



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.003

• 综述与讲座 •

成人胃肠道疾病与病毒感染

安萍 于红刚

[摘要] 病毒感染是胃肠道疾病的重要感染性因素之一,且常与胃肠道基础疾病合并存在。随着新型冠状病毒肺炎的暴发,病毒感染与胃肠道疾病的关系也再次引起学者的关注。本文对 Epstein-Barr 病毒、巨细胞病毒及新型冠状病毒与胃肠道疾病之间关系的研究进展进行分析论述。

[关键词] 胃肠道疾病; Epstein-Barr 病毒; 巨细胞病毒; 新型冠状病毒

[中图分类号] R573.9, R574.6

[文献标识码] A

病毒感染是胃肠道感染性疾病的常见原因之一。随着新型冠状病毒肺炎(COVID-19,简称新冠肺炎)的暴发,病毒感染与胃肠道疾病的相关性再次引起学者的广泛关注。目前认为,Epstein-Barr 病毒(EBV)与胃癌的发病相关,EBV 与巨细胞病毒(CMV)作为肠道感染病因均参与炎症性肠病(IBD)的病情变化。本文对 EBV、CMV 及新型冠状病毒与胃肠道疾病关系的研究进展进行分析论述。

一、EBV

EBV 是一种普遍存在的人类单纯疱疹病毒,又称 4 型人类疱疹病毒^[1]。EBV 主要感染 B 淋巴细胞,在某些情况下也可感染 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)和上皮细胞^[2]。急性感染患者可以发热、咽峡炎、淋巴结肿大为主要临床表现。初次感染后,EBV 即在宿主 B 淋巴细胞中永久潜伏,多数形成无症状的隐性感染,EBV 处于休眠状态^[3]。潜伏 EBV 可在免疫功能低下时被再激活,产生病毒复制,形成病毒血症,引起相应的临床症状^[4]。EBV 感染表现多样,包括传染性单核细胞增多症、吞噬性淋巴细胞组织细胞增多症和淋巴增生性疾病^[5]。

1. EBV 与胃癌

EBV 是最早被发现的致癌病毒,与多种恶性肿瘤如 Burkitt 淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤及鼻咽癌等的发生有关,约占所有人类恶性肿瘤的 1.8%^[6]。1990 年代初,Burke 等^[7]发现并提出 EBV 与胃淋巴瘤样癌胃癌(LLGC)的发病相关。Shibata 等^[8]在胃腺癌细胞及癌旁异常上皮细胞中检测出 EBV 后,大量

研究证实了 EBV 在胃癌发生中的重要作用。

目前,EBV 相关胃癌的发病机制仍未明确。一般认为,病毒所致宿主基因组异常、EBV 基因编码癌蛋白对细胞致癌途径的影响均可导致胃癌的发生^[9]。多数患者在 EBV 相关胃癌发生前处于 EBV 潜伏感染状态,高表达 EB 病毒核抗原 1(EBNA1)、EB 病毒编码的小 RNA(EBER)、Bam HI-A 片段转录产物(BART)和 BART miRNA,而在 40% 的患者中可检测到潜伏膜蛋白 2A(LMP2A)^[10]。有证据表明,EBV 潜伏感染致其潜伏基因的表达可引发宿主基因组异常,如 DNA 甲基化异常等^[11]。EBV 感染诊断的金标准是组织学原位杂交检测 EBV 编码的小 RNA-1(EBER1)。Tavakoli 等^[1]对来自 26 个国家的 20 361 例胃癌患者的 EBV 感染情况进行 Meta 分析,结果显示,胃癌患者 EBV 的感染率为 8.77%,且 EBV 感染与胃癌的发生风险密切相关。

EBV 相关胃癌根据癌症基因组图谱分为 4 种亚型:EBV 阳性胃癌(9%)、微卫星不稳定胃癌(22%)、遗传稳定胃癌(20%)和染色体不稳定胃癌(50%)。新型的免疫制剂可能对 EBV 阳性和微卫星不稳定胃癌有效^[12]。EBV 相关胃癌缺乏特异性临床表现。男性和 60 岁以下患者 EBV 相关胃癌的发病率较高^[13];多发生于胃底和胃体,表现为新生物或溃疡,并伴有淋巴细胞浸润,易向黏膜下层侵犯,而淋巴结转移风险较低^[1]。

