



# Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Neil Mehta, MBBS; Ankur Kalra, MD; Amy S. Nowacki, PhD; Scott Anjewierden, BS; Zheyi Han, BS; Pavan Bhat, MD; Andres E. Carmona-Rubio, MD; Miriam Jacob, MD; Gary W. Procop, MD; Susan Harrington, PhD; Alex Milinovich, BA; Lars G. Svensson, MD, PhD; Lara Jehi, MD; James B. Young, MD; Mina K. Chung, MD

臺北市立聯合醫院教研部  
杜戎珏教學主治醫師  
教學主治醫師群  
邱婷芳主任  
璩大成副總院長

**Corresponding Author:** Ankur Kalra, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Heart, Vascular and Thoracic Institute, Cleveland Clinic, 224 West Exchange St, Ste 225, Akron, OH 44302 (kalraa@ccf.org).

# Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

JAMA Cardiology | Original Investigation

- 目前沒有證據顯示ACEIs / ARBs對ACE2受體的影響會增加人類罹患COVID-19的機率
- 在本研究中，ACEIs和ARBs的使用與COVID-19檢測陽性率，或是陽性結果出現的頻率並無顯著相關性
- 重疊傾向計分加權分析顯示SARS-CoV-2 檢測結果呈陽性的患者，無論服用ACEIs或是ARBs，跟未服用這兩種藥物的患者相比，住院的可能性都比較高
- 服用ACEIs的患者需要入住ICU的可能性更高，但服用ARBs的患者卻沒有這種差異
- 服用ACEIs或是ARBs的患者需要呼吸器輔助通氣的比例也沒有差異
- ACEIs和ARBs都是治療冠狀動脈疾病、心臟衰竭、糖尿病和高血壓等疾病的重要藥物，貿然停藥可能會有風險，本研究顯示這些藥物並未顯著地增加檢驗結果的陽性率，故建議已使用該藥物的患者繼續使用這些藥物

# 總結

JAMA Cardiology | Original Investigation

- 目前沒有證據顯示ACEIs / ARBs對ACE2受體的影響會增加人類罹患COVID-19的機率
- 在本研究中，ACEIs和ARBs的使用與COVID-19檢測陽性率，或是陽性結果出現的頻率並無顯著相關性
- 重疊傾向計分加權分析顯示SARS-CoV-2 檢測結果呈陽性的患者，無論服用ACEIs或是ARBs，跟未服用這兩種藥物的患者相比，住院的可能性都比較高
- 服用ACEIs的患者需要入住ICU的可能性更高，但服用ARBs的患者卻沒有這種差異
- 服用ACEIs或是ARBs的患者需要呼吸器輔助通氣的比例也沒有差異
- ACEIs和ARBs都是治療冠狀動脈疾病、心臟衰竭、糖尿病和高血壓等疾病的重要藥物，貿然停藥可能會有風險，本研究顯示這些藥物並未顯著地增加檢驗結果的陽性率，故建議已使用該藥物的患者繼續使用這些藥物

# 前言

- 作者在撰寫本文時，全世界大約已有200萬個COVID-19的案例，死亡的人數超過12萬人（6%），且遍佈超過211個國家及地區
- SARS-CoV-2與細胞膜上的第二型血管張力素轉化酶(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受體的細胞膜外結構鍵結而進入宿主細胞。
- 血管張力素轉化酶抑製劑(ACEI)和血管張力素第II型受體抑制劑(angiotensin receptor blockers, ARB)已在動物實驗中證實會增加ACE2的表現量
- 但目前在有限的人類研究中顯示ACEI 或 ARB 對血漿ACE2的表現量結果並不一致，而且目前也沒有針對肺部ACE2表現量的影響研究報告
- 罹患高血壓、糖尿病或是心血管疾病的病人 (這些疾病常需使用ACEI或是ARB治療)，確實有比較高的死亡率

# 前言

- 上述的觀察讓人擔心是否使用這些藥物的病人，感染到SARS-CoV-2的機率比較高，或是預後也比較差？
- 另一方面，也有人假設ACE2表現量增加，可以改善因感染SARS-CoV或是SARS-CoV-2所引起的急性肺部傷害的預後
- 甚至在SARS-CoV-2感染的情況下，尤其是在某些高危險族群，突然停止使用ACEI或是ARB的話，反而對病人有害。雖然缺乏足夠的臨床證據，不過目前許多專業社團仍然建議病人持續使用這些藥物
- 本篇論文嘗試去釐清ACEI或是ARB的使用與SARS-CoV-2檢測陽性的相關性，有助於評估這些藥物的使用是否會提高病毒感染率
- 另外病毒感染是否會調降ACE2的表現率，從而造成不同的臨床結果？

