

从 2019-nCoV 和 SARS-CoV 的侵袭靶点血管紧张素转换酶 2 寻找新型冠状病毒肺炎的救治策略

唐子健^{1,2}, 李树仁^{2*}, 许文华³, 申泽雪³

1. 050000 河北省石家庄市, 河北医科大学研究生院

2. 050000 河北省石家庄市, 河北省人民医院

3. 063000 河北省唐山市, 华北理工大学研究生院

*通信作者: 李树仁, 主任医师; E-mail: lsr64@126.com

【摘要】 自 2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染在中国武汉引发了新型冠状病毒肺炎的爆发, 并引起了公众的极大关注。2019-nCoV 与 SARS-CoV 均属于冠状病毒科, 均通过血管紧张素转换酶 2(ACE2) 侵入靶细胞。深入了解 ACE2 及病毒侵入人体后以其为中心引起的一系列病生理变化机制, 可能有助于发现并解释相应的临床现象, 进而及时予以处理, 另外 ACE2 是潜在的治疗靶点。本文阐述了 ACE2 在 2019-nCoV 及 SARS-CoV 所致多脏器损伤中的作用、针对 ACE2 的靶向阻断药物以及抑制炎症的药物, 旨在为后续相关研究及诊治、药物研发提供依据。

【关键词】 冠状病毒感染; 新型冠状病毒; SARS 冠状病毒; 血管紧张素转换酶 2

【中图分类号】 R 512.99 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.251

唐子健, 李树仁, 许文华, 等. 从 2019-nCoV 和 SARS-CoV 的侵袭靶点血管紧张素转换酶 2 寻找新型冠状病毒肺炎的救治策略 [J]. 中国全科医学, 2020. [Epub ahead of print]. [www.chinagp.net]

TANG Z J, LI S R, XU W H, et al. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from Angiotensin-converting enzyme 2: the target of 2019-nCoV and SARS-CoV [J]. Chinese General Practice, 2020. [Epub ahead of print].

Searching Therapeutic Strategy of New Coronavirus Pneumonia from Angiotensin-converting Enzyme 2: the Target of 2019-nCoV and SARS-CoV TANG Zijian^{1,2}, LI Shuren^{2*}, XU Wenhua³, SHEN Zexue³

1. Hebei General Hospital; Graduate school of hebei medical university, Shijiazhuang 050000, China

2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3. Graduate school north China university of science and technology, Tangshan 063000, China

*Corresponding author: LI Shu-ren, Chief physician; E-mail: lsr64@126.com

【Abstract】 Since December 2019, the infection of the new coronavirus (2019-nCoV) caused an outbreak of new coronavirus pneumonia in Wuhan, China, and caused great public concern. Both 2019-nCoV and SARS-CoV belong to the coronaviridae family and both invade target cells through ACE2. An in-depth understanding of ACE2 and a series of physiological and physiological changes caused by the virus invading the human body may help to discover and explain the corresponding clinical phenomena and then deal with them timely. In addition, ACE2 is a potential therapeutic target. This article will explain the role of ACE2 in multiple organ damage caused by 2019-nCoV and SARS-CoV, targeted blocking drugs against ACE2, and drugs that inhibit inflammation. In order to provide the basis for subsequent related research, diagnosis and treatment, and drug development.

【Key Words】 Coronavirus infections; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS coronavirus; Angiotensin-converting enzyme 2

2003 年重症急性呼吸综合征 (SARS) 爆发, 时隔 17 年的 2020 年, 新型冠状病毒肺炎 (NCP) 疫情严峻。截止 2020-02-11, 中国内地共报告 72 314 例病例, 其中确诊病例 44 672 例 (61.8%), 疑似病例 16 186 例 (22.4%), 临床诊断病例 10 567 例 (14.6%), 无症状感染者 889 例 (1.2%)^[1]。NCP 传播流行迅速, 给我国公共卫生事业带来了巨大挑战。目前尚无特效治疗, 主要为对症支持。血管紧张素转化酶 (ACE) 2 是新型冠状病毒 (2019-nCoV) 与 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 共同的侵入靶点; 另外, 病毒感染细胞后, 引起白介素-1 (IL-1)、 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等多种炎症因子产生, 有研究表明 IL-4 和 IFN- γ 能够下调 ACE2 的表达^[2]。ACE2 表达下调, 激活肾素-血管紧张素 (RAS) 系统, 引心脏、肺、肠道等器官受损。因此, 深入了解 ACE2 的特点及引起多器官损伤机制, 有助于寻找 NCP 的救治策略。