2. EBV 与肠道感染

肠道富含淋巴组织,是 EBV 感染的好发部位。姜支农等^[14]将 EBV 感染性肠道疾病分为 6 类,即 EBV 隐性感染、急性 EBV 感染性肠炎、慢性活动性 EBV 感染(伴有系统性症状)、肠道局限性 EBV 感染不伴系统性症状(多数为机会性感染)、肠道 EBV 感染伴噬

血细胞综合征和肠道 EBV 相关恶性肿瘤。其中,活动性肠道 EBV 感染可引起肠道淋巴组织增生、淋巴结肿大、肝脾肿大等。肠道慢性活动性 EBV 感染应与炎症性肠病(IBD) 相鉴别。两者在内镜和病理表现方面相似,但 EBV 感染性肠炎除有系统性症状外,脓血便及里急后重等直肠刺激症状较为少见。

IBD 是一种主要影响胃肠道的自身免疫性疾病,由于免疫功能障碍和免疫抑制治疗,其机会性感染(包括 EBV) 风险较高。IBD 患者使用免疫抑制剂(如硫唑嘌呤) 可增加 EBV 感染后淋巴瘤的发生风险^[15]。肠道机会感染可加重 IBD 相关症状,导致黏膜损害加重,应予以重视。虽然 Dimitroulia 等^[16] 认为 EBV 感染与 IBD 患者的病程、疾病活动情况无显著相关性,但 Ciccocioppo 等^[17] 研究表明,难治性 IBD 患者黏膜 EBV 和(或) CMV 载量均高于非难治性 IBD 患者,提示肠道病毒感染是难治性 IBD 的重要原因。Li 等^[18] 对我国 IBD 患者的肠道 EBV 感染情况进行分析结果显示,IBD 患者的肠道 EBV 平均感染率为 33.3%,其中中度与重度活动期患者的感染率分别为 32.73% 和 75.00%。EBV 病毒载量与病情活动程度相关。年龄是 IBD 患者感染 EBV 的另一项危险因素,有资料显示,患者每增加 1 岁,肠道 EBV 感染风险将增加 3.7%^[19]。赵丹丹等^[20] 对 239 例溃疡性结肠炎(UC) 患者进行血清 EBV DNA 检测,发现其中 43 例存在病毒血症,而吸烟史、硫唑嘌呤与 6-巯基嘌呤(6-MP) 治疗史是 UC 伴发 EBV 血症的危险因素。此外,抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 制剂治疗、全身或局部应用糖皮质激素也是增加肠道 EBV 感染的因素^[21]。

二、CMV

CMV 属疱疹病毒科双链 DNA 病毒,成人感染率高,血清阳性率为 40% ~ 100%^[22]。初次感染多为无症状的潜伏感染或表现为传染性单核细胞增多综合征。当机体的免疫功能低下时,CMV 再激活导致相关疾病。除视网膜外,结肠是 CMV 潜伏和病毒再激活的主要部位。虽然人群中 CMV 感染率较高,但 CMV 结肠炎发病率较低,常见于免疫功能低下者(如器官移植或造血干细胞移植受者、HIV 感染者及应用免疫抑制治疗者)^[23]。CMV 结肠炎的发病机制尚不清楚。一般认为,CMV 在血管内皮细胞中复制可导致血管炎,形成微血栓和局部溃疡,从而诱发结肠炎。此外,CMV 可破坏肠上皮间的紧密连接,引起肠菌易位,诱发肠道炎症。

