

## · 综 述 ·

## 肾素-血管紧张素系统在 SARS-CoV-2 引起的急性肺损伤中的作用

魏 敏, 刘亨晶, 王俊科, 王 盼, 于晓辉

【关键词】 新型冠状病毒; 肾素-血管紧张素转换酶 2; 肾素血管紧张素系统; 急性肺损伤

【中图分类号】 R 511

【文献标识码】 A

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2021.01.018

2019-12 月底,由新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)在武汉暴发,截止 2020-03 月,疫情已经波及到了包括中国在内的 25 个国家和地区,给世界公共卫生事业带来了巨大挑战。疫情发生后我国的研究者们立即对该病毒的结构和感染机制进行研究,发现 SARS-CoV-2 属于巢病毒目、冠状病毒科、 $\beta$  冠状病毒属,是线性单股正链 RNA 病毒,其可通过 S 蛋白 RBD 结构域与人体细胞表面的血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体结合而感染肺泡上皮细胞,从而证实 ACE2 是病毒入侵人体的关键。与此同时,一系列研究结果提示,ACE2 水平的下调,可通过过度活化肾素血管紧张素系统(reninangiotensinsystem, RAS),作用于肺脏,导致炎性细胞积聚增加、肺毛细血管通透性增加、肺泡和间质水肿,进而导致急性肺损伤(acute lung injury, ALI)甚至急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)<sup>[1-3]</sup>。本文将结合近期相关国内外文献阐述 RAS 在 SARS-CoV-2 所致 ALI 中的作用及相关机制,以及靶向 RAS 的药物干预在急性肺损伤和 COVID-19 中的应用前景,为后续的诊疗方案的制定以及以 RAS 为治疗靶点的新药研发提供理论依据。

【基金项目】 西北民族大学创新团队项目(31920200014)

【作者单位】 730030 甘肃兰州,联勤保障部队 940 医院消化内科[魏敏(现为兰州大学第二临床医学院在读研究生)、刘亨晶、王俊科、王盼、于晓辉]

【通信作者】 于晓辉, E-mail: yuxiaohui528@126.com

## 1 RAS 的生理和病理作用

RAS 作为体内分布最广的内分泌调节系统,具有广泛的生物学效应并参与多个系统的生理和病理调节。生理状况下,RAS 主要是通过 ACE/血管紧张素 II/血管紧张素受体 1[ACE/angiotensin II /Ang II type 1 receptor, ACE/Ang II /AT1R]轴和 ACE2/Ang1-7/MAS 轴的动态调节和相互拮抗来维持相应系统的正常功能。其中,Ang II 作为 ACE/Ang II /AT1R 轴的主要效应物,由肾素和 ACE 连续酶促水解而来,主要通过激活 AT1R 和 AT2R 发挥作用<sup>[4]</sup>。AT1R 是 Ang II 发挥作用的最主要的受体,二者结合后可通过作用于相应的靶器官,进而发挥促血管收缩、水钠潴留、促炎和促氧化等生理、病理作用<sup>[5]</sup>。而 ACE2 作为 RAS 的负性调节因子,可水解 Ang II 为 Ang1-7,从而发挥舒张血管、降低外周血管阻力,抗凝和抗炎等对抗 ACE/Ang II /AT1 轴的作用<sup>[6]</sup>。

## 2 ACE2/Ang1-7/Mas 轴在 SARS-CoV-2 所致的急性肺损伤中的作用

在 SARS-CoV-2 疫情暴发之后,我国的众多研究者立即对病毒起源、结构以及感染机制进行研究,发现 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 具有较大同源性,二者属于同一物种,且通过结合相同的受体—ACE2 感染宿主细胞<sup>[7-9]</sup>。Huang 等<sup>[10]</sup>对确诊的 41 例 COVID-19 患者的临床特征进行分析,发现 76% 的患者出现咳嗽,55% 的患者出现呼吸困难(发病至呼吸困难的平均时间为 8 d),29% 患者并发 ARDS。这也与 Guan 等<sup>[11]</sup>的研究结果高度一致。那么一个关键的问题就是 ACE2 广泛分布于人体的肺脏、肝脏、心脏、肾脏以