# 方法

## 實驗設計與監督 (Study design and oversight)

- 一項具前瞻性、觀察性，且由機構審查委員會所批准的回溯性世代分析於俄亥俄州和佛羅里達州執行，分析對象為在克利夫蘭診所健康體系中所有接受COVID-19檢測的患者
- 研究資料取自於先前曾自動驗證過的電子病歷紀錄 (EPIC; EPIC system corporation) 以及經過統一培訓的研究小組以手動方式進行研究變量分析
- 本研究使用儲存在克利夫蘭診所的電子資料擷取工具 REDCap 來進行研究資料的收集與處理
- 所有病患的基本資料，合併症，使用藥物，病毒測試結果及臨床結果均從該診所之註冊表中提取

# 方法

- 本研究的關注焦點在病人接受SARS-CoV-2測試時於電子記錄中的藥物清單裡所記錄的ACEI及ARB的使用情況
- 因為這兩種藥物對ACE2表現量的影響可能會有不同，所以有關ACEIs及ARBs的暴露則由另一組資料來分析
- 本研究經克利夫蘭診所健康體系的倫理委員會同意免除病患的告知後同意
- 這項世代研究是根據強化流行病學觀察研究報告 ( Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE ) 的報告準則來進行

# 方法

## 研究族群 (Study population)

- 本研究所收納的族群包括於2020年3月8日至4月12日所有接受COVID-19檢測的患者，測試方法在研究過程中會因為需求的增加或是檢測能力的限制而有所調整
- 在3月18日之前，測試標準比較不嚴謹(最近曾前往高危險地區，有呼吸系統疾病的症狀，根據醫生的判斷，或曾經有過COVID-19患者的接觸史)
- 在3月18日之後，由於對測試的需求量增加，所以對下列3種症狀中具有2種症狀的患者優先進行檢查，包括咳嗽，呼吸困難，發燒（體溫  $> 38^{\circ}\text{C}$ ），並且至少滿足以下條件之一：大於60歲或小於36個月，接受免疫抑制治療，癌症，末期腎臟疾病且接受透析治療，糖尿病，高血壓，冠狀動脈疾病，心臟衰竭伴有心臟射出分率(ejection fraction)降低，肺部疾患，與COVID-19患者接觸過，為HIV / AIDS患者或接受過器官移植
- 在3月21日之後，在主要症狀中加入了腹瀉這一項



# 方法

- 在整個研究時間中，如果醫護人員有發燒 (溫度超過 $38^{\circ}\text{C}$ )，急性呼吸道症狀 (咳嗽，呼吸急促) 和/或腹瀉，以及那些被送往急診或是醫院住院的員工，也可以接受病毒檢驗
- 因為目前專家認為SARS-CoV-2與其他呼吸道病毒同時感染很少見，所以本研究實行一項反射性測試演算法以節省資源，所有患者的標本會先測試是否有A型/B型流感病毒和呼吸道融合病毒，只有那些對流感和呼吸道融合病毒呈陰性的檢體才會進行SARS-CoV-2的檢查
- 有四十名患者住院超過一次，而本項分析僅收集他們最嚴重的一次住院紀錄，包括住在加護病房 (ICU) 的狀態以及是否需要呼吸器輔助通氣

# 方法

## 實驗室驗證 (Laboratory confirmation)

- 收集病人的鼻咽和口咽拭子樣本並由訓練有素的醫務人員進行測試
- 使用疾病管制和預防中心的反轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)SARS-CoV-2分析方式來確認病人是否有SARS-CoV-2的感染，此RT-PCR的檢測方式在克利夫蘭診所也經由Robert J. Tomsich病理與實驗醫學研究所認證過
- 本研究的分析使用了核酸提取試劑組(MagNAPure; Roche)和7500Dx Real-Time PCR系統儀器 (Applied Biosystems )
- 在2020年3月8日到13日之間，所有的檢測都是被外送到北卡羅來納伯靈頓 (Burlington, North Carolina)的LabCorp公司，所有測試均由食藥署 (FDA) 在CDC所設定之緊急使用授權準則下所批准

