

血管紧张素转化酶与相关疾病的关联机制

黄妙恩^{1,2}, 罗辉^{1,2,3}, 吕应年^{1,2,3*} (广东医科大学 1. 广东天然药物研究与开发重点实验室; 2. 广东湛江海洋医药研究院; 3. 南方海洋科学与工程广东省实验室; 广东湛江 524023)

摘要: 生命体的氧化应激参与各种疾病的发生发展进程, 而氧化应激的发生与血管紧张素转化酶(ACE)有密切关系。研究ACE结构特征与疾病关联机制, 有助于阐明相关疾病的发病机制及研发靶向药物。该文综述了ACE与相关疾病的关联机制。

关键词: 血管紧张素转化酶; 血管紧张素; 高血压

中图分类号: R 54

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 03-0335-05

Correlative mechanism of angiotensin-converting enzyme and associated diseases

HUANG Miao-en^{1,2}, LUO Hui^{1,2,3}, LV Ying-nian^{1,2,3*} (1. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs; 2. Zhanjiang Institute of Marine Medicine; 3. Guangdong Laboratory of Southern Marine Science and Engineering; Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Oxidative stress is involved in the development of various diseases, which is closely related to angiotensin-converting enzyme (ACE). The structural features and correlative mechanism of ACE and associated diseases will be helpful to understand the pathogenesis of these disorders and develop targeted drugs. This article reviews the correlative mechanism of ACE and associated diseases.

Key words: angiotensin converting enzyme; angiotensin; hypertension

在肾素-血管紧张素系统(RAS)中有两条通路, 一条是经典通路, 另一条是保护通路。经典通路由血管紧张素转化酶(ACE)、血管紧张素II(Ang II)和血管紧张素II-1型受体(AT1R)组成; 保护通路则由血管紧张素转换酶2、血管紧张素-(1-7)和血管紧张素受体(MasR)组成。这两条通路的动态平衡可以维持个体的健康^[1]。人体内的氧环境是由活性氧的平衡来维持正常的, 若活性氧过度积累, 会造成氧化应激反应, ACE将人体内的血管紧张素I转化为血管紧张素II。血管紧张素II是血管活性激素, 它可以激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH), 而NADPH可以产生超氧阴离子, 超氧阴离子是一种自由基, 它是氧化应激产生的主要活性氧^[2]。氧化应激与多种疾病相关联, 如糖尿病肾病、阿尔兹海默症、动脉粥样硬化、高血压、生殖系统疾病等。因此, ACE发生上调会带来氧化应激, 并造成一系列对身体健康的负面影响。血管紧张素转

化酶2(ACE2)是ACE的同系物, 属于二肽基羧基二肽酶的血管紧张素, ACE2是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的关键成分, 同时也是SARS-CoV-2的受体。ACE2可以直接作用于血管紧张素II, 刺激其降解, 抑制血管紧张素II的生成, 同时也产生Ang(1-7), Ang(1-7)是一种活性七肽, 它可以增强缓激肽的舒张血管作用, 拮抗AngII产生的心血管效应^[3]。本文就ACE与高血压、糖尿病肾病、阿尔兹海默症、生殖系统、动脉粥样硬化等相关疾病的关联机制进行综述。

1 ACE 的概况

1.1 ACE和ACE2的组织分布

ACE分为sACE和tACE。sACE是体细胞ACE存在于内皮细胞和上皮细胞中。tACE则存在于雄性哺乳动物的睾丸组织和精子细胞中。tACE是一种较小的亚型, 仅在成人睾丸中表达^[4]。体细胞sACE由多

收稿日期: 2022-09-23

基金项目: 湛江市科技计划项目(2020A04005), 南方海洋科学与工程广东省实验室(湛江)重点项目(ZJW-2019-007)

作者简介: 黄妙恩(1995-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 770553889@qq.com

通信作者: 吕应年, 博士, 副研究员, E-mail: lyn7591@hotmail.com

种组织表达,如血管内皮、肠上皮、肾近端小管上皮、肾刷状缘膜、巨噬细胞、脉络丛、胎盘、大脑和肺内皮表面^[5],人类心脏也表达ACE^[6]。ACE是一种依赖氯和锌的二肽酶。ACE2是ACE的同系物,ACE与ACE2有42%的氨基酸同源性。ACE2在心脏、睾丸、肺和肾等毛细血管丰富的器官中有高度的表达。有研究表明,ACE和ACE2的遗传多态性基因与多种疾病相关,例如高血压、糖尿病、心血管疾病和中风等^[7]。

