

编辑部述评栏目

合并高血压的新型冠状病毒肺炎患者无需停用血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂类药物

施仲伟

上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科，上海 200025

最近，网络上出现了几篇有关新型冠状病毒肺炎（新冠肺炎）患者如何进行血压管理的文章。那些文章建议，对轻型普通新冠肺炎合并高血压患者，考虑停用血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI）和血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin receptor blocker, ARB），改用钙拮抗剂；重症新冠肺炎合并高血压患者，应立即停用 ACEI 和 ARB，改用直接肾素抑制剂阿利吉仑。这些建议给成千上万的高血压患者带来了很大困惑，因为目前处在疫情期间，不少患者误以为那些建议是基于 ACEI 和 ARB 的疗效不好或者会增加冠状病毒感染的风险，一些患者甚至因为担心而自行停止了正在服用的降压药物。这种情况对广大高血压患者明显不利，因此，笔者认为有必要澄清几个问题。

1. 重症患者以老年人居多与降压治疗无关

本次疫情爆发初期，新型冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2）感染的患者以老年人居多，但是随着患者数量的增加，现在的认识已经是人群普遍易感。当然，根据现有资料，重症及死亡的新冠肺炎患者大多数仍然是有心血管病（包括高血压）基础的老年人，这种情况与病毒性呼吸道感染的总体临床谱一致，但没有任何证据提示与服用 ACEI、ARB 或其他降压药物有关。也有专家认为，SARS-CoV-2 感染的发病机制及致病强度与肾素血管紧张素系统（renin angiotensin system, RAS）的活性有关，老年人的 RAS 活性较低，因此，被 SARS-CoV-2 攻击后病情往往较重^[1]。

2. 新冠肺炎的发病机制

新冠肺炎是由 2019 年底发现的 SARS-CoV-2 引起。SARS-CoV-2 的基因特征与严重急性呼吸综合征相关的冠状病毒(severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus, SARS-CoV) 很相似，目前对冠状病毒理化特性的认识大多来自对 SARS-CoV 以及中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）的研究。SARS-CoV-2 侵入人体的途径与 SARS-CoV 相同，即通过病毒表面的刺突蛋白与纤毛支气管上皮细胞和肺泡 II 型上皮细胞表面的受体血管紧张素转换酶（angiotensin-converting enzyme, ACE）2 相互结合，随后进入细胞内，引起一系列病理改变，其中非常重要的一项改变是人体的 ACE2 表达明显下调，经典的 RAS 调节途径被激活。

版权归中华高血压杂志，所有内容请以纸质为准

RAS 是最主要的人体功能调节系统之一，能通过两条途径来动态调节和自我纠偏，以保持人体各脏器和系统的正常生理功能。以心血管系统为例，经典的 RAS 调节途径是肾素作用于血管紧张素原生成血管紧张素（angiotensin,Ang）I，Ang I 在 ACE 的作用下生成 Ang II，Ang II 作用于血管紧张素 II 1 型受体（angiotensin type 1 receptor,AT1R）而发挥收缩血管、升血压、促凋亡和促增殖等作用。这一经典调节途径可简化为正向的 ACE-Ang II 轴，其活性过高时会导致心血管损伤。非经典的 RAS 调节途径也称为负向的 ACE2-Ang (1-7)轴，是指 Ang II 在 ACE2 的作用下生成 Ang (1-7)，后者通过 G 蛋白偶联受体 Mas 发挥对抗经典调节途径的作用，包括扩张血管、降低血压和抑制凋亡等，可简单理解为提供心血管保护作用。正常生理情况下，RAS 的正向 ACE-Ang II 轴和负向 ACE2-Ang (1-7)轴的活性水平处于动态平衡状态，从而维持着心血管系统的正常功能。可以看到，ACE2 通过把 Ang II 降解成 Ang (1-7)，降低了 Ang II 水平，进而减弱 Ang II 对 AT1R 的刺激作用。

冠状病毒感染导致 ACE2 水平下调，使 RAS 的正向轴和负向轴的调节失衡，Ang II 水平相对或绝对升高，过度刺激 AT1R，结果是肺部毛细血管通透性增加，随之出现肺水肿、严重肺损伤和急性肺衰竭^[2]。SARS-CoV 通过下调 ACE2 水平激活 RAS 正向轴调节功能、继而引发急性严重肺损伤的这一机制，已经在多种体外实验和动物模型中得到证实^[3-6]。上述机制的初步阐明给防控冠状病毒感染提供了新思路。例如，以阻断冠状病毒与 ACE2 相结合为靶点的 ACE2 抑制剂^[7]和以提升 ACE2 水平为目标的重组人 ACE2 制剂^[8]都曾有过报道，但至今还没有大型临床试验。

