



JAMA  
Network | **Open**™

**Original Investigation** | Gastroenterology and Hepatology

## Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019

A Systematic Review and Meta-analysis

臺北市立聯合醫院教研部  
顏如娟教學主治醫師  
教學主治醫師群  
邱婷芳主任  
璩大成副總院長

Sravanthi Parasa, et al.

JAMA Network Open. 2020;3(6):e2011335. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335

# 關鍵觀點

Original Investigation | Gastroenterology and Hepatology

Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding  
in Patients With Coronavirus Disease 2019  
A Systematic Review and Meta-analysis

- 1.問題:在SARS-CoV-2新冠肺炎的腸胃症狀的發生率incidence rates為何?
2. 調查結果:以系統性回顧systematic review與統合性分析 meta-analysis方法，找到23篇已發表論文與6篇尚未通過同儕審核的preprint，結果有12%病人有腸胃症狀，包括腹瀉，噁心Nausea，嘔吐等，肝功能異常15-20%，糞便中有排出核酸偵測率最高41%。
- 3代表意義:調查結果顯示SARS-CoV-2新冠肺炎感染者可能以腸胃症狀表現，也因為糞便中檢出SARS-CoV-2核酸，而有可能經由糞口途徑傳播。

# 摘要

Original Investigation | Gastroenterology and Hepatology

## Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019 A Systematic Review and Meta-analysis

- 1.造成全球流行的2019新冠肺炎也可能有腸胃症狀，包括腹瀉，噁心Nausea，嘔吐等，肝功能異常，與糞便中有排出SARS-CoV-2病毒核酸。
- 2.研究目的:提供一個統合多個研究後分析的腸胃症狀，肝功能異常發生率，與糞便中有排出SARS-CoV-2病毒核酸RT-PCR陽性率的預估值。
- 3.數據來源: 收集MEDLINE/ PubMed 與 Embase)已經發表的電子論文 與尚未通過同儕審核的preprint (preprint從bioRxiv 與 medRxiv)，時間為20191101至20200330，以“COVID-19,” “SARS-Cov-2,” “novel coronavirus”關鍵語詞搜尋。
- 4.選入研究之標準: SARS-CoV-2病毒感染病人有腸胃症狀報告者。

# 摘要

## Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019 A Systematic Review and Meta-analysis

5. SARS-CoV-2病毒感染病人有腸胃症狀，包含腹瀉，噁心Nausea，嘔吐等之發生率，肝功能異常的發生率，與糞便中有排出SARS-CoV-2病毒核酸偵測陽性率。
6. 結果:在1484篇文章中，找到23篇已發表論文與6篇尚未通過同儕審核的preprint，共有4805位病人，平均年齡52.2歲，標準差14.8歲，1598 (33.2%)為女性。腹瀉7.4%，噁心嘔吐4.6%，肝功能alanine aminotransferase異常14.6%，與糞便中有排出SARS-CoV-2病毒核酸偵測到的有8個研究，陽性率40.5%。研究的文章異樣性指數頗高 $I^2$  為94%，但是並沒有出現統計學上有意義的差別的刊登偏差publication bias。
- 7.結論:12%COVID-19病人出現腸胃症狀，但是SARS-CoV-2病毒可以達在40.5% 之SARS-CoV-2確診病人的糞便中偵測到，這意味著在預防COVID-19傳播上，要採取進一步的措施，來預防此高傳染力之SARS-CoV-2病原體傳播。

# 前言 1

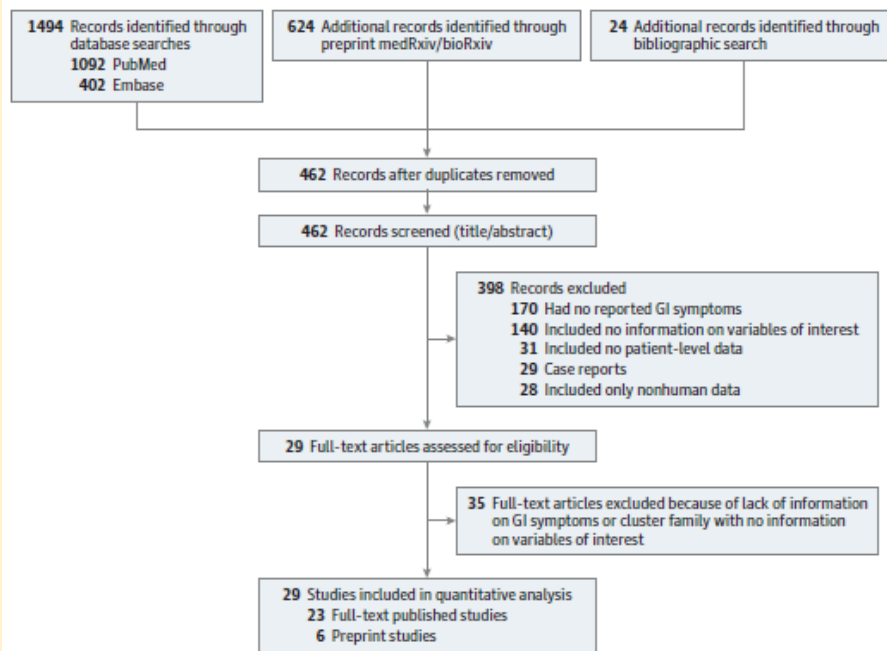
1. 自2019年12月起，2019新冠肺炎開始造成全球流行，，其中的SARS-CoV-2與SARS-CoV-1的基因表現phylogenetics有79.5%相似，一篇中國72,314案例數顯示COVID-19案例死亡率為2.3%。
2. SARS-CoV-2是冠狀病毒，單股RNA，也與SARS病毒一樣，刺蛋白Spike protein以ACE-2受體(Angiotensin converting enzyme-2)進入細胞而感染人體。就如冠狀病毒，norovirus與rotavirus一樣，因為腸道細胞也有ACE-2受體,可以進入腸道而造成腹瀉diarrhea。一些生物資訊學研究顯示，腸道特別是近端與遠端的腸道細胞，感染了SARS-CoV-2後的ACE-2受體會增加ACE-2基因表現expression，而引起腸胃道症狀，據此，消化系統可能是SARS-CoV-2侵犯人體的途徑之一。