1 ACE2

冠状病毒感染的前提条件是其进入宿主细胞。在此过程中, 刺突糖蛋白 (S 蛋白) 识别宿主细胞受体并诱导病毒膜和细胞膜融合。XU 等^[3]通过生物学分析发现 2019-nCoV 的 S 蛋白与 SARS-CoV 的 S 蛋白结构相似, 可通过 S 蛋白与宿主细胞表面的 ACE2 蛋白分子相互作用, 从而感染宿主的上皮细胞。因此, ACE2 分子是 2019-nCoV 感染的关键分子, 通过结合 ACE2 分子有可能影响 2019-nCoV 感染人体细胞的过程。另外, 有报道显示 ACE2 是 2019-nCoV 感染

细胞必不可少的蛋白^[4]。

RAS 系统是人体内重要的神经内分泌系统，该系统包括两条主要通路：一条为经典的 RAS 通路，为 ACE-血管紧张素 II (Ang II)-血管紧张素 II 1 型受体 (AT1R) 轴，可引起血管收缩、钠重吸收、细胞增殖、炎症等，Ang II 也可与血管紧张素 II 2 型受体 (AT2R) 结合，具有血管舒张、利钠利尿、抗炎等作用；另一条为非经典 RAS 通路，由 ACE 同族物——血管紧张素转换酶 2 (ACE2)、血管紧张素 1-7 [Ang (1-7) 及其受体 Mas 等组成了 ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴。其可拮抗经典 RAS 系统，从而起到抗炎、减少器官损伤等作用。

2000 年，研究者从心脏移植受体的外植心脏制备的人心脏左心室 cDNA 文库和人淋巴瘤 cDNA 文库中发现了 ACE2^[5]。与 ACE 一样，ACE2 属于锌金属蛋白酶家族，ACE2 与 ACE 氨基酸序列一致性达 42%。ACE2 蛋白长度为 805 个氨基酸，由位于染色体 Xp22 上的 ACE2 基因编码。ACE2 是一种在细胞外表面具有催化结构域的 1 型膜蛋白，包括 4 个部分，即 N 端信号肽、具有催化活性的胞外结构域、跨膜区和 C 端胞内结构域。ACE2 水解来自 Ang I 的羧基末端亮氨酸以产生九肽的 Ang (1-9)，后者可被 ACE 和其他肽酶转化成七肽的 Ang1-7^[6]。另外，ACE2 可直接将 Ang II 降解为 Ang (1-7)。Ang (1-7) 通过作用于 Mas 受体，起到舒张血管、抗增生、抗氧化应激等作用^[7]。由 Ang (1-7) 参与形成的 ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴能够拮抗 ACE-Ang II-AT1R 轴，二者共同维系机体的平衡。冠状病毒具体结合在 ACE2 中的哪个部分？有学者利用 ACE2 亚型之间序列相似性分析了睾丸 ACE2 和果蝇 ACE2 同系物的蛋白晶体，发现 ACE2 的酶催化区域位于胞外蛋白顶端的深沟内，围绕着这个深沟的峭呈负电荷，可能与 S 蛋白的正电荷区域有结合能力；靠近负电荷的峭周围由疏水性残基形成的几个小片疏水区域也可能与 S 蛋白有结合作用^[8]。

2 靶器官损害

2.1 心脏损伤 ACE2 在心脏中高度表达，这也为病毒侵入心脏提供了必要的受体。OUDIT 等^[9]发现感染 SARS-CoV 的小鼠，可导致 ACE2 依赖性心肌感染，其 ACE2 表达显著下降，证实了 ACE2 在介导心脏 SARS-CoV 感染中的重要作用。另外文中还提到在多伦多 SARS 爆发期间，死于 SARS 的患者尸检心脏样本中，有 35% (7/20) 检测到 SARS-CoV RNA。巨噬细胞特异性染色显示，心脏有 SARS-CoV 患者巨噬细胞浸润明显增加，有心肌损伤的证据。心脏中 SARS-CoV 的存在也与 ACE2 蛋白表达的显著降低有关^[9]。这将引起 Ang II 增多，Ang II 调节参与心肌细胞生长，通过影响细胞间通讯、免疫、脂质过氧化和胰岛素抵抗的细胞间和细胞内信号传导机制，在心血管疾病发病的病理生理学机制中，发挥着重要作用^[10]。ANTONIAK 等^[11]通过对野生型 (wild-type, WT) 小鼠 28 d 的实验观察得出，Ang II 输注到小鼠体内会导致主动脉血管重塑，并伴有增加的培养基厚度和增强的纤维化，最终导致心脏肥大，与心脏纤维化和炎症相关的凝血被激活；另外，Ang (1-7) 将减少，进而对心血管保护作用将减弱甚至消失。因此 SARS-CoV 可以介导心肌炎症和心肌 ACE2 系统下调相关的损伤。这可能是导致 SARS 患者心肌功能障碍和不良心脏结局的原因。

