

新型冠状病毒肺炎与血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类药物治疗的现状与展望

周喆, 丘雨旻, 刘苑雅, 陶军
中山大学附属第一医院高血压血管病科, 广东 广州 510080

通讯作者: 陶军, E-mail: taojungz123@163.com

1 概述

新型冠状病毒肺炎 (novel coronavirus pneumonia, NCP) 是世界卫生组织定义的全球突发公共卫生事件, 目前我国对 NCP 的防控工作正处于关键节点, 而在海外 NCP 仍处于蔓延态势。自疫情爆发以来, 我国确诊病例数逐日上升^[1]; 包括日本、韩国、美国、澳大利亚和一些欧洲国家也有确诊病例报道^[2-5]。随着疫情的进展, 我们对疾病的认识也在加深, 迄今为止我国已经发布了 6 版 NCP 诊疗方案^[6], 世界卫生组织和美国疾病控制与预防中心也分别发布了疾病相关诊疗指南^[7-8]。NCP 是一种以飞沫和密切接触为主要传播途径, 以呼吸系统症状及双肺影像学改变为主要临床表现, 可同时累及多个器官系统的急性传染性疾病, 世界卫生组织将其命名为“2019 冠状病毒疾病 (coronavirus disease 2019, COVID-19)”^[9]。目前最大规模流行病学研究显示, NCP 患者粗病死率为 2.3%, 若合并有心血管病则病死率可升高至 10.5%, 高血压亚组病死率也高达 6.0%^[10]。

研究证实, 血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 是 NCP 发生发展的关键分子靶点, 在疾病的发生发展过程中 ACE2 发挥了关键作用。一方面 ACE2 介导了病毒颗粒与人体细胞的融合, 触发了 NCP 的发生, 起到了“导火线”的作用, 但另一方面 ACE2 也具有一定的抗炎效应, 在 NCP 的发展及恶化阶段有可能发挥了“灭火器”的作用。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 converting enzyme receptor inhibitor, ARB) 是临床常用的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAS) 阻断剂, 能够上调 ACE2 表达水平, 从理论上讲, ACEI/ARB 可导致人类 NCP 易感性与发病率的增加, 也有可能提高 NCP 临床治愈率, 减少死亡率。因此, 也引发了 NCP 患者是否应当继续使用 ACEI/ARB 进行治疗, 以及 ACEI/ARB 是否会影 响病情发展、增加高血压或其他心血管病人群易感性的担忧。本文结合国内外相关文献, 针对 ACEI/ARB 在 NCP 发生发展中的“双重作用”进行综述, 希望在当前疫情下对 NCP 患者合理应用 ACEI/ARB 类药物提供思路与参考。

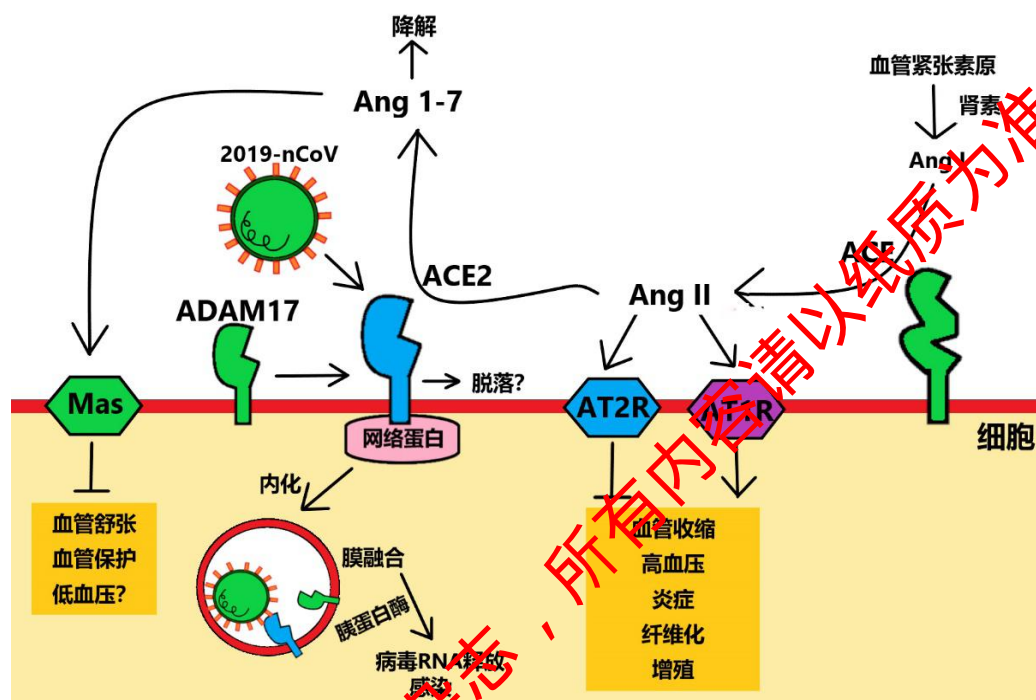
2 ACE2 介导了 2019-新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 的感染

