

80例新型冠状病毒肺炎患者的消化道症状分析

张蕾¹ 梅清¹ 李磊² 叶重阳¹ 黄耀¹ 王胤中¹ 童飞¹ 高宇¹ 潘爱军¹

¹中国科学技术大学附属第一医院重症医学科,合肥 230001; ²中国科学技术大学附属第一医院感染病科,合肥 230001

通信作者:潘爱军, Email: aijunpan868@sina.com

【摘要】目的 探讨新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者在整个疾病过程中消化道症状发生的临床特征,为病因诊断及治疗提供参考依据。**方法** 回顾性分析2020年1月22日至3月8日中国科学技术大学附属第一医院传染病分院集中收治的新冠肺炎确诊患者的临床资料,按是否发生纳差、恶心呕吐和腹泻等消化道症状进行分组,观察患者纳差、恶心呕吐及腹泻等症状出现的特征,分析性别、年龄、基础疾病、疾病严重程度、实验室检查以及药物治疗与消化道症状发生的关系。**结果** 共纳入80例新冠肺炎患者,43例(53.8%)在整个疾病过程中出现了纳差,17例(21.3%)出现恶心呕吐,33例(41.3%)出现腹泻。仅有5例(6.3%)、1例(1.3%)和4例(5.0%)患者的纳差、恶心呕吐和腹泻症状发生于入院前,其余患者的消化道症状大多发生在入院后48 h内。所有患者纳差、恶心呕吐和腹泻症状的持续时间(d)分别为 5.3 ± 2.1 、 2.2 ± 1.0 和 1.4 ± 0.9 。出现纳差症状的患者较无纳差症状者年龄更大(岁: 48.2 ± 17.6 比 39.3 ± 15.1),白蛋白(Alb)水平及淋巴细胞比例更低[Alb(g/L): $39.8(35.7, 45.1)$ 比 $46.1(42.6, 49.4)$,淋巴细胞比例: $0.19(0.09, 0.28)$ 比 $0.28(0.17, 0.35)$],中性粒细胞比例、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体、乳酸脱氢酶(LDH)等实验室指标更高[中性粒细胞比例: $0.74(0.61, 0.85)$ 比 $0.64(0.52, 0.76)$,CRP(mg/L): $21.4(3.9, 52.9)$ 比 $5.6(2.4, 14.0)$,D-二聚体(mg/L): $0.2(0.2, 0.5)$ 比 $0.2(0.1, 0.3)$,LDH($\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$): $4.49(3.59, 5.19)$ 比 $3.12(2.77, 4.90)$],同时也更多地使用了中药[65.1%(28/43)比40.5%(15/37),均 $P < 0.05$]。此外,18例合并心血管疾病的患者中,有14例出现了纳差症状,7例出现了恶心呕吐的症状。3例既往有慢性肾脏疾病的患者全部出现了纳差和恶心呕吐,其中有2例出现腹泻。**结论** 新冠肺炎患者在治疗过程中伴随的消化道症状并不少见,无论是病毒本身引起,还是与药物、饮食、精神有关,临床医师都应及时进行病因分析,从而为新冠肺炎患者提供更好的治疗方案。

【关键词】 冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 消化道症状; 洛匹那韦/利托那韦; 药物不良反应

基金项目:安徽省自然科学基金(1808085MH300);国家临床重点专科建设项目(2011-1563)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200406-00411

Analysis of gastrointestinal symptoms in 80 patients with coronavirus disease 2019

Zhang Lei¹, Mei Qing¹, Li Lei², Ye Chongyang¹, Huang Yao¹, Wang Yinzhong¹, Tong Fei¹, Gao Yu¹, Pan Aijun¹

¹Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Science and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui, China; ²Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Science and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui, China