CMV 感染是 IBD 最易合并的机会感染之一,可导致患者病情加重、治疗应答欠佳,甚至增加手术及死亡

风险。CMV 感染多见于 UC 患者,且与病情严重程度相关。在中重度 UC 成年患者中,CMV 感染率为 25% ~ 30%,明显高于轻度 UC 患者。虽然儿童患者肠黏膜 CMV 检测率低于成年患者^[24],但 CMV 感染对 IBD 病情进展的影响与成年患者相似^[25-26]。CMV 激活促进结肠黏膜炎症引起 UC 复发,加重黏膜破坏,缩短临床缓解时间。UC 所致肠黏膜屏障破坏和肠道菌群失调是促进肠道 CMV 激活的重要原因。UC 患者肠道炎症和免疫异常,产生多种炎症因子,如 TNF- α 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-23 等。其中 TNF- α 可募集含有潜伏 CMV 病毒的单核细胞至肠道,使其分化为巨噬细胞后产生 CMV 病毒颗粒^[27-28]。此外,TNF- α 与相应受体结合激活蛋白激酶 C 和核因子 κ B (NF- κ B) 通路,刺激极早期(IE) 基因转录,导致 CMV 病毒复制^[29]。IBD 患者感染 CMV 缺乏特异性临床表现,可表现为系统性症状,如发热、颈部淋巴结肿大和脾肿大,在肠道可导致病情加重,病变范围进展,常累及全结肠或右半结肠,导致黏膜溃疡、出血,增加穿孔风险。

三、新型冠状病毒

全球大流行的新冠肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起的呼吸道高度传染性疾病。新型冠状病毒具有人传人的特点,其主要传播途径为飞沫传播,也可通过接触传播^[30]。新冠肺炎患者及病毒携带者是主要传染源。由于人类对该病毒缺乏免疫,新冠肺炎已在全球范围内迅猛传播,对世界各国均造成了巨大影响。

新冠肺炎患者起病常以发热、乏力、干咳为主要表现,可伴有鼻塞、流涕、腹泻等症状。重型患者则出现呼吸困难,甚至进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、多器官功能衰竭等。而无症状病毒携带者也具有传染性,是病毒传播的重要隐性传染源^[31]。

除上述表现外,新冠肺炎患者常出现消化道症状,如恶心呕吐、食欲下降、腹泻及腹痛等^[32]。研究显示,20% 的新冠肺炎患者出现消化道症状,而多达 50% 的患者出现肝脏受累^[33]。部分新冠患者则以消化道表现为首发症状。因此,及早识别以消化系统等肺外表现为主的非典型症状,对于新冠肺炎患者早发现、早隔离、早诊断、早治疗的防疫决策至关重要。

目前认为,血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 和二肽基肽酶-4 (DPP-4) 是新型冠状病毒和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 的宿主受体^[34]。ACE2 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的组成部分,在肺泡上皮细胞中高表达。新型冠状病毒可通过 ACE2 进入宿主细胞,导致呼吸道炎症与损害^[35]。虽然呼吸系统是新型

冠状病毒的主要攻击靶点,但在消化道(除食道和胆道外)也含有大量 ACE2 受体,尤其高表达于回肠和结肠上皮细胞。因此,胃肠道是新型冠状病毒侵入人体的潜在途径。此外,肠道高表达的跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2)可调控 S 蛋白的裂解和摄取,干扰其与受体细胞的结合,抑制其抗炎作用^[36]。

迄今为止虽仍缺乏新型冠状病毒经粪-口传播的直接证据,但最新研究表明,近 50% 新冠肺炎患者粪便中可检测出大量病毒 RNA,因此,粪-口传播仍为新型冠状病毒传播的潜在途径^[37]。值得注意的是,即使新冠肺炎患者的呼吸道样本中病毒 RNA 检测结果为阴性,其粪便中仍可检测出病毒核酸^[38]。因此,医护人员在收集患者粪便样本和进行消化道内镜检查时需加强防护。

研究显示,IBD 患者的肠道黏膜炎症破坏时 ACE2 受体表达增加^[33]。因此,新型冠状病毒能否通过 ACE2 受体增加 IBD 患者的感染风险已成为消化学界十分关注的问题。目前认为,年龄、吸烟和疾病活动度是 IBD 患者感染新型冠状病毒的危险因素^[39]。流行病学虽未显示 IBD 患者出现大规模新型冠状病毒感染情况,但使用免疫抑制剂及大剂量激素仍是 IBD 患者感染新型冠状病毒的高危因素。由于新冠肺炎疫情的迅速有效控制,我国 IBD 患者的新型冠状病毒感染率极低。疫情期间对 IBD 患者的管理将为今后可能的疫情爆发期间 IBD 患者的防护提供有价值的借鉴^[40]。虽然目前尚未显示新型冠状病毒对 IBD 患者有明显影响,但仍需长期随访观察。目前认为未感染新型冠状病毒的 IBD 患者可继续使用 5-氨基水杨酸、免疫抑制剂及生物制剂,但应尽量避免使用大剂量激素用;而对于感染新型冠状病毒的 IBD 患者则应停止使用激素、免疫抑制剂和生物制剂,直至病毒被清除^[41]。

