

· 综述 ·

新型冠状病毒肺炎与肾素-血管紧张素系统 相关研究进展

卢虎, 郑义山

南京中医药大学附属南京医院 南京市第二医院重症医学科, 江苏 南京 210003

摘要: 目前,世界爆发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)受到国内外的广泛关注。有研究显示,介导新型冠状病毒(2019-nCoV)跨物种传播受体与SARS冠状病毒(SARS-CoV)一致,均为血管紧张素转化酶-2(ACE2)。肾素-血管紧张素(RAS)系统是机体内关键的体液调节系统,在心血管功能稳态及电解质液体平衡调节中发挥着重要作用。在全国抗“疫”的形势下,2019-nCoV与RAS系统的相关研究受到临床医生的关注和重视。本文就当前关注的热点,包括COVID-19、ACE2、ACE抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物及其相关性的研究进展作一综述。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 血管紧张素转化酶-2; 血管紧张素转化酶抑制剂; 血管紧张素受体阻滞剂

中图分类号: R511 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)06-0840-04

Novel coronavirus disease-2019 and renin-angiotensin system

LU Hu, ZHENG Yi-shan

*Department of Critical Medicine, Nanjing Second Hospital, Affiliated Nanjing Hospital of**Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210003, China**Corresponding author: ZHENG Yi-shan, E-mail: doctor0219@163.com*

Abstract: Nowadays, the outbreak of the novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in the world has attracted widespread attention at home and abroad. Studies have shown that the receptor that mediates cross-species transmission of 2019-new coronavirus (2019-nCoV) is consistent with SARS-CoV, both of which are angiotensin converting enzyme-2 (ACE2). The renin-angiotensin system (RAS) is a key humoral regulation system in the body and plays an important role in the regulation of cardiovascular function homeostasis and water-electrolyte balance. Under the situation of national anti-epidemic, the research on 2019-nCoV and RAS system has attracted attention from clinicians. This article will review the current hot topics, including COVID-19, ACE2, ACE inhibitor (ACEI)/angiotensin receptor blocker (ARB) drugs and their related research progress.

Keywords: Novel coronavirus disease-2019; Angiotensin-converting enzyme-2; Angiotensin-converting enzyme inhibitor; Angiotensin receptor blocker

目前,由新型冠状病毒(novel coronavirus, 2019-nCoV)引发的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)在全球范围内肆虐,威胁着人类的健康与生命,受到世界人民的广泛关注。世界卫生组织于2020年1月30日正式宣布此次疫情为国际关注的突发公共卫生事件^[1]。截至2020年10月31日,全球超过4500万人感染COVID-19,其中120万人死亡^[2]。临床资料分析发现,冠状病毒感染不仅影响呼吸道,而且还会影响心脏、胃肠系统、肝脏、肾脏和中枢神经系统,最终导致多器官衰竭^[3-4]。此外还发现,COVID-19的确诊患者常合并多种基础疾病,其中,合并高血压占比高达约30%^[4]。

2019-nCoV由正义单链RNA和表面覆盖的糖蛋白尖峰组

成,其基因组约有30K核苷酸的长度^[5]。该病毒与SARS冠状病毒(SARS-CoV)、MERS冠状病毒(MERS-CoV)同属 β 冠状病毒属,然而2019-nCoV与另外两种病毒遗传距离较远,核酸同源性小于80%^[6]。初步研究发现2019-nCoV的人与人之间的传播率高于SARS-CoV病毒^[7],此外确诊COVID-19的无症状或轻症患者仍具有较强的传播能力^[8]。韩国研究者进一步探究发现确诊COVID-19患者具有早期“轻症状高病毒载量”的特征,这一发现,对指导制定最佳抗病毒预防和治疗时间节点有着重要的意义,同时也为理解确诊患者早期的隐性病理改变提供理论基础^[9-11]。

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.023

通信作者: 郑义山, E-mail: doctor0219@163.com

数字出版日期: 2022-02-14 10: 49

数字出版网址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1811.r.20220211.1541.001.html>

