严一苇,戚菲菲,鲍琳琳. 新冠病毒是否经消化道传播的研究进展［J］. 中国比较医学杂志, 2022, 32(12): 103-107.
Yan YW, Qi FF, Bao LL. Research progress on whether SARS-CoV-2 can be transmitted through the digestive tract［J］. Chin J Comp Med, 2022, 32(12): 103-107.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.12.014

新冠病毒是否经消化道传播的研究进展

严一苇,戚菲菲,鲍琳琳*

(国家人类疾病动物模型资源库,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,国家动物模型技术创新中心,中国医学科学院医学实验动物研究所,北京　100021)

【摘要】　新型冠状病毒肺炎(corona virus disease,COVID-19)疫情在全球持续蔓延,严重影响了经济发展和人民生活质量,对世界公共卫生安全造成了极大威胁。严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2)主要通过飞沫、接触和气溶胶进行传播,此外,流调显示公共卫生间可能是部分确诊病例的风险点,有研究者在 COVID-19 患者粪便中检测到病毒,但是 SARS-CoV-2 是否存在消化道传播的可能,目前尚无定论。基于此,本文汇总 COVID-19 病例的消化道排毒情况,总结 SARS-CoV-2 消化道感染动物模型的研究进展,探讨 SARS-CoV-2 通过消化道途径传播的可能性,并进行风险评估,为疫情防控提供建议。

【关键词】　SARS-CoV-2;COVID-19;动物模型;传播途径
【中图分类号】R-33　　【文献标识码】A　　【文章编号】1671-7856 (2022) 12-0103-05

Research progress on whether SARS-CoV-2 can be transmitted through the digestive tract

YAN Yiwei, QI Feifei, BAO Linlin*

(National Human Diseases Animal Model Resource Center, NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Center of Technology Innovation for Animal Model, Institute of Laboratory Animal Sciences, CAMS & PUMC, Beijing 100021, China)

【Abstract】　The global corona virus disease 2019 (COVID-19) epidemic is still spreading, compromising human well-being and economic progress and posing a significant risk to global public health security. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is mainly transmitted through droplets, contact and aerosols. Epidemiological studies indicate that using public restrooms may be risky, and researchers have discovered the virus in the feces of COVID-19 patients, but it is unknown if SARS-CoV-2 can be transmitted through the digestive system. Based on this, this review describes the gastrointestinal detoxification of COVID-19 cases, summarizes relevant research using SARS-CoV-2 animal models, considers the possibility of SARS-CoV-2 transmission through the gastrointestinal tract, evaluates the risk, and offers suggestions for COVID-19 prevention.

【Keywords】　SARS-CoV-2; COVID-19; animal model; transmission route

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)传染性强,传播速度快,对全球公共卫生体系和世界经济发展造成严重影响。SARS-CoV-2 原始毒株传播系数(basic reproduction number,R0)为 2.2,

[基金项目]国家重点研发计划(SQ2020YFA070013);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-035)。
[作者简介]严一苇(1998—),女,硕士研究生,研究方向:呼吸系统传染病动物模型的研制。E-mail: yyw_yan@163.com
[通信作者]鲍琳琳(1979—),女,研究员,博士生导师,研究方向:新发及再发传染病动物模型创制及比较医学的研究。E-mail: bllmsl@aliyun.com

即在未加干预的情况下,一个新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)患者平均感染 2~3 个健康人[1]。新冠病毒不断变异,目前的主要流行株 Omicron 传播系数为 8.2,比原始毒株提高了近 4 倍[2]。SARS-CoV-2 不断变异及快速传播给人类生命安全和身体健康带来极大的威胁,全面了解新冠病毒的传播途径,抓住防控关键环节,有效阻止疫情蔓延,将最大限度减少疫情对人民健康及经济社会发展的影响。

1 新型冠状病毒的传播方式

COVID-19 患者的唾液和痰液中含有高浓度的 SARS-CoV-2,其在咳嗽或者打喷嚏时产生的飞沫或气溶胶能够被易感人群吸入,或者沉积在物体表面形成污染物,在易感人群触摸污染物后再接触口腔、鼻腔、眼睛等黏膜造成感染。患者产生的气溶胶中可检测到 SARS-CoV-2,且气溶胶具有传染性,可在空中停留 16 h,飘移 4 m[3-6]。在相对封闭的环境中,可能聚集高浓度的气溶胶,导致人群感染。因此,SARS-CoV-2 主要通过接触、飞沫和气溶胶等方式传播。