# 方法

## 研究結果 (Study outcome)

- 主要結果是實驗室檢測呈COVID-19陽性反應。
- 我們還對COVID-19陽性檢測患者進行了第二次臨床預後分析，包括住院、入住ICU以及住院期間使用呼吸器輔助通氣

## 統計分析(Statistical analysis)

- 所有描述性統計數據均以計數（百分比）或平均值（SDs）的形式呈現
- 在比較人口統計變量和收案族群的合併症時，獨立樣本t檢驗用於數值變量，而 $\chi^2$ 或Fisher exact tests 則用於分類變量

# 方法

- 鑑於需要開立ACEI或ARB治療的患者大多可能有潛在的合併症，所以使用重疊傾向計分加權(overlap propensity score weighting) 的方式以解決潛在的干擾因素
- 以多變量邏輯回歸模型 (multivariable logistic regression model)預估服用ACEIs或ARBs的傾向計分包含以下的情況: 患者的年齡、性別、高血壓、糖尿病、冠狀動脈疾病、心臟衰竭和慢性阻塞性肺病
- 重疊傾向計分加權方法的應用表示每個患者的加權就是該患者被分配到另一種藥物組的機率

# 方法

- 重疊傾向計分加權邏輯回歸模型 (Overlap propensity score-weighted logistic regression models) 研究藥物與COVID-19測試呈陽性的機率之間的關聯性，以及其他的臨床結果
- 另一個單獨的分析是將服用ACEIs或ARBs的患者分為一組，並與未同時服用兩種藥物的患者進行比較，其中大約有三分之一的患者的身體質量指數 (BMI) 遺失了，這些數據僅於table 1 中呈現，但不包括在重疊傾向計分加權中
- 所有統計分析均使用SAS 9.4的版本 ( SAS研究所 )
- P值是雙尾，據統計意義之閾值為0.05
- 數據分析始於2020年4月

# 結果

- 本研究共有18472名接受SARS-CoV-2檢測的病人，平均年齡(標準差)為49 ( 21 ) 歲
- 有7384位 ( 40% ) 是男性，12725位 ( 69% ) 是白人
- 總共有1735名 ( 9.4% ) 接受測試的患者呈現COVID-19陽性的結果
- 其中421位患者 ( 24.3% ) 住院，161位患者 ( 9.3% ) 被送入ICU，111位患者 ( 6.4% ) 需要呼吸器輔助通氣
- 本研究收案對象中有相當高的合併症患病率，包括高血壓 ( 7312 [40%] )，糖尿病 ( 3478 [19%] )，冠心病 ( 2179 [12%] )，慢性阻塞性肺病 ( 2186 [12%] ) 和心臟衰竭 ( 1879 [10%] )

# 結果

## SARS-CoV-2檢測陽性率與ACEI/ARB的使用

- 所有接受檢測的患者中，有1322人 ( 7.2% ) 服用ACEIs，982人 ( 5.3% ) 服用ARBs
- 所有檢測陽性的患者中，有116人 ( 6.7% ) 服用ACEIs，98人 ( 5.6% ) 服用ARBs
- 服用ACEIs或ARBs的患者與未服用這些藥物的患者相比，有較多的合併症 (table 1)

**Table 1. Characteristics of All Patients Tested for SARS-CoV-2 and Patients Who Tested Positive by ACEI and ARB Use**

Characteristic	No. (%)											
	All patients tested for SARS-CoV-2 (n = 18 472)						Patients who tested positive for SARS-CoV-2 (n = 1735)					
	ACEI		p value	ARB		p value	ACEI		p value	ARB		p value
	Yes	No		Yes	No		Yes	No		Yes	No	
Total	1322 (7)	17 150 (93)	NA	982 (5)	17 490 (95)	NA	116 (7)	1619 (93)	NA	98 (6)	1637 (94)	NA
Age, mean (SD), y	62 (16)	48 (21)	<.001	65 (14)	48 (21)	<.001	63 (15)	53 (19)	<.001	65 (13)	53 (19)	<.001
Male	699 (53)	6685 (39)	<.001	437 (45)	6947 (40)	.003	67 (58)	792 (49)	.08	58 (59)	801 (49)	.06
White	955 (72)	11 770 (69)		665 (68)	12 060 (69)		57 (49)	1038 (65)		59 (60)	1036 (64)	
Black	284 (22)	3342 (20)	<.001	255 (26)	3371 (19)	<.001	50 (43)	369 (23)	<.001	31 (32)	388 (24)	.15
Other <sup>a</sup>	81 (6)	1952 (11)		61 (6)	1972 (11)		9 (8)	201 (13)		8 (8)	202 (12)	
BMI, >30 <sup>b</sup>	613 (54)	4306 (41)	<.001	480 (55)	4439 (41)	<.001	60 (59)	399 (45)	.01	48 (60)	411 (46)	.02
Diabetes	626 (48)	2852 (17)	<.001	484 (50)	2994 (17)	<.001	63 (54)	269 (17)	<.001	48 (50)	284 (18)	<.001
CAD	380 (29)	1799 (11)	<.001	331 (34)	1848 (11)	<.001	24 (21)	137 (9)	<.001	23 (24)	138 (9)	<.001
Hypertension	1235 (94)	6077 (36)	<.001	939 (96)	6373 (37)	<.001	112 (97)	570 (37)	<.001	90 (93)	592 (38)	<.001
COPD	301 (23)	1885 (11)	<.001	244 (25)	1942 (11)	<.001	13 (11)	101 (6)	.06	16 (16)	98 (6)	<.001
HF	329 (25)	1550 (9)	<.001	305 (32)	1574 (9)	<.001	16 (14)	130 (8)	.07	19 (20)	127 (8)	<.001

