

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.003056

血管紧张素转化酶 2 在脓毒症性急性呼吸窘迫综合征中的研究进展

王刘洋, 余应喜, 林时辉

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是重症监护室常见临床综合征。脓毒症是感染引起宿主反应失调, 导致危及生命的器官功能损害临床症候群。在脓毒症引起的微循环障碍中, 肺泡-毛细血管膜结构作为局部微循环的重要构成部分极易受累。故脓毒症是 ARDS 最主要、最重要的诱发因素, 且具有更高的死亡率和病死率。血管紧张素转化酶-2(angiotensin-converting enzyme-2, ACE-2)作为肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的重要组成, 具有保护内皮、调节炎症因子表达等功能, 近年再一次受到额外关注。干预 ACE-2 能对 ARDS 及新冠肺炎的严重程度有一定影响, 故 ACE-2 在脓毒症相关性 ARDS 中的作用值得讨论。本文总结了 ACE-2 本身的生物学特点及主要作用机制, 讨论了 ACE-2 在脓毒症相关性 ARDS 中的可能作用, 最后探讨了 ACE-2 对脓毒症相关性 ARDS 的病情评估及治疗意义, 以期为临床治疗脓毒症相关性 ARDS 提供借鉴及启示。

【关键词】脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 血管紧张素转化酶-2; 肾素-血管紧张素系统

【中图分类号】R456.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-02-06

Research progress of angiotensin-converting enzyme-2 in septic acute respiratory distress syndrome

Wang Liuyang, Yu Yingxi, Lin Shihui

(Emergency Department, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Acute respiratory distress syndrome(ARDS) is a common clinical syndrome in intensive care unit. Sepsis is a clinical syndrome, which is with life-threatening organ function damage caused by infection. As an important part of local microcirculation, the structure of alveolar-capillary membrane is easily damaged in the course of sepsis. So sepsis is the most prime and important inducing factor of ARDS, and it has higher mortality and fatality. As an important constitution of renin-angiotensin system(RAS), angiotensin-converting enzyme-2(ACE-2) has the function of protecting endothelium and regulating the expression of inflammatory factors, so it has received additional attention in recent years. Through the intervention of ACE-2, ARDS and the severity of COVID-19 can be affected to a certain extent, so the role of ACE-2 in septic ARDS is worth discussing. This paper summarizes the biological characteristics and main mechanism of ACE-2, discusses the possible role of ACE-2 in septic ARDS, and finally explores the significance of ACE-2 in the evaluation and treatment of septic ARDS, in order to provide reference and inspiration for clinical treatment of sepsis-related ARDS.

【Key words】sepsis; acute respiratory distress syndrome; angiotensin-converting enzyme-2; renin-angiotensin system

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是重症监护室常见临床综合征, 其特征是内皮通透性

作者介绍: 王刘洋, Email: 913769112@qq.com,

研究方向: 脓毒症相关性 ARDS 的研究及治疗。

通信作者: 林时辉, Email: linshihui07@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81801894); 重庆市自然科学基金面上资助项目(编号: cstc2020jcyj-msxmX1089)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220630.1145.002.html>
(2022-07-01)

增加、肺水肿、严重低氧血症和(或)二氧化碳潴留。《ARDS 柏林定义》根据缺氧程度将其分为轻、中、重度 3 种类型^[1]。脓毒症是 ARDS 最主要、最重要的诱发因素, 且具有更高的死亡率和病死率^[2-3]。脓毒症性 ARDS 在肺内表现出炎症浸润和毛细血管膜破坏等特点, 使脓毒症相关性 ARDS 具有进展更快、预后更差的特点^[4]。在脓毒症性 ARDS 等危重症中, 局部或循环中的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)作用效应与脓毒症启动的血管内皮损伤等机制相关,

并可最终导致肺损伤加重。2020 年,随着新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)的世界大流行,血管紧张素转化酶-2(angiotensin-converting enzyme-2,ACE-2)作为新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2,SARS-CoV-2)的潜在受体^[3],再次被关注。ACE-2 是 2000 年发现的第一个血管紧张素转换酶 ACE 的同源类似物^[5],是对经典 RAS 的一个补充。其组成的血管紧张素 1-7(angiotensin 1-7,Ang 1-7)/ACE-2 级联被认为是一种非经典 RAS,具有拮抗经典 RAS 的作用,参与免疫反应和炎症调节等^[6]。ACE-2 作为 RAS 一个新的调节靶标,在 ARDS 中的作用及机制被业界关注。本文将对 ACE-2 在脓毒性 ARDS 发生发展进程中的病理生理作用及相关分子机制作一综述。

