

血管紧张素转换酶 2 在神经系统疾病治疗中的研究进展

刘洁洪 潘群文 马晓璐

摘要 神经系统疾病病因复杂,有些甚至尚不清楚发病机制,诊治难度大。血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)在机体的心脏、肾脏、胃肠道和大脑中均有表达并参与机体的各项调控。近年来,ACE2 在神经系统疾病中的作用也受到越来越多的关注。与此同时,ACE2 也被报道与缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和 SARS-CoV-2 颅内感染的发生、发展密切相关。因此,本文将对 ACE2 与 IS、AD 和 SARS-CoV-2 颅内感染的关系及调控机制的进展予以综述,以揭示 ACE2 作为神经系统疾病诊治的潜在可能性。

关键词 ACE2 缺血性脑卒中 阿尔茨海默病 SARS-CoV-2 颅内感染

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.003

血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)是定位于人类基因组 X 染色体上的一种跨膜糖蛋白,在人体的心脏、胃肠道和大脑中均有表达,其异常表达与机体多种疾病的发生、发展密切相关,包括神经系统疾病。神经系统是人体结构和功能最复杂的系统,神经系统疾病病因复杂,诊治难度大。近年来研究发现,ACE2 在大脑中广泛表达,并在神经系统疾病的发病机制和调控中起着重要作用。本文就 ACE2 对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和 SARS-CoV-2 颅内感染的关系及调控机制的进展予以综述。

一、ACE2 的结构、分布与生理功能

ACE2 是定位于人类基因组的 X 染色体 Xp22.2 上的由 805 个氨基酸和 18 个外显子编码的金属蛋白酶,也是具有单一胞外催化结构域的 I 型跨膜糖蛋白^[1,2]。多年的研究发现,ACE2 在机体分布广泛,在心脏、肾脏、胃肠道和大脑中均有分布,并参与机体的各项调控^[3]。ACE2 是 ACE 的同源物,是脑内肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中一个重要的保护性调节因子,与血管紧张素-(1-7)[angiotensin-(1-7), Ang-(1-7)]和 Mas 构成了 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴^[4]。ACE2-Ang-

(1-7)-Mas 轴的激活可以通过抵消 ACE-AngII-AT1R 轴在大脑中的升压作用,从而减轻高血压的发展和动脉粥样硬化的病理进展^[4]。ACE2 在大脑中广泛分布,近年来研究表明,ACE2 还可以通过抑制细胞凋亡、减轻炎症、改善氧化应激等方式参与疾病的病理生理过程,对脑组织及细胞产生保护作用,具有成为神经系统疾病新的治疗靶点的潜力。

二、ACE2 对 AD 的调控作用

AD 是老年期最常见的痴呆类型,是导致老年人死亡的第 5 位病因,与 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积、tau 蛋白过度磷酸化和氧化应激密切相关^[5,6]。同时,AD 也是年龄相关性疾病,而 ACE2 在衰老小鼠的脑微血管和脑组织中的表达下调^[7]。此外,有研究发现,AD 患者大脑病理区 ACE2 表达下调,ACE2 活性降低了近 50%,提示 ACE2 可能参与了 AD 相关机制的调控^[2,5,8]。

1. 减轻 A β 1-42 沉积与 tau 蛋白过度磷酸化:研究发现,在 AD 死亡患者脑中 ACE/ACE2 比值高于对照组,ACE2 的活性降低,且与 A β 和 tau 蛋白病理性的增加相关^[2,5]。此外,2020 年 Rui 等^[9]研究发现,在散发性 AD 患者的血浆和 AD 动物模型的脑组织中,ACE2-Ang-(1-7)-MAS 水平降低,使用 ACE2 激活剂乙酸丁二烯(DIZE)在痴呆的动物模型中发挥有益的作用。在这项研究中连续 30 天给 8 个月大的 SAMP8 小鼠腹腔注射 ACE2 激动剂 DIZE,结果显示,DIZE 显著提高了脑 ACE2、Ang-(1-7)和 MAS1 水平,降低了脑组织中 A β 1-42 和过度磷酸化