Corresponding author: Pan Aijun, Email: aijunpan868@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) during the whole disease process, and provide reference for etiological diagnosis and treatment. **Methods** The clinical data of patients with COVID-19 admitted in the Infectious Diseases Branch of the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China from January 22nd, 2020 to March 8th, 2020 were analyzed retrospectively. According to whether there were gastrointestinal symptoms (poor appetite, nausea/vomiting and diarrhea), all patients were divided into gastrointestinal symptom group and asymptomatic group. The characteristics of gastrointestinal symptoms, such as poor appetite, nausea, vomiting and diarrhea were counted and analyzed, and the correlation between gastrointestinal symptoms and gender, age, basic diseases, disease severity, laboratory examination and drug treatment were analyzed. **Results** A total of 80 COVID-19 patients were involved, 43 cases (53.8%) presented with poor appetite, 17 cases (21.3%) had nausea and vomiting, and 33 cases (41.3%) had diarrhea. Among them, 5 cases, 1 case and 4 cases respectively preformed poor appetite, nausea/vomiting and diarrhea before admission, while the others experienced gastrointestinal symptoms within 48 hours after admission. Duration of poor appetite, nausea/vomiting and diarrhea (days) of all patients were 5.3 ± 2.1 , 2.2 ± 1.0 and 1.4 ± 0.9 , respectively. The patients with poor appetite were older than those without symptoms (years old: 48.2 ± 17.6 vs. 39.3 ± 15.1), albumin (Alb) level and the lymphocytes ratio were lower than those in asymptomatic group [Alb (g/L): $39.8(35.7, 45.1)$ vs. $46.1(42.6, 49.4)$, lymphocytes ratio: $0.19(0.09, 0.28)$ vs. $0.28(0.17, 0.35)$], while the neutrophil ratio, the levels of C-reactive protein (CRP), D-dimer, and lactate dehydrogenase (LDH) were higher than those in asymptomatic group [the neutrophil ratio: $0.74(0.61, 0.85)$ vs. $0.64(0.52, 0.76)$, CRP (mg/L): $21.4(3.9, 52.9)$ vs. $5.6(2.4, 14.0)$, D-dimer (mg/L): $0.2(0.2, 0.5)$ vs. $0.2(0.1, 0.3)$, LDH ($\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$): $4.49(3.59, 5.19)$ vs. $3.12(2.77, 4.90)$]; at the same

time, more traditional Chinese medicine was used in the patients with gastrointestinal symptoms [65.1% (28/43) vs. 40.5% (15/37), all $P < 0.05$]. In addition, 14 cases of 18 patients with cardiovascular diseases presented with poor appetite, 7 patients had nausea and vomiting symptoms. All of the 3 patients with chronic kidney disease presented with poor appetite, nausea and vomiting, and 2 of them had diarrhea. **Conclusions** The gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 are common. Whether it is caused by the virus or related drugs, diet and mental conditions, clinicians should analyze the causes of these symptoms timely, and then provide a better treatment for patients with COVID-19.

【Key words】 Coronavirus; Coronavirus disease 2019; Gastrointestinal symptoms; Lopinavir/ritonavir; Adverse drug reactions

Fund program: Natural Science Foundation of Anhui Province of China (1808085MH300); National Key Clinical Specialty Construction Project of China (2011-1563)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200406-00411

2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)疫情暴发已引起学者的广泛关注。Guan 等^[1]报道了中国 31 个省、552 家医院收治的 1 099 例新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者的临床特征,结果显示,发热(87.9%)和咳嗽(67.7%)是常见的临床症状,而恶心呕吐和腹泻较少见,分别仅占 5.0%、3.7%。缪从良等^[2]研究显示,新冠肺炎确诊组患者腹泻发生率与新冠肺炎疑似组差异无统计学意义。另一项研究表明,2019-nCoV 的结合位点血管紧张素转换酶 2 (ACE2)受体在人体小肠中高度表达,因此推测消化道症状的发生率明显被低估^[3]。中国科学技术大学附属第一医院传染病分院是安徽省新冠肺炎集中收治点,截至 2020 年 3 月 8 日已收治确诊患者 84 例,目前除 1 例危重患者死于大面积脑梗死外,其他患者均已出院。在临床救治过程中我们发现,患者出现消化道症状的比例超过前期报道的结果。因此,现拟对本院收治的新冠肺炎患者在整个发病期间出现消化道症状进行流行病学调查,深入剖析与其他报道数据存在差异的潜在原因,初步探讨导致患者出现消化道症状的影响因素,为临床医师正确判断病因、制定治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象:回顾性分析 2020 年 1 月 22 日至 3 月 8 日本院传染病分院收治的新冠肺炎确诊患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准:新冠肺炎确诊患者^[4],即患者有明确的流行病学接触史及新冠肺炎临床症状和(或)肺部影像学特征,同时具备以下病原学或血清学证据之一:①呼吸道或血液标本实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)2019-nCoV 核酸检测阳性;②呼吸道或血液标本病毒基因测序与已知 2019-nCoV 高度同源;③血清 2019-nCoV 特异性免疫球蛋白 M(IgM)抗体和 IgG 抗体阳性,血清 2019-nCoV 特异性 IgG 抗体由阴性转为阳性或恢复期较急性期增加 4 倍及以上者。

