

· 述评 · 综述 · 论坛 ·

血管紧张素转换酶 2 在新型冠状病毒感染及治疗中的作用概述

颜辉^{1,2} 徐璐扬¹ 邱晓燕¹

(1. 复旦大学附属华山医院药剂科 上海 200040; 2. 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院药剂科)

摘要 血管紧张素转换酶 2(ACE2)是肾素-血管紧张素系统(RAS)重要的组成部分,能够下调 RAS,具有抗炎、抗纤维化等作用。同时 ACE2 还是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的受体,与 SARS-CoV-2 感染及感染后的临床表现密切相关。血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻断药(ACEI/ARB)在 SARS-CoV-2 感染中的作用,目前研究尚有争议。本文对 ACE2 及 ACEI/ARB 类药物在 SARS-CoV-2 感染中的作用作一综述。基于目前的研究证据,建议感染前已使用 ACEI/ARB 类药物的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者继续用药,但目前尚不建议将 ACEI/ARB 类药物用于 COVID-19 患者的治疗。

关键词 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;血管紧张素转换酶 2;血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻断药

中图分类号:R373.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)05-0342-05

Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Infection and Treatment of SARS-CoV-2

Yan Hui^{1,2}, Xu Luyang¹, Qiu Xiaoyan¹

1. Department of Pharmacy, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China;

2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of USTC Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China

ABSTRACT Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), a homologue of ACE, is an important component of the renin-angiotensin system (RAS), which can down-regulate RAS with anti-inflammatory and anti-fibrotic effects. And ACE2 is also a receptor for SARS-CoV-2, and is closely related to SARS-CoV-2 infection and subsequent clinical manifestations. The role of drugs such as angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker (ACEI/ARB) in SARS-CoV-2 infection is currently controversial. This paper reviewed the role of ACE2 and ACEI/ARB in SARS-CoV-2 infection. Based on the current research evidence, it is recommended that patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) who have already taken ACEI/ARB before infection continue to take the drugs, but ACEI/ARB are not recommended for the treatment of COVID-19 patients.

KEY WORDS SARS-CoV-2; Corona Virus Disease 2019; ACE2; ACEI/ARB

2019 年末湖北武汉出现了由于感染新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome corona virus 2,SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019,COVID-19),随后疫情爆发并迅速蔓延至全国,并向全球扩散。截止 2020 年 3 月 22 日,全国累计确诊 81 603 例患者,死亡 3 276 例;国外累计确诊 246 642 例,死亡 11 110 例。对公众健康构成了巨大威胁,引起了全世界的极大关注。SARS-CoV-2 感染者常以发热、干咳、乏力为主要症

状,也有以腹泻、恶心等消化系统症状为主要临床表现的。重症患者中部分严重者病情可快速进展,出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭,目前尚无确切有效的抗病毒治疗方法。血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)已被证实是 SARS-CoV-2 进入宿主细胞的受体^[1],与病毒对机体的感染及感染后的多脏器损伤相关。本文针

基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划-临床药师项目(编号:沪卫计药政[2018]1号);上海市 2019 年度“科技创新行动计划”软科学研究领域重点项目(编号:19692107000);2019 年上海市临床重点专科项目-临床药学专业(编号:shslczdzk06502)

通讯作者:邱晓燕 Tel: (021)52888712 E-mail: xyqiu@163.com

对 ACE2 与 SARS-CoV-2 的研究进行综述,旨在为该疾病后续的防治提供更多的参考信息。

1 ACE2 的生理功能

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 在维持机体心血管系统的稳定及体内水、电解质平衡方面起着重要的作用^[2]。如图 1 所示, RAS 通过两条动态的调节途径让其维持相对平衡,使相关的系统能够正常运行^[3]。血管紧张素原由肝脏合成,进入血液循环后先经肾素(肾脏近球细胞分泌的蛋白水解酶)裂解生成血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I),再在经血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)转化生成血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II),这种转化在肺部最为广泛。Ang II 是 RAS 的关键调节因子,可通过两个的 G 蛋白偶联,分别与 1 型血管紧张素 II 受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁R, 主要受体)和 2 型血管紧张素 II 受体(angiotensin II type 2 receptor, AT₂R)结合发挥生理功能,包括促进细胞的增殖分化和凋亡、组织的纤维化、炎症反应、肾脏对钠的重吸收和心肌的肥大等一系列的生物效应。RAS 作用于肺、肾脏、脑、心脏、肝脏等器官组织,异常激活可导致高血压、心肌梗死、心力衰等心血管及其他器官如肺损伤、肾脏疾病等^[4]。