及全身的血管内皮<sup>[12]</sup>,为什么绝大多数的 COVID-19 患者都以 ALI 为首要临床表现呢?从解剖学的观点解释是因为,肺的巨大表面区域使肺对吸入的病毒高度敏感,但更重要的还是与 ACE2 在肺细胞中的表达和分布有关<sup>[13]</sup>。正常情况下,ACE2 主要表达在 I 型肺泡上皮细胞(type I alveolar cells, AT1)和 AT2,有研究发现,在 COVID-19 患者中 AT2 才是高表达 ACE2 的主要群体,且这个细胞群体还参与了 SARS-CoV-2 的复制、装配及生命周期的调节过程<sup>[14]</sup>,提示 SARS-CoV-2 在肺部通过感染 AT2 帮助其自身进行复制和传播,进而通过过度激活免疫系统释放大炎症介质,对病毒和正常肺组织进行无差别攻击,导致 ALI/ARDS 的发生<sup>[15]</sup>。

ACE2 作为 RAS 的重要调节酶,不仅可以介导病毒介入,在 ALI 和其他器官损伤中也起着至关重要的作用。ARDS 是 ALI 的最严重形式,是指在严重感染、创伤、烧伤、休克等疾病发生过程中,由于炎症反应引发的肺泡、毛细血管、上皮细胞以及肺泡上皮细胞通透性改变,以肺泡弥漫性渗出为主要特征,以顽固性低氧血症及呼吸窘迫为主要临床表现的综合征,临床病死率极高。自 2003 年 SARS-CoV 暴发以来,RAS 在 ARDS/ALI 中的作用引起了广泛关注。研究显示,在由病毒、细菌、海水吸入和机械通气等多种因素诱导的 ALI 模型中,ACE2 均呈低表达<sup>[16-18]</sup>。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 ALI 小鼠的支气管肺泡灌洗液中,ACE、Ang II 表达显著升高,而 ACE2 和 Ang1-7 水平明显降低。进一步用 cAng1-7 治疗性干预则可以减轻炎症介质的反应,显著降低肺损伤,并降低 Ang II 水平<sup>[17]</sup>。此外,与野生型小鼠相比,ACE2 基因敲除的 ALI 小鼠表现更严重的 ALI 病理,即炎性细胞积聚增加、肺毛细血管通透性增加、肺泡和间质水肿。而重组 ACE2 干预则能有效减轻上述病理损伤,同时增加氧合<sup>[19]</sup>。Li 等<sup>[20]</sup> 研究发现,ACE2 过度表达可通过调节 ACE/Ang II/AT1 轴和 ACE2/Ang1-7/Mas 轴的动态平衡,显著改善由 LPS 诱导的肺损伤和炎症反应,具体机制可能与 ACE2 通过 Ang1-7/Mas 途径抑制细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 信号通路的活化有关。综上,在 ALI/ARDS 中,ACE2 可通过催化 Ang II 形成 Ang1-7,从而减轻 Ang II 的有害作用并增强 Ang1-7 的保护作用。但 SARS-CoV-2 感染过程中,ACE2 作为其关键受体,二者结合使肺组织中的 ACE2 被大量耗竭,ACE2/Ang1-7/Mas 受体途径活性下调,进而造

成其保护血管内皮、抑制血管生成、抗炎及抗纤维化等肺保护作用明显受限,ACE/Ang II/AT1 受体途径活性则明显增强,从而诱导和加重肺损伤。

### 3 ACE/Ang II/AT1 轴在 SARS-CoV-2 所致的 ALI 中的作用

ACE/Ang II/AT1 轴作为 RAS 的经典途径,与 ACE2 相反,在 ALI 中呈高表达。Ye 等<sup>[21]</sup> 研究发现,在 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型中,ACE2 表达降低,而肾素、ACE、Ang II 和 AT1R 表达均明显上调。此外,在 SARS-CoV、甲型 H5N1 流感病毒、H7N9 禽流感病毒等感染引起的小鼠 ALI 模型中,同样出现 Ang II 水平显著升高<sup>[22-24]</sup>。而在 SARS-CoV-2 感染的患者中,Liu 等<sup>[25]</sup> 也得到与之一致的结果,且证实病毒感染患者血浆中 Ang II 水平与病毒载量和肺损伤呈正相关。

