

· 综述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.02.13

# 血管紧张素转换酶 2 参与新型冠状病毒肺炎 多器官系统损伤保护的分子机制研究

张溧昀, 朱翰朝, 俞世强, 刘金成

[摘要]: 本文从血管紧张素转换酶 2(ACE2)结构及生理学功能、参与  $\beta$ -冠状病毒感染致病、参与全身多器官系统损伤等方面,系统综述 ACE2 介导全身各器官系统损伤保护的相关分子机制,期望对 COVID-19 临床防治及相关研究提供理论依据和科研思路。

[关键词]: 血管紧张素转换酶 2;新型冠状病毒肺炎;多器官损伤

## Molecular mechanisms of ACE2 involved in the protection of multiple organ injury due to COVID-19

Zhang Liyun, Zhu Hanzhao, Yu Shiqiang, Liu Jincheng

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Liu Jincheng, Email: liujch69@sina.com

[Abstract]: This paper systematically reviewed the related molecular mechanisms of ACE2-mediated protection of organ injury from the aspects of structure and physiological function, pathogenesis of  $\beta$ -coronavirus infection and systemic multiple organ injury, aiming to provide theoretical basis and scientific comprehension of clinical prevention and treatment of COVID-19.

[Key words]: Angiotensin converting enzyme 2; Corona Virus Disease 19; Multiple organ injury

新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease-19, COVID-19) 于 2019 年 12 月底首次被发现并迅速蔓延到至少 100 多个国家地区,流行病学与病原学调查显示,该病毒是一种新型  $\beta$ -冠状病毒,具有人与人之间传播的特征,国际病毒分类委员会冠状病毒研究小组将该病毒命名为 SARS-Cov2。Nature 杂志最近报道了血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 是 SARS-Cov2 侵入体内细胞的必要条件<sup>[1]</sup>。因此,针对 SARS-Cov2 受体 ACE2 的研究对于了解病毒入侵机制以及探索有效的临床治疗方法和药物至关重要。本文重点围绕 ACE2,从其结构及生理学功能、参与  $\beta$ -冠状病毒感染和全身多器官系统损伤等方面,系统综述 ACE2 介导的全身各器官系统损伤与疾病发生机制,期望对

COVID-19 临床防治及相关研究提供可能的参考。

### 1 ACE2 的结构及生理学功能

ACE2 首次在人左心室心肌细胞 cDNA 文库中被发现,人 ACE2 基因位于 X 染色体短臂 22 号位点 (Xp22) 上,包含 18 个外显子。ACE2 蛋白由 805 个氨基酸残基组成,分子量约为 120 kD。ACE2 是一种 I 型跨膜糖蛋白,具有单羧肽酶的活性,常以同源二聚体的形式存在,其含一个 N 端和一个 C 端的催化活性位点<sup>[2]</sup>。虽然其与 ACE 的催化结构域拥有 42% 的同源性,但两者分布有明显的差异,ACE 分布较为广泛,而 ACE2 则主要分布于心脏、肾脏、肺脏、睾丸、肠道及脂肪组织中<sup>[2-3]</sup>。

目前已知 ACE2 主要通过以下三种途径发挥生理功能(图 1):①分解经典肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的核心分子血管紧张素 (angiotensin, Ang) II 中的第 8 位苯丙氨酸,形成 Ang-(1-7),并作用于 Mas 受体 (MasR),建立与经典 RAAS 轴 (ACE-Ang II-AT1) 相拮抗的 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 通

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1301900);国家自然科学基金(81970213,817703373,81870218);军队后勤科研重大项目(ALJ17J001)

作者单位:710032 西安,空军军医大学第一附属医院心血管外科[张溧昀(研究生)、朱翰朝(研究生)、俞世强、刘金成]

通信作者:刘金成,Email:liujch69@sina.com

路<sup>[2-4]</sup>;②作用于 Ang I, 裂解其 C 端的亮氨酸, 形成 Ang-(1-9), 进而再水解生成 Ang-(1-7) 作用于 Mas 受体且 ACE2 对 Ang I 的作用远低于对 Ang II 的作用<sup>[4]</sup>;③催化神经降压素等细胞因子, 其中, ACE2 不能直接裂解缓激肽, 但可通过作用于缓激肽 B1 型受体来发挥其生理功能<sup>[4-5]</sup>。