2019-nCoV 入侵细胞的机制与 SARS-CoV 大致相同，2019-nCoV 可能通过以上类似机制引起心脏损伤。HUANG 等^[12]发布的武汉最早确诊的 41 例 NCP 患者中有 5 例 (12%) 诊断为病毒相关的心脏损伤，主要表现为高敏心肌肌钙蛋白 I (hs-cTnI) 水平上升 (>28 pg/ml)，5 例中 4 例收入 ICU，占到 ICU 患者总数的 31%。侯涛^[13]发布的对 2020 年 1 月 01—22 收治的 84 例 NCP 患者的分析中也指出，在治疗过程中出现心肌酶升高，特别是肌酸激酶 (CK) 及心肌激酶同工酶 (CKMB) 的升高，提示患者病情严重并预示患者病情有恶化倾向。近期发布《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版)》^[14]中指出：新增部分危重者可见肌钙蛋白增高。虽然目前以心血管症状为主要表现的患者较少，从目前的数据来看，心脏受累患者多表现为重症。其病理机制及处理方式有待进一步研究。如何拮抗 2019-nCoV 对 ACE2 介导的心肌细胞和微环境的损害是改善心肌损伤的关键。随着新型冠状病毒肺炎患者的增加，出现心脏损伤的患者数目不可忽视，需要尽早发现并及时处理。心肌的组织病理学及 ACE2 相关通路的变化有助于认识其机制，评价临床治疗效果。

2.2 肺部损伤 肺部是冠状病毒的主要靶器官，多数患者以呼吸道症状起病。CHEN 等^[15]回顾性分析 99 例 NCP 患者的临床资料，发现在胸部影像学上，75% 的患者出现了双肺的炎症性改变，表现为多叶段的高密度小斑片影和磨玻璃阴影，17% 的患者出现急性呼吸窘迫症状；患者中 76% 接受氧疗，17% 接受机械通气治疗 (其中 13% 为无创，4% 为有创)。在肺组织中 ACE2 不仅是 2019-nCoV 的侵入受体，同样可能参与肺损伤的发生及发展。ZUO 等^[16]研究结果表明：ACE2 受体的表达主要集中在肺内一小群 II 型肺泡上皮细胞 (AT2) 上，这群对病毒易感的 AT2 细胞占有所有 AT2 细胞数量的 1.4%，在其他如 I 型肺泡、支气管上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞 ACE2 表达甚微。KUBAL 等^[17]将 SARS-CoV 的刺突蛋白注射至小鼠体内，可引起急性肺衰竭，并且这个过程可以通过阻断 RAS 通路而减弱。另外证实 ACE2 是严重肺水肿和急性肺衰竭的关键负调控因子。IMAI 等^[18]研究证实 ACE2 和血管紧张素 II 2 型受体 (AT2R) 保护小鼠免受酸吸入或败血症引起的严重急性肺损伤。但是，RAS 的其他成分，包括 ACE，Ang II 和 1a 型血管紧张素 II 受体 (AT1a)，会促进疾病的发生、诱发肺水肿并损害肺功能。另外，ACE2 基因的缺失还会促进转化生长因子-β /Smad (TGF-β /Smad) 信号通路介导的组织纤维化以及核因子 (NF)-κ B 介导的炎症反应。冠状病毒 S 蛋白与 ACE2 的结合后下调肺内 ACE2 的水平，而 ACE1 未受影响，Ang II 水平上升，过度激活 AT1 受体，肺部 RAS 失衡，进而导致肺水肿等急性肺损伤 (ALI) 症状^[19]。ACE2 在 ALI 的发病机制中起着关键作用，推断其在 2019-nCoV 引起肺损伤中同样关键。虽然有观点认为 ACE2 在 ALI 中起保护作用，肺内缺乏 ACE2 可能是导致 ALI 发病的原因之一，但其机制仍不完全清楚，目前研究集中在