ACE2 于 2000 年发现,为 RAS 的强力负调节因子,是由 805 个氨基酸组成的具有单一胞外催化结构域的 I 型跨膜糖蛋白。属于金属蛋白酶的 M2 家族,利用锌催化反应,灭活血管紧张素 II,并产生血管扩张肽 Ang1-7。ACE2 还可先裂解 Ang I 产生为无活性的 Ang1-9,再通过 ACE 或其他肽酶转化为 Ang1-7^[5]。ACE2 直接代谢 Ang II 生成 Ang 1-7 的效率要高于将 Ang I 转化为 Ang 1-9 的效率^[6]。生成的 Ang1-7 通过 G 蛋白偶联与 Mas 受体结合起抗炎、抗纤维化、舒张血管和抗重组等作用^[7]。

ACE2 早期的研究发现其主要在心脏、肾脏和睾丸中表达^[8],后续的研究表明 ACE2 在其他器官中也具有重要作用。在心血管系统中,ACE2 主要在心脏内皮细胞和心肌细胞,动脉、静脉内皮细胞和动脉平滑肌细胞中表达。多项在中国人中的研究表明,ACE2 基因多态性与高血压密切相关,ACE2 降解 Ang II 生成 Ang 1-7,在控制血压中起着重要作用^[9-12]。在肾脏中,ACE2 在管状上皮细胞的管腔表面大量表达,肾皮质中 ACE2 的活性甚至高于心脏组织^[12]。在 RAS 的负调节的背景下,ACE2 已经

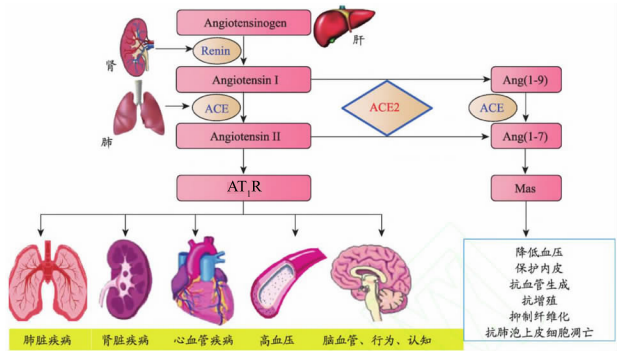


图 1 肾素-血管紧张素系统的生理、病理调控作用

作为针对肾脏疾病的保护性分子出现^[13], ACE2 的缺失自发地导致迟发性肾病性肾小球硬化^[14]。在肺部,ACE2 在肺泡上皮细胞中表达,主要集中在 II 型上皮细胞。在急性肺损伤的动物模型中,ACE, Ang II 和 AT₁ 受体起着促进肺损伤的作用,而 ACE2 对 Ang II 水平的负调控可防止肺损伤。肺损伤严重程度与 ACE2/ACE 比值密切相关,ACE2/ACE 比值下降,导致肿瘤坏死因子等炎症因子增多,使肺损伤加重。Imai 等^[15]发现在 ARDS 的小鼠模型中,ACE2 基因敲除的小鼠表现出更严重的症状,说明 ACE2 的表达对肺损伤具有一定的保护作用。研究发现 ACE2 还在小肠上皮细胞中大量存在,脑部、眼睛、皮肤、口腔和鼻黏膜等部位也均有表达^[16]。

