

ACE2 与新型冠状病毒肺炎及其所致的急性呼吸窘迫综合征

张晓晴¹, 李树仁², 牛绍乾¹

(1. 河北医科大学研究生院, 河北省石家庄市 050017; 2. 河北省人民医院心内科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 2019 新型冠状病毒; 血管紧张素转换酶 2; 新型冠状病毒肺炎; 急性呼吸窘迫综合征

[摘要] 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV), 因 2019 年 12 月发生在中国武汉的不明原因肺炎病例而被发现, 并于 2020 年 1 月 12 日被世界卫生组织(WHO)命名。2 月 11 日 WHO 将 2019-nCoV 引发的疾病正式命名为 2019 冠状病毒病(COVID-19)。最新研究表明血管紧张素转换酶 2(ACE2)很可能为 2019-nCoV 感染细胞的介导受体, 且 ACE2 在肺脏大多表达于 II 型肺泡细胞, II 型肺泡细胞中 ACE2 的大量表达可能解释 2019-nCoV 感染后的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。目前完成的首例对新型冠状病毒肺炎死亡患者的病理解剖发现患者肺部表现为弥漫性肺泡损伤和肺透明膜形成, 符合 ARDS 表现。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

ACE2 and acute respiratory distress syndrome caused by 2019 novel coronavirus

ZHANG Xiaoping¹, LI Shuren², NIU Shaoqian¹

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 2. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] 2019-nCoV; angiotensin converting enzyme 2; corona virus disease 2019; acute respiratory distress syndrome

[ABSTRACT] The 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) was discovered in an unidentified viral pneumonia case in Wuhan, China in December 2019, and was named by the World Health Organization (WHO) on January 12, 2020. The disease caused by 2019-nCoV was named corona virus disease 2019 by WHO on February 12, 2020. Recent studies have shown that angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is likely to be a mediating receptor of 2019-nCoV-infected cells, and ACE2 is mostly expressed in type II alveolar cells in the human lung cells. The high expression of ACE2 in type II alveolar cells may explain acute respiratory distress syndrome (ARDS) after 2019-nCoV infection. The first completed pathologic dissection of a patient who died of 2019-nCoV-pneumonia revealed diffuse alveolar injury and lung transparent membrane formation, consistent with ARDS.

2019 年 12 月以来,中国武汉出现了一系列不明原因的肺炎患者。下呼吸道样本测序分析提示是一种新型冠状病毒,并于 2020 年 1 月 12 日被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)命名为 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)^[1]。2 月 11 日 WHO 将 2019-nCoV 引发的疾病正式命名为 2019 冠状病毒病(corona virus disease 2019, COVID-19)^[2]。2 月 22 日,国家卫健委决定将“新型冠状病毒肺炎”英文名称修订为“COVID-19”,与 WHO 命名保持一致。自 2019 年 12 月 16 日至 2020 年 1 月 2 日期间在武汉市入

院的首批 41 例住院患者已被实验室确认为 2019-nCoV 感染,其中约 32% 的患者有糖尿病、高血压和心血管疾病等基础疾病。并发症包括急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS) (29%)、RNA 血症(15%)、急性心脏损伤(12%)、继发感染(10%)^[3]。Wang 等^[4]对 138 例 COVID-19 确诊患者进行研究发现常见并发症包括 ARDS (19.6%)、休克(8.7%)、心律不齐(16.7%)和急性心脏损伤(7.2%)。Guan 等^[5]纳入了 1 099 例 COVID-19 患者,其中 23.7% 的患者至少有一种合并症。患者最常见症状为发热

[收稿日期] 2020-02-17

[修回日期] 2020-03-17

[基金项目] 河北省卫生厅项目(20180027)

[作者简介] 张晓晴,硕士研究生,主要研究方向为冠心病, E-mail 为 2946211050@qq.com。通信作者李树仁,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向为冠心病介入和心衰, E-mail 为 lsr64@126.com。

