

从机制谈 ACE/ACE2、RAS 抑制剂与 COVID-19 的关系

唐欣颖¹, 匡泽民²

(1. 南华大学附属郴州市第一人民医院心血管内科, 湖南省郴州市 423000; 2. 首都医科大学
附属北京安贞医院高血压科, 北京市 100029)

[关键词] COVID-19; 血管紧张素转换酶 2; 心血管疾病; 高血压; RAS 抑制剂

[摘要] 2019 冠状病毒病(COVID-19)的发现与蔓延引起社会各界广泛关注,医学界关于血管紧张素转换酶(ACE)/ACE2、肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂与 COVID-19 之间的关系众说纷纭。ACE 和 ACE2 结构相似但作用相反,体内正向 ACE-Ang II-AT1R 轴和负向 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴相互制衡,维持血压及内环境的稳定。多项基础研究显示,不同 RAS 抑制剂对 ACE2 的影响不一致,尚不能明确 ACE2 与 COVID-19 的因果关系,也未发现使用 RAS 抑制剂有加重 COVID-19 的临床证据。ACE2 影响 COVID-19 病情的考量,基本来自于 RAS 理论推导和 SARS 基础研究的结果推论。合并 COVID-19 的心血管疾病患者使用 RAS 抑制剂应结合临床实践情况并权衡利弊,不能在当前模棱两可形势下就随意停用循证医学证据充分的 RAS 抑制剂。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between ACE/ACE2, RAS inhibitors and COVID-19 from the mechanism

TANG Xinying¹, KUANG Zemin²

(1. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Chenzhou, University of South China, Chenzhou, Hunan 423000, China; 2. Department of Hypertension, Beijing Anzhen Hospital of Capital Medical University, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] COVID-19; angiotension converting enzyme 2; cardiovascular disease; hypertension; RAS inhibitors

[ABSTRACT] Since the discovery and spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19), it has aroused widespread concern from all walks of life. There are different opinions on the relationship among angiotension converting enzyme (ACE)/ACE2, renin-angiotension system (RAS) inhibitors and COVID-19 in medical circles. ACE and ACE2 are similar in structure but have opposite effects. The positive ACE-Ang II-AT1R axis and the negative ACE2-Ang(1-7)-Mas axis in vivo check and balance each other to maintain the stability of blood pressure and internal environment. A number of basic studies have shown that different RAS inhibitors have inconsistent effects on ACE2. The causal relationship between ACE2 and COVID-19 has not been clarified, and no clinical evidence has been found that the use of RAS inhibitors aggravates COVID-19. The consideration of ACE2 influencing COVID-19 is basically derived from the theoretical derivation of RAS and the inference of the basic research results of SARS. Whether cardiovascular disease patients with COVID-19 use RAS inhibitors should be combined with clinical practice and weighing the pros and cons. Evidence-based RAS inhibitors cannot be arbitrarily discontinued in the current ambiguous situation.

2019 冠状病毒病 (coronavirus disease 2019, COVID-19), 又称为新型冠状病毒肺炎, 是由严重急

[收稿日期] 2020-03-09

[修回日期] 2020-03-25

[基金项目] 中国中青年临床研究基金(2017-CCA-VG-016);北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-03);首都医科大学附属北京安贞医院院长科技发展基金(2016P01);李氏大药厂科研基金项目(2016)

[作者简介] 唐欣颖, 硕士研究生, 研究方向为高血压临床及相关药理研究, E-mail 为 tangxinyingt@outlook.com。通信作者 匡泽民, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压及相关疾病精准诊断与治疗、心血管临床药理, E-mail 为 kzmkk@foxmail.com。

性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的急性呼吸道传染病, 且在全球蔓延^[1-3]。多篇研究报道 SARS-CoV-2 与血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 相关^[4-6], 甚至推测使用肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 抑制剂可能加重 COVID-19。确实, ACE2 属于 RAS 的组分, 与血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 共同参与高血压的发生、发展, 为了解答合并高血压的 COVID-19 患者是否能用 RAS 抑制剂这一问题, 本文从机制上阐述 ACE/ACE2、RAS 抑制剂与 COVID-19 之间的关系。