ACE2 酶活性、底物 Ang II 及其催化产物 Ang (1-7)^[20]。2019-nCoV 已经通过 ACE2 侵入机体并造成严重肺损伤阶段,探讨炎症风暴时 ACE2 下游的病理生理机制是解决问题的关键。病因学、病理生理学以及治疗效果评价需要大量的组织病理研究。如何保持肺泡与肺泡之间肺泡间质的完整性,尤其是肺泡间微血管结构的完整性对缓解间质渗出具有重要意义,中药在其中的作用值得探讨。近期,一项回顾性研究显示中药连花清瘟能明显改善新型冠状病毒感染的肺炎确诊患者发热、咳嗽、咳痰、气促症状,为其治疗该疾病提供了初步的临床研究证据^[21]。相关的有效或者有害的治疗效果评价需要根据相关大数据的统计结果来证实。

2.3 肠道损伤 2019-nCoV 感染的临床表现中发烧和咳嗽是最常见的症状。此外,还经常出现严重的肠道症状(如腹泻和恶心等),甚至较 SARS-CoV 和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)引起的症状更严重。美国有学者对一例 NCP 患者进行了报道,患者住院时,除了持续的发烧和干咳之外,出现了腹泻和腹部不适^[22]。值得一提的是,在腹泻的粪便样本中,也检测出了新型冠状病毒(rRT-PCR 结果阳性)^[22]。ZHANG 等^[23]通过分析基因数据发现在食管复层上皮细胞和回肠、结肠吸收性上皮细胞有病毒受体 ACE2 的高表达,表明消化系统是潜在的感染途径。病毒感染所引起的 ACE2 的功能及表达异常,使得对肠道有炎性刺激的 Ang II 增加,扩张血管、抑制炎症作用的 Ang (1-7) 减少,引起肠道炎症。HASHIMOTO 等^[24]在 ACE2 基因敲除的葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导结肠炎小鼠体内发现,小鼠结肠溃疡损伤严重,结肠组织中 Ang II 明显增加,予以重组可溶性 ACE2(rsACE2)后,Ang II 浓度较前降低。KHAJAH 等^[25]研究发现,DSS 诱导的结肠炎小鼠结肠黏膜中 Ang II、ACE2 表达增加,Ang (1-7) 表达也明显增加;当腹腔注射给予外源性 Ang (1-7) 后,Ang II 表达减少,p38、胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)、Akt 信号通路的磷酸化作用均被明显抑制,在组织学水平中表现为结肠黏膜损伤及溃疡好转。Ang (1-7) 也可通过 Mas 受体直接抑制 ERK1/2 和 NF- κ B 等信号通路活化,减轻肠道的炎性损伤。因此,2019-nCoV 感染的肠道症状可能与侵袭表达 ACE2 的肠上皮细胞有关。肠道是病毒侵入人体可能的靶器官,是否可以通过消化道途径传播有待进一步研究。能否给予升高 Ang (1-7) 的药物治疗或直接补充 Ang (1-7) 是基础研究和临床研究方向。

2.4 肾脏、睾丸及肝脏损伤 一项研究分析了多家医院的 59 名病例数据,其中重症 28 例,调查其在 2020 年 1 月 21 日到 2 月 7 日之间的肾功能状况。其中,63%(32/51)的患者表现出蛋白尿,提示肾功能不全。分别有 19%(11/59)和 27%(16/59)的患者血浆肌酐和尿素氮水平升高。电脑断层扫描(CT)扫描显示 100%(27/27)的患者肾脏影像学异常^[26]。有学者表示 ACE2 蛋白在肾脏,尤其是肾小管细胞中的表达水平明显较高,但 mRNA 的表达水平并不高;在免疫细胞和肾小球壁上皮细胞中没有观察到 ACE2 的表达^[27]。肾小管细胞具有重吸收和排泄功能,在代谢产物的排泄、体液平衡和酸碱平衡的维持中起着关键作用。2019-nCoV 可通过与 ACE2 结合而进入肾小管细胞,从而引起细胞毒性和肾功能异常。应当对新冠病毒感染者进行肾功能检查和随访,及时发现肾功能损害,及早予以相应处理。

该研究^[27]同时发现在蛋白质和 mRNA 水平上,ACE2 在睾丸中的表达量几乎是人体内最高的。因此,2019-nCoV 很可能通过与这些 ACE2 阳性细胞结合,入侵并损伤患者睾丸组织。因此,临床医生应注意患者住院期间以及后期临床随访中睾丸病变的风险,特别是对年轻男性患者生育能力的评估并进行适当干预。

