

· 新型冠状病毒肺炎研究 ·

血管紧张素转化酶2/血管紧张素(1-7)信号轴与新型冠状病毒肺炎的关系探究

许 馥, 韩 莹*

南京医科大学生理学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)是人体肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的一个重要成员,其生理作用主要是催化血管紧张素(angiotensin, Ang) II转换为Ang-(1-7)。新型冠状病毒的暴发和快速的传播能力,使其成为全世界共同关注的重大突发公共卫生事件。新型冠状病毒通过与人体黏膜上皮细胞膜表面的ACE2结合入侵细胞,并且大量复制,产生肺炎。其传染性强,目前无确切有效的治疗方式。高血压是新型冠状病毒肺炎最常见的合并症。新型冠状病毒肺炎患者体内ACE/Ang II/AT₁R轴和ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴失衡,本课题组既往对Ang-(1-7)的系列研究和其他实验室的研究结果显示,Ang-(1-7)具有保护心肺功能、舒张血管、降低血压、上调ACE2表达的作用。外源性给予Ang-(1-7)不仅可以缓解和扭转人体自身的RAS失衡,还可以对肺部、心血管等系统起到支持和保护作用。因此Ang-(1-7)具有治疗或缓解新型冠状病毒肺炎合并高血压的潜在可能。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;血管紧张素1-7;血管紧张素转化酶2;肾素-血管紧张素系统

[中图分类号] R331;R332.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)10-1414-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20201002

Exploration of relationship between angiotensin-converting enzyme 2/ angiotensin (1-7) signal axis and COVID-19

XU Yu, HAN Ying*

Department of Physiology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Angiotensin converting enzyme 2(ACE2) is an important member of renin-angiotensin system(RAS) in human body, and its physiological function is mainly to catalyze the conversion of angiotensin (Ang) II to Ang-(1-7). The massive outbreak of the novel coronavirus and its rapid infectious capacity have made it a major public health emergency of global concern. According to statistics, a quarter of the patients have complications, and hypertension is the most common one. The novel coronavirus invades cells by binding to ACE2 on the cell membrane of the human mucosal epithelium and replicates in large numbers inside of cells to produce pneumonia. Its infectivity is strong, and at present, there are still not the definite effective treatment way. In patients with COVID-19, the ACE/Ang II/AT₁R axis and ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis are out of balance. According to our previous study results and the findings from other laboratories, we find that Ang-(1-7) protects cardiopulmonary function, relaxes blood vessels, decreases blood pressure and up-regulates ACE2 expression. Exogenous administration of Ang-(1-7) might not only alleviate and reverse the imbalance of RAS inside of the human body, but also play a supporting and protective role in the pulmonary and cardiovascular systems. Therefore, we speculate that Ang-(1-7) has the potential to treat or relieve the COVID-19 in patients with hypertension.

[Key words] COVID-19; angiotensin 1-7; angiotensin converting enzyme 2; renin-angiotensin system

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(10): 1414-1419]

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81470538)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yhanen@njmu.edu.cn

2019—2020年,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的暴发和快速的传播能力,使其成为了全世界共同关注的重大突发公共卫生事件。大多数患者感染 SARS-CoV-2后出现干咳、发热、乏力等症状,也有患者有胃肠道表现,病情发展迅速,所有患者的胸部CT片都显示出双侧斑片状阴影或者毛玻璃片样浑浊,严重者会表现出呼吸困难或低氧血症,逐步发展为呼吸窘迫综合征、脓毒症、休克、难纠正性代谢性酸中毒、凝血功能障碍或多器官功能衰竭。据钟南山团队统计,四分之一患者有合并症,高血压最常见,在重症患者中更常见,并容易导致临床结果较差,病死率较高^[1]。截至2020年7月31日,全国确诊患者共87 956例,累计死亡4 668例,近日我国通过隔离治疗等措施已使疫情蔓延趋势得到有效的控制,但海外 SARS-CoV-2的传播趋势仍非常严峻,截至2020年7月31日,海外累计确诊已达17 408 377例,累计死亡672 440例,其中以美国、巴西、印度的传播态势最为严峻。目前除了抗病毒药物瑞德西韦进入临床实验,尚无确切有效的治疗或缓解新型冠状病毒肺炎的手段^[2]。面对大规模的全球疫情暴发,发现病毒的作用机制,找出能减轻患者临床症状,降低病重率和病死率的治疗方法是非常重要和迫切的事情。