1 ACE-2 的结构生物学特征与主要作用机制

ACE-2 是一种 I 型跨膜糖蛋白,含 2 个结构域,即羧基末端结构域和位于胞外段的氨基末端催化结构域^[7]。ACE-2 作为羧肽酶,其结构与功能类似血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme,ACE)。ACE 可从肽底物的 C 末端除去二肽,从十肽 Ang I 生成八肽 Ang II,而 ACE-2 则能使 Ang I 裂解一个残基,产生 Ang 1-9,使 Ang II 裂解出一个残基产生 Ang 1-7^[6]。已有学者通过冷冻电镜首次解析了 ACE-2 的全长结构为二聚体,并证明其存在打开和关闭的构象改变^[8]。研究表明,ACE-2 基因序列相对保守且其表达产物在人体组织中分布广泛,主要存在于肾脏(小管上皮细胞)、心血管(内皮细胞、心肌细胞)和消化系统(胆管上皮细胞),在神经系统、免疫细胞中也有发现^[9]。ACE-2 在肺内的表达并不算多,但主要表达在肺泡上皮细胞表面(尤其是肺泡 II 型上皮)^[9],造成肺成为 SARS-CoV 感染时的重要靶器官,并引发肺脏血管性、炎症性系列改变^[10],这也是 ACE-2 在 ARDS 中发挥重要生物学作用的结构基础。

ACE-2 的主要功能是作为 ACE 的负性调节因子,以平衡 RAS 中 ACE 的功能,主要体现在以下 3 个方面:①心血管保护作用:循环系统中的 ACE-2 及其产物主要发挥扩张血管,降低血压,保护心血管系统及其他器官的作用。研究表明,Ang II/ACE 酶联反应产物有强烈缩血管作用^[4];而 ACE-2 所在的 RAS 则能通过相应受体上调一氧化氮(nitric oxide,NO)产生以诱导全身和局部血管扩张^[11];Ang 1-7/ACE-2 可通过减少活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生与成纤维细胞募集,在心肌梗死、心力衰竭中发挥保护性抗炎作用^[12-13]。②调节先天和适应性免疫:Ang II/ACE 轴能通过激活细胞膜表面血管紧张素受体 1(angiotensin receptors-1,AT1-R)促进中性粒细胞和巨噬细胞等趋化、激活,ROS 产生增加,促炎细胞因

子分泌,从而增强对细菌的清除能力^[14-16]。激活 Ang 1-7/ACE-2 轴则可抑制免疫细胞或内皮细胞 ROS 产生,下调促炎细胞因子表达^[17]。淋巴细胞 ACE/Ang II/AT1-R 的激活,可能通过影响核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)这个转录因子来抑制 CD8⁺T 细胞激活,进而参与感染性休克与器官衰竭的生理及发病机制^[18]。SARS-CoV-2 研究发现,糖皮质激素通过激活 ACE-2 和降低 IL-6 水平以改善重症/危重症新冠肺炎患者病情,其机制包括激活巨噬细胞上的 ACE-2 受体,减少局部炎性因子释放,而改善肺炎情况^[19]。③局部组织 ACE 表达有功能特异性。肾脏和肠道内的 ACE-2 可与氨基酸转运蛋白 BOAT-1 结合,协助氨基酸吸收。肝脏中 ACE-2 在胆管细胞表达,这一特性使得肝脏可成为 SARS-CoV-2 的又一潜在攻击靶点。在 COVID-19 中,ACE-2 的表达异常可致慢性肝病短期内恶化,肝脏失代偿甚至发生急性肝衰竭,死亡率^[20]。中枢神经系统中的 ACE-2 则可通过大脑活动调节心血管系统^[21-22]。可见,ACE-2 作为 RAS 的重要部分,具有调节血管和参与炎症免疫调节的主要作用。