同时,研究者利用小鼠、仓鼠、非人灵长类等动物模型进行验证了 SARS-CoV-2 可能的传播途径。设计健康小鼠与感染鼠同居或飞沫传播实验,检测发现部分小鼠 SARS-CoV-2 特异性 IgG 抗体阳性;另外,将小鼠暴露在高浓度 SARS-CoV-2 气溶胶中 25 min 以上,小鼠鼻咽拭子中检测到 SARS-CoV-2[7]。仓鼠鼻内感染 8×10^4 $TCID_{50}$ SARS-CoV-2,感染后 1 d 仓鼠咽拭子和直肠拭子中检测到高载量 SARS-CoV-2;将仓鼠暴露于 1.5×10^3 $TCID_{50}$ SARS-CoV-2 气溶胶 10 min,感染后 2 d 仓鼠咽拭子病毒载量达到峰值;在仓鼠笼中放入含 3.2×10^5 $TCID_{50}$ SARS-CoV-2 污染物的培养皿,感染后 1 d 部分仓鼠咽拭子中检测到 SARS-CoV-2[8]。鼻内和气溶胶途径感染的仓鼠肺部出现中度病变,并分离出感染性病毒;接触污染物感染的仓鼠肺部炎症较轻,未分离出活病毒[8]。恒河猴和非洲绿猴通过鼻内和气管联合途径感染 SARS-CoV-2,感染后 1 d 咽拭子中均检测到 SARS-CoV-2,且非洲绿猴的咽拭子病毒载量较高,持续时间较长[9]。恒河猴、非洲绿猴和食蟹猴暴露于 SARS-CoV-2 气溶胶中,鼻咽拭子中均能检测到 SARS-CoV-2,且出现肺部病变[10]。相比鼻内和气管联合途径感染,气溶胶途径感染的猴发病更慢,持续时间更久[9]。尽管 SARS-CoV-2 传播效率在不同物种中存在差异,动物模型研究进一步证明 SARS-CoV-2 能够通过接触、飞沫和暴露于高浓度气溶胶途径传播。

2 SARS-CoV-2 是否存在消化道传播的风险

消化道传播,又称为粪口传播,指病原体随传染源的粪便排出体外,污染水源或食物,再由易感者摄食进入体内的传播过程[11]。研究报道,部分流感病毒和鼻病毒能通过粪便排出病毒,经消化道途径传播[12]。广州高层公寓在封闭期间接连出现 COVID-19 病例,且在患者的卫生间、通风和排水管道均检测到 SARS-CoV-2[13]。环境采样显示,COVID-19 患者所处环境中,卫生间 SARS-CoV-2 核酸阳性率最高[14]。模拟实验发现,马桶中的 SARS-CoV-2 颗粒能够大量向上传播,40%~60%的病毒颗粒到达马桶座上方[15]。公寓楼中出现多人感染,可能因为卫生间中的排风扇吸入 SARS-CoV-2 颗粒,通过管道进行传播,造成上下楼层感染,推测 SARS-CoV-2 可能存在其他潜在传播途径[16]。因此 SARS-CoV-2 是否也存在消化道传播的可能?若 SARS-CoV-2 能够通过消化道途径传播,COVID-19 患者粪便排出的 SARS-CoV-2,可污染食物、水源等,极大增加感染风险。因此,需要对 COVID-19 患者和动物模型的消化道排毒情况分析,探讨 SARS-CoV-2 通过消化道传播的风险。

2.1 COVID-19 患者消化系统排毒情况

COVID-19 患者主要表现咳嗽、鼻塞、流涕等呼吸道症状,部分 COVID-19 患者出现腹泻症状,甚至有部分患者没有呼吸道症状,只出现腹泻、腹痛等胃肠道症状[17-18]。流行病学统计 COVID-19 患者出现胃肠道症状的概率为 17.6%,主要表现为食欲不振、腹泻、呕吐、腹痛等症状。21.2%的 COVID-19 患者在肛拭子中检测到 SARS-CoV-2,48.1%的 COVID-19 患者在粪便中检测到 SARS-CoV-2,甚至分离出活病毒[19-21]。在呼吸道样本中检测不到 SARS-CoV-2 时,仍有 40%左右的 COVID-19 患者在粪便中能检测到 SARS-CoV-2。COVID-19 患者的胃肠道症状可能与粪便中 SARS-CoV-2 的长期存在有关,这提示 SARS-CoV-2 可能通过消化道传播。

对 COVID-19 患者的消化道器官活检取样进行 RT-qPCR 检测,发现在部分 COVID-19 患者的胃、十二指肠、直肠等消化道组织中检测到 SARS-CoV-2,

