

## 血管紧张素转换酶 2 和新型冠状病毒肺炎的关系 及降压药物对血管紧张素转换酶 2 的影响

陈硕<sup>1</sup>, 王雨<sup>1</sup>, 胡铭<sup>1</sup>, 鲍如意<sup>1</sup>, 董一飞<sup>1,2</sup>

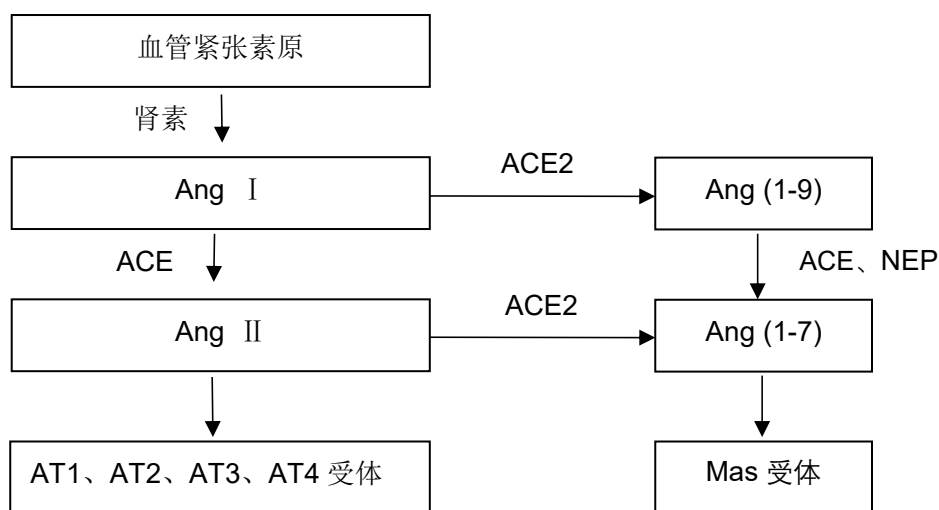
1. 南昌大学第二附属医院心血管内科 江西 南昌 330006; 2. 江西省分子医学重点实验室  
基金项目: 江西省科学技术厅重点研发项目一般项目, 江西省科技厅, 项目编号 201-71BBG70088;  
江西省“5511”科技创新人才项目, 江西省科技厅, 项目编号 20165BCB180-20。  
通信作者: 董一飞, Email: yf\_dong66@126.com;

2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市发现多起病毒性肺炎病例, 目前已确定该病毒性肺炎可人-人感染, 严重影响公共卫生安全, 国际病毒分类委员会将新型冠状病毒命名为“SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)”, 我国国务院联防联控机制将 SARS-CoV-2 感染的肺炎统一称为“新型冠状病毒肺炎”(新冠肺炎)。通过疫情早期确诊的 5 例患者获得的全长 SARS-CoV-2 基因组序列进行分析, 发现其与严重急性呼吸综合征病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-Cov)均属冠状病毒, 全基因组序列相似性为 96%<sup>[1]</sup>。据前期报道, 新冠肺炎死亡病例中 60.9% 合并高血压<sup>[2]</sup>。且最近对全国 31 个省 522 家医院的 1 099 例新冠肺炎患者的数据分析显示, 23.2% 的患者伴有基础疾病, 其中合并高血压的比例最高, 占总人群的 14.9%<sup>[3]</sup>。目前 SARS-CoV-2 的致病机制尚未阐明<sup>[4]</sup>, 但已有初步研究推测该新型病毒很可能是通过与人呼吸道和肺组织中的血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)2 相结合, 继而引发一系列瀑布反应导致肺炎<sup>[5]</sup>。现就 ACE2 与新冠肺炎的关系及常用降压药物对 ACE2 的影响做一综述。

