

• 新型冠状病毒肺炎专栏 •

高血压患者感染新型冠状病毒:原用 ACEI 或 ARB 是否应继续使用?

李红芳¹ 邓勇志²

[摘要] 中国现有高血压患者约 2.45 亿,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)为一线抗高血压药物。血管紧张素转换酶 2(ACE2)既是肾素-血管紧张素轴负反馈调节的关键酶,也是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染侵入人体细胞所必需的功能受体。ACEI 或 ARB 在降压的同时,可反射性引起 ACE2 表达增加;而 SARS-CoV-2 感染棘突蛋白(S 蛋白)与 ACE2 结合后导致其含量减少,进而加重随后发生的肺损伤和心肌等组织损伤。本文讨论 SARS-CoV-2 感染是否会影响 ACEI 或 ARB 的降压效果,以及高血压患者应用 ACEI 或 ARB 反射性引起的 ACE2 增加是否会增加 SARS-CoV-2 的易感性或加重感染后肺损伤。

[关键词] 血管紧张素转换酶 2;肾素-血管紧张素轴;血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素受体阻滞剂;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;急性呼吸窘迫综合征;急性肺损伤

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.002

[中图分类号] R544.1 [文献标志码] A

Patients with hypertension complicated with SARS-CoV-2: Should ACEI or ARB to be continued or not?

LI Hongfang¹ DENG Yongzhi²

(¹Department of General Laboratory, Shanxi Provincial Rehabilitation and Research Center, the Disabled Rehabilitation Hospital of Shanxi Province, Taiyuan, 030032, China; ²Department of Cardiovascular Surgery, Shanxi Cardiovascular Hospital/Institute)

Corresponding author: DENG Yongzhi, E-mail: dengyongzhi@hotmail.com

Summary Right now, there are about 245 million people with hypertension in China. Blockers of the renin-angiotensin system (RAS), that is, renin inhibitors, angiotensin (Ang) -converting enzyme (ACE) inhibitors (ACEIs), and angiotensin receptor blockers (ARBs), are a cornerstone in the treatment of hypertension. ACE2 has emerged as a potent negative regulator of the RAS counterbalancing the multiple functions of ACE. By targeting angiotensin II ACE2 exhibits a protective role in the cardiovascular system and many other organs. At the same time, ACE2 was also identified as an essential receptor for the SARS coronavirus that causes severe acute lung failure. Down regulation of ACE2 strongly contributes to the pathogenesis of severe lung failure. ACEI or ARB for the treatment of hypertension may cause ACE2 increase, while SARS-CoV-2 infection with the use of spike protein binds to ACE2, resulting in downregulation through its internalization, and thus reduce the level of ACE2. In this editorial, we discuss whether SARS-CoV-2 infection would attenuate the efficacy of ACEI or ARB for the treatment of hypertension, or the reflexly increased ACE2 expression would accentuate the injury of the lung or increase the vulnerability to SARS-CoV-2?

Key words angiotensin-converting enzyme 2; renin-angiotensin system; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; Corona Virus Disease 2019; severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; acute respiratory distress syndrome; acute lung injury

新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19, 简称新冠肺炎)是由 2019 年底出现的新型冠状病毒(SARS-CoV-2, 曾临时称为 2019-nCoV, 简称新冠病毒)侵入人体呼吸道引起的肺炎。SARS-CoV-2 侵入人体的途径与严重急

性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)相似,即通过病毒表面的棘突蛋白(Spike 蛋白、S 蛋白)与呼吸道上皮细胞表面的受体血管紧张素转换酶 2(ACE2)相互结合,随后病毒包膜蛋白与细胞膜融合,病毒将遗传物质释放入细胞内,进而复制倍增,引起一系列病理改变^[1-2]。

由于血管紧张素 II(Ang II)在体内的浓度与 ACE2 的活性有一定的关系,而高血压患者以及新

¹ 山西省康复研究中心(山西省残疾人康复医院)综合检查科(太原,030032)

² 山西省心血管病医院(研究所)心外科
通信作者:邓勇志, E-mail: dengyongzhi@hotmail.com

新冠肺炎感染的患者 ACE2 表达均有一定程度的降低,在新冠肺炎流行期间,应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物降压效果是否会受到影响?反之,ACEI 和 ARB 类药物是否会引起高血压患者 SARS-CoV-2 易感性增加或加重新冠肺炎肺损伤?