1 ACE 与 ACE2 结构相似但作用相反

ACE 和 ACE2 在人体内广泛分布, 前者主要存在于肺、肾、心脏及血管等器官组织; 后者更多存在于消化道、肺、肾、心脏及血管等部位。ACE 与 ACE2 结构有 40% 的同源性和 61% 的相似性, 但 ACE2 只是 ACE 同源酶而并非同工酶, 二者的底物特异性及酶学活性截然不同^[7]。

RAS 负责血压调节和水盐代谢, 经典 RAS 激活

的过程如图 1 所示: 肾脏产生的肾素将肝脏产生的血管紧张素原水解成为血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I), 通过血液循环来到肺, 在肺血管内皮细胞产生的 ACE 作用下转换为有活性的 Ang II, 与血管平滑肌细胞膜上的 Ang II 1 型受体 (Ang II type 1 receptor, AT1R) 结合, 引起包括血管收缩、血压升高及血管重构等一系列的效应; 而 Ang I 还有三个转化成 Ang(1-7) 的途径: ① Ang I 直接转化成 Ang(1-7); ② 在 ACE 作用下, Ang I 转化为 Ang II, 再经 ACE2 水解成为 Ang(1-7); ③ 在 ACE2 作用下, Ang I 水解成为无活性的 Ang(1-9), 再经过 ACE 水解成为 Ang(1-7); 上述三个途径生成的 Ang(1-7) 共同作用于 Mas 受体, 介导舒张血管、降低血压及抗细胞增殖、肥大和纤维化、抗氧化应激、延缓或逆转血管重构等心血管保护作用。还有报道, ACE2 直接水解 Ang II 效率高于间接途径水解 Ang I 效率 (400 倍)^[8], 并且直接途径不能被血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 阻断。从上述机制可看出, ACE 和 ACE2 是交互影响的, 体内正向 ACE-Ang II-AT1R 轴和负向 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴之间相互制衡, 保持血压及内环境的稳定^[8]。

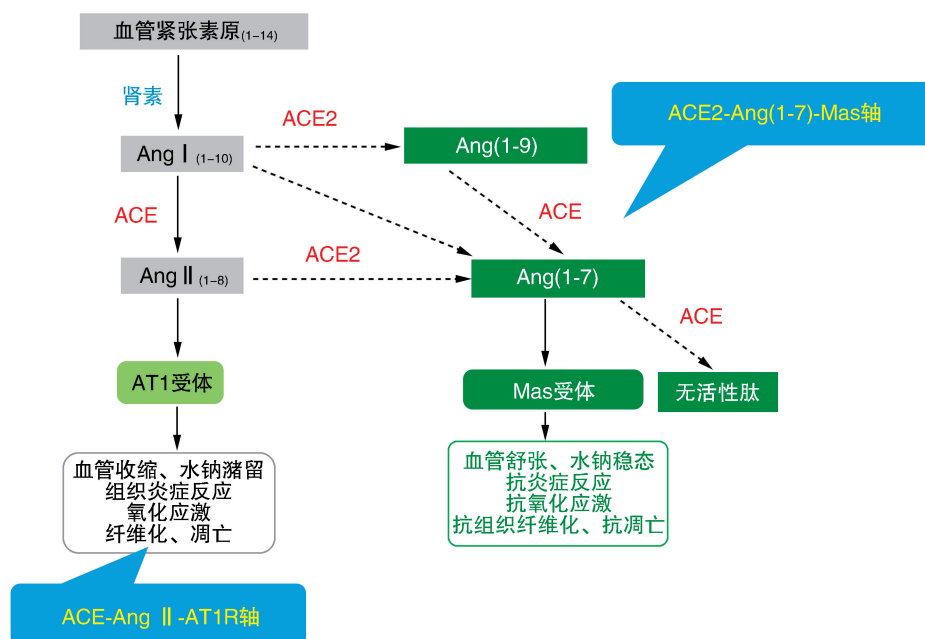


图 1. 肾素-血管紧张素系统

Figure 1. Renin-angiotensin system

2 RAS 抑制剂对 ACE2 的影响不一致

RAS 抑制剂包括直接肾素抑制剂、ACEI 以及

血管紧张素 II 1 型受体抑制剂 (angiotensin receptor blockers, ARB), 其作用机制见图 2。从 RAS 激活过程可以看出, ACE2 是 ACE 的反向调节剂, 主要把