来自武汉的 99 例 NCP 患者的回顾性研究^[15]显示 43 例患者出现了不同程度的肝功能生化试验异常,其中 1 例表现为血清转氨酶显著升高(ALT 7590 U/L,AST 1 445 U/L)。在 75 例患者中观察到血清乳酸脱氢酶的升高,13 例观察到血清肌酸激酶的升高。文章没有进一步分析这些酶学异常是否是 2019-nCoV 感染本身还是所用药物引起的肝损伤,也没有描述患者肝脏基础状态。研究者^[28]对健康肝脏组织特异性表达 ACE2 的细胞类型进行了评估,发现胆管细胞高特异性表达新冠病毒受体 ACE2,而肝细胞则表达很低。这些结果表明新型冠状病毒肺炎患者出现的肝损伤,可能是病毒直接与 ACE2 阳性胆管细胞结合导致胆管功能障碍,或是治疗药物引起的毒副作用,而不是病毒直接与肝细胞结合引起。这些结果提示了正在救治新冠病毒感染患者的医疗工作者,需要注意患者的肝反应,尤其是与胆管细胞功能有关的肝反应,需要对出现肝功能异常的新冠肺炎患者进行特别护理。

3 ACE2 为潜在的治疗靶点

3.1 阻断病毒侵入 SARS 之后有不少针对病毒受体 ACE2 的药物研发,HAN 等^[29]利用丙氨酸扫描诱变,明确 ACE2 中与 SARS-CoV 结合的关键部位,结果表明,第 22 位和第 57 位残基之间的带电氨基酸很重要,特别是 K26 位和 D30 位,研究者利用这些氨基酸,人工合成相关肽并评价其在抗病毒中的作用。两个肽(aa22-44 和 aa22-57; P4 和 P5)表现出适度的抗病毒活性,其半抑制浓度(IC₅₀)分别约为 50 μ M 和 6 μ M。另外人为用甘氨酸连接 ACE2 中两个不连续段(aa22-44 和 aa351-357)所合成的一种肽(P6 肽),表现出强有力的抗病毒活性,其 IC₅₀ 约 0.1 μ M。HUENTELMAN 等^[30]基于结构的方法,通过硅分子对接筛选了 14 万个小分子,选择其中结合能力高的分子,进一步测定 ACE2 酶抑制活性及抑制 SARS 冠状病毒 S 蛋白介导的细胞融合的能力。研究发现一种新的人类 ACE2 抑制剂 NAAE, NAAE 调节 ACE2 活性和防止 SARS-S 蛋白介导的细胞融合的能力表明,其是一种潜在的有价值的先导化合物。ACE2 衍生物(P4、P5 及 P6)或小分子(NAAE)目前已经上市,其在阻断 SARS-CoV 入侵有效,2019-nCoV 的受体与其相同,这些药物是否有疗效,有待证实。有研究证实 SARS-CoV S-蛋白与 ACE2 互作的 5 个关键氨基酸,在 2019-nCoV 中有 4 个发生了改变^[3]。S-蛋白也是以上药物研制所需,这两种病毒该蛋白机构有差异,可能会影响药物疗效,但是,利用相同的研究方法可能尽快研制出有效的靶向药。

3.2 抑制炎症反应,减少靶器官损害 目前,不少靶向药物处于临床研究甚至是动物研究阶段。对症治疗依然是主要措施,及时地抑制其炎症的发生发展,减轻病毒对靶器官损伤,从而改善患者预后。病毒侵染造成的 ACE2 低表达会激活 RAS 而加重肺损伤^[17]。因此,激活 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体通路或抑制 ACE-Ang II-AT1R 受体通路,可能会给患者带来获益。在动物模型中,阻断 AT1R 可降低 SARS-CoV Spike 蛋白介导的肺损伤^[17]。HENRY 等^[31]研究提示血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和他汀类药物可能对非冠状病毒感染且无基础疾病的病毒性肺炎患者有一定的疗效。目前,ACEI 在 NCP 患者中的使用存在争议,其可抑制 RAS,可能起到保护肺部、控制症状的作用。在正常生理情况下,ACE2 与 ACE 处于平衡状态,使用 ACEI 能够抑制 ACE,导致 ACE2 表达增加,进而增加感染风险。FERRARIO 等^[32]研究表明 ACEI 或 AT1R 阻滞剂对 RAS 的抑制作用会上调 ACE2 mRNA 的表达和 ACE2 活性,并不增加 ACE2。另外,ACE2 的表达分布水平与病毒攻击是不一致的,如 ACE2 在心脏、肾中高表达,但在这些器官严重病变较少见,机制尚不明确,可能病毒感染还需要其他受体或辅助因子。在一次针对 ARDS 患者使用重组人 ACE2(GSK2586881)的 II 期临床试验中,这种化合物在 ARDS 治疗中被广泛使用,并且可降低 Ang II 水平,增加 Ang(1-7)和表面活性蛋白 D 水平^[33]。提示外源性补充 ACE2,可能是一种有效方法。