RAAS 是人体最重要的生理调节系统之一, 经典的 RAAS 通路是由球旁细胞分泌的肾素激活血管紧张素原生成 Ang I, ACE 随即将 Ang I 转换为 Ang II, 进而作用于血管紧张素 1 型受体 (angiotensin type 1 receptor, AT1) 引起肾上腺皮质分泌醛固酮, 导致血压升高和水钠潴留。除此之外, AT1 的激活还可以介导细胞凋亡, 促进氧化应激和炎症反应, 诱发组织纤维化。而 ACE2 可通过分解经典通路的核心分子 Ang II 并激活 Mas 受体发挥舒张血管、抗炎、抗凋亡以及抗氧化应激等作用。该通路被称为 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴 (图 1), 在体内发挥与经典 RAAS 通路相拮抗的生理调控作用<sup>[4]</sup>。

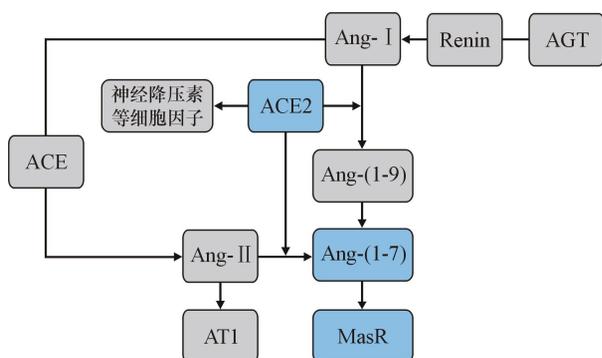


图 1 ACE2 参与体内的主要生理作用

注: ACE: 血管紧张素转换酶; Ang: 血管紧张素; AT1: 血管紧张素 1 型受体; Renin: 肾素; AGT: 血管紧张素原; MasR: Mas 受体

## 2 ACE2 参与 $\beta$ -冠状病毒的感染

冠状病毒是套式病毒目冠状病毒科冠状病毒亚科的成员, 该亚科分为四个属, 分别为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  冠状病毒。其中  $\alpha$  和  $\beta$  属以哺乳动物为感染目标, 而  $\gamma$  和  $\delta$  属则以感染禽类为主<sup>[6]</sup>。SARS-Cov、SARS-Cov2 以及中东呼吸综合征冠状病毒是目前已发现的可以导致人发生严重呼吸系统症状的三种冠状病毒, 而这三种病毒都属于  $\beta$  冠状病毒属<sup>[6-7]</sup>。因此, 对于  $\beta$  冠状病毒及其侵入机制的研究显得尤为重要。

$\beta$  冠状病毒以 ACE2 作为其受体首次在 SARS 中被发现。SARS-Cov2 与 SARS-Cov 核酸序列的同源性达 79.5%, 在原子水平上解析 SARS-Cov2 与

ACE2 结合的结构域提示二者与 ACE2 的结合方式基本相同, 但 SARS-Cov2 的 S 蛋白对于 ACE2 的亲合力更强<sup>[8-9]</sup>, 这与其在人群中具有更高传染性有关。提示 ACE2 在 SARS-Cov2 感染人体过程中发挥关键作用。

多项研究发现 COVID-19 会引起机体潜在的多器官功能的损伤 (图 2), 其器官损伤大致与 ACE2 的分布范围相似, 包括急性肺损伤、急性心肌损伤、消化系统紊乱、急性肾损伤以及睾丸损伤。①肺部损伤: COVID-19 患者最常见的初始症状为体温升高和咳嗽, 并在 8 天左右的时间迅速发展为呼吸困难, 胸部 CT 为典型的毛玻璃影。最早报导的 41 名 COVID-19 患者均以肺部炎症为主要病理表现, 其中 29% 的患者并发有急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)<sup>[10]</sup>。此外, 52 例重症新冠肺炎患者中有 35 名并发 ARDS<sup>[11]</sup>。②心脏及血管损伤: 首批报道的 41 例感染者中, 高敏性肌钙蛋白 I (high sensitivity troponin I, Hs-TnI) 异常比例为 12%, 肌酸激酶异常比例为 33%<sup>[10]</sup>。对死亡病例的回顾性分析显示, 死亡病例中高血压的比例高达 60.9%, 且 94.7% 的死亡患者有过脑钠肽前体指标异常<sup>[11-12]</sup>。③肾脏损伤: 对 138 例患者的早期临床研究发现, 有 3.6% (5/138) 住院患者出现了急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 而在 ICU 治疗的患者中 AKI 比例达 8.3%<sup>[10-11]</sup>。④消化道及睾丸损伤: COVID-19 患者的前期症状中存在腹泻, 且死亡病例分析显示有 29% 的病例出现消化器官的功能障碍<sup>[10-11]</sup>。此外, 多项新近观点均将睾丸列为 SARS-Cov2 的潜在攻击器官<sup>[13-14]</sup>。综上所述, 了解 ACE2 在全身各器官系统中的功能作用以及其介导器官系统损害的机制, 对于认识 COVID-19 的入侵机制以及开发潜在临床防治方法与药物有重要意义。