ACE2 于 2000 年被发现, 是一个由 805 个氨基酸构成的 I 型跨膜蛋白质。作为血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 的同系物, 由位于 X 染色体的基因 Xp22.2 负责编码, 广泛分布于人体各组织细胞表面^[11-12]。ACE2 与 ACE 均为 RAS 的重要组成部分, 均具有羧肽酶活性。ACE 可水解血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I) 生成血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II), Ang II 主要与血管收缩、醛固酮分泌以及病理条件下的血管结构重塑有关, 主要受体为血管紧张素 1 型受体 (angiotensin type 1 receptor, AT₁R)。而 ACE2 则水解 Ang I 生成血管紧张素 1-9 (angiotensin 1-9, Ang 1-9), 后者可通过 ACE2 依赖或非依赖的途径转化为血管紧张素 1-7 (angiotensin 1-7, Ang 1-7), 可作用于 Mas 受体发挥舒张血管、抗炎、抗纤维化、抑制血管平滑肌增殖的作用^[11,13]。由此可见, ACE2 对 ACE 有一定拮抗作用, 两者共同保持着血管功能和结构的平衡。

2019-nCoV 是一种来源于蝙蝠的单链 RNA 病毒, 属β冠状病毒属, 中间宿主或感染者是其传染源。目前已经证实 2019-nCoV 主要通过飞沫途径进行传播, 其传染性较强^[14]。分子水平的分析表明 2019-nCoV 表面存在与严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 相似的棘突样受体结合糖蛋白 (spike glycoprotein), 也就是所谓的 S 蛋白质。由于 S 蛋白与 ACE2 胞外段催化结构域的接触可触发 SARS-CoV 与宿主细胞的融合^[15], 因此, 这一发现提示 ACE2 也有可能是 2019-nCoV 的受体。体外试验也表明, 2019-nCoV 能通过 S 蛋白结构域上的某些氨基酸残基, 尤其是 Gln493 与人类细胞表面的 ACE2 结合介导感染^[16], 蛋白质同源建模分析的结果进一步支持了这一假设^[14]。利用表面等离子共振技术进行的研究则表明

2019-nCoV 与 ACE2 之间的亲和力比 SARS 高 20~30 倍^[17]。因此，目前普遍认为 2019-nCoV 是通过肺泡上皮细胞表面表达的 ACE2 侵入人体。最新研究则发现 ACE2 几乎参与了病毒生命周期的所有活动^[18]。

除此之外，ACE2 也表达于小肠上皮细胞、参与了肠道内氨基酸的吸收，由于近期在 NCP 患者粪便中分离出了 2019-nCoV，因此不能排除存在粪-口传播途径的可能^[19-20]。这也能部分解释为何某些患者不以呼吸系统症状为主要临床表现。ACE2 的生理学功能及其在 2019-nCoV 感染中发挥的作用如图 1 所示。



注：NCP：新型冠状病毒肺炎；Ang I：血管紧张素 I；Ang II：血管紧张素 II；Ang 1-7：血管紧张素 1-7；ACE：血管紧张素转换酶；ACE2：血管紧张素转换酶 2；AT₁R：血管紧张素 II 1 型受体；AT₂R：血管紧张素 II 2 型受体；2019-nCoV：2019-新型冠状病毒。ACE 可水解 Ang I 生成 Ang II，Ang II 与 AT₁R 及 AT₂R 结合，可产生血管收缩、炎症、纤维化、增殖等作用。而 ACE2 可通过 ACE2 依赖或非依赖的途径将 Ang II 转化为 Ang 1-7，作用于 Mas 受体发挥舒张血管、抗细胞增生、抗氧化应激等作用。