肠道中检测到浸润性浆细胞和间质性水肿淋巴细胞[19,22]。对 COVID-19 死亡患者进行尸检,组织进行病毒载量检测,发现食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠等消化道组织中检测到 SARS-CoV-2,且回肠和结肠的病毒载量较高,但胃肠道组织损伤较轻,仅发现缺血性肠炎[23-24]。

以上研究表明,部分 COVID-19 患者伴有消化道症状,且能在粪便和胃、结肠、回肠等消化道组织中检测到 SARS-CoV-2 核酸和抗原。但是,患者出现胃肠道症状并不说明 SARS-CoV-2 能通过消化道途径传播,这需要进一步证实。由于部分病毒实验不能在人体开展,且 COVID-19 患者个体差异较大,难以通过人群流调和临床数据确定病毒可经消化道传播。因此,研究者利用动物模型,检测 SARS-CoV-2 动物模型的消化系统感染表现,设计模拟消化道传播实验,深入探究了 SARS-CoV-2 通过消化道途径传播的可能性和风险。

2.2　COVID-19 动物模型的消化系统感染表现

对感染 SARS-CoV-2 的动物各组织进行病毒学及病理学等分析,能够了解 SARS-CoV-2 在不同组织系统中的感染情况。研究者目前已建立了多物种的 SARS-CoV-2 感染的动物模型,如仓鼠[25]、水貂[26]、小鼠[27]和非人灵长类[28]等,广泛用于 SARS-CoV-2 致病机理、传播机制、药物筛选等研究。

自然状态下小鼠不能感染 SARS-CoV-2 原始毒株,通过基因修饰的方法,研究者构建 hACE2-ICR 小鼠[27]、K18-hACE2 小鼠[29]、Ad5-hACE2 小鼠[30]等小鼠模型,探索了 SARS-CoV-2 消化道感染的可能及传播的风险。基因修饰小鼠经鼻感染 SARS-CoV-2 后 1 d 肠道中检测到病毒阳性,但病毒载量较低,未发现明显病变,且未能分离出 SARS-CoV-2 活病毒[27,29]。仓鼠经鼻感染 SARS-CoV-2 后,回肠、结肠中检测到 SARS-CoV-2,肠道固有层炎性细胞浸润,且粪便中能够检测到高水平的 SARS-CoV-2,同样未能分离出活病毒[25]。水貂模型经气管感染后,连续 8 d 可在肛拭子检测到 SARS-CoV-2,胃肠道出现炎性细胞浸润,SARS-CoV-2 抗原阳性[26]。非人灵长类在器官结构、生理构造和生化代谢等方面与人类有高度相似性,在研究病毒感染机制、传播途径等方面有重要作用。恒河猴经气管途径感染 SARS-CoV-2 后,在肛拭子和肠道中检测到 SARS-CoV-2,消化系统出现炎性细胞浸润[31]。部分感染的非洲绿猴在直肠拭子中检测到 SARS-CoV-2,且能分离出活病毒[32]。老年恒河猴感染后,肛拭子检测到更高的 SARS-CoV-2 载量[33]。研究显示多种新冠动物感染 SARS-CoV-2 后,胃肠道 SARS-CoV-2 抗原呈现阳性,并不能说明 SARS-CoV-2 能够通过消化道传播,推测可能是因为带有 SARS-CoV-2 的鼻黏膜残留物通过吞咽转移到肠道,或者 SARS-CoV-2 通过淋巴组织转移到肠道。然而,小鼠、仓鼠模型粪便中并没有分离到活病毒,其中一只非洲绿猴感染后分离出活病毒,但是病毒滴度较低,说明 SARS-CoV-2 通过粪便造成其他动物被感染的可能性较低。

研究者设计消化道单一途径感染 SARS-CoV-2,进一步探索病毒能否通过消化道感染。基因修饰小鼠灌胃感染高浓度的 SARS-CoV-2 后,部分小鼠肺和气管中检测到低载量的 SARS-CoV-2[34]。仓鼠灌胃感染 SARS-CoV-2 后,部分仓鼠出现轻度肺炎,并在肺中检测到 SARS-CoV-2,但胃肠道中未发现病变,且食管、胃、肠道中检测不到 SARS-CoV-2[35]。恒河猴灌胃感染 SARS-CoV-2 后,在各组织中未能检测到 SARS-CoV-2[28]。

以上研究说明,SARS-CoV-2 难以通过消化道途径感染动物模型。消化道途径感染 SARS-CoV-2 的动物肺部出现轻度感染,可能是因为 SARS-CoV-2 能够通过消化道感染动物,也可能是因为消化道途径病毒感染剂量过高,高剂量的病毒由消化道进入淋巴结,扩散到肺部。