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82170407)

作者单位:524000 湛江,广东医科大学附属医院

通信作者:马晓璐,电子邮箱:mxtgdmc@163.com

的 tau 蛋白的水平,从而改善脑内突触和神经元损伤。DIZE 的这些有益作用表明了 ACE2 上调可以增强保护与 A β 相关的海马病理。值得注意的是,尽管 SAMP8 小鼠被认为是一种散发性的 AD 动物模型,但许多研究人员认为其病理改变并不等于 AD 进展期间的病理改变。因此,研究需要进一步使用经典的转基因 AD 动物模型。

2. 改善认知能力:Evans 等^[10]研究证实老年小鼠认知能力的恢复与 ACE2 活性的增强密切相关,当与 ACE2 抑制剂 C16 共同使用时,DIZE 介导的保护被消除。除此之外,他的研究还首次证明了 DIZE 介导的脑 ACE2 活性增强可防止无症状 Tg2576 小鼠的认知能力下降,并恢复老年受损(13~15 月龄)Tg2576 小鼠的认知能力。还有研究显示,ACE2 基因敲除小鼠的认知功能受损,ACE2 的缺乏导致认知功能的恶化^[11]。这些研究表明了 ACE2 激动剂 DIZE 可以改善 AD 小鼠的认知能力。此外,因为 AD 是年龄相关性疾病,所以进一步研究 DIZE 在老年小鼠脑认知保护中的作用,或能成为未来研究的重点。

3. 减轻氧化应激:氧化应激在 AD 的发生、发展中起重要作用。过氧化物还原酶 6(peroxiredoxin 6, Prx6)是一种只有一个催化半胱氨酸的过氧化物还原酶,能利用谷胱甘肽接收第 2 个电子进行双电子还原。2021 年 Ding 等^[12]研究发现,Prx6 蛋白在 AD 患者的大脑中表达更高,且 Prx6 蛋白表达上调与氧化应激的程度密切相关;脑 ACE2 蛋白表达与 Prx6 蛋白碳基化、半胱氨酸氧化和 Prx6 蛋白表达等均呈正相关。并且在对 AD 患者大脑的研究表明,ACE2 蛋白表达上调与氧化应激相关。综上所述,ACE2 可以通过调节 Prx6 而减轻 AD 的氧化应激。但需要思考的是,其他还原酶是否也可能参与了 AD 中 ACE2 表达的调节还有待于进一步研究。

三、ACE2 对 IS 的保护作用及机制

IS 起病突然,迅速出现脑神经血管功能缺损,严重危害生命健康。随着人口老龄化问题的加剧,IS 造成的危害也日趋严重。IS 的病因复杂,其中以高血压性动脉粥样硬化所致血管损害最为常见。此外,IS 患者中还存在多种代谢和功能紊乱,如内皮功能障碍、炎症和氧化应激等,而 ACE2 在改善动脉粥样硬化、氧化应激和内皮功能等方面具有重要作用。

1. 改善高血压性动脉粥样硬化:高血压性动脉粥样硬化是 IS 的主要病因之一。ACE2 是 RAS 系统

的重要组成部分,作为一种羧肽酶,不仅可以从 Ang I 中切割 COOH 产生 Ang-(1-9),还可以水解 Ang II 生成 Ang-(1-7),从而组成 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴^[13,14]。Choi 等^[15]研究表明,ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴的激活可以通过拮抗 ACE-AngII-AT1R 轴在大脑中的升压作用,使血管舒张,减轻高血压的发展和动脉粥样硬化的病理进展,从而降低 IS 发生的风险^[16,17]。而 2020 年 Paolo 等^[18]研究发现,SARS-CoV-2 通过 S1 蛋白与 ACE2 受体结合侵入中枢神经系统后引起的大脑中 ACE2 的降低,导致血压异常升高,增加了 IS 的风险。以上研究表明了 ACE2 的上调和激活可以降低血压,改善动脉粥样硬化的病理进展,对 IS 的诊治意义重大,为 IS 未来的治疗提供了一个重要临床靶点。

