

新型冠状病毒感染疫情中ACEI的争议:下结论还为时尚早

董淑杰^a, 翟所迪^a, 李子健^{a,b*}, 张幼怡^b

(北京大学第三医院 a.药剂科; b.心内科 血管医学研究所, 北京 100191)

【摘要】 近期,新型冠状病毒感染合并高血压的患者,是否应停用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)引起了争议。血管紧张素转换酶2(ACE2)是血管紧张素转换酶(ACE)的同源物,两者在血压调控和肺损伤中发挥重要作用。ACE2也是新型冠状病毒感染呼吸道上皮细胞的作用靶点。目前,关于ACEI对新型冠状病毒感染患者的ACE2调控效应出现了不同理论,ACEI/ARB对ACE2的调控效应尚无定论。此外,目前研究结果多数来自于动物实验,尚无临床数据。由于证据有限,因此使用ACEI/ARB类降压药的新型冠状病毒感染患者暂不必换药。

【关键词】 新型冠状病毒;血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素转换酶;血管紧张素转换酶2

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0040-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.008

Controversies on the use of ACEI in patients with corona virus disease 2019: too early to draw a conclusion

DONG Shu-jie^a, ZHAI Suo-di^a, LI Zi-jian^{a,b*}, ZHANG You-yi^b

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

新型冠状病毒肆虐,疫情举国关注。最近,有专家提议新型冠状病毒感染合并高血压的患者,应停用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB),换用其他降压药。之后有针对此提议的明确反对观点产生。ACEI/ARB类药物究竟该不该用,这一话题引起了广泛热议。因涉及众多高血压患者的安全用药,故本文结合一些文献的学习和分析来加以讨论。

1 血管紧张素转换酶与血管紧张素转换酶2

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是由一系列肽类激素及相应酶组成的重要的体液调节系统,其主要通过血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)对心血管、肾脏和肾上腺素功能发挥重要调控作用。血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)可将血管紧张素I(angio-

tensin I, Ang I)转化为Ang II^[1]。Ang II是RAS关键的效应肽,可促进血管收缩,增加血管通透性,并可介导心脏、肺部、肾脏等多器官的炎症反应^[1]。血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)是ACE的同源物,但是其生物学效应跟ACE完全相反,ACE2可将Ang II水解为血管紧张素₁₋₇(angiotensin₁₋₇, Ang₁₋₇)。Ang₁₋₇可舒张血管,重塑心肌细胞生长,抵抗Ang II的有害效应^[2]。

2 ACE、ACE2与肺损伤的关系

RAS在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和脓毒血症的急性肺损伤等呼吸系统疾病中发挥重要作用^[1]。目前研究已经表明,在急性肺损伤的早期,RAS系统被激活,ACE表达上调,导致Ang II产生增加,同时ACE2下调^[3-4]。Ang II对肺组织有损伤作用,会进一步导致肺水肿^[3]。ACE2在ARDS和急性肺损伤中起保护作用,可降解

作者简介:董淑杰,女,硕士,主管药师;研究方向:心血管临床药学;E-mail:dongshujie2008@163.com

*通信作者:李子健,男,博士,研究员;研究方向:心血管受体与心血管疾病,心血管临床药学;E-mail:lzjgy1995@163.com

Ang II, 抵消其损伤效应。在各种肺部疾病模型中证实, 抑制上游 Ang II 的产生和激活下游 ACE2 是 2 种可行的疾病治疗策略^[5]。

3 冠状病毒与 ACE2

病毒需要特定的细胞受体才能感染靶细胞。现有证据^[6]表明, ACE2 病毒受体表达集中在少量的 II 型肺泡细胞中。新型冠状病毒与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)共享相同的 ACE2 受体, 可通过 S-蛋白与人 ACE2 相互作用的分子机制, 来感染人的呼吸道上皮细胞^[6]。

4 是否需要停用 ACEI/ARB 类降压药的几点讨论

针对新型冠状病毒感染的患者是否需要停用 ACEI/ARB 类降压药, 我们从以下 4 个方面进行讨论。

4.1 不同理论的作用机制有矛盾

建议停用 ACEI 类药物的观点认为: 新型冠状病毒肺炎的发病机制, 很可能是冠状病毒与人呼吸道和肺组织的受体 ACE2 先结合, 随后引起一系列病理改变, 包括对肺组织造成明显损伤。因此有专家提出, ACEI 类降压药在抑制 ACE 的同时, 也会使 ACE2 反射性增加。理论上讲, 可能会加速新型冠状病毒的复制或进入细胞内^[7]。