1.1.2 排除标准:①疑似病例^[4];②发病前已有恶心呕吐、腹泻症状;③合并严重消化系统疾病;④与使用导泻药物有关的腹泻。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院医学伦理委员会批准(审批号:2020-P-008),所有检测和治疗均获得过患者或其家属的知情同意。

1.2 数据收集:通过院内电子病历系统收集患者的一般人口学特征、既往基础疾病史、临床症状、实验室检查以及治疗方案等数据。人口学特征包括性别、年龄;既往基础疾病史包括心血管疾病、糖尿病、脑血管疾病、慢性肾脏疾病、慢性肝脏疾病和恶性肿瘤等;临床症状包括纳差、恶心呕吐、腹泻等,临床症状统计时间为患者此次开始发病至康复出院;实验室检查包括血常规、肝肾功能、凝血功能、白细胞介素-6(IL-6)、粪常规、粪菌群分析等;治疗方案包括可能引起消化道症状的药物,如洛匹那韦/利托那韦、 α -干扰素、中药及各种抗菌药物等。

1.3 临床分型标准及分组:根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》^[4]将新冠肺炎患者分为轻型、普通型、重型及危重型。根据患者在整个疾病过程中是否发生纳差、恶心呕吐和腹泻等消化道症状分别进行分组分析。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用非参数检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 消化道症状及粪便检查:最终纳入 80 例新冠肺炎患者,被排除的 4 例患者消化道症状均与导泻药物使用有关。所有患者均有肺部影像学改变;此次纳入病例中无轻型患者。80 例患者中 43 例(53.8%)出现纳差,17 例(21.3%)出现恶心呕吐,33 例(41.3%)出现腹泻,还有 2 例(2.5%)出现黑

便; 分别有 5 例患者 (6.3%) 的纳差症状、1 例患者 (1.3%) 的恶心呕吐症状和 4 例患者 (5.0%) 的腹泻症状在入院前就已出现, 其余患者的消化道症状大多出现在入院后 48 h 内 (表 1)。所有患者纳差、恶心呕吐和腹泻症状的持续时间 (d) 分别为 5.3 ± 2.1 、 2.2 ± 1.0 和 1.4 ± 0.9 。发生腹泻的 33 例患者中有 20 例进行了粪常规检查, 其中 10 例粪便呈糊状, 10 例粪便呈稀水样, 4 例粪潜血呈阳性, 2 例粪便检出霉菌, 1 例粪便检出脂肪球。此外, 有 12 例出现腹泻患者和 3 例未出现腹泻患者进行了粪菌群分析检查, 结果显示, 粪便中革兰阴性 (G⁻) 杆菌、革兰阳性 (G⁺) 杆菌、G⁺ 球菌的比例分别为 $(46.3 \pm 17.1)\%$ 、 $(20.7 \pm 18.8)\%$ 和 $(30.0 \pm 26.8)\%$ 。

