

新型冠状病毒关键受体 ACE2 在眼部的分布及其临床意义

张璐佳¹ 靳秀秀² 综述 雷博² 审校

¹新乡医学院 453003; ²河南省人民医院 郑州大学人民医院 河南省眼科研究所 河南省立眼科医院 河南省眼科疾病临床医学研究中心, 郑州 450003

通信作者: 雷博, Email: bolel99@126.com

【摘要】 目前, 新型冠状病毒(2019-nCoV)引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情呈大流行状态。2019-nCoV 主要引起人类呼吸道感染并引起肺部组织结构和功能损害, 已发现部分患者合并病毒性结膜炎, 或以双眼病毒性结膜炎为首发症状, 因此了解 2019-nCoV 的生物学行为及眼是否会被其感染非常重要。2019-nCoV 主要通过细胞表面的血管紧张素转化酶 2(ACE2)结合侵入人类组织细胞, 研究发现 ACE2 不仅表达于人肺脏、肾脏、心血管等器官, 而且在人的结膜、角膜、房水及视网膜中也有表达。了解眼内 ACE2 的分布, 有助于更加全面地认识 COVID-19 的感染机制和发病原因并且更好地了解眼科其他相关疾病的病理机制。ACE2 是 2019-nCoV 侵染宿主的受体蛋白, 同时也是肾素-血管紧张素系统(RAS)中的一个关键酶, 眼部相对独立的 RAS 在维持眼的生理功能中发挥重要的调控作用, 并且与许多眼科常见病有关。本文对 ACE2 在眼组织中的分布及其临床意义进行综述。

【关键词】 血管紧张素转化酶 2; 眼; 新型冠状病毒; 感染; 肾素-血管紧张素系统

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770949)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200316-00173

Distribution and clinical significance of ACE2, a key receptor of 2019-nCoV, in ocular tissues

Zhang Lujia¹, Jin Xiuxiu², Lei Bo²

¹Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China; ²Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Eye Institute, Henan Eye Hospital, Henan Clinical Research Center for Ophthalmic Diseases, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Lei Bo, Email: bolel99@126.com

【Abstract】 Coronavirus disease-19 (COVID-19) has reached pandemic status, and its pathogeny is the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2019-nCoV mainly causes human respiratory infection and pulmonary inflammation; however, some COVID-19 patients are found to present viral conjunctivitis. Bilateral viral conjunctivitis is an initial symptom in some other cases. It is therefore, vital to understand whether the eye can be directly infected by the virus, as well as the consequences of the viral infection in the ocular tissue. 2019-nCoV invades human cells primarily by binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors. ACE2 expresses, not only in the lungs, kidneys, and cardiovascular system, but also in human conjunctiva, cornea, aqueous humor, and retina. Therefore, it is crucial to comprehensively expand the present understanding of the COVID-19 infection mechanism and pathogenesis by clarifying the distribution of ACE2 in the eye. ACE2 is not only the receptor of 2019-nCoV, but also a key enzyme in the renin-angiotensin system (RAS). RAS, which appears relatively independent in the eye, plays a modulating role and is associated with many common eye diseases. This article reviews the distribution and clinical significance of ACE2 in ocular tissues.

【Key words】 Angiotensin-converting enzyme 2; Eye; Novel corona virus; Infection; Renin-angiotensin system

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770949)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200316-00173

目前, 新型冠状病毒肺炎(corona virus disease-19, COVID-19)呈大流行状态。Wu 等^[1]采用二代测序技术在患者支气管肺泡灌洗液中鉴定出其病原菌为新型冠状病毒(2019 novel

corona virus, 2019-nCoV)。2019-nCoV 主要通过呼吸道飞沫和密切接触进行传播, 也存在经气溶胶传播的可能。COVID-19 主要引起人类呼吸道感染和肺部炎症改变, 主要表现为发热、

干咳、乏力,重症患者可在发病后 1 周出现呼吸困难或低氧血症,严重者可迅速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克及多器官功能衰竭等,老年人和有基础疾病者预后较差,重型和危重型患者常有血液中炎症因子升高^[2]。COVID-19 引起的细胞因子风暴(炎性风暴)可能是患者病情加重甚至死亡的重要原因^[3]。目前,COVID-19 对人类其他器官的影响尚不明确。

