

ACE2 与新型冠状病毒肺炎

张晓晴 李树仁 牛绍乾

【摘要】 研究表明,血管紧张素转化酶(ACE)2 很可能是 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染细胞的介导受体。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 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中的肺部损伤。既往研究证实,ACE、血管紧张素 II、Ang II 的高表达加重肺损伤,而 ACE2 对于肺损伤有保护作用,但目前尚无证据表明针对 ACE 及 ACE2 的治疗可有效缓解 COVID-19。

【关键词】 2019 新型冠状病毒;血管紧张素转化酶 2;2019 新型冠状病毒肺炎

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.02.002

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,临床表现为病毒性肺炎,下呼吸道样本测序分析提示病原体是一种新型冠状病毒,2020 年 1 月 12 日被 WHO 命名为 2019-nCoV^[1]。Huang 等^[2]观察武汉市入院的首批已被实验室确认为 2019-nCoV 感染的 41 例住院患者,他们大多为男性,约 32% 的患者有基础疾病,包括糖尿病和心血管疾病。确诊的 41 例患者的中位年龄为 49 岁,66% 的患者有华南海鲜市场接触史,发病时常见症状有发热、咳嗽、肌痛或疲劳,较为罕见的症状有咳痰、头痛、咯血和腹泻。55% 的患者在发病后出现呼吸困难,平均时间为发病后 8 d。63% 的患者发生淋巴细胞减少。41 例确诊患者均有肺炎,胸部 CT 表现异常,并发症包括急性呼吸窘迫综合征(29%)、病毒 RNA 血症(15%)、急性心脏损伤(12%)、继发感染(10%)。WHO 于 2 月 11 日将 2019-nCoV 引发的疾病命名为 2019 冠状病毒病(也称新型冠状病毒肺炎,COVID-19)^[3]。

当前爆发的 COVID-19 类似于 2002 年中国爆发的严重急性呼吸综合征(SARS)。这两次事件均由先前未知的冠状病毒所致,COVID-19 已证实由 2019-nCoV 感染所致^[4-5],SARS 的病原体是 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)。冠状病毒的得名来自于病毒脂质层外面由棘突蛋白(S 蛋白)构成的冠状突起。冠状病毒利用 S 蛋白与靶细胞表面的特异性

受体结合,进而进入细胞内复制引起感染,因此,S 蛋白在冠状病毒侵染细胞的过程中非常重要^[6]。

1 血管紧张素转化酶 2(ACE2)与 2019-nCoV

ACE2 已证实为 SARS-CoV S 蛋白结合的关键受体^[7]。Xu 等^[5]通过研究 2019-nCoV S 蛋白结构模型与人类 ACE2 受体的结合能力,证实 ACE2 为病毒受体。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 的 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 相同的受体和相似的机制进行病毒感染和传播,这对后续治疗工作有重要意义。

Zhou 等^[8]开展了病毒感染性研究,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^[5]及 Zhou 等^[8]研究表明,ACE2 很可能是 2019-nCoV 感染细胞的介导受体。基于上述研究结果,靶向 ACE2 或 SARS-CoV 的药物有望用于治疗 2019-nCoV 感染患者。

2 ACE2 的作用机制

2.1 ACE2 的发现和分布

Donoghue 等^[9]和 Tipnis 等^[10]于 2000 年分别从心力衰竭和淋巴瘤患者的 cDNA 文库中鉴定出

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生院(张晓晴,牛绍乾);050000 石家庄,河北省人民医院心内科(李树仁)

通信作者:李树仁,E-mail:lsr64@126.com

ACE2, 此后开启了肾素-血管紧张素系统(RAS)新支路的研究。RAS 是机体重要的体液调节系统, 主要由两条轴组成, 即血管紧张素转换酶(ACE)-血管紧张素(Ang) II-血管紧张素 II 型受体(AT1R)轴和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴。ACE 的效应分子 Ang II 通过结合特异性受体 AT1R、AT2R 调节血压和水钠平衡, 其中 AT1R 起主导作用。此外, Ang II 还具有促炎性反应、促增殖和收缩血管等作用。ACE2 虽与 ACE 在结构上具有同源性, 但是两者的生物学活性却截然不同, ACE2 主要降解 Ang II 生成 Ang(1-7)。Ang(1-7)与受体 Mas 结合产生与 ACE-Ang II-AT1 轴相拮抗的作用^[11]。

目前发现 ACE2 广泛分布于心脏、肾脏、睾丸、脂肪组织、脑组织、血管平滑肌细胞、胃肠道等^[12]。Zhao 等^[13]利用高通量单细胞测序分析技术研究了 43 134 个肺脏细胞, 发现 ACE2 在 0.64% 的肺脏细胞中表达, 且大多数(约 83%)集中表达于 II 型肺泡细胞(AT2), 表达 ACE2 的 AT2 占其总量的(1.4±0.4)%, 这(1.4±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。2019-nCov 似乎已经巧妙地进化到利用这些 AT2 细胞群进行繁殖和传播。AT2 中 ACE2 的大量表达可能解释感染后严重的肺泡损伤, 提示 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。