由于 ACE2 的双重作用(实际上还有其他作用),给服用 ACEI 或 ARB 类药物治疗高血压的患者带来了很大困惑。尤其因为目前处在疫情期间,急需理清 2 个问题:①新冠肺炎流行期间,SARS-CoV-2 是否会影响 ACEI 和 ARB 类降压药物的降压效果?是否需要停用或改用其他降压药物?②高血压病患者应用 ACEI 和 ARB 类降压药物是否会增加新冠肺炎的易感性或加重病情?是否需要停用 ACEI 和 ARB 类降压药物?

1 新冠肺炎流行期间,SARS-CoV-2 是否会影响 ACEI 和 ARB 类降压药物的降压效果?

新冠肺炎是由 2019 年底出现的 SARS-CoV-2 引起的。SARS-CoV-2 的基因特征与 SARS-CoV 相似,目前对冠状病毒理化特性的认识大多来自对 SARS-CoV 以及中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)的研究。

SARS-CoV-2 侵入人体的途径与 SARS-CoV 相似,即通过病毒表面的 S 蛋白与呼吸道 II 型肺泡上皮细胞表面的 ACE2 受体相互结合,随后进入细胞内,引起一系列病理改变,其中非常重要的一项改变是人体的 ACE2 表达明显下调,经典的肾素-血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)调节途径被激活。

RAS 是心血管系统中极为重要的调节系统^[3]。RAS 系统的调控,首先由肾脏近球细胞产生的肾素作用于血管紧张素原(肝脏合成)生成血管紧张素 I(Ang I),后者在肺泡与肾脏上皮细胞表面的 ACE 的作用下生成 Ang II,Ang II 可作用于血管紧张素受体 1(AT1)发挥其缩血管、升血压、促凋亡、促增殖等作用,这一经典调节途径为正向的 ACE/Ang II/AT1 调节轴,其活性过高时会导致心血管损伤。

非经典的 RAS 调节途径也称为负向的 ACE2-血管扩张肽(1-7)[Ang(1-7)]轴,Ang II 在肺泡表面的 ACE2 作用下降解为 Ang(1-7),后者通过 G-蛋白偶联受体 Mas 发挥抑制 RAS 轴的作用,比如扩张血管、降低血压、抑制增生、抑制凋亡等,非经典 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴具有心血管保护作用。

因此,正常生理情况下,RAS 系统正向的 ACE/Ang II/AT1 轴和负向的 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴的活性水平处于动态平衡状态,从而维持着心血管系统的正常功能。我们熟悉的肾素抑制剂、ACEI 和 ARB 均是通过负性抑制 ACE/Ang II/

AT1 轴来发挥其降压和心血管保护作用,ACE2 通过把 Ang II 降解成 Ang(1-7),降低了 Ang II 水平,进而减弱 Ang II 对 AT1 的刺激作用,因而具有心血管保护作用。

冠状病毒感染导致 ACE2 水平下调,使 RAS 轴的正向和负向调节失衡,Ang II 水平相对或绝对升高,过度刺激 AT1,结果是肺部毛细血管通透性增加,随之出现肺水肿、严重肺损伤和急性肺衰竭(图 1)。

SARS-CoV 通过下调 ACE2 水平激活 RAS 轴正向调节功能,继而引发急性严重肺损伤的这一机制,已经在多种体外实验和动物模型中得到证实^[4-8]。

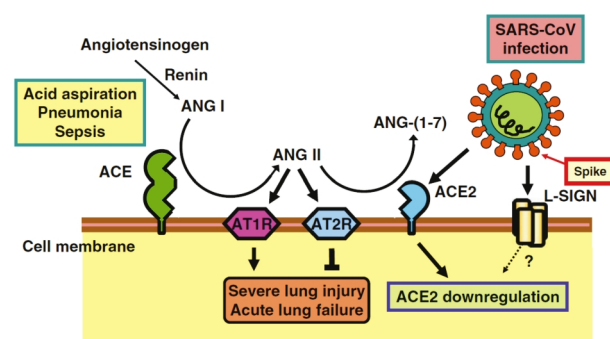


图 1 RAS 在急性肺衰竭中的作用及 SARS-CoV 的作用^[9]

