

## 新型冠状病毒肺炎专题

## · 综述 ·

## 雌激素和新型冠状病毒肺炎的相关性

宋利革 李静 康志强

郑州大学附属郑州中心医院内分泌科 450000

通信作者:康志强, Email: kzq9229@163.com

**【摘要】** 国内外多个研究团队观察到男性新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症患者比例高于女性,合并基础疾病的老年男性病死率较高。结合严重急性呼吸窘迫综合征病毒(SARS-CoV)的相关研究分析,雌激素可能通过上调肾素-血管紧张素系统(RAS)血管紧张素转换酶2(ACE2)的表达以及抑制免疫炎症系统发挥其保护作用,为 COVID-19 的治疗提供了一个新的方向,以帮助缓解症状和预防死亡。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎;雌激素;血管紧张素转换酶2;肾素-血管紧张素系统;炎症系统  
DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200306-03014

**Correlation between estrogen and COVID-19** Song Lige, Li Jing, Kang Zhiqiang. Department of Endocrinology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan 450000, China  
Corresponding author: Kang Zhiqiang, Email: kzq9229@163.com

**【Abstract】** Recent studies have shown that the proportion of severe cases of COVID-19 in men is higher than that in women, and the mortality of elderly men with underlying diseases is higher. Based on studies from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), estrogen may play a protective role by up-regulating the expression of angiotensin-convert enzyme 2 (ACE2) in the renin-angiotensin system (RAS) and inhibiting the immune and inflammatory system, thus provide a new direction for the treatment of COVID-19, and might alleviate symptoms and prevent death.

**【Key words】** COVID-19; Estrogen; Angiotensin-converting enzyme 2; Renin-angiotensin system; Inflammatory system  
DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200306-03014

2019 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)肺炎疫情爆发以来,已在全球范围出现了大规模流行,被列为“国际关注的突发公共卫生事件”。截至 2020 年 10 月 8 日,全球累计确诊 3 600 余万例,死亡超过 100 万例。研究发现,新型冠状病毒肺炎患者男性重症比例高于女性,合并基础疾病的老年男性病死率较高<sup>[1-2]</sup>。由此可见,雌激素在新型冠状病毒肺炎疾病进展中可能发挥一定作用,存在相关性。下面就雌激素与新型冠状病毒肺炎的相关性进行综述。

## 1 新型冠状病毒肺炎概述

1.1 SARS-CoV-2 的起源 冠状病毒是一组大型的、有包膜的、正义的单链 RNA 病毒,属于冠状病毒科(Coronaviridae)冠状病毒属(Coronavirus),冠状病毒属共存在 4 个亚科,分别是  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 。第 1 个已

知的冠状病毒是禽传染性支气管炎病毒,于 1937 年分离出来,是导致鸡毁灭性感染的原因<sup>[3]</sup>。1965 年,第 1 例人冠状病毒从鼻腔中分离出来,由 Tyrrell 和 Bynoe<sup>[4]</sup>在体外培养的人胚胎纤毛气管细胞上培养成功。当人类文明进入 21 世纪,冠状病毒已经 3 次严重威胁了人类健康,分别为爆发于 2003 年的严重急性呼吸窘迫综合征病毒(SARS-CoV)<sup>[5]</sup>, 2012 年的中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)<sup>[6]</sup>,以及此次正在持续的 SARS-CoV-2。此次武汉发现的 SARS-CoV-2 是一种以前尚未在人类中发现的新型冠状病毒。

SARS-CoV-2 属于  $\beta$  属的冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,常为多形性。进化分析显示, SARS-CoV-2 的基因特征与 SARS-CoV 和 MERS-CoV

有明显区别,与 SARS-CoV 的核苷酸同源性达到 79%,与 MERS-CoV 的同源性达到约 50%<sup>[7]</sup>,与来自中华菊头蝠(中国马蹄蝠的一种)的蝙蝠 SARS 样冠状病毒(bat severe acute respiratory syndrome-related coronaviruses)最为相似,核苷酸同源性达到 88%,提示蝙蝠可能是该病毒的原始宿主<sup>[8]</sup>。

**1.2 新型冠状病毒肺炎的发病机制** 新型冠状病毒肺炎是指 SARS-CoV-2 感染导致的肺炎,症状一般为发热、乏力、干咳、逐渐出现呼吸困难,严重者表现为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍<sup>[9]</sup>。全世界有文献记录的首例对新型冠状病毒肺炎死亡患者的病理解剖发现,患者肺部表现为弥漫性肺泡损伤和肺透明膜形成,符合 ARDS 表现,肺部总体病理学表现与 SARS 和 MERS 相似<sup>[10]</sup>。新型冠状病毒肺炎发病机制目前仍不清楚,以下两方面为其可能的病理生理机制。