3. 新冠肺炎与高血压

新冠肺炎是否会引发高血压或使原有的高血压水平进一步增高，目前没有深入的研究，但不无可能。引起或增高高血压的机制包括患者的焦虑紧张、治疗重点转向抗感染后未能坚持服用降压药物等。临床上应针对引起血压升高的原因进行治疗。需要指出的是，目前的高血压诊断标准，主要适用于非住院的成年人群。住院患者，尤其是老年、急诊和重症患者，一过性血压增高很常见，何种血压水平时需要启动降压治疗并不清楚。故除高血压急症和亚急症外，对于一过性血压轻度增高且无相关症状的住院患者，不需要立即启动或强化降压药物治疗^[9]。根据已经发表的病例报道，在平均年龄为 47.0 岁的 1 099 例新冠肺炎患者中，高血压患者占 14.9%，并不显著高于同龄普通人群^[10]。

4. 高血压患者的降压药物选择

目前临床上广泛使用的五大类降压药物（利尿剂、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂、ACEI 和 ARB）都是有效的降压药物，且都有保护心血管系统的循证医学证据，可根据临床情况单独使用或联合使用。在高血压合并新冠肺炎患者中，目前还没有比较过这五类药物的相对疗效，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，应该继续按照原方案坚持长期服药，并切记降压达标是高血压治疗的硬道理。

5. 疫情期间 ACEI 和 ARB 的使用问题

ACEI 和 ARB 都有确切的降压作用，还有保护心脑血管、改善肾脏功能、减轻左心室肥厚、防治心力衰竭和预防心房颤动等临床效果。现有研究提示，ACEI 如卡托普利或赖诺普利等不影响 ACE2 的活性，也没有任何证据提示 ACEI 或 ARB 会给 SARS-CoV-2 感染或新冠肺炎患者带来特殊的损害。有人可能担心咳嗽问题，其实大可不必。咳嗽是 ACEI 最主要的不良反应，机制是 ACE 被抑制后缓激肽水平增高。服用 ACEI 后如果引起持续或严重咳嗽，当然需要停药；但长期服用 ACEI 治疗的高血压患者，一般没有令其明显不适的咳嗽问题。咳嗽也是各种呼吸道感染的最常见症状，长期服用 ACEI 的患者通常并不需要在呼吸道感染期间停用 ACEI。冠状病毒感染会不会是一种例外，其影响 RAS 活性，会诱发或加重 ACEI 相关的咳嗽吗？从机制上看是不会的。因为冠状病毒感染下调 ACE2 水平，对 ACE 并无影响；而 ACE2 水平的高低不会改变缓激肽水平。因此，在这次疫情期间，ACEI 和 ARB 完全可以继续正常使用。

从理论上来说，冠状病毒与 ACE2 结合后 ACE2 水平下调，导致 RAS 的正、负向调节功能失去平衡，Ang II 水平及活性异常增高。从 SARS-CoV-2 感染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；这些患者的血浆 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^[1]。因此，阻断 RAS 的 ACEI 或 ARB，可能是这种情况下比较合适的降压药物。已经有研究提示，培哚普利和卡托普利等 ACEI 类药物以及氯沙坦和替米沙坦等 ARB 类药物能改善 ACE-Ang II 轴和 ACE2-Ang (1-7) 轴的动态平衡、显著减轻肺部损伤^[12-15]。反之，直接肾素抑制剂阿利吉仑在国内极少应用，降压作用不比 ACEI 或 ARB 更强，且多项临床试验均为阴性结果，提示其缺乏心血管系统的保护作用^[16]。因此，笔者认为停用 ACEI 或 ARB、改用阿利吉仑不是一个好主意！

参考文献

- [1] Wevers BA, van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis[J]. Future Virol, 2010, 5(2):145-161.
- [2] 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.
- [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] Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice[J]. Exp Physiol, 2008, 93(5):543-548.
- [5] 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.
- [6] Qaradakh T, Gadanec LK, McSweeney KR, et al. The potential actions of

- angiotensin-converting enzyme II (ACE2) activator diminazene aceturate (DIZE) in various diseases[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2020[Epub ahead of print]
- [7] Huentelman MJ, Zubcevic J, Prada H, et al. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor[J]. *Hypertension*,2004,44(6):903-906.
- [8] 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.
- [9] Stanistreet B, Nicholas JA, Bisognano JD, et al. An evidence-based review of elevated blood pressure for the inpatient[J]. *Am J Med*,2020, 133(2):165-169.
- [10] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. *Medrxiv*,2020[Epub ahead of print].
- [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, doi: 10.1360/SSV-2020-0037.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Jia H. Pulmonary angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease[J]. *Shock*. 2016 Sep;46(3):239-248.
- [16] 施仲伟. 肾素抑制剂阿利吉仑的临床应用前景不容乐观[J]. *中国处方药*, 2013, 11(1):56-58.

收稿日期：2020-2-14

责任编辑：刘莉

版权归中华高血压杂志, 所有内容请以纸质为准