样时,在食道、胃、十二指肠和直肠均检测到了病毒RNA。同时,对205名新冠肺炎患者通过取不同类型的临床标本进行新冠状病毒检测,发现有29%的患者粪便SARS-CoV-2病毒呈阳性,而且粪便中还存在活病毒。这些研究提供了SARS-CoV-2胃肠道感染的直接证据,提示SARS-CoV-2病毒可能通过粪口途径传播。

5 小结及展望

新型冠状病毒肺炎除了常见的呼吸道症状,还有腹泻、恶心、呕吐、腹痛、厌食等胃肠道症状。它可能通过SARS-COV-2病毒的直接作用造成胃肠道的炎症反应,也有可能通过免疫介导的细胞因子风暴引发全身炎症反应导致的包括胃肠道损伤在内的多器官功能障碍。另外,肠道微生态平衡的打破以及药物的毒副作用,也可导致胃肠道症状。部分患者以腹泻等为首发症状提示应及时发现,及时诊断,避免造成SARS-CoV-2病毒的传播。研究表明,SARS-CoV-2 RNA在粪便中呈阳性,提示SARS-CoV-2有可能通过粪口途径传播,因此有必要采取额外的预防措施,防止病毒的传播。

参考文献

1 Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2[J]. Nat Microbiol,2020,5(4):536-544.

2 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. N Engl J Med,2020,382(10):929-936.

3 Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, et al. COVID-19

pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2[J]. PLoS Pathog, 2020,16(8):e1008762.

4 Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2[J]. Nat Med, 2020, 26(4): 450-452.

5 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.

6 郑娅琼,刘磊,蔡李平,等. 224例新型冠状病毒肺炎患者的临床特征分析[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(6): 412-415.

7 Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection[J]. Gut, 2020, 69(6): 997-1001.

8 Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(5): 475-481.

9 Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms[J]. Gut, 2020, 69(6): 1002-1009.

10 吕飞,丁祥武,骆忠华,等. 新型冠状病毒肺炎患者消化系统表现的回顾性研究[J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(14): 628-636.

11 Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2[J]. Gastroenterology, 2020, 158(6): 1831-1833.

12 Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: A missing link in 2019 novel coronavirus [J]. Gut, 2020, 69(6): 1141-1143.

13 Uzzan M, Soudan D, Peoc'h K, et al. Patients with COVID-19 present with low plasma citrulline concentrations that associate with systemic inflammation and gastrointestinal symptoms [J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(10): 1104-1105.

14 Ma C, Cong Y, Zhang H. COVID-19 and the Digestive System [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(7): 1003-1006.

15 Almeida JFM, Chehter EZ. COVID-19 and the gastrointestinal tract: What do we already know [J]. Einstein (Sao Paulo), 2020, 18: eRW5909.

16 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.

17 Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation[J]. Nature, 2012, 487(7408): 477-481.

18 Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection[J]. Eur J Intern Med, 2020, 76: 14-20.

19 Xu K, Cai H, Shen Y, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): The Zhejiang experience [J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2020, 49(1): 147-157.

20 王九龙,卢青,张波,等. 重型危重型COVID-19患者洛匹那韦/利托那韦的临床应用及疗效分析[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(8): 563-568.

21 Panda PK, Bandyopadhyay A, Singh BC, et al. Safety and efficacy of antiviral combination therapy in symptomatic patients of COVID-19 infection - A randomised controlled trial (SEV-COVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2020, 21(1): 866.

22 Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(9): 843-851.

23 梁列新. 功能性消化不良的心理社会因素研究[J]. 胃肠病学, 2008, 13(2): 125-128.

24 张宁,赵成海,李岩. 精神心理因素对功能性消化不良患者胃肠动力的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2006, (12): 940.

[本文编辑] 宋睿璞