### 1 ACE2 的生物学特性

早期研究显示 ACE2 与 ACE 具有 42% 同源性, 其基因位于 X 染色体(Xp22), 长约 3.4 kb, ACE2 蛋白是一种含锌的羧基金属肽酶, 含有 806 个氨基酸<sup>[6]</sup>。与 ACE 相同, ACE2 也是膜结合型胞外酶。最初认为 ACE2 只分布于心脏、肾脏和睾丸中<sup>[7]</sup>, 但近来发现, ACE2 也表达在肺、肝脏、脾、脑、肠道、胎盘、心脏等许多组织器官中, 且其组织分布具有器官特异性, 主要表达于肾脏、心血管及胃肠道系统, 而在肺脏、中枢神经系统及淋巴组织中表达水平较低<sup>[8-10]</sup>。在肾素血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)中(图 1<sup>[11]</sup>), ACE2 能以血管紧张素(angiotensin, Ang) I 和 Ang II 作为底物, 间接或直接生成七肽 Ang(1-7)。间接途径是由 Ang I 降解成 Ang(1-9), 随后 Ang(1-9) 被 ACE 或中性肽链内切酶(neutral endopeptidase, NEP)裂解生成 Ang(1-7)。而直接途径是以 Ang II 作为底物, 由 ACE2 催化直接生成为 Ang(1-7)。但是直接途径生成 Ang(1-7)的效率远高于间接途径, 并且直接途径不被血管紧张素转换酶抑制剂

(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)类药物所阻断。生成的 Ang(1-7)可进一步与 Mas 受体结合,使血管舒张,对抗 Ang II 收缩血管作用,从而构成 ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴,具有扩张血管、抗炎、抗增殖、保护内皮等作用<sup>[12]</sup>。



注: Ang : 血管紧张素; AT1 受体: 血管紧张素 II 1 型受体; AT2 受体: 血管紧张素 II 2 型受体; AT3 受体: 血管紧张素 II 3 型受体; AT4 受体: 血管紧张素 II 4 型受体; NEP: 中性肽链内切酶; ACE: 血管紧张素转换酶。

图1 肾素血管紧张素系统<sup>[11]</sup>

## 版权归中华高血压杂志, 所有内容请以纸质版为准

### 2 ACE2 与新冠肺炎的关系

#### 2.1 ACE2 可能是 SARS-CoV-2 的细胞受体

SARS-CoV-2 外表面有一个个凸起的蛋白质, 被称为 Spike 蛋白, 既往已有研究显示 ACE2 是 SARS-Cov、NL63 的感染受体<sup>[13]</sup>, ACE2 基因敲除小鼠更能抵抗 SARS-CoV 的感染, ACE2 抑制剂也可以阻碍 SARS-CoV 的复制<sup>[14]</sup>。最近 Xu 等<sup>[15]</sup>研究表明 SARS-CoV-2 的 Spike 蛋白一旦与人气道表面接触, 就会与敏感细胞的表面受体结合, 介导病毒进入靶细胞进一步复制, 并指出 ACE2 可能是该病毒的感染媒介。他们还发现 SARS-CoV-2 与 ACE2 的结合强度虽不及 SARS-CoV 与 ACE2 的结合强度, 但仍远高于病毒感染阈值<sup>[15]</sup>, 但随后 Wrapp 等<sup>[16]</sup>进一步研究却发现 SARS-CoV-2 与人类受体 ACE2 的结合力是 SARS-CoV 的 10~20 倍, 可以解释为何其传播力比 SARS-CoV 强。Zhou 等<sup>[17]</sup>进行的病毒感染性试验中发现 SARS-CoV-2 必须通过 ACE2 才能进入 HeLa 细胞。Wan 等<sup>[18]</sup>也发现 SARS-CoV-2 受体结合基序 (receptor-binding motif, RBM) 中的几个关键残基 (尤其是 Gln493) 与人类 ACE2 存在密切的相互作用。基于上述证据链的一个推论是: ACE2 很可能是 SARS-CoV-2 的细胞受体, 但是否是唯一的细胞受体还有待进一步的研究。