1 血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)2是新型冠状病毒进入宿主细胞的受体

研究发现 SARS-CoV-2 与 2003 年暴发的引起严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)的病毒(SARS-CoV)有很多相似性,其共同的基因序列识别程度高达 79.5%,且都通过与体内 ACE2 结合而入侵细胞^[3]。通过研究 SARS-CoV 进入细胞的途径发现, SARS-CoV 的主要受体是 ACE2 受体, 刺突糖蛋白(spike glycoprotein, S 蛋白)是冠状病毒的一种标志性物质,跨膜蛋白酶丝氨酸 2(TMPRSS2)能诱导 S 蛋白,进行病毒-质膜融合^[4]。TMPRSS2 是一种已知的人类气道和肺泡蛋白酶,有研究发现 ACE2 和 TMPRSS2 能共聚集于细胞表面, SARS-CoV 进入细胞的过程与 TMPRSS2 介导 S 蛋白和 ACE2 受体结合有密切联系^[5]。预发表于 bioRxiv 平台上的研究发现 SARS-CoV-2 也遵循类似途径。

SARS-CoV-2 至少包括 27 个蛋白,有 15 个非结构蛋白、4 个结构蛋白和 8 个辅助蛋白,其中 S 蛋白是病毒粒子外膜上的一种结构蛋白,主要功能是与宿主的 ACE2 受体结合。当 SARS-CoV-2 侵袭人体

后,病毒通过其 S 蛋白与 ACE2 结合而进入靶细胞,通过低温电镜发现 SARS-CoV-2 的三聚体结构主要由 3 种受体结合域(RBD)结合而成,其中一个可发生构象旋转^[6]。SARS-CoV-2 相比于 SARS-CoV,在 N-末端结构域上和与受体结合序列中有些许关键残基的不同,导致其较 SARS-CoV 与人体内的 ACE2 有更强的结合能力^[6],并在人与人的传播中发挥出巨大威力,这也是 SARS-CoV-2 传染性更强的原因。感染患者出现类似 SARS 的急性呼吸道综合征表现,以及更为迅速的传播性。冠状病毒是一种极为典型的 RNA 病毒,其进化速度约为每年每个位点变化 10 个左右的核苷酸,每个复制周期会发生 1 次突变^[7],虽然目前患者样本发现的 SARS-CoV-2 几乎表现为相似的序列,但仍然需要密切监测,防止病毒突变。有针对 SARS-CoV 的病毒研究发现,在小鼠中注射 SARS-CoV 会导致肺衰竭并逐步恶化, SARS-CoV 感染后会特异性结合 ACE2 受体, ACE2 完整分子和/或其跨膜区在感染时与 SARS-CoV 病毒外壳一起被内化,使其水平大幅下降^[8]。SARS-CoV-2 感染患者体内 ACE2 水平尚无报道。

2 ACE2 的生理作用机制

2000 年, Donoghue 与 Tipnis 研究小组先后报道了通过克隆技术新发现的与人类 ACE 相似的羧肽酶,称之为 ACE2^[9]。ACE2 是人体肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的新成员,其化学结构与 ACE 有大约 42% 的相似性,它的发现为研究血管紧张素(angiotensin, Ang)-(1-7)提供了新线索。ACE 主要分布于血管内皮细胞,而 ACE2 广泛分布在体内的动静脉血管内皮、肺泡上皮细胞、肺实质、心脏、胃肠等组织中,但在大脑、肾上腺、肌肉组织和脂肪组织中几乎没有表达,并且对于 ACE 的抑制剂 ACEI 并不敏感^[9-10]。ACE 在上皮细胞腔膜面和基底膜面都有表达,而 ACE2 通常定位于上皮细胞的腔面,这给冠状病毒的感染提供了便利条件。有研究发现 ACE2 在口腔黏膜、眼角膜的上皮细胞中也高度表达,尤其富集于舌上皮细胞^[11],这也是 SARS-CoV-2 能通过呼吸道飞沫传播和由眼部入侵人体的原因。

ACE 是催化 Ang I 生成强效收缩血管的 Ang II 的酶, ACE2 在底物特异性和功能上与 ACE 均不同。ACE2 作为一种专一的单羧基肽酶(锌依赖性金属蛋白酶)仅能水解 1 个氨基酸残基,它的功能是催化生成七肽 Ang-(1-7)。目前已知人体内 Ang-(1-