# 前言 2

1. 美國在華盛頓州第一例COVID-19有腸胃系統的腸胃不適與腹瀉症狀，並在其糞便中，以RT-PCR方式偵測到SARS-CoV-2病毒核酸，這也引起我們懷疑到COVID-19是否可以經由糞口傳播，雖然大部分仍然認為COVID-19以飛沫與接觸傳播為主。
2. 本研究目的是:以現有文獻中找出COVID-19腸胃症狀的發生率prevalence與確診病人之糞便中可以偵測到SARS-CoV-2RT-PCR病毒排出比率。
3. 本研究有加入數篇尚未通過同儕審核的preprint，分開做出統合分析，呈現結果。

# 方法 1

Figure 1. PRISMA Flow Diagram Depicting Study Selection Process



- 1.以系統性回顧與統合性分析方法做分析，並符合PRISMA準則 [Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) reporting guideline]。
- 2.因未涉及人體，不須機構倫理委員會 IRB 審核。
- 3.流程如左圖1在 1484篇文章中，找到23篇已發表論文與6篇尚未通過同儕審核的 preprint

# 方法 2 搜尋策略

- 1.搜尋時間是20191101~20200330，以關鍵字: “COVID-19,” “SARS-CoV-2,” 與/或 “novel coronavirus.” 查MEDLINE/PubMed，Embase，並加上人工智慧的Allen Institute for Artificial Intelligence軟體一同搜尋COVID-19 公開研究的資料庫。其中有超過29000筆文章，包含尚未通過同儕審核的preprint bioRxiv and medRxiv。
- 2.第2道搜尋是從找到的文章中的引用文獻再去找相關文章。



# 方法 3 納入標準

- 1.納入標準包含COVID-19鼻咽拭子陽性確診核酸案例中，有腸胃症狀之觀察性研究。加以估算腸胃症狀表現之發生率，以及糞便中排出SARS-CoV-2核酸RT-PCR陽性率或是培養出病毒者的觀察性研究。
- 2.如果只有摘要部分將會剔除，因為資料有限，無法做作者有興趣的結果指標outcome分析而符合納入標準。
- 3.符合納入標準的研究者，再去做深入的文章回顧與取出需要的數據放入微軟Excel表格表單中，由兩位作者(S.P. 與M.D.) 分別獨立完成搜尋工作。

.

# 方法 4:數據整理與品管

- 1.數據紀錄以研究類型，作者，發表時間，發表的國家與臨床照顧方式，年齡，性別，病例數，研究主要目的，收案時間，症狀發生率(包含咳嗽，腹瀉，噁心或是嘔吐)，實驗室檢查(包含AST ALT ALP Total bilirubin等)，追蹤結果，糞便中病毒核酸量，與內視鏡檢查結果分別表示。
- 2.品管評估使用非隨機試驗驗證品管評分工具(MINORS)，來檢驗方法，按照以下標準:0分代表要的指標結果不存在，1分表示要的指標結果存在但不完善，2分表示要的指標結果存在而且是完善的:包含清楚說明目的，納入連續收案病人，前瞻性，研究終點end points符合研究目的，研究終點評估沒有偏差性追蹤的時間符合該研究目的需求，喪失追蹤比率小於5%，並在研究前就前瞻性算好研究需要的病人族群量。

