

血管紧张素转换酶 2: 新型冠状病毒肺炎炎症风暴的“导火索”和“灭火器”

钟久昌

首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心、北京市高血压重点实验室, 北京 100020

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81770253); 国家重大研究计划资助项目 (91849111)

通信作者: 钟久昌, E-mail: jczhong@sina.com

2019 年 12 月一场暴发于中国的肺炎疫情, 引起全球的广泛关注。造成这次疫情的病源, 是后来被世界卫生组织命名的新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV), 该病毒与 2003 年爆发的严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 和 2012 年的中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 的冠状病毒属于同一大类, 目前也更名为 SARS-冠状病毒 2 (SARS-coronavirus 2, SARS-CoV-2) [1-2]。新型冠状病毒肺炎 (新冠肺炎) 患者与 2003 年 SARS 疫情不同, 有些患者早期发病并不十分凶险, 甚至症状轻微, 但后期突然会有一个加速, 患者很快进入一种多脏器功能衰竭的状态, 其原因就是患者体内免疫反应失衡, 可能启动了炎症风暴。

1 血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 是 SARS-CoV-2 进入细胞的门户

此次的 SARS-CoV-2 与“非典”时候的 SARS-冠状病毒 (SARS-coronavirus, SARS-CoV) 同属冠状病毒大家族里的“兄弟姐妹”, 所以这两个“强盗”往往也臭味相投, 喜欢从同

一个地方破门而入。而这个“门”就是细胞受体——ACE2^[1-2]。作为人类血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme, ACE）的第一个同源酶，那么 ACE2 跟肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）关系如何？新冠肺炎炎症风暴下，ACE2 充当什么角色？降压药物如何使用或调整？目前上述问题在心血管学界引发很大争议。

目前研究发现，不论是 SARS-CoV 还是 SARS-CoV-2，都是通过 ACE2 进入宿主细胞的，尤其是 II 型肺泡上皮细胞^[2-4]。病毒的棘突蛋白与 ACE2 接触后，ACE2 的完整分子结构或跨膜区域与病毒一起，通过胞吞作用进入细胞（内化）。在胰蛋白酶或弗林蛋白酶的作用下，病毒上的棘突蛋白进一步被激活，发生膜融合，病毒 RNA 释放入细胞质，完成病毒对细胞的感染^[2,4]。尽管 ACE2 胞外脱落的生理功能尚未完全阐明，但研究提示，其与病毒进入细胞和病毒复制有关。研究显示，细胞 ACE2 的表达量与 SARS-CoV S 蛋白的易感性呈正相关，宿主细胞转染 ACE2 后，病毒的复制能力增加。这些冠状病毒进入人体后，ACE2 水平下降，使得血管紧张素 II（angiotensin II, Ang II）水平升高，RAAS 激活，从而过度激活肺部细胞 Ang II 1 型受体（Ang II type 1 receptor, AT1R）引发和加重肺损伤^[3-5]。曾有学者在感染了 SARS-CoV 的细胞中分离出 Ang II，而且升高程度与肺炎患者体内病毒载量和疾病严重程度呈正相关。除了肺部损伤外，SARS-CoV 感染导致的心肌收缩力的下降以及肾脏损伤可能也与 ACE2 有关^[4-6]。因此 ACE2 起着帮助病毒得以在细胞内复制的“导火索”作用。

2 RAAS 激活相关的炎症风暴与新冠肺炎病情有关

炎症风暴，即细胞因子风暴，是由 SARS-CoV-2 感染等因素引起的免疫系统过度激活，一旦发生可迅速引起单器官或多器官功能衰竭，最终威胁生命。细胞因子风暴在 SARS、MERS 和流行性感冒（流感）中都是导致患者死亡的重要原因，在本次新冠肺炎疫情中，细胞因子风暴也是引起许多危重患者死亡的重要原因。机体中免疫抑制性的调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)和促炎的辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)相互刺激、相互调和，结果是在免疫/炎症反应中形成动态平衡^[4-6]。新冠肺炎患者往往合并高血压（大约 60%）。当免疫系统因 SARS-CoV-2 等因素过度激活时，Th17/Treg 细胞功能或数量失衡将打破这种平衡，如果兼并存在肺损伤和（或）高血压状态下，肺脏、心脏、脉管系统和肾脏中存在大量的 T 细胞和单核/巨噬细胞的浸润及免疫细胞过度活化，后者分

泌大量细胞因子，主要包括白细胞介素（interleukin, IL）-1 β 、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor - α , TNF- α ）、干扰素、趋化因子、黏附分子、集落刺激因子等，突破某个阈值而失控过度放大，最终形成炎症风暴。