2. 减轻细胞氧化应激:氧化应激是发生细胞功能障碍的主要机制之一,血管内皮细胞与神经元是脑血管神经系统的重要组成部分。NO 是一种可以提高神经元存活、维持内皮功能和血管舒张的气体递质。研究发现,上调 ACE2 的水平可以通过激活 eNOS 与 nNOS,增加内皮细胞和神经元的 NO 生成,减轻内皮细胞与神经元的氧化应激,维持 IS 神经血管稳态^[7]。Chen 等^[19]还研究发现,神经元过表达 ACE2 可以通过下调 Nox2/Nox4 的表达,减少 ROS 的产生,从而减轻 IS 神经元的氧化应激,改善神经功能。从上述研究得知,ACE2 通过上调 eNOS 与 nNOS 或下调 Nox2/Nox4 对改善 IS 细胞的氧化应激,提示了 ACE2 成为 IS 治疗靶点的可能性。

3. 减轻炎症:炎症在 IS 的发病机制中起重要作用。研究表明,Ang II 可以通过激活巨噬细胞和其他免疫细胞来干扰免疫,增加 IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子的产生。与之相反,ACE2 可以通过 Ang-(1-7)与 Mas 受体结合,抑制 Ang II 的促炎作用。此外,M1 样小胶质细胞具有细胞毒性,它的激活可以诱导 TNF- α 、MMP、IL-1 β 和 IL-6 等促炎性细胞因子的产生和释放,并加剧组织炎症损伤,在 IS 的急性期发挥有害作用^[20]。而 ACE2 水解 Ang II 生成 Ang-(1-7)后,可以中断 IS 期间 M1 样小胶质细胞的激活而引起炎症反应,减轻炎症保护脑组织。

4. 改善细胞功能:内皮祖细胞是内皮细胞的前体细胞,已被证明能显著促进内皮再生和功能恢复,是维持内皮稳态的关键细胞。近年来研究发现,ACE2 过表达的内皮祖细胞通过调节 eNOS 和 Nox 通路,提高了内皮祖细胞迁移和血管形成的能力^[4]。

四、ACE2 对 SARS - CoV - 2 颅内感染的治疗潜力

SARS - CoV - 2 颅内感染是由冠状单链 RNA 病毒 SARS - CoV - 2 引起的。近年来研究发现,在 SARS - CoV - 2 感染患者大脑内皮细胞、周细胞、神经元和脑脊液中检出 SARS - CoV - 2^[21]。Berger^[22] 研究发现,有 SARS - CoV - 2 颅内感染患者出现急性坏死性脑病,临床表现为咳嗽、发烧和精神状态改变;脑 MRI 显示丘脑、颞叶内侧和岛叶下区域的出血性边缘强化病变。这些研究表明了 SARS - CoV - 2 具有侵犯中枢神经系统的潜力。

1. SARS - CoV - 2 使 ACE2 的水平和活性下降:除了呼吸系统感染致病外,现在越来越多的研究表明,SARS - CoV - 2 也同样侵犯中枢神经系统导致感染^[22]。表面棘突糖蛋白(spike glycoprotein - S1, S1)是 SARS - CoV - 2 外膜上的一种结构蛋白,由跨膜蛋白酶丝氨酸 2 启动,使 SARS - CoV - 2 与宿主细胞 ACE2 受体结合侵入中枢神经系统^[10]。Najjar 等^[23] 在 SARS - CoV - 2 诱导的 ARDS 样损伤的野生型小鼠模型中发现,SARS - CoV - 2 感染的小鼠大脑中 ACE2 的表达水平和活性下降。ACE2 在大脑中广泛表达并参与了大脑中的各种调控,SARS - CoV - 2 与 ACE2 受体结合进入大脑后,使 ACE2 的水平下调,活性受到抑制,无疑会导致神经系统的损害。