Ang I 转换成血管扩张剂的形式来拮抗 Ang II 升压作用。相关研究表明,高血压患者 ACE2 表达量降低,ACE2 降血压能力也下降;而使用 ACEI 后,ACE 的活性被 ACEI 通过去掉 2 个氨基酸阻断,抑制 ACE 将 Ang I 转换为 Ang II,并同时增加 ACE2 的表达和酶活性,增强其血压控制和心血管保护的效

应。有研究提示,ACEI 治疗下 Ang I 水平升高,ARB 治疗后 Ang I 和 Ang II 均升高,它们作为底物可能上调 ACE2 表达和活性^[9]。表 1 总结了常见 RAS 抑制剂对 ACE2 影响的动物试验研究,可以看出 ACE2 表达和活性的不一致。

表 1. 常见 RAS 抑制剂对 ACE2 的影响
Table 1. Effects of common RAS inhibitors on ACE2

药物名称	动物模型	ACE2 变化	作者
卡托普利	Sprague-Dawley 大鼠	心脏 ACE2 表达 ↑	Awwad 等(2019) ^[10]
卡托普利	局灶性脑缺血大鼠	大脑 ACE2 表达 ↑	Tao 等(2018) ^[11]
依那普利	急性心肌梗死大鼠	心脏 ACE2 表达及活性 ↑	Ocaranza 等(2006) ^[12]
依那普利	心脏骤停和复苏的猪	心脏 ACE2 表达→	Wang 等(2016) ^[13]
雷米普利	急性心肌梗死大鼠	心脏 ACE2 表达→	Burchill 等(2012) ^[14]
赖诺普利	肾素-2 转基因大鼠	心脏、肾皮质 ACE2 表达 ↑	Jessup 等(2009) ^[15]
氯沙坦	Lewis 鼠	肾皮质 ACE2 活性 ↑	Ferrario 等(2005) ^[16]
氯沙坦	Sprague-Dawley 大鼠	心脏 ACE2 表达 ↑	Zhang 等(2014) ^[17]
缬沙坦	肾素-2 转基因大鼠	肾脏 ACE2 表达 ↑	Whaley-Connell 等(2006) ^[18]
缬沙坦	急性心肌梗死大鼠	心脏 ACE2 表达→	Burchill 等(2012) ^[14]
坎地沙坦	盐敏感大鼠	心脏 ACE2 表达 ↑	Takeda 等(2007) ^[19]
替米沙坦	自发性高血压大鼠	胸主动脉 ACE2 表达 ↑	Zhong 等(2011) ^[20]
替米沙坦	雄性 C57B6J 小鼠	心脏 ACE2 表达 ↑	Wang 等(2018) ^[21]
奥美沙坦	肾素过度表达的雄性小鼠	心脏 ACE2 表达 ↑	Tanno 等(2016) ^[22]
阿利吉仑	糖尿病肾病大鼠	肾脏 ACE2 表达 ↓	Ding 等(2018) ^[23]

