

• 短篇论著 •

急性胃炎合并新型冠状病毒感染患者的胃黏膜变化

高浏璐 何昱静 李 斌 郑 英 卢利霞 李初谊 陈嘉屿 于晓辉 张久聪

【摘要】 目的 观察急性胃炎合并新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染患者的胃镜下胃黏膜变化, 分析 SARS-CoV-2 对胃黏膜的影响。**方法** 选择 2022 年 2 月至 2023 年 2 月因消化道不适症状在中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院门诊就诊的 52 例患者, 这些患者均经胃镜及胃黏膜活体组织病理检查诊断为急性胃炎, 并且均经 ^{14}C 尿素呼气试验检查结果为阳性, 既往均有胃病史。采用实时荧光定量 PCR 法进行 SARS-CoV-2 感染检测, 将 SARS-CoV-2 阳性患者设为试验组 ($n=30$), 将 SARS-CoV-2 阴性患者设为对照组 ($n=22$)。比较 2 组人群一般特征的分布情况, 分析 SARS-CoV-2 感染与上消化道症状发生情况、胃镜下胃黏膜改变的关系。**结果** 试验组和对照组胃镜下均以黏膜充血、水肿、糜烂为主要表现, 2 组间差异均无统计学意义 (P 均 >0.05); 试验组和对照组中分别有 10 例和 1 例患者出现溃疡, 2 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** SARS-CoV-2 感染可以加重急性胃炎患者的胃黏膜急性损伤。

【关键词】 新型冠状病毒; 胃镜; 胃黏膜

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2023. 06. 011

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的传染性较强, 在全球范围内造成了较大的危害, SARS-CoV-2 感染人体后可介导炎症因子风暴发生, 进而导致呼吸系统、神经系统、消化系统等多个系统及多个脏器损伤。在消化系统方面, 患者感染 SARS-CoV-2 后可出现消化道症状。有研究报道以消化道症状为首发症状的 SARS-CoV-2 感染患者, 其中部分患者出现急性胃黏膜损伤, 胃镜下表现以黏膜充血、糜烂、溃疡为主, 并伴有上腹部疼痛、反酸、恶心、呕吐及纳差等症状^[1]。本研究对因消化道不适症状就诊的急性胃炎且 ^{14}C 尿素呼气试验检查结果为阳

性的患者进行了 SARS-CoV-2 感染检测, 并分析了 SARS-CoV-2 对胃黏膜及消化道症状等的影响, 以期临床诊治提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2022 年 12 月至 2023 年 2 月因纳差、恶心、腹胀等消化道不适症状在中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院门诊就诊的 52 例患者, 这些患者均被诊断为急性胃炎, 并且其 ^{14}C 尿素呼气试验结果均为阳性, 既往均有胃病史。根据 SARS-CoV-2 感染检测结果, 将 SARS-CoV-2 阳性患者设为试验组 ($n=30$), 将 SARS-CoV-2 阴性患者设为对照组 ($n=22$)。纳入标准: (1) 年龄 20 ~ 90 岁; (2) 因纳差、恶心、腹胀等消化道不适症状就诊, 经胃镜及胃黏膜活体组织病理检查确诊为急性胃炎; (3) ^{14}C 尿素呼气试验检查结果为阳性; (4) 既往有胃病史; (5) 愿意配合完成随访。排除标准: (1) ^{14}C 尿素呼气试验检查结果为阴性; (2) 既往无胃病史。所有受试者均签署知情同意书, 本研究获得医院医学伦理委员会批准 (22KYLL112)。

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (21JR7RA017); 甘肃省科技计划项目 (20JR10RA017); 联勤保障部队第九四〇医院临床医学肝病诊治中心项目 (2021yxky079); 甘肃省科技计划项目青年科技基金 (23JRRA1675)

作者单位: 730050 甘肃兰州, 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科 (高浏璐、何昱静、李斌、郑英、卢利霞、李初谊、陈嘉屿、于晓辉、张久聪); 730050 甘肃兰州, 西北民族大学医学部 (高浏璐)

通信作者: 于晓辉, Email: yuxiaohui528@126.com; 张久聪, Email: zhangjiucong@163.com

1.2 方法

1.2.1 胃黏膜形态特征观察 所有患者均接受胃镜检查,胃镜下胃黏膜形态特征观察均由一位经验丰富且熟悉《京都胃炎分类》的消化内科副主任医师完成。所有患者的胃镜检查时间均 ≥ 8 min,保存胃镜图片均 ≥ 16 张。胃镜检查所用设备为 CV-290 型 OLYMPUS 电子内镜(购自日本 OLYMPUS 公司)。