Figure 1 The role of RAS in acute lung failure and the role of SARS-CoV

在酸吸入、肺炎和败血症等情况下,ACE 活性增加,Ang II 生成增多,后者刺激 AT1 受体,可导致严重肺损伤和急性肺衰竭;而 ACE2 通过使 Ang II 降解成 Ang(1-7)发挥负向调节作用,具有肺保护作用,能预防或减轻急性肺衰竭。SARS-CoV 感染后下调 ACE2 水平,取消了 ACE2 的保护作用,使患者更容易发生急性肺衰竭^[3,10]。

如前所述,考虑到 RAS 系统是调节血压的关键环节,它通过正向的 ACE/Ang II/AT1 轴和负向的 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴的双向调节达到血压调节的动态平衡。冠状病毒与 ACE2 结合,可以引起该蛋白的大量降解,导致肺组织和心肌组织 ACE2 表达降低,RAS 激活,下调 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴的心血管保护和降压作用。ACEI 通过抑制 ACE 进而减少 Ang II 的生成,而 ARB 阻滞 Ang II 受体 AT1;同时,重组 ACE2(rACE2)可以使 Ang II 失活而减少肺损伤,AT1aR 拮抗剂(ATA)也可能减少肺损伤^[4]。因此,对于新冠肺炎患者,ACEI/ARB 仍然为重要的降压治疗药物,且有可能减轻肺损伤,患者不需要替换或停药。

上述机制说明,新冠肺炎有可能会引起高血压

或使原有的高血压水平进一步增高。不但不应当停用 ACEI 和 ARB 类药物,相反,应当继续服用甚至适当增加剂量以对抗升高的 Ang II,确保降压达标。

当然,引起或增高高血压的机制包括患者的焦虑紧张、治疗重点转向抗感染后未能坚持服用降压药物等。临床上应同时针对引起血压升高的原因进行治疗。

另外一个可能在呼吸道感染期间停用 ACEI 的原因是担心其引起的咳嗽与呼吸道感染引起的咳嗽叠加。咳嗽是 ACEI 最主要的不良反应之一,机制是 ACE 被抑制后缓激肽水平增高。服用 ACEI 后如果引起持续或严重咳嗽,当然需要停药;但长期服用 ACEI 治疗高血压的患者,一般不会出现明显不适的咳嗽。咳嗽也是各种呼吸道感染的最常见的症状,长期服用 ACEI 的患者通常并不需要在呼吸道感染期间停用 ACEI。

冠状病毒感染会不会是一种例外,通过影响 RAS 轴的活性,诱发或加重 ACEI 相关的咳嗽?从机制上看是不会的。因为冠状病毒感染下调 ACE2 水平,对 ACE 并无影响;而 ACE2 水平的高低不会改变缓激肽水平。因此,在这次疫情期间,单从咳嗽的角度考虑,ACEI 和 ARB 可以继续正常使用。

2 疫情期间,高血压患者应用 ACEI 和 ARB 类降压药物是否会增加新冠肺炎的易感性或加重病情?

要回答此问题,需要理清以下 3 个方面:① ACE2 的体内分布?② 高血压患者应用 ACEI 和 ARB 类降压药物是否会影响 ACE2 的表达或功能(活性)?③ 上调或下调 ACE2 的表达或改变其活性是否会导致 SARS-CoV-2 易感性增加或加重损伤?

2.1 ACE2 的体内分布

ACE 的表达分布于整个循环系统以及局部组织器官中,而 ACE2 的表达具有高度的组织特异性,研究 ACE2 在不同组织和细胞的分布发现,ACE2 在肺泡上皮细胞、小肠细胞及全身多种器官的血管内皮细胞和平滑肌细胞上均有较高水平的表达^[11]。

另有研究显示,虽然各器官的血管内皮细胞均表达 ACE2,但表达量有明显差异,无论在 mRNA 的水平还是在蛋白的水平,肺微血管内皮细胞 ACE2 的表达都明显高于其他器官组织的微血管内皮细胞^[12]。这一结果与 SARS 以肺损伤为中心的临床表现和病理结果基本一致,这可能是 SARS 发生严重肺损伤的重要的分子基础。

研究显示,ACE2 受体的表达主要集中在肺内一小群 II 型肺泡上皮细胞(AT2)上^[2]。他们还发现,男性表达 ACE2 的细胞占比似乎比女性高,而

且亚裔有可能比其他种群的 ACE2 细胞占比更高。

同样,在角膜和结膜组织中存在 ACE2 的表达,理论上这些部位都是冠状病毒的潜在感染靶点。

2.2 高血压患者应用 ACEI 和 ARB 类降压药物是否会影响 ACE2 的表达或功能?