7)的产生有两条途径,一是由Ang I在ACE2催化下转化成Ang-(1-9),然后在ACE催化下进一步转化为Ang-(1-7),或者是由Ang II在ACE2作用下转化成Ang-(1-7)。ACE2水解Ang II的效率是其水解Ang I效率的400倍,说明ACE2主要通过水解Ang II这一途径生成Ang-(1-7)^[12]。Ang-(1-7)最初被认为是RAS系统的无活性代谢产物,之后发现它是RAS中的一个重要活性成分,通过激活细胞膜表面Mas受体发挥作用^[13],与Ang II间有复杂的协同与拮抗作用。ACE2与Ang-(1-7)、Mas受体构成ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴,其与传统的ACE/Ang II/AT₁R轴的相互制约和动态平衡日益受到关注。ACE2作为RAS系统中重要的血管保护因子,在维持ACE/Ang II/AT₁R轴与ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴之间平衡上起重要作用。ACE2在肺血管内皮功能和肺组织病理生理上处于关键地位,并高表达于肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞^[14]。内源性ACE2激活能够通过生成Ang-(1-7)促进血管舒张、降低氧化应激反应、抗细胞增殖等来调节血管功能^[15]。在急性肺损伤的动物模型中,ACE/Ang II/AT₁R轴促进肺损伤,而ACE2则通过降解Ang II和促Ang-(1-7)生成发挥肺损伤保护作用。最近研究发现在博莱霉素诱导的肺纤维化和野百合碱诱导的肺动脉高压ACE2活性降低,上调ACE2可防止慢性肺损伤、纤维化和肺血管收缩^[16-17]。

3 Ang-(1-7)对心血管系统、呼吸系统产生重要保护作用

Ang-(1-7)是由天冬氨酸、精氨酸、缬氨酸、酪氨酸、异亮氨酸、组氨酸及脯氨酸(Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro)组成的活性七肽,对人体心肺功能具有重要保护作用。研究表明Ang-(1-7)的作用绝大部分通过G蛋白偶联受体Mas发挥,可以选择性地被Mas受体拮抗剂A-779所阻断。Mas的组织学分布非常广泛,在脑、睾丸、心脏、肺、肾脏、肝脏、血管内皮、血管平滑肌、卵巢中均有表达^[18-19]。Ang-(1-7)引起血管舒张、抑制炎症因子产生、负向调节血压、保护血管内皮、抑制肺重构和心肌重构、抗炎、抗纤维化、改善胰岛素抵抗等,并且拮抗Ang II的收缩血管、促进炎症反应、促细胞增生及纤维化等不良作用,在体内起到一系列有益的作用。

3.1 调节血压、舒张血管

Ang-(1-7)有明显的舒张血管和降低血压作用。Sampaio等^[20]研究显示,Ang-(1-7)通过与Mas

受体结合,通过Akt依赖信号转导途径激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS),刺激内皮细胞释放NO;Pinheiro等^[21]发现,在Mas转染的中国仓鼠卵巢细胞中,Ang-(1-7)能促进一氧化氮(NO)的释放。Ang-(1-7)在外周能对抗Ang II升压作用使血管舒张,血压下降,并且可以抑制Ang II促细胞增殖和生长作用以及增加肾脏排水和盐的作用^[22]。本实验室一直致力于对Ang-(1-7)功能的研究,发现Ang-(1-7)作用于Mas受体,通过NO/cGMP/PKG途径,降低自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rat, SHR)血压,舒张冠状动脉、肺动脉、肠系膜动脉,改善SHR降低的内皮依赖性血管舒张功能,并且拮抗Ang II对内皮功能障碍的促进作用^[23-24]。我们认为此作用对于新冠肺炎合并高血压患者非常有益。