3.3 中药治疗 阻断病毒侵入药物,如 P4、P5 等可能对 ACE2 受体本身的生理(血压调节)产生影响。抑制经典 RAS,虽可减少炎症反应,但同时可能出现高血钾、低血压、咳嗽等不良反应限制了这类药物使用。而不少中药不但可以作用于 ACE2 发挥治疗 NCP 的作用,还可以在在一定程度上减少不良反应的发生。研究者在收集的 405 个中药成分,以 ACE2 为靶蛋白,针对其与 SARS-CoV 的结合区域,进行分子对接。筛选发现 46 个能作用于 2019-nCoV S-蛋白与人体 ACE2 结合区域且具有较高结合能的中药活性成分,其主要归属于桑叶、苍术、浙贝母、生姜、金银花、连翘、草果等 7 个中药^[34]。黄芪甲苷可以激活 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 通路,使 ACE2、Ang-(1-7)、Mas 水平升高,起到调节肺功能的作用,从而有效的抑制呼吸衰竭^[35]。人参皂苷 Rg3 对肾脏的保护作用主要是通过上调肾脏中 ACE2 的表达,进而增加 AngII 的降解,减轻肾脏中由 AngII 介导的炎症、氧化应激,进而减轻肾脏的病变^[36]。利用现代技术,发现有效中药成分。其效果可能与西药相当,但不良反应相对少。

3.4 目前研究及运用的药物 我国科学家将人的 ACE2 胞外区连接到人免疫球蛋白 IgG1 的 Fc 区构建了一种新型重组蛋白。研究中还使用了一种具有低催化活性的 ACE2 突变体(mACE2-Ig)。然后表征融合蛋白。融合蛋白对冠状病毒具有广泛的潜在中和活性。同时,ACE2 融合蛋白还可以用于诊断以及疫苗和抑制剂开发的研究性试剂^[37]。北京大学基础医学院的王月丹和初明团队用人工智能药物筛选系统,对市面上 4 100 余种药物进行了筛选,发现常用药物沐舒坦等可能是靶向 ACE2 的治疗药物^[38]。DE LANG 等^[2]研究结果表明 IL-4 和 IFN- γ 能够下调细胞表面的血管紧张素转化酶 2(ACE2)的表达。除了 ACE2 细胞表面的表达减少外,使用这些细胞因子治疗后,ACE2 mRNA 水平也有所下降。另外,IL-4 和 IFN- γ 通过降低 ACE2 的调节部分抑制了 SARS-CoV 的复制。干扰素已在普遍使用,其部分效应可能来源于对 ACE2 的调控。

4 总结 ACE2 是人体中重要的保护性蛋白,同时也是 2019-nCoV 感染侵入人体的必要受体。病毒感染人体后出现 ACE2 下调,促进炎症反应的 Ang II 降解减少,具有舒张血管、改善内皮功能、抗增殖的 Ang(1-7)产生减少,ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与 ACE-Ang II-AT1R/AT2R 轴失衡,进而出现靶器官损伤。ACE2 分布广泛,因此 2019-nCoV 可累及多种器官,出现多种临床表现,以不典型症状起病者,需多加关注。心脏受损,多属高危人群,及早识别并予以相应处理;出现胃肠道症状,可能是消化系统受损,注意粪-口传播的可能。病毒同样可引起肾脏及睾丸损伤。出现的肝损伤,可能是病毒直接与 ACE2 阳性胆管细胞结合导致胆管功能障碍有关。ACE2 是潜在治疗靶点,依据其结构,开发靶向药物,及时阻断病毒侵入;使用激活 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体通路或抑制 ACE-Ang II-AT1R 受体通路的药物,可能抑制炎症,减少靶器官损害。ACE2 在 2019-nCoV 感染中的作用,仍需进一步研究。本文以 2019-nCoV 与 SARS-CoV 共同侵入靶点为主线,重点描述可能发生的靶器官损害,为临床诊治提供相应指导;解释了 ACE2 在不同器官受损中可能的作用,为后续的基础及临床研究提供可能的方向及思路;ACE2 即是病毒侵入的“门户”,也是引起器官损伤的关键物质,从 ACE2 出发寻找可能的救治策略,起到了一举两得的效果,具有广阔的运用前景及临床价值。