# 結果

- 對ACEIs及ARBs進行重疊傾向得分加權之後

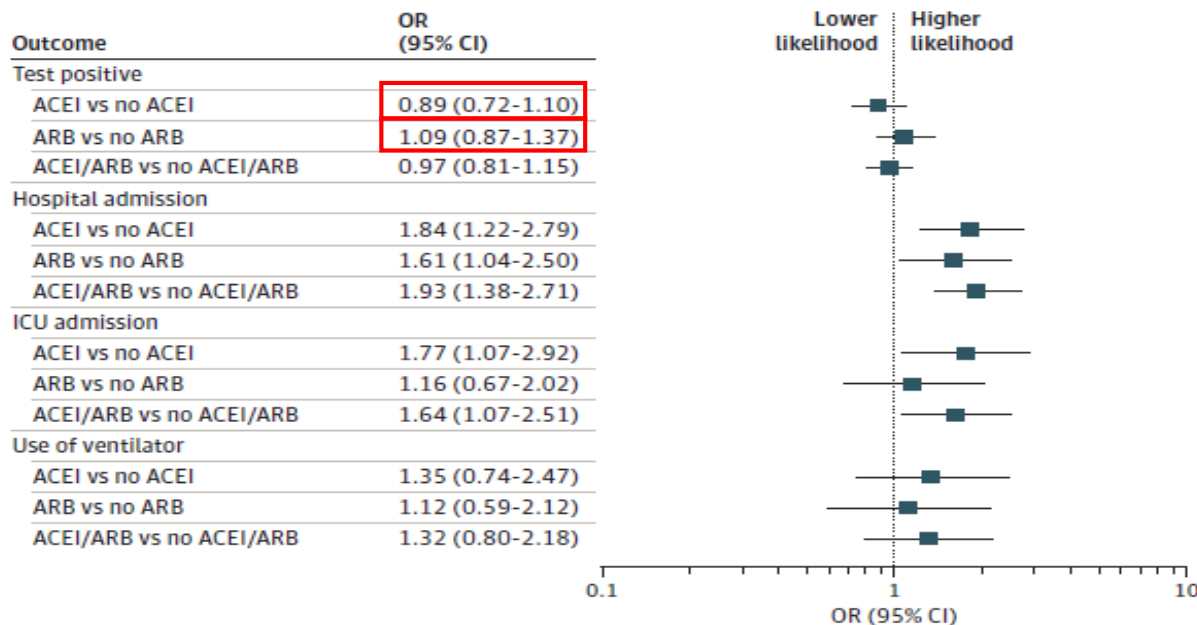
➔服用ACEIs藥物的患者其檢測陽性率為8.6%，未服用ACEIs的患者則為9.5%

( 重疊傾向計分加權勝算比[OR]為0.89；95%CI，0.72-1.10 )

➔服用ARBs藥物的患者其檢測陽性率為10.0%，未服用ARBs的患者則為9.3%

( 重疊傾向得分加權勝算比[OR]為1.09；95%CI，0.87-1.37 )

Figure. Association of ACEI and ARB With Results of SARS-CoV-2 Testing (Primary Outcome) and Secondary Clinical Outcomes: Overlap Propensity Score Weighted-Analysis ORs With 95% CIs



ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; ICU, intensive care unit; OR, odds ratio; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.