2. ACE2 水平和活性下降的危害:ACE2 在中枢神经系统多种细胞中均有表达,且发挥着重要作用。而 SARS - CoV - 2 侵入中枢神经系统之后,不仅可以直接损伤神经系统各类细胞,还可以通过与 ACE2 受体结合,使 ACE2 水平和活性下降,间接损伤表达 ACE2 的细胞如周细胞、星形胶质细胞和血管内皮细胞^[16, 24]。这一结论在 SARS - CoV - 2 诱导 hACE2 转基因小鼠神经元损伤的研究中也被得到证实^[25]。此外,Najjar 等^[26] 在 SARS - CoV - 2 诱导的 ARDS 样损伤的野生型小鼠模型中发现,小鼠大脑中 ACE2 的表达水平下调,而组织 Ang II 水平提高。总的来说,这些研究证明了 ACE2 在 SARS - CoV - 2 颅内感染中起着重要作用,其缺乏使表达 ACE2 的细胞和组织功能受损。那么 ACE2 水平和活性上调能否在 SARS - CoV - 2 颅内感染后发挥保护作用呢?

3. ACE2 的治疗潜力:目前的很多研究已经证实了 SARS - CoV - 2 通过 S1 蛋白与宿主细胞 ACE2 受体结合侵入中枢神经系统^[10]。ACE2 作为 SARS - CoV - 2 颅内感染的关键靶点,那么阻碍 S1 蛋白与人

体中 ACE2 受体的结合可能是一种有效的治疗手段。2022 年 Maria 等^[27] 研究发现,高暴露但未感染的受试者血清中 ACE2 的水平显著升高,高水平的 ACE2 血清可能在一定程度上防止活动性感染而不产生传统的抗体反应。这个发现同时给了我们一种提示:ACE2 水平可能可以作为预测 SARS - CoV - 2 感染风险的潜在生物学标志物。

干扰 SARS - CoV - 2 病毒的侵入是一种有吸引力的治疗手段。在口腔中,舌上皮细胞是一个巨大的 ACE2 储存库,也是 SARS - CoV - 2 复制的主要部位。Henry 等^[24] 开发了满足 FDA 要求的含有 ACE2 蛋白的 B(CTB) - ACE2 临床级植物材料,并在压缩过程中没有蛋白丢失,用以减少唾液中的病毒载量。探索 CTB - ACE2 口香糖通过直接结合刺突蛋白来捕获病毒,结果发现与健康个体比较,10 例 COVID - 19 患者的唾液中 ACE2 活性显著降低;用 50mg 的 ACE2 口胶可阻断约 95% 的刺突伪型慢病毒颗粒的感染,证实了 sACE2 可以作为“诱饵”,直接与 SARS - CoV - 2 刺突蛋白结合,阻止病毒进入细胞。虽然该研究由于咽拭子样本的数量有限,缺乏相同的患者咽拭子样本对 CTB - ACE2 口胶剂量依赖性研究的重复实验,但这是第 1 个使用一种生物材料在唾液中清除 SARS - CoV - 2 的报告。

2022 年 Sandro 等^[28] 将 hACE2 生物素化到纳米脂质体表面,生成脂质体 - hACE2 复合物(Lipo - hACE2)。表达 Spike 蛋白(D614G)的慢病毒也被创建为一个伪 SARS - CoV - 2(Lenti - Spike)。证实了 Lipo - hACE2 作为诱饵受体或竞争性抑制剂,可以减轻小鼠和人类巨噬细胞中 SARS - CoV - 2 或 S1 蛋白诱导的炎症反应。该研究提供了一个治疗靶点,但是需要进一步研究不同免疫细胞类型,并实施 Lipo - hACE2 诱饵作为临床治疗方法的转化。