作者贡献:李树仁进行文章的构思与设计,文章的可行性分析,论文的修订,对文章整体负责,监督管理;唐子健、许文华、申泽雪进行文献/资料收集与整理;李树仁、唐子健撰写论文;李树仁、许文华、申泽雪负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

作者视角:

重症新型冠状病毒肺炎死亡率高,与炎症造成肺间质水肿引发的气体交换障碍有关。新型冠状病毒(2019-nCoV)通过引起的心脏、肾脏、肝脏等器官受损是影响救治成功的关键。

肾素血管紧张素系统(RAS)是人体内重要的神经内分泌系统,该系统在维持血压、水电解质平衡、血管结构、

重要脏器结构方面起着重要作用。血管紧张素转换酶(ACE)-血管紧张素 II (Ang II)-血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)轴及 ACE2-血管紧张素 1-7[Ang (1-7)-Mas 受体等组成了 ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴。ACE2 广泛存在于人的心、肺、肾脏等组织。ACE2 作用产生的 Ang1-7 通过 Mas 受体,起到舒张血管、抗增生、抗氧化应激等作用。由 Ang (1-7)参与形成的 ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴能够拮抗 ACE-Ang II-AT1R 轴,二者共同维系机体的平衡。

2003 年 SARS 冠状病毒与 ACE2 结合后下调肺内 ACE2 水平,而 ACE 未受影响,Ang II 水平上升,过度激活 AT1 受体,肺部肾素血管紧张素系统失衡,进而导致肺水肿等急性肺损伤症状。2019-nCoV 与 SARS 病毒结构有所不同,但其入侵细胞的机制与 SARS 大致相同,均是通过与人体组织 ACE2 结合发挥作用。所以 2019-nCoV 重症肺炎救治的关键在于病毒与 ACE2 结合后机体发生的一系列病理生理改变。本文就此机制进行了详细的综述,目的在于为临床及基础研究者提供思路。

(河北省人民医院 李树仁)

参考文献

- [1] 中国疾病预防控制中心冠状病毒肺炎应急响应流行病学组. 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-64502020.02.003.
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases(COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-64502020.02.003.
- [2] DELANG, OSTERHAUS A D, HAAGMANS B L. Interferon-Gamma and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells[J]. Virology, 2006, 353(2): 474-481. DOI:10.1016/j.virol.2006.06.011.
- [3] XU X T, CHEN P, WANG J F, 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. [Epub ahead of print]. DOI:10.1007/s11427-020-1637-5.
- [4] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
- [5] 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. DOI:10.1161/01.res.87.5.e1.
- [6] OCARANZA M P, MICHEA L, CHIONG M, et al. Recent insights and therapeutic perspectives of angiotensin-(1-9) in the cardiovascular system[J]. Clin Sci, 2014, 127(9): 549-557. DOI:10.1042/CS20130449.
- [7] WANG Y T, TIKELLIS C, THOMAS M C, et al. Angiotensin converting enzyme 2 and atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2013, 226(1): 3-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.018.
- [8] PRABAKARAN P, XIAO X D, DIMITROV D S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(1): 235-241. DOI:10.1016/j.bbrc.2003.12.081.
- [9] OUDIT G Y, KASSIRI Z, JIANG C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(7): 618-625. DOI:10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
- [10] FERRARIO C M, MULLICK A E. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease[J]. Pharmacol Res, 2017, 125(Pt A): 57-71. DOI:10.1016/j.phrs.2017.05.020.
- [11] ANTONIAK S, CARDENAS J C, BUCZEK L J, et al. Protease-activated receptor 1 contributes to angiotensin II-induced cardiovascular remodeling and inflammation[J]. Cardiology, 2017, 136(4): 258-268. DOI:10.1159/000452269.
- [12] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [13] 武汉金银潭医生前线手记: 新型冠状病毒肺炎临床特征初探 [EB/OL]. (2020-01-29). [2020-02-07]. http://news.medlive.cn/all/info-news/show-165664_97.html.
- [14] 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知 [EB/OL]. (2020-02-05). [2020-02-07]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.