1.2.2 *Hp* 感染的判断 所有患者均行 ^{14}C 尿素呼气试验检查(呼气试验药盒及 HUBT-01A 型呼气试验检测仪均购自深圳市中核海得威生物科技有限公司),方法为:患者于检查前空腹或禁食 3 h,口服 1 粒 ^{14}C 标记的尿素胶囊,15 min 后收集呼气送检测定 DPM 值,DPM 值 ≥ 100 为 *Hp* 阳性,DPM 值 <100 为 *Hp* 阴性。

1.2.3 纳入患者的随访 根据纳入研究的患者的门诊电子病历,对患者进行电话随访,随访内容为:(1)一般情况,包括患者的年龄、性别、有无消化系统不适症状(上腹痛、反酸、恶心、呕吐、腹胀、纳差、

暖气)、有无胃病史,以及胃镜检查同期的 SARS-CoV-2 核酸检测结果等;(2)胃镜检查结果,有无黏膜充血、水肿、糜烂及溃疡等表现;(3) ^{14}C 尿素呼气试验检查结果,有无 *Hp* 感染。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,组间比较用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的一般特征分布情况

本研究共随访了 65 例,最终有效完成随访 52 例。在 52 例患者、试验组和对照组中,人群一般特征的分布情况详见表 1。结果显示,52 例患者、试验组和对照组的性别及年龄分布差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表 1 纳入患者的一般特征分布情况 / 例 (%)

项目	全体患者 ($n=52$)	试验组 ($n=30$)	对照组 ($n=22$)	χ^2 值	P 值
性别				0.097	0.756
男性	32 (61.5)	19 (59.4)	13 (40.6)		
女性	20 (38.5)	11 (55.0)	9 (45.0)		
年龄				1.231	0.224
24~39 岁	13 (25.0)	7 (23.3)	6 (27.3)		
40~59 岁	22 (42.3)	12 (40.0)	10 (45.5)		
60~79 岁	14 (26.9)	8 (26.7)	6 (27.3)		
≥ 80 岁	3 (5.8)	3 (10.0)	0		

2.2 2 组的上消化道症状发生情况

在 52 例患者中,发生率较高的主要症状依次为纳差(23 例,44.2%)、恶心(23 例,44.2%)、腹胀(19 例,36.5%)、呕吐(16 例,30.8%)、反酸(16 例,30.8%)、上腹痛(11 例,21.2%)、暖气(9 例,

17.3%)。试验组的主要症状为纳差(60.0%)、恶心(60.0%)、呕吐(50.0%),且其与对照组的差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。对照组的主要症状为腹胀(27.3%)、纳差(22.7%)、恶心(22.7%)。详见表 2。

表 2 2 组的上消化道症状发生情况 / 例 (%)

组别	例数	年龄	上腹痛	反酸	恶心	呕吐	腹胀	纳差	暖气
试验组	30	54.7 \pm 18.5	8 (26.7)	12 (40.0)	18 (60.0)	15 (50.0)	13 (43.3)	18 (60.0)	5 (16.7)
对照组	22	49.1 \pm 12.9	3 (13.6)	4 (18.2)	5 (22.7)	1 (4.5)	6 (27.3)	5 (22.7)	4 (18.2)
统计值		$t=1.231$	$\chi^2=0.629$	$\chi^2=2.836$	$\chi^2=7.148$	$\chi^2=12.311$	$\chi^2=1.412$	$\chi^2=7.148$	$\chi^2=0.000$
P 值		0.224	0.428	0.092	0.008	<0.001	0.235	0.008	1.000

2.3 2 组的胃镜下表现及胃黏膜活体组织病理学表现

试验组和对照组的胃镜下表现均以胃黏膜充

血、水肿、糜烂为主,2 组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05);试验组和对照组中分别有 10 例和 1 例患者出现溃疡,差异有统计学意义($P<0.05$),提

示感染 SARS-CoV-2 的试验组患者的胃黏膜损伤较未感染 SARS-CoV-2 的对照组患者更严重；见表 3、图 1。试验组和对照组中出现溃疡的患者，对其行胃黏膜活体组织病理检查，经 H-E 染色后在光学

