

新型冠状病毒感染与血管紧张素转换酶抑制剂或 血管紧张素受体拮抗剂治疗, 临床医师需要了解什么?

李勇¹, 李玉明²

1. 复旦大学附属华山医院心内科, 上海 2. 天津泰达心血管病医院心内科
通信作者: 李勇, E-mail: liyong606@126.com

新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染疫情自2019年底在湖北省武汉市爆发, 目前波及全国甚至海外, 引起了全国医学界及民众的严重关注和各国政府和世界卫生组织的高度重视。中国病毒学家率先证实SARS-CoV-2与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)病毒均属冠状病毒, 二者具有较大的同源性^[1-2]。

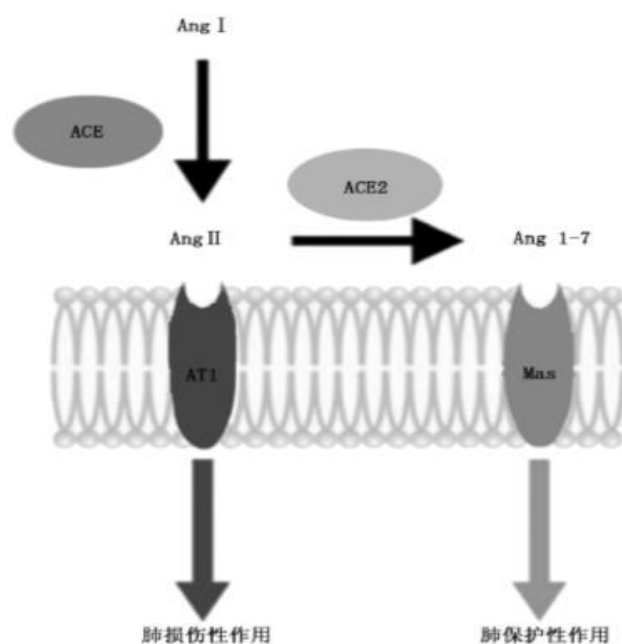
根据既往对SARS病毒研究的结果, 推测SARS-CoV-2感染的发病机制很可能是与SARS病毒相似^[3-4], 已经发表的实验室研究结果提示, SARS病毒感染及其所致的肺损伤与肺组织的血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)2有关^[4-5]。而肾素血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)中ACE及ACE2是体内维持血流动力学稳定和心肾功能正常的至关重要的中心环节。大量循证医学证据表明, 对高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、心力衰竭及慢性肾脏病的患者, ACE抑制剂(ACE inhibitor, ACEI)和(或)血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)是维持血压平稳, 降低心脑血管及肾脏不良事件风险, 提高生活质量, 延长寿命的基础治疗药物^[6-9]。

那么, 在目前SARS-CoV-2感染疫情的环境里, 如何考量ACEI/ARB治疗呢?

1 ACE和ACE2的生理学

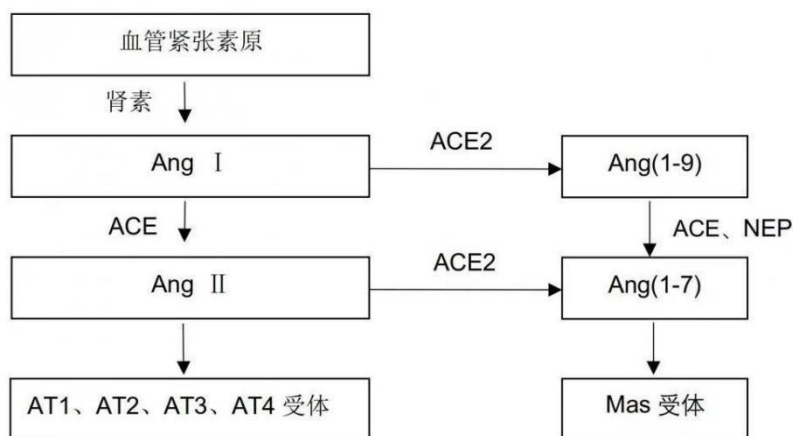
ACE和ACE2在人体内广泛分布, 前者主要存在于肺、肾、心、血管组织; 后者更多存在于消化道、肺、肾、心及血管等部位。严格意义上讲, ACE2并不是ACE的同工酶(isoenzyme), 而只是ACE的一个同源酶(homologue)^[10]。两者在RAS中的作用如图1所示, 肾素将血管紧张素原水解为血管紧张素(angiotensin, Ang) I, 继而被ACE转换为Ang II, Ang II与血管平滑肌细胞膜上的血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁R)结合, 引起一系列包括血管收缩及血管重构等效应。ACE2则能将Ang I水解成为无活性的Ang(1-9)[Ang(1-9)亦可经ACE水解成为Ang(1-7)], 还能将Ang II水解成为Ang(1-7)。ACE2可将Ang II水解成Ang(1-7), Ang(1-7)可作用于Mas受体, 介导舒张血管、抗细胞增生、抗氧化应激, 延缓或逆转血管重构等一系列心血管保护作用。研究表明, ACE2水解Ang II的效率为其水解Ang I效率的400倍。由此可见, 在体内ACE-Ang II-AT₁R轴和ACE2-Ang(1-7)-Mas轴之间相互制衡, 保持机体内环境稳定^[11-13]。