2022 年 Li 等^[29] 研究发现,增强的三聚体 ACE2(eT - ACE2)在体内对 SARS - CoV - 2 Delta 和 Omicron 变异表现出有效的预防和治疗效果。他们通过建立的 k18 - hACE2 转基因小鼠模型来检测 eT - ACE2 的预防和治疗效果,经鼻内注射和静脉注射 eT - ACE2 均发现接受 eT - ACE2 治疗的小鼠肺匀浆中的病毒载量明显低于对照组小鼠,极大地抑制了病毒活性,包括 Delta 和 Omicron。目前大多数抗体由于突变逃逸而失去病毒抑制活性,这一发现为开发 eT - ACE2 或类似蛋白用于临床应用奠定了基础。

目前还没有抗病毒药物对临床有效的报道,根据以上研究不难得知,ACE2 在 SARS - CoV - 2 颅内感染中起着关键作用。虽然 SARS - CoV - 2 通过 S1 与 ACE2 受体结合侵入大脑,但是 ACE2 的水平和活性改变也影响 SARS - CoV - 2 颅内感染的病情发展趋势,提示了 ACE2 成为 SARS - CoV - 2 颅内感染治疗靶点的极大可能性。

五、展 望

神经系统的疾病复杂难治,很多药物并不能通过血 - 脑脊液屏障发挥作用,而侵入性治疗风险非常大。这时我们不得不寻找更好、更有效的方法和靶点用于治疗神经系统疾病。目前多项研究已经表明,ACE2 在大脑中广泛存在表达,并已经发现在 IS、AD 和 SARS - CoV - 2 颅内感染的发生、发展中发挥着重要调控和保护作用。此外,根据上述的研究得知,ACE2 在神经系统疾病病理状态下的水平和活性是下调的,因此,对 ACE2 在大脑中水平和活性的检测也有潜力成为神经系统疾病的诊断的生物学标志物。综上所述,ACE2 作为神经系统疾病的潜在治疗靶点具有广阔的应用前景。

参考文献

- 1 刘玲,陈晓聪,宣焱,等. 新冠病毒受体蛋白 ACE2 结构与功能的生信分析及原核表达[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 6(12): 1 - 24
- 2 Kehoe PG, Wong S, AlMulhim N, et al. Angiotensin - converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid - β and tau pathology[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 50 - 59
- 3 Li MY, Li L, Zhang Y, et al. Expression of the SARS - CoV - 2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues[J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1): 45
- 4 Bennin DM, Haltigan EA, Irwin AJ, et al. Activation of the neuroprotective angiotensin - converting enzyme 2 in rat ischemic stroke[J]. *Hypertension*, 2015, 66(1): 141 - 148
- 5 Kehoe PG, Hibbs E, Palmer LE, et al. Angiotensin - III is increased in Alzheimer's disease in association with amyloid - beta and Tau pathology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(1): 203 - 214
- 6 林剑楠, 马强. 阿尔茨海默病患者外周血标记物 A β 42、A β 40、P - tau 蛋白与 Hcy 的相关性研究[J]. 河北医药, 2022, 44(7): 965 - 969, 975
- 7 Zhang C, Wang J, Ma X, et al. ACE2 - EPC - EXs protect ageing ECs against hypoxia/reoxygenation - induced injury through the miR - 18a/Nox2/ROS pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1873 - 1882
- 8 Cui H, Su S, Cao Y, et al. The altered anatomical distribution of ACE2 in the brain with Alzheimer's disease pathology[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 684 - 874