2 ACE2 与 SARS-CoV-2 感染

ACE2 不仅充当肽酶催化 Ang II 裂解,其跨膜结构域也具有生物学功能。2003 年, SARS 冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome corona virus, SARS-CoV) 引起严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 疫情流行时,ACE2 被鉴定为 SARS-CoV 的功能性受体^[17]。结构分析表明, SARS-CoV 的 Spike 蛋白结合结构域与 ACE2 催化结构域中的亚结构域 I 顶端接触,结合后 ACE2 的外结构域被切割,跨膜结构域被内在化使病毒颗粒与宿主细胞进一步融合^[18]。但 SARS-CoV 不影响 ACE2 亚结构域 II,也不封闭其肽酶活性位点。在肺中,ACE 和 Ang II 含量很高,但 ACE2 活性也很高,以保持 RAS 平衡。一方面有研究发现 ACE2 表达量与 SARS-CoV Spike 蛋白的易感性显正相关,另一方面 SARS-CoV 感染导致 ACE2 下降导致肺损伤。Kuba 等^[19]发现 SARS-CoV 感染使小鼠肺内 ACE2 蛋白降低,但 ACE 水平正常。进一步实验把重组的 SARS-CoV Spike 蛋白加入到人肺泡上皮细胞和小鼠肾上皮细胞中培养,发现两种细胞 ACE2

的表达均下降。ACE2 的降低导致 Ang II 升高,破坏了 ACE2/ACE 和 Ang II/Ang1-7 之间的生理平衡,造成严重的肺衰竭。

SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 核苷酸高度相似,可能同源源于蝙蝠。在表达 ACE2 受体的人类、鼠、猪、麝猫和中华菊头蝠细胞中进行的试验显示,除了小鼠,在其他生物的细胞中,SARS-CoV-2 都通过 ACE2 受体进入细胞,证实 ACE2 为 SARS-CoV-2 进入细胞的受体^[1]。虽然 SARS-CoV Spike 蛋白中能与 ACE2 结合的 5 个关键氨基酸,在 SARS-CoV-2 中 4 个已发生了改变,但是分子结构模拟算法发现,变化后的氨基酸却保持了 SARS-CoV Spike 蛋白与 ACE2 蛋白互作的原结构构象。尽管 SARS-CoV-2 与 ACE2 蛋白之间有少数氢键丢失,但仍有很强的结合能力^[20]。Wrapp 等^[21]用冷冻电镜技术分析了 SARS-CoV-2 Spike 蛋白的首个冷冻电镜结构,分析了 SARS-CoV-2 Spike 蛋白的近原子结构,发现其与 ACE2 的结合力比 SARS-CoV 强 10~20 倍,证明 SARS-CoV-2 传染性更强。Yan 等^[22, 23]用冷冻电镜技术成功解析 ACE2 的全长结构,发现 ACE2 以二聚体形式存在,同时具有开放和关闭两种构象变化,两种构象均含有与 SARS-CoV-2 的相互识别界面。随后进一步解析 ACE2 受体与 SARS-CoV-2 Spike 蛋白结合后形成的复合物结构,发现与 SARS-CoV 相似,SARS-CoV-2 的 Spike 蛋白结合结构域主要通过极性残基被 ACE2 的细胞外肽酶结构域识别。

3 ACE2 与 COVID-19 临床表现

COVID-19 患者大部分肺部 CT 出现异常,存在广泛炎症反应。Zhao 等^[24]发现 ACE2 在人的肺细胞中表达率为 0.64%,其中 83%在 II 型肺泡上皮细胞中表达。SARS-CoV-2 感染会对大多数 II 型肺泡细胞造成损害,肺泡细胞损伤后,组织中释放的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 修复肺损伤,但是病毒感染往往导致 TGF- β 途径的过度激活,从而导致肺纤维化的发生。Zhang 等^[25]对 82 例 COVID-19 死亡患者的临床特征进行分析,发现患者存在多个系统的损害,其中呼吸衰竭是死亡的主要原因(占 69.5%),推断可能是由 SARS-CoV-2 侵袭肺上皮组织 ACE2 的受体后,直接攻击肺脏和激发人体免疫系统导致细胞因子风暴造成。