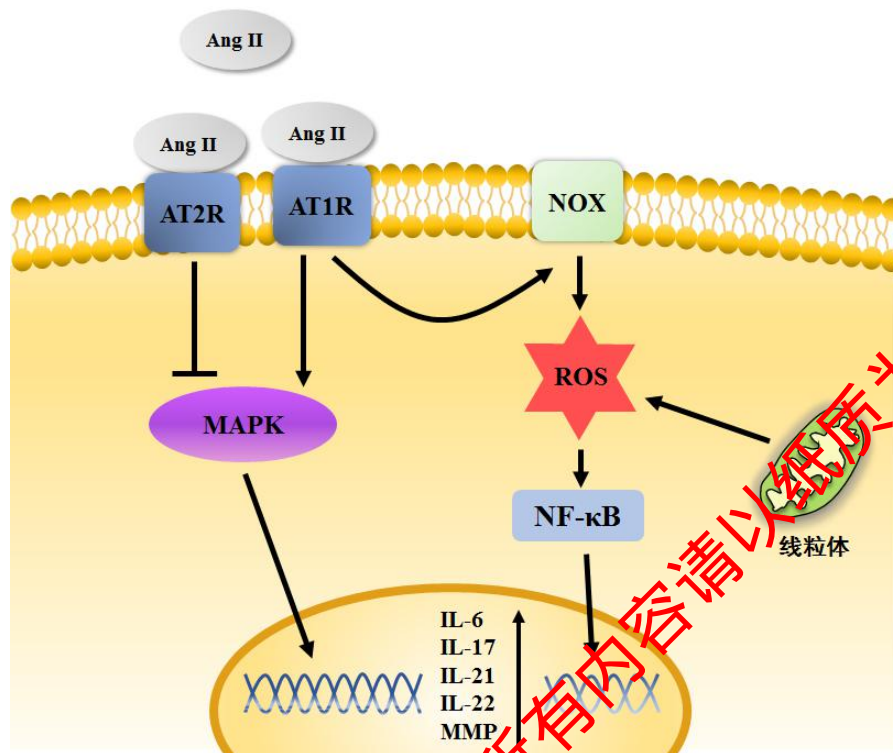
图 1 ACE2 在新型冠状病毒肺炎中的作用

3 ACE2 与 NCP 发展之间的关系

NCP 最常见的并发症是急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）或急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory injury, ARI）^[21]。微创病理学检查发现死者的双侧肺部出现典型的肺泡上皮及毛细血管损伤、伴有肺泡内纤维素性渗出和透明膜形成^[22]。既往动物实验已经发现，ARDS/ARI 中肺泡上皮细胞 ACE 表达增加，导致 Ang II 生成增加及其 1a 型受体（angiotensin II type 1a receptor, AT_{1a}）过度活化，这些改变促进了局部炎症反应并导致了严重的组织损伤；而 ACE2 具有保护作用，外源性补充 ACE2 能够显著改善实验动物的肺部炎症并减少组织损伤，敲除 ACE2 则可加剧肺部炎症反应、加重肺水肿^[23]。

利用与 2019-nCoV 具有较高同源性的 SARS-CoV 进行研究，发现病毒感染后肺泡上皮细胞 ACE2 水平明显降低，而 ACE 水平不受影响^[24]，这可能与病毒本身生命活动对 ACE2 的依赖有关，换言之，病毒“挟持”了 ACE2。肺泡上皮细胞 ACE2 的减少使得 ACE 活性相对增强，Ang II 合成增加、AT_{1a} 受体过度激活，可通过细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH）氧化酶（NADPH oxidase, NOX）的作用，激活细胞内核转录因子 κB（nuclear factor-κB, NFκB）进一步导致炎症反应，同时产生大量氧自由基导致氧化应激损伤^[13,25]，