- 9 Rui D, Xiao X, Qiao QZ, et al. ACE2 activator diminazene aceturate ameliorates Alzheimer's disease - like neuropathology and rescues cognitive impairment in SAMP8 mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14): 14819 - 14829
- 10 Evans CE, Miners JS, Piva G, et al. Correction to: ACE2 activation protects against cognitive decline and reduces amyloid pathology in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(5): 791
- 11 Wang XL, Iwanami J, Min LJ, et al. Deficiency of angiotensin - converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function[J]. *NPJ Aging Mech Dis*, 2016, 2: 16024
- 12 Ding Q, Shults NV, Gychka SG, et al. Protein expression of angiotensin - converting enzyme 2 (ACE2) is upregulated in brains with Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 267 - 274
- 13 Zheng J, Li G, Chen S, et al. Activation of the ACE2/Ang - (1 - 7)/Mas pathway reduces oxygen - glucose deprivation - induced tissue swelling, ROS production, and cell death in mouse brain with angiotensin II overproduction[J]. *Neuroscience*, 2014, 27: 39 - 51
- 14 Lu J, Jiang T, Wu L, et al. The expression of angiotensin - converting enzyme 2 - angiotensin - (1 - 7) - Mas receptor axis are upregulated after acute cerebral ischemic stroke in rats[J]. *Neuropeptides*, 2013, 47(5): 289 - 295
- 15 左康家, 商黔惠, 刘婵, 等. 血管紧张素转换酶 2 激动剂对醋酸去氧皮质酮 - 盐敏感性高血压大鼠血压及血压变异性的影响[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(12): 1163 - 1171
- 16 Quarleri J, Delpino MV. SARS - CoV - 2 interacts with renin - angiotensin system: impact on the central nervous system in elderly patients[J]. *Geroscience*, 2022, 44(2): 547 - 565
- 17 Choi JY, Lee HK, Park JH, et al. Altered COVID - 19 receptor ACE2 expression in a higher risk group for cerebrovascular disease and ischemic stroke[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(3): 413 - 419
- 18 Tang X, Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID - 19: currently known pathophysiological mechanisms[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(1): 67 - 79
- 19 Zheng JL, Li GZ, Chen SZ, et al. Angiotensin converting enzyme 2/Ang - (1 - 7)/mas axis protects brain from ischemic injury with a tendency of age - dependence[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(5): 452 - 459
- 20 Ma Y, Wang J, Wang Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 15(7): 247 - 272
- 21 Li Y, Zhong W, Jiang Z, et al. New progress in the approaches for blood - brain barrier protection in acute ischemic stroke[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 14(4): 46 - 57
- 22 Berger JR. COVID - 19 and the nervous system[J]. *J Neurovirol*, 2020, 26(2): 143 - 148
- 23 Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS - CoV - 2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 231

在新鲜周期中选择 D5 囊胚移植可降低其再次发生 EP 的风险;D5 囊胚整体形态学等级不影响 REP 的发生,移植 1 枚非优质胚胎不影响 D3 双胚胎移植周期中的 REP 率。在 ART 新鲜周期中,移植日子宫内膜厚度 <8mm、移植 D3 胚胎及既往 EP 次数是导致 REP 的独立危险因素。对于 REP 高风险人群,可根据患者情况选择性地行 D5 囊胚移植,以降低 REP 的发生风险。