研究证实,2019-nCoV 的生物学行为与 SARS-CoV 相似,均通过靶向结合受体蛋白血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)侵入人体细胞^[4]。ACE2 在肾脏、心血管、胃肠道系统及肺脏等全身多个器官均有表达,研究发现,人眼表组织中也存在 ACE2 受体^[5-7],因此不排除 2019-nCoV 通过眼部 ACE2 受体侵入机体的可能。携带有 2019-nCoV 的飞沫和气溶胶弥散在空气中,可能会沉降在暴露于外界的结膜和角膜等眼表组织^[8],进而可能与眼表细胞的 ACE2 受体结合而侵入机体。Xia 等^[9]已从 COVID-19 患者泪液及结膜分泌物中检测到了 2019-nCoV。叶娅等^[10]和李雪杰等^[11]报道的 COVID-19 合并病毒性结膜炎患者中各有 1 例患者以双眼病毒性结膜炎为首发症状,提示 2019-nCoV 可能通过眼表感染人体,甚至以病毒性结膜炎作为主要临床症状。Deng 等^[12]证实恒河猴可以通过结膜途径感染 2019-nCoV,且病毒可以从结膜转移到呼吸道和其他组织。除作为 2019-nCoV 的受体外,ACE2 也是肾素-血管紧张素(angiotensin, Ang)系统(renin-angiotensin system, RAS)中的一个关键酶,有研究提示眼内有相对独立的 RAS。了解眼内 ACE2 的分布对研究 COVID-19 的感染机制和发病原因,甚至提出针对性的治疗方法具有重要意义。

1 ACE2

冠状病毒由跨膜刺突蛋白(spike protein, S 蛋白)介导进入宿主细胞, S 蛋白是一种突出于病毒表面的三聚体糖蛋白,包括 S1 和 S2 功能亚基,其中 S1 亚基负责结合宿主细胞受体, S2 亚基负责介导病毒与宿主细胞膜融合^[13],不同的冠状病毒通过 S1 亚基中不同的结构域来识别、结合相应受体。SARS-CoV 和几种 SARS 相关的冠状病毒均通过 S 蛋白的 B 结构域与 ACE2 蛋白结合侵入人体细胞。SARS-CoV 的 S 蛋白 B 结构域与 2019-nCoV 的有 75% 的同源性,且二者的受体结合模体之间有 50% 的同源性,研究证明 2019-nCoV 也是通过 S 蛋白 B 结构域与人 ACE2 受体结合的^[14]。

ACE2 基因编码 ACE2,位于 X 染色体,长约 3.4 kb,包含 18 个外显子。ACE2 蛋白是一种锌金属蛋白酶,属于 I 型膜结合糖蛋白,由 805 个氨基酸组成。全长 ACE2 由 1 个 N 端肽酶结构域和 1 个 C 端 Collectrin 样结构域(C-terminal Collectrin-like domain, CLD)构成,CLD 末端包含一个跨膜螺旋和一个胞内片段^[15-16]。冠状病毒 S 蛋白的受体结构域可以与 ACE2 的肽酶结构域直接结合^[14],肽酶结构域与受体结构域一对一结合,除了肽酶结构域之外,ACE2 的其余部位均不能与病毒结合^[17-18]。ACE2 以二聚体形式存在,1 个二聚体可以同时结合 2 个 S 蛋白^[18],2019-nCoV 蛋白三聚体的主要状态为 3 个受体结构域之一旋转至合适位置以结合 ACE2^[19]。在这一过程中,

S1 亚基通过铰链状构象运动暂时隐藏或暴露与受体结合的关键位点, S1 亚基与受体结合后, S 蛋白的稳定性被破坏,导致 S1 亚基脱落, S2 亚基转变为高度稳定的融合构象^[19-20]。对 2019-nCoV 的序列分析发现,在 S1 亚基和 S2 亚基的边界处存在 1 个包含 4 个氨基酸残基的 furin 酶切位点,该位点可区分 2019-nCoV 和 SARS-CoV^[4,14],2019-nCoV 的 S 蛋白在 furin 酶切位点被 furin 酶切割成 S1 和 S2。Furin 类似酶分布广泛,且在病毒侵染过程中起到重要作用,因此 furin 酶切位点的存在可能会扩大 2019-nCoV 的组织趋向性,增加其传染性^[14],这可能是 2019-nCoV 感染和传播能力强的重要原因。2019-nCoV 与 ACE2 的胞外结构域的结合力为 15 nM,比 SARS-CoV 与 ACE2 病毒的结合力高 10~20 倍^[19]。