NFκB 能够直接抑制 ACE mRNA 的转录、进一步减少了 ACE2 的表达^[26]，形成恶性循环，具体如图 2 所示。



注：Ang II：血管紧张素 II；AT₁R：血管紧张素 II 1 型受体；AT₂R：血管紧张素 II 2 型受体；NOX：NADPH 氧化酶；ROS：活性氧簇；MAPK：丝裂原活化的蛋白激酶；NF-κB：核转录因子 κB；IL-6：白细胞介素 6；IL-17：白细胞介素 17；IL-21：白细胞介素 21；IL-22：白细胞介素 22；MMP：基质金属蛋白酶。Ang II 使 AT₁R 受体过度激活，通过细胞内 NADPH 氧化酶的作用激活细胞内 NFκB 进一步导致炎症反应，同时产生大量氧自由基导致氧化应激损伤，NFκB 能够直接抑制 ACE mRNA 的转录、进一步减少了 ACE2 的表达，形成恶性循环。

图 2 ACE2 引起的炎症反应

病理学研究发现 NCP 患者存在严重免疫功能紊乱，主要表现外周血淋巴细胞数量的减少，但 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性显著增强；具有高度促炎活性的 CCR4⁺CCR6⁺Th17 细胞数量也有显著增加^[22]。后者可分泌包括白细胞介素（interleukin, IL）-17、IL-17F、IL-21、IL-22 在内的多种细胞因子，其中 IL-17 受到的关注最多。既往研究表明 IL-17 不仅可以直接增加肺泡上皮/肺毛细血管内皮细胞通透性，加重肺水肿^[27]；也能促进 NFκB 与丝裂原活化的蛋白激酶（mitogen activated protein kinase, MAPK）途径的激活，进一步导致炎症反应的扩大化和“炎症风暴”的形成^[28-29]；而外源性补充 ACE2 可以通过对 STAT3 相关通路的抑制降低 IL-17 活性，发挥保护作用^[30]。

既往研究也发现蛋白酶 ADAM17 能够切割 ACE2 具有羧肽酶活性的胞外段（如图 1 所示），将其释放到外周环境中，这也可能导致肺泡上皮细胞 ACE2 表达减少。曾有报道称外周血 ACE2 水平与心力衰竭、肾脏病患者的病情严重程度相关^[31-32]，而在慢性肾脏病患者中进行的研究则发现，循环中 ACE2 的水平能够独立预测斑块病变^[33]。使用 ADAM17 抑制剂能够在体外抑制 SARS-CoV 复制^[34]，但尚不清楚 ACE2 是否参与了这一过程。

4 ACEI/ARB 类药物对 NCP 的影响

综上所述，ACE2 是 2019-nCoV 病毒感染的“导火索”，正是依赖 ACE2 的穿针引线病毒才得以与人体细胞融合、感染机体；但在 NCP 发生发展、恶化的过程中 ACE2 又能起到限制炎症反应的作用，发挥“灭火器”的功能。然而，感染后细胞表面 ACE2 表达减少，破坏了 ACE/ACE2 平衡并促进病情的恶化。因此，对于 NCP 患者而言抑制 ACE 活性、增加 ACE2 表达可能是一种有效的辅助治疗措施。

尽管结论并不一致，但有证据表明 ACEI/ARB 类药物可以显著增加大鼠心肌细胞内 ACE2 mRNA 表达水平、增加 ACE2 活性^[35-36]。基于上述研究结果，有学者担心 ACEI/ARB 类药物可能增加疾病易感性；也有学者提出在病情允许的条件下使用 ACEI/ARB 或许能改善 NCP 患者的预后。但尚无临床证据支持上述观点，下文就不同类型 NCP 患者中 ACEI/ARB 类药物应用及相关证据作一简述。

4.1 轻/中症

NCP 多数患者在感染后均表现为轻/中症 NCP，临床表现与一般间质性肺炎近似^[6,10]。既往一项纳入了 21 440 例肺炎患者的荟萃分析结果表明与安慰剂相比，同时使用 ACEI 可使肺炎患者死亡风险减少 27%，且这一效应在亚裔人群和脑卒中后患者中尤为显著^[37]。虽然还存在较多争议，但近期研究发现 ARB 在这一方面并不劣于 ACEI^[38]。有学者提出这一现象可能与药物相关的干咳刺激有关，干咳后机体反射性吞咽动作增加，从而减少了吸入性肺炎的风险^[39]。这能解释副作用发生较多的亚裔人群和误吸风险增加的患者为何获益最多，但缺乏进一步证据支持。目前临床证据尚不充分，但由于整体安全性良好，建议在有适应证的患者中继续使用 ACEI/ARB 类药物进行治疗。

