

新型冠状病毒肺炎感染两性差别研究进展

周玉霞, 姚晓文, 王 蓉综述, 张久聪审校

【摘要】 新型冠状病毒肺炎由于其极强的传染力目前仍在全球范围内广泛流行, 对人们的生命健康造成了极大威胁。然而, 通过查阅研究既往文献资料发现, 在感染率、危重状况和死亡率上存在性别上的差异。比起女性, 男性在新冠肺炎中更容易被感染且病情更严重死亡率更高。首先, 性别会对肾素-血管紧张素系统(RAS 系统)中的关键成分血管紧张素转换酶-2 的表达产生影响, 这可能使两性在新冠肺炎的表现中产生差异。其次, 由于女性有着积极快速强烈的免疫反应, 而男性在遇到病原体时免疫反应相对处于弱势, 这可能也是新冠肺炎下产生性别差异的原因之一。文章主要从 RAS 系统失衡和细胞因子风暴这两个新冠肺炎致病因素来对造成性别差异的潜在作用机制研究进展进行综述。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 性别差异; 肾素-血管紧张素系统; 血管紧张素转换酶-2; 细胞因子风暴

【中图分类号】 R18 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)02-0187-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.02.016

Research progress on gender differences under novel coronavirus pneumonia

ZHOU Yu-xia¹, YAO Xiao-wen¹, WANG Rong¹ reviewing, ZHANG Jiu-cong² checking

(1. *The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu, China*;
2. *Department of Gastroenterology, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, Gansu, China*)

【Abstract】 The outbreak of COVID-19 in December 2019 poses a great threat to people's lives and health because of its strong infectivity, which is still widespread worldwide. However, interestingly, by consulting previous literature, we found that there are gender differences in infection rate, critical condition and mortality. Compared with women, men are more likely to be infected in novel coronavirus pneumonia and have higher mortality. First of all, gender will affect the expression of angiotensin converting enzyme-2 (ACE2), a key component in the renin-angiotensin system (RAS system), which may lead to gender differences in the performance of novel coronavirus pneumonia. Secondly, because women have a positive, rapid and potent immune response, and men have a relatively weak immune response when encountering pathogens, this may also be one of the reasons for gender differences under novel coronavirus pneumonia. In this review, we briefly analyze the research progress in the hypothetical mechanism of gender differences from the two pathogenic factors of novel coronavirus pneumonia, RAS system imbalance and cytokine storm.

【Key words】 novel coronavirus pneumonia; gender difference; renin-angiotensin-system; angiotensin-conversion enzyme-2; cytokine storm

0 引 言

截至 2022 年 2 月 15 日全球新型冠状病毒肺炎 (简称新冠肺炎) 累计确诊超 4.12 亿例, 累计死亡 582 万例; 通过查阅研究既往文献资料, 特别是根据 84 个国家按性别分列的数据分析显示, 男性更易受新型冠状病毒的感染, 并且其临床后果更严重, 死亡率更高^[1-2]。目前新冠病毒有两个比较认可的

基金项目: 火神山医院科研基金 (HSS-217); 联勤保障部队第九四〇医院院内基金 (20yky020)

作者单位: 730030 兰州, 甘肃中医药大学第一临床医学院 (周玉霞、姚晓文、王 蓉); 730050 兰州, 解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科 (张久聪)

通信作者: 张久聪, E-mail: zhangjiucong@163.com

致病机制:肾素-血管紧张素(renin-angiotensin-system, RAS)系统失衡和细胞因子风暴。根据致病机制推测男性和女性血管紧张素转换酶-2(angiotensin-conversion enzyme-2, ACE2)表达水平和免疫反应的不同可能是造成男女差异的两个重要因素。分析两性差别将更有助于我们了解新冠肺炎,本文从 RAS 系统失衡和细胞因子风暴这两个新冠肺炎致病因素来对造成性别差异的潜在作用机制研究进展作一综述。