表 1 80 例新型冠状病毒肺炎患者发生纳差、恶心呕吐及腹泻的时间

消化道症状	例数 (例)	出现症状时间分布 [例 (%)]				使用洛匹那韦前
		入院前	入院 48 h 内	入院 48 h ~ 1 周	入院 1 周后	
纳差	43	5 (11.6)	31 (72.1)	7 (12.3)	0 (0)	19 (44.2)
恶心呕吐	17	1 (5.9)	10 (58.8)	5 (29.4)	1 (5.9)	7 (41.2)
腹泻	33	4 (12.1)	22 (66.6)	5 (15.2)	2 (6.1)	14 (42.4)

2.2 消化道症状与其他因素 (表 2~3): 重型 / 危重型患者更容易出现纳差症状 ($P < 0.01$); 出现纳差患者的年龄更大, 白蛋白 (Alb) 和淋巴细胞比例更低, 中性粒细胞比例、C-反应蛋白 (CRP)、D-二聚体、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平更高, 也更多使用了中药 (均 $P < 0.05$)。18 例既往有心血管疾病的患者

表 2 80 例有无消化道症状新型冠状病毒肺炎患者一般资料及实验室检查比较

指标	纳差			恶心呕吐			腹泻		
	有 (n=43)	无 (n=37)	P 值	有 (n=17)	无 (n=63)	P 值	有 (n=33)	无 (n=47)	P 值
性别 [例 (%)]			0.429			0.584			0.228
男性	16 (37.2)	17 (45.9)		9 (52.9)	38 (60.3)		22 (66.7)	25 (53.2)	
女性	27 (62.8)	20 (54.1)		8 (47.1)	25 (39.7)		11 (33.3)	22 (46.8)	
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	48.2 ± 17.6	39.3 ± 15.1	0.018	50.6 ± 19.3	42.3 ± 16.0	0.076	45.1 ± 16.5	43.4 ± 17.5	0.655
疾病分型 [例 (%)]			<0.001			0.340			0.085
普通型	23 (53.5)	36 (97.3)		10 (64.7)	48 (76.2)		21 (63.6)	38 (80.9)	
重型 / 危重型	20 (46.5)	1 (2.7)		6 (35.3)	15 (23.8)		12 (36.4)	9 (19.1)	
基础疾病 [例 (%)]									
心血管疾病	14 (32.6)	4 (10.8)	0.020	7 (41.2)	11 (17.5)	0.038	6 (18.2)	12 (25.2)	0.438
糖尿病	7 (16.3)	2 (5.4)	0.125	3 (17.6)	6 (9.5)	0.347	1 (3.0)	9 (17.0)	0.051
脑血管疾病	3 (7.0)	0 (0)	0.245	1 (5.9)	2 (3.2)	0.602	2 (6.1)	1 (2.1)	0.362
慢性肾脏疾病	3 (7.0)	0 (0)	0.245	3 (17.6)	0 (0)	0.008	2 (6.1)	1 (2.1)	0.362
慢性肝脏疾病	2 (4.7)	1 (2.7)	1.000	0 (0)	3 (4.8)	1.000	1 (3.0)	2 (4.3)	0.776
恶性肿瘤	1 (2.3)	1 (2.8)	1.000	1 (5.9)	1 (1.6)	0.321	0 (0)	2 (4.3)	0.507
实验室检查 [M (Q _L , Q _U)]									
WBC ($\times 10^9/L$)	5.6 (4.4, 7.1)	5.3 (4.0, 6.6)	0.235	6.3 (4.3, 7.6)	5.4 (4.2, 6.6)	0.341	5.1 (4.1, 6.8)	5.5 (4.4, 7.5)	0.328
中性粒细胞比例	0.74 (0.61, 0.85)	0.64 (0.52, 0.76)	0.019	0.67 (0.57, 0.80)	0.71 (0.56, 0.79)	0.668	0.70 (0.56, 0.78)	0.70 (0.56, 0.79)	0.934
淋巴细胞比例	0.19 (0.09, 0.28)	0.28 (0.17, 0.35)	0.029	0.24 (0.12, 0.31)	0.22 (0.12, 0.34)	0.613	0.22 (0.13, 0.33)	0.22 (0.10, 0.35)	0.965
PLT ($\times 10^9/L$)	164.0 (129.0, 216.0)	180.0 (135.5, 233.5)	0.515	158.0 (135.0, 208.0)	180.0 (131.0, 231.0)	0.452	164.0 (129.0, 203.0)	195.0 (144.0, 259.0)	0.108