4.2 重症/危重症

NCP 部分患者在发展为重症/危重症 NCP 后如果血压不能维持，则不应使用包括 ACEI/ARB 在内的任何降压药物，此时应当严格根据相关指南并结合患者自身病情进行治疗。对于本身血压足以维持机体灌注且不存在其他禁忌证的患者，即便是确诊为 ARDS/ARI，由于缺乏临床研究证据支持也不应以减少 ARDS/ARI 相关的肺损伤为目的使用 ACEI/ARB 类药物。

4.3 合并高血压患者

与全人群相比，合并有高血压的 NCP 患者死亡率增加 2~3 倍^[10]。这可能与这类患者年龄更大、基础情况较差相关。既往研究结果表明在高血压小鼠肾脏内 ACE2 蛋白表达下调^[40]，目前尚不清楚这一现象是否存在组织特异性，也不清楚这一现象是否与高血压患者的高病死率相关。由于 ACEI/ARB 类药物能增加 ACE2 表达且安全性良好，因此，除非存在药物相关禁忌证，否则不建议在合并高血压的 NCP 患者中停用已经使用的 ACEI/ARB 类药物。对于尚未开始使用 ACEI/ARB 类药物的 NCP 患者，如果有适应证可以考虑使用这类药物。

4.4 合并糖尿病患者

出于减少蛋白尿的目的，部分糖尿病患者可能会使用 ACEI/ARB 类药物进行治疗。流行病学研究显示糖尿病患者的病死率比全人群高 3 倍以上^[10]，这也可能与高龄和较差的基础情况相关。动物实验同样表明糖尿病小鼠肾脏内 ACE2 蛋白表达减少^[41]，但仍缺乏临床证据支持糖尿病患者的病死率与这一现象之间的联系。因此，这类患者中 ACEI/ARB 类药物的使用可以参考合并高血压的患者。

4.5 高龄患者

在所有亚组中年龄 ≥ 70 岁的患者病死率最高，达到了 14.8%^[10]。这类患者通常合并多种慢性疾病，也常常发生药物相关不良反应。由于目前尚无证据表明 ACE2 表达水平与年龄之间存在明确关系，因此，建议在使用 ACEI/ARB 类药物之前详细了解患者病史，根据相关指南推荐意见及患者自身情况进行治疗。

4.6 合并心血管病患者

在所有亚组中，合并心血管病患者的病死率仅次于重症 NCP 和年龄 ≥ 80 岁的患者^[10]。由于目前有报道称 NCP 可导致急性心肌损伤，并有可能掩盖急性心肌梗死相关症状。因此，建议在有适应证的条件下使用包括 ACEI/ARB 在内的药物进行治疗，以避免病情恶化^[42]。对于发生心血管事件的患者，应当在做好隔离措施的前提下按照最新发布的指南推荐意见进行治疗^[43]。

5 非感染者的用药

在健康人群中进行的研究表明 ACE2 蛋白在肺内主要分布于 2 型肺泡上皮表面，男性的表达显著高于女性^[18]。但近期流行病学研究表明男性并非 2019-nCoV 的易感因素，也没有充分证据支持高血压或其他心血管病患者是 2019-nCoV 的易感人群^[10]。尽管 ACEI/ARB 治疗可能会导致 ACE2 表达增加，但由于目前没有证据表明这一现象与疾病易感性相关。因此，除非有其他需求，否则不建议在有适应证且目前正在使用 ACEI/ARB 类药物治疗的患者调整治疗方案。

6 其他药物对 ACE2 表达的影响及临床意义

盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 也能增加 ACE2 mRNA 的转录, 这一效应可能与其对 RAS 和炎症反应的抑制有关^[44]。但由于缺乏更多证据, 目前还不能以治疗原发病为目的使用 MRA。同时由于存在“重症相关肾上腺皮质功能不全”的风险, 应当谨慎地在重症患者中评估 MRA 治疗的必要性。除此之外, 尚不清楚临床上其他类型的药物是否会影 响 ACE2 的表达水平。因此, 对于使用 ACEI/ARB 以外降压药物的患者而言, 除非有其他适应证 或禁忌证, 否则不建议调整治疗方案。