显微镜下观察，2 组均可见胃小凹上皮缺失，间质肉芽组织增生伴淋巴细胞、中性粒细胞浸润，局部见坏死，2 组的病理学表现差异不明显，见图 2。

表 3 2 组的胃镜下胃黏膜表现

组别	例数	充血	水肿	糜烂	溃疡
试验组	30	21 (70.0)	13 (43.3)	9 (30.0)	10 (33.3)
对照组	22	13 (59.1)	12 (60.0)	3 (13.6)	1 (4.5)
χ^2 值		0.667	0.639	1.915	6.307
<i>P</i> 值		0.414	0.424	0.166	0.012

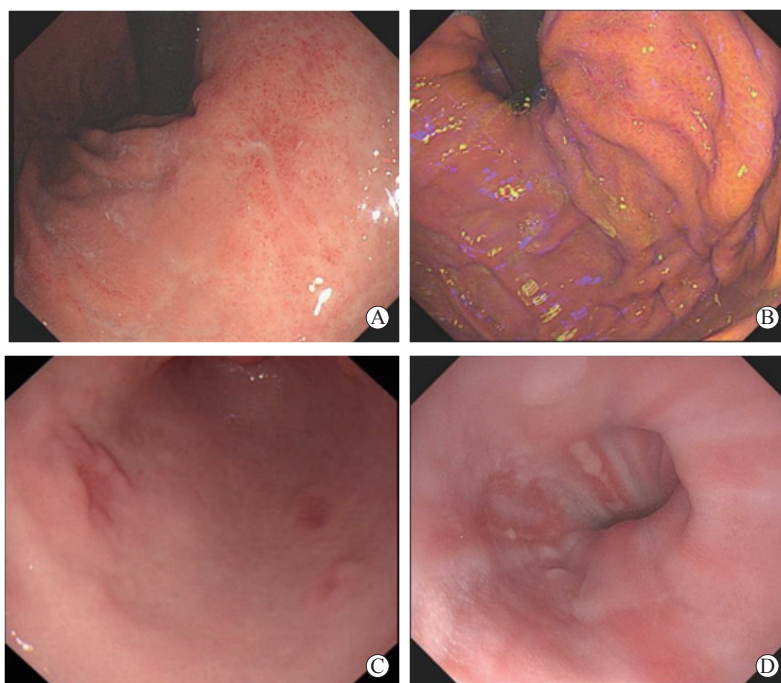


图 1 试验组患者的胃镜下胃黏膜表现 A 充血 B 水肿 B 糜烂 D 溃疡

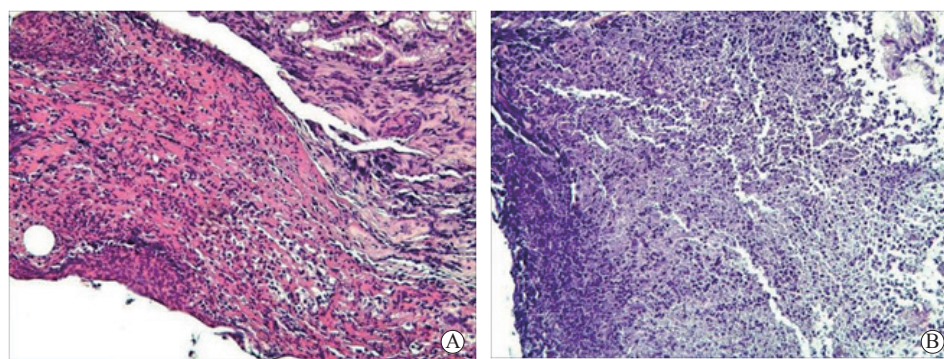


图 2 2 组的胃黏膜活体组织病理图像 H-E 染色 $\times 200$ A 试验组 B 对照组

3 讨论

SARS-CoV-2 可对机体多个系统及器官造成损伤，这是导致患者病情迁延和加重的主要原因^[2]，其可导致胃黏膜发生急性损伤，胃镜下表现为胃

黏膜充血、糜烂，甚至有溃疡形成，患者多表现出纳差、恶心、呕吐等症状^[3]，若不及早治疗可出现呕血、脱水及电解质紊乱，甚至可出现休克、胃溃疡及胃穿孔等严重并发症。目前 SARS-CoV-2 感染