2 ACE-2 对 ARDS 的保护性作用及分子机制

鉴于炎症免疫调控、血管内皮损伤在 ARDS 发生发展中的重要性,近年来 ACE-2 在 ARDS 中的作用及机制受到关注。ACE-2 作为 Ang II 的水解酶,可通过负性调节 Ang II 以减轻肺损伤,其主要作用机制为 ACE-2/Ang1-7/MasR 轴信号通路的激活^[23]。肺组织中 ACE-2/Ang1-7/Mas-R 轴和 ACE/Ang II/AT1-R 轴相互拮抗,调节肺组织炎症稳态,若 ACE/Ang II/AT1-R 轴表达或功能失衡,则可诱发或加重 ARDS。一方面,ACE-2 对肺内局部 RAS 激活具有突出作用。局部 RAS 激活导致肺内局部 Ang II 水平升高,持续损伤肺内皮细胞和血管内皮,加重肺水肿并推动 ARDS。而 ACE-2 对 Ang II 水平具有负性调节,可发挥保护作用^[24]。在盐酸吸入^[25]、内毒素和腹腔脓毒症等多种原因诱导的 ARDS 小鼠模型中均证实,ACE-2 基因敲除会导致实验小鼠肺内血管通透性增强、肺水肿增加、中性粒细胞聚集,加重肺损伤。另一方面,免疫细胞可通过自分泌、旁分泌或远程分泌等形式,影响免疫细胞功能,并调节免疫系统。ACE-2 可存在于免疫细胞表面,RAS 各个组分(如肾素、血管紧张素 I 及血管紧张素 II 等)也可由免疫细胞自身合成和分泌,进而通过影响淋巴细胞的改变参与 ARDS 进程。研究表明,ACE-2 能抑制 ROS 产生,下调促炎细胞因子表达,发挥肺保护作用^[26]。目前尝试性的药物研究(如重组 ACE-2)已在 ARDS 实验动物模型上取得较好印证,但目前仍未在人体上取得相关进展^[27]。

此外,ACE-2 又能作为某些特殊病原的受体,在其所致

肺损伤中起关键作用。ARDS 是 SARS-CoV-2 所致 COVID-19 危重化、死亡的重要危险因素。已有研究表明,SARS-CoV 对宿主细胞的易感性主要取决于病毒刺突蛋白受体结合域 (receptor binding domain, RBD) 与宿主细胞 ACE-2 的亲和力。SARS-CoV 刺突蛋白中有一个特定的 RBD, 其核心结构能直接识别宿主细胞 ACE-2 并与之结合, 诱导病毒进入宿主细胞^[26]。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 具有明显相似性, ACE-2 可能是 SARS-CoV-2 进入宿主细胞的主要途径。同时, ACE-2 主要分布在 II 型肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial type II cell, AT2) 表面, 其在肺内的分布状态影响 SARS-CoV-2 对肺组织的侵犯程度及相关损害。然而, COVID-19 的 ARDS 可能是 ARDS 的非典型子集, 相关队列研究中呈现“血管中心性”特点^[28-29]。正是由于 ACE-2 在血管调节方面的特殊性, COVID-19 才可能被假设为一种血管性和炎症性疾病^[30]。针对 COVID-19 患者的研究中^[26], SARS-CoV-2 进入细胞过程中, 质膜上表达 ACE-2 及跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) 的细胞是感染的靶细胞; 而在病毒随 ACE-2 内吞入胞过程中, ACE-2 减少, 使 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NADPH-OX) 增加和线粒体稳态改变, ROS 增加可导致内皮细胞释放炎症因子甚至凋亡, 局部炎症加重。Khan A 等^[27]报告 ARDS 患者使用重组人 ACE-2 (recombinant human angiotensin-converting enzyme-2, RhACE-2) 表现出更好的耐受性, 尽管结局改善并不明显, 但炎症反应明显降低, 肺损伤改善得到一定验证。因而, ACE-2 在脓毒症这一由病原微生物感染所致器官功能障碍综合征中具有重要意义, 其对 ARDS 的靶向作用与机制可能涉及更多的环节。