1.2 ACE 结构特征

ACE是一种二肽基羧肽酶,其活性依赖于锌原子。ACE有2个催化结构域,分别为N-结构域和C-结构域。N和C结构域相比较而言,N比C对热更加稳定和耐水解,对氯化物活化的依赖性更小^[8]。在sACE的蛋白质结构中,N结构域和C结构域相比较,发现两个结构域中都含有HEXXH锌结合基序并且通过一个短链LR,将两者连接起来^[9]。在ACE的N结构域和C结构域的封闭构象中,大部分为 α -螺旋,所有螺旋和 β -折叠都保存在每个肽酶结构域中。ACE2更接近于ACE的C结构域^[10]。血管紧张素转化酶(ACE)将血管紧张素I转化为血管紧张素II(Ang II),主要是通过ACE结构上的C-端,脱去了His-Leu。

1.3 ACE2 的结构特征

ACE2是典型的锌金属肽酶,具有特殊的催化结构域,它会优先选择作用C-端的疏水残基或碱性残基^[11]。虽然ACE与ACE2比较相似,但是其产物和底物是有差异。ACE是二肽酶发挥作用,而ACE2仅仅只在底物中去除一个氨基酸,因此ACE2在激活AngI转变为AngII,以及失活缓激肽等方面,没有活性^[12]。tACE中S2'亚位点增加底物结合腔,并允许额外的氨基酸与结合位点结合。在与ACE抑制剂赖诺普利结合位点研究中发现,tACE中与赖诺普利羧基末端相互作用的Gln281在ACE2中被精氨酸取代。这表示,残基281的侧链延长,当赖诺普利的P2'残基停靠在ACE2模型的活性位点时,会与之发生空间冲突^[11]。这可能就是ACE2在空间结构上无法与ACE抑制剂结合的原因。Rabakaran等^[13]通过对ACE2结构的研究,阐明ACE2的主要特征,ACE2是蛋白质顶部的一个深通道,承载着催化结构域。特定环、 α -螺旋和部分 β -折叠在催化通道周围环绕。通道的负电荷和不同疏水区域的存在有助于结合位点的特异性^[12]。ACE2顶部深槽和周围的脊线含有一些氨基酸残基,研究人员将能与S糖蛋白结合的ACE2残基和不支持S糖蛋白结合的ACE残基进行比较,发现一些高度可能是结合点

的氨基酸序列,说明这些脊线区域很可能就是能与S糖蛋白结合的区域^[13]。

2 ACE 与疾病的关联

2.1 ACE 与高血压

ACE最先被熟知是因为其调节血压的功能。肾素-血管紧张素系统(RAS)是由肾素、血管紧张素转换酶、血管紧张素原和其他受体组成。ACE在RAS中起重要的作用^[14]。在RAS中,ACE切断血管紧张素I C-末端的His-Leu,生成具有收缩血管作用的血管紧张素II(AngII),AngII刺激肾上腺皮质的醛固酮分泌,发挥出升高血压的作用^[15]。缓激肽是一种活性肽,有扩张血管的作用,ACE在体内可以降解缓激肽,使血管舒张剂(舒缓肽)失活,扩张血管的作用减弱,使得血压升高^[16]。ACE就是通过这样来使缓激肽失活并且生成血管紧张素II,达到升压的效果^[17]。越来越多的证据也表明,高血压与氧化应激存在一定的联系。氧化应激产生的主要活性氧是超氧阴离子、过氧化氢、羟基自由基和过氧亚硝酸盐。一氧化氮(NO)可以舒张内皮血管,而过氧亚硝酸盐可以对抗NO的作用^[2, 18]。由此可见,氧化应激所产生的活性氧会产生血管收缩的一些表现,表明氧化应激与高血压是紧密联系的。ACE的C-结构域在水解血管紧张素I的同时也水解缓激肽,而N-结构域仅参与缓激肽的水解^[4, 8, 19]。因此,如果针对性地对这两个结构域中的任何一个进行研究和探索具有选择性的抑制剂,可能会产生更好的预期效果,并大大减少不良反应。

2.2 ACE 与糖尿病肾病(DN)

DN是糖尿病严重的并发症之一,随着病程的恶化演进,会变成终末期肾病。糖尿病肾病会大大增加糖尿病患者的死亡率^[20]。DN的发病机制受到很多因素的影响,血流动力学异常、代谢紊乱和激素合成,如Ang II,这些物质在体内的平衡异常,可引起糖尿病肾病的发生。另外,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、晚期糖基化终产物(AGE)的形成、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和活性氧(ROS)的激活等都是糖尿病肾病的重要发展途径^[21]。Ang II在糖尿病肾病的肾损伤中起的核心作用,而氧化应激作用于细胞,如足细胞、系膜细胞和内皮细胞,它会直接对细胞产生损伤,导致蛋白尿和肾小管间质纤维化^[22]。ACE I/D多态性基因是被研究得最多的基因,其生理意义在于,它与血浆中的ACE活性相关。有研究表明,糖尿病肾病患者的ACE活性高于无肾病的糖尿病患者,而具有