A



B

版权归中华高血压杂志，所有内容请以纸质版为准



注：Ang:血管紧张素；ACE:血管紧张素转换酶；AT1:血管紧张素II 1型；AT2:血管紧张素II 2型；AT3:血管紧张素II 3型；AT4:血管紧张素II 4型；NEP:中性内肽酶。

图1 肾素血管紧张素系统(A)及作用(B) [13]

有研究提示，ACEI治疗下，Ang I堆积，水平升高，作为底物可能上调ACE2表达和活性；ARB治疗后，可导致Ang I和Ang II均升高，因而诱导ACE2表达和活性上调。也有研究提示，ACEI或ARB治疗后，ACE2表达及活性降低^[14-15]。

2 ACE2与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)

实验室研究提示，RAS在COVID-19相关的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 发病的病理生理过程中具有重要的作用^[16]。在禽流感H7N9病毒感染的ARDS患者中，血浆Ang II水平可能是预警预后的一个重要指标。升高的血浆Ang II水平与疾病严重性有关，而且ARDS第2周的Ang II水平可预测疾病预后。在SARS病毒感染和SARS棘突蛋白处理的小鼠体内，肺部ACE2表达明显下降，提示ACE2表达量下降在SARS病毒感染引起的急性肺衰竭/ARDS的病理过程及疾病进展中有重要作用。无论在酸吸入、内毒素或脓毒血症还是H5N1、H7N9诱导的急性肺衰竭/ARDS小鼠模型中，ACE-Ang II-AT₁R轴可促进肺部损伤，而ACE2则显示出对肺功能的保护作用。

近日中国医师和科学家刚刚发表在《中国科学·生命科学》杂志的题为“新型冠状病毒感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究”的临床报告，对SARS-CoV-2感染早期的12例患者进行了前瞻性观察，发现12例患者均进展为肺炎，其中半数加重为ARDS。从患者呼吸道特别是下呼吸道检测到的SARS-CoV-2滴度与肺部疾病的严重程度呈正相关。低白蛋白血症、淋巴细胞计数，淋巴细胞百分比(%), 乳酸脱氢酶活性，中性粒细胞百分比(%)和C反应蛋白的水平与SARS-CoV-2感染后急性肺损伤程度高度相关。年龄、SARS-CoV-2病毒滴度、肺损伤评分和血液生化指标可能是疾病严重程度的预测指标。检测SARS-CoV-2所致肺炎患者和健康对照者的血浆Ang II水平，发现患者的血浆Ang II水平显著高于健康对照者，Ang II水平与病毒滴度和肺损伤程度呈线性相关^[17]。此结果提示SARS-CoV-2感染可能导致患者RAS失衡。

除了冠状病毒直接导致肺组织损伤外，一系列的研究提示，冠状病毒感染后2~4周后，可能引发的严重炎症反应（细胞因子风暴）导致肺组织严重损伤，肺功能恶化急剧加重，导致呼吸窘迫综合征和呼吸-循环衰竭。新近的研究提示ACEI治疗可显著降低冠状病毒感染所致的肺部炎症反应和细胞因子释放^[18]。

在SARS病毒感染的相关研究中发现，通过与肺组织细胞膜上ACE2所具有的Spike糖蛋白基团结合，SARS病毒得以ACE2-SARS病毒融合颗粒细胞内吞的形式进入细胞内。因此，ACE2是SARS病毒感染的必需受体。体外研究显示，ACE2的Spike糖蛋白与其活性密切相关，当Spike蛋白表达减少后，ACE2活性显著降低。因此，SARS病毒感染后导致ACE2表达及其活性降低，可能是SARS病毒所致严重肺衰竭的一种病理生理机制^[19]。