#### 2.2 ACE2 在病毒性肺炎导致的急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 中的作用

许多因素可导致 ALI 和 ARDS, 例如病毒感染 (SARS-CoV、H1N1、H5N1)<sup>[19-20]</sup>, 其中也包括

---

SARS-CoV-2<sup>[3]</sup>。在人肺组织中，RAS 活性，ACE 和 Ang II 水平本身较高，ACE2 活性也相应升高以调节 Ang II / Ang (1-7) 比例的平衡<sup>[21-22]</sup>。高水平的 Ang II 可以增加血管通透性并诱导肺水肿<sup>[23-24]</sup>。近年来，已有证据表明，ACE2 在 ALI 修复中起着关键作用<sup>[25-26]</sup>，当 SARS-CoV 进入人体后，首先与 ACE2 结合，导致该蛋白质降解，ACE2 的数量减少，肺组织受到损伤，产生 ALI<sup>[27]</sup>。研究还发现，SARS-CoV 除了可感染 I 型和 II 型肺泡壁细胞或血管内皮细胞外，也可通过 ACE2 感染肺上皮祖细胞，因此可能会影响 ALI 后肺组织的修复<sup>[28]</sup>。Imai 等<sup>[29]</sup>在吸入酸性气体和诱导败血症模拟 ALI 的动物模型中发现，肺中 ACE2 表达的缺乏可导致肺水肿加重，中性粒细胞浸润以及肺功能进一步恶化。他们同时还观察到，当将重组人 ACE2 蛋白注入小鼠体内时，具有催化活性的 ACE2 蛋白可以减轻野生型小鼠以及 ACE2 基因敲除小鼠的 ALI 症状，而突变、无催化活性的 ACE2 蛋白却无该作用<sup>[29]</sup>，提示功能性 ACE2 可保护肺免受急性损伤。尽管人们普遍认为 ACE2 在 ALI 和 ARDS 中起保护作用，而肺中功能性 ACE2 的缺乏可能是 ALI 和 ARDS 发病的原因之一，但其潜在机制仍不完全清楚。前已述及，Ang II 是 RAS 功能的关键参与者，也是 ACE2 的主要底物。有大量研究旨在剖析 ACE2 参与 ALI 启动和发展的机制，尤其是 ACE2 的酶活性及其底物 Ang II 和其催化产物 Ang(1-7)。Liu 等<sup>[30]</sup>在大鼠 ALI 模型中发现，血浆和肺 Ang II 水平以时间依赖的方式显著增加，且氯沙坦可能通过抑制 Ang II 和 AT1 受体信号传导的活性而具有抗 ALI 的作用。Yang 等<sup>[31]</sup>也证明，肺中 ACE2 的缺乏使 Ang II / AT1 受体通路失活，从而加剧了 H7N9 病毒引起的 ALI。Yu 等<sup>[32]</sup>还报道了 ACE2 可以通过拮抗血管内皮中的血管内皮生长因子 A 降低 ALI 中血管通透性。Liu 等<sup>[33]</sup>的最新研究也发现 SARS-CoV-2 感染患者的血浆 Ang II 水平显著升高，并且与病毒滴度和肺损伤程度线性相关。并提出使用 ACEI 类药物或者 AT1 受体拮抗剂，可能会通过对 Ang II 的抑制作用，减轻肺组织的损伤<sup>[33]</sup>。以上这些研究表明，ACE2 催化功能的减弱影响了肺组织 RAS 的平衡，从而导致炎症和血管通透性增强。同时也提示，ACE2 可以作为 ALI 和 ARDS 的治疗靶点，但是临床研究数据结果并不一致，Khan 等<sup>[34]</sup>发现 ARDS 患者给予具有催化活性的重组 ACE2 可降低 Ang II 水平，虽不会引起低血压，但会加剧呼吸抑制。

### 3 ACE2 与高血压的关系

Crackower 等<sup>[35]</sup>对高血压动物模型的研究表明，盐敏感的 Sabra 高血压大鼠 (SBH/y)、自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 和有脑卒中倾向的 SHR (SHR-sp) 三种高血压大鼠模型肾脏中 ACE2 表达水平均降低。Zhang 等<sup>[36]</sup>发现主动脉缩窄大鼠心肌 ACE2 和 Mas 受体的表达下降。与 Wistar-Kyoto (WKY) 大鼠相比，成年 SHR 肾脏 ACE2 基因及蛋白表达明显下降<sup>[37]</sup>。进一步通过缬沙坦干预，发现高血压诱导的血管重构可能与 ACE2 表达下调有关<sup>[38-41]</sup>。