7 关于 ACEI 对缓激肽降解和肺炎相关死亡率的影响

ACEI 能够通过对缓激肽酶活性的抑制增加人体缓激肽水平, 由于既往有动物实验发现缓 激肽可能促进病毒感染后肺部炎症病变^[45], 因此, 有学者认为不应当在 NCP 患者中使用这类 药物。然而目前荟萃分析已经表明 ACEI 可显著减少肺炎相关死亡风险^[37], 针对病毒性肺炎患 者的回顾性分析也并未发现 ACEI 治疗与气管插管及院内死亡风险增加有关^[46]。由于没有临床 证据支持, 不建议以避免缓激肽增加相关的炎症反应为目的停止 ACEI 治疗。

此外, 也有回顾性研究发现只有脂溶性 ACEI 与肺炎患者病死率减少相关, 而水溶性 ACEI 与肺炎患者病死率无显著关联^[47]。从机制上来说脂溶性 ACEI 在药代动力学方面更有优 势, 但由于缺乏相关的前瞻性研究, 因此, 除非有其他需求, 也不建议任何正在使用 ACEI 药 物治疗的患者改变当前治疗方案。

8 展望

NCP 是全球公共卫生领域的重大挑战, 目前尚未完全明了其流行病学特征、病毒的致病力及 感染后生物学效应, 而且疾病发生后的相关病理生理学改变仍有待深入研究, 临床上更缺乏特异 性治疗手段。由于 ACE2 在疾病发生发展过程有可能发挥“双重作用”, 部分学者质疑 ACEI/ARB 类药物通过上调 ACE2 表达水平从而增加了人体对 2019-nCoV 的易感性或对患者预后产生影响。 本文通过对国内外相关文献的调研, 认为当前尚无充分证据支持 ACEI/ARB 类药物、ACE2 和 NCP 患者三者交互影响增加疾病易感性和减少患者死亡风险, 因此需要慎重考量调整 ACEI/ARB 类药物在 NCP 患者的临床应用。

可以肯定的是, ACE2 是 NCP 发生发展的关键分子靶点, ACEI/ARB 与疾病之间的关系亟待深 入研究: ①建议开展回顾性研究, 分析各亚组患者中 ACEI/ARB 类药物应用的具体情况及其与疾 病演变的关系; ②通过尸体解剖测定患者局部 II 型肺泡上皮细胞 ACE2 及炎症因子水平, 通过分子 生物学、基因组学、蛋白组学、单细胞测序等多学科交叉技术, 进一步研究 ACE2 与 2019-nCoV 之间的关系; ③模拟 NCP 疾病状态, 构建相关疾病动物模型, 通过在体实验解析 NCP 病理生理学 过程, 阐明对 2019-nCoV 的致病力和生物学效应及其与 ACEI/ARB 药物之间的关系; ④通过体外 实验进行分子机制研究, 筛选 NCP 临床有效药物治疗方案。总之, 只有解决了这些难题及开展相 关研究, 才能明确 ACEI/ARB 类药物对 NCP 的影响, 为临床合理应用 RAS 阻断剂提供实验基础和 临床依据, 从而最终打赢防治 NCP 的阻击战、主动战、总体战。

参考文献

- [1] Chinese Center for Disease Control and Prevention. Distribution of novel coronavirus pneumonia[DB/OL]. <http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>(Access on February 21, 2020).
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. First travel-related case of 2019 novel coronavirus detected in United States[DB/OL]. **January 21, 2020** <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html> (Accessed on January 21, 2020).
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in the US [DB/OL]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html> (Accessed on February 10, 2020).
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of 2019-nCov cases[DB/OL]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (Accessed on January 28, 2020).
- [5] World Health Organization. WHO Disease outbreak news: Novel Coronavirus – Republic of Korea (ex-China) [DB/OL]. **January 21, 2020**. <https://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-republic-of-korea-ex-china/en/> (Accessed on January 21, 2020).