综上所述,病毒感染(EBV、CMV)参与胃肠道疾病的发病,其感染与胃肠道基础疾病的病情发展相关,临床上应予以重视。新型冠状病毒感染患者常伴有胃肠道症状,其在胃肠道中的感染、定植及传播途径仍需进一步研究与观察。

参 考 文 献

- [1] Tavakoli A, Monavari SH, Solaymani Mohammadi F, et al. Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 493.
- [2] Ribeiro J, Oliveira A, Malta M, et al. Clinical and pathological characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Portugal[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(40): 7292-7302.
- [3] Nishikawa J, Yoshiyama H, Iizasa H, et al. Epstein-barr virus in gastric carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2014, 6(4): 2259-2274.
- [4] Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review)[J]. Int J Oncol, 2015, 46(4): 1421-1434.
- [5] Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, et al. Clinical Importance of

- Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(6): 167.
- [6] Zebardast A, Tehrani SS, Latifi T, et al. Critical review of Epstein-Barr virus microRNAs relation with EBV-associated gastric cancer[J]. J Cell Physiol, 2021. [Epub ahead of print]
- [7] Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein - Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction[J]. Mod Pathol, 1990, 3(3): 377-380.
- [8] Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma[J]. Am J Pathol, 1992, 140(4): 769-774.
- [9] Kim Y, Shin YJ, Wen X, et al. Alteration in stemness causes exclusivity between Epstein-Barr virus-positivity and microsatellite instability status in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021. [Epub ahead of print]
- [10] Re V, Brisotto G, Repetto O, et al. Overview of Epstein-Barr-Virus-Associated Gastric Cancer Correlated with Prognostic Classification and Development of Therapeutic Options[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9400.
- [11] Qiu MZ, He CY, Yang DJ, et al. Observational cohort study of clinical outcome in Epstein-Barr virus associated gastric cancer patients[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920937434.
- [12] Lee JH, Kim SH, Han SH, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(3): 354-365.
- [13] Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis[J]. Br J Cancer, 2011, 105(1): 38-43.
- [14] 姜支农, 田素芳, 曹倩. 对 EB 病毒感染性肠道疾病的认识[J]. 中华炎症性肠病杂志, 2019, 3(2): 111-115.
- [15] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [16] Dimitroulia E, Pitiriga VC, Piperaki ET, et al. Inflammatory bowel disease exacerbation associated with Epstein-Barr virus infection[J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56(3): 322-327.
- [17] Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: need for mucosal viral load measurement[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(6): 1915-1926.
- [18] Li X, Chen N, You P, et al. The Status of Epstein-Barr Virus Infection in Intestinal Mucosa of Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease[J]. Digestion, 2019, 99(2): 126-132.
- [19] Magro F, Santos-Antunes J, Albuquerque A, et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease-correlation with different therapeutic regimens[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(8): 1710-1716.
- [20] 赵丹丹, 尹凤荣, 郭金波, 等. 溃疡性结肠炎合并 EB 病毒血症的临床特征和危险因素分析[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(12): 834-839.
- [21] Shimada T, Nagata N, Okahara K, et al. PCR detection of human herpesviruses in colonic mucosa of individuals with inflammatory bowel disease: Comparison with individuals with immunocompetency and HIV infection[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184699.
- [22] Le PH, Lin WR, Kuo CJ, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus colitis: a 15-year experience from a tertiary reference center[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13: 1585-1593.
- [23] Hirayama Y, Ando T, Hirooka Y, et al. Characteristic endoscopic findings and risk factors for cytomegalovirus-associated colitis in patients with active ulcerative colitis[J]. World J Gastrointest Endosc, 2016, 8(6): 301-309.
- [24] El-Matary W, Stefanovici C, Van Caesele P, et al. Detection of Cytomegalovirus in Colonic Mucosa of Children With Inflammatory Bowel Disease: Inflammatory Bowel Disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 67(2): 221-224.
- [25] Yerushalmy-Feler A, Kern-Isaacs S, Cohen S. CMV Infection in Pediatric IBD[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2018, 20(4): 13.
- [26] Cohen S, Martinez-Vinson C, Aloï M, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Severe Ulcerative Colitis-A Multicenter Study from the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Porto Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(3): 197-201.
- [27] Yokoyama Y, Yamakawa T, Hirano T, et al. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Cytomegalovirus Infections in Ulcerative Colitis Patients Based on Clinical and Basic Research Data[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2438.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.004