# 方法 5:統計方法

- 1.以R統計軟體進行系統性回顧與統合分析。資料範圍是20191101~20200330。
2. 第1指標結果是計算COVID-19中腸胃道症狀包含腹瀉，噁心或是嘔吐發生率。如無腸胃道症狀之研究則不納入統計。
- 3.第2指標結果是計算COVID-19糞便中排出SARS-CoV-2核酸RT-PCR陽性率。
- 3.文章包含已發表論文與尚未通過同儕審核的preprint。
- 4.在文章異質性以 $I^2$  square 表示，定義如下25-50%為低異質性，50-75%為中異質性，>75%為高異質性。
- 5.刊登偏差性publication bias以funnel plot漏斗圖檢定，漏斗兩邊的對稱性用Egger回歸檢定評估，p值是雙邊式two-sided,以 $P < .05$  視為統計學上有意義差別。

# 結果:特質與資料品管

- 1.如前面圖1所示，共抓了1484篇研究論文，經過塞選後留下原來是21篇已經刊登的論文，與8篇未經同儕審查通過的preprint,但是後來2篇被刊登，最後是找到23篇已發表論文與6篇尚未通過同儕審核的preprint，大部分是單臂single arm,觀察性，回溯性研究，住院的成年病人，並且主要在中國。其中有1個是孕婦系列，有3個研究包含18歲以下兒童。一個研究針對醫護人員。
- 2.總共有4085個COVID-19病人，平均年齡52.2歲，標準差14.8歲，1598 (33.2%)為女性。時間為20191101至20200330，與糞便中有排出SARS-CoV-2病毒核酸偵測到的有8個研究。
- 3.大部分文章MINORS品管評分為8-10分，亦即為中等品質。重要的部分如研究目的，收案標準，研究終點的描述都還算妥切。但是在樣本數計算與估算，以及資料缺失部分都沒有完整描述其原因。結果如附件電子表1，  
supplement eTable1

# 結果---29篇文章-1

Table. Study and Patient Characteristics of Included Studies (continued)

Source	Initial publication date <sup>a</sup>	Site (city or province, country)	Time period	Population	Patients, No.	Age	No. (%)				Elevated serum level		
							Symptoms						
							Women	Diarrhea	Nausea or vomiting	Cough	ALT	AST	Total bilirubin
Wang et al <sup>27</sup>	March 16, 2020	Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai, China	January 21-24, 2020	Patients receiving combined Chinese and Western medicine	4	NA	1 (25)	0 <sup>b</sup>	NA	3 (75)	NA	NA	NA
Chang et al <sup>30</sup>	February 2, 2020	3 hospitals in Beijing, China	January 16-25, 2020	Hospitalized patients	13	Median (IQR), 34 (34-48) y	3 (13)	1 (8)	NA	6 (46)	NA	NA	NA
Pan et al <sup>31</sup>	March 18, 2020	Multicenter study, Wuhan, China	January 18-February 28, 2020	Adult patients	204	Mean (SD), 54.9 (15.4) y	97 (48)	29 (14)	8 (1)	NA	0	0	0
Luo et al <sup>32</sup>	March 20, 2020	Wuhan, China	January 1-February 20, 2020	Hospitalized patients	1141	Mean, 53.8 y	81 (44)	68 (6)	134 (12)	NA	NA	NA	NA
Zhou et al <sup>33</sup>	March 12, 2020	Wuhan, China	December 20, 2019-February 9, 2020	Medical staff and nonstaff patients	254	Median (IQR), 51 (15-87) y	139 (55)	46 (18)	21 (8)	98 (39)	NA	NA	NA
Jin et al <sup>34</sup>	March 24, 2020	Multicenter study, Zhejiang province, China	January 17-February 8, 2020	Adult patients	651	Mean (SD), 45.6 (14.2) y	320 (49)	53 (8)	21 (3)	435 (67)	NA	NA	NA
<b>Preprint studies</b>													
Zhang et al <sup>35</sup>	March 16, 2020	Hubei University of Medicine, Shiyan, China	January 1-February 23, 2020	Patients aged 0-14 y	34	Median (IQR), 33 (10-94.3) mo	20 (59)	4 (12)	4 (12)	20 (59)	NA	NA	NA
Qian et al <sup>37b</sup>	February 1, 2020	Wuhan, China	January 20-February 11, 2020	NA	91	Median (IQR), 50 (36.5-57) mo	54 (59)	21 (23)	17 (19)	55 (60)	7 (8)	9 (10)	NA
Fan et al <sup>34</sup>	February 28, 2020	Shanghai, China	January 20-31, 2020	Patients aged 15-88 y	148	Median (IQR), 50.5 (36-64) y	72 (49)	6 (4)	3 (2)	67 (45)	75 (51)	75 (51)	NA
Zhao et al <sup>36</sup>	March 6, 2020	First affiliated hospital of University of Science and Technology of China	January 21-February 16, 2020	Patients aged 16-91 y	75	Median (IQR), 47 (34-55) y	33 (44)	9 (9)	0	62 (83)	15 (20)	14 (19)	NA
Han et al <sup>36c</sup>	March 30, 2020	Wuhan, China	February 13-29, 2020	Hospitalized patients aged 27-92 y	206	Median (IQR), 63 (27-92) y	115 (56)	67 (33)	24 (12)	53 (26)	NA	NA	NA
Xu et al <sup>36d</sup>	March 13, 2020	Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, China	January 22-February 20, 2020	Pediatric patients	10	Range, 2 mo-15 y	4 (40)	2	NA	NA	NA	NA	NA
Wu and McGoogan <sup>3e</sup>	February 24, 2020	Multicenter CDC database	December 9, 2019-February 11, 2020	72 314 case records	44 672 confirmed cases	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Liu et al <sup>40</sup>	March 13, 2020	Union Hospital, Wuhan, China	January 16-February 23-63 y	Patients aged 23-63 y	64	Median (IQR), 35 (29-43) y	41 (64)	3 (5)	0	30 (47)	8 (13)	6 (9)	NA