引起急性胃黏膜损伤的研究报道较少。本研究通过比较合并 SARS-CoV-2 感染的急性胃炎患者与未感染 SARS-CoV-2 的急性胃炎患者的上消化道症状、胃镜下表现及胃黏膜活体组织病理学表现,发现试验组胃镜下溃疡发生率较对照组显著升高 ($P < 0.05$),提示 SARS-CoV-2 感染可加重胃黏膜急性损伤,表现为黏膜充血、水肿、糜烂甚至溃疡。与对照组相比,试验组患者的纳差、恶心、呕吐等上消化道症状更多见 (P 均 < 0.05),提示 SARS-CoV-2 感染患者更易出现以纳差、恶心、呕吐为主要表现的上消化道症状,这些症状易与临床其他疾病相混淆,该结果与既往文献结果相符^[4]。此外,试验组与对照组中出现溃疡的患者,其胃镜下活体组织病理检查示以中性粒细胞浸润为主的急性胃黏膜改变,2 组的病理学表现差异不明显。

急性胃炎合并 SARS-CoV-2 感染造成胃镜下胃黏膜急性损伤的可能机制是:(1)胃肠道中表达较多血管紧张素转换酶-2 (ACE2) 受体,其表达越多则机体对 SARS-CoV-2 感染的敏感度越高。SARS-CoV-2 可通过刺突蛋白与 ACE2 受体结合感染人类细胞。多项研究表明,ACE2 不仅在肺泡细胞表达,还在胃肠道上皮细胞、胰腺细胞及肝脏细胞均有表达^[5-7],这为 SARS-CoV-2 感染提供了前提条件。SARS-CoV-2 可通过 ACE2 进入胃黏膜细胞造成胃黏膜损伤,病毒进而复制引起上消化道症状(如纳差、恶心、呕吐等)^[8-9]。(2) SARS-CoV-2 感染会引起胃肠道微生态紊乱,如双歧杆菌属丰度降低及数量减少,进而使黏膜免疫屏障功能受损,继发胃黏膜损伤^[10]。有益共生菌减少及机会性病原体增多,微生物群失衡和入侵可能会破坏黏膜屏障功能,并可能激活免疫细胞引发炎症细胞因子释放,进一步加重感染所致急性胃黏膜损伤^[11]。(3) SARS-CoV-2 感染后可激活机体的先天性免疫和适应性免疫,使 T 细胞释放大量促炎因子引发炎症因子风暴,高表达的 IL-6 和 TNF- α 可进入血液循环,进而损伤胃黏膜屏障,引起胃黏膜急性损伤^[12-13]。上述机制可能是引起急性胃炎合并 SARS-CoV-2 感染造成胃黏膜损伤加重,导致黏膜充血、水肿、糜烂甚至溃疡的原因。

在本研究结果显示,试验组的主要上消化道症状为纳差 (60.0%)、恶心 (60.0%)、呕吐 (50.0%),且其与对照组的差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。研究表明,COVID-19 患者的脑-肠-脂肪轴的信号

转导不畅会破坏神经内分泌通路^[14],这可能与阳性患者出现纳差症状有关。此外,有研究报道脑组织中 5-羟色胺和色氨酸水平变化是调节小鼠和人类饮食行为的关键机制^[15]。巧合的是,SARS-CoV-2 感染患者也存在 5-羟色胺和色氨酸水平的变化。本课题组推测,SARS-CoV-2 感染引起纳差的原因可能还与患者的 5-羟色胺和色氨酸水平升高刺激迷走神经有关。SARS-CoV-2 可促进肠内分泌细胞和炎症介质中神经活性物质的释放,这些物质可通过刺激腹部迷走神经传入纤维或作用于脑背侧髓质后区域,迷走神经传入和脑后区域激活后通过信息投射到更高的大脑区域(恶心和厌食)引起恶心和呕吐,并通过腹侧脑干和脊髓的运动通路引起呕吐^[16]。有研究还发现,瞬时受体电位 (TRP) 通道与食物摄入之间的相互作用可能与上述症状有关^[17]。TRP 家族成员 TRPV1 在食管感觉神经元、胃标记的迷走神经结神经元和结肠标记的传入神经元中广泛表达,其激动剂辣椒素可诱发恶心;此外,TRPV1 还可通过影响激素和胃肠道迷走神经传入纤维参与食欲的调节^[18]。上述研究表明,TRP 通道的激活与 COVID-19 引起的恶心和呕吐症状有关。