(入院时 43.8% 的患者发热,住院期间 88.7% 患者出现发热)和咳嗽(67.8%)。入院时胸部 CT 磨玻璃影(56.4%)和双肺斑片状影(51.8%)是最常见的影像学表现。83.2% 的患者入院时淋巴细胞减少。住院期间并发症包括肺炎(91.1%),其次是 ARDS(3.4%)和休克(1.1%)。COVID-19 确诊患者除常见并发症包括 ARDS 外,最新研究显示此类患者病理解剖肺部所见也符合 ARDS 表现。Xu 等^[6]完成首例对 COVID-19 死亡患者的病理解剖,发现患者肺部表现为弥漫性肺泡损伤和肺透明膜形成,符合 ARDS 表现,这次病理解剖结果对该疾病的认识和治疗意义极为重大。截至 2 月 28 日 24 时,31 个省(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团累计报告确诊病例 37 414 例,重症 7 664 例,累计死亡 2 835 例,累计治愈出院 39 002 例。

当前爆发的 COVID-19 类似于 2002 年中国广东爆发的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)。这两次事件都发生在冬季,首例确诊患者均有野生动物接触史,均由先前未知冠状病毒感染所致。COVID-19 已被证实由 2019-nCoV 感染所致^[7]。SARS 的病原体是 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)。冠状病毒因其病毒脂质层外由棘突蛋白(spike protein, S 蛋白)构成的冠状突起而得名。冠状病毒通过 S 蛋白与靶细胞表面特定受体结合,然后进入细胞复制并引起宿主感染^[8]。冠状病毒的 S 蛋白包含 S1 及 S2 两个亚单位,其中 S1 包含受体结合域(RBD),RBD 直接与血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)结合,S2 负责与宿主细胞膜融合。当 S1 与宿主受体 ACE2 结合时,S2 上的裂解位点暴露并被宿主蛋白酶切断,此过程对于病毒感染十分重要^[9]。ACE2 是一种 I 型膜蛋白,其包括一个 N 端肽酶结构域(peptidase domain, PD)和一个 C 端 Collectrin 样结构域(Collectrin-like domain, CLD)。ACE2 的 PD 为冠状病毒的 S 蛋白提供了直接结合位点^[9]。

1 ACE2 与 2019-nCoV

ACE2 已被证实为 SARS-CoV S 蛋白结合的关键受体^[10],在抗 SARS-CoV 的药物研究中,研究者设计和发现了一些小分子化合物和多肽,其能与 SARS-CoV 的特异受体 ACE2 结合,从而阻止 ACE2 与病毒的 S 蛋白结合,避免病毒与靶细胞膜融合从而避免病毒感染,提示可针对病毒作用受体设计相关药物进行治疗^[11]。Xu 等^[7]通过研究 2019-nCoV S 蛋白结构模型与人类 ACE2 受体结合能力证实

ACE2 为其受体。总体来说,2019-nCoV 与 SARS-CoV 的 S 蛋白同源性较低,两种病毒 S 蛋白的氨基酸序列相似度只有 76.47%,但两种病毒 S 蛋白的 RBD 受体结合结构域有高度同源性。尽管 2019-nCoV S 蛋白与 ACE2 蛋白结合的 5 个关键氨基酸与 SARS-CoV 的 S 蛋白相比有 4 个发生了变化,但由于两种病毒 S 蛋白 RBD 结构域的三维结构几乎相同,因此在相互作用界面可保持相似的范德华力和静电性质。这说明 2019-nCoV 仍是通过与 SARS-CoV 相同受体和相似机制进行病毒感染和传播。Zhou 等^[12]研究表明 ACE2 对 2019-nCoV 进入 HeLa 细胞至关重要,2019-nCoV 可感染表达 ACE2 的 HeLa 细胞,而不会感染未表达 ACE2 的 HeLa 细胞。Xu 等^[7]及 Zhou 等^[12]研究表明,ACE2 很可能为 2019-nCoV 感染细胞的介导受体。基于上述研究结果,ACE2 或 SARS-CoV 靶向药物有望用于治疗 2019-nCoV 感染患者。