在新冠肺炎患者炎症风暴期间，存在炎症免疫细胞因子的异常改变，而 RAAS 的激活和过度兴奋既是炎症风暴的始作俑者，又是持续的驱动力^[4,6]。新冠肺炎状态下 ACE2 下调，激活 RAAS，后者通过促进 Ang II 生成促使大量的免疫细胞和组织液聚集在肺部，会阻塞肺泡与毛细血管间的气体交换，导致急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）。一旦形成炎症细胞因子风暴，免疫系统在杀死病毒的同时，也会杀死大量肺的正常细胞，一定程度上造成肺间质水肿，严重破坏肺的换气功能，在肺部 CT 上表现为大片白色，即通俗意义上“白肺”，患者会呼吸衰竭，直至缺氧死亡。同时，合并高血压时新冠肺炎患者血管内皮细胞、心脏、肾脏、肝脏、消化道等组织器官都可能是新型冠状病毒与免疫细胞的战场，最终导致多器官衰竭，危及生命。

尽管 ACE2 在肺部作用的研究显示不同，但大多研究证实 ACE2/血管紧张素（1-7）[angiotensin (1-7)]/Ang (1-7)/Mas 受体轴发挥肺部保护功效。研究显示，ACE2 能保护 ARDS 小鼠的肺部，而重组人 ACE2 已被证明有利于改善 SARS-CoV、酸吸入和败血症等引起的急性肺损伤^[4,5]。研究发现，与正常野生型（wildtype, WT）对照小鼠相比，ACE2 基因敲除（ACE2 knockout, ACE2KO）小鼠表现出非常严重的 ARDS/急性肺损伤病理，血管通透性增强，肺水肿增加，中性粒细胞积聚，肺功能恶化^[3-4]。ACE2KO 背景上利用血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin receptor blocker, ARB）治疗或进一步将 ACE 基因缺失，可以部分纠正急性肺损伤中 ACE2 单突变小鼠的严重表型，提示 ACE2/ACE 水平平衡是肺损伤/肺保护的关键。有趣的是，重组 ACE2 蛋白治疗可改善 WT 对照小鼠和 ACE2KO 小鼠的急性肺损伤症状和减轻炎症风暴^[3-5]。此外，新近的临床二期研究证实，重组 ACE2 可降低急性肺损伤患者血浆 Ang II 水平，同时促进 Ang（1-7）水平增加。因此，在急性肺损伤中，ACE、Ang II 和 AT1R 作为肺损伤促进因子发挥作用，而 ACE2 则通过促进 Ang（1-7）/Ang II 比值上调对肺损伤有保护作用^[7-9]。因此，通过阻断 RAAS 这一 SARS-CoV-2 感染诱发炎症风暴的关键因素，将可能减轻炎症反应对新冠肺炎患者肺组织和多器官的损伤^[9]。ACE2 相当于天然的 ARB/ ACE 抑制剂（ACE inhibitor, ACEI），降低 ACE2 会使 RAAS 的平衡转移到 ACE/Ang II /AT1R 轴，导致肺损

伤以及炎症风暴进展，而增加的 ACE2 将平衡转移到 Ang(1-7)/MasR 轴，起到一定的抗炎、抗氧化等心肺保护作用^[7-9]。使用 ACEI 或者 ARB 类药物，通过对 Ang II 的抑制作用，可以减轻肺组织的损伤。无论是 ACE2 自身的激活抑或是由于服用 ACEI 或 ARB 类药物后导致的 ACE2 一定程度的上调，有可能产生对抗冠状病毒、甚至 SARS-CoV-2 感染所致肺损伤的抗炎保护作用。因此，ACE2 在冠状病毒感染所致的一系列损伤中可能起着“灭火器”作用。

3 ACE2/ACE 失衡导致 RAAS 激活及高血压靶器官损害

自 1898 年肾素发现以来，RAAS 研究经历了 100 多年历史，其功能庞大且系统非常复杂。RAAS 是调控肺脏和心血管生理功能的重要内分泌系统，其活性表达异常参与 SARS 肺炎、急性肺损伤、高血压、慢性肾脏病及心力衰竭等多种疾病的发生、发展^[4,8-9]。ACE2 和 ACE 的作用不一样，并不是激活 RAAS，反而是这个系统的“刹车”。当血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I) 由 ACE 转换成强效血管收缩剂 Ang II 时，ACE2 可裂解 Ang I，产生 Ang (1-9)，然后可以通过 ACE 或其他肽酶转换为血管扩张肽 Ang (1-7)。另一方面，ACE2 可将 Ang II 水解成 Ang (1-7)，水解 Ang II 的效率大于其水解 Ang I 的效率的 400 倍，说明 ACE2 主要通过水解 Ang II 这一途径生成 Ang (1-7)^[6-8]。Ang (1-7) 通过作用于 Mas 受体，起到舒张血管、抗增生、抗氧化应激的心血管保护作用。在新的 RAAS 中，ACE/Ang II/AT1R 轴和 ACE2/Ang (1-7)/Mas 轴相互制衡，既弥补不足，又防止矫枉过正^[8]。新近的临床试验研究表明^[10]，在高血压合并急性心力衰竭患者或者慢性心力衰竭状态下，体内血浆 ACE2 水平降低，伴有 Ang II 水平上调和 Ang(1-7)水平下调；采用重组人 ACE2 治疗高血压合并心力衰竭患者后血浆中 Ang II 下调，Ang(1-7)水平和 Ang(1-7)/Ang II 比值升高，提示 ACE2 可通过调节 Ang(1-7)/Ang II 代谢平衡在高血压和心肺损伤治疗中有重要的临床应用价值。