## 3 ACE2 参与心脏及血管损伤保护的分子机制

ACE2 在心脏中主要表达于心肌细胞、成纤维细胞和冠状动脉内皮细胞等多种细胞中<sup>[2,15]</sup>。自 ACE2 首次在心肌组织 cDNA 文库中被发现以来, ACE2 在高血压、心力衰竭以及糖尿病心肌病中被公认对机体存在有益的调控作用。与此相反, ACE2 的基因缺陷或抑制则会加重这些疾病引起的心脏损伤, 且 ACE2 的激动剂重氮氨苯脒乙酰甘氨酸盐 (diminazene aceturate, DIZE) 和重组人血管紧张素转换酶 2 (recombinant human angiotensin converting enzyme, RhACE2) 均被证实对于常见的心血管疾病有较好的疗效<sup>[16-17]</sup>。另外, 腺病毒或者其他技术介

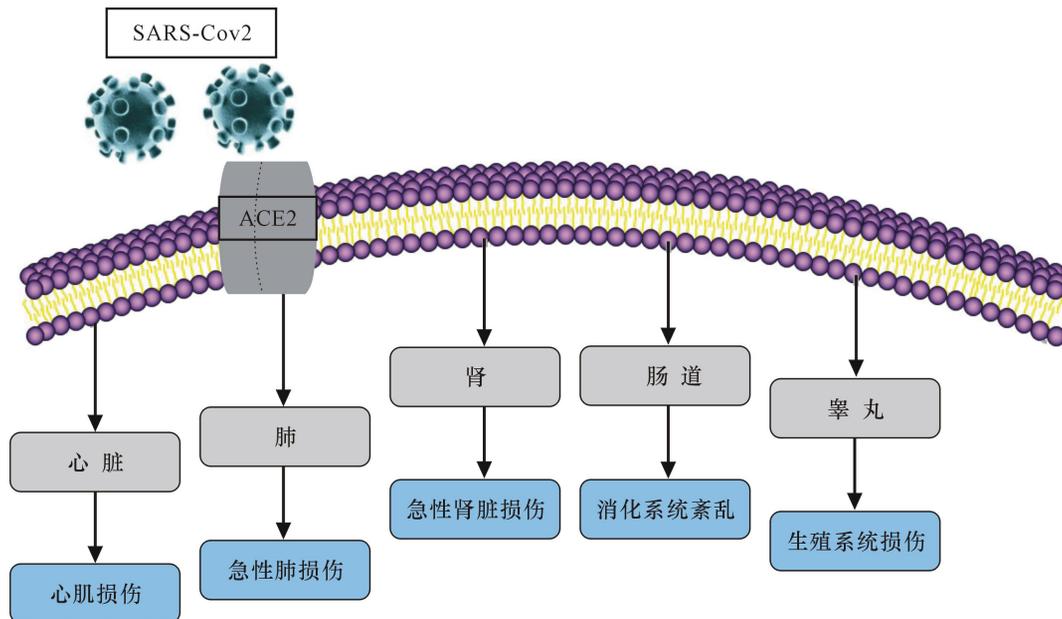


图 2 病毒可能损伤全身各系统的潜在途径

注:SARS-Cov2:严重急性呼吸综合征- $\beta$ -冠状病毒;ACE2:血管紧张素转换酶 2

导的 ACE2 基因过表达也对心脏血管损伤具有保护作用<sup>[18]</sup>。

**3.1 ACE2 参与高血压调节的分子机制** 作为 RAAS 的重要内源性拮抗剂,ACE2 可通过多种途径对血压实施影响:①ACE2 作为 Ang II 的消除酶,通过分解 Ang II 来调节血压。②ACE2 通过 Ang-(1-7)减轻高血压所致的心室重构。③ACE2 作为神经元内成纤维细胞生长因子 21 和解聚素-金属蛋白酶 17 的下游分子,参与调节血压和血管保护。此外,针对 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴为高血压治疗靶点的药物也受人关注,其中 ACE2 的激动剂 DIZE 可以减轻高血压引起的心室重构<sup>[16]</sup>。不仅如此,对孕期的高血压雌鼠使用 DIZE 或 Ang-(1-7)还可以降低其雄性子代的收缩压并减轻其心血管功能障碍<sup>[19]</sup>。

**3.2 ACE2 参与心力衰竭发生发展分子机制** ACE2/ACE 平衡失调是心脏收缩及舒张功能异常的重要机制。研究发现,病理性应激激活冠状动脉内皮细胞中 Brahma-related gene-1 和 forkhead box M1 基因,并募集于 ACE/ACE2 的转录位点上引起 ACE/ACE2 表达失衡,进而引起 Ang II 累积和心脏功能障碍<sup>[20]</sup>。此外,临床前瞻性队列研究显示,RhACE2 有效地降低了心衰患者的血浆 Ang II 水平,并阻止和逆转心力衰竭的发生发展<sup>[21]</sup>。

**3.3 ACE2 参与糖尿病心肌病发生发展分子机制** 研究表明,通过腺病毒过表达 ACE2 则促进了成纤维细胞与心肌细胞之间的平衡,增强基质金属蛋白

酶 2 的活性,进而减轻了高血糖诱发的心脏胶原纤维的沉积<sup>[18, 22]</sup>。他汀类药物和 AT1 阻滞剂也被发现具有类似的抗糖尿病心肌病的功能<sup>[22-23]</sup>,另外,Ang-(1-7)可以通过与 Mas 受体或 AT2 受体相互作用上调肌浆网  $Ca^{2+}$ -ATP 酶的表达,改善高血糖诱导的左室收缩功能障碍和右室游离壁纤维化,进而提升了心肌的收缩能力<sup>[24-25]</sup>。这些数据提示 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴对高血糖诱发的心肌改变具有保护作用,针对 ACE2 为靶点的药物可能是未来抗糖尿病心肌病药物的新选择。