作为促炎介质,Ang II 可通过介导多种信号通路的活化诱导趋化因子和粘附分子的释放,增强血管通透性并促进炎症细胞的募集,从而介导机体炎性反应。Wang 等<sup>[26]</sup> 研究发现,Ang II 可通过活化 NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin 1beta, IL-1 $\beta$ ) 等炎症因子表达,参与 ALI 的发生和发展。此外,还可激活通过 p44/42 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、p38MAPK 增加炎症相关基因的表达<sup>[27]</sup>。也可通过活化还原型辅酶 II 氧化酶系统和抑制一氧化氮合酶,产生大量活性氧,从而造成肺组织氧化应激损伤<sup>[28]</sup>。而血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI),如培哚普利;血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂 (angiotensin II type 1 receptor antagonist, ARB),如氯沙坦等可则通过阻断 Ang II 与 AT1R 的结合,从而减轻肺损伤,其具体机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B、Janus 激酶/信号传导和转录激活蛋白 5/3/1 (Janus kinase 2-signal transducers and activators of transcription 5/3/1, JAK2-STATs)、MAPK 信号通路的活化进而导致 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症介质和活性氧水平下调有关<sup>[29-31]</sup>。此外,肺泡上皮细胞异常凋亡所导致的肺上皮屏障功能损伤,也被认为是导致 ALI 的重要机制之一<sup>[32]</sup>。研究表明,Ang II 与细胞凋亡发生相关,其可以剂量依赖的方式诱导细胞凋亡,且以浓度为 10  $\mu$ mol/L 时效果最显著<sup>[33]</sup>。Zhuang 等<sup>[34]</sup> 通过向大鼠支气管内灌注 Ang II,发现肺泡上皮细胞内脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记 (TdT-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL) 阳性和半胱氨

酸蛋白酶 3(caspase-3)阳性细胞数量显著增多,同时,Ang II 灌注也显著增加了肺泡灌洗液中荧光标定的白蛋白和血红蛋白含量。而 caspase 抑制剂(ZVAD-fmk)和氯沙坦则可显著减少由 Ang II 灌注诱导的上皮细胞凋亡并阻断血浆白蛋白、红细胞向肺泡腔的渗漏。以上充分说明肺上皮细胞的异常凋亡和肺泡屏障损伤的发生很可能是由 Ang II 参与并导致的。此外,Ang II 还通过结合 AT1R 诱导肺血管收缩,血管通透性增加进而导致肺水肿和促进细胞外基质合成以及肺纤维增生等途径参与急性肺损伤的发生和发展。

