

新型降脂药物干扰小 RNA Inclisiran 最新研究进展

许海南 龙明智

(南京医科大学第二附属医院心血管内科,江苏 南京 210011)

【摘要】 血脂异常是动脉粥样硬化性疾病的主要危险因素之一,临床上有相当比例患者即使应用大剂量他汀类药物仍不能使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达标。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)是近年来发现的非他汀类降脂药物作用的新靶点,目前已上市的针对 PCSK9 的单克隆抗体可使 LDL-C 水平显著降低,但因其需每 2~4 周的皮下注射及价格昂贵,使得患者的依从性降低,影响药物的推广应用。干扰小 RNA inclisiran 是一种经化学修饰的双链 RNA,可直接抑制肝脏中 PCSK9 的合成,目前已公布的 inclisiran 大型临床试验 ORION 系列研究均表明其每年两次的给药方案可使 LDL-C 水平显著降低,现就 inclisiran 的最新研究进展加以综述。

【关键词】 低密度脂蛋白胆固醇;前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;干扰小 RNA;Inclisiran

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.07.004

Small Interfering RNA Inclisiran

XU Hainan, LONG Mingzhi

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China)

【Abstract】 Dyslipidemia is one of the main risk factors of atherosclerotic diseases. In clinic, a considerable proportion of patients can not reach the standard of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) even with high-dose statins. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a new target of nonstatin lipid-lowering drugs discovered in recent years. Currently, the monoclonal antibody against PCSK9 on the market can significantly reduce the LDL-C level. However, due to its subcutaneous injection every 2~4 weeks and high price, the compliance of patients is reduced, which affects the promotion and application of drugs. Small interfering RNA (inclisiran) is a kind of chemically modified double stranded RNA, which can directly inhibit the synthesis of PCSK9 in liver. The ORION series of published large-scale clinical trials of inclisiran have shown that its twice-a-year administration can significantly reduce the level of LDL-C. This article reviews the latest research progress of inclisiran.

【Key words】 Low-density lipoprotein cholesterol; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Small interfering RNA; Inclisiran

低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平升高是动脉粥样硬化形成的主要危险因素之一, LDL-C 水平每降低 1.0 mmol/L^[1], 心血管事件的发生风险可降低 22%^[2]。目前他汀类药物是降脂治疗的基石, 但仍有部分给予强化他汀类药物治疗的患者血脂水平难以达标^[3]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是近年来发现的非他汀类降脂药物作用的新靶点。目前以 PCSK9 为靶点的药物研发主要集中在: 阻止 PCSK9 与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 受体结合, 抑制 PCSK9 的表达, 干扰 PCSK9 的分泌等几方面^[1]。阻止 PCSK9 与 LDL 受体结合的药物单克隆抗体目前已在国内上市, 可使血清

LDL-C 水平明显下降, 但每 2~4 周的皮下注射给药使患者的依从性受到影响^[4]。不同于单克隆抗体直接抑制血清中 PCSK9 与 LDL 受体的结合^[5], 干扰小 RNA (small interfering RNA, siRNA) 是通过特异性地阻止肝细胞内 PCSK9 的信使 RNA (mRNA) 转录来抑制肝细胞中 PCSK9 的合成^[6]。

1 siRNA 的作用机制

siRNA 是由 20~30 个核苷酸组成的 RNA 分子^[7]。目前已被证明为真核生物基因组表达及功能的重要调控者。活跃于多种真核细胞生物的体细胞及生殖细胞中的 siRNA 可对内源性基因起到调控作用, 以保护基因组免受侵入性核酸的影响。在大多数哺乳动物细胞的抗病毒过程中, 长双链 RNA (dsRNA)