3 脓毒症性 ARDS 病理生理特点及 ACE-2 的作用机制

脓毒症是感染引起宿主反应失调, 导致危及生命的器官功能损害的临床症候群^[1]。脓毒症有微循环障碍的血流动力学特征, 肺泡-毛细血管膜结构作为局部微循环的重要构成部分极易受累。脓毒症相关的 ARDS 肺内表现是炎症浸润和毛细血管膜的破坏, 均导致炎症细胞趋化和炎性介质释放^[30]。ACE-2 作为 ARDS 的保护因素及内皮细胞功能密切相关的酶, 可能通过以下机制产生相应的生理作用。

3.1 病原微生物直接或间接损伤

脓毒症病原微生物直接侵犯、感染局部炎症反应的全身扩散均可导致非调节性的高炎症反应——高细胞分裂素血症、细胞因子水平升高、内皮功能障碍、血管损伤和旁分泌/代谢失调, 从而损害多器官系统。而 ACE-2 在多器官组织内细胞表面广泛表达。病原微生物引起细胞损伤, 进而导致

ACE-2 表达降低或功能减退, 极大程度造成 ACE/ACE-2 平衡失调, 对局部 Ang II 降解降低, 产生诸如巨噬细胞聚集和中性粒细胞趋化等一系列炎症反应, 加重局部损伤。

3.2 血管舒缩功能障碍与内皮损害

脓毒症引起的循环动力学特征是血管阻力降低、相对血容量减少、心输出量增加, 以及混合静脉血氧饱和度高的微循环障碍。而脓毒症导致局部 ACE/ACE-2 的平衡打破, 能引起 NO 释放发生改变, 从而造成局部血管损伤。另外, 细胞损伤释放的主要炎症介质肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 (interleukins-1, IL-1) 和白介素-6 (interleukins-6, IL-6) 可通过单独或协同作用导致脓毒症心肌抑制^[31]而影响患者循环, 加重局部组织灌注不足。ACE-2 过表达则能在体内外抑制 Ang II 诱导的单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、血管黏附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 及 IL-6 的产生。ACE 的产物 Ang II 本身也能在肺内发挥强大缩血管作用, 加重肺水肿, 加重 ARDS。研究表明, 脓毒症合并 ARDS 患者循环 Ang II 水平升高, 而 Ang II 能阻断内皮细胞 Tie-2 信号转导, 激活 Rho 激酶和 MLC-p, 最终导致肺内皮细胞收缩、间隙形成和屏障完整性破坏, 从而加重患者肺水肿, 进一步损害肺通气、换气功能^[2]。ACE-2 能有效改善血管内皮损伤, 达到保护血管内皮的作用^[17]。在心血管系统血管损害动物模型研究中证实 Ace-2/Ang1-7 具有保护内皮功能及限制异常血管反应的作用^[13]。同时也发现 ACE-2/Ang1-7 的产物能通过 Akt 依赖的途径刺激 NO 释放, 引起血管扩张, 改善局部循环。但 ACE-2/Ang1-7 对血管内皮细胞的保护作用在脓毒症相关 ARDS 中的保护作用及机制有待进一步研究。

3.3 免疫细胞活化与炎症风暴

脓毒症的炎症细胞因子释放失控, 也是脓毒症的主要病理生理特征。脓毒症导致肺内局部 RAS 激活, Ang II 通过与结合 AT1-R 激活 NF- κ B 和 p38 相关的丝裂原激活蛋白激酶 (p38 mitogen activated protein kinases, p38 MAPK) 产生大量炎症因子, 激活炎症反应并介导巨噬细胞和中性粒细胞趋化, 加重肺损伤^[32]。在此类型肺损伤中, 保护作用部分是通过 ACE-2 作为 Ang II 的水解酶, 对 Ang II 负性调节发挥, 与 ACE-2-Ang 1-7-Mas-R 轴信号通路激活有关。局部 ACE-2-Ang 1-7-MasR 轴通过抑制 JNK/NF- κ B 的激活来减少促炎因子释放, 减轻肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的凋亡^[33]。阻断 Mas-R 通路则可抑制 Ang1-7 保护作用并加重 ARDS。细菌等病原微生物或致病因素能引起患者肺泡上皮 ACE-2 脱落^[34], 脱落后的 ACE-2 活性明显降低。因而, 脓毒症时局部 ACE-2 脱落增多, 细胞内表达减少, ACE-2 功能受损, Ang II / AT1-R 激活加重肺内炎症与损伤。肺内局部 ACE/ACE-2 平