3.2 抗增殖、纤维化和炎症反应

Ang-(1-7)能抑制血小板源性生长因子和Ang II刺激所导致的血管平滑肌细胞增殖,具有抗血管生成及减少支架诱导的内皮增生的作用^[25]。本实验室对Ang-(1-7)进行了大量研究,发现Ang-(1-7)/Mas受体能通过超氧阴离子介导PI3K/Akt和MAPK/ERK的信号通路,明显抑制由Ang II诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移^[26]。在野生型(WT)小鼠中使用Ang-(1-7)能够减少血管新生内膜的面积,抑制平滑肌细胞增殖,降低大鼠血管阻力,且这些抑制效应在Mas基因敲除的大鼠体内稍有减弱,可见ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴对于血管重构具有抑制作用^[27]。同时在普通对照大鼠与利用转基因技术提高体内Ang-(1-7)水平大鼠皮下植入醋酸去氧皮质酮(200 mg/kg)颗粒诱导高血压,发现转基因大鼠左心室局部Ang-(1-7)水平提高了大约3倍,而I型和III型胶原mRNA的表达降低。研究表明,循环中Ang-(1-7)水平升高的转基因大鼠可预防心功能障碍和纤维化,同时多钙盐性高血压后血压升高也呈减弱趋势^[28]。大鼠过表达Ang-(1-7)可直接减少III型胶原和纤维连接蛋白的沉积,且心脏局部Ang-(1-7)浓度的明显升高对血压和心率没有明显影响^[29]。有研究发现,使用雄性Wistar大鼠制作的糖尿病模型中,每日外源性腹腔注射Ang-(1-7) 576 μg/(kg·d),可明显降低糖尿病的白细胞募集,降低炎症反应和血管重构,并可降低动脉粥样硬化发生的可能性^[30]。

3.3 改善心肌重构和心肌肥大

Ang-(1-7)改善心肌梗死、心肌重构^[31],通过刺激心脏血管内皮生长因子(VEGF)-D的表达加速血

管生成,促进心脏结构和功能的改善^[32]。Ang II可导致以心室肌细胞钙离子信号转导障碍、原始基因过度表达、激活的T细胞细胞核转录因子聚集为特点的病理重构,此病理重构进而导致心肌肥大,Ang-(1-7)可通过 NO/cGMP 途径阻止这种病理重构,从而减轻心肌肥大的发展^[33]。

3.4 保护肺组织

据研究报道,ACE/Ang II/AT₁R轴和ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴的失衡发生于肺部多种疾病包括肺炎^[34]和肺动脉高压(PAH)^[35]时。ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴对于急性肺损伤和肺纤维化有抑制作用和治疗作用^[13,36]。Ang-(1-7)已被证实能靶向性对急性肺损伤中肺泡毛细血管屏障功能和中性粒细胞侵袭所产生的损伤起到一定的保护性作用^[37]。研究发现Ang-(1-7)对于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和长时间机械呼吸的患者有潜在的治疗作用,能起到改善血氧、减少炎性细胞浸润和抑制纤维化等作用,并可减少肺部胶原的沉积^[38]。在先心病患者中,有研究发现,随着肺动脉压力增高,Ang-(1-7)表达减少^[39],并且PAH患者Ang-(1-7)水平明显低于正常水平^[40]。当细胞表面活性蛋白C发生突变会诱导内质网(ER)应激,ER过度应激会加重肺纤维化的进程,ER应激时会产生Ang II水平的增高和ACE2/Ang-(1-7)表达的下降,运用Ang-(1-7)可以有效阻断表面活性蛋白C突变产生的细胞凋亡和肺纤维化^[41]。近期有研究发现Ang-(1-7)处理A549细胞可以抑制由转化生长因子(TGF-β1)诱导的mTOR磷酸化进程,推断Ang-(1-7)能阻断由TGF-β1诱导的肺泡上皮细胞向间质细胞的转化,减缓或抵抗肺纤维化的损伤^[42]。几项临床研究证实,PAH患者血清中Ang-(1-7)水平或活性降低,增强ACE2可通过抑制氧化应激和炎症反应而改善PAH患者肺血流动力学异常^[43-44]。最近的一项PAH动物模型研究发现,激活ACE2可以改善肺动脉重构,而Mas抑制剂可以阻断ACE2对肺动脉的保护作用^[45]。

4 Ang-(1-7)对COVID-19合并高血压的潜在治疗作用

如前所述,SARS-CoV感染后ACE2完整分子和/或其跨膜区在感染时与SARS-CoV病毒外壳一起被内化,使其水平大幅下降,鉴于SARS-CoV-2与SARS-CoV高度的相似性,我们推测SARS-CoV-2感染患者体内的ACE2水平也会明显减少,ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴下调,导致RAS系统的正向与负向调节平