除了呼吸系统症状,部分患者还有其他临床表现。约 10%的 COVID-19 患者会出现恶心、腹泻等消化系统症状^[26],甚至作为首诊出现。美国报道 1

例患者粪便中检测 SARS-CoV-2 核酸阳性后,国内多家研究机构也在患者粪便标本中发现核酸检测阳性或分离出 SARS-CoV-2,证实病毒在消化道内也可以增殖。Zhang 等^[27]在食管上层和分层的上皮细胞以及来自回肠和结肠的吸收性肠上皮细胞中发现 ACE2,认为 COVID-19 的肠道症状可能与病毒侵袭表达 ACE2 的肠上皮细胞有关,存在消化道传播的可能。Chen 等^[28]比较不同样本的结肠黏膜组织,发现 ACE2 表达量从正常结肠上皮、腺瘤到结肠癌患者的组织逐渐增加,提出结肠癌和结肠腺瘤患者可能比健康人群更易 SARS-CoV-2。3%~10%的 COVID-19 患者存在肾功能异常,7%的患者出现急性肾损伤。ACE2 在肾小管细胞中的高表达,SARS-CoV-2 通过与其结合进入肾小管,从而引起肾功能异常。Zhang 等^[29]也发现 COVID-19 患者可能存在广泛的肾脏损害,强烈建议对感染确诊患者密切关注肾功能,并尽早采用保护措施。ACE2 在睾丸细胞也存在高表达,有潜在的睾丸损伤风险^[30]。COVID-19 患者还存在心脏、肝脏及神经系统的损伤,这些表现都与 ACE2 在人体中表达情况相符^[31-33]。

4 ACE2 与 COVID-19 治疗

SARS-CoV-2 通过与 ACE2 受体结合后感染细胞,以 ACE2 为靶点的药物可能对 COVID-19 治疗具有效果。Lei 等^[34]将人的 ACE2 胞外区与人免疫球蛋白 IgG1 的 Fc 区连接构建了一种新型重组蛋白,还使用了一种催化活性低的 ACE2 突变体,发现这两种融合蛋白与 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的 Spike 蛋白结合结构域都具有高度的亲和力。随后在体外实验中发现,融合蛋白能有效中和 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2,对冠状病毒具有交叉反应,可能在 COVID-19 的诊断、预防和治疗方面有潜在的应用前景。虽然 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 的 Spike 蛋白结构相似,但是 Tian 等^[35]发现,SARS-CoV 研究与 ACE2 结合位点最有效的特异性中和抗体 m396、CR3014 未能结合 SARS-CoV-2,意味着两种病毒 Spike 蛋白结合结构域的差异对是否能与中和抗体结合具有重要的影响,为以后的相关研究提供思路。

血管紧张素转化酶抑制药(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体阻断药(angiotensin II receptor blocker, ARB)能否用于 COVID-19 患者的治疗引起了广泛的关注。在 SARS 研究中,多项研究证实 SARS-CoV 能下调

ACE2,引起 Ang II 的升高。Ang II 是炎症因子的调节蛋白,与 AT₁ 结合后,诱发炎症反应,导致广泛的肺损伤和肺功能衰竭。ACEI/ARB 通过抑制 ACE/Ang II/AT₁ 轴,减少 Ang II 生成和对 AT₁ 刺激作用来减少炎症反应。ACEI/ARB 还能通过增加 ACE2 的表达^[36],对 RAS 负向调节,发挥抗炎、抗凋亡、抗纤维化作用来保护肺功能。

从一些研究可以推断 ACEI/ARB 类药物使用可减少 COVID-19 患者炎症反应。刘映霞等^[37]对 12 例 COVID-19 患者进行血液生化测定,发现 COVID-19 患者的血浆 Ang II 水平显著高于健康对照,并与病毒滴度和肺损伤程度高度相关,结果提示 SARS-CoV-2 感染可能导致患者 RAS 失衡,建议将 ARB 作为潜在的治疗药物研究。Gong 等^[38]分析 COVID-19 肺炎患者病情严重程度与炎症参数的相关性,发现炎症反应与 COVID-19 的严重程度密切相关。

但是,另外一些研究推断 ACEI/ARB 使用可能有不利的方面。最新的一项研究发现 ACE2 在 SARS-CoV 和 MERS-CoV 等多种病毒感染后可显著上调,提出 SARS-CoV-2 可能通过诱导 ACE2 受体的表达来增强其感染和传播能力^[39]。Zheng 等^[40]将 COVID-19 与非 COVID-19 患者的临床样本进行对比,发现 COVID-19 患者淋巴细胞亚群计数与器官损伤相关生化指标呈显著负相关,提出 COVID-19 患者的组织损伤是病毒感染本身造成的,而不是不受控制的炎症反应。使用 ACEI/ARB 类药物后 ACE2 的表达增加,可能增加 SARS-CoV-2 的易感性。