Wrapp 等^[13]研究首次公布 2019-nCoV S 蛋白电镜图,其阐述了 2019-nCoV 利用高度糖基化的同源三聚体 S 蛋白进入宿主细胞。S 蛋白经历多种结构重新排列后与宿主细胞膜融合,包括 S1 亚基与宿主细胞受体结合,导致 S 蛋白三聚体不稳定,S1 亚基脱落而 S2 亚基形成高度稳定融合后结构。为了接近宿主细胞受体,S1 亚基的 RBD 会经历类似铰链的构象移动从而隐藏或暴露受体结合关键位点。此研究还发现 ACE2 与 2019-nCoV S 蛋白 RBD 的亲合力比 SARS-CoV 的 S 蛋白 RBD 高 10 ~ 20 倍,很可能有助于 2019-nCoV 产生高度传染性。另外此研究测试了三种已发现的基于 SARS-CoV S 蛋白 RBD 的单克隆抗体 S230、m396 及 80R 与 2019-nCoV 进行孵育,几乎没有检测到 2019-nCoV 与抗体结合,这说明现存的 SARS-CoV 抗体对 2019-nCoV 无作用。以上研究结果对后续治疗工作有重要意义。

Yan 等^[9]通过 ACE2 与肠道氨基酸转运蛋白 BOAT1 形成的稳定复合物成功获得并分析了 ACE2 的三维结构。此研究发现 ACE2 以二聚体形式存在,ACE2 中 PD 同时具有开放和关闭两种构象变化,两种构象均含有与冠状病毒 S 蛋白的相互识别界面,因此二聚体 ACE2 可同时结合两个 S 蛋白三聚体,这可能对宿主细胞膜内陷和对病毒颗粒的内吞作用很重要,此过程与其他受体介导的内吞作用类似。关于病毒 S 蛋白与宿主细胞膜融合,ACE2 的 C 末端片段尤其是 697 ~ 716 位的氨基酸残基被跨膜丝氨酸蛋白酶 2(TMPS2)等蛋白酶裂解,这可促进病毒 S 蛋白进入细胞。BOAT1 的存在可能

会阻止 TMPRSS2 进入 ACE2 上的切割位点。ACE2 的表达分布较 BOAT1 广泛,除了主要表达 BOAT1 的肾脏和肠道外,ACE2 还表达于肺和心脏等。这是否能解释病毒感染症状主要发生在无 BOAT1 分布的肺部?另外 BOAT1 是否确实能通过阻断 ACE2 的裂解来抑制病毒感染,尚待进一步研究。

2 ACE2 在生理病理途径中的作用

2.1 ACE2 的发现和分布

Donoghue 等^[14]和 Tipnis 等^[15]于 2000 年分别从心力衰竭和淋巴瘤患者 cDNA 文库中鉴定出 ACE2,此后开启了肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)新支路的研究。RAS 是机体的一个重要体液调节系统,主要由两条轴组成,即血管紧张素转换酶(ACE)-血管紧张素 II(angiotensin, Ang II)-血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1R)轴和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴。ACE 通过结合特定受体 AT1R、AT2R(AT1R 起主导作用)来调节血压以及水钠平衡,此外还具有促炎症、促增殖和促进血管收缩等作用。ACE2 与 ACE 在结构上具有同源性,但其生物学活性却有很大差异,主要降解 Ang II 生成 Ang(1-7)。Ang(1-7)与受体 Mas 结合从而拮抗 ACE-Ang II-AT1R 轴^[16]。