CRP (mg/L)	21.4 (3.9, 52.9)	5.6 (2.4, 14.0)	0.009	18.0 (2.2, 44.6)	8.6 (3.2, 29.7)	0.461	14.3 (3.9, 59.7)	8.6 (1.0, 22.1)	0.124
PCT ($\mu g/L$)	0.2 (0.1, 0.2)	0.1 (0.1, 0.2)	0.231	0.1 (0.1, 0.2)	0.1 (0.1, 0.2)	0.344	0.2 (0.1, 0.2)	0.1 (0.1, 0.2)	0.307
PT (s)	14.1 (13.3, 15.1)	14.5 (13.5, 16.1)	0.443	13.8 (13.2, 15.1)	14.4 (13.5, 15.9)	0.466	14.0 (13.3, 15.2)	14.5 (13.4, 15.9)	0.469
APTT (s)	38.0 (32.3, 41.8)	36.6 (33.2, 42.0)	0.942	38.7 (34.5, 41.4)	36.7 (32.6, 42.0)	0.518	38.6 (34.6, 42.3)	36.1 (32.6, 41.8)	0.452
D-二聚体 (mg/L)	0.2 (0.2, 0.5)	0.2 (0.1, 0.3)	0.036	0.2 (0.1, 0.4)	0.2 (0.1, 0.4)	0.667	0.2 (0.1, 0.4)	0.2 (0.1, 0.3)	0.914
CK (U/L)	85.4 (48.7, 152.8)	102.7 (55.2, 161.8)	0.404	51.0 (34.9, 145.9)	92.7 (59.0, 158.1)	0.053	85.4 (53.1, 192.7)	90.6 (54.5, 150.0)	0.594
CK-MB (U/L)	10.1 (9.2, 13.0)	12.1 (10.0, 16.3)	0.075	9.9 (9.3, 11.5)	11.3 (9.3, 15.8)	0.070	11.0 (9.4, 14.9)	11.2 (8.7, 15.8)	0.544
LDH ($\mu mol \cdot s^{-1} \cdot L^{-1}$)	4.49 (3.59, 5.19)	3.12 (2.77, 4.90)	0.041	3.97 (2.89, 4.79)	4.41 (2.84, 5.31)	0.837	4.19 (2.90, 5.26)	3.81 (2.81, 4.96)	0.289
ALT (U/L)	26.0 (15.0, 43.0)	20.0 (15.0, 43.5)	0.582	20.0 (13.5, 46.0)	23.0 (16.0, 41.0)	0.791	29.0 (15.5, 50.0)	21.0 (15.0, 35.0)	0.249
AST (U/L)	28.0 (21.0, 38.0)	26.0 (21.9, 38.0)	0.511	23.0 (20.5, 42.0)	27.0 (21.0, 38.0)	0.986	30.0 (22.0, 39.0)	25.0 (21.0, 31.0)	0.072
Alb (g/L)	39.8 (35.7, 45.1)	46.1 (42.6, 49.4)	<0.001	40.5 (36.5, 47.1)	43.1 (39.3, 47.8)	0.233	42.4 (38.2, 46.8)	44.2 (39.3, 48.2)	0.361
TBil ($\mu mol/L$)	16.6 (12.4, 21.3)	14.0 (10.2, 18.1)	0.177	15.0 (12.0, 24.0)	15.1 (11.1, 18.9)	0.796	15.0 (11.5, 21.2)	16.2 (11.1, 20.0)	0.945
Cr ($\mu mol/L$)	71.0 (57.0, 82.0)	64.0 (53.0, 76.0)	0.096	76.0 (55.5, 100.0)	64.0 (56.0, 77.0)	0.054	76.0 (57.0, 91.5)	63.0 (56.0, 75.0)	0.060
BUN (mmol/L)	4.3 (2.9, 5.9)	3.9 (3.0, 4.5)	0.228	4.4 (3.1, 6.1)	3.9 (3.0, 4.8)	0.312	4.1 (3.0, 4.8)	3.9 (3.0, 5.5)	0.984
IL-6 (ng/L)	6.2 (5.1, 7.1)	5.4 (3.9, 6.3)	0.056	6.4 (5.2, 7.2)	5.9 (4.5, 6.6)	0.101	6.1 (5.1, 7.3)	5.9 (4.3, 6.4)	0.185