衡失调也是导致脓毒症性 ARDS 损伤更为严重,预后更差的原因之一。

3.4 脓毒症相关 ARDS 患者的细胞代谢障碍

目前,“代谢障碍”在脓毒症中的作用被关注,包括代谢亢进、高分解代谢状态及静息能量消耗增加等。脓毒症相关 ARDS 患者血浆 $^1\text{H-NMR}$ 检测发现,总谷胱甘肽、腺苷和磷脂酰丝氨酸水平明显升高,鞘磷脂水平下降,这与患者氧化应激、能量代谢、细胞凋亡及内皮屏障的破坏相关的代谢产物改变有关^[35]。线粒体作为感染过程中潜在的脆弱细胞器,与细胞代谢密切相关。代谢组学研究表明,线粒体功能障碍是新冠肺炎感染后继发性代谢改变的重要细胞器^[26]。ACE-2 作为质膜上的锌相关金属蛋白酶,可通过减弱 NADPH-OX 诱导的线粒体 ROS 产生来改善内皮稳态。SARS-CoV-2 感染促进糖代谢,触发线粒体 ROS 产生和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 激活,促进糖酵解。而糖酵解可直接抑制 T 细胞反应,降低上皮细胞存活率,造成内皮损伤。SARS-CoV 与 ACE-2 结合后被细胞内吞,导致质膜 ACE-2 减少,线粒体相关 NADPH-OX 增加和 ROS 增多,也是血管内皮细胞和肺上皮细胞损伤的重要因素。ACE-2 还能够通过 IKK- β /NF- κ B/IRS-1 途径改善脂质代谢,共同调节内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 和线粒体功能。研究表明,糖皮质激素,如甲基强的松龙、氢化可的松等,可能激活巨噬细胞 ACE-2 受体,降低 IL-6 水平,其机制与线粒体功能保护有关^[19]。可见,从能量代谢角度,以 ACE-2 为分子靶点可为阐述脓毒症性 ARDS 的发病机制开拓新的视野。

4 总结与展望

近年来,脓毒症相关 ARDS 已成为 ICU 内较为常见的疾病,其死亡率高,预后差,备受临床关注,尤其是在新冠肺炎大流行之后,脓毒症相关的 ARDS 再次活跃在人们的视线中。除了“黄金 6 小时”“白银 24 小时”等早监测、早干预、早治疗的脓毒症集束化治疗观点指导下的早期控制手段外,更应早期重视脓毒症所引发的器官损伤、功能障碍等问题,并作出动态评估,判断其严重程度,开展治疗。ARDS 作为脓毒症进展较为常见的临床并发症,对其早期评估、干预都可能对 ARDS 患者的预后有着极其重要的临床意义。但 ARDS 没有特效治疗药物,而 ACE-2 及其 RAS 轴已被明确证实参与调节局部免疫反应、细胞因子释放中具有重要意义。因此,非经典 RAS 中的 ACE-2 表达增加或活性增强,或者整个非经典的 RAS 轴系统的激活,都可能是药物治疗 ARDS 的潜在靶点。虽然已有研究使用具有生物活性的重组 ACE-2 蛋白尝试性治疗 ARDS 并未取得理想的治疗效果,但最近药物上调

ACE-2 的表达改善肺部炎症策略在部分新冠肺炎患者治疗中得以验证。因此,针对 ARDS 的宿主差异化特征,监测早期脓症患者 ACE-2 活性、浓度差异或 ACE/ACE-2 比值变化,并探索其与脓毒症相关 ARDS 的发生概率或严重程度,从靶向治疗的层面探索其作用机制将是进一步研究脓毒症性 ARDS 个体化治疗的方向。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 395(10219):200-211.
- [3] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: an update on the status[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1):11.
- [4] Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans[J]. PLoS Med, 2006, 3(3):e46.
- [5] Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis[J]. Endocrinology, 2004, 145(10):4703-4711.
- [6] Chappell MC. Nonclassical renin-angiotensin system and renal function[J]. Compr Physiol, 2012, 2(4):2733-2752.
- [7] Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology[J]. Trends Pharmacol Sci, 2002, 23(4):177-183.
- [8] Yan RH, Zhang YY, Li YN, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2[J]. Science, 2020, 367(6485):1444-1448.
- [9] Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. J Pathol, 2004, 203(2):631-637.
- [10] Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6):1105-1108.
- [11] Gwathmey TM, Westwood BM, Pirro NT, et al. Nuclear angiotensin-(1-7) receptor is functionally coupled to the formation of nitric oxide[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(5):F983-F990.
- [12] der Sarkissian S, Grobe JL, Yuan LH, et al. Cardiac overexpression of angiotensin converting enzyme 2 protects the heart from ischemia-