#### 4 ACE2 参与肺损伤的保护分子机制

ACE2 在呼吸系统中主要表达于呼吸道内皮细胞中并可作为  $\beta$ -冠状病毒攻击的主要位点,在急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 和肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 中,ACE2 可通过 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴显著改善机体的肺功能恶化。

RAAS 的平衡失调一直被公认为是 ALI 的重要机制之一,ACE/Ang II/AT1 轴的过度激活和 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴的抑制均可致肺血管通透性增加、炎症反应以及氧化应激等病理改变,最终引起肺功能的损害。临床随机对照实验表明,使用 RhACE2 (GSK2586881) 的 ARDS 患者表现为耐受性好及炎症指标下调<sup>[26]</sup>,提示 ACE2 在 ALI 的发生发展中扮演重要的角色。

作为呼吸系统中重要的血压调节因子,ACE2 被认为是 PH 的重要保护因子之一。生理状态下,

腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)可调节 ACE2 第 680 位丝氨酸的磷酸化,增强了 ACE2 的稳定性,而 AMPK-p-ACE2 轴的损害在 PH 患者和小鼠的肺组织中表现明显,且其功能恢复可明显迟滞 PH 的形成<sup>[27]</sup>。此外,ACE2 还与肺血管壁增厚和间质纤维化密切相关。采用 ACE2 合成激动剂 XNT 可以减轻 PH 大鼠中的肺血管壁增厚和间质纤维化,并促进了肺组织中抗炎因子的表达升高<sup>[28]</sup>。

### 5 ACE2 参与肾脏损伤保护的分子机制

ACE2 在肾脏上主要表达于肾小管上皮细胞顶端,可对多种病理机制所致的肾损伤发挥保护作用。在遗传性肾炎(ALPORT 综合征)中,外源性给予 RhACE2 可以通过对转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor, TGF- $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  信号的抑制来减轻 ALPORT 综合征模型小鼠肾脏的炎症和纤维化,并且可以改善细胞外基质蛋白的聚集和巨噬细胞的浸润<sup>[29-30]</sup>。此外,TGF- $\beta$ /smad3 介导的纤维化通路以及核因子  $\kappa$ B 等炎症信号通路在 ACE2 缺陷条件下则明显上调<sup>[31]</sup>。这些数据提示 ACE2 在体内发挥重要的肾脏保护作用。