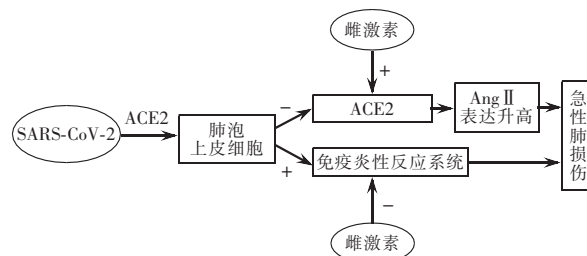
肾素-血管紧张素系统(RAS)是调节血压和钠/水内环境稳定的一个重要途径,由肾素、血管紧张素原、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)、血管紧张素 I(Ang I)、血管紧张素 II(Ang II)及血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)、血管紧张素 II 2 型受体(AT2R)构成。研究发现, SARS-CoV 是通过病毒包膜表面的突糖蛋白 S 与人体 ACE2 相互结合来感染人的呼吸道上皮细胞<sup>[11]</sup>。ACE2 是 ACE 的同源物,羧肽酶生成 Ang II, Ang II 是 RAS 主要活性肽<sup>[12]</sup>。研究发现,注射 SARS-CoV S 蛋白可下调 ACE2 的表达,小鼠体内 Ang II 水平显著升高并加重酸性诱导的急性肺损伤,而通过阻断 RAS 可使其减弱<sup>[13]</sup>。在 ARDS 小鼠模型中同样发现,敲除 ACE2 基因的小鼠表现出更严重的症状,而过表达 ACE2 有一定的保护作用<sup>[14]</sup>。综上所述, SARS-CoV 感染导致严重肺衰竭的机制可能是 SARS-CoV S 蛋白抑制 ACE2 的表达引起 Ang II 表达水平升高,鉴于 SARS-CoV-2 的 S 蛋白与 ACE2 相互作用的方式与 SARS-CoV 的 S 蛋白一样,故这两种病毒可能存在共同的致病机制<sup>[7-8, 15-17]</sup>。提示调节 RAS 中 ACE2 功能,可能是减轻 SARS-CoV-2 引起严重肺损伤的一种方法。除此之外,炎症反应风暴在 SARS、MERS 和流感中都是导致患者死亡的重要原因。在本次疫情中,细胞因子风暴也是新型冠状病毒肺炎患者向重症和危重症发展的重要因素,是

引起许多患者死亡的重要原因。与 SARS-CoV 感染相似, SARS-CoV-2 感染也会导致白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、 $\gamma$  干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-4 和 IL-10 等炎症细胞因子增加。此外,重症监护室的新型冠状病毒肺炎重症患者体内粒细胞集落刺激因子、IP-10、MCP-1 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等比轻型明显增多<sup>[1]</sup>。

## 2 新型冠状病毒肺炎与雌激素

武汉市金银潭医院联合国内多家医疗机构的研究人员于 2020 年 1 月 24 日《Lancet》在线发表论著,报告了至 2020 年 1 月 2 日,有 41 例住院患者经实验室方法确诊为 SARS-CoV-2 感染,多数感染患者为男性(30/41, 73%),进入重症监护室的男性患者占 85%<sup>[1]</sup>。Punjani 等<sup>[18]</sup>对纽约市 2020 年 2 月 29 日至 6 月 12 日进行 SARS-CoV-2 检测的 911 310 名人群数据进行了统计分析,发现 SARS-CoV-2 感染存在性别差异,男性阳性病例高于女性( $n=106\ 275$ , 51.36%)、住院病例( $n=29\ 847$ , 56.44%)高于女性,而死亡病例( $n=13\ 054$ , 59.23%)同样高于女性,这一趋势在按年龄分层后仍然存在。总体分析,新型冠状病毒肺炎男性易感,感染患者病情较重,死亡率高。雌激素在其中可能发挥一定作用。

雌激素是一种 G18 类固醇激素,对生殖系统、呼吸系统、心血管系统、免疫系统、中枢神经系统均具有一定的调节作用<sup>[19]</sup>。其在新型冠状病毒肺炎发病中的作用机制可能通过以下两条途径(图 1)。



注: -, 抑制; +, 促进; SARS-CoV-2: 2019 新型冠状病毒; ACE2: 血管紧张素转换酶 2; Ang II: 血管紧张素 II

图 1 雌激素对新型冠状病毒肺炎发挥保护作用的可能机制

**2.1 雌激素可调节 RAS 中 ACE2 的表达** 新型冠状病毒肺炎患者严重者可出现 ARDS、急性心肌损伤、多器官功能衰竭,且合并高血压、心血管疾病、糖尿病的人群病死率远高于无并发症人群。在肺部,激活 RAS 可以通过多种机制导致急性肺损伤,如血管通透性的增加和肺泡上皮细胞的改变<sup>[20]</sup>。增加