因此，从目前可获得的实验室资料来推测，ACE2表达/活性水平可能与冠状病毒感染风险呈正相关，而与冠状病毒感染后的肺损伤程度呈负相关。

3 ACEI/ARB治疗与ACE2的表达及其活性变化

大量循证医学证据表明，对高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭及慢性肾脏病的患者，使用ACEI和（或）ARB类药物治疗能有效降低血压并维持血压平稳，长期治疗能够显著降低心脑血管及肾脏不良事件风险，提高生活质量，延长患者寿命。多项真实世界研究显示，长期坚持ACEI和（或）ARB治疗的依从性相当大程度上决定着患者的心血管病转归结局和所有原因死亡的风险。因此，所有的心血管病预防和治疗指南均将ACEI和ARB推荐为基础治疗药物，列入高血压、糖尿病以及心血管病、肾脏病患者的临床处理方案。

有一些实验室研究结果提示，ACEI治疗后，体内Ang I水平升高，ACE2水解Ang I生成Ang(1-9)增加，随之被ACE转化为Ang(1-7)，可能有助于心血管及肾脏保护。而ARB治疗后，作为ACE2底物的体内Ang I及Ang II均显著升高，可诱导ACE2

表达及其活性增强,生成Ang(1-7),从而带来显著的心、脑、肾及血管保护作用^[20]。然而,亦有另外的实验室研究显示,ACEI或ARB治疗可能下调ACE2表达,但对其活性变化无明显影响。

4 ACEI/ARB治疗与肺炎

2012年英国医学杂志发表了一篇系统回顾和汇总分析,针对ACEI或ARB治疗与肺炎及肺炎相关死亡率进行了全面评估^[21]。在PubMed数据库、Web of Science数据库及FDA文件库检索,最终37个符合预先设定的纳入标准并且不存在排除标准的临床研究被纳入该系统回顾和汇总分析,其中18个为随机对照试验,11个队列研究,2个巢式病例对照研究和6个病例对照研究。结果显示:与对照组相比,接受ACEI治疗者罹患肺炎的风险降低34%($OR=0.66$, 95% CI 0.55~0.80),亚裔患者的肺炎风险降低57%($OR=0.43$, 95% CI 0.34~0.54),同时接受ACEI治疗者的肺炎相关死亡风险显著降低27%($OR=0.73$, 95% CI 0.58~0.92);合并脑卒中、或心力衰竭、或慢性肾脏病者,接受ACEI治疗者罹患肺炎的风险均显著降低;而接受ARB治疗者的肺炎风险降低不显著($OR=0.95$, 95% CI 0.87~1.05),但肺炎相关死亡率呈明显降低趋势($OR=0.63$, 95% CI 0.40~1.01)。接受ACEI治疗者与接受ARB治疗者相比,罹患肺炎的风险降低31%($OR=0.69$, 95% CI 0.56~0.85),而肺炎相关死亡率的风险差异无统计学意义($OR=1.20$, 95% CI 0.72~2.00)。

2018年发表的一篇回顾性病例分析^[22]探讨了539例确诊的病毒性肺炎患者中,先前接受ACEI治疗者的肺炎风险略高($OR=1.34$, 95% CI 0.74~2.44),但气管插管率或死亡率风险较高($OR=3.02$, 95% CI 1.30~7.01),而住院期间持续接受ACEI治疗者的肺炎风险略低($OR=0.64$, 95% CI 0.34~1.19),气管插管率和(或)死亡率显著较低($OR=0.25$, 95% CI 0.09~0.64)。先前接受ARB治疗者的肺炎风险略高($OR=1.65$, 95% CI 0.63~4.29),但气管插管率和(或)死亡率风险变化不显著($OR=1.12$, 95% CI 0.30~4.10),而住院期间持续接受ARB治疗者的肺炎风险略低($OR=0.48$, 95% CI 0.17~1.37),气管插管率或死亡率风险变化不显著($OR=0.75$, 95% CI 0.16~3.44)。

由此可见,总体上,接受ACEI/ARB治疗后,各种肺炎的风险以及肺炎相关死亡的风险降低,尤其在接受ACEI治疗者中更显著。针对ACEI/ARB治疗与病毒性肺炎的临床研究结果甚少,回顾性研究提示,住院确诊的肺炎患者中,持续接受ACEI治疗者,气管插管和死亡的风险较低。