担心服用 ACEI 或 ARB 类降压药可能增加 SARS-CoV-2 易感性的研究者认为 ACE2 是 ACE 同工酶,也在肺内表达,高血压患者服用 ACEI 或 ARB 类降压药,在抑制 ACE 或 AT1 的同时,也会使 ACE2 反射性增加。

研究显示,虽然 ACEI 可以抑制 ACE 的 2 个催化活性区域,但在体内及体外却均不能抑制 ACE2 的生理活性^[13]。在研究 ACEI 及 ARB 对心脏 ACE2 基因作用的实验中发现:选择性地阻断 Ang II 的合成或其活性均可以引起心脏 ACE2 基因表达和 ACE2 活性的增加^[14]。另有实验证实心脏 AT1 阻滞可增加 ACE2 的表达^[15-17]。

Ferrario 等^[14]研究显示,给大鼠应用 ACEI 类药物(赖诺普利)和 AT 受体拮抗剂(氯沙坦)后血压下降的同时,ACEI 类药物(赖诺普利)可以使心脏组织 ACE2 水平增高 4.7,但不影响心脏组织 ACE2 的活性,而 AT 受体拮抗剂(氯沙坦)可以使心脏组织 ACE2 水平增高 2.8 倍,并可提高其在心脏组织内的活性。

2.3 上调或下调 ACE2 的表达或改变其功能是否会导致 SARS-CoV-2 易感性增加?是否会影响 SARS-CoV-2 病毒 S 蛋白与 ACE2 的结合能力?或导致肺损伤加重?

早在 2003 年, *Nature* 杂志发表论文证实: SARS 病毒是通过其表面的 S 蛋白与肺泡细胞表面的 ACE2 结合才得以进入体内的^[18]。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 一样,也是通过 S 蛋白与人细胞表面 ACE2 受体的介导作用进行入侵,感染人体呼吸道的上皮细胞^[1]。通常 ACE2 定位于上皮细胞的腔面,这就非常适合它作为受体与进入呼吸道的病毒相结合。但为什么 SARS-CoV-2 比 SARS-CoV 的传染性更强,可能是由于前者 S 蛋白与 ACE2 的结合能力比后者大 10~20 倍的缘故^[19]。

问题的关键在于,使用 ACEI/ARB 类药物导致的 ACE2 表达和功能的改变,会不会增加 SARS-CoV-2 感染的机会,或加重 COVID-19 的病情?

这个问题分开论述,即新冠病毒感染初期和病毒已经感染导致肺损伤急性呼吸衰竭(ARDS)病情进展期 2 个时期机制或侧重点可能有所不同。

在极高危高血压人群刚接触新冠病毒感染的患者时,新冠病毒通过其 S 蛋白与极高危高血压人群的 II 型肺泡上皮细胞 ACE2 结合,病毒包膜与细胞膜

融合,病毒将其遗传物质释放到细胞内,导致感染。此时,ACEI/ARB 类药物反射性引起的 ACE2 升高理论上有可能增加 SARS-CoV-2 的易感性。

SARS 后期,以阻断冠状病毒与 ACE2 相结合为靶点的 ACE2 受体抑制剂研究显示,ethanamine 作为一种 ACE2 抑制剂,能有效地阻断 SARS 冠状病毒 S 蛋白介导的细胞融合,ethanamine 可能是一种有效的用于治疗高血压和控制非典感染的药物^[20]。

在 ACE2 基因敲除的小鼠中,SARS 病毒拷贝数减少,肺部炎症也较野生型轻,提示 ACE2 是病毒感染进入细胞的关键受体,没有 ACE2,则病毒不易进入体内,也不容易造成损伤^[21];反之,如果 ACE2 水平增高,有可能会增加病毒的易感性。