1 新冠病毒的来源与结构

新冠肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)引起的,是一种新的冠状病毒^[3]。在此之前流行的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)也是冠状病毒,冠状病毒是一种有包膜的,单股正链 RNA 病毒^[4]。CoV 基因组包括 5'-帽结构和 3'-多聚 A 尾结构,其中三分之二的 CoV 基因编码多蛋白,三分之一的基因组编码四种主要的结构蛋白^[5]。通过与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 进行比较,发现 SARS-CoV-2 的基因组与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 部分相似^[6]。其中 SARS-CoV-2 的基因序列与 MERS-CoV 有 50%的同源性,而与 SARS-CoV 的相似性更高一些可达到 80%的同源性^[7],最重要的是与两种蝙蝠 SARS 样冠状病毒 CoVZXC21 和 CoVZC45 相似度高达 87.23%和 87.99%,这说明蝙蝠很可能是 SARS-CoV-2 的自然宿主。但也有其他研究人员认为 SARS-CoV 是蝙蝠冠状病毒和蛇冠状病毒的重组病毒^[6]。

2 SARS-CoV-2 的致病机制

SARS-CoV-2 是冠状病毒家族的高度致病成员,由其引起的新冠肺炎是一种以干咳、咽痛等呼吸道症状为主的同时可伴有发热、全身无力的传染性疾病^[8]。当病情严重时可引起急性呼吸窘迫综合征(acute-respiratory-distress-syndrome, ARDS)和多器官功能衰竭。据预防中心统计,患有基础性疾病如肥胖、糖尿病和高血压等人群更易发生 ARDS 和多器官功能衰竭甚至死亡^[9-10]。SARS-CoV-2 对新冠肺炎的致病机制尚未明确,目前认为 ACE2 的下调和细胞因子风暴可能是其重要的机制。

2.1 ACE2 在临床上新新冠肺炎的病情发展与

ACE2 密切相关。在 RAS 系统中,ACE2-Ang(1-7)-MAS 轴拮抗经典的 ACE-AngII-AT1R 轴。当 AngII 与 AT1 受体结合,起到促炎、促增殖、促纤维化的作用,但 ACE2 可通过激活 Mas 受体发挥与 AngII 相反的作用,使 RAS 系统维持平衡^[11]。

在早期感染阶段,SARS-CoV-2 通过与 ACE2 受体结合可直接感染和侵袭宿主细胞。研究发现 SARS-CoV-2 S 蛋白与 ACE2 受体的结合能力比 SARS-CoV 高 10~20 倍^[12]。这也许解释了 SARS-CoV-2 比 SARS-CoV 有更高传染力的原因。其次,在 ARDS 的发病机制中,AngII 增多会使肺泡壁增厚、水肿、炎症细胞浸润、出血。研究表明在肺损伤中,ACE2 通过拮抗 AngII 发挥保护作用^[13]。新冠肺炎患者中 ACE2 表达下降,而 AngII 表达显著增加。因此,在新冠肺炎导致的 ARDS 中,SARS-CoV-2 病毒可通过下调 ACE2 的表达使 RAS 系统失衡,进而放大了 AngII 与 AT1 受体结合所产生的多种有害效应从而导致了肺损伤^[11]。此外,SARS-CoV-2 可与宿主细胞表面的 ACE2 相互作用发挥内吞作用,从而上调 ADAM17 的活性。ADAM17 可通过各种炎症细胞因子、细胞因子受体和黏附分子介导炎症^[14]。ADAM17 的上调可能与新冠肺炎中的全身高炎症反应密切相关^[15]。

2.2 细胞因子风暴 目前认为,细胞因子风暴是新冠肺炎患者病情迅速发展的重要原因^[16]。细胞因子风暴是一种促炎细胞因子急剧升高引起的不受控制的全身炎症状态,其发生会导致免疫细胞释放多种炎症细胞因子,导致患者血管载体损伤、弥漫性肺泡损伤、多器官衰竭甚至死亡。研究者在新冠肺炎确诊病例中发现重症患者的血清促炎细胞因子和趋化因子水平明显高于轻度患者,这说明细胞因子风暴是新冠肺炎病情严重的关键因素^[17-18]。