注: WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, CK 为肌酸激酶, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, LDH 为乳酸脱氢酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, Alb 为白蛋白, TBil 为总胆红素, Cr 为肌酐, BUN 为尿素氮, IL-6 为白细胞介素-6

表3 80例有无消化道症状新型冠状病毒肺炎患者治疗情况比较

治疗药物	纳差			恶心呕吐			腹泻		
	有(n=43)	无(n=37)	P值	有(n=17)	无(n=63)	P值	有(n=33)	无(n=47)	P值
洛匹那韦/利托那韦[例(%)]	43(100.0)	34(91.9)	0.095	17(100.0)	60(95.2)	0.359	33(100.0)	44(93.6)	0.264
α-干扰素[例(%)]	18(41.9)	9(24.3)	0.692	5(29.4)	22(34.9)	0.670	13(39.4)	14(29.8)	0.371
中药[例(%)]	28(65.1)	15(40.5)	0.028	8(47.1)	35(55.6)	0.533	21(63.6)	22(46.8)	0.137
抗菌药物[例(%)]	28(65.1)	22(59.5)	0.602	10(58.8)	40(63.5)	0.724	19(57.6)	31(66.0)	0.446

中, 14例(77.8%)出现了纳差症状, 7例(38.9%)出现了恶心呕吐, 而这一比例在非心血管疾病患者中分别仅占22.2%和16.1%(均 $P < 0.05$)。3例既往有慢性肾脏疾病的患者全部出现了恶心呕吐, 其中2例出现腹泻。此外, 发生腹泻的患者在所有可能的影响因素上与未发生腹泻者比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

在2019-nCoV暴发流行的早期就已经明确新冠肺炎患者会出现相关消化道症状。国内研究者报道了2例幼儿新冠肺炎病例, 均以消化道症状为并发症^[5]。本研究显示, 有超过50%的新冠肺炎患者在整个疾病过程中出现了消化道症状, 这一比例远远高于Guan等^[1]报道的结果。我们推测导致这一差异的主要原因是后者的报道中统计消化道症状的时间仅截至入院时, 而本研究所收集的数据则为整个发病期间。本研究中80例患者在入院时仅5例(6.3%)发生了呕吐, 4例(5.0%)发生了腹泻, 这与Guan等^[1]报道的数据(呕吐5.0%, 腹泻3.7%)十分接近。事实上, 其他文献报道的数据差异性也很大。陈蕾等^[6]报道新冠肺炎患者中有14%出现了腹泻, 但只说明研究时间截至2020年1月29日, 并未明确是否在整个发病期间。我们认为2019-nCoV导致的消化道症状有一定时间发生特点, 完全可以发生于入院后。之所以要追踪消化道症状在新冠肺炎患者中发生的真实情况, 不仅因为不全面的数据可能导致临床医师低估该症状在临床上的价值, 同时也不利于后续发病机制的研究。

但本研究仍未得到2019-nCoV直接引起消化道症状的准确统计数据。这是因为能引起消化道症状的原因不仅是病毒本身, 药物、精神、饮食等因素均可导致^[7-9]。尤其在住院期间, 多种药物的使用是导致患者出现消化道症状不可忽视的诱因。特别提出的是, 本研究中77例患者(96.3%)使用了洛匹那韦/利托那韦, 而没有使用该药的3例患者均未出现纳差、恶心呕吐和腹泻症状。差异无统计学意义不排除是受到无症状患者样本量太小的影响, 毕