Yan 等^[17]报道了 2019-nCoV S 蛋白受体结构域与 ACE2 复合物的冷冻电子显微镜结构,该结构与 SARS-CoV 和 ACE2 的结合类似,主要通过极性键相互作用,2019-nCoV S 蛋白受体结构域中 1 个延伸的环形区域像桥一样跨越于 ACE2 拱形的 $\alpha 1$ 螺旋之上,肽酶结构域中的 $\alpha 2$ 螺旋和环 3-4(连接反向平行片层 $\beta 3$ 和 $\beta 4$),在维持受体结构域的结构中的作用有限。受体结构域与肽酶结构域的连接结构可以分为 3 个部分,分别是连接 $\alpha 1$ 螺旋 N 端和 C 端的“桥”、 $\alpha 2$ 螺旋和环 3-4 的区域。 $\alpha 1$ 螺旋的中间部分通过结合 2 个极性残基增加相互作用力, $\alpha 1$ 螺旋的 C 端受体结构域的 Gln498、Thr500 和 Asn501 与 ACE2 的 Tyr41、Gln42、Lys353 和 Arg357 形成氢键网络。在“桥”的中间,受体结构域的 Lys417 和 Tyr453 分别与 ACE2 的 Asp30 和 His34 相互作用。存在于 $\alpha 1$ 螺旋 N 端受体结构域的 Gln474 与 ACE2 的 Gln24 以氢键结合,受体结构域的 Phe486 通过范德华力与 ACE2 的 Met82 相互作用。上述对 ACE2 与 2019-nCoV 的结构分析为开发新的病毒检测方法、进一步发现针对 2019-nCoV 感染的潜在治疗方案奠定了基础。

2 ACE2 受体在眼组织中的分布

目前的研究表明,ACE2 受体存在于结膜、角膜、房水、视网膜等多种眼组织中,与多种眼部疾病有关(图 1)。



图 1 ACE2 在不同物种眼组织中的分布及其相关眼部疾病
ACE2:血管紧张素转化酶 2;2019-nCoV:新型冠状病毒;Ang:血管紧张素

Figure 1 The distribution and the related eye diseases of ACE2 in eye diseases in different species ACE2:angiotensin-converting enzyme 2; 2019-nCoV:2019 novel coronavirus; Ang:angiotensin

2.1 结膜和角膜

ACE2 是 2019-nCoV 和 SARS-CoV 侵入宿主的重要门户,若该蛋白在眼表分布,则病毒可能由眼部侵入人体。孙琰等^[7]采用逆转录 PCR 和免疫组织化学染色检测了人角膜和结膜组织及体外培养的人结膜成纤维细胞中 ACE2 mRNA 的表达,显示在 100 bp 附近可见到上述组织中 ACE2 mRNA 的扩增条带。ACE2 主要表达于细胞质和细胞膜,在角膜和结膜的上皮细胞及角膜内皮细胞呈明显的阳性表达,而在角膜和结膜的成纤维细胞呈弱阳性表达,在体外培养的人结膜成纤维细胞中亦可见阳性表达。该作者团队分别从 mRNA 和蛋白质水平证实了人角膜和结膜中存在 ACE2 受体,提示病毒可能通过靶向结合眼部的 ACE2 蛋白而侵入人体。此外,孙琰等^[7]采用同样的方法检测到兔角膜和结膜组织及体外培养的兔角膜上皮细胞中 ACE2 的表达,发现上述组织及细胞中 ACE2 mRNA 的扩增条带,且亮度与对应的人体组织条带亮度相近。因此,哺乳动物眼前节可能普遍存在 ACE2。