由于新冠肺炎细胞因子风暴表现出 IL-6 和 TNF- α 高表达的特点,有研究提出 AngII 途径是引起细胞因子风暴的潜在机制。SARS-CoV-2 占据细胞表面的 ACE2,使 AngII 的表达增加,从而激活 NF- κ B。除此之外,血管紧张素 I 型受体轴还可诱导 IL-6 通过 gp130 与 sIL-6R 结合形成 IL-6-sIL-6R 复合物激活非免疫细胞中的 STAT3。NF- κ B 和 STAT3 都能激活 IL-6,诱导多种促炎细胞因子和趋化因子^[19]。此外,我们还发现大多数重症新冠肺炎患者 T 细胞计数明显下降并且淋巴细胞计数会

随着病情的发展进行性下降,直至死亡。但存活下来的重症新冠肺炎患者 T 细胞计数后来逐渐恢复^[20]。根据 T 细胞维持免疫稳态的作用,推测 T 细胞衰竭也参与了细胞因子风暴的发生。

3 新冠肺炎感染的两性差别研究

3.1 ACE2 表达水平的不同 感染新冠肺炎的危重患者后期常常会出现 ARDS,此外,患者还会出现心脏功能损害、肝功能损害、肾功能损害等多器官损害,并且患有糖尿病、高血压和心血管疾病等潜在合并症的患者更容易出现这些并发症,从而导致更高的死亡率。这些合并症与并发症都有存在 RAS 系统失衡的共同特征^[21]。在心血管疾病中,ACE2 已被证明具有保护内皮功能和抑制炎症反应的作用。在自发性高血压试验中,ACE2 的激活减少了血栓的形成和血小板对血管的附着,而这些作用可因 ACE2 的抑制所逆转^[22]。另外,一些数据显示绝经前的妇女患心血管疾病和高血压以及中风的概率要远小于男性,所以雌激素可能通过激活 ACE2 阻止心血管疾病的发生。大量证据表明,RAS 系统在促进肾脏疾病中的肾血管阻力、氧化应激、细胞凋亡、炎症和纤维化方面发挥作用,抑制其活性可在高血压疾病中保护肾脏。而内源性雌激素可以提高女性对肾损伤的抵抗力。此外,雌二醇可防止去卵巢大鼠肾脏的 ACE 和 AngII 型受体的肾脏表达增加,由此可推测雌激素可能通过上调 ACE2 来拮抗 ACE-AngII-AT1R 轴^[23]。

研究表明,男性新冠肺炎患者病情较女性患者更严重且死亡率更高,两性 ACE2 水平的不同可能是造成此现象的重要原因。ACE2 在女性中的表达可通过雌激素的作用,亦或者 X 染色体失活逃逸而增加,所以男性的 ACE2 水平更低。在新冠肺炎病情发展的过程中,男性因为低水平的 ACE2 更容易得糖尿病、高血压和心血管疾病,并且可致 RAS 系统失衡更加严重,以至于男性患者病情较女性患者更加严重,死亡率更高。

3.2 免疫功能上的显著差异 在许多传染病中,女性比男性更易产生强的免疫反应。女性的免疫系统可能会对病原体产生更多的干扰素和抗体。这种差异可能与性激素在免疫调节方面的作用有关^[24]。目前已发现雌激素可增强机体免疫而睾酮具有抑制免疫的作用^[25]。已发现睾酮可抑制辅助

性 T 细胞分化,更容易产生细胞因子风暴,所以男性患者病情更加严重。在疫苗的接种中也可明显看出两性在免疫功能上的不同,女性会对疫苗表现出较快较高的抗体反应,所以女性接种疫苗的不良反应发生率也会更高。另外,65 岁以上,性别间的基因组差异更加明显。据报道随着年龄的增长女性的免疫细胞下降的速度要比男性慢,这说明女性的免疫系统能更长久地保持良好的状态^[5]。这就解释了在新冠肺炎的感染人群中,男性尤其是老年男性的病情更加严重、死亡率更高的原因。

此外,雌激素还具有明显的抗炎作用。绝经后的女性较绝经前有着较高水平的促炎细胞因子如 IL-6、IL-8 和 TNF- α ,并且低水平的雌二醇可增加炎症介质。激活的雌激素受体,特别是雌激素受体- α ,可通过免疫细胞抑制 NF- κ B 介导的炎症反应和细胞因子的分泌也证实了雌激素的抗炎作用。由于新冠肺炎后期会因为促炎因子的急剧增加而导致全身不受控制的超炎症状态,所以雌激素的抗炎作用会对女性起到一定的保护作用。在 SARS-CoV-2 感染的背景下,男性在免疫系统上的先天劣势会使病情朝更加不有利的方向发展^[26]。