竟该药物最常见的不良反应即为消化道症状和肝功能损伤。尽管如此, 仍不能将入院后的消化道症状全部归因于药物的使用。事实上, 有40%以上患者的消化道症状出现在入院后48h内, 且在使用洛匹那韦/利托那韦之前, 因此这些症状与使用该药无关。此外, 用药后出现的消化道症状也不全部与洛匹那韦/利托那韦有关。例如: 一项涉及1469例人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者的Ⅲ期临床试验显示, 服药后8周内腹泻发生率仅为11.2%^[10], 明显低于本研究患者服用洛匹那韦/利托那韦后的腹泻发生率[24.6%(19/77)]。同时, α-干扰素、中药及部分抗菌药物等也可引起消化道症状, 但本研究中对这些药物进行单因素分析显示, 除中药可能与纳差症状有关外, 其余药物的使用在有无消化道症状间差异均无统计学意义, 说明药物的使用并不是引起消化道症状的主要影响因素。上述一系列证据表明, 由病毒本身引起的消化道症状可能并不少见, 至少应高于前期的报道。然而, 本研究涉及的病案资料中未能有效记录精神因素和饮食情况, 因此, 若要准确了解各种病因的构成比, 有待于更加精致的研究设计和更加完备的临床记录来解决。

本研究显示, 既往合并有心血管疾病和慢性肾脏疾病的患者更容易出现纳差及恶心呕吐的症状, 这可能与此类人群中有部分患者长期使用血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂有关。近期有研究表明, 此类药物可能对ACE2表达有上调作用, 进而使患者病毒感染风险增大、临床症状加重^[11]。此外, 心血管疾病患者通常伴有慢性心功能不全、动脉粥样硬化等问题, 胃肠道淤血、大脑皮质功能紊乱及缺氧缺血性损伤会导致患者长期伴有胃肠道功能紊乱^[12]。而合并慢性肾脏疾病患者除受上述因素影响外, 还存在过多的尿素经消化道排泄, 由其代谢产生的碳酸铵和氨刺激胃肠黏膜可造成胃肠黏膜破坏而造成的影响。另外有研究显示, 慢性肾功能不全患者胃窦-幽门-十二指肠运动出现不协调, 从而引起胃排空减慢及胃肠反流增加^[13]。因此, 合并慢性肾脏疾病的新冠肺炎患者胃肠功能

及黏膜屏障较无慢性肾脏基础疾病者弱,更容易出现恶心呕吐的消化道症状。本研究还显示,有纳差症状的患者往往年龄更大,有更低的 Alb 水平和淋巴细胞比例,有更高的炎症指标水平。而这些指标均与疾病严重程度相关,说明重型和危重型患者更容易出现纳差症状。此外有研究显示,大约 3% 的新冠肺炎患者在发病期间仅出现消化道症状,这些患者不但容易被误诊,在一定程度上也增加了门诊医护人员和实验室人员的暴露风险^[14-15]。

我们还发现,在新冠肺炎患者粪便中检出了霉菌以及出现肠道菌群失调的情况,这不仅在腹泻患者,3 例未出现腹泻患者也同样如此,几乎都表现为粪便中 G⁻ 杆菌比例下降, G⁺ 球菌比例上升。尽管抗菌药物的使用或多或少会影响肠道菌群的改变,但这 15 例也包括了 5 例未使用抗菌药物的患者。有研究显示, H7N9 和新型布尼亚病毒感染后也都存在肠道菌群紊乱的情况,其进一步通过菌群代谢导致结构改变影响肠道黏膜固有免疫及全身免疫的变化,对原发疾病的发生发展起到了重要作用^[16-17]。我们对新冠肺炎患者肠道菌群的变化还知之甚少,需要进一步进行相关研究去了解。