#### 4 靶向 RAS 的药物干预在 ALI/ARDS 治疗中的应用

综上所述,在 ALI/ARDS 的进展过程中存在着 RAS 的失衡,且主要表现为以 Ang II 为核心效应物的 ACE/Ang II/AT1 轴的过度活化和 ACE2/Ang1-7/Mas 轴活性的下调<sup>[35-36]</sup>。因此,靶向 RAS 的药物干预可能会一定程度上改善 ALI/ARDS<sup>[37]</sup>。如前所述,在众多的 ALI 动物模型中 ARBs 或 ACEI 类药物干预可通过恢复 RAS 的动态平衡而减轻肺损伤程度<sup>[29-31]</sup>。同样,这一研究结果对于 ARDS 患者也是同样适用的。Kim 等<sup>[38]</sup>对在重症监护病房中使用和未使用 RAS 抑制剂的 ARDS 患者进行调查发现,两组患者虽在死亡率方面未体现出较大差异,但 RAS 抑制剂组患者的机械通气时间及住院时间均较未使用组明显延长。同时在生存分析中,RAS 抑制剂组的生存率也显著高于未使用组,提示 RAS 抑制剂,如 ACEI 和 ARBs 类药物对于 ARDS 患者有治疗作用。此外,由于 ACE2/Ang1-7/Mas 轴在肺组织中发挥舒张血管、保护血管内皮、抗炎、抗氧化和抑制肺细胞凋亡等一系列保护作用,故重组 ACE2 蛋白和 Ang1-7 的使用可能在治疗 ARDS 患者方面具有重要的作用。Khan 等<sup>[39]</sup>最近公布重组人 ACE2—GSK2586881 治疗 ARDS 的安全性和有效性的二期试验结果表明,大剂量的 GSK2586881 给药是安全的,不会引起明显的血流动力学变化。GSK2586881 每天两次输注,可显著增加 Ang1-7 水平,并迅速降低血浆 Ang II 和 IL-6 浓度。虽然大量的基础研究和有限的临床试验均表明 RAS 很可能是 ARDS 的有效治疗靶点,但仍需要更大规模的、设计良好的临床试验进一步证实其有效性和安全性。

#### 5 靶向 RAS 的药物干预在 COVID-19 患者治疗的前景

在我国 COVID-19 患者的治疗中,广谱抗病毒药物(洛匹那韦/利托那韦和瑞德西韦)、抗疟疾药物(磷

酸氯喹)及传统中草药治疗方案(清肺排毒汤)等均被证实效果良好<sup>[40]</sup>,但研究者们仍致力于寻找更多的靶向药物的研发,以杀死病毒并减轻机体损伤。考虑到 ACE2 以及 RAS 在 COVID-19 发病中的重要作用,部分学者提出靶向 RAS 的药物干预可能对 COVID-19 患者也是有益处的<sup>[41-42]</sup>。但与此同时也存在较大争议,如既往多项研究表明,RAS 抑制剂的使用会进一步上调 ACE2 的表达<sup>[43-44]</sup>,而 ACE2 作为 SARS-CoV-2 进入宿主细胞的“门把手”,是否会进一步增加病毒感染风险不得而知。相比之下,重组 ACE2 和可溶性 ACE2 可能在 COVID-19 患者中的应用更有前景,过量的外源性 ACE2 与 SARS-CoV-2 竞争性结合,不仅可以中和病毒,还可以恢复细胞内 ACE2 的活性,后者对 RAS 产生负面调节,保护肺组织免受病毒损伤。但目前尚无相关回顾性研究和临床试验来证实其在 COVID-19 患者治疗中的有效性。目前国际上已注册并开展了一项关于重组人 ACE2 在重症 COVID-19 患者治疗疗效评估的临床试验(Clinicaltrials.gov # NCT04287686),期待在未来能够得到理想的结果。