因此,建议如果到过疫区或接触过感染人群的高血压患者,应当引起警惕。

对于已经感染新冠病毒的患者,在疾病发展过程中,即炎症瀑布反应急性肺损伤或导致 ARDS,或过度免疫反应阶段,大量研究证实冠状病毒 S 蛋白与 II 肺泡细胞表面 ACE2 结合导致 ACE2 明显减少与肺损伤严重程度密切相关。研究显示,对 SARS 冠状病毒感染后 ACE2 缺失造成的急性肺损伤,可以通过降低 Ang II 的浓度,抑制 AT1 受体,增强 AT2 受体等功能代偿方法缓解肺部损伤,ACEI/ARB 类药物反射性引起的 ACE2 升高有可能在一定程度上减轻 SARS-CoV-2 导致的肺损伤^[21-22]。

研究显示,ARB 可以缓解 H7N9 流感引起的肺部感染^[23]。在 ACE2 基因敲除小鼠中,H7N9 流感病毒拷贝数增加,肺部炎症较野生型更重,更容易死亡。提示 ACE2 不是病毒进入机体的受体,没有 ACE2 病毒也能侵入机体,ACE2 完全是起保护作用的^[23]。

以提升 ACE2 水平为目标的重组人 ACE2 制剂(rhACE2,GSK2586881)在 ARDS 大动物实验中可以快速改善动脉低氧血症和肺循环血流动力学。在人体试验中,GSK2586881 降低 Ang II 水平而升高 Ang(1-7)水平,虽然未能改善 ARDS 患者的生理学和临床指标,但也没有不良损伤^[24]。除了重组 ACE2 蛋白,慢病毒介导的 ACE2 基因治疗可以成功减轻 Ang II 导致的心肌肥厚^[25]。

有研究认为,重组 ACE2 蛋白治疗,不但可以阻断 SARS 病毒播散,而且可以保护患者避免发生呼吸衰竭^[9]。

到目前为止,对于已经感染了 SARS-CoV-2 的高血压人群,还没有证据提示 ACEI 或 ARB 会给 SARS-CoV-2 感染或新冠肺炎患者带来特殊的损害。

因此,对于新冠病毒已经感染的高血压患者,

如果原来服用 ACEI 或 ARB 进行降压治疗,仍然可以继续服用。

3 小结

总之,目前对于服用 ACEI/ARB 类药物进行降压的高血压患者,如果不是 SARS-CoV-2 的密切接触者,仍然可以继续服用;如果是密切接触者,建议慎用;而对于已经感染 SARS-CoV-2 的肺炎患者,应当继续使用。

上述建议均建立在间接证据或推理的基础上,且大部分均建立在 SARS 防治研究的基础上;对于 SARS-CoV-2 感染导致的新冠肺炎,有待实验研究及临床试验进行证实。

参考文献

- [1] Shi ZL, Zhou P, Yang XL, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J]. *bioRxiv*, 2020; p. 2020. 01. 22. 914952.
- [2] 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; p. 2020. 01. 26. 919985.
- [3] Te Riet L, van Esch JHM, Roks AJM, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations [J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 960-975.
- [4] 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.
- [5] Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5): 543-548.
- [6] Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, et al. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1): 119-128.
- [7] Qaradakh 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. [Epub ahead of print].
- [8] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 618-625.
- [9] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2 [J]. *J Mol Med*, 2006, 84(10): 814-820.
- [10] 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*, 2019. [Epub ahead of print].
- [11] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue dis-

- tribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 631–637.
- [12] 李静,高洁,徐亚平,等. 严重急性呼吸综合征病毒相关受体在不同器官组织微血管内皮细胞的表达[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(12): 933–937.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Carey RM. Angiotensin type-1 receptor blockade increases ACE 2 expression in the heart[J]. *Hypertension*, 2004, 43(5): 943–944.
- [16] Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors[J]. *Hypertension*, 2004, 43(5): 970–976.
- [17] Ji KQ, Minakawa M, Fukui K, et al. Olmesartan improves left ventricular function in pressure-overload hypertrophied rat heart by blocking angiotensin II receptor with synergic effects of upregulation of angiotensin converting enzyme 2[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2009, 3(2): 103–111.
- [18] Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 535–538.
- [19] Wrapp D, Wang NS, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.
- [20] Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernández Prada JA, et al. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor [J]. *Hypertension*, 2004, 44(6): 903–906.
- [21] 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.
- [22] Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 821–822.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Huentelman MJ, Grobe JL, Vazquez J, et al. Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats[J]. *Exp Physiol*, 2005, 90(5): 783–790.

(收稿日期:2020-02-20)