综上所述,本研究对 80 例新冠肺炎患者的消化道症状进行了深入分析,较高的发生率与前期大规模研究不同,主要归因于研究数据采集的时间范围不同。新冠肺炎患者在治疗过程中伴随的消化道症状并不少见,无论是病毒本身引起,还是与药物、饮食、精神状态相关,临床医师都应及时进行病因分析,从而为新冠肺炎患者提供更好的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J/OL]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (18): 1708-1720 [2020-03-18]. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. [published online ahead of print February 28, 2020].
 [2] 缪从良, 赵奇, 王宁, 等. 分析和比较确诊和疑似新型冠状病毒肺炎患者的临床特征 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (1): 27-31. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.008.
 Miao CL, Zhao Q, Wang N, et al. Analysis and comparison on clinical features of confirmed and suspected patients with corona virus disease 2019 [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (1): 27-31. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.008.
 [3] Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus [J/OL]. *Gut*, 2020, 69 (6): 1141-1143 [2020-03-18]. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320832. [published online ahead of print February 28, 2020].
 [4] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第三版)[EB/OL]. (2020-01-23)[2020-03-16]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 3) [EB/OL]. (2020-01-23) [2020-03-16]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
 [5] 程行锋, 张芙蓉, 熊瑞华, 等. 2 例婴幼儿新型冠状病毒肺炎并

发弥散性血管内凝血病例报道 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (1): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.013.
 Cheng XF, Zhang FR, Xiong RH, et al. A case report of two children with corona virus disease 2019 complicated with diffuse intravascular coagulation [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (1): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.013.
 [6] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (3): 203-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.013.
 Chen L, Liu HG, Liu W, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43 (3): 203-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.013.
 [7] 赵梁, 宋雯, 朱萍, 等. 腹泻型肠易激综合征重叠功能性消化不良与精神心理、胃肠激素的相关性 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33 (2): 88-92. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.02.004.
 Zhao L, Song W, Zhu P, et al. Correlation between diarrhea type irritable bowel syndrome overlapped with functional dyspepsia and psychology and gastrointestinal hormones [J]. *Chin J Digest*, 2013, 33 (2): 88-92. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.02.004.
 [8] 曾艳, 钟为群. 中药炮制对含苷类药物疗效及毒副作用的影响 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17 (2): 54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2019.02.022.
 Zeng Y, Zhong WQ. Effects of Chinese medicine processing on the curative effect and side effects of glucoside drugs [J]. *Chin Med Mod Distance Educ China*, 2019, 17 (2): 54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2019.02.022.
 [9] Santos JR, Llibre JM, Bravo I, et al. Short communication: efficacy and safety of treatment simplification to lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir monotherapy: a randomized clinical trial [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2016, 32 (5): 452-455. DOI: 10.1089/AID.2015.0248.
 [10] Wegzyn CM, Fredrick LM, Stubbs RO, et al. Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants [J]. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2012, 11 (4): 252-259. DOI: 10.1177/1545109712442984.
 [11] 孙美丽, 杨建民, 孙玉萍, 等. RAS 抑制剂是治疗新型冠状病毒肺炎的可能选择之一 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (3): 219-222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016.
 Sun ML, Yang JM, Sun YP, et al. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43 (3): 219-222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016.
 [12] 章渭方. 心功能不全时胃肠道功能的保护及并发症的处理 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 (1): 12-15. DOI: 10.19538/j.nk2018010104.
 Zhang WF. Protection of gastrointestinal function and treatment for complications in patients with congestive heart failure [J]. *Chin J Pract Internal Med*, 2020, 43 (3): 219-222. DOI: 10.19538/j.nk2018010104.
 [13] 黄雯, 万小平, 张建忠, 等. 尿毒症患者透析间期移行性复合运动规律的变化 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2001, 10 (5): 445-446. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2001.05.011.
 Huang W, Wan XP, Zhang JZ, et al. The regular changes of migrating motor complex in uremic patients [J]. *Chin J Nephrol Dialysis Transplantation*, 2001, 10 (5): 445-446. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2001.05.011.
 [14] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组, 中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析 [J/OL]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41 (2): 145-151. [2020-03-16]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. [优先发表].
 Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [J/OL]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41 (2): 145-151. [2020-03-16]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. [published online ahead of print February 10, 2020].
 [15] Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (5): 766-773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
 [16] Qin N, Zheng B, Yao J, et al. Influence of H7N9 virus infection and associated treatment on human gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14771. DOI: 10.1038/srep14771.
 [17] Xu H, Wei Y, Ma H, et al. Alterations of gut microbiome in the patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2315. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02315.
 (收稿日期: 2020-04-06)