注:“↑”表示上调,“→”表示未上调或无影响,“↓”表示下调。

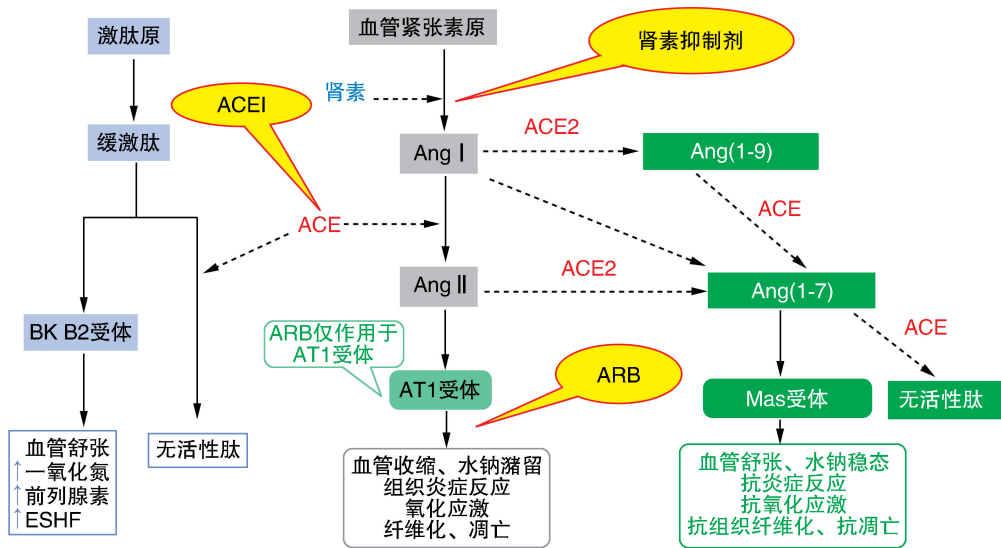


图 2. 不同 RAS 抑制剂的作用机制
Figure 2. Mechanism of different RAS inhibitors

进一步的观点是,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 ACE2

相互结合,ACE2 表达明显下调,经典 RAS 途径被激活,进入细胞内引起一系列病理改变。而长期使用 ACEI 患者的人体内,由于抑制 Ang II 的反调节作用增加肾素分泌,导致 Ang I 大量储存于 ACE 的底物中。如果突然停用就失去对 ACE 的抑制作用,使 Ang I 大量转换为 Ang II,体内 Ang II 水平快速升高,过度刺激 AT1R 可加强血管收缩,增加发生心血管事件的风险。由此可以看出,RAS 抑制剂对 ACE2 影响的研究因试验动物模型不同而结果不一致,对于合并 COVID-19 的高血压患者是否使用 RAS 抑制剂要权衡利弊,最好根据病情轻重程度来决定,而非 COVID-19 患者则无需困扰。

3 ACE2 与 COVID-19 的关系不明确

冠状病毒感染通过其刺突蛋白三聚体与 ACE2 胞外催化域的疏水口袋结合而引发,病毒进入后 ACE2 蛋白被下调,使 ACE-Ang II-AT1R 轴和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的调节失衡,Ang II 水平相对/绝对升高,过度刺激 AT1R,使肺部毛细血管通透性增加,出现急性肺衰竭,这为冠状病毒感染期间频发 ARDS 提供了分子解释^[24]。奥地利系列研究发现,在 SARS 和某些流感病毒导致急性肺损伤中,ACE2 可一定程度缓冲过度激活 RAS 导致的肺纤维化和肺损伤^[25-27];而且实验动物肺损伤模型中已有研究显示 RAS 抑制剂上调 ACE2 可减轻肺损伤^[27-28],作用机制见图 3。ACE2 与其他冠状病毒的关系推测其有可能是 SARS-CoV-2 功能性受体,似乎给防控 COVID-19 感染提供新思路。