ACE2 的表达, 阻断 RAS 可能是临床治疗 SARS-CoV-2 诱导的急性肺损伤的一个重要途径<sup>[21]</sup>。有研究发现, 雌激素可降低肺动脉高压, 减轻急性肺损伤程度。在持续低氧引起的缺氧性肺动脉高压模型中发现, 单纯低氧组、去势 + 低氧组大鼠血浆和肺组织 ACE 活性、肺动脉 ACE mRNA 表达、血浆和肺组织 Ang II 含量及肺组织 AT1R 蛋白与 mRNA 表达均显著升高; 给予外源性雌激素干预后, 这些指标均显著下降至假手术组水平; 结果表明, 雌激素有抗肺动脉高压的作用<sup>[22]</sup>。此外, 雌激素可下调 ACE 并同时上调 ACE2、AT2R 在人心房组织中的表达, 从而发挥对心肌的保护作用<sup>[23]</sup>。Ji 等<sup>[24]</sup>发现, 高血压去势组大鼠肾组织 ACE2 活性与假手术相比下降 30%, 且肾小球的病理损伤加重, 与高血压组相比, 肾小球硬化程度增加了 1.7 倍; 雌激素干预后, ACE2 活性得到逆转, 肾组织损伤减轻。Zhang 等<sup>[25]</sup>发现, ACE2 活性水平与女性原发性高血压患者的体重指数、收缩压和脉压呈负相关, 与 ACE2、血糖和雌激素水平呈显著正相关。Lee 等<sup>[26]</sup>研究发现, 一侧肾动脉阻断可保护雌性大鼠肾脏免受高血压和心脏损伤, 其机制在于内皮细胞 ACE2/Ang(1-7) 的增加。以上研究均提示雌激素在血管内皮细胞 RAS 中发挥重要作用。

综上所述, 雌激素可能通过调节 RAS, 上调 ACE2 表达, 发挥对新型冠状病毒肺炎女性患者的保护作用。

**2.2 雌激素调节免疫炎性系统** 炎性反应风暴即细胞因子风暴, 是由感染、药物或某些疾病引起的免疫系统过度激活, 一旦发生可迅速引起单器官或多器官功能衰竭, 最终威胁生命。细胞因子风暴是新型冠状病毒肺炎患者向重症和危重症发展的重要因素。多项研究提示, 雌激素有降低体内炎性因子水平、调节免疫炎性系统的作用<sup>[27-28]</sup>。研究发现, 去卵巢大鼠体内的炎性因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 表达增加<sup>[29]</sup>。对去势小鼠给予外源性雌激素补充治疗后, 也发现雌激素可以显著降低这些炎性因子的表达, 可见雌激素能够削弱炎性因子的功能, 发挥对机体的保护作用<sup>[27]</sup>。研究发现, 雌激素调节炎性反应, 对急性肺损伤有治疗作用<sup>[30]</sup>。此外, 研究表明, 雌三醇能减少肺部免疫细胞的募集和炎性反应, 保护雌性小鼠免受严重流感的侵袭<sup>[31]</sup>。由此可以推测在新型冠状病毒肺炎患者体内, 雌激素可能通过调

节免疫炎性反应系统, 发挥对机体的保护作用。

### 3 总结与展望

由于分布及作用的广泛性, 雌激素与新型冠状病毒肺炎的发生、发展存在一定相关性, 然而以上很多都是基于假设以及以往 SARS 的研究, 尚需要进一步的研究来证实。目前针对新型冠状病毒肺炎的全球卫生工作的主要目标仍然是有效隔离患者并筛查可能被感染者以限制传播, 该目标应继续。本篇综述的目的是为新型冠状病毒肺炎的治疗提供一个新的方向, 以帮助缓解症状和预防死亡, 与此同时为新型冠状病毒肺炎疫苗研制争取时间。

### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41 (2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- [3] Beaudette F, Hudson C. Cultivation of the virus of infectious bronchitis [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1937, 90: 51-60.
- [4] Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds [J]. *Lancet*, 1966, 1 (7428): 76-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6.
- [5] Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic [J]. *Philos Trans R Soc Lond B*, 2004, 359: 1091-1095. DOI: 10.1098/rstb.2004.1490.
- [6] Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 49: 129-133. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.06.015.
- [7] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): 565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [8] 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.
- [9] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (18): 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [10] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [11] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1283: 21-23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.