4 结语与展望

目前新冠病毒疫苗的免疫效果和耐用性尚不清楚,并且还面临着 SARS-CoV-2 突变以及无法满足全球对疫苗量的需求等问题,因此新冠肺炎可能还将流行很长一段时间。所以在新冠肺炎中了解造成性别差异的作用机制,将有利于进一步认识 SARS-CoV-2 的致病机制,以及从性别角度上去分析和治疗新冠肺炎。已有研究表明,这种性别差异可能通过表达不同水平的 ACE2 和凭借免疫系统上的差别来影响 RAS 系统和细胞因子风暴在新冠肺炎中的作用。然而,造成这种性别差异的机制比较复杂,受多种因素影响。如 ACE2 在 SARS-CoV-2 感染中发挥双重作用,既可作为 SARS-CoV-2 的受体成为病毒侵入宿主的门户,又可拮抗 AngII 维持 RAS 系统平衡成为保护因素。并且不同的研究者对两性的 ACE2 表达水平持不同看法,有人认为男性 ACE2 的表达水平高于女性,所以 ACE2 在新冠肺炎中发挥的作用以及表达水平的两面性将会使性别差异的作用机制有着不同的解释。总之,新冠肺炎感染性别差异的作用机制错综复杂,还需进一步

深入探索和研究。

【参考文献】

- [1] Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression [J]. *Endocrine*, 2021, 71(1):3-8.
- [2] Wolfe J, Safdar B, Madsen TE, *et al.* Sex- or Gender-specific Differences in the Clinical Presentation, Outcome, and Treatment of SARS-CoV-2 [J]. *Clin Ther*, 2021, 43(3):557-571.
- [3] 赵承奇, 靳增华, 王雪芬, 等. 新型冠状病毒肺炎治疗药物的研究进展 [J]. *东南国防医药*, 2021, 23(1):58-63.
- [4] Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. The increasing importance of the novel Coronavirus [J]. *Hosp Pract (1995)*, 2021, 49(1):1-11.
- [5] Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable [J]. *Biol Sex Differ*, 2020, 11(1):53.
- [6] Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus-An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 94:119-124.
- [7] Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(12):1100-1115.
- [8] Tsai SC, Lu CC, Bau DT, *et al.* Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1):3-22.
- [9] Asselah T, Durantel D, Pasmant E, *et al.* COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1):168-184.
- [10] 傅点, 王玉, 李傲梅, 等. 新型冠状病毒肺炎患者慢性基础疾病的治疗管理 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(9):974-976.
- [11] Lanza K, Perez LG, Costa LB, *et al.* Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(11):1259-1264.
- [12] Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS [J]. *Postgrad Med J*, 2020, 96(1137):403-407.
- [13] 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.
- [14] Saad MI, McLeod L, Hodges C, *et al.* ADAM17 Deficiency Protects against Pulmonary Emphysema [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(2):183-195.
- [15] Wu J, Deng W, Li S, *et al.* Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(2):531-544.
- [16] Kim JS, Lee JY, Yang JW, *et al.* Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(1):316-329.
- [17] Ragab D, Salah Eldin H, Taieim M, *et al.* The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1446.
- [18] Luo XH, Zhu Y, Mao J, *et al.* T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19 [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93(3):e12989.
- [19] Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19 [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(1):250-256.
- [20] Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19 [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(1):4-17.
- [21] Sharma RK, Li J, Krishnan S, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19 in cardiorenal diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(1):1-17.
- [22] Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *J Pathol*, 2020, 251(3):228-248.
- [23] McGuire BB, Watson RW, Pérez-Barriocanal F, *et al.* Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2007, 30(2):67-80.
- [24] Gargaglioni LH, Marques DA. Let's talk about sex in the context of COVID-19 [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(6):1533-1538.
- [25] Moradi F, Enjezab B, Ghadiri-Anari A. The role of androgens in COVID-19 [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(6):2003-2006.
- [26] Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, *et al.* Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(1):H296-H304.

(收稿日期:2021-04-24; 修回日期:2021-06-03)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镫烽)