#### 参 考 文 献

- [1] 李树民,徐洪,杨奕,等.血管紧张素转换酶 2 调节肺肾素血管紧张素系统减轻肢体缺血再灌注诱导的急性肺损伤[J].中国实验动物学报,2020,28(5):618-626
- [2] 李树民,王泉鹰,刘帆,等.血管紧张素转换酶 2 激动剂三氮肽减轻小鼠肢体缺血再灌注引发的肺损伤[J].生理学报,2018,70(2):175-183
- [3] Sarzani R,Giulietti F,Di Pentima C,et al. Disequilibrium between the classic renin-angiotensin system and its opposing arm in SARS-CoV-2-related lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2020,319(2):L325-L336
- [4] Zhuo J,Moeller I,Jenkins T,et al. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1,AT2 and AT4 receptors[J]. J Hypertens,1998,16(12 Pt 2):2027-2037
- [5] Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system; the good, bad, and absolute?[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2016,310(2):H137-H152
- [6] Rodrigues Prestes TR,Rocha NP,Miranda AS,et al. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research[J]. Curr Drug Targets,2017,18(11):1301-1313
- [7] Yan R,Zhang Y,Li Y,et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2[J]. Science,2020,367(6485):1444-1448
- [8] 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
- [9] Chen Y,Guo Y,Pan Y,et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV[J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,525(1):135-140
- [10] 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
- [11] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18):1708-1720
- [12] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2; SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System; Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10):1456-1474
- [13] Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, *et al.* SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues[J]. *Cell*, 2020, 181(5):1016-1035, e19
- [14] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, *et al.* Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(5):756-759
- [15] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections; causes and consequences of cytokine storm and immunopathology[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5):529-539
- [16] Gao YL, Du Y, Zhang C, *et al.* Role of Renin-Angiotensin System in Acute Lung Injury Caused by Viral Infection[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13:3715-3725
- [17] 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
- [18] Zhang M, Gao Y, Zhao W, *et al.* ACE-2/ANG1-7 ameliorates ER stress-induced apoptosis in seawater aspiration-induced acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(6):L1015-L1027
- [19] 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
- [20] Li Y, Zeng Z, Cao Y, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 prevents lipopolysaccharide-induced rat acute lung injury via suppressing the ERK1/2 and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27911
- [21] Ye R, Liu Z. ACE2 exhibits protective effects against LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the LPS-TLR4 pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 113:104350
- [22] 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
- [23] Zou Z, Yan Y, Shu Y, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3594
- [24] Yang P, Gu H, Zhao Z, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:7027
- [25] Liu Y, Yang Y, Zhang C, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3):364-374
- [26] Wang F, Xia ZF, Chen XL, *et al.* Angiotensin II type-1 receptor antagonist attenuates LPS-induced acute lung injury [J]. *Cytokine*, 2009, 48(3):246-253
- [27] Chen Q, Liu J, Wang W, *et al.* Sini decoction ameliorates sepsis-induced acute lung injury via regulating ACE2-Ang(1-7)-Mas axis and inhibiting the MAPK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115:108971
- [28] Ding J, Yu M, Jiang J, *et al.* Angiotensin II Decreases Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation via AT<sub>1</sub> R Nox/ROS/PP2A Pathway[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:566410
- [29] El-Shoura EAM, Sharkawi SMZ, Messiha BAS, *et al.* Perindopril mitigates LPS-induced cardiopulmonary oxidative and inflammatory damage via inhibition of renin angiotensin system, inflammation and oxidative stress[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(6):630-643
- [30] Li C, Bo L, Li P, *et al.* Losartan, a selective antagonist of AT1 receptor, attenuates seawater inhalation induced lung injury via modulating JAK2/STATs and apoptosis in rat[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 45:69-79
- [31] 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
- [32] 戴慧, 陈森. 急性肺损伤中肺泡 II 型上皮细胞凋亡机制的研究进展[J]. *贵州医药*, 2012, 36(8):755-758
- [33] Wang R, Zagariya A, Ibarra-Sunga O, *et al.* Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(5):L885-L889
- [34] Zhuang JJ, Li XP, Uhal BD, *et al.* Apoptosis-dependent acute pulmonary injury after intratracheal instillation of angiotensin II [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2008, 60(6):715-722
- [35] 田孝军, 朱峰. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠肾素-血管紧张素系统的变化及其干预的实验研究[J]. *长江大学学报(自然科学版)*, 2012, 9(9):5-8, 12, 14-15
- [36] 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):54-58
- [37] Tan WSD, 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
- [38] Kim J, Choi SM, Lee J, *et al.* Effect of Renin-Angiotensin System Blockage in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Case Control Study[J]. *Korean J Crit Care Med*, 2017, 32(2):154-163
- [39] 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
- [40] 杨璐, 王辉强, 李玉环. COVID-19 治疗药物的研究进展[J]. *药科学报*, 2020, 55(6):1081-1090
- [41] Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics[J]. *Drug Dev Res*, 2020, 81(5):537-540
- [42] 孙美丽, 杨建民, 孙玉萍, 等. RAS 抑制剂是治疗新型冠状病毒肺炎的可能选择之一[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3):219-222
- [43] Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, *et al.* Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(1):15-21
- [44] Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, *et al.* Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8):1965-1974