2.2 房水

为了证实人房水中是否存在 RAS 的主要成分, Holappa 等^[21]采集了 45 例受试者的房水样本,其中 15 例诊断为青光眼,30 例为非青光眼。所有受试者均未口服作用于 RAS 的抗高血压药物。酶联免疫吸附试验结果显示,人房水中存在内源性 ACE2、ACE 和 Ang(1-7),且青光眼患者房水中 ACE 浓度明显高于非青光眼患者,非青光眼患者房水 ACE 的浓度与 ACE2 的浓度呈正相关。ACE2 与 ACE 的相互作用抵消了它们对眼压的影响。该实验结果不仅证明了人房水中存在 ACE2、Ang(1-7)和 ACE,也支持眼内 RAS 参与眼压调节这一假说。

2.3 睫状体及玻璃体

猪的眼组织在形态和功能上与人接近,为了比较 RAS 的关键酶 ACE2 及 ACE 在眼中的活性, Luhtala 等^[22]通过荧光分光光度法检测新鲜猪眼球睫状体、玻璃体和视网膜中 ACE2 和 ACE 的活性,探讨其受生物活性三肽(Ile-Pro-Pro, Val-Pro-Pro, Leu-Pro-Pro-pro)的抑制作用。实验结果显示 ACE2 和 ACE 在 3 种组织中均有活性,二者的活性在玻璃体内具有显著性差异,且在睫状体中 ACE2 的活性明显低于 ACE。此外,二者在体外均可以被三肽所抑制,但抑制 ACE2 所需浓度是抑制 ACE 所需浓度的 1 000 倍。ACE2 和 ACE 在体内发挥完全相反的作用,ACE 被抑制时,ACE2 应处于激活状态,所以在体内难以同时抑制 ACE2 和 ACE 的活性。以上研究结果不仅证明了猪睫状体、玻璃体和视网膜中存在 ACE2,还进一步支持眼内存在 RAS 的假说,且 ACE2 可能通过其扩血管性的终产物在眼部的某些疾病中起保护作用。

2.4 视网膜

自 2007 年以来,已有多项研究表明 ACE2 蛋白在人视网膜中表达。Senanayake 等^[23]为了对人视网膜中 Ang II 及其受体进行定量和评估,从人视网膜组织中提取了 Ang II 及其受体进行实验,免疫印迹分析结果显示 ACE2 蛋白在相对分子质量约 120 000 处呈单一条带,而空白对照无明显条带,表明 ACE2 蛋白存在于视网膜中。

另外也有多个研究小组在哺乳动物的视网膜中检测到了 ACE2。Luhtala 等^[22]在猪的视网膜中检测到 ACE2,且发现 ACE2 活性与 ACE 处于同一水平。Foureaux 等^[24]通过免疫组织化学分析同样在大鼠视网膜中检测到 ACE2。Tikellis 等^[25]分别采用原位杂交技术和免疫组织化学技术对 Sprague-Dawley 大鼠视网膜中 ACE2 mRNA 和蛋白进行定位,原位杂交结果提示 ACE2 mRNA 定位于内核层的 Müller 细胞,免疫组织化学染色结果提示,ACE2 定位于内核层 Müller 细胞的胞体和终足、视杆细胞及视锥细胞。

3 ACE2 与眼科疾病的关系

以往有关 ACE2 与眼的关系研究主要集中在 ACE2 在 RAS 中的扩张血管、保护内皮细胞、抗炎、抗增生等作用。RAS 在控制心血管系统和水电解质平衡中起着关键作用,对整个机体的器官之间的功能活动都有影响。经典的 ACE-Ang II-AT1R 轴为 RAS 的损伤性轴,ACE 是调节 RAS 的关键酶。血管紧张素原在肾素的催化下分解为 Ang I,Ang I 在 ACE 的催化下裂解成 Ang II,Ang II 通过与 Ang II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)结合,引起血管收缩、炎症和氧化应激反应^[26]。除此之外,Ang II 还可诱导细胞凋亡^[27],近年来发现一条新的保护性轴 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴。ACE2 是 RAS 的负向调节酶,发挥与 ACE 相反的生理效应。ACE2 催化 Ang I 水解生成 Ang(1-9),该产物在 ACE 或中性肽链内切酶的催化下生成 Ang(1-7)。ACE2 也可以直接催化 Ang II 生成 Ang(1-7),且 ACE2 对 Ang II 的催化效率远高于 Ang I^[28]。ACE2 既能通过降解 Ang II 拮抗 ACE-Ang II-AT1R 轴,又可产生 Ang II 的拮抗剂 Ang(1-7),后者与 Mas 受体结合进一步发挥扩张血管、保护内皮细胞、抗炎、抗增生等作用。目前研究者已在眼中检测到 RAS 的各种成分,表明眼中存在独立的 RAS^[29]。