2.3　SARS-CoV-2 消化道感染的可能机制

SARS-CoV-2 刺突蛋白(spike protein,S protein)与宿主细胞表面的血管紧张素转化酶Ⅱ受体(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)结合后,跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane protease serine 2,TMPRSS2)对 S 蛋白进行切割激活,促使病毒进入宿主细胞[36]。在 SARS-CoV-2 感染宿主细胞的过程中,ACE2 和 TMPRSS2 的表达至关重要,高表达 ACE2 和 TMPRSS2 的细胞更容易受到 SARS-CoV-2 感染。单细胞转录组测序结果发现,回肠、结肠、十二指肠、食管细胞中均表达 ACE2 和 TMPRSS2[37-38]。COVID-19 患者表现胃肠道症状,并在肠道和粪便中检测到 SARS-CoV-2,这一现象可能与肠道细胞表面的 ACE2 和 TMPRSS2 有关。

研究者建立体外细胞培养模型和类器官探究 SARS-CoV-2 在肠道的生存情况。SARS-CoV-2 可在人结肠腺癌肺转移细胞 T84 和人结肠上皮癌细胞

Caco-2 中复制[39-40]。此外,SARS-CoV-2 易于感染蝙蝠小肠类器官,并能维持病毒复制能力[41]。利用人类原代肠道有机物和原代肠道上皮干细胞建立的人肠道类器官,SARS-CoV-2 感染 24 h 后病毒载量显著增加,透射电镜观察到细胞内存在不同生命周期的病毒颗粒[40,42]。以上研究说明,SARS-CoV-2 能够通过 ACE2 受体感染肠道细胞,这可能是 COVID-19 患者出现胃肠道症状,并在消化系统中检测到 SARS-CoV-2 的原因。

3 总结与展望

呼吸道是 SARS-CoV-2 进入机体的门户,呼吸道分泌物可能通过吞咽进入胃肠道,SARS-CoV-2 与食物、黏膜混合,可能在一定程度上抵抗低 pH 环境,使得少量病毒进入胃肠道;此外,SARS-CoV-2 感染的抗原呈递细胞残留少量病毒,因此患者粪便中 SARS-CoV-2 核酸检测阳性。然而,RT-qPCR 技术不能判定病毒是否具传染性。研究者利用电子显微镜观察到粪便悬浮液中具有冠状病毒典型形态的病毒颗粒[43-44]。但粪便中分离出活病毒的难度较大,即使分离出活病毒,病毒滴度及生长复制效率水平较低[45]。此外,研究者在 COVID-19 患者的卫生间马桶、水槽和通风管道检测到 SARS-CoV-2 核酸阳性[14],可能不仅仅由粪便中病毒脱落,也可能是患者在咳嗽、咳痰过程中产生飞沫的沉积。体外实验证实 SARS-CoV-2 在模拟胃液中失去活性[37],动物实验数据表明,SARS-CoV-2 在粪便中存活足够时间达到足够浓度才可能通过消化道途径进行传播。

研究表明 SARS-CoV-2 通过消化道传播的可能性较小,风险较低。SARS-CoV-2 在流行中不断变异,病毒致病力和传播力发生巨大变化。当前流行的 Omicron 变异株主要表现为上呼吸道感染症状,具有更高的免疫逃逸能力和传播力。SARS-CoV-2 在变异累计过程中,是否产生其他可能的传播途径?传播能力如何变化?我们应动态监测和评估病毒变异和传播风险,由此制定科学有效的防控策略。

参考文献:

[1] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1199-1207.

[2] Liu Y, Rocklöv J. The effective reproductive number of the *Omicron* variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta [J]. J Travel Med, 2022, 29(3): taac037.

[3] Yoon JG, Yoon J, Song JY, et al. Clinical significance of a high SARS-CoV-2 viral load in the saliva [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(20): e195.

[4] Coleman KK, Tay DJW, Tan KS, et al. Viral load of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in respiratory aerosols emitted by patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) while breathing, talking, and singing [J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(10): 1722-1728.

[5] Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, et al. Persistence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in aerosol suspensions [J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(9): 2168-2171.

[6] Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020 [J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(7): 1583-1591.

[7] Bao L, Gao H, Deng W, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via close contact and respiratory droplets among human angiotensin-converting enzyme 2 mice [J]. J Infect Dis, 2020, 222(4): 551-555.

[8] Port JR, Yinda CK, Owusu IO, et al. SARS-CoV-2 disease severity and transmission efficiency is increased for airborne compared to fomite exposure in Syrian hamsters [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4985.