Soro-Paavonen 等<sup>[42]</sup>发现高血压合并 1 型糖尿病患者的血清 ACE2 活性与收缩压呈正相关。此外有研究通过检测血清中 ACE 和 ACE2 活性，发现高血压患者 ACE2 活性高于健康对照组，这可能是由于组织上结合型 ACE2 脱落增加，释放到循环中的可溶形式的 ACE2 增多，促进组织中 ACE2 量的降低和 Ang II 的积累，从而导致高血压的发生、发展<sup>[43]</sup>。此外，在妊娠高血压患者的人体胎盘组织中人们发现 ACE2 和 ACE 基因表达明显增强，轻中度妊娠高血压患者的胎盘组织中 ACE2 mRNA / ACE mRNA 比值升高，并且高于重度妊娠高血压患者<sup>[44]</sup>。这可能是在妊娠高血压早期阶段，ACE2 mRNA / ACE mRNA 比值升高是一种代偿机制，利于 AngII 的降解和促进 Ang (1-7) 的生成，从而起到改善胎盘功能的作用，随着疾病进一步发展，这种代偿功能会减退或消失，最终加剧妊娠高血压的进展<sup>[44]</sup>。

#### 4 ACE2 在人体肺组织中的表达情况

在正常人肺组织中，ACE2 在 II 型和 I 型肺泡上皮细胞表达<sup>[45-46]</sup>。Zhao 等<sup>[47]</sup>基于公共数据库和单细胞 RNASeq 技术，分析了正常人类肺部 ACE2 RNA 表达谱，结果表明，病毒受体 ACE2 的表达集中在少量的 II 型肺泡细胞中，更为重要的是这些 II 型肺泡细胞不仅表达病毒受体，还高表达其它二十多个与病毒复制和传播密切相关的基因，说明 II 型肺泡细胞很可能是 SARS-CoV-2 的靶细胞。通过对 8 个不同物种的正常肺组织中的 43,134 单细胞 RNA 测序的数据发现，0.64% 的人类肺细胞表达 ACE2，且 80% 以上都集中表达于 II 型肺泡细胞，令人意外的是，唯一一例亚裔（男性）标本的 ACE2 阳性细胞的比例为 2.5%，远高于非洲裔和白种人（仅为 0.47%），提示亚裔可能是 SARS-CoV-2 的易感人群<sup>[47]</sup>。此外，男性表达 ACE2 的细胞比例较女性更高<sup>[47]</sup>，但由于样本量较小（仅为 8 例），有待更大规模的人群数据来进一步验证。II 型肺泡细胞高表达 ACE2 可为未来新冠肺炎防治策略的制定提供参考，如阻断 ACE2 蛋白以及表达 ACE2 的细胞消融治疗等。

#### 5 降压药物对 ACE2 表达水平和（或）活性的影响

一些抗高血压药物已被证明可影响不同物种、组织和细胞中 ACE2 基因表达及 ACE2 的活性（表 1）。

表 1 降压药物对 ACE2 的影响

药物	物种	对细胞/组织 ACE2 表达 或活性影响	研究
<b>AT1 受体拮抗剂</b>			
奥美沙坦	肾素过度表达的雄性小鼠 (Ren-Tg)	心脏 ACE2 mRNA 表达↑	Tanno 等 <sup>[48]</sup>
缬沙坦	肾素-2 转基因大鼠	肾脏 ACE2 mRNA 表达↑	Whaley-Connell 等 <sup>[49]</sup>