### 6 ACE2 参与消化道及生殖系统疾病保护的分子机制

在消化系统中,ACE2 高表达于肠黏膜上皮细胞中并通过与转运蛋白 B(O)AT1 结合,增强了肠黏膜上皮细胞对氨基酸的摄取,借此调控微生物-肠

道-脑轴<sup>[32]</sup>。在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)中,血管紧张素受体抑制剂(angiotensin receptor, ARB)类药物的治疗可通过上调 ACE2 来减缓 IBS 模型小鼠肠道的炎症反应、氧化应激以及微生态紊乱,这与 ACE2 抑制了 IBS 对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)、Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)和白介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的上调以及对经典 RAAS 轴的激活有关<sup>[33]</sup>。除此之外,ACE2/BAT-1 缺失可引起的色氨酸代谢紊乱可能是肠道微生态损害的机制之一<sup>[33]</sup>。在炎症性肠病患者体内会存在明显的 RAAS 失衡,体外实验证明,ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴可以通过抑制人结肠成纤维细胞的增殖及其胶原的分泌来缓解疾病的发展<sup>[34]</sup>。这些数据提示 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴是参与肠道损伤保护重要通路。

在睾丸组织中,转录水平的 ACE2 和 Mas 受体在生精功能障碍患者的睾丸组织中明显下调<sup>[35]</sup>,提示 RAAS 可能通过某种机制影响生殖系统的功能,但还未有报道发现其具体的分子机制,可能是针对 ACE2 的下一步研究方向之一。

### 7 小结与展望

ACE2 作为 COVID-19 的受体最近受到广泛关注,相关文献的报道提示 ACE2 的分布范围也与病毒感染导致的器官受累损伤明显相关,因此 ACE2 被视为是治疗  $\beta$ -冠状病毒感染的潜在靶标。鉴于

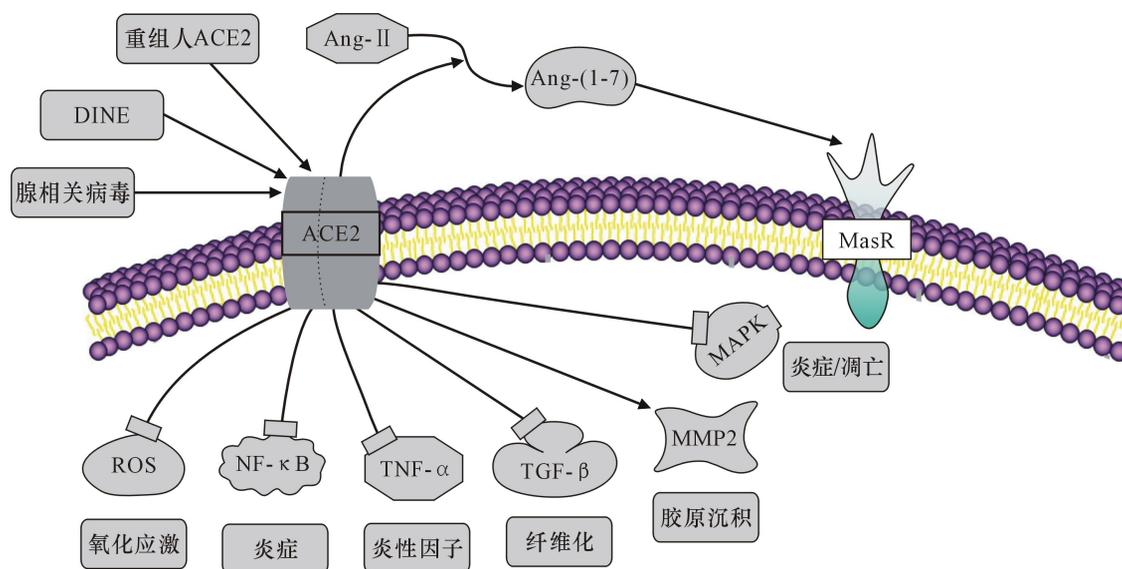


图3 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 可能参与的相关信号通路

注:ACE2:血管紧张素转换酶 2;DINE:重氮苯胺乙酰甘氨酸盐;ROS:活性氧;NF- $\kappa$ B:核因子  $\kappa$ B;TNF- $\alpha$ :肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;TGF- $\beta$ :转化生长因子  $\beta$ ;MMP2:基质金属蛋白酶 2;MAPK:丝裂原活化蛋白激酶;MasR:Mas 受体