反对停用 ACEI 类药物的观点认为: 在急性肺损伤的早期, RAS 系统被激活, 表现为 ACE 的表达增加, Ang II 产生增加, 对肺组织产生损伤作用。从这个机制上来推测, 使用 ACEI 抑制 RAS 系统的激活, 通过抑制 ACE 来减少 Ang II 的产生, 可能会延缓肺部损伤的进展^[8]。

2 种解释机制都有各自的理论根据, 但是可能也只是各自对整体机制认识的一个方面而已。实际上, ACE 和 ACE2 之间的作用机制非常复杂, 并非单一通路, 除前文提到的机制外, 中间还有很多交叉反馈机制^[1]。所以很难从机制上去简单直接推断 ACEI/ARB 类药物究竟会对体内(尤其是肺组织)的 ACE、Ang II 和 ACE2 产生怎样的影响。详细作用机制见图 1。

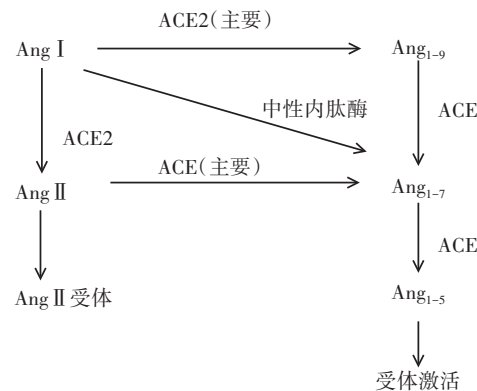


图 1 ACE 和 ACE2 之间的作用机制^[1]

4.2 ACEI、ARB 对 ACE2 的调控效应尚无定论

ACE2 广泛分布在人体的肺、肠道、肾、脑等器官中^[9]。基于现有的证据, 关于 ACEI/ARB 类药物对 ACE2 的调控效应的研究结果各异, 尚无明显定论。Ferrario 等^[10]研究发现, 给予大鼠 ACEI 类药物(赖诺普利)和 ARB 类药物(氯沙坦)后, 赖诺普利组和氯沙坦组大鼠心脏的 ACE2 mRNA 分别提高 4.7 和 2.8 倍, 氯沙坦组 ACE2 活性显著增加, 赖诺普利组 ACE2 活性无明显变化。同期, Ferrario 等^[11]给予大鼠 ACEI 类药物(赖诺普利)和 ARB 类药物(氯沙坦)后, 发现 2 组大鼠肾脏的 mRNA 均没有变化, 2 组大鼠肾脏中 ACE2 活性均显著增加。ACEI 在心脏和肾脏组织中对 ACE2 调控的差异表明, ACE2 基因表达和蛋白质的调节具有组织特异性^[11]。Hamming 等^[12]的研究发现, 使用赖诺普利没有显著影响大鼠肾脏的 ACE2 活性, 与 Ferrario 等^[11]在大鼠肾脏中发现的结果相反。这提示我们, 即使针对同一器官组织, 目前也无法得出肯定性的结论。

目前关于 ACEI 类药物对 ACE2 调控影响的文献多集中在心脏和肾脏组织, 未检索到 ACEI 对肺部 ACE2 调控影响的文献。药物在不同器官中的分布浓度不同, 酶和受体在不同器官的表达和分布也有差异, 肺组织里的 ACEI 能否产生心脏或肾脏组织类似的效果, 依然有待探讨。关于 ARB 类药物对肺部 ACE2 调控的影响, 目前的文献显示, 氯沙坦可防止脓毒血症模型中肺部 ACE2 活性的降低^[13-14]。

需要注意的是, 上述部分文献^[10-11]报道的生物标志物是 ACE2 mRNA, 然而 ACE2 mRNA 水平与 ACE2 蛋白水平并无明确的线性关系^[10]。另有部分文

献^[10-14]报道的结局指标是ACE2的活性,然而目前并无ACE2活性和新型冠状病毒入侵程度间关系的研究。因此,ACE2的mRNA变化和ACE2的活性变化均无法准确反映ACE2的上调或下调。