缬沙坦	急性心肌梗死大鼠模型	心脏 ACE2 mRNA 的表达→	Burchill 等 <sup>[50]</sup>
坎地沙坦	盐敏感性大鼠	心脏 ACE2 mRNA 表达↑	Takeda 等 <sup>[51]</sup>
替米沙坦	SHR	胸主动脉 ACE2 mRNA 表达↑	Zhong 等 <sup>[52]</sup>
氯沙坦	lewis 鼠	肾皮质 ACE2 活性↑	Ferrario 等 <sup>[53]</sup>
<b>ACEI</b>			
卡托普利	成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠	心脏 ACE2 mRNA 表达↑	Awwad 等 <sup>[54]</sup>
依那普利	急性心肌梗死大鼠模型	心脏 ACE2 mRNA 表达及活性↑	Ocaranza 等 <sup>[55]</sup>
雷米普利	急性心肌梗死大鼠模型	心脏 ACE2 mRNA 的表达→	Burchill 等 <sup>[50]</sup>
赖诺普利	肾素-2 转基因大鼠	心脏、肾皮质 ACE2 mRNA 表达↑	Jessup 等 <sup>[56]</sup>
<b>肾素抑制剂</b>			
阿利吉仑	Sprague-Dawley 大鼠	肾脏 ACE2 mRNA 的表达↓	丁文飞等 <sup>[57]</sup>
<b>醛固酮拮抗剂</b>			
螺内酯	充血性心力衰竭患者	巨噬细胞 ACE2 mRNA 表达及活性↑	Keidar 等 <sup>[58]</sup>
依普利酮	小鼠	巨噬细胞 ACE2 活性↑	Keidar 等 <sup>[58]</sup>
螺内酯	小鼠	心脏 ACE2 活性和 ACE2 mRNA 表达↑	Keidar 等 <sup>[58]</sup>
依普利酮 利尿剂	小鼠	心脏 ACE2 活性↑	Keidar 等 <sup>[58]</sup>
氢氯噻嗪	Wistar-Kyoto 大鼠	心脏 ACE2 活性和 ACE2 mRNA 表达↑	Jessup 等 <sup>[59]</sup>
氢氯噻嗪	SHR	心脏 ACE2 活性→	Jessup 等 <sup>[59]</sup>
<b>钙拮抗剂</b>			
西尼地平 +缬沙坦	SHR	血管 ACE2 mRNA 表达高于单用缬沙坦	Takai 等 <sup>[60]</sup>
<b>β1 肾上腺素受体阻滞药</b>			
阿替洛尔	SHR	胸主动脉 ACE2 mRNA 表达→	Igase 等 <sup>[61]</sup>
<b>血管扩张剂</b>			
肼苯哒嗪	SHR	胸主动脉 ACE2 mRNA 表达→	Igase 等 <sup>[61]</sup>

注：“↑”：上调；“↓”：下调；“→”：无影响。AT1 受体:血管紧张素 II 型受体；mRNA:信使 RNA；SHR: 自发性高血压大鼠；ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂。

需要注意的是：

①ACE2 基因表达和酶活性之间缺乏平行性。动物研究显示，单独应用赖诺普利时，心脏 ACE2 基因转录的增加并未引起 ACE2 活性的相应增加，而单独应用氯沙坦时，心脏 ACE2 mRNA 和心脏 ACE2 活性都增加，进一步应用氯沙坦联合赖诺普利时发现，与单独给予氯沙坦相比，ACE2 活性却未见明显改变，但可消除 ACE2 mRNA 的增加，表明心脏 ACE2 mRNA 表达和 ACE2 活性增加之

版权归中华高血压杂志，所有内容请以纸质版为准



---

间缺乏一致性。该研究还显示 ACEI 治疗可以调控 ACE2 mRNA 生成，但其对 ACE2 活性和基因的表达调节作用可能还涉及更加复杂的信号传导机制<sup>[62]</sup>。

②ACE2 表达水平与病毒攻击是不一致的。在高表达 ACE2 的心脏中并没有分离到 SARS-CoV，这提示病毒感染过程可能还需要其他受体或辅助因子<sup>[47]</sup>。尽管有研究显示，细胞 ACE2 的表达量与 SARS-CoV 病毒 Spike 蛋白的结合力呈正相关，宿主细胞转染 ACE2 后，病毒的复制能力增加<sup>[63]</sup>，仍需要进一步的研究来阐明高血压药物是否会改变人体肺组织中 ACE2 的基因表达和活性，从而影响新冠肺炎的病情转归。