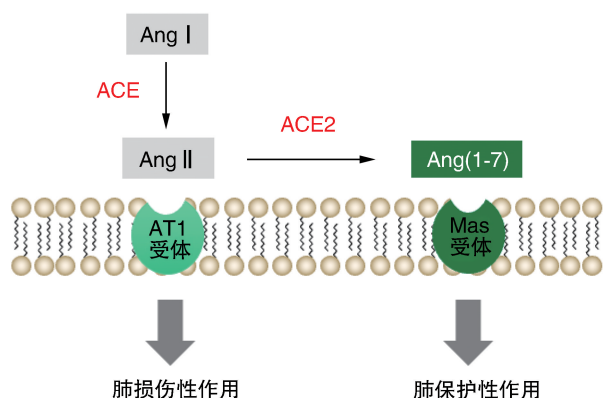


图 3. ACE2 对肺的保护作用

Figure 3. Protective effect of ACE2 on the lungs

但是,2020 年 2 月 28 日《Cell》在线发表一项研究证实,SARS-CoV-2 侵入细胞不仅依赖人 ACE2 受

体,更需要细胞丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2,且 TMPRSS2 蛋白酶抑制剂阻断 SARS-CoV-2 侵入细胞,证明 ACE2 不是 COVID-19 感染的关键因子,这给 COVID-19 诊疗带来了全新理念的颠覆^[29]。另外,以阻断冠状病毒与 ACE2 结合为靶点的 ACE2 受体抑制剂^[30],和以提升 ACE2 水平为目标的重组人 ACE2 制剂^[31]曾有报道,但至今仍然还没有大型临床试验,在考虑 ACE2 与 COVID-19 关系时也值得反思。由此,ACE2 与 COVID-19 的关系目前并不明确。

4 RAS 抑制剂与 COVID-19 无相关性

随着疫情和舆情的的发展,不少病情稳定的患者误认为 RAS 抑制剂增加 COVID-19 感染风险,甚至自行停止正在服用的 RAS 抑制剂,笔者认为这是不妥当的。目前,RAS 抑制剂是 COVID-19“克星”还是“帮凶”尚有争论,RAS 抑制剂是否加重 COVID-19 病情也没有确切临床证据。心血管疾病患者使用 RAS 抑制剂会使体内 ACE2 增加,理论上 ACE2 浓度增加会加速 SARS-CoV-2 进入细胞内,增加感染机会,这只是为治疗 COVID-19 的研究提供了理论依据。但是,目前无证据表明使用 ACEI/ARB 会增加感染 COVID-19 的机会,也没有临床证据证实 ACEI/ARB 会对 COVID-19 患者产生不良影响。我国 18 岁及以上居民高血压患病粗率为 27.9%^[32],表 2 可以看出 COVID-19 合并高血压的相关研究其患病并无特殊变化,COVID-19 已经明确是人群普遍易感,但合并多种基础疾病的患者发病比率较高,是否感染 SARS-CoV-2 与体内 ACE2 多少也无相关性。

5 小结

从机制上看,ACE2 作为 RAS 组分参与高血压的发生、发展,且 ACE 和 ACE2 之间交互影响,不同 RAS 抑制剂影响 ACE2 表达和酶活性的试验结果不一致;但 ACE2 加重 COVID-19 病情的考量,基本来源于 RAS 的理论推导和 SARS 基础研究的结果推论,没有确切证据支持 RAS 抑制剂介导 ACE2 加重 COVID-19 存在因果关系,到目前为止各方意见褒贬不一。因此相关研究还需要继续推进,但临床治疗还是要基于现有的证据实施。鉴于基础研究的生物学效应不等同于临床效应,不能因为模棱两可的研究结果而停用 RAS 抑制剂。

表 2. 现有临床研究中 COVID-19 患者合并基础疾病的人数及占比

Table 2. The number and proportion of COVID-19 patients with underlying diseases in existed clinical studies

作者	纳入确诊 人数	合并基础疾病 [例(%)]	心血管疾病 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	慢性阻塞性 肺疾病[例(%)]	癌症 [例(%)]
Huang 等 ^[33]	41	13(31.7)	6(14.6)	6(14.6)	8(19.5)	1(2.4)	1(2.4)
Wang 等 ^[34]	138	64(46.4)	20(14.5)	43(31.2)	14(10.1)	4(2.9)	10(7.2)
Zhang 等 ^[35]	140	90(64.3)	21(15.0)	42(30.0)	17(12.1)	2(1.4)	—
Guan 等 ^[36]	1099	255(23.2)	27(2.5)	164(14.9)	81(7.4)	12(1.1)	10(0.9)
中国疾控中心 ^[37]	44672	20982(47.0)	873(2.0)	2683(6.0)	1102(2.5)	—	107(0.2)