- [12] 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. DOI:10.1253/circj. cj-10-0045.
- [13] Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(3):271-276. DOI:10.1016/j. coph. 2006. 03. 001.
- [14] Imai Y, Kuba K, Rao S. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure [J]. *Nature*, 2005, 436(7047):112-116. DOI:10.1038/nature03712.
- [15] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, 579(7798):265-269. DOI:10.1038/s41586-020-2008-3.
- [16] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan; an analysis based on decade-long structural studies of SARS [J]. *J Virol*, 2020, 94(7):e00127-20. DOI:10.1128/JVI.00127-20.
- [17] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 633(3):457-460.
- [18] Punjani N, Ha A, Caputo J, et al. Outcome disparities among men and women with COVID-19: an analysis of the New York city population cohort [J]. *J Drugs Dermatol*, 2020, 19(10):960-967. DOI:10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5590.
- [19] 郑少雄, 杨小清. 雌激素替代治疗与冠状动脉钙化——来自妇女健康研究(WHI)的最新研究结果 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27(4):293-294. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2007. 04. 002.
- [20] Specks U, Martin WJ, Rohrbach MS. Bronchoalveolar lavage fluid angiotensin-converting enzyme in interstitial lung diseases [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141(1):117-123. DOI:10.1164/ajrcm/141.1.117.
- [21] Wu Y. Compensation of ACE2 function for possible clinical management of 2019-nCoV-induced acute lung injury [J]. *Virol Sin*, 2020, 35(3):256-258. DOI:10.1007/s12250-020-00205-6.
- [22] 袁梦琪, 段争, 孙彦利, 等. 雌激素对低氧性肺动脉高压大鼠体内血管紧张素转换酶—血管紧张素 II、血管紧张素受体-1 轴的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(22):1696-700. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2014. 22. 005.
- [23] Bukowska A, Spiller L, Wolke C, et al. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men [J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(14):1412-1423. DOI:10.1177/1535370217718808.
- [24] Ji H, Menini S, Zheng W, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin(1-7) in 17beta-oestradiol regulation of renal pathology in renal wrap hypertension in rats [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5):648-657. DOI:10.1113/expphysiol. 2007. 041392.
- [25] Zhang Q, Cong M, Wang N, et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender; a case-control study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(42):e12917. DOI:10.1097/MD.00000000000012917.
- [26] Lee SH, Lee YH, Jung SW. Sex-related differences in the intratubular renin-angiotensin system in two-kidney, one-clip hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(3):F670-F682. DOI:10.1152/ajprenal.00451.2018.
- [27] AbuTaha M, Rius C, Hermenegildo C, et al. Menopause and ovariectomy cause a low grade of systemic inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2):1393-1402. DOI:10.4049/jimmunol.0803157.
- [28] Georgiadou P, Sbarouni E. Effect of hormone replacement therapy on inflammatory biomarkers [J]. *Adv Clin Chem*, 2009, 47:59-93. DOI:10.1016/s0065-2423(09)47003-3.
- [29] Abdelkader NF, Abd ElLatif AM, Khattab MM. Telmisartan/17beta-estradiol mitigated cognitive deficit in an ovariectomized rat model of Alzheimer's disease; modulation of ACE1/ACE2 and AT1/AT2 ratio [J]. *Life Sci*, 2020, 245:117388. DOI:10.1016/j. lfs. 2020.117388.
- [30] Speyer CL, Rancilio NJ, McClintock SD. Regulatory effects of estrogen on acute lung inflammation in mice [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 288(4):C881-C890. DOI:10.1152/ajpcell.00467.2004.
- [31] Vermillion MS, Ursin RL, Attreed SE, et al. Estradiol reduces pulmonary immune cell recruitment and inflammation to protect female mice from severe influenza [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(9):3306-3320. DOI:10.1210/en.2018-00486.

(收稿日期:2020-03-06)

(本文编辑:饶颖)

## · 消息 ·

### 2021 年第 1 期部分文题介绍

1. 螺内酯治疗甘草酸制剂致假性醛固酮增多症 1 例 2. RTH 合并 HT 家系分析并临床随访研究 3. 免疫检查点抑制剂诱导内分泌疾病 4. 绝经后骨质疏松症女性的膳食钠摄入调查及与尿钙水平的相关性研究 5. 早期糖尿病微血管病变与铁代谢的相关性研究 6. CTRP 家族在肥胖相关疾病中的研究进展 7. POEMS 综合征内分泌代谢异常的临床特点分析-136 例确诊病例回顾性临床分析 8. 纤溶酶原激活物抑制剂 1 对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝小鼠肝脏炎症和纤维化的影响 9. WISP1 与骨质疏松症关系的研究进展 10. 眼眶成纤维细胞的异常脂肪分化与甲状腺相关性眼病

本刊编辑部