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CDC, Chinese Center for Disease Control and Prevention; COVID-19, coronavirus disease 2019; IQR, interquartile range; NA, not available.

<sup>a</sup> Some articles were presented online ahead of publication, so dates here may not match official publication dates.

<sup>b</sup> An additional 10 (13.6%) experienced gastrointestinal bleeding.

<sup>c</sup> Includes data for 741 patients.

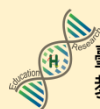
<sup>d</sup> Includes data for 757 patients.

<sup>e</sup> Includes data for 722 patients.

<sup>f</sup> Two patients (50%) reported constipation.

<sup>g</sup> The article has been published since our analysis.

數據紀錄以研究類型，作者，發表時間，發表的國家與臨床照顧方式，年齡，性別，病例數，研究主要目的，收案時間，症狀發生率(包含咳嗽，腹瀉，噁心或是嘔吐)，實驗室檢查(包含AST ALT ALP Total bilirubin等)，追蹤結果，糞便中病毒核酸量，與內視鏡檢查結果分別表示。



# 結果---29篇文章-2

Table. Study and Patient Characteristics of Included Studies

Source	Initial publication date <sup>a</sup>	Site (city or province, country)	Time period	Population	Patients, No.	Age	No. (%)		Symptoms			Elevated serum level		Total bilirubin
							Women	Diarrhea	Nausea or vomiting	Cough	ALT	AST		
Published articles														
Chen et al <sup>18</sup>	March 7, 2020	Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan, China	January 20–31, 2020	Pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 pneumonia	9	Range, 26–40 y	9 (100)	1 (11)	0	4 (44)	3 (33)	3 (33)	NA	
Zhang et al <sup>19</sup>	March 3, 2020	Jinhua Hospital of Zhejiang, China University, Jinhua, China	January 27–February 10, 2020	Patients with laboratory-confirmed COVID-19 pneumonia	14	Median (IQR), 41 (18–87) y	7 (50)	0	0	10 (71)	NA	NA	NA	
Wang et al <sup>18</sup>	March 2, 2020	21 hospitals in 17 cities in Shaanxi, Gansu, Ningxia, Hebei, Henan, and Shandong provinces, China	January 25–February 21, 2020	Children	31	Median (IQR), 7 y, 1 mo (6 mo–17 y)	NA	3 (9)	0	14 (45)	6 (22)	6 (22)	NA	
Xiao et al <sup>20</sup>	March 3, 2020	Sun Yat-sen University, Guangzhou, China	February 1–14, 2020	Hospitalized patients with SARS-CoV-2 detected in stool	73	Range, 10 mo–78 y	14 (19)	26 (35.6) <sup>b</sup>	NA	53 (72.6)	NA	NA	NA	
Ling et al <sup>21</sup>	February 28, 2020	Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai, China	January 20–February 10, 2020	All patients with COVID-19 in Shanghai region	66	Median (IQR), 44.0 (34.0–62.0) y	28 (42)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Liu et al <sup>24</sup>	February 7, 2020	9 tertiary hospitals in Hubei province, China	December 30, 2019–January 24, 2020	Patients with COVID-19 admitted to the respiratory departments	137	Median (IQR), 57 (20–83) y	76 (55)	11 (8)	NA	66 (48)	0	0	0	
Yang et al <sup>14</sup>	February 26, 2020	Multicenter study in Wenzhou, China	January 17–February 10, 2020	Patients with SARS-CoV-2 infection confirmed via RT-PCR	149	Mean (SD), 45.1 (13.4) y	68 (46)	11 (7)	2 (1)	87 (58)	18 (12)	27 (18)	4 (3)	
Xu et al <sup>17</sup>	February 19, 2020	7 hospitals in Zhejiang province, China	January 10–26, 2020	Hospitalized patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection	62	Median (IQR), 41 (32–52) y	27 (44)	3 (8)	NA	50 (81)	Not reported	10 (16)	NA	
Liu et al <sup>26</sup>	March 12, 2020	Jiangnan University Hospital, Wuhan, China	January 3–11, 2020	Physicians and nurses	30	Mean (SD), 35 (8) y; range, 21–59 y	20 (66)	9 (30)	9 (30)	25 (83)	7 (23)	7 (23)	NA	
Guan et al <sup>22</sup>	February 28, 2020	Wuhan, China	December 11, 2019–January 29, 2020	Adults with SARS-CoV-2 infection	1099	Median (IQR), 47 (35–58) y	41.9	41 (3.7)	55 (5)	744 (68)	158 (21) <sup>c</sup>	168 (22) <sup>d</sup>	76 (10) <sup>e</sup>	
Huang et al <sup>27</sup>	January 24, 2020	Wuhan, China	December 16, 2019–January 2, 2020	Adult patients	41	Median (IQR), 49 (41–58) y	11 (27)	1 (3)	0	31 (76)	NA	15 (37)	NA	
Chen et al <sup>24</sup>	January 30, 2020	Wuhan, China	January 1–20, 2020	Adult patients	99	Mean (SD), 55.5 (13.1) y	32 (32)	2 (2)	1 (1)	81 (82)	NA	NA	NA	
Wang et al <sup>23</sup>	February 7, 2020	Zhongnan, Wuhan	January 1–28, 2020	Adult patients	138	Median (IQR), 56 (42–68) y	63 (45.7)	14 (10)	19 (14)	82 (59)	0	0	NA	
Zhang et al <sup>28</sup>	March 12, 2020	Fever clinic in Beijing, China	January 18–February 3, 2020	All patients	9	Median (IQR), 36 (15–49) y	4 (44)	1 (11)	NA	5 (56)	NA	NA	NA	
Chen et al <sup>29</sup>	March 12, 2020	Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China	January 2020	Patient admitted to the isolation ward	29	Mean, 56 y	8 (28)	4 (14)	NA	21 (72)	5 (17)	7 (24)	1 (3)	