· 论著 ·

2 型糖尿病伴下肢血管病变患者血清人血管生成素样蛋白 4、脂蛋白相关磷脂酶 A2、脂联素与其病情程度的关系及相关影响因素

邵欣 李艳丽 陈思思 孙倩舒 丁洪成

【摘要】 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 伴下肢血管病变 (LVD) 患者血清人血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、脂联素 (APN) 与其病情程度的关系及相关影响因素。**方法** 选取 T2DM 伴 LVD 患者 96 例, 根据 LVD 严重程度分为重度组 (48 例)、中度组 (24 例) 及轻度组 (24 例)。收集 3 组患者的一般资料及实验室检查结果 [低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血清空腹胰岛素 (FINS)、稳态胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 及血清 ANGPTL4、Lp-PLA2、APN] 并比较。采用 logistic 回归分析对 T2DM 患者 LVD 的影响因素进行分析。**结果** 随着 LVD 严重程度增加, 轻、中、重度组患者年龄、BMI、HbA1c、FINS、HOMA-IR、血清 ANGPTL4、Lp-PLA2 水平依次增加, 而血清 APN 水平依次降低 ($P < 0.05$)。单因素分析结果显示, 不同年龄、BMI、HbA1c、HOMA-IR、血清 ANGPTL4、Lp-PLA2、APN 水平患者 LVD 发生率比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, APN 水平升高为 T2DM 患者发生 LVD 的保护因素, 而高龄及 HOMA-IR、ANGPTL4、APN、Lp-PLA2 水平升高为 T2DM 患者发生 LVD 的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 年龄、HOMA-IR、ANGPTL4、APN、Lp-PLA2 水平与 T2DM 患者 LVD 显著相关, 可为 LVD 的预防及预后评估提供参考价值。

【关键词】 2 型糖尿病; 下肢血管病变; 脂联素; 脂蛋白相关磷脂酶; 血清人血管生成素样蛋白

【中图分类号】R587

【文献标识码】A

作者单位: 442000 湖北省十堰市人民医院内分泌科

通讯作者: 丁洪成, E-mail: s120698441@126.com

- [28] Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, et al. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection; importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation [J]. Intest Res, 2014, 12 (1): 5-11.
- [29] Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside [J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22 (1): 76-98.
- [30] Chen ATC, Coura-Filho GB, Rehder MHH. Clinical Characteristics of Covid-19 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (19): 1860.
- [31] 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.
- [32] An P, Chen H, Ren H, et al. Gastrointestinal Symptoms Onset in COVID-19 Patients in Wuhan, China [J]. Dig Dis Sci, 2020; 1-10.
- [33] Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35 (5): 744-748.
- [34] Nowak JK, Lindström JC, Kalla R, et al. Age, inflammation and disease location are critical determinants of intestinal expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2020, 159 (3): 1151-1154. e2.
- [35] Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement [J]. Hepatology, 2020, 72 (1): 287-304.
- [36] Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? [J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134 (5): 543-545.
- [37] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus [J]. J Virol, 2020, 94 (7): e00127-20.
- [38] Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2020, 159 (1): 81-95.
- [39] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20 (4): 400-402.
- [40] An P, Ji M, Ren H, et al. Prevention of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in Wuhan, China [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5 (6): 525-527.
- [41] Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary [J]. Gastroenterology, 2020, 159 (1): 350-357.

(收稿日期: 2021-03-16)

(本文编辑: 张一冰)