机体内关键的体液调节系统,在心血管功能稳态及电解质液体平衡调节中发挥着重要作用^[12]。其中血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)2在RAS系统中的研究逐渐成为抗“疫”形势下的关注焦点。ACE2是一种羧肽酶,由805个氨基酸组成,含有一个锌结合结构域。有研究显示,ACE2和ACE具有相当大的同源性(40%的同质性和60%的相似性),同时发现,两者在细胞和组织中的分布不同,ACE分布于全身血管系统的内皮细胞中,而ACE2主要分布在动静脉内皮细胞、动脉平滑肌细胞、肺脏、消化系统及肾脏等组织中^[13]。体外分析结果显示,ACE2将血管紧张素(Ang)I裂解为Ang(1~9),后被ACE催化裂解为Ang(1~7),同时发现ACE2亦可催化裂解AngII生成Ang(1~7)^[14]。有报道提示ACE2催化AngII的效率约为催化AngI的400倍^[15]。Ang(1~7)是一种有效的血管舒张肽^[16],可以抵消AngII的血管收缩作用,同时与Mas受体结合发挥抗炎、抗重构等效应^[17-18]。

在全世界抗“疫”的形势下,COVID-19与RAS系统的相关研究越来越受到临床医生的关注和重视。本文对COVID-19、ACE2、ACE抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物及三者间的相关性方面的研究进展进行综述如下。

1 COVID-19与ACE2

现有专家共识提示,2019-nCoV跨物种传播所需受体与SARS-CoV一致,均为ACE2^[19]。然而,目前关于COVID-19与ACE2之间的研究相对较少。现结合既往研究结果及最新的COVID-19科研进展,包括病毒相关的肺损伤、相关药物靶点及COVID-19的传染性等进行总结分析。

Kuba等^[20]首次在小鼠模型中输注SARS-CoV的Spike蛋白加剧小鼠呼吸衰竭的持续恶化,作者深入研究发现,病情的恶化原因考虑与SARS-CoV感染及Spike蛋白诱导肺部ACE2表达下降有关。同时Chen等^[21]深入研究发现,SARS-CoV与ACE2结合后激活酪氨酸激酶II介导的ACE2磷酸化,进一步诱导趋化因子——C-C基序配体的升高,导致严重的免疫反应及急性肺损伤。此后,Ye等^[22]在探究ACE2在脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤中的变化及作用时发现,脂多糖诱导小鼠急性肺损伤后,小鼠肺部的ACE2表达明显降低。令人惊喜的是,予以小鼠注射外源性ACE2后,急性肺损伤引起的炎症反应,肺组织病理学改变以及肺功能降低得到明显改善,该研究者推测ACE2高度表达在调节RAS系统平衡及减弱炎症反应中发挥着重要作用。结合上述分析,推测2019-nCoV引发肺部损伤可能与2019-nCoV诱导ACE2下降有关,但仍需深入的实验室证据及临床研究进一步验证。

目前仅有针对COVID-19患者的疫苗预防,尚无针对其特殊治疗方法。探索COVID-19与ACE2的相关研究为指导临床制定治疗策略提供理论依据。新近研究发现,靶向SARS-CoV的单克隆抗体CR3022可与2019-nCoV受体结合域(receptor-binding domain, RBD)有效结合,该结果意味着单克隆抗体CR3022有望成为独立预防和治疗2019-nCoV感染的候选药物^[23]。然而,一些其他靶向SARS-CoV特殊RBD(ACE2结合位点)的单克隆抗体并不

能有效结合2019-nCoV相关RBD。上述研究为开发针对2019-nCoV RBD的新型单克隆抗体提供了新的思路。

既往研究发现,ACE2的Spike糖蛋白在SARS-CoV进入宿主细胞的过程中扮演着重要的角色^[19]。其中,2019-nCoV可以结合人类、果子狸、蝙蝠及猪的ACE2,同时发现2019-nCoV无法感染不表达ACE2的细胞,提示凡是表达ACE2的器官均有成为2019-nCoV感染的靶器官。近日,Wraap等^[24]分析了预融合构象中2019-nCoV Spike蛋白的冷冻电镜结构,结果显示,2019-nCoV与ACE2的亲合力较SARS-CoV更强,为解释2019-nCoV具有较强的传染性提供了实验证据。