衡紊乱,ACE/Ang II/AT₁R轴被过度激活,造成体内发生多系统的炎症反应,导致心血管疾病、糖尿病、肺损伤、肾脏疾病等多种并发损害,加重病毒对患者造成的损伤。并且我们查阅大量文献发现,对卵巢缺血再灌注损伤的Wistar大鼠模型腹腔注射Ang-(1-7)(300 μg/kg)后取材,发现卵巢中ACE2 mRNA水平增加,减少氧化应激,起到一定的保护作用^[46]。在大鼠体内埋入微型渗透泵,泵入Ang-(1-7)(2 μg/h)共给药6 d后,发现心脏中ACE2表达有所升高^[47]。还有研究报道ACE2的增加降低ACE的表达^[48],这将更有利于缓解SARS-CoV-2带来的RAS平衡紊乱。以上这些发现说明外源性应用Ang(1-7)不仅直接对心血管系统和呼吸系统产生有益效果,还能上调ACE2表达,重新恢复RAS平衡或加强ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴的有益活动。可能有人会担心ACE2表达的升高是否会进一步加重SARS-CoV-2的感染,但我们认为既然患者已经感染了这种病毒,而且病毒已经在体内大量复制,那么受体升高也不会带来更恶劣的后果。

综上所述,本文认为人体是一个平衡的整体,SARS-CoV-2对于ACE2的过度损耗和利用,打破了机体的ACE/Ang II/AT₁R轴和ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴的平衡。通过外源性给予Ang-(1-7)不仅可以缓解和扭转人体自身的RAS失衡,还可以对肺部、心血管等系统起到支持和保护作用。由于Ang-(1-7)具有舒张血管,降低血压的作用,推测Ang-(1-7)可能对较高比例的新冠肺炎合并高血压患者有一定的缓解症状和治疗作用。

[参考文献]

- [1] ZHU N,ZHANG D,WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):727-733
- [2] 周廉政,张明顺,吉宁飞,等. 新型冠状病毒肺炎潜在治疗药物研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(3):315-321
- [3] ZHOU P,YANG X L,WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273
- [4] MATSUYAMA S,NAGATA N,SHIRATO K, et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2[J]. *J Virol*, 2010, 84(24):12658-12664
- [5] SHULLA A,HEALD-SARGENT T,SUBRAMANYA G, et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and

- activates virus entry[J]. *J Virol*, 2011, 85(2): 873-882
- [6] WRAPP D, WANG N, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263
- [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] 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
- [9] VICKERS C, HALES P, KAUSHIK V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 14838-14843
- [10] GEMBARDT F, STERNER-KOCK A, IMBODEN H, et al. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents [J]. *Peptides*, 2005, 26(7): 1270-1277
- [11] XU H, ZHONG L, DENG J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa[J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 8
- [12] JIANG F, YANG J, ZHANG Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(7): 413-426
- [13] GOPALLAWA I, UHAL B D. Molecular and cellular mechanisms of the inhibitory effects of ACE-2/ANG1-7/Mas axis on lung injury[J]. *Curr Top Pharmacol*, 2014, 18(1): 71-80
- [14] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L, 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
- [15] ZHANG F, LIU J, LI S F, et al. Angiotensin-(1-7): new perspectives in atherosclerosis treatment [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(6): 676-682
- [16] PRATA L O, RODRIGUES C R, MARTINS J M, et al. ACE2 activator associated with physical exercise potentiates the reduction of pulmonary fibrosis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(1): 8-21
- [17] WANG L, WANG Y, YANG T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates bleomycin-induced lung fibrosis in mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(2): 697-711
- [18] SANTOS R A, FERREIRA A J, SIMOES E S A C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5): 519-527
- [19] REIS F M, BOUISSOU D R, PEREIRA V M, et al. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1): 176-181
- [20] SAMPAIO W O, SOUZA DOS SANTOS R A, FARIA-SILVA R, et al. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways [J]. *Hypertension*, 2007, 49(1): 185-192
- [21] PINHEIRO S V, SIMOES E SILVA A C, SAMPAIO W O, et al. Nonpeptide AVE 0991 is an angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist in the mouse kidney [J]. *Hypertension*, 2004, 44(4): 490-496
- [22] EHLERS P I, NURMI L, TURPEINEN A M, et al. Casein-derived tripeptide Ile-Pro-Pro improves angiotensin-(1-7)- and bradykinin-induced rat mesenteric artery relaxation [J]. *Life Sci*, 2011, 88(5-6): 206-211
- [23] ZHANG F, TANG H, SUN S, et al. Angiotensin-(1-7) induced vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats[J]. *Nitric Oxide*, 2019, 88: 1-9
- [24] ZHANG F, XU Y, PAN Y, et al. Effects of angiotensin-(1-7) and angiotensin II on acetylcholine-induced vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6512485
- [25] LANGEVELD B, VAN GILST W H, TIO R A, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates neointimal formation after stent implantation in the rat [J]. *Hypertension*, 2005, 45(1): 138-141
- [26] ZHANG F, REN X, ZHAO M, et al. Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34621
- [27] OHSHIMA K, MOGI M, NAKAOKA H, et al. Possible role of angiotensin-converting enzyme 2 and activation of angiotensin II type 2 receptor by angiotensin-(1-7) in improvement of vascular remodeling by angiotensin II type 1 receptor blockade [J]. *Hypertension*, 2014, 63(3): e53-59
- [28] SANTIAGO N M, GUIMARAES P S, SIRVENTE R A, et al. Lifetime overproduction of circulating Angiotensin-(1-7) attenuates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension-induced cardiac dysfunction and remodeling [J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 889-896
- [29] FERREIRA A J, CASTRO C H, GUATIMOSIM S, et al. Attenuation of isoproterenol-induced cardiac fibrosis in transgenic rats harboring an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein in the heart [J]. *Thromb Haemostasis*, 2010, 4(2): 83-96
- [30] BOSSI F, BERNARDI S, DE NARDO D, et al. Angiotensin 1-7 significantly reduces diabetes-induced leukocyte recruitment both *in vivo* and *in vitro* [J]. *Atherosclerosis*,