3.1 ACE2 在青光眼中的作用

青光眼是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)进行性死亡和视神经损伤导致视力丧失的一组视神经病变。眼压升高是青光眼视力损伤的危险因素,眼 RAS 可能参与眼压的调节^[29],RAS 失衡会导致青光眼。青光眼患者房水中 ACE 浓度明显高于非青光眼患者,非青光眼患者房水 ACE 的浓度低于 ACE2,ACE2 通过与 ACE 相互作用控制眼压^[21]。动物实验发现,给予青光眼大鼠内源性 ACE2 激活剂三氮胍后大鼠眼内 ACE2 表达增加,眼压显著降低且血压不变,而给予 Ang(1-7)的拮抗剂 A-779 后眼压复升,表明 ACE2 的降眼压作用是通过 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴产生的。该实验还发现,激活 ACE2 可以降低 caspase-3 的表达量,减少 RGCs 的死亡,从而保护神经纤维及 RGCs。此外,ACE2 还可以增加房水的排出量,从而发挥降眼压作用^[24]。上述研究提示激活内源性 ACE2 是青光眼潜在的治疗策略。

3.2 ACE2 在葡萄膜炎中的作用

葡萄膜炎是一类常见的眼部炎症性疾病,既可以作为单独的眼内炎症疾病,也可以作为全身性自身免疫病的一部分。Ang II 与 AT1 受体结合可引起炎症和氧化应激反应,阻断 AT1

受体可以使炎性细胞因子表达降低,从而抑制眼部炎症反应^[30]。此外,Ang II 本身也能够刺激炎症反应,激活免疫细胞,促进细胞向靶器官浸润^[31]。ACE2 一方面可以水解 Ang II,减轻 Ang II 引起的炎症反应,另一方面,ACE2 也可以通过活化保护性轴 ACE2-Ang(1-7)-MasR 产生抗炎、抗增生作用。本团队先前的实验研究证明,在内毒素诱导性葡萄膜炎小鼠的视网膜中 ACE2 活性下降。给予 ACE2 激活剂三氮脒干预后小鼠眼内 ACE2 的活性明显升高,眼内炎性因子细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、巨噬细胞趋化蛋白 1 (macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)mRNA 表达水平降低,小鼠前房炎症反应减轻^[32]。本团队另一项实验进一步证明了在体外培养的人视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞中,激活 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴可以抑制脂多糖诱导的炎症反应^[33]。激活 ACE2 在葡萄膜炎中起保护作用,避免了目前应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗葡萄膜炎所引起的严重的全身不良反应,可成为治疗葡萄膜炎的新方案。

3.3 ACE2 在糖尿病视网膜病变中的作用

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的常见并发症之一,曾被认为是由视网膜血管系统的紊乱导致。然而多项证据表明,在临床上发现患者的眼底血管病变之前,视网膜的神经功能已经受到损害。糖尿病改变了多种细胞的结构和功能,DR 的发病机制与许多因素有关^[23]。临床和实验研究表明,RAS 系统在 DR 的进展过程中起着关键作用,RAS 的 ACE-Ang II-AT1R 轴过度活化与 DR 的发病机制密切相关^[23,34]。有研究发现,糖尿病患者肾素、肾素原和 Ang II 水平升高,ACE 抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 和血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 能改善糖尿病引起的视网膜血管、神经元和神经胶质功能障碍,而 ACEI 和 ARB 药物产生保护作用的关键是激活了 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴^[34-35]。采用腺病毒相关载体 (adeno-associated virus, AAV) 携带 ACE2/Ang(1-7) 进行基因转染可以增强眼内 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴,改善糖尿病引起的视网膜病变^[34]。研究发现,在糖尿病 eNOS^{-/-} 小鼠视网膜中,RAS 的损伤性轴 (肾素、ACE、AT1R) 的基因表达水平增高。相反,保护性轴的基因表达水平在 DR 早期增加,随着 DR 的进展而减少,此时损伤性轴占主导地位,引起血管收缩及炎症过程。糖尿病小鼠视网膜中 ACE2 和 Mas 受体的 mRNA 表达水平降低,ACE2 和 Ang(1-7) 活性不变,而 ACE 活性和 Ang II 水平增加,导致了局部 RAS 的不平衡。该研究小组给糖尿病小鼠玻璃体内注射 AAV-ACE2/Ang(1-7),ACE2 过度表达使 Ang II 水平降低,Ang(1-7) 增加,而 ACE 活性不受影响。Ang(1-7) 过表达显著降低 ACE 活性,而内源性 ACE2 不受影响。保护性轴 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴的增强改善了局部 RAS 的失衡,显著减轻了视网膜血管渗漏、无细胞毛细血管、炎症细胞浸润和氧化损伤^[34]。因此增强眼内 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴可能成为治疗 DR 的新途径。