- [15]CHEN N S, 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. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [16]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. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1>
- [17]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. DOI:10.1038/nm1267.
- [18]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. DOI:10.1038/nature03712.
- [19]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. DOI:10.3867/j.issn.1000-3002.2007.01.014.
ZHANG Y H, GONG L K, REN J. Role of angiotensin converting enzyme 2 in pathogenesis of severe acute respiratory syndrome[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2007, 21(1): 72-76. DOI:10.3867/j.issn.1000-3002.2007.01.014.
- [20]JIA H P. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease[J]. *Shock*, 2016, 46(3): 239-248. DOI:10.1097/SHK.0000000000000633.
- [21]姚开涛, 刘明瑜, 李欣等. 中药莲花清瘟治疗新型冠状病毒感染的肺炎回顾性临床分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20201099. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200206.1500.004.html>.
YAO K T, LIU M Y, LI X, et al. Retrospective Clinical Analysis on Treatment of Novel Coronavirus-infected Pneumonia with Traditional Chinese Medicine Lianhua Qingwen[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2020. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20201099. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200206.1500.004.html>
- [22]HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.1056/NEJMoa2001191.
- [23]ZHANG H, KANG Z, GONG H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[J]. *bioRxiv* 2020. DOI:10.1101/2020.01.30.927806.
- [24]HASHIMOTO T, PERLOT T, REHMAN A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation[J]. *Nature*, 2012, 487(7408): 477-481. DOI:10.1038/nature11228.
- [25]KHAJAH M A, FATEEL M M, ANANTHALAKSHMI K V, et al. Anti-inflammatory action of angiotensin 1-7 in experimental colitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150861. DOI:10.1371/journal.pone.0150861.
- [26]LI Z, WU M, GUO J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients[J]. *MedRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.1101/2020.02.08.20021212.
- [27]FAN C, LI K, DING Y, et al. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection[J]. *MedRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.1101/2020.02.12.20022418. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1>
- [28]CHAI X, HU L, ZHANG Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection [J]. *bioRxiv* 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.1101/2020.02.03.931766.
- [29]HAN D P, PENN-NICHOLSON A, CHO M W. Identification of critical determinants on ACE2 for SARS-CoV entry and development of a potent entry inhibitor[J]. *Virology*, 2006, 350(1): 15-25. DOI:10.1016/j.virol.2006.01.029.
- [30]HUENTELMAN M J, ZUBCEVIC J, HERNÁNDEZ PRADA J A, et al. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor[J]. *Hypertension*, 2004, 44(6): 903-906. DOI:10.1161/01.HYP.0000146120.29648.36.
- [31]HENRY C, ZAIZAFOUN M, STOCK E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2018, 31(4): 419-423. DOI:10.1080/08998280.2018.1499293.

- [32] FERRARIO C M, JESSUP J, CHAPPELL M C, 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. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
- [33] 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. DOI:10.1186/s13054-017-1823-x.
- [34] 牛明, 王睿林, 王仲霞, 等. 基于临床经验和分子对接技术的抗新型冠状病毒中医组方快速筛选模式及应用 [J]. *中国中药杂志*, 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20200206.501.
- NIU M, WANG R L, WANG Z X, et al, Rapid establishment of traditional Chinese medicine prevention and treatment for the novel coronavirus pneumonia based on clinical experience and molecular docking[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20200206.501.
- [35] 屈高洁, 廖玲, 胡康. 黄芪甲苷治疗急性呼吸衰竭模型大鼠的效果及作用机制研究[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(19): 3014-3017.
- QU G J, LIAO L, HU K. Effect and mechanism of Astragaloside A on acute respiratory failure in rats[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2019, 35(19): 3014-3017.
- [36] 江一川. 基于血管紧张素转化酶 2 的人参总皂苷多系统保护作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [37] LEI C, FU W, QIAN K, et al. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig [J]. *bioRxiv* 2020. DOI:10.1101/2020.02.01.929976. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.01.929976v2>
- [38] 澎湃新闻-北大团队: 咳嗽水“沐舒坦”具治疗新冠肺炎病毒潜力[EB/OL]. (2020-01-29). [2020-02-07]. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_4141235.

(收稿日期: 2020-02-18; 修回日期: 2020-02-25)

(本文编辑: 赵跃翠)