既往研究发现 ACE2 广泛分布于心脏、肾脏、脂肪组织、血管平滑肌细胞、脑组织、睾丸、胃肠道等^[17]。最近 Zhao 等^[18]利用高通量单细胞测序分析技术研究了共计 43 134 个肺脏细胞,发现 ACE2 在 0.64% 肺脏细胞中表达,且大多数(约 83%)都集中表达于 II 型肺泡细胞(type II alveolar cells, AT2),表达 ACE2 的 AT2 占其总量的 $(1.4 \pm 0.4)\%$,这 $(1.4 \pm 0.4)\%$ 的 ACE2+AT2 还表达 30 多个与病毒组装复制相关的功能基因。因此,2019-nCoV 似乎已经巧妙地进化到利用这些 AT2 细胞群来进行繁殖和传播。AT2 中 ACE2 的大量表达可能解释感染后严重的肺泡损伤。提示针对 COVID-19 的防治可从抑制 ACE2 着手。此外,ACE2 在其他细胞类型如 I 型肺泡细胞、支气管上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞和巨噬细胞中也有表达。Zou 等^[19]最新研究根据 ACE2 在各器官表达水平构建了 2019-nCoV 感染风险图谱,发现除肺外,呼吸道、心脏、肾脏、食道、回肠、膀胱中均有 ACE2 表达,以上均为被病毒感染高风险器官。

2.2 ACE2 与 ARDS

ARDS 是一种以低氧血症和胸部影像学提示双

肺渗出为临床表现而没有心衰依据的综合征。ARDS 危险因素包括肺炎(细菌、病毒、真菌,或机会性感染)、胃内容物吸入及脓毒症等。治疗以保护性机械通气及避免液体负荷过重的支持性治疗为主。尽管如此,ARDS 患者死亡率仍高达 30%^[20]。关于 COVID-19 所致的 ARDS, Liu 等^[21]纳入了武汉某医院从 2020 年 1 月 2 日至 2020 年 2 月 1 日期间确诊的 109 例 COVID-19 患者,随访至 2 月 12 日发现 53 例(48.6%)患者进展为 ARDS。与非 ARDS 患者相比,ARDS 患者年龄更大(61 岁比 49 岁),有合并疾病者更多(20.8%比 1.8%),死亡率明显升高(49.1%比 8.9%)。此外 COVID-19 患者的临床特征随 ARDS 的严重度不同而有所变化,中重度 ARDS 患者死亡率较轻度 ARDS 者为高。抗病毒、糖皮质激素或免疫球蛋白等治疗不能明显改善 COVID-19 所致 ARDS 患者的生存率。

在 ARDS 的发病进展中,ACE2 在肺内发挥着重要作用。研究表明,在脂多糖所致 ARDS 的大鼠模型中,支气管肺泡灌洗液的 ACE 活性显著增加,相应的 Ang II 表达升高,ACE2 及 Ang(1-7)表达下降^[22]。提示 ARDS,肺组织局部表现为 RAS 系统失衡,体现在 ACE-Ang II 轴活性增加,而 ACE2-Ang(1-7)轴活性降低。

SARS 爆发后,许多患者很快出现了 ARDS 并因此失去生命。Kuba 等^[23]研究发现 SARS-CoV 感染小鼠 ACE 表达无明显改变,Ang II 的表达显著增加,而 ACE2 表达下调。提示 SARS-CoV 可能是通过 ACE2 介导的肺功能损害。另一项研究表明,在博来霉素所致 ARDS 的小鼠模型中,ACE2 基因缺失小鼠比对照组症状更加严重,而使用人重组 ACE2 治疗后,肺损伤症状明显改善,存活率也有明显提高。此外,与仅有 ACE2 基因缺陷的小鼠相比,应用血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonists, ARB)或伴随 ACE 基因敲除的 ACE2 基因缺陷小鼠的 ARDS 症状较轻。此外,AT1R 和(或)ACE2 缺失小鼠肺损伤较轻,而缺失 AT2R 的小鼠肺损伤则较重。因此,在 ARDS 发生过程中,ACE、Ang II 和 AT1R 的高表达使肺损伤症状加重,而 ACE2 和 AT2R 则改善症状^[24]。基于 ACE2 在 ARDS 中的作用机制及 SARS 的启示,可认为 ACE2 对于肺损伤有保护作用,而且 ACE2 下调与更严重的肺部病理损伤相关。