注：“—”表示该研究未统计该类型人数。

[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, 579(7798): 265-269.
- [2] Del Rio C, Malani PN. COVID-19-new insights on a rapidly changing epidemic[J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3072.
- [3] Hui DS, I Azhar E, 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]. Int J Infect Dis, 2020, 91: 264-266.
- [4] Wu C, Zheng M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, has significant expression in the nasal, mouth, lung and colon tissues, and tends to be co-expressed with HLA-DRB1 in the four tissues [EB/OL]. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0247/v1>.
- [5] Habibzadeh P, Stoneman EK. The novel coronavirus: a bird's eye view[J]. Int J Occup Environ Med, 2020, 11(2): 65-71.
- [6] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.
- [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] Iwai 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.
- [9] Santos R, 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.
- [10] Awwad ZM, El-Ganainy SO, ElMallah AI, et al. Telmisartan and captopril ameliorate pregabalin-induced heart failure in rats[J]. Toxicology, 2019, 428: 152310.
- [11] Tao MX, Xue X, Gao L, et al. Involvement of angiotensin-(1-7) in the neuroprotection of captopril against focal cerebral ischemia [J]. Neurosci Lett, 2018, 687: 16-21.
- [12] Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, et al. Enalapril attenuates down-regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat [J]. Hypertension, 2006, 48(4): 572-578.
- [13] Wang G, Zhang Q, Yuan W, et al. Enalapril protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in a swine model of cardiac arrest and resuscitation [J]. Int J Mol Med, 2016, 38(5): 1463-1473.
- [14] 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.
- [15] Jessup JA, Westwood BM, Chappell MC, et al. Dual ACE-inhibition and AT1 receptor antagonism improves ventricular lusitropy without affecting cardiac fibrosis in the congenic mRen2. Lewis rat [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2009, 3(4): 245-257.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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-F1314.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Wang W, Song A, Zeng Y, et al. Telmisartan protects chronic intermittent hypoxic mice via modulating cardiac renin-angiotensin system activity[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 133.
- [22] 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.

- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 陈立男, 杨秀红. 局部肾素-血管紧张素系统稳态失衡与急性肺损伤[J]. *生理科学进展*, 2013, 44(2): 133-137.
- [17] Castardelli C, Sartório CL, Pimentel EB, et al. The ACE 2 activator diminazene aceturate (DIZE) improves left ventricular diastolic dysfunction following myocardial infarction in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 212-218.
- [18] 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. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
- [19] Zou X, Chen K, Zou J, et al. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection [J]. *Front Med*, 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- [20] Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2016, 388(10058): 2416-2430.
- [21] Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *MedRxiv preprint*, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.17.20024166.
- [22] Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist [J]. *J Pathol*, 2011, 225(4): 618-627.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 刘和亮, 赵金垣. 血管紧张素转换酶抑制剂对化学性急性呼吸窘迫综合征治疗作用的实验研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(2): 93-97.
- [26] Neyrinck Arne P, Matthay Michael A. The role of angiotensin-converting enzyme inhibition in endotoxin-induced lung injury in rats [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 776-777.
- [27] Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, et al. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalised with pneumonia[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(3): 611-617.
- [28] 中国医师协会心脏重症专业委员会. 新型冠状病毒肺炎合并心功能不全诊治专家建议[J/OL]. *中华医学杂志*, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00513.

(此文编辑 许雪梅)

(上接第 394 页)

- [23] Ding W, Li X, Wu W, et al. Aliskiren inhibits angiotensin II/angiotensin 1-7(Ang II/Ang1-7) signal pathway in rats with diabetic nephropathy[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2018, 34(10): 891-895.
- [24] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus[J]. *J Virol*, 2020, 94(7). DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist [J]. *J Pathol*, 2011, 225(4): 618-627.
- [29] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [30] Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernández Prada JA, et al. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor[J]. *Hypertension*, 2004, 44(6): 903-906.
- [31] 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.
- [32] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [33] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [34] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [35] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China[J]. *Allergy*, 2020. DOI: 10.1111/all.14238.
- [36] Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [37] 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.

(此文编辑 许雪梅)