- induced pathophysiology[J]. *Hypertension*, 2008, 51(3): 712–718.
- [13] Mercure C, Yogi A, Callera GE, et al. Angiotensin(1–7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart[J]. *Circ Res*, 2008, 103(11): 1319–1326.
- [14] Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis[J]. *Circulation*, 1997, 95(6): 1532–1541.
- [15] Khan Z, Shen XZ, Bernstein EA, et al. Angiotensin-converting enzyme enhances the oxidative response and bactericidal activity of neutrophils[J]. *Blood*, 2017, 130(3): 328–339.
- [16] Okwan-Duodu D, Datta V, Shen XZ, et al. Angiotensin-converting enzyme overexpression in mouse myelomonocytic cells augments resistance to *Listeria* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(50): 39051–39060.
- [17] Zhang YH, Zhang YH, Dong XF, et al. ACE2 and Ang-(1–7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(3/4): 253–260.
- [18] Coppo M, Bandinelli M, Chiostrì M, et al. Persistent and selective upregulation of renin-angiotensin system in circulating T lymphocytes in unstable angina[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2017, 18(1): 1470320317698849.
- [19] Xiang Z, Liu JL, Shi DK, et al. Glucocorticoids improve severe or critical COVID-19 by activating ACE2 and reducing IL-6 levels[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(13): 2382–2391.
- [20] Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, et al. COVID-19 and the liver[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1231–1240.
- [21] Yamazato M, Ferreira AJ, Yamazato Y, et al. Gene transfer of angiotensin-converting enzyme 2 in the nucleus tractus solitarius improves baroreceptor heart rate reflex in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(4): 456–461.
- [22] Feng YM, Xia HJ, Cai YH, et al. Brain-selective overexpression of human Angiotensin-converting enzyme type 2 attenuates neurogenic hypertension[J]. *Circ Res*, 2010, 106(2): 373–382.
- [23] Wösten-van Asperen RM, Bos AP, Bem RA, et al. Imbalance between pulmonary angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 activity in acute respiratory distress syndrome[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(9): e438–e441.
- [24] Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2(ACE2) in disease pathogenesis[J]. *Circ J*, 2010, 74(3): 405–410.
- [25] 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.
- [26] Yao YY, Lawrence DA. Susceptibility to COVID-19 in populations with health disparities: posited involvement of mitochondrial disorder, socioeconomic stress, and pollutants[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(1): e22626.
- [27] 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.
- [28] Herrmann J, Mori V, Bates JHT, et al. Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVID-19 hypoxemia[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4883.
- [29] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(10): 1299–1300.
- [30] Byrnes D, Masterson CH, Artigas A, et al. Mesenchymal stem/stromal cells therapy for Sepsis and acute respiratory distress syndrome[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(1): 20–39.
- [31] Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(4): 500–511.
- [32] Shen LH, Mo HY, Cai L, et al. Losartan prevents sepsis-induced acute lung injury and decreases activation of nuclear factor κ B and mitogen-activated protein kinases[J]. *Shock*, 2009, 31(5): 500–506.
- [33] Liu J, Zhang PS, Yu Q, et al. Losartan inhibits conventional dendritic cell maturation and Th1 and Th17 polarization responses: novel mechanisms of preventive effects on lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(2): 269–276.
- [34] Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(3): 271–276.
- [35] Metwally SM, Winston BW. Systems biology ARDS research with a focus on metabolomics[J]. *Metabolites*, 2020, 10(5): 207.

(责任编辑:冉明会)