4.3 目前研究结果多数来自于动物实验

目前绝大多数关于ACEI对ACE2影响的文献都是来自于动物实验(如大鼠)的结果,且研究模型的构建中未引入冠状病毒感染。目前此类研究在人体的研究很少,更无大规模的临床研究。现阶段无法将基于动物的间接证据直接推论到人。尤其在新型冠状病毒入侵时,人体的RAS系统中的各种酶和受体如何动态变化,依然缺乏深入的研究。

此外,生物学效应与药物的剂量密切相关。虽然目前已在动物上观察到使用特定剂量的ACEI/ARB类药物对ACE2有一定的调控作用,但是ACEI/ARB类药物在常规用法用量下是否能在人体上表现出类似的效应,尚无证据。

4.4 未来的临床数据将提供新的证据

各种观点的来源主要基于体外研究或动物研究。药物有效性、安全性的结论性意见应该是人体研究、临床研究。既往一项基于1055名病毒感染患者的回顾性研究显示,住院期间持续使用ACEI($OR=0.25$, $95\%CI: 0.09\sim 0.64$)和他汀类药物($OR=0.26$, $95\%CI: 0.08\sim 0.81$)与较低的死亡率和插管率相关^[15]。该研究提示,ACEI可能使病毒感染和肺炎患者受益。虽然该研究人群为普通的病毒感染患者,可能会对新型冠状病毒感染患者有一定的提示意义。

目前,尚无关于此次新型冠状病毒感染患者中ACEI/ARB的使用数据,例如感染患者中使用ACEI/ARB的比例是否更高,预后是否更差等。了解这些临床特征,对认识ACEI/ARB的使用和新型冠状病毒感染之间的关系会有很大的帮助。相信未来的临床数据将为我们提供新的思路和证据。

综上所述,ACEI/ARB类降压药是指南推荐的高血压治疗的基本药物,在临床有非常广泛的应用。降压治疗方案的改变可能会导致血压波动,影响治疗。当前的ACEI/ARB类药物的停药推荐仅来自于很少的动物实验的间接证据,因此目前使用ACEI/ARB类降压药的患者暂不必换药。

【参考文献】

- [1] Gaddam R R, Chambers S, Bhatia M. ACE and ACE2 in inflammation: a tale of two enzymes[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014,13(4):224-234.
- [2] Simoes E S A C, Teixeira M M. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin₁₋₇ axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis[J]. *Pharmacol Res*,2016, 107:154-162.
- [3] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. *Nature*, 2005, 436: 112-116.
- [4] Salgado D R, Rocco J R, Silva E, et al. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in sepsis: a new therapeutic approach?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010,14(1): 11-20.
- [5] Tan W, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases[J]. *Curr Opin Pharmacol*,2018,40: 9-17.
- [6] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-02-11]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1>.
- [7] 周大亮. 新冠病毒感染的高血压患者,应停用ACEI类降压药物! [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-02-11]. https://mp.weixin.qq.com/s/CfBDpSRe_J6Mh-Fg6UHF7Q.
- [8] 施仲伟. 新冠肺炎患者降压,治疗仍应使用ACE抑制剂! [EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-11]. <https://mp.weixin.qq.com/s/lz3tZeTRLBRVM-MbzLlx6g>.
- [9] Giani J F, Burghi V, Veiras L C, et al. Angiotensin₁₋₇ attenuates diabetic nephropathy in Zucker diabetic fatty rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,2012,302(12):1606-1615.
- [10] 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.
- [11] Ferrario C M, Jessup J, Gallagher P E, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin₁₋₇ forming enzymes and receptors[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(5):2189-2196.
- [12] Hamming I, Van G H, Turner A J, et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats[J]. *Exp Physiol*, 2008,93(5):631-638.
- [13] Hagiwara S, Iwasaka H, Hidaka S, et al. Antagonist of the type-1 ANG II receptor prevents against LPS-induced septic shock in rats[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(8): 1471-1478.
- [14] Shen L, Mo H, Cai L, et al. Losartan prevents sepsis-induced acute lung injury and decreases activation of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinases [J]. *Shock*, 2009,31(5):500-506.
- [15] 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.

收稿日期:2020-02-12

本文编辑:蒋少薇