## 6 总结

尽管目前关于 SARS-CoV-2 的发病机制尚未完全阐明，但由于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的高度同源性，有理由认为两种病毒可能共享相似的发病机制，ACE2 在其中扮演着多面手角色，一方面介导了 SARS-CoV-2 感染，另一方面可能发挥对 ALI 和 ARDS 的保护作用；而对于可上调 ACE2 基因表达及活性的降压药物，一方面，可能会对 ALI 和 ARDS 产生保护作用，另一方面，也可能会加速 SARS-CoV-2 复制或增强 SARS-CoV-2 感染细胞的能力。但到目前为止，我们尚不清楚这些可上调 ACE2 基因表达及活性的降压药物对于 SARS-CoV-2 的易感性和患者预后的影响，尚需更多的基础和临床研究证实。因此，对于合并新冠肺炎的高血压患者用 RAS 阻断剂，包括 ACE 抑制剂、ACE2 抑制剂或不用药的建议尚未有共识。新冠肺炎患者的血压管理应个体化，视具体情况而定。

## 参考文献

- [1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020[Online ahead of print].
- [2] 李媛. 新型肺炎 80 例死亡病例，透露了什么关键信息？[OL]. 新京报，2020[2020-1-27]. <http://www.bjnews.com.cn/graphic/2020/01/27/680478.html>.
- [3] Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. medRxiv, 2020[Online ahead of print].
- [4] Habibzadeh P, Stoneman EK. The novel coronavirus: a bird's eye view[J]. Int J Occup Environ Med, 2020, 11(2):65-71.
- [5] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020[Online ahead of print].
- [6] Soler MJ, Barrios C, Oliva R, et al. Pharmacologic modulation of ACE2 expression[J]. Curr Hypertens Rep, 2008, 10(5):410-414.
- [7] 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.
- [8] Xie X, Xudong X, Chen J, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung[J]. Life Sci, 2006, 78(19):2166-2171.

- 
- [9] Valdés G, Neves LA, Anton L, et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies[J]. *Placenta*, 2006, 27(2/3):200-207.
- [10] 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):E1-9.
- [11] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84(10):814-820.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 欧会林, 李兰娟. 肾素血管紧张素系统在新发呼吸系统传染病中的研究进展[J]. *现代实用医学*, 2019, 31(1):1-3.
- [15] Xu X, Chen P, Wang J, 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[Online ahead of print].
- [16] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *bioRxiv*, 2020[Online ahead of print].
- [17] Zhou P, Yang X, Wang XG, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in 3 humans, and its potential bat origin[J]. *bioRxiv*, 2020[Online ahead of print].
- [18] 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[Online ahead of print].
- [19] Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3594.
- [20] Liu X, Yang N, Tang J, et al. Downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 by the neuraminidase protein of influenza A (H1N1) virus[J]. *Virus Res*, 2014, 185:64-71.
- [21] Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(3):271-276.
- [22] Specks U, Martin WJ, Rohrbach MS. Bronchoalveolar lavage fluid angiotensin-converting enzyme in interstitial lung diseases[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141(1):117-123.
- [23] Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited[J]. *J Intern Med*, 2008, 264(3):224-236.
- [24] Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(1):L156-164.
- [25] 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.
- [26] Chen LN, Yang XH, Nissen DH, et al. Dysregulated renin-angiotensin system contributes to acute lung injury caused by hind-limb ischemia-reperfusion in mice[J]. *Shock*, 2013, 40(5):420-429.
- [27] 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.
- [28] Ling TY, Kuo MD, Li CL, et al. Identification of pulmonary Oct-4+ stem/progenitor cells and demonstration of their susceptibility to SARS coronavirus (SARS-CoV) infection in vitro[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(25):9530-9535.
- [29] 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.
- [30] Liu J, Zhang PS, Yu Q, et al. Losartan inhibits conventional dendritic cell maturation and Th1 and Th17 polarization responses: novel mechanisms of preventive effects on lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(2):269-276.
- [31] Yang P, Gu H, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:7027.
- [32] Yu X, Lin Q, Qin X, et al. ACE2 antagonizes VEGFa to reduce vascular permeability during acute lung injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3):1055-1062.
- [33] Liu Y, Yang Y, 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[Online ahead of print].
- [34] Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):234.
- [35] 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.
- [36] Zhang Y, Li B, Wang B, et al. Alteration of cardiac ACE2/Mas expression and cardiac remodelling in rats with aortic constriction[J]. *Chin J Physiol*, 2014, 57(6):335-342.
- [37] Zhong JC, Huang DY, Yang YM, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 by all-trans retinoic acid in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2004, 44(6):907-912.
- [38] 刘冉冉, 孙经武, 刘成霞, 等. 缬沙坦对自发性高血压大鼠肾组织中血管紧张素转化酶 2 的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(06):459-462.
- [39] 孙经武, 刘冉冉, 刘成霞, 等. 缬沙坦对自发性高血压大鼠肾脏和脑组织中血管紧张素转化酶 2 表达的影响[J]. *华西药学杂志*, 2013, 28(4):356-360.
- [40] 孙经武, 房灿, 刘冉冉. 缬沙坦对自发性高血压大鼠血管中血管紧张素转化酶 2 mRNA 表达的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(05):355-358.
- [41] 孙经武, 房灿, 刘成霞, 等. 缬沙坦对自发性高血压大鼠心脏、胸主动脉血管紧张素