# 結果

Table 2. Overlap Propensity Score-Weighted Characteristics and SARS-CoV-2 Test Positivity Among ACEI and ARB Usage Groups in All SARS-CoV-2 Tested Patients

Characteristic	All tested patients, % <sup>a</sup>					
	ACEI		ARB		ACEI/ARB	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Count, No.	1322	17 150	982	17 490	2285	16 187
Age, y	62	62	65	65	62	62
Male	51	51	44	44	47	47
Diabetes	45	45	48	48	43	43
CAD	28	28	33	33	29	29
Hypertension	93	93	95	95	93	93
COPD	22	22	25	25	23	23
HF	25	25	30	30	26	26
Tested positive	8.6	9.5	10.0	9.3	9.1	9.4
OR (95% CI)	0.89 (0.72-1.10)		1.09 (0.87-1.37)		0.97 (0.81-1.15)	

# 結果

## SARS-CoV-2檢測陽性患者之臨床預後

- 檢驗結果陽性且經重疊傾向計分加權後, 服用ACEIs的患者中
  - ➔ 54%需住院(未服用ACEIs者為39% ) (OR,1.84;95%CI,1.22-2.79 )
  - ➔ 24% 需ICU治療(未服用ACEIs者為15%) (OR, 1.77; 95%CI,1.07-2.92 )
  - ➔ 14%需要呼吸器輔助通氣 (未服用ACEIs者為11%)(OR, 1.35; 95%CI, 0.74-2.47 )
- 檢驗結果陽性且經重疊傾向計分加權後, 服用ARBs的患者中
  - ➔ 53%需住院(未服用ACEIs者為41% ) (OR,1.61;95%CI,1.04-2.50 )
  - ➔ 20% 需ICU治療(未服用ACEIs者為18%) (OR, 1.16; 95%CI,0.67-2.02 )
  - ➔ 14%需要呼吸器輔助通氣 (未服用ACEIs者為12%)(OR, 1.12; 95%CI, 0.59-2.12 )
- 合併計算服用任一藥物的結果, 與未服用任兩者藥物的患者相比, 其結果仍雷同

# 結果

**Table 3. Overlap Propensity Score-Weighted Characteristics and Clinical Outcomes Among ACEI and ARB Usage Groups in Patients Who Tested Positive for SARS-CoV-2**

Characteristic	All patients who tested positive, % <sup>a</sup>					
	ACEI		ARB		ACEI/ARB	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Count, No.	116	1619	98	1637	212	1523
Age, y	63	63	64	64	63	63
Male	57	57	58	58	55	55
Diabetes	51	51	48	48	46	46
CAD	21	21	23	23	22	22
Hypertension	97	97	92	92	93	93
COPD	12	12	16	16	14	14
HF	15	15	19	19	17	17
Admitted to hospital	54	39	53	41	53	36
OR (95% CI)	1.84 (1.22-2.79)		1.61 (1.04-2.50)		1.93 (1.38-2.71)	
Admitted to ICU	24	15	20	18	22	15
OR (95% CI)	1.77 (1.07-2.92)		1.16 (0.67-2.02)		1.64 (1.07-2.51)	
Use of ventilator	14	11	14	12	14	11
OR (95% CI)	1.35 (0.74-2.47)		1.12 (0.59-2.12)		1.32 (0.80-2.18)	

不論是只使用ACEIs, ARBs, 或是使用任一藥物者, 與未使用此類藥物的人相比, 臨床結果的勝算比相似

# 結果

## 死亡人數

- 在1705名證實有SARS-CoV-2感染且可提供死亡狀態的患者中, 共有42人死亡 ( 2.5% )
  - ➔ 在使用ACEIs或是ARBs的211名患者中, 有8名患者死亡 ( 3.8% )
  - ➔ 在未使用ACEIs或是ARBs的1494名患者中, 有34名患者死亡 ( 2.1% )

# 討論

- 在18472名接受COVID-19檢測的患者中，有2285人(12.4%)正在服用ACEIs或ARBs，然而不論是服用ACEIs或ARBs，與SARS-CoV-2檢測呈陽性比例的可能性增加並無相關
- 雖然未經調整的分析顯示，服用ACEIs或ARBs與較差的臨床預後(需住院、需住ICU、需使用呼吸器輔助通氣) 有相關性，但須注意的是通常需要使用這兩類藥物的患者，也多有潛在的慢性疾病，故本研究使用重疊傾向計分加權的方式去調整潛在的干擾因素
- 重疊傾向計分加權分析顯示檢測結果呈陽性的患者，無論服用ACEIs或是ARBs，住院的可能性都比較高
- 服用ACEIs的患者中需要入住ICU治療的可能性更高，但是在服用ARBs的患者中卻沒有這種差異