2.3 ACE 抑制剂、ARB 在 COVID-19 及其所致的 ARDS 中的潜在治疗价值

2019-nCoV 感染患者发病后的时间线为:从症状出现开始,至住院的中位时间为 7(4.0~8.0)天,

至出现呼吸困难的中位时间为8(5.0~13.0)天,至出现ARDS的中位时间为9(8.0~14.0)天,至开始机械通气的中位时间为10.5(7.0~14.0)天,至入住ICU的中位时间为10.5(8.0~17.0)天。武汉市首批确诊的41例患者均有肺炎,严重者可进展至ARDS^[3]。Liu等^[21]研究中48.6%的COVID-19患者进展为ARDS。通过SARS-CoV感染使SARS-CoV S蛋白受体ACE2表达下调促进ACE-Ang II轴上调而导致ARDS的发病机制,推测COVID-19患者肺损伤与2019-nCoV S蛋白作用于受体ACE2导致其下调有关,但目前尚未有研究确切证明2019-nCoV感染宿主细胞后会导致ACE2表达下调。因此2019-nCoV-ACE2-ARDS之间的具体作用机制仍需进一步研究加以证实。

目前COVID-19的抗感染治疗可考虑从ACE2蛋白抑制剂或表达ACE2细胞消融以避免病毒感染入手,但抑制ACE2以避免病毒感染的假设同时也受到更严重肺损伤的可能性挑战。此次COVID-19可考虑应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)抑制ACE-Ang II轴或ARB阻断Ang II作用受体从而减轻重症患者的肺部症状。确有相关研究已证实ACEI或ARB对于肺损伤的保护作用。刘和亮等^[25]通过在油酸诱导ARDS的大鼠模型中应用卡托普利发现其能降低肺动脉高压,延缓ARDS的病情进展并对肺血管内皮细胞具有一定保护作用。Neyrinck等^[26]研究也证实ACEI对于内毒素所致大鼠肺损伤的治疗作用。Mortensen等^[27]研究表明院内持续给予ACEI可降低普通病毒性肺炎患者的死亡率和插管率。Wösten等^[22]研究表明应用ARB对ARDS也有治疗作用。以上研究提示在无抵抗2019-nCoV感染的特异性治疗药物的当下,可考虑应用ACEI或ARB减轻感染患者肺部病理损伤,但具体疗效等需要在今后的临床研究中进一步验证。另外目前出现了一种不同观点认为RAS抑制剂会反射性增加ACE2,理论上有加速病毒复制或进入细胞的作用,应停用ACEI/ARB类药物。但并没有研究证实ACE2的表达增高可增加病毒感染机会,故目前没有确凿证据证实合并心血管疾病的COVID-19患者停用RAS抑制剂^[28]。

3 小 结

目前对COVID-19死亡患者的首例病理解剖结果为2019-nCoV感染患者存在肺损伤初步提供了证据,但具体机制仍有待进一步研究。由于2019-

nCoV与SARS-Cov具有高度同源性,推测两种病毒所致肺损伤的发病机制相似。对发病机制进行更深入了解,有利于及时对疫情防控进行有效干预。SARS中ACE2不仅介导了病毒感染,而且病毒感染后引起ACE2表达下调导致严重急性肺损伤,但到目前为止,尚未有相关研究证实2019-nCoV感染宿主细胞后会导致ACE2表达下调,因此还需进行更多的基础和临床研究证实2019-nCoV-ACE2-ARDS间的确切机制从而进行更具针对性的有效治疗。

[参考文献]

- [1] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected-Interim Guidance. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
- [2] World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [EB/OL]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [7] 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. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [8] 张云海, 宫丽崑, 任进. 血管紧张素转换酶2在SARS病理途径中的作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2007, 21(1): 72-76.
- [9] Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with B0AT1 [J]. *Science*, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.17.951848.
- [10] 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.
- [11] 刘珠果, 陈红星, 邓继先. 血管紧张素转换酶2的功能和应用 [J]. *生物技术通讯*, 2008, 19(1): 105-107.
- [12] Zhou P, Yang X, Wang X, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J]. *Nature*, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.22.914952.
- [13] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507.

- [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)