4 ACE2 上升，SARS-CoV-2 感染风险是否增加？

目前尚没有这方面的临床和基础研究，而且 ACE2 位于 X 染色体^[4,8]，意味着男性的 ACE2 数量是女性的一半，但实际上无论此次的新冠肺炎还是“非典”时候，男性受感染的风险并未比女性低，说明 ACE2 的量与病毒感染风险并不一定呈正相关，是否受感染关键还是得看冠状病毒吸入量、病毒的致病力以及机体自身的免疫力。所以说维持 RAAS(ACE2/ACE)与 Th17/Treg 免疫平衡，疫情期间增强自身免疫力，适度运动、调节心

情，合理膳食才是硬道理。最新研究发现，新冠肺炎患者血浆 Ang II 水平显著高于健康对照^[1]。此外，新冠肺炎患者的 Ang II 水平与病毒滴度和肺损伤程度高度相关，提示 SARS-CoV-2 感染可能导致患者 RAAS 失衡^[1]。研究者综合前期在 SARS-CoV 和 H5N1 禽流感病毒感染小鼠导致急性肺损伤的动物模型实验结果，提出抑制 RAAS 的 ARB 类药物，尤其是氯沙坦，可推荐用于新冠肺炎患者的治疗。对于新冠肺炎患者，此时炎症风暴这把火如果已经点了，所以这时候的关键是抗炎灭火，应该要发挥 RAAS 阻断剂 ACEI/ARB 或者 ACE2 的“灭火器”作用。

5 新冠肺炎疫情之下，高血压患者是否换药？

新冠肺炎疫情之下，临床制药选药仍须严谨求实，大家都翘首以待一个可以抗击冠状病毒、治疗病患的药物，但科研人员不能因为别人的期待就放弃严谨的治学态度、降低标准，要遵循科学精神，切勿操之过急。从某种意义上说，目前缺乏有效治疗新冠肺炎的药物带来的危机，远没有各种无效的“潜在抗病毒药”扰乱医疗工作的危害大。对于普通的高血压患者，RAAS 阻断剂 ACEI/ARB 是否会增加新冠肺炎的风险，目前还是个未知数。目前临床常用的降压药物如钙拮抗剂、beta 受体阻滞剂、ACEI 和 ARB 都为有效的降压药物，都有保护心血管系统的循证医学证据。在新冠肺炎患者中，目前还没有比较过这些降压药物的相对疗效，也没有哪类药物可能有害的临床研究。因此，服用这些药物能有效控制血压的高血压患者，如果没有发生明显不良反应（除非个别患者服用 ACEI 出现咳嗽影响新冠肺炎临床判断），应该继续按照原方案坚持长期服药。且骤然停药或换药，难免会增加其他风险，导致弊大于利。故还是建议加强家庭自我血压监测，按医嘱在临床医生指导下继续服药，不要随意改变原有治疗方案或擅自停用降压药物。

参考文献

- [1] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS[J]. J Virol,2020. pii: JVI.00127-20. [Epub ahead of print].
- [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: 10.1038/s41586-020-2012-7. [Epub ahead of print]

-
- [3] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. Nature, 2005, 436(7047):112-116.
- [4] 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.
- [5] Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease[J]. Shock, 2016, 46(3):239-248.
- [6] Patel VB, Zhong JC, Grant MB, et al. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure[J]. Circ Res, 2016, 118(8):1313-1326.
- [7] Zhang ZZ, Wang W, Jin HY, et al. Pyr-apelin-13 is a negative regulator of angiotensin II-mediated adverse myocardial remodeling and dysfunction[J]. Hypertension, 2017, 70:1165-1175.
- [8] 钟久昌. 血管紧张素转换酶 2/apelin 信号与高血压靶器官损害[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25 (10): 913-916.
- [9] Tan WSD, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases [J]. Curr Opin Pharmacol, 2018, 40(1): 9-17.
- [10] Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, et al. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(7):805-819.
- [11] 刘映霞, 杨扬, 张聪, 等. 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究 [J]. 中国科学: 生命科学, 2020. (2020-02-12). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.5840.Q.20200212.0801.006.html>.

收稿日期: 2020-02-19 责任编辑: 张刘锋