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CDC, Chinese Center for Disease Control and Prevention; COVID-19, coronavirus disease 2019; IQR, interquartile range; NA, not available.

<sup>a</sup> Some articles were presented online ahead of publication, so dates here may not match official publication dates.

<sup>b</sup> An additional 10 (13.6%) experienced gastrointestinal bleeding.

<sup>c</sup> Includes data for 741 patients.

<sup>d</sup> Includes data for 757 patients.

<sup>e</sup> Includes data for 722 patients.

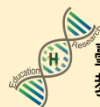
<sup>f</sup> Two patients (50%) reported constipation.

<sup>g</sup> The article has been published since our analysis.

數據紀錄以研究類型，作者，發表時間，發表的國家與臨床照顧方式，年齡，性別，病例數，研究主要目的，收案時間，症狀發生率(包含咳嗽，腹瀉，噁心或是嘔吐)，實驗室檢查(包含AST ALT ALP Total bilirubin等)，追蹤結果，糞便中病毒核酸量，與內視鏡檢查結果分別表示。

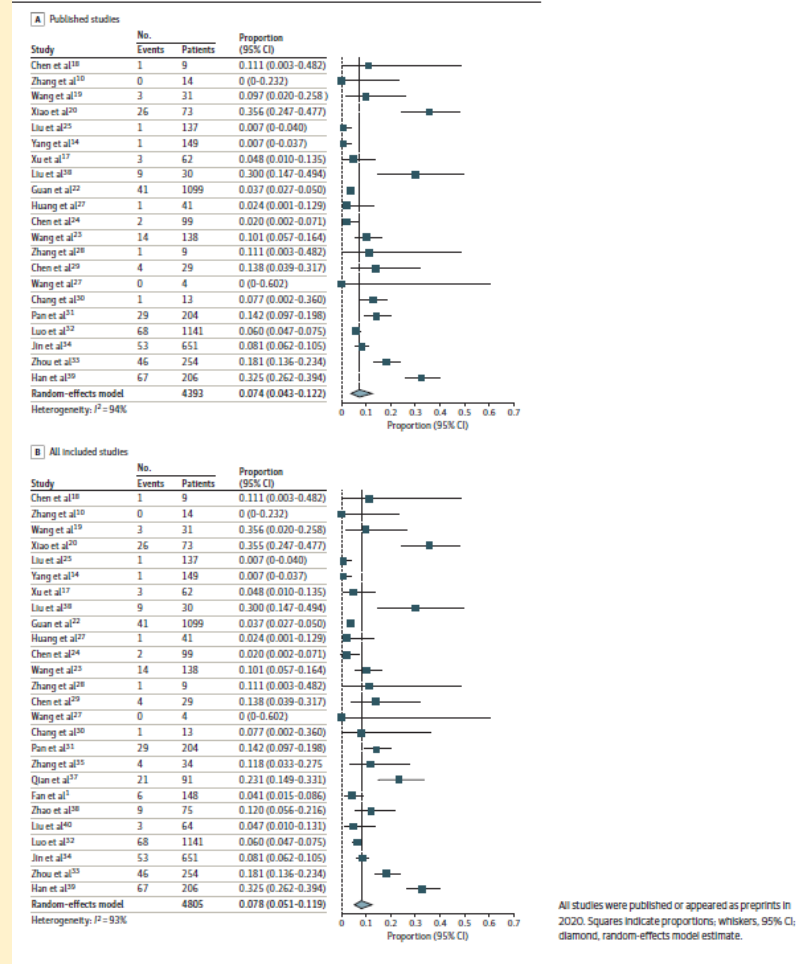
Sravanthi Parasa, et al.

