

高血压合并新型冠状病毒感染, ACEI/ARB 用还是不用?*

周子华¹

[摘要] 新型冠状病毒在国内传播流行的威胁仍然存在。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中,合并高血压的比例较高。新型冠状病毒通过与肺泡等细胞膜上的血管紧张素转换酶 2(ACE2)结合进入机体,并引起后续病变,有证据显示血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)类降压药物可以升高 ACE2 的表达,因此 COVID-19 合并高血压的患者是否应用 ACEI/ARB 存在一定争论。本文对应用 ACEI/ARB 的利弊作简要介绍。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;高血压;转换酶抑制剂;AT1 受体拮抗剂

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.001

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** C

Hypertension complicated with novel coronavirus infection, ACEI/ARB use or not?

ZHOU Zihua

(Department of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZHOU Zihua, E-mail: zzhua2001@163.com

Summary The threat of the novel coronavirus spreading in China still exists. The proportion of hypertensive patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) is relatively high. Due to the combination of the novel coronavirus with ACE2 on the alveolar membrane and causing subsequent lesions, and ACEI/ARB antihypertensive drugs can increase the expression of ACE2, so there is a certain controversy about whether to use ACEI/ARB in hypertensive patients complicated with COVID-19. In this paper, the advantages and disadvantages of ACEI/ARB will be briefly introduced.

Key words novel coronavirus pneumonia; hypertension; converting enzyme inhibitors; AT1 receptor blockers

新型冠状病毒感染目前在我国已得到有效控制。鉴于国外严重的疫情形势,其在国内再次传播流行的威胁依然存在。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中合并高血压的比例较高^[1-2]。新型冠状病毒通过与肺泡等细胞膜上的血管紧张素转换酶 2(ACE2)结合进入机体并引起后续病变^[3],而 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴在肾素-血管紧张素系统(RAS)中发挥负向调节作用,在血压调节等机制中发挥有益的作用^[4]。新型冠状病毒感染机体后 ACE2 减少,ACE/Ang II/AT1R 轴相对增强,导致血压升高、炎症反应增强,理论上转换酶抑制剂/AT1 受体拮抗剂(ACEI/ARB)等 RAS 阻断剂可以很好地对抗这些不良作用。但有报道认为,ACEI/ARB 类降压药物可以升高 ACE2 的表达,在 COVID-19 患者中应用 ACEI/ARB,有可能加快病毒体内增殖、播散,产生有害的作用^[5]。那么在合并新型冠状病毒感染的高血压患者中能否使用 ACEI/

ARB 值得探讨?

1 COVID-19 患者应用 ACEI/ARB 可能的不利影响

COVID-19 患者应用 ACEI/ARB 可能的不利影响取决于 ACEI/ARB 是否增加 ACE2 的表达、增加的程度以及是否影响病毒在体内的增殖和播散。最近有文献综述了 12 项动物实验和 12 项临床实验应用 ACEI/ARB 对 ACE2 表达的影响^[6]。在动物实验中发现,4 项实验(3 项 ACEI/ARB、1 项 ACEI+ARB)ACEI/ARB 明显增加 ACE2 的表达,2 项小幅增加 ACE2 的表达(升高<40%),6 项不影响 ACE2 表达。ACE2 表达升高的实验多见于大剂量应用 ACEI/ARB、肺损伤和急性心肌梗死等条件下。从动物实验来看,虽然应用 ACEI/ARB 对 ACE2 表达的影响不一致,但在急性肺损伤等情况下,倾向于增加 ACE2 的表达,而且增幅并不低。而在 12 项人体实验中,8 项无影响,1 项 ACEI 在 1 型糖尿病患者中轻微增加血清 ACE2 表达,1 项使用 ACEI/ARB 在 2 型糖尿病患者中下调 ACE2 表达,1 项应用奥美沙坦升高 ACE2 表达,1 项对透析患者稍有影响但对其他慢性肾脏病患者无影响。

* 基金项目:华中科技大学自主创新基金(新冠肺炎专项)

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)

通信作者:周子华, E-mail: zzhua2001@163.com

从上述的临床试验看,不同的 ACEI/ARB 和不同的人群对 ACE2 表达的影响似有不同。ACEI/ARB 对 COVID-19 患者 ACE2 的表达目前没有相关研究,如果以肺损伤动物模型 ACE2 表达升高来推论,ACEI/ARB 明显升高 COVID-19 患者 ACE2 表达的可能性是存在的。