综上所述,SARS-CoV-2 感染可加重急性胃炎患者的胃黏膜急性损伤,胃镜下表现以黏膜充血、水肿、糜烂及溃疡为主,患者的临床表现以纳差、恶心、呕吐为主,因此在临床实践中应关注以上述消化道症状为主要表现的患者,在详细询问病史的同时,应检查有无 SARS-CoV-2 感染并行胃镜检查,对胃黏膜急性损伤患者应及早治疗以防发生胃黏膜出血、穿孔等严重并发症。益生菌治疗可能有助于增强机体的免疫功能,改善胃肠微生态和黏膜屏障功能,从而修复急性胃黏膜损伤。本研究存在一定的局限性:本研究为回顾性研究,异质性较大;本研究为单中心研究,样本量较小,可能会使结果产生偏倚。今后将开展多中心、大样本量研究,以阐明 SARS-CoV-2 引起胃肠道症状的具体机制,以期为提高临床疗效提供参考依据。

参 考 文 献

- [1] 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, 323(11): 1061-1069.
- [2] Wais T, Hasan M, Rai V, et al. Gut-brain communication in COVID-19: molecular mechanisms, mediators, biomarkers, and

- therapeutics[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2022, 18(9): 947-960.
- [3] Wu CY, Yu XP, Ma AHY, et al. Coronavirus disease 19 with gastrointestinal symptoms as initial manifestations: a case report[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9): 300060520952256.
- [4] Wan J, Wang X, Su S, et al. Digestive symptoms and liver injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review with meta-analysis[J]. JGH Open, 2020, 4(6): 1047-1058.
- [5] Lee JJ, Kopetz S, Vilar E, et al. Relative abundance of SARS-CoV-2 entry genes in the enterocytes of the lower gastrointestinal tract[J]. Genes (Basel), 2020, 11(6): 645.
- [6] Khreefa Z, Barbier MT, Koksai AR, et al. Pathogenesis and mechanisms of SARS-CoV-2 infection in the intestine, liver, and pancreas[J]. Cells, 2023, 12(2): 262.
- [7] Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(9): 2128-2130. e2.
- [8] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2): 271-280. e8.
- [9] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(10224): 565-574.
- [10] Hazan S, Stollman N, Bozkurt HS, et al. Lost microbes of COVID-19: *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* depletion and decreased microbiome diversity associated with SARS-CoV-2 infection severity[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2022, 9(1): e000871.
- [11] Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome[J]. Transl Res, 2020, 226: 57-69.
- [12] Luo XH, Zhu Y, Mao J, et al. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19[J]. Scand J Immunol, 2021, 93(3): e12989.
- [13] Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(15): 762-768.
- [14] Dumitraşcu MC, Şandru F, Carsote M, et al. Anorexia nervosa: COVID-19 pandemic period (Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2): 804.
- [15] Boehm I, Hennig J, Ritschel F, et al. Acute tryptophan depletion balances altered resting-state functional connectivity of the salience network in female patients recovered from anorexia nervosa[J]. J Psychiatry Neurosci, 2022, 47(5): E351-E358.
- [16] Andrews PLR, Cai W, Rudd JA, et al. COVID-19, nausea, and vomiting[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(3): 646-656.
- [17] Yu X, Yu M, Liu Y, et al. TRP channel functions in the gastrointestinal tract[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(3): 385-396.
- [18] Christie S, Wittert GA, Li H, et al. Involvement of TRPV1 channels in energy homeostasis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 420.

(收稿日期 : 2023-03-28)

(本文编辑 : 林磊)

(上接第 411 页)

- [13] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南 [J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745-756.
- [14] Tai WC, Liang CM, Kuo CM, et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(6): 1718-1724.
- [15] Song Z, Zhou L, Xue Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: A randomized trial[J]. Helicobacter, 2020, 25(6): e12762.
- [16] Xu H, Wang W, Ma X, et al. Comparative efficacy and safety of high-dose dual therapy, bismuth-based quadruple therapy and non-bismuth quadruple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(6): 775-786.
- [17] Chey WD, Mégraud F, Laine L, et al. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial[J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 608-619.
- [18] Ouyang Y, Wang M, Xu YL, et al. Amoxicillin-vonoprazan dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(9): 1666-1672.
- [19] Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan[J]. Gut, 2020, 69(6): 1019-1026.
- [20] Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in China[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(5): 1146-1154.
- [21] Yun J, Wu Z, Qi G, et al. The high-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(2): 149-157.
- [22] Wang Z, Wang F. Efficacy and safety comparison of *Helicobacter pylori* eradication between vonoprazan dual therapy versus triple therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2022, 15: 17562848221125308.

(收稿日期 : 2022-02-13)

(本文编辑 : 林磊)