[9] Fears AC, Beddingfield BJ, Chirichella NR, et al. Exposure modality influences viral kinetics but not respiratory outcome of COVID-19 in multiple nonhuman primate species [J]. PLoS Pathog, 2022, 18(7): e1010618.

[10] Johnston SC, Ricks KM, Jay A, et al. Development of a coronavirus disease 2019 nonhuman primate model using airborne exposure [J]. PLoS One, 2021, 16(2): e0246366.

[11] 柯天华, 谭长强. 临床医学多用辞典 [M]. 江苏: 江苏科学技术出版社; 2006.

[12] Minodier L, Masse S, Capai L, et al. Clinical and virological factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with acute respiratory infection: a two-year prospective study in general practice medicine [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 729.

[13] Kang M, Wei J, Yuan J, et al. Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building [J]. Ann Intern Med, 2020, 173(12): 974-980.

[14] Ong SWX, Tan YK, Chia, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient [J]. JAMA, 2020, 323(16): 1610-1612.

[15] Li YY, Wang JX, Chen X. Can a toilet promote virus transmission? From a fluid dynamics perspective [J]. Phys Fluids, 2020, 32(6): 065107.

[16] Guo Y, Li X, Luby S, et al. Vertical outbreak of COVID-19 in high-rise buildings: the role of sewer stacks and prevention measures [J]. Curr Opin Environ Sci Health, 2022,

29: 100379.

[17] 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.

[18] Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(7): 667-678.

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

[20] Chen Y, Chen L, Deng Q, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients [J]. J Med Virol, 2020, 92(7): 833-840.

[21] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2020, 159(1): 81-95.

[22] 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.

[23] Deinhardt-Emmer S, Wittschieber D, Sanft J, et al. Early postmortem mapping of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19 and the correlation with tissue damage [J]. Elife, 2021, 10: e60361.

[24] Skok K, Stelzl E, Trauner M, et al. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage [J]. Virchows Arch, 2021, 478(2): 343-353.

[25] Song Z, Bao L, Yu P, et al. SARS-CoV-2 Causes a systemically multiple organs damages and dissemination in hamsters [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 618891.

[26] Song Z, Bao L, Deng W, et al. Integrated histopathological, lipidomic, and metabolomic profiles reveal mink is a useful animal model to mimic the pathogenicity of severe COVID-19 patients [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 29.

[27] Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice [J]. Nature, 2020, 583(7818): 830-833.

[28] Deng W, Bao L, Gao H, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in Rhesus macaques [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4400

[29] Zheng J, Wong LR, Li K, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice [J]. Nature, 2021, 589(7843): 603-607.

[30] Sun J, Zhuang Z, Zheng J, et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment [J]. Cell, 2020, 182(3): 734-743.

[31] Deng W, Bao L, Liu J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in Rhesus macaques [J]. Science, 2020, 369(6505): 818-823.

[32] Cross RW, Agans KN, Prasad AN, et al. Intranasal exposure of African green monkeys to SARS-CoV-2 results in acute phase pneumonia with shedding and lung injury still present in the early convalescence phase [J]. Res Sq, 2020, 17(1): 125.

[33] Yu P, Qi F, Xu Y, et al. Age-related rhesus macaque models of COVID-19 [J]. Animal Model Exp Med, 2020, 3(1): 93-97

[34] Sun SH, Chen Q, Gu HJ, et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis [J]. Cell Host Microbe, 2020, 28(1): 124-133.

[35] Lee AC, Zhang AJ, Chan JF, et al. Oral SARS-CoV-2 inoculation establishes subclinical respiratory infection with virus shedding in golden syrian hamsters [J]. Cell Rep Med, 2020, 1(7): 100121.

[36] 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.

[37] Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes [J]. Sci Immunol, 2020, 5(47): eabc3582.

[38] Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process [J]. Gut, 2020, 69(6): 1010-1018.

[39] Bojkova D, Klann K, Koch B, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets [J]. Nature, 2020, 583(7816): 469-472.

[40] Stanifer ML, Kee C, Cortese M, et al. Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection in human intestinal epithelial cells [J]. Cell Rep, 2020, 32(1): 107863.

[41] Zhou J, Li C, Liu X, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2 [J]. Nat Med, 2020, 26(7): 1077-1083.

[42] Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes [J]. Science, 2020, 369(6499): 50-54.

[43] Zhang Y, Chen C, Zhu S, et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. China CDC Wkly, 2020, 2(8): 123-124.

[44] Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens [J]. JAMA, 2020, 323(18): 1843-1844.

[45] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 [J]. Nature, 2020, 581(7809): 465-469.

〔收稿日期〕2022-11-14