JAMA Network Open. 2020;3(6):e2011335. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335 14



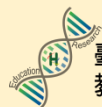
# 結果---腹瀉森林圖

Figure 2. Forest Plots of Included Studies Showing Pooled Estimate of Diarrhea



- 29篇論文如以上兩張表格
- 腸胃症狀:中有26篇提及腹瀉，12篇提及噁心或是嘔吐。最常見的是腹瀉，不含preprint，21篇文章4393病人有371人發生率**7.4%**(95%CI, 4.3%-12.2%)，如圖2，如加入preprint，則26篇文章中4805病人中有414人腹瀉發生率7.8%(95%CI, 5.1%-11.9%)。以Egger方法檢定  $|I^2|$  平方是**0.93**文章異質性極高。但是偏差P值是0.49。沒有統計學上意義差別。
- 如左圖。

Sravanthi Parasa,et al.

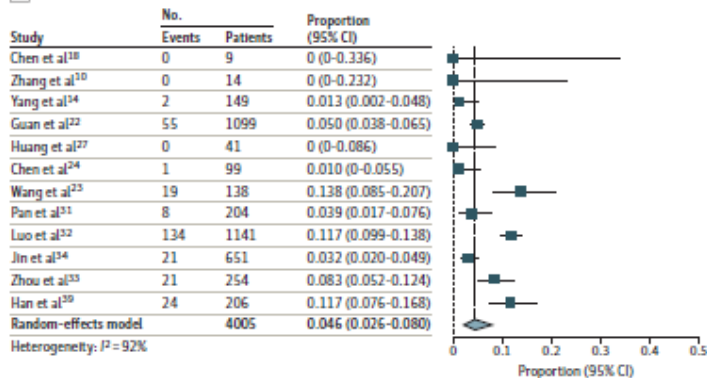




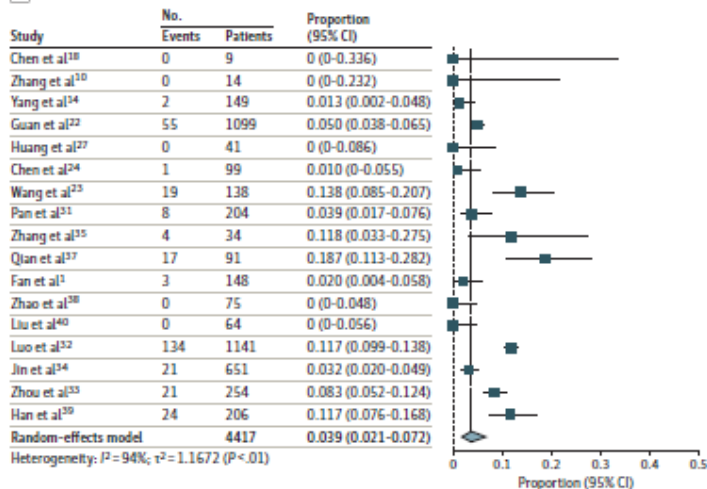
# 結果:噁心嘔吐森林圖

Figure 3. Forest Plots of Included Studies Showing Pooled Estimate of Nausea or Vomiting Symptoms

## A Published studies



## B All included studies



All studies were published or appeared as preprints in 2020. Squares indicate proportions; whiskers, 95% CI; diamond, random-effects model estimate.

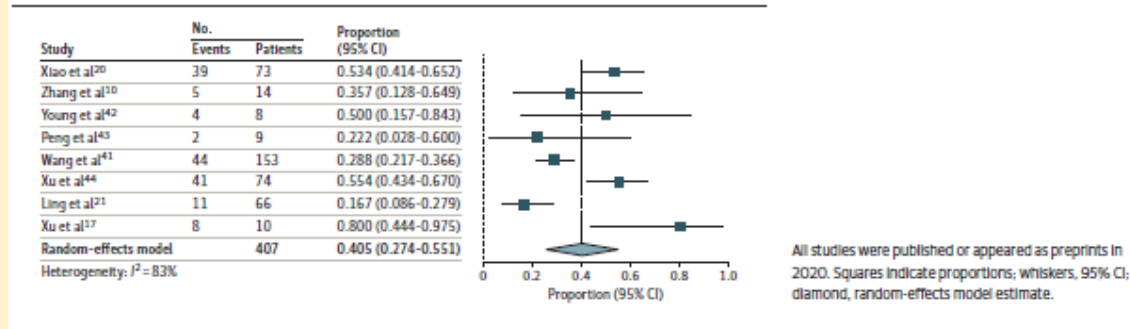
在噁心嘔吐部分:不含preprint,有12篇研究有4005個COVID-19病人有285人,以此方法得出發生率是**4.6%** (95%CI, 2.6%-8%), 如含preprint,有17篇文章中, 4417個COVID-19病人有309人發生噁心嘔吐, 發生率是3.9% (95%CI, 2.1%-7.2%), 以Egger方法檢定  $I^2$  平方是**0.94**文章異質性極高。但是偏差P值是0.25。沒有統計學上意義差別。如左圖。

Sravanthi Parasa, et al.