- 2016,244:121-130
- [31] WANG J, HE W, GUO L, et al. The ACE2-Ang(1-7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1973-1981
- [32] ZHAO W, ZHAO T, CHEN Y, et al. Angiotensin 1-7 promotes cardiac angiogenesis following infarction [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(1):37-42
- [33] GOMES E R, LARA A A, ALMEIDA P W, et al. Angiotensin-(1-7) prevents cardiomyocyte pathological remodeling through a nitric oxide/guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent pathway [J]. *Hypertension*, 2010, 55(1):153-160
- [34] 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
- [35] CHANG H, CHANG C Y, LEE H J, et al. Corrigendum to "Magnolol ameliorates pneumonectomy and monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats through inhibition of angiotensin II and endothelin-1 expression" [*Phytomedicine* 51 (2018)205-213] [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62:152988
- [36] SHENOY V, FERREIRA A J, QI Y, et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiogenesis-(1-7)/Mas axis confers cardiopulmonary protection against lung fibrosis and pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(8):1065-1072
- [37] KLEIN N, GEMBARDT F, SUPE S, et al. Angiotensin-(1-7) protects from experimental acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(11):e334-343
- [38] ZAMBELLI V, BELLANI G, BORSA R, et al. Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2015, 3(1):44
- [39] DAI H, GONG Y, XIAO Z, et al. Decreased levels of serum angiotensin-(1-7) in patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):1399-1401
- [40] DANG Z, SU S, JIN G, et al. Tsantan sumtang attenuated chronic hypoxia-induced right ventricular structure remodeling and fibrosis by equilibrating local ACE-AngII-AT1R/ACE2-Ang1-7-Mas axis in rat [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250:112470
- [41] UHAL B D, NGUYEN H, DANG M, et al. Abrogation of ER stress-induced apoptosis of alveolar epithelial cells by angiotensin 1-7 [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(1):L33-41
- [42] SHAO M, WEN Z B, YANG H H, et al. Exogenous angiotensin (1-7) directly inhibits epithelial-mesenchymal transformation induced by transforming growth factor-beta1 in alveolar epithelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109193
- [43] DAI H L, GUO Y, GUANG X F, et al. The changes of serum angiotensin-converting enzyme 2 in patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease [J]. *Cardiology*, 2013, 124(4):208-212
- [44] HEMNES A R, RATHINASABAPATHY A, AUSTIN E A, et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(6):1702638
- [45] YAN D, LI G, ZHANG Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation suppresses pulmonary vascular remodeling by inducing apoptosis through the hippo signaling pathway in rats with pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(6):589-598
- [46] ALI F F, AHMED A F, ELROBY ALI D M. Underlying mechanisms behind the protective effect of angiotensin(1-7) in experimental rat model of ovarian ischemia reperfusion injury [J]. *Life Sci*, 2019, 235:116840
- [47] MENDES A C, FERREIRA A J, PINHEIRO S V, et al. Chronic infusion of angiotensin-(1-7) reduces heart angiotensin II levels in rats [J]. *Regul Pept*, 2005, 125(1-3):29-34
- [48] SANTOS S H, ANDRADE J M, FERNANDES L R, et al. Oral angiotensin-(1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NF-kappaB in rats fed with high-fat diet [J]. *Peptides*, 2013, 46:47-52

[收稿日期] 2020-06-19