- [6] 国家卫生健康委办公厅[DB/OL]. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版 修正版). 2020.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals[DB/OL]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>(Accessed on February 14, 2020).
- [8] World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance[DB/OL]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020).
- [9] World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020[DB/OL]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. (Accessed on February 12, 2020).
- [10] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(2): 145-151.
- [11] 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(7): 33238-33243.
- [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] Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations[J]. Circ Res,2015,116(6):960-975.
- [14] 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.
- [15] Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase[J]. J Biol Chem,2002, 277(17): 14838-14843.
- [16] 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.
- [17] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation[DB/OL]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.944462v1>, 2020.
- [18] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[DB/OL]. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>, 2020.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020[DB/OL].<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (Accessed on February 14, 2020).
- [20] Hamming I, Timen 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.
- [21] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet,2020,395(10223): 507-513.
- [22] Xu F, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Resp Med, 2020.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Zhao QD, Viswanadhapalli S, Williams P, et al. NADPH oxidase 4 induces cardiac fibrosis and hypertrophy through activating Akt/mTOR and NFkappaB signaling pathways[J]. Circulation,2015, 131(7):643-655.
- [26] 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.
- [27] Li JT, Melton AC, Su G, et al. Unexpected Role for Adaptive alphaTh17 Cells in Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. J Immunol, 2015,195(1): 87-95.

- [28] Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming[J]. Nat Rev Immunol,2008,8(5): 337-348.
- [29] Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2010,21(6): 413-423.
- [30] Sodhi CP, Nguyen J, Yamaguchi Y, et al. A dynamic variation of pulmonary ACE2 is required to modulate neutrophilic inflammation in response to pseudomonas aeruginosa lung infection in mice[J]. J Immunol,2019,203(11):3000-3012.
- [31] Epelman S, Tang WH, Chen SY, et al. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. J Am Coll Cardiol,2008,52(9):750-754.
- [32] Shao Z, Schuster A, Borowski AG, et al. Soluble angiotensin converting enzyme 2 levels in chronic heart failure is associated with decreased exercise capacity and increased oxidative stress-mediated endothelial dysfunction[J]. Transl Res,2019,212:80-88.
- [33] Anguiano L, Riera M, Pascual J, et al. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease[J]. Nephrol Dial Transplant,2015,30(7):1176-1185.
- [34] Glowacka I, Bertram S, Herzog P, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63[J]. J Virol, 2010,84(9):1198-1205.
- [35] Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors[J]. Hypertension,2004,43(5):970-976.
- [36] 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.
- [37] Caldeira D, Alarcao 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.
- [38] Chang CH, Lin JW, Ruan SY, et al. Comparing individual angiotensin-converting enzyme inhibitors with losartan in the risk of hospitalization for pneumonia and related mortality: a nationwide cohort study[J]. J Hypertens,2015,33(3):634-42;discussion 642-645.
- [39] Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. ACE inhibitors and symptomless dysphagia[J]. Lancet,1998,352(9122):115-116.
- [40] Camargo SM, Singer D, Makrides V, et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with barton mutations[J]. Gastroenterology,2009,136(3):872-882.
- [41] Tikellis C, Johnston CL, Forbes JM, et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy[J]. Hypertension,2003,41(3):392-397.
- [42] American College of Cardiology. Cardiac Implications of Novel Wuhan Coronavirus (COVID-19) [DB/OL]. <https://www.acc.org/>, 2020.
- [43] 卜军, 陈茂, 程晓曙, 等. 新型冠状病毒肺炎防控形势下急性心肌梗死诊治流程和路径中国专家共识(第1版) [J]. 南方医科大学学报, 2020:1-5.
- [44] 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.
- [45] Broadley KJ, Blair AE, Kidd EJ, et al. Bradykinin-induced lung inflammation and bronchoconstriction: role in parainfluenza-3 virus-induced inflammation and airway hyperreactivity[J]. J Pharmacol Exp Ther,2010,335(3):681-692.
- [46] Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia[J]. Baylor University Medical Center Proceedings,31(4):419-423.
- [47] Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, et al. Association of hydrophilic versus lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor use on pneumonia-related mortality[J]. Am J Med Sci,2008,336(6):462-466.

收稿日期: 2020-02-22 责任编辑: 陈小明