2019-nCoV 的受体 ACE2 在人的角膜、结膜、房水及视网膜中均有分布,因此不排除 2019-nCoV 通过眼部侵入机体的可能。此外,ACE2 通过 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴在青光眼、葡萄膜炎及 DR 中都发挥着重要的保护作用。越来越多的证据表明眼中存在独立的 RAS,该系统在眼部的生理活动中发挥重要的调控作用。我们深入了解相关内容,一方面可以对 ACE2 作为病毒受体所发挥的生物学作用,尤其在眼的生理病理活动中所发挥的生物学作用有更深入的认识;另一方面可以明确 RAS 在眼部的调控作用,并可能据此研发针对眼病的靶向治疗新药。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China [J/OL]. bioRxiv 2020-02-02 [2020-03-14]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.24.919183v2>. DOI: 10.1101/2020.01.24.919183.
- [2] 国家卫生健康委办公厅, 中医药局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版修正版) [S/OL]. (2020-02-19) [2020-03-14]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [4] 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. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [5] Harmer D, Gilbert M, Borman R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme [J]. FEBS Lett, 2002, 532(1-2): 107-110. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03640-2.
- [6] 柳林, 孙琰, 潘欣, 等. SARS-CoV S 蛋白功能性受体 ACE2 在人角膜、结膜中的表达 [J]. 中华实验眼科杂志, 2004, 22(6): 561-564. Liu L, Sun Y, Pan X, et al. Expression of SARS coronavirus S protein functional receptor-angiotensin-converting enzyme 2 in human cornea and conjunctiva [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2004, 22(6): 561-564.
- [7] 孙琰, 潘欣, 柳林, 等. SARS-CoV S 蛋白功能性受体 ACE2 在人、兔角膜、结膜中的表达 [J]. 眼科新进展, 2004, 24(5): 332-336. Sun Y, Pan X, Liu L, et al. Expression of SARS coronavirus S protein functional receptor ACE2 in human and rabbit cornea and conjunctiva [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2004, 24(5): 332-336.
- [8] 晋秀明, 林琳, 黄晓丹. 2019 新型冠状病毒经眼表传染的可能机制和防控措施 [J/OL]. 中华眼科杂志, 2020, 56: E005 [2020-03-16]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182628.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200214-00063.
- [9] Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection [J/OL]. J Med Virol, 2020 [2020-03-15]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25725>. DOI: 10.1002/jmv.25725.
- [10] 叶妮, 宋艳萍, 闫明, 等. 新型冠状病毒肺炎合并结膜炎三例 [J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(3): 242-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0006. Ye Y, Song YP, Yan M, et al. Novel coronavirus pneumonia combined with conjunctivitis: three cases report [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(3): 242-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0006.
- [11] 李雪杰, 汪明, 代晶, 等. 首发和伴发结膜炎的新型冠状病毒肺炎二例 [J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(4): 318-321. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200303-00133.