# 討論

- 兩組在指標住院期間需要呼吸器輔助通氣的比較上也沒有差異(table 3)，但是在解讀有關臨床結果的數據與評估服用ACEIs及ARBs時COVID-19嚴重程度的相關性時須特別謹慎，並且僅將其視為假設的產生，部分原因是樣本量小，信賴區間的寬度較寬以及研究本身的局限性
- 目前有關ACEIs / ARBs和SARS-CoV-2的爭論是基於對這些藥物可能會增強ACE2的表現量，因為SARS-CoV-2就是將其表面的刺突蛋白結合到細胞上ACE2受體的細胞外區域而進入呼吸道上皮細胞，這些藥物可能會增加感染的風險，並且造成較差的臨床預
- 但是，ACE2可以將會促進血管收縮、發炎及纖維化的血管張力素II (angiotensin II) 轉換成血管張力素1-7，這反而能保護肺部避免遭受急性損傷

# 討論

- 目前沒有令人信服的證據顯示ACEIs / ARBs對ACE2受體的影響容易導致人類罹患COVID-19的機率增加
- ACEIs / ARBs對SARS-CoV-2的感染在分子層次上的影響仍在爭論中，在一份收集187位COVID-19患者的回顧性研究中，使用ACEIs或ARBs（19名患者）與troponin升高有關，同時也間接與較差的臨床結果相關
- 但是在一項針對同時罹患高血壓與COVID-19的老年患者的研究顯示，服用ARBs的人（10位病人）比那些服用其他降血壓藥的病人有更好的臨床預後
- 在動物研究中，ACEIs和ARBs對心肌細胞膜上的ACE2活性有不同的作用，所以未來需要有更大型的研究，收集更多數據集以分析ACEIs和ARBs各自對臨床預後的影響

# 限制

- 任何觀察性研究都會有干擾因子的風險，為了克服這項限制，作者採用了重疊傾向計分加權分析，儘管初始樣本量相當大，但使用ACEIs或ARBs的病患幾乎只有少數人有異常事件發生
- 本研究的數據可以反映出在全球大流行早期的測試結果，而未來有必要在全球大流行的後期重複進行更多資料的分析
- 目前已經分析過的資料涵蓋了病患接受檢測時是服用ACEIs或ARBs這樣的資訊，但並未包含檢測前或檢測後已經服用ACEIs或ARBs多久時間的數據，因此作者無法評估使用這些藥物的期間長短或是感染後停藥對臨床結果是否有影響，例如在住院的時刻



# 限制

- 本研究的數據反映出電子病歷中的藥物清單，但是此項數據可能因為服用ACEIs或ARBs的病人並未遵守醫囑而可能產生不精確的結果，或者來自對照組卻自行服用ACEIs或ARBs且未有醫療紀錄的患者，所產生的不確定性偏誤
- 在本研究的二級分析中，住院需要奠基於比入住ICU或是需使用呼吸器輔助通氣更為主觀的標準，服用ACEIs或ARBs藥物的患者，或是自身潛在疾病與這兩種藥物有關聯性的患者，其住院門檻較低。
- 研究族群中大多數是白人，這限制了本研究結果的推廣性，因為有許多研究顯示在不同的種族或民族中，ACE2的表達量也不同，所以本結果要外展到其他族群則須多加考慮

# 結論

- 在本研究中，ACEIs和ARBs的使用與COVID-19檢測陽性率，或是陽性結果出現的頻率並無顯著相關性
- ACEIs和ARBs都是治療冠狀動脈疾病、心臟衰竭、糖尿病和高血壓等疾病的重要藥物，貿然停用這些藥物可能會有風險，本研究結果顯示使用這些藥物並未顯著地增加檢驗結果呈現陽性的敏感性，同時也支持了幾個專業協會建議繼續使用這些藥物的共識
- 有關ACEIs或ARBs的使用與臨床疾病嚴重度相關性，包括住院，入住ICU或是需要呼吸器輔助通氣等等，在目前COVID-19還在全球大流行的階段，還需要在後期收集更多患者的資料，以進行重複研究與重新分析的工作