ACE2 在全身各系统中均被认为对机体发挥有益的作用,通过综述对其器官发挥保护作用的可能分子机制,对于后续研究如何通过抑制其与病毒的结合位点,同时不损害体内各器官发挥正常的生理功能,可能是今后关注的热点。有针对性的研发以 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴为靶点的新型药物,可能不仅仅是 COVID-19 临床防治和研究的潜在方向,也对全身多器官系统、多种疾病防治和研究同样拥有巨大的潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Li MY, Li L, Zhang Y, *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues[J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1): 45.
- [4] Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, *et al.* The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7)[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 505-553.
- [5] Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A): 21-38.
- [6] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181-192.
- [7] Su S, Wong G, Shi W, *et al.* Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses[J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(6): 490-502.
- [8] Lan J, Ge J, Yu J, *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 215-220.
- [9] Shang J, Ye G, Shi K, *et al.* Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 221-224.
- [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] Yang X, Yu Y, Xu J, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481.
- [12] 肖颖彬. 重视新型冠状病毒肺炎对心脏的损害[J]. *西部医学*, 2020, 32(3): 313-315.
- [13] Chen F, Lou D. Rising concern on damaged testis of COVID-19 patients[J]. *Urology*, 2020, 142: 42.
- [14] Liu X, Chen Y, Tang W, *et al.* Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus(SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia(NOA) human male testes[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(7): 1006-1015.
- [15] Patel VB, Zhong JC, Grant MB, *et al.* Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure[J]. *Circ Res*, 2016, 118(8): 1313-1326.
- [16] Qaradakhli T, Gadanec LK, McSweeney KR, *et al.* The potential actions of angiotensin-converting enzyme II (ACE2) activator diminazene aceturate (DIZE) in various diseases[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(5): 751-758.
- [17] Patel VB, Lezutekong JN, Chen X, *et al.* Recombinant human ACE2 and the angiotensin 1-7 axis as potential new therapies for heart failure[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(7): 943-946.
- [18] Dong B, Yu QT, Dai HY, *et al.* Angiotensin-converting enzyme-2 overexpression improves left ventricular remodeling and function in a rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(8): 739-747.
- [19] Bessa ASM, Jesus EF, Nunes ADC, *et al.* Stimulation of the ACE2/ang-(1-7)/mas axis in hypertensive pregnant rats attenuates cardiovascular dysfunction in adult male offspring[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(12): 1883-1893.
- [20] Yang J, Feng X, Zhou Q, *et al.* Pathological ACE2-to-ACE enzyme switch in the stressed heart is transcriptionally controlled by the endothelial brg1-foxM1 complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(38): E5628-E5635.
- [21] Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, *et al.* Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(7): 805-819.
- [22] Patel VB, Bodiga S, Basu R, *et al.* Loss of angiotensin-converting enzyme-2 exacerbates diabetic cardiovascular complications and leads to systolic and vascular dysfunction: a critical role of the angiotensin II/AT1 receptor axis[J]. *Circ Res*, 2012, 110(10): 1322-1335.
- [23] Shin YH, Min JJ, Lee JH, *et al.* The effect of fluvastatin on cardiac fibrosis and angiotensin-converting enzyme-2 expression in glucose-controlled diabetic rat hearts[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(5): 618-627.
- [24] Hao P, Yang J, Liu Y, *et al.* Combination of angiotensin-(1-7) with perindopril is better than single therapy in ameliorating diabetic cardiomyopathy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8794.
- [25] Hao PP, Yang J, Zhang M, *et al.* Angiotensin-(1-7) treatment mitigates right ventricular fibrosis as a distinctive feature of diabetic cardiomyopathy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(9): H1007-H1019.
- [26] 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.
- [27] Zhang J, Dong J, Martin M, *et al.* AMP-activated protein kinase phosphorylation of angiotensin-converting enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(4): 509-520.