I/D 或 I/D+DD 型基因的高蛋白尿患者,往往具有更高的ACE 活性^[23]。因此,运用血管紧张素转化酶抑制剂,可以降低糖尿病肾病的发病风险以及延缓糖尿病肾病的发展进程。

2.3 ACE 与 COVID-19

SARS-CoV-2 是一种呼吸道病毒,其特征是棘突蛋白,它能够和ACE2 结合,因此ACE2 被看作是SARS-CoV-2 的受体^[24]。ACE2 不仅是RAAS 的关键组成部分,也是感染SARS-CoV-2 的关键因素。有研究表明,将大鼠ACE2 的一个糖基化的天冬酰胺来代替人ACE2 的Met82,不仅会干扰该环与SARS-CoV RBD 的相互作用,还会造成空间障碍^[10]。同时小鼠和大鼠的ACE2 在感染SARS 冠状病毒能力方面远远低于人类ACE2^[25]。这表明ACE2 的序列突变会影响对SARS 冠状病毒的易感性。此外,在ACE 与ACE2 结构对比中发现,ACE 的 β -发夹环上存在着赖氨酸残基,它会通过SARS 冠状病毒RBD 的一个环(残基485-491)造成空间位阻。由此可见,此 β -发夹环区域很可能是造成SARS-CoV-2 对ACE2 特异性超过ACE 的重要原因之一^[10]。SARS-CoV-2 在胃肠道及粪便中表达,越来越多的证据表明,在COVID-19 疾病患者中,出现便秘、腹痛、胃食管反流、呕吐等胃肠道症状,然而更有力的证据是最近Gu 等^[26]在COVID-19 感染者的粪便中分离出了SARS-CoV-2。而Sun 等^[27]在COVID-19 患者的粪便中检测到一小部分活的病毒。COVID-19 的临床表现多种多样,而大部分患者仅出现轻、中度症状,其疾病的风险和严重程度往往与一些共病相关,例如全身和肺动脉高压、心血管疾病、慢性肾病(CKD)、2 型糖尿病(DMT2)、肥胖、肺炎和急性呼吸综合征(ARDS)等。而这些共病又与ACE2 活性缺乏、RAAS 失调和微生物群失调有着密切关系^[28]。在感染者病例报告中,与疾病程度相关的几个共病中,均发现ACE2 有所下调。ACE2 生成的Ang (1-7) 可以对抗血管紧张素 II 引发的血管收缩和炎症等作用,ACE2、Ang (1-7) 下调则会对患者造成不同程度的心血管方面的疾病反应,也可能加重感染者原有的基础共病^[29]。所以,关于ACE2 的药物对于缓解COVID-19 患者的胃肠道症状、以及降低患有共病的COVID-19 患者的疾病风险和严重程度有一定的研究前景,可作为COVID-19 的候选疗法。

2.4 ACE 与阿尔茨海默症(AD)

大脑的运转需要大量的氧气,这意味着大脑的高能量消耗会更容易受到氧化应激的影响,神经元也更

容易受到氧化损伤^[30]。AD 是与年龄相关的认知功能下降的一种特殊疾病,经过病程发展后最终导致死亡^[31]。AD 的一个常见病理特征是神经元中脂质、蛋白质和核酸的氧化。研究人员在AD 患者或者AD 的动物模型中发现了氧化应激的血液标志物^[32]。由此可见,氧化应激是AD 的一个重要病理特征。线粒体功能障碍、金属积累、高磷酸化tau、炎症和 β -淀粉样蛋白(A β) 积累是诱导氧化应激的基本机制^[33-34]。越来越多的研究表明,活性氧的产生与线粒体功能障碍有密切关联,而A β 的积累会使得AD 患者中的活性氧(ROS) 产生。由此可见,A β 对AD 有一定的影响^[33]。ACE 除了有二肽基羧肽酶活性外,它还有另一种活性,ACE 可以作为淀粉样降解酶(ADE),它可以水解A β 。因此,ACE 可以抑制 β -淀粉样蛋白(A β) 的聚集,降低氧化应激的发生,从而达到缓解AD 的病理生理发展^[34]。关于ACE 治疗AD,也是一个不错的治疗前景。