2.2 ACE2 及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)中的作用

ARDS 是一种没有心力衰竭依据但以低氧血症及双肺渗出为临床表现的综合征。ARDS 的危险因素包括肺炎(细菌、病毒、真菌或机会性感染), 胃内容物吸入及脓毒血症等。治疗以支持治疗为主, 主要是保护性机械通气, 避免液体过负荷。尽管如此, ARDS 患者死亡率仍高达 30%^[14]。

在 ARDS 的发病过程中, ACE2 在肺内发挥什么作用? 研究显示, 在脂多糖诱导的 ARDS 大鼠模型中, 支气管肺泡灌洗液的 ACE 活性明显升高, ACE2 活性降低, 与之对应的 Ang II 表达升高, Ang(1-7)表达降低^[15]。这提示 ARDS 时, 肺组织局部 RAS 稳态失衡, ACE-Ang II 轴活性上调, 而 ACE2-Ang(1-7)轴活性降低。

SARS 爆发后, 许多患者短时间内出现了

ARDS, 甚至因此丧生。Kuba 等^[16]研究发现, SARS-CoV 感染的小鼠 ACE2 表达下调, 而 ACE 的表达没有明显改变, Ang II 表达明显升高, 提示 SARS-CoV 可能是通过 ACE2 路径导致肺功能损伤。另有研究显示, 在博来霉素诱导的 ARDS 小鼠模型中, ACE2 基因缺失小鼠表现出比对照组更严重的症状, 而应用人重组 ACE2 治疗后, 肺损伤症状明显改善, 生存率也有所提高。此外, 给予 ARB 或同时敲除 ACE 基因的 ACE2 基因缺失小鼠, 要比单纯 ACE2 基因缺失小鼠的 ARDS 症状轻。另外, ACE2 基因缺失小鼠和(或) AT1R 缺失小鼠的肺部损伤较轻, AT2R 缺失小鼠则相反。因此, 在 ARDS 发病过程中, ACE、Ang II 和 AT1R 的高表达加重症状, 而 ACE2 和 AT2R 改善症状^[17]。基于 ACE2 在 ARDS 中的作用机制及 SARS 研究的启示, 推测 ACE2 对于肺损伤有保护作用, 而且 ACE2 下调与严重肺部病理损伤相关。由于 2019-nCov 选择了具有肺保护作用的 ACE2 作为受体, 让针对 ACE2 的靶向治疗进退两难。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^[18]通过在油酸致 ARDS 大鼠模型中应用卡托普利发现其能降低肺动脉高压, 抑制 ARDS 的病情进展并对肺血管内皮细胞有一定保护作用。Neyrinck 等^[19]的研究也证实了 ACEI 对于内毒素所致大鼠肺损伤的治疗作用。Wösten 等^[15]研究表明, ARB 对 ARDS 也有治疗作用。在无特异性药物治疗 COVID-19 的当下, 应用 ACEI 或 ARB 能否减轻 2019-nCov 作用于宿主细胞 ACE2 受体所导致的肺损伤尚不明确。

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 d(4~8 d), 至出现呼吸困难的中位时间为 8 d(5~13 d), 至出现 ARDS 的中位时间为 9 d(8~14 d), 至开始机械通气的中位时间为 10.5 d(7~14 d), 至入住 ICU 的中位时间为 10.5 d(8~17 d)。武汉市首批确诊的 41 例患者均有肺炎, 严重者可进展至 ARDS^[2]。由 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 的发病机理, 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。目前抗感染治疗可考虑从 ACE2 蛋白抑制剂或对表达 ACE2 的细胞进行消融入手,但抑制 ACE2 也可能使肺损害更严重。ACEI 或 ARB 在既往研究中对于肺损伤有治疗作用,但其是否能缓解 COVID-19 所致的肺部病理损伤尚无足够证据。

参 考 文 献

- [1] WHO. (2020) Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected-Interim Guidance[EB/OL]. [2020-02-10]. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
- [2] 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.
- [3] World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020[EB/OL]. [2020-02-11]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [4] 靳英辉, 蔡林, 程真顺, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1):1-20.
- [5] 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, 63(3):457-460.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J/OL]. bioRxiv[2020-02-08]. <https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>.
- [9] 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-E9.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Yu Zhao, Zixian Zhao, Yujia Wang, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[J/OL]. bioRxiv [2020-02-10]. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
- [14] Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2016, 388(10058):2416-2430.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. Nature, 2005, 436(747):112-116.
- [18] 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.
- [19] Neyrinck AP, Matthay MA. The role of angiotensin-converting enzyme inhibition in endotoxin-induced lung injury in rats[J]. Crit Care Med, 2009, 37(2):776-777.

(收稿:2020-02-11 修回:2020-03-02)

(本文编辑:胡晓静)