2 ACEI/ARB类药物与ACE2

随着对RAS系统研究及ACEI/ARB药物理解的深入,ACEI/ARB与ACE2之间的关系已成为心血管及肾脏病领域的研究热点。其中大多数的实验研究及临床证据提示ACEI和ARB两类药物中,仅ARB类能诱导组织ACE2表达程度增加及活性增强。

既往有研究显示,小鼠心肌梗死(myocardial infarction, MI)模型可以诱导心肌ACE2表达及活性的增加^[25]。此后,Burrell等^[26]通过小鼠模型深入研究MI后心肌ACE2的表达水平中发现,MI后第28天,检测到MI组小鼠ACE的mRNA水平($P=0.005$)及ACE2的mRNA水平($P=0.006$)较对照组明显更高,与Cohn等^[25]研究结果一致。然而,作者进一步强调,用雷米普利(ACEI类)对MI后小鼠心脏ACE2的mRNA水平无影响,考虑诱导心肌ACE2水平升高与MI病理状态有关,而ACEI类药物的应用对ACE2无影响。

同期,Ferrario等^[27]鉴于对ACE2对ACEI不敏感的认识,借助Lewis大鼠模型探究ACEI对ACE2基因的作用,结果发现,ACEI可将大鼠血浆中Ang(1~7)表达水平提升1.8倍,同时降低AngII水平及增加心脏ACE2的mRNA水平,然而ACEI并不能增强ACE2的活性。与此同时,作者发现氯沙坦(ARB类)不但可提高血浆中AngII和Ang(1~7)的表达水平,还能显著提高心脏组织中ACE2的mRNA表达及ACE2活性。

此后,Abe等^[28]通过前瞻性、开放性、干预性的研究设计,评估糖尿病肾病患者经奥美沙坦(ARB类)治疗前后的ACE2水平变化,发现奥美沙坦能显著增加患者尿液中的ACE2浓度,该研究者推测,此种显著的改变可能在糖尿病肾病的保护中发挥着独特的作用。

然而有少部分研究者对上述观点提出不同见解,即ACEI亦可促进ACE2表达增加及活性增强。早期,Ocaranza等^[29]通过检测发现MI后左心衰竭模型小鼠中心脏组织ACE2的表达下降,而依那普利(ACEI类)可以有效阻止模型小鼠心脏组织ACE2表达水平及活性的降低。该动物实验的研究结果为临床研究提供了理论指导,此后,Vuille-dit-Bille等^[30]对46例患者(其中9例接受ACEI治疗、13例接受ARB治疗)进行肠道活检,同时对活检组织进行实时PCR转录表达分析及免疫荧光蛋白分析,结果提示,与未经ACEI/ARB治疗的患者相比,接受药物治疗患者的肠道活检组织中ACE2表达明显升

高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结合以上研究及证据,ARB对诱导ACE2水平及活性的增加达到初步共识,然而ACEI是否增加ACE2仍需要大规模离体及在体实验进一步明确和证实。

3 COVID-19与ACEI/ARB类药物

目前,指南和共识均已确立ACEI/ARB在高血压、心力衰竭及MI中的治疗地位。然而,国内外至今尚无初步临床证据提示ACEI/ARB在COVID-19中的明确作用。

既往研究发现,由注射SARS-CoV的spike蛋白诱发的呼吸衰竭恶化可通过阻断RAS系统减轻^[20]。此后,受Ye等^[22]动物实验研究的启发,孙美丽等^[31]推测在老年人群中,2019-nCoV与ACE2结合,大幅度消耗靶器官的ACE2,导致ACE2/Ang(1~7)/Mas通路活性抑制,ACE/Ang II/AT1R通路活性增强,引发RAS系统失调,进一步诱发机体致炎因子升高,最终导致患者病死率增加。同时作者结合临床实践建议,在对血压进行严密的监测下,给予患者行ACEI/ARB治疗,纠正RAS系统失调,可有效降低2019-nCoV对患者机体的损害,减轻肺部的炎症反应,从而降低患者的死亡率。深入研究发现,2019-nCoV表面的一种配体spike(S)蛋白可与ACE2结合后促进受体介导病毒在宿主细胞内的内吞作用,2019-nCoV spike蛋白-ACE2的结构模式对于设计通过针对ACE2的新疗法来治疗2019-nCoV感染的患者变得更加可行^[32-34]。