2.5 ACE 与生殖系统

tACE 存在于雄性哺乳动物的睾丸和精子当中。大量的证据表明,活性氧会造成精子损伤,导致不孕不育的发生^[35]。活性氧过量又会造成氧化应激,氧化应激会破坏DNA 的完整性,同时损伤精子细胞质膜中的蛋白质和脂质,从而影响细胞膜的流动性和通透性^[36]。1943 年,约翰·麦克劳德博士做了一项研究,发现人类精子在高氧条件下孵化会失去活力。因此,ACE 与男性不育间存在着一定的关联性。ACE2 则在女性的卵巢、阴道、胎盘和子宫中都有表达。有研究者对大鼠做了研究,发现ACE2 存在于未成熟大鼠卵巢的基质细胞和颗粒细胞以及卵母细胞中^[37],其他研究人员则在育龄妇女和绝经妇女的卵巢中也检测到了ACE2 mRNA 转录本^[38]。通过前面的论述,我们知道ACE2 是SARS-CoV-2 的受体,它与COVID-19 存在关联。最近Zeng 等^[39]的报道也反映这一点,在出生后第2 天和第4 天鼻咽和肛门拭子呈阳性的婴儿中发现早发型COVID-19 感染,很有可能是通过胎盘感染。而Dong 等^[40]报告2 例感染COVID-19 的母亲,她所生的新生儿在出生后2 h 内抗SARS-CoV-2 IgM 抗体升高。IgM 抗体水平升高则表明新生儿是在宫内感染的。这些迹象都给予我们提示,ACE 或许与生殖系统存在着某种关联^[41]。

2.6 ACE 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化一开始是由于内皮损伤,使低密度脂蛋白(LDL) 渗入和聚集在内皮下,而后LDL 被氧化^[42]。这种修饰后的脂蛋白增加了细胞黏附分子的表

达,从而使白细胞(主要是单核细胞和T淋巴细胞)聚集到内皮下,随着病情发展,单核细胞分化为巨噬细胞,表达清道夫受体(SRs)如CD36、SRA和LOX-1,并内化修饰的脂蛋白。这些富含脂质的巨噬细胞因其外观而被称为泡沫细胞,它是早期动脉粥样硬化病变的标志^[43]。而活性氧(ROS)可以诱导SRs的表达,并将其转化为泡沫细胞^[44]。这些迹象表明,氧化应激参与了动脉粥样硬化的发展机制。由此推测,使用ACE抑制剂可以减轻氧化应激,并且有助于减缓动脉粥样硬化的形成。

3 小结

综上所述,ACE不仅仅只有对血压的影响,ACE也可以刺激氧化应激的形成。氧化应激则在多种疾病的发病机制中扮演着相应的角色,氧化应激与高血压、肾病糖尿病、阿尔兹海默症、动脉粥样硬化都有联系。ACE2则可以对ACE产生的心血管作用产生拮抗效果,同时还是SARS-CoV-2的受体。我们不应只着眼于高血压的治疗,可以通过关联ACE与疾病的发病机制和ACE的结构特点,开拓更多其他疾病的治疗方法 & 药物。

参考文献:

- [1] KHAJEHPUR S, AGHAZADEH-HABASHI A. Targeting the protective arm of the renin-angiotensin system: Focused on Angiotensin-(1-7)[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377(1): 64-74.
- [2] DE CHAMPLAIN J, WU R, GIROUARD H, et al. Oxidative stress in hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2004, 26(7-8): 593-601.
- [3] LAMBERT D W, HOOPER N M, TURNER A J. Angiotensin-converting enzyme 2 and new insights into the renin-angiotensin system[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4): 781-786.
- [4] MASUYER G, YATES C J, STURROCK E D, et al. Angiotensin-I converting enzyme (ACE): Structure, biological roles, and molecular basis for chloride ion dependence[J]. *Biol Chem*, 2014, 395(10): 1135-1149.
- [5] BÁNHEGYI V, ENYEDI A, FÜLÖP GÁ, et al. Human tissue angiotensin converting enzyme (ACE) activity is regulated by genetic polymorphisms, posttranslational modifications, endogenous inhibitors and secretion in the serum, lungs and heart[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1708.
- [6] DANSER A H, SCHAEKAMP M A, BAX W A, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism[J]. *Circulation*, 1995, 92(6): 1387-1388.
- [7] SAMAVATI L, UHAL B D. ACE2, Much more than just a receptor for SARS-CoV-2[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 317.
- [8] SOUBRIER F, ALHENC-GELAS F, HUBERT C, et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(24): 9386-9390.
- [9] CORRADI H R, SCHWAGER S L, NCHINDA A T, et al. Crystal structure of the N domain of human somatic angiotensin I-converting enzyme provides a structural basis for domain-specific inhibitor design[J]. *Mol Biol*, 2006, 357(3): 964-974.
- [10] LUBBE L, COZIER G E, OOSTHUIZEN D, et al. ACE2 and ACE: Structure-based insights into mechanism, regulation and receptor recognition by SARS-CoV[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(21): 2851-2871.
- [11] ACHARYA K R, STURROCK E D, RIORDAN J F, et al. Ace revisited: A new target for structure-based drug design[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(11): 891-902.
- [12] SAPONARO F, RUTIGLIANO G, SESTITO S, et al. ACE2 in the era of SARS-CoV-2: Controversies and novel perspectives[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 588618.
- [13] RABAKARAN P, XIAO X, DIMITROV D S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(1): 235-241.
- [14] HUSSAIN M, AWAN F R. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(4): 344-352.
- [15] MOCAN O, RADULESCU D, BUZDUGAN E, et al. Association between M235T-AGT and I/D-ACE polymorphisms and carotid atheromatosis in hypertensive patients: A cross-sectional study[J]. *In Vivo*, 2020, 34(5): 2811-2819.
- [16] 徐标. 血管紧张素转换酶抑制剂心血管保护作用的机制[J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(9): 813-816.
- [17] HUBER G, SCHUSTER F, RAASCH W. Brain renin-angiotensin system in the pathophysiology of cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A): 72-90.
- [18] 蒋毅弘, 钟久昌. 血管紧张素转换酶2、氧化应激与高血压[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(6): 518-520.
- [19] JUNOT C, GONZALES M F, EZAN E, et al. RXP 407, a selective inhibitor of the N-domain of angiotensin I-converting enzyme, blocks in vivo the degradation of hemoregulatory peptide acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro with no effect on angiotensin I hydrolysis[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2001, 297(2): 606-611.
- [20] QI C, MAO X, ZGANG Z, et al. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Res*, 2017, 2017: 8637138.
- [21] PÉREZ-MORALES R E, DEL PINO M D, VALDIVIELSO J M, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16.
- [22] SAMSU N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:

- 1497449.
- [23] RAHIMI Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy[J]. *Nephrothol*, 2012, 1(3): 143-151.
- [24] ALBINI A, DI GUARDO G, NOONAN D M, et al. The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: Implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(5): 759-766.
- [25] LI W, GREENOUGH T C, MOORE M J, et al. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2[J]. *Virol*, 2004, 78(20): 11429-11433.
- [26] GU J, HAN B, WANG J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1518-1519.
- [27] SUN X, WANG T, CAI D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 53: 38-42.
- [28] SAJDEL-SULKOWSKA E M. A dual-route perspective of SARS-CoV-2 infection: Lung- vs. gut-specific effects of ACE-2 deficiency[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 684610.
- [29] VERDECCHIA P, CAVALLINI C, SPANEVELLO A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 76: 14-20.
- [30] SOKOLOFF L. Energetics of functional activation in neural tissues[J]. *Neurochem Res*, 1999, 24(2): 321-329.
- [31] SORIA LPOEZ J A, GONZÁLEZ H M, LÉGER G C. Alzheimer's disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-255.
- [32] BUTTERFIELD D A, KANSKI J. Brain protein oxidation in age-related neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins[J]. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122(9): 945-962.
- [33] CHEN Z, ZHONG C. Oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 271-281.
- [34] LE D, BROWN L, MALIK K, et al. Two opposing functions of angiotensin-converting enzyme (ACE) that links hypertension, dementia, and aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13178.
- [35] AITKEN J, FISHER H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: The balance of benefit and risk[J]. *Bioessays*, 1994, 16(4): 259-267.
- [36] BISHT S, FAIQ M, TOLAHUNASE M, et al. Oxidative stress and male infertility[J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(8): 470-485.
- [37] PEREIRA V M, REIS F M, SANTOS R A, et al. Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1-7) and MAS receptor in the rat ovary[J]. *Reprod Sci*, 2009, 16(12): 1165-1174.
- [38] 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.
- [39] ZENG L, XIA S, YUAN W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(7): 722-725.
- [40] DONG L, TIAN J, HE S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn[J]. *JAMA*, 2020, 323(18): 1846-1848.
- [41] JING Y, RUN-QIAN L, HAO-RAN W, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system[J]. *Mol Hum Reprod*, 2020, 26(6): 367-373.
- [42] KETELHUTH D F, HANSSON G K. Cellular immunity, low-density lipoprotein and atherosclerosis: Break of tolerance in the artery wall[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(5): 779-786.
- [43] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874.
- [44] KATTOOR A J, POTHINENI N V K, PALAGIRI D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.