- 
- 转换酶 2 表达的影响[J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2012, 6(23):7543-7546.
- [42] Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(2):375-383.
- [43] Úri K, Fagyas M, Mányiné SI, et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) IV: circulating ACE2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e87845.
- [44] 贾春文, 熊勋. 妊娠高血压疾病胎盘组织 ACE2 和 ACE 的表达及其临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2015, 43(1):62-64.
- [45] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *J Pathol*, 2004, 203(2):631-637.
- [46] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47(3):193-199.
- [47] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov[J]. *bioRxiv*, 2020[Online ahead of print].
- [48] Tanno T, Tomita H, Narita I, et al. Olmesartan inhibits cardiac hypertrophy in mice overexpressing renin independently of blood pressure: its beneficial effects on ACE2/Ang(1-7)/Mas axis and NADPH oxidase expression[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(6):503-509.
- [49] Whaley-Connell AT, Chowdhury NA, Hayden MR, et al. Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: role of the renin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291(6):F1308-1314.
- [50] Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, et al. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 123(11):649-658.
- [51] Takeda Y, Zhu A, Yoneda T, et al. Effects of aldosterone and angiotensin II receptor blockade on cardiac angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme 2 expression in Dahl salt-sensitive hypertensive rats[J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(10):1119-1124.
- [52] Zhong JC, Ye JY, Jin HY, et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression[J]. *Regul Pept*, 2011, 166(1/3):90-97.
- [53] Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(5):2189-2196.
- [54] Awwad ZM, El-Ganainy SO, ElMallah AI, et al. Telmisartan and captopril ameliorate pregabalin-induced heart failure in rats[J]. *Toxicology*, 2019, 428:152310.

版权归中华高血压杂志, 所有内容请以纸质版为准

- 
- [55] Ocaranza MP, Godoy I, Jalil 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.
- [56] Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, et al. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(5):H2166-2172.
- [57] 丁文飞, 李雪, 吴蔚桦, 等. 阿利吉仑抑制糖尿病肾病大鼠血管紧张素 II/血管紧张素 1-7(Ang II/Ang1-7)信号途径[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(10):891-895.
- [58] Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, et al. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients[J]. *Circ Res*, 2005, 97(9):946-953.
- [59] Jessup JA, Brosnihan KB, Gallagher PE, et al. Differential effect of low dose thiazides on the renin angiotensin system in genetically hypertensive and normotensive rats[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2008, 2(2):106-115.
- [60] Takai S, Jin D, Aritomi S, et al. Powerful vascular protection by combining cilnidipine with valsartan in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(4):342-348.
- [61] Igase M, Strawn WB, Gallagher PE, et al. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(3):H1013-1019.
- [62] 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.
- [63] Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2013, 503(7477):535-538.

收稿日期: 2020-2-12

责任编辑: 刘莉

版权归中华高血压杂志, 所有内容请以纸质版为准