4 展望

由于COVID-19与RAS系统中的ACE2有直接关系,对于慢病患者(如高血压、冠心病、心力衰竭等),临床医生甚至开始对ACEI/ARB类药物是否增加机体对2019-nCoV易感性出现担忧。然而,目前尚无任何实验室及临床证据提示ACEI/ARB类药物能增加2019-nCoV易感性,降低2019-nCoV感染机会的有效基本措施仍是“少出门、勤洗手、戴口罩”等。

考虑到慢病患者机体免疫系统及抵抗力降低,同时不稳定的血压波动可增加MI、脑出血、脑梗死等风险,因此对于既往长期服用ACEI/ARB类药物的慢病患者,尤其是高血压患者,不建议贸然停用该类药物治疗。除此之外,基于对ACEI/ARB类药物器官功能保护作用的理解^[35]及现有的研究证据^[31],推测ACEI/ARB类药物有望成为延缓COVID-19重症及危重症患者多器官功能障碍进展的候选药。然而,2019-nCoV识别ACE2后引起一系列机体损伤,尤其是肺部损伤的机制尚不明确,仍需进行深入研究,从分子基因水平认识2019-nCoV作用于机体后的病理生理改变,有理由相信,COVID-19的诊断及治疗将会出现革命性突破。

参考文献

[1] Chen JL.Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses[J].Microbes Infect,2020,22(2):69-71.
[2] Rampal L,Liew BS.Coronavirus disease (COVID-19) pandemic[J].

Med J Malaysia,2020,75(2):95-97.

[3] Su S,Wong G,Shi W,et al.Epidemiology,genetic recombination,and pathogenesis of Ccoronaviruses[J].Trends Microbiol,2016,24(6):490-502.
[4] Zhang JJ,Dong X,Cao YY,et al.Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. Allergy, 2020,75(7):1730-1741.
[5] Petrosillo N,Viceconte G,Ergonul O,et al.COVID-19,SARS and MERS:are they closely related? [J].Clin Microbiol Infect,2020,26(6):729-734.
[6] Zhu N,Zhang DY,Wang WL,et al.A novel coronavirus from patients with pneumonia in China,2019[J].N Engl J Med,2020,382(8):727-733.
[7] Li CY, Ji F,Wang L,et al.Asymptomatic and human-to-human transmission of SARS-CoV-2 in a 2-family cluster, Xuzhou, China [J]. Emerg Infect Dis,2020,26(7):1626-1628.
[8] Zou LR,Ruan F,Huang MX,et al.SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients [J].N Engl J Med,2020,382(12):1177-1179.
[9] Kim JY,Ko JH,Kim Y,et al.Viral load kinetics of SARS-CoV-2 infection in first two patients in Korea [J].J Korean Med Sci,2020,35(7):e86.
[10] Peiris JSM,Chu CM,Cheng VCC,et al.Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia;a prospective study [J].Lancet,2003,361(9371):1767-1772.
[11] Huh HJ,Ko JH,Kim YE,et al.Importance of specimen type and quality in diagnosing middle east respiratory syndrome [J].Ann Lab Med,2017,37(1):81-83.
[12] de Mello WC.Local renin angiotensin aldosterone systems and cardiovascular diseases [J].Med Clin N Am,2017,101(1):117-127.
[13] Ferrario CM.Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7):an evolving story in cardiovascular regulation [J].Hypertension,2006,47(3):515-521.
[14] Donoghue M,Hsieh F,Baronas E,et al.A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 [J].Circ Res,2000,87(5):E1-E9.
[15] Patel SK,Velkoska E,Freeman M,et al.From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension [J].Front Physiol,2014,5:227.
[16] Santos RA.Angiotensin-(1-7) [J].Hypertension,2014,63(6):1138-1147.
[17] Meng Y,Yu CH,Li W,et al.Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas axis protects against lung fibrosis by inhibiting the MAPK/NF-κB pathway [J].Am J Respir Cell Mol Biol,2014,50(4):723-736.
[18] Solinski HJ,Gudermann T,Breit A.Pharmacology and signaling of MAS-related G protein-coupled receptors [J].Pharmacol Rev,2014,66(3):570-597.
[19] Tian HY.2019-nCoV:new challenges from coronavirus [J].Chin J Prev Med,2020,54(3):235-238.
[20] Kuba K,Imai Y,Rao S,et al.A crucial role of angiotensin converting

- enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8):875-879.
- [21] Chen IY, Chang SC, Wu HY, et al. Upregulation of the chemokine (C-C motif) ligand 2 via a severe acute respiratory syndrome coronavirus spike-ACE2 signaling pathway [J]. *J Virol*, 2010, 84(15):7703-7712.
- [22] Ye RS, Liu ZW. ACE2 exhibits protective effects against LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the LPS-TLR4 pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 113:104350.
- [23] Tian XL, Li C, Huang AL, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):382-385.
- [24] Wrapp D, Wang NS, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483):1260-1263.
- [25] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling— concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3):569-582.
- [26] Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(4):369-375.
- [27] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 [J]. *Circulation*, 2005, 111(20):2605-2610.
- [28] Abe M, Oikawa O, Okada K, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 increases in diabetic nephropathy by angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(1):159-164.
- [29] Ocaranza MP, Godoy I, Jilil JE, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat [J]. *Hypertension*, 2006, 48(4):572-578.
- [30] Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors [J]. *Amino Acids*, 2015, 47(4):693-705.
- [31] 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.
- 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.
- [32] Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [J]. *Science*, 2020, 367(6485):1444-1448.
- [33] Whisenant J, Burgess K. Blocking Coronavirus 19 infection via the SARS-CoV-2 spike protein: initial steps [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(6):1076-1078.
- [34] Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 [J]. *Cell*, 2020, 181(4):894-904, e9.
- [35] Rugale C, Cordaillat M, Mimran A, et al. Prevention and reversal by enalapril of target organ damage in angiotensin II hypertension [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2005, 6(3):154-160.
- 收稿日期:2021-11-24 修回日期:2022-01-01 编辑:石嘉莹

(上接第 839 页)

- [5] Bikos V, Stalika E, Baliakas P, et al. Selection of antigen receptors in splenic marginal-zone lymphoma: further support from the analysis of the immunoglobulin light-chain gene repertoire [J]. *Leukemia*, 2012, 26(12):2567-2569.
- [6] Salido M, Baró C, Oscier D, et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group [J]. *Blood*, 2010, 116(9):1479-1488.
- [7] Else M, Marín-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(3):322-328.
- [8] Ayyappan S, William BM. Marginal zone lymphoma: clinicopathologic variations and approaches to therapy [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(4):33.
- [9] Lenglet J, Traullé C, Mounier N, et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(8):1854-1860.
- [10] Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(1):65-72.
- [11] Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone [J]. *Cancer*, 2006, 107(1):125-135.
- [12] Lumish M, Falchi L, Imber BS, et al. How we treat mature B-cell neoplasms (indolent B-cell lymphomas) [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):5.
- [13] Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use [J]. *Blood*, 2006, 107(12):4643-4649.
- [14] Descatoire M, Wellrs S, Irtan S, et al. Identification of a human splenic marginal zone B cell precursor with NOTCH2-dependent differentiation properties [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5):987-1000.
- [15] Fukushima H, Shimizu K, Watahiki A, et al. NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCF (FBW7)-dependent proteolysis to promote osteoporosis [J]. *Mol Cell*, 2017, 68(4):645-658.
- 收稿日期:2021-10-26 编辑:王娜娜