# 結果--糞便核酸森林圖

Figure 4. Forest Plot of Included Studies Showing Pooled Estimate of Viral Shedding in Feces



- 1.與糞便中有排出SARS-CoV-2病毒核酸偵測到的有8個研究。
- 2.糞便中有排出SARS-CoV-2病毒核酸偵測到的RT-PCR比率為**40.5%** (95%CI:27.4%-55.1%)，如上圖所示。包含407個COVID-19病人中的154個人中糞便SARS-CoV-2 RT-PCR陽性，這8篇文章的病人特性在附件中的電子表格2 Supplement eTable2。
- 3.Wang等人之研究，SARS-CoV-2 RT-PCR153個人中糞便有44個陽性，比率28.8%。而其鼻咽拭子陽性比率31.7%，但是鼻咽拭子是最常檢測方式。陽性率最高的是肺泡沖洗液93.3%，其他部分大家可以複習檢測部分，如痰次之69.2%，鼻腔62.5%，纖維支氣管鏡沖刷細胞切片（6/13; 46%），和血液（3/307； 1%）。72個尿液樣本均未檢測出陽性。

# 結果--糞便核酸

- 兩個或是1.3%糞便檢體在電子顯微鏡下可見活病毒。Xiao等人研究:73個covid-19病人有39個病人(53.4%), 25位男性, 14位女性糞便檢體SARS-CoV-2 RT-PCR陽性。甚且其研究發現有17個病人23.3%呼吸道檢體SARS-CoV-2 RT-PCR為陰性, 但糞便檢體SARS-CoV-2 RT-PCR陽性。
- Young等人研究, 不管病人是否有腹瀉, 8個病人中有4個自第1天至第7天, 糞便檢體SARS-CoV-2 RT-PCR陽性。Peng等人研究, 9人中有2人肛門拭子陽性。在某一個SARS-CoV-2 病人直腸檢體SARS-CoV-2 RT-PCR陽性可以維持至住院後第18天。
- Ling等人研究, 66位COVID-19康復病人, 11位16.7%糞便檢體SARS-CoV-2 RT-PCR陽性中位數維持至症狀出現後第11天
- 另一個17個COVID-19確診病人, 有9個糞便檢體在發病後第1-11天, SARS-CoV-2 RT-PCR陽性, 占了52.9%。
- 但是在糞便檢體中病毒的量比呼吸道檢體為低(糞便為每cc,550 ~1.21 \*copies 而呼吸道檢體病毒量每cc 641 ~ 1.34 10<sup>11</sup> copies).

Sravanthi Parasa,et al.

# 結果--肝功能異常1

- 23篇進入最後分析的論文中，有8篇報告了COVID-19發病時 ALT或是AST肝功能異常上升數據，統合分析後，AST上升佔20%，1450人中有243人 (95%CI, 15.3%-25.6%) ( $I^2 = 48\%$ 異質性算中等; Egger test for bias,  $P = .34$ 無統計意義之偏差，詳見附件)。而ALT異常的 佔14.6%(95%CI, 12.8%-16.6%)，分別是6篇研究中1347人中197人， $I^2 = 0\%$ 異質性極低; Egger test for bias,  $P = .13$ ，無統計學上意義之刊登偏差。

# 結果--肝功能異常 2

- 如加入位經同儕審核之preprint, 11篇論文中AST異常有17.7%(95%CI 14.1%-22%)，分別為1680人中272人， $I^2$ 為53%文章異質性中等; Egger test for bias,  $P = .23$ 偏差檢定無統計學意義差別，亦即無偏差。統合分析之ALT異常發生率為18.5%(95%CI, 12.4%-26.5%)，分別為10篇研究中1725人中之302人， $I^2 = 87\%$ 文章異質性極高; Egger test for bias,  $P = .81$ ，但刊登無統計學上有意義的偏差。