- [28] Daniell H, Mangu V, Yakubov B, *et al*. Investigational new drug enabling angiotensin oral-delivery studies to attenuate pulmonary hypertension[J]. *Biomaterials*, 2020, 233: 119750.
- [29] Bae EH, Fang F, Williams VR, *et al*. Murine recombinant angiotensin-converting enzyme 2 attenuates kidney injury in experimental alport syndrome[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(6): 1347-1361.
- [30] Lieben L. Alport syndrome; ACE2 administration slows kidney damage[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(5): 261.
- [31] Liu Z, Huang XR, Chen HY, *et al*. Deletion of angiotensin-converting enzyme-2 promotes hypertensive nephropathy by targeting smad7 for ubiquitin degradation [J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 822-830.
- [32] Viana SD, Nunes S, Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities—role of gut microbiota dysbiosis[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101123.
- [33] Yisireyli M, Uchida Y, Yamamoto K, *et al*. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 167-179.
- [34] Garg M, Royce SG, Tikellis C, *et al*. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target[J]? *Gut*, 2020, 69(5): 841-851.
- [35] Reis AB, Araujo FC, Pereira VM, *et al*. Angiotensin(1-7) and its receptor mas are expressed in the human testis: implications for male infertility[J]. *J Mol Histol*, 2010, 41(1): 75-80.

(收稿日期:2020-06-15)

(修订日期:2020-11-20)

(上接第 122 页)

- [19] Tanyildiz M, Ekim M, Kendirli T, *et al*. Acute kidney injury in congenital cardiac surgery: pediatric risk-injury-failure-loss-end-stage renal disease and acute kidney injury network[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(12): 1252-1260.
- [20] Ostermann M, Chang R, Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome [J]. *Crit Care*, 2008, 12(6): R144.
- [21] Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, *et al*. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(4): 948-954.
- [22] Guan C, Li C, Xu L, *et al*. Risk factors of cardiac surgery-associated acute kidney injury: development and validation of a perioperative predictive nomogram[J]. *J Nephrol*, 2019, 32(6): 937-945.
- [23] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, *et al*. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649-672.
- [24] Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, *et al*. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery[J]. *PloS one*, 2014, 9(10): e110865.
- [25] Zheng J, Xiao Y, Yao Y, *et al*. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(4): 880-886.
- [26] Portilla D, Dent C, Sugaya T, *et al*. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(4): 465-472.
- [27] Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Lakic D, *et al*. Cost-effectiveness analysis of acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery[J]. *Biochem Med (Zaqreb)*, 2015, 25(2): 262-271.
- [28] Han WK, Waikar SS, Johnson A, *et al*. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7): 863-869.
- [29] Dijoy L, Dean JS, Bistrick C, *et al*. The history of goal-directed therapy and relevance to cardiopulmonary bypass[J]. *J Ext Corpor Technol*, 2015, 47(2): 90-94.
- [30] Groom RC. Is it time for goal-directed therapy in perfusion[J]. *J Ext Corpor Technol*, 2017, 49(2): P8-P12.
- [31] Ranucci M, Johnson I, Willcox T, *et al*. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: A randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1918-1927.
- [32] de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, *et al*. O2 delivery and CO2 production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management[J]? *Crit Care*, 2011, 15(4): R192.
- [33] Ranucci M, De Toffol B, Isgro G, *et al*. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome[J]. *Crit Care*, 2006, 10(6): R167.
- [34] Ruf B, Bonelli V, Balling G, *et al*. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 27.
- [35] Bonsante F, Ramful D, Binquet C, *et al*. Low renal oxygen saturation at near-infrared spectroscopy on the first day of life is associated with developing acute kidney injury in very preterm infants [J]. *Neonatology*, 2019, 115(3): 198-204.
- [36] Owens GE, King K, Gurney JG, *et al*. Low renal oximetry correlates with acute kidney injury after infant cardiac surgery[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(2): 183-188.
- [37] Krzych L, Wybraniec M, Chudek J, *et al*. Perioperative management of cardiac surgery patients who are at the risk of acute kidney injury[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2013, 45(3): 155-163.
- [38] Mah KE, Hao S, Sutherland SM, *et al*. Fluid overload independent of acute kidney injury predicts poor outcomes in neonates following congenital heart surgery[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(3): 511-520.

(收稿日期:2020-02-20)

(修订日期:2020-03-06)