ACE2 的表达升高是否增加病毒的易感性及病毒在体内的增殖或扩散? 由于新型冠状病毒普遍易感,理论上 ACE2 的表达升高并不增加该病毒的易感性,但目前尚无应用 ACEI/ARB 的患者较使用其他类药物的高血压患者新型冠状病毒感染率高低的证据。ACE2 表达升高是否一定会加重 COVID-19 的病情呢? 从临床经验看,COVID-19 患者病毒清除的时间一般为 2~4 周或以上;而在动物实验中,应用赖诺普利或赖诺普利+氯沙坦 1 周,尿 Ang(1-7) 浓度较对照组升高 1 倍以上^[7]。因此,理论上应用 ACEI/ARB 确有增加病毒增殖、扩散的风险。但这取决于病程中病毒的载量和 ACE2 的表达量,如果病毒的巅峰载量低于人体生理 ACE2 表达量,那么加重病情的可能性较小;但如果病毒的载量高于人体生理 ACE2 表达量,那么 ACE2 表达加倍可能显著增加病毒体内扩散和增殖,加重病情,但目前尚缺乏相关临床证据。

2 COVID-19 患者应用 ACEI/ARB 可能的有益作用

这主要体现在心血管和 COVID-19 两方面的有利作用。在心血管方面,目前证据显示罹患 COVID-19 的心血管疾病患者重症率和死亡率均较高^[8],而 ACEI/ARB 在降低心血管疾病的全因死亡率方面有确切作用,特别是 COVID-19 患者因缺氧导致交感神经兴奋、RAS 过度激活,ACEI/ARB 通过拮抗 ACE/Ang II/AT1R 轴和增加 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴的作用可在心血管保护方面起到双重作用。COVID-19 肺炎方面,由于肺组织也存在 RAS 系统,感染新型冠状病毒后肺组织 ACE2 下调,过度激活的 Ang II 作用于 AT1 受体而加重肺组织损伤;另外,炎症风暴也是导致 COVID-19 病情恶化和死亡的重要原因,而 ACEI/ARB 具有明显的抗炎作用,因此 ACEI/ARB 理论上对 COVID-19 患者肺炎的康复与预后具有有益作用。

目前已有一些回顾性分析发现,使用 ACEI/ARB 降压的 COVID-19 患者死亡率较使用非 ACEI/ARB 降压药物低。如一项多中心回顾性研究分析了 1128 例确诊为 COVID-19 的成年高血压患者,其中 188 例服用 ACEI/ARB 类药物、940 例未使用 ACEI/ARB,结果显示前者死亡率较后者下降 24%^[9]。但也有一些研究显示 ACEI/ARB 对 COVID-19 患者死亡率无影响。这些研究均为回顾性分析,样本量相对有限,且多为住院的相对较重的患者,未涵盖全部的 COVID-19 合并高血压患

者,还需进行相关的临床实验或全样本分析。

鉴于上述分析,目前国内、欧美的相关指南或共识,都认为目前暂没有证据显示合并高血压的 COVID-19 患者应用 ACEI/ARB 有不利的影响,建议继续使用 ACEI/ARB。基于临床上缺乏新型冠状病毒肺炎患者检测 ACE2 表达的手段,《湖北省新型冠状病毒肺炎疫情下心血管病治疗与管理专家建议》对 ACEI/ARB 的应用与否提出了意见^[10]。笔者认为,在新型冠状病毒感染初期,暂时不使用 ACEI/ARB 类降压药物,避免高血压患者 COVID-19 病情转为重症的风险;对病毒核酸转阴或 COVID-19 病情进入中晚期 RAS 过度激活的患者,可以恢复使用或优先选用 ACEI/ARB 类降压药物,抵御 COVID-19 病毒过度消耗 ACE2 导致 Ang II 过度升高介导的靶器官损害。

参考文献

- [1] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China[J]. JAMA, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- [2] 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.
- [3] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan; an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus [J]. J Virol, 2020, 94(7):e00127-20.
- [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] Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? [J]. J Hypertens, 2020, 38(5):781-782.
- [6] Sriram K, Insel PA. Risks of ACE inhibitor and ARB usage in COVID-19: evaluating the evidence[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 108(2):236-241.
- [7] Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of rennin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors[J]. Kidney Int, 2005, 68(5):2189-2196.
- [8] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(5):259-260.
- [9] Zhang P, Zhu LH, Cai JJ, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19[J]. Circ Res, 2020, 126(12):1671-1681.
- [10] 湖北省心血管内科医疗质量控制中心, 武汉医学会心血管病学分会. 湖北省新型冠状病毒肺炎疫情下心血管病治疗与管理专家建议[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(3):201-203.

(收稿日期:2020-07-14)