- Li XJ, Wang M, Dai J, et al. Novel coronavirus disease with conjunctivitis and conjunctivitis as first symptom: Two cases report [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(4): 318-321. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200303-00133.
- [12] Deng W, Bao H, Gao H, et al. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route [J/OL]. bioRxiv, 2020 [2020-03-14]. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990036>. DOI: 10.1101/2020.03.13.990036.
- [13] Tortorici MA, Vesler D. Structural insights into coronavirus entry [J]. Adv Virus Res, 2019, 105: 93-116. DOI: 10.1016/bs.aivir.2019.08.002.
- [14] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein [J/OL]. Cell, 2020-03-09 [2020-03-14]. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30262-2](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30262-2). DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- [15] Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 [J/OL]. Circ Res, 2000, 87(5): E1-9 [2020-03-15]. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.87.5.e1>. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
- [16] Zhang H, Wada J, Hida K, et al. Collectrin, a collecting duct-specific transmembrane glycoprotein, is a novel homolog of ACE2 and is developmentally regulated in embryonic kidneys [J]. J Biol Chem, 2001, 276(20): 17132-17139. DOI: 10.1074/jbc.M006723200.
- [17] Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [J]. Science, 2020, 367(6485): 1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
- [18] Yan RH, Zhang YY, Li YN, et al. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with B⁰AT1 [J/OL]. bioRxiv, 2020 [2020-03-16]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.951848v1.full>. DOI: 10.1101/2020.02.17.951848.
- [19] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
- [20] Walls AC, Tortorici MA, Snijder J, et al. Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(42): 11157-11162. DOI: 10.1073/pnas.1708727114.
- [21] Holappa M, Valjakka J, Vaajanen A. Angiotensin (1-7) and ACE2, "The Hot Spots" of renin-angiotensin system, detected in the human aqueous humor [J]. Open Ophthalmol J, 2015, 9: 28-32. DOI: 10.2174/1874364101509010028.
- [22] Luhtala S, Vaajanen A, Oksala O, et al. Activities of angiotensin-converting enzymes ACE1 and ACE2 and inhibition by bioactive peptides in porcine ocular tissues [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2009, 25(1): 23-28. DOI: 10.1089/jop.2008.0081.
- [23] Senanayake PDS, Drazba J, Shadrach K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(7): 3301-3311. DOI: 10.1167/iovs.06-1024.
- [24] Foureaux G, Nogueira JC, Nogueira BS, et al. Antiglaucomatous effects of the activation of intrinsic Angiotensin-converting enzyme 2 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(6): 4296-4306. DOI: 10.1167/iovs.12-11427.
- [25] Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, et al. Identification of angiotensin converting enzyme 2 in the rodent retina [J]. Curr Eye Res, 2004, 29(6): 419-427. DOI: 10.1080/02713680490517944.
- [26] Paul M, Poyan MA, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems [J]. Physiol Rev, 2006, 86(3): 747-803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005.
- [27] Hashizume K, Mashima Y, Fumayama T, et al. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(6): 1993-2001. DOI: 10.1167/iovs.04-1100.
- [28] 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. DOI: 10.1074/jbc.M200581200.
- [29] Vaajanen A, Vapaatalo H. Local ocular renin-angiotensin system—a target for glaucoma therapy? [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2011, 109(4): 217-224. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00729.x.
- [30] Nagai N, Oike Y, Noda K, et al. Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by blocking the angiotensin II type 1 receptor [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(8): 2925-2931. DOI: 10.1167/iovs.04-1476.
- [31] Luft FC, Dechend R, Müller DN. Immune mechanisms in angiotensin II-induced target-organ damage [J]. Ann Med, 2012, 44 Suppl 1: S49-S54. DOI: 10.3109/07853890.2011.653396.
- [32] Qiu Y, Shil PK, Zhu P, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) activator diminazene aceturate ameliorates endotoxin-induced uveitis in mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(6): 3809-3818. DOI: 10.1167/iovs.14-13883.
- [33] Tao L, Qiu Y, Fu X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activator diminazene aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF- κ B pathways in human retinal pigment epithelium [J/OL]. J Neuroinflammation, 2016, 13: 35 [2020-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748536/>. DOI: 10.1186/s12974-016-0489-7.
- [34] Verma A, Shan Z, Lei B, et al. ACE2 and Ang-(1-7) confer protection against development of diabetic retinopathy [J]. Mol Ther, 2012, 20(1): 28-36. DOI: 10.1038/mt.2011.155.
- [35] Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7) [J]. Cardiovasc Res, 2007, 73(3): 463-469. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.09.006.

(收稿日期: 2020-03-16)

(本文编辑: 尹卫靖)

广告目次

止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

博士伦治疗用绷带镜(软性亲水接触镜) 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页

中华医学知识库 中华医学会杂志社……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

中华医学期刊全文数据库 中华医学会杂志社……后插页

迈达科技 天津迈达医学科技股份有限公司……封底