参考文献

- 1 Cheng L, Lin P, Huang F, *et al.* Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: a single - center experience during 15 years [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2015, 54(5): 541 - 545
- 2 程锦,周萍,吴泉,等. 重复异位妊娠发生的相关因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32: 5972 - 5974
- 3 张轶乐,孙婧,苏迎春,等. 新鲜和冻融胚胎移植妇女异位妊娠的发生率及其影响因素 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 9: 655 - 658
- 4 Du T, Chen H, Fu R, *et al.* Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day 3, day 5, and day 6 [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(1): 108 - 116
- 5 Tan Y, Bu Z, Shi H, *et al.* Risk factors of recurrent ectopic pregnancy in patients treated with fertilization cycles: a matched case - control study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 552117
- 6 路锦,张翠莲,陈圆辉,等. IVF - ET 中异位妊娠史患者不同胚胎移植方案妊娠结局分析 [J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25: 605 - 609
- 7 Capelouto S, Gaskins A, Nagy Z, *et al.* When using donor oocytes, does embryo stage matter? An analysis of blastocyst versus cleavage stage embryo transfers using a cryopreserved donor oocyte bank [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2021, 38(7): 1777 - 1786
- 8 王艺璇,孟昱时. 宫缩抑制药物在胚胎移植中的应用 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13(9): 24 - 29
- 9 Chang H, Suh C. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? [J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2010, 22(3): 202 - 207
- 10 Murtinger M, Wirleitner B, Schuff M, *et al.* Suboptimal endometrial -

embryonal synchronization is a risk factor for ectopic pregnancy in assisted reproduction techniques [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(2): 254 - 262

- 11 Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, *et al.* Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10258
- 12 Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, *et al.* Uterine selection of human embryos at implantation [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3894
- 13 Berkhout RP, Vergouw CG, van Wely M, *et al.* The addition of a low - quality embryo as part of a fresh day 3 double embryo transfer does not improve ongoing pregnancy rates [J]. *Hum Reprod Open*, 2017, 2017(3): hox020
- 14 Ma N, Chen L, Dai W, *et al.* Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 2017, 15(1): 5
- 15 路锦,尹轶莎,张翠莲,等. 冻融胚胎移植周期中子宫内厚度对异位妊娠结局的影响及阈值效应分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56: 630 - 634
- 16 Casper R. It's time to pay attention to the endometrium [J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 96(3): 519 - 521
- 17 Rombauts L, McMaster R, Motteram C, *et al.* Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(12): 2846 - 2852
- 18 Yoder N, Tal R, Martin JR. Abdominal ectopic pregnancy after in vitro fertilization and single embryo transfer: a case report and systematic review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1): 69
- 19 Bu Z, Xiong Y, Wang K, *et al.* Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6 - year, single - center study [J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 106(1): 90 - 94
- 20 Irani M, Robles A, Gunnala V, *et al.* Unilateral salpingectomy and methotrexate are associated with a similar recurrence rate of ectopic pregnancy in patients undergoing in vitro fertilization [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2017, 24(5): 777 - 782

(收稿日期: 2022 - 04 - 10)

(修回日期: 2022 - 04 - 25)

(上接第 13 页)

- 24 Daniell H, Nair SK, Eamaeli N, *et al.* Debulking SARS - CoV - 2 in saliva using angiotensin converting enzyme 2 in chewing gum to decrease oral virus transmission and infection [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(5): 1966 - 1978
- 25 Khaddaj - Mallat R, Aldib N, Bernard M, *et al.* SARS - CoV - 2 deregulates the vascular and immune functions of brain pericytes via Spike protein [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 16: 105561
- 26 Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the nervous system in SARS - CoV - 2 infection [J]. *Neurotox Res*, 2020, 38(1): 1 - 7
- 27 Maza MDC, úbeda M, Delgado P, *et al.* ACE2 serum levels as predictor of infectability and outcome in COVID - 19 [J]. *Front Immu-*

nol, 2022, 13: 836516

- 28 Satta S, Meng Z, Hernandez R, *et al.* An engineered nano - liposome - human ACE2 decoy neutralizes SARS - CoV - 2 Spike protein - induced inflammation in both murine and human macrophages [J]. *Theranostics*, 2022, 12(6): 2639 - 2657
- 29 Li M, Ye ZW, Tang K, *et al.* Enhanced trimeric ACE2 exhibits potent prophylactic and therapeutic efficacy against the SARS - CoV - 2 Delta and Omicron variants in vivo [J]. *Cell Res*, 2022, 23(4): 431 - 442

(收稿日期: 2022 - 04 - 20)

(修回日期: 2022 - 05 - 08)