# 討論

- 本研究以系統性回顧systematic review與統合性分析 meta-analysis方法，找到23篇已發表論文與6篇尚未通過同儕審核的preprint，結果發現COVID-19有10-12%病人有腸胃症狀，包括腹瀉發生率7.4%，噁心嘔吐 4.6%等，肝功能異常15-20%，糞便中有排出SARS-CoV-2核酸陽性率接近50%，證實了除了呼吸道之外病毒也能在其他地方採檢RT-PCR陽性，據此作者認為:COVID-19是從呼吸道的飛沫傳播外，也有可能從口糞傳播，特別是病人住院後仍然能從糞便中排出SARS-CoV-2病毒一段時間。
- 本研究顯示COVID-19的腹瀉發生率7.4%，而噁心嘔吐4.6%，雖然比SARS低，但是基於兩者病毒基因相似度，作者認為:應該是COVID-19被低估，其認為應為20%左右，低估原因可能是一開始大家不熟悉COVID-19臨床表現，把治療重點放在致命的呼吸道症狀如肺炎上，除此之外，對於腹瀉的定義也是一個挑戰。

# 討論

1. 儘管如此，COVID-19有腸胃症狀也意味著預後比較不好，Pan等人之研究顯示COVID-19沒有腸胃症狀比起有腸胃症狀者較容易恢復而出院(60%比34%)。
2. 肝功能異常者佔比約15~20%。而在Guan等人研究顯示:嚴重COVID-19病人之肝指數異常比率較高(39.4% 比 18.2%)
3. 無獨有偶，Wang等人研究顯示: COVID-19在加護病房的病人，肝指數可以為極異常的高，AST高至1445 U/L，而ALT高至7590 U/L。
4. 作者依然再次強調除了呼吸道飛沫，接觸傳染之外，基於糞便檢體測出SARS-CoV-2 RT-PCR陽性，口糞傳播可能為另一傳播COVID-19途徑。

# 討論

- 1.此外，作者提出以糞便檢體測試SARS-CoV-2 RT-PCR來做為疾病監控與社區監控surveillance方式。
- 2.關於美國疾管署是用間隔24小時雙採陰作為住院病人的出院參考，台灣目前也恢復間隔24小時雙採陰。Xiao等人研究顯示:20%的COVID-19病人在呼吸道檢體採檢陰性後糞便檢體仍為陰性。[編者按:這個跟時間序有關，呼吸道先，糞便會多持續4-11天]
- 3.作者又用這個口糞途徑解釋武漢2020年2月12日的院內感染，[好像是一個開刀的病人引起的]，而讓武漢醫療體系緊繃，那次的院內感染佔4%病人。作者特別提醒對於腹瀉病人要特別提高警覺，做好防護，如配備完善個人防護設備。
- 4.作者提到，在這麼短時間裡面，這是最up-to-date即時的系統性回顧systematic review與統合性分析 meta-analysis方法來整理COVID-19腸胃道症狀與糞便排出SARS-CoV-2的整理，提供了臨床醫師，流行病學家重要臨床資訊與洞見以及未來研究方向。

# 討論--研究限制

1.本研究有許多限制:首先大部分研究來自中國，屬於大量案例，觀察性研究，容易有方法上偏差。但是，目前這個階段，COVID-19的腸胃症狀研究就只有觀察性研究是符合醫學倫理的。

除此之外，臨床評估，個別病人的紀錄，不管是篩檢還是醫院紀錄都無法明確得知。

2.本研究用到的樣本數計算與腸胃症狀紀錄，都不是這些研究原來的目的，讓作者在統合分析上判讀受到限制。

3.很多大規模研究沒有報告COVID-19病人相對應的腸胃症狀病人的數字。

4.但是，究竟是這些被低估的輕微的腸胃道症狀的COVID-19病人最終表現為多重器官衰竭，包含急性呼吸衰竭，或是這些病人真的沒有腸胃道症狀就不得而知了！



# 討論--研究限制

- 5.同樣的，COVID-19的輕微肝功能異常也可能同樣被低估，而專注在肝功能指數改變的研究也可能不在此篇研究的焦點，而無法納入本研究。這些都將影響到發生率的精確估算。
- 6.如果沒有前瞻式的，長期性的，有足夠的追蹤時間，又有足夠強度power的研究，的確很難達到這樣精確的估算。
- 7.高度的異質性在本研究結果中呈現，這與大部分研究的強度power不夠，又是回溯性研究，造成症狀與檢驗式數據差異性頗大。
- 8.這也可能是因為高度異質性代表的是族群分布的總結評估。
- 9.在全球疫情興起初期，雖然是單一國家的資訊,仍然有可能幫助COVID-19的控制。

# 結論

本研究顯示SARS-CoV-2 跟SARS的病毒取向tropism類似，常有腸胃道症狀。雖然腸胃症狀不罕見，基於來自中國的資訊，大家會誤以為COVID-19以發燒，咳嗽和呼吸道症狀為主要臨床表現。了解到糞便檢體可以檢測出SARS-CoV-2 RT-PCR代表的是: SARS-CoV-2也可能經由口糞途徑傳播，並支持須透過檢測糞便檢體SARS-CoV-2 RT-PCR幫助控制COVID-19疫情傳播。最後，特別令人擔心的是基於消化道有偵測到SARS-CoV-2病毒核酸RNA，更需注意醫療人員個人防護裝備適當穿戴，與即時更新國家感控準則，兩者是極為重要的。