因此,基于目前的各项研究证据,建议感染前已在使用 ACEI/ARB 类药物进行降压、降尿蛋白的 COVID-19 患者可继续用药,但不建议将 ACEI/ARB 类药物用于 COVID-19 的治疗。

参 考 文 献

- 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
- Menikdiwela KR, Ramalingam L, Rasha F, et al. Autophagy in metabolic syndrome: breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):87-104
- 张岩,唐德志,舒冰,等. 基于肾素-血管紧张素系统解析新冠病毒致多脏器损伤作用及中药干预作用[J/OL]. *世界科学技术-中医药现代化*: 1-7[2020-03-28] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200216.1533.002.html>
- Fleming I, Kohlstedt K, Busse R. The tissue renin-angiotensin system and intracellular signalling[J]. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 2006, 15(1):8-13
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9[J]. *Circulation Research*, 2000, 87(5):e1-e9
- Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(17):14838-14843
- Solinski HJ, Gudermann T, Breit A. Pharmacology and signaling of MAS-related G protein-coupled receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(3):570-597
- 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]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(43):33238-33243
- Zhong J, Yan ZC, Liu DY, et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene A/G polymorphism and elevated blood pressure in Chinese patients with metabolic syndrome[J]. *J Lab Clin Med*, 2006, 147(2):91-95
- Fan X, Wang Y, Sun K, et al. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(2):187-196
- Niu WQ, Qi Y, Hou SQ, et al. Correlation of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms with stage 2 hypertension in Han Chinese[J]. *Transl Res*, 2007, 150(6):374-380
- Wysocki J, Ye M, Soler MJ, et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2006, 55(7):2132-2139
- Oudit GY, Imai Y, Kuba K, et al. The role of ACE2 in pulmonary diseases--relevance for the nephrologist[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(5):1362-1365
- Oudit GY, Herzenberg AM, Kassiri Z, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(6):1808-1820
- 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
- Souza SRA, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: Focus on angiotensin-(1-7) [J]. *Physiological Reviews*, 2018, 98(1):505-553

- 17 Li WH, 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
- 18 Wang HL, Yang P, Liu KT, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway[J]. *Cell Res*, 2008, 18(2):290-301
- 19 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
- 20 Xu XT, Chen P, Wang JF, 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
- 21 Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483):1260-1263
- 22 Yan RH, Zhang YY, Guo YY, et al. Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2[J]. *bioRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.19.956946
- 23 Yan RH, Zhang YY, Li YN, et al. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with B0AT1[J]. *bioRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951848
- 24 Zhao Y, Zhao ZX, Wang YJ, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[J]. *bioRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985
- 25 Zhang BC, Zhou XY, Qiu YR, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19[J]. *medRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191
- 26 Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506
- 27 Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, 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:https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806
- 28 Chen HY, Xuan BQ, Yan YQ, et al. Profiling ACE2 expression in colon tissue of healthy adults and colorectal cancer patients by single-cell transcriptome analysis[J]. *medRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.15.20023457
- 29 Li Z, Wu M, Yao JW, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients[J]. *medRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212
- 30 Fan CB, Li K, Ding YH, et al. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection[J]. *medRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418
- 31 Wu CM, Hu XL, Song JX, et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *medRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028589
- 32 Chai XQ, Hu LF, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019 nCoV infection[J]. *bioRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766
- 33 Mao L, Wang MD, Chen SH, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China; a retrospective case series study[J]. *medRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500
- 34 Lei CH, Fu WY, Qian KW, et al. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig[J]. *bioRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.01.929976
- 35 Tian XL, Li C, Huang AL, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):382-385
- 36 Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, 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
- 37 刘映霞, 杨扬, 张聪, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究[J]. *中国科学:生命科学*, 2020, 50(3):258-269
- 38 Gong J, Dong H, Xia SQ, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia[J]. *medRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643
- 39 Wang PH, Cheng Y. Increasing host cellular receptor—angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV infection[J]. *bioRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.24.963348
- 40 Zheng YS, Huang Z, Ying GP, et al. Comparative study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting uncontrolled inflammation might not be the main reason of tissue injury[J]. *medRxiv*, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.19.20024885

(2020-03-06 收稿 2020-03-28 修回)