目前尚无ACEI或ARB对SARS或SARS-CoV-2感染患者肺部损伤影响的临床研究报告。

5 SARS-CoV-2 感染疫情时期的 ACEI 和 ARB 临床应用建议

在细胞水平的实验研究结果提示,ACE2的Spike糖蛋白可能在冠状病毒进入宿主细胞的过程中扮演重要角色。在动物活体实验中,肺组织中ACE2表达及其活性降低可能与严重肺功能损伤有关。

然而,人体RAS中,ACE和ACE2是相互制衡的两个调节关键。研究显示,在临床治疗状态下,ACEI/ARB对ACE2影响相当有限。在人体内,RAS阻断剂与ACE/ACE2的关系尚无比较一致的研究结果。

临床上,接受ACEI/ARB治疗后,总体上各种肺炎的风险以及肺炎相关死亡的风险降低。针对ACEI/ARB治疗与病毒性肺炎的临床研究结果甚少,回顾性研究未见长期使用ACEI/ARB者的病毒感染率或肺炎危险比未用此二类药物者显著

升高。

因此，临床实践中，对已经接受 ACEI/ARB 治疗的患者（高血压、冠心病、心力衰竭、糖尿病或肾病患者），建议如下：

①未感染 SARS-CoV-2 者，继续坚持服用先前有效的 ACEI/ARB；

②SARS-CoV-2 感染者或轻症肺炎：应坚持服用 ACEI/ARB。如果能够耐受，可考虑增加剂量至足量；

③无论是否确认 SARS-CoV-2 感染，如果血压或心血管病症状出现变化，应立即就诊或咨询于心血管病专家，根据医嘱调整相关治疗药物或剂量；

④SARS-CoV-2 所致重症肺炎：呼吸支持、强化抗感染、维持血流动力学稳定。ACEI/ARB 的使用须根据患者情况而定。

⑤坚持以循证医学理念服务患者。病理生理学或药理学实验结果，与临床疾病过程相差甚远，不宜生搬硬套，用来直接指导临床实践。

⑥在 SARS-CoV-2 感染疫情爆发的特殊时期，所有人都可能会有一时的恐惧或紧张情绪。临床医师要特别关注患者的情绪和睡眠状态。如果患者睡眠欠佳或存在焦虑状态，应考虑酌情加用改善睡眠或抗焦虑药物。

参考文献

- [1] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. Nature, 2020.doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3.
- [2] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7.
- [3] Xu XT, Chen P, Wang JF, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. Sci China Life Sci, 2020.doi 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [4] Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J]. Intl J Infectious Dis, 2020, 91:264-266.
- [5] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. Nature, 2003, 426(6965):450-454.
- [6] 王增武, 王文. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)解读[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(3):193-197.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.
- [10] Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase[J]. J Biol Chem, 2000, 275(43):33238-33243.
- [11] Huentelman MJ, Zubcevic J, Prada JAH, et al. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor[J]. Hypertension, 2004, 44(6):903-906.

-
- [12] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function[J]. *Nature*,2002,417(6891):822-828.
- [13] Imai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT₁ receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis[J].*Hypertens Res*, 2009,32(7):533-536.
- [14] Bar A, Olkowicz M, Tyrankiewicz U, et al. Functional and biochemical endothelial profiling in vivo in a murine model of endothelial dysfunction; comparison of effects of 1-methylnicotinamide and angiotensin-converting enzyme inhibitor[J].*Front Pharmacol*,2017,8:183.
- [15] Li Y, Zeng Z, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury by regulating the balance between angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 and inhibiting mitogen-activated protein kinase activation[J].*Shock*,2015,43(4):395-404.
- [16] Habibzadeh P, Stoneman EK. The novel coronavirus:a bird's eye view[J]. *Int J Occup Environ Med*,2020,11(2): 65-71.
- [17] Liu YX, Yang X, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J].*Sci China Life Sci*,2020.doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
- [18] Boskabadi J, Askari VR, Hosseini M, et al. Immunomodulatory properties of captopril, an ACE inhibitor, on LPS-induced lung inflammation and fibrosis as well as oxidative stress[J]. *Inflammopharmacology*,2019, 27(3):639-647.
- [19] Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, et al. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters[J]. *Pharmacol Ther*,2010,128(1):119-128.
- [20] Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7)[J].*Physiol Rev*,2018,98(1):505-553
- [21] Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, et al. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*,2012,345:e4260.
- [22] Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia[J].*Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2018,31(4):419-423.

收稿日期：2020-02-15 责任编辑：刘莉