诱导干扰素的应答作用,这种干扰素应答可促使蛋白质合成全面停止。然而,dsRNA 不能被用于诱导特定的基因沉默,相反 siRNA 却可以躲避哺乳动物干扰素反应的监视作用,诱导产生强力而精准的基因沉默。表现在 siRNA 可通过影响 mRNA 转录后降解来干扰特定基因的完全核苷酸序列的表达,而不是阻止 mRNA 的翻译^[6]。具体机制如下:细胞内 siRNA 来源于长 dsRNA 的前体分子,它可能是 RNA 病毒的复制产物、聚合的细胞基因转录产物或其他外源性转入的 DNA、自我退火配对的转录产物或转染人工合成的 dsRNA 分子。胞质中的 dsRNA 被 Dicer 蛋白识别,并被降解成 21~25 bp 的 siRNA 片段,然后装载到 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)上,随从链被 Argonaute(AGO)蛋白切割和释放出来,形成成熟的 RISC。作为引导链的单链 siRNA 分子与靶 mRNA 序列完全互补配对,启动直接的序列特异性切割通路,由 RISC 中 AGO 蛋白切割,降解靶 mRNA。

2 siRNA 药物 inclisiran 的背景介绍

siRNA 目前已被用来降低血清中 PCSK9 的水平^[8]。siRNA 遵循 RNA 干扰的自然途径,在细胞内与 RISC 结合,从而切割编码 PCSK9 的 mRNA。由 The Medicines Company 研发的 inclisiran 是 siRNA 系列中首款,也是目前唯一的降 LDL-C 药物,是 PCSK9 的长效合成剂,PCSK9 可与三氨基 N-乙酰半乳糖胺碳水化合物结合,这些碳水化合物与大量肝脏表达的去唾液酸糖蛋白受体结合,导致 inclisiran 通过特异性摄取进入肝细胞^[9],阻止肝细胞内 PCSK9 的 mRNA 的转录,从而抑制肝细胞合成 PCSK9。

3 ORION 临床试验

为了获取 inclisiran 在降脂治疗中的有效性和安全性,争取在 2021 年之前能获批上市,The Medicines Company 启动了全球多中心随机双盲安慰剂对照的大型临床试验 ORION 系列研究,ORION 研究计划分为三个阶段,到目前为止 I 期(单次或多次递增剂量验证 inclisiran 最大耐受剂量和降低血浆 PCSK9 以及 LDL-C 疗效)和 II 期临床试验(ORION-1、ORION-2 和 ORION-3)均已完成,III 期临床试验(其中 ORION-9、ORION-10 和 ORION-11 均已完成^[10], ORION-4、ORION-5 和 ORION-8 在研究中)仍在进行中^[11]。

3.1 I 期临床试验

Lancet 杂志在 2014 年发表了最早的 I 期临床试验结果^[12]: I 期接受 inclisiran 单次或多次递增剂量治疗,结果提示血浆中 PCSK9 浓度和 LDL-C 浓度分别较基线水平下降 84%和 59%,且给药后 inclisiran 在体内

快速分布,药物峰值浓度和曲线下面积呈剂量依赖关系。给药 48 h 后药物血浆浓度无法测出,且重复给药并未出现体内蓄积效应。在 LDL-C>3.0 mmol/L 的健康志愿者中, inclisiran 可安全有效地降低 40%的 LDL-C 水平^[13]。2017 年公布的 I 期临床研究发现,在 LDL-C \geq 2.6 mmol/L 的健康志愿者中,皮下注射 inclisiran 单次 300 mg 可降低 74.5%的 PCSK9 水平以及 LDL-C 下降 50%,并且上述疗效可维持 180 d。该项试验证实了 inclisiran 作用的持久性,为今后的进一步临床试验提供了安全可耐受的循证支持^[14]。

3.2 II 期临床试验

2016 年美国心脏协会年会和 2017 年欧洲心脏病学会年会上分别发布了 inclisiran 在动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者中的 II 期临床试验(ORION-1 研究)结果^[15], ORION-1 研究共纳入 501 例患有 ASCVD 或具有 ASCVD 高风险以及杂合子型家族性高胆固醇血症(HeFH)的受试者且 LDL-C>1.8 mmol/L,或既往无心血管病史但 LDL-C>2.6 mmol/L 的受试者,分别给予 inclisiran 单次皮下注射 200、300、500 mg 及安慰剂对照,或两次给药(第 1 天和第 90 天)剂量分别为 100、200、300 mg。主要终点为第 180 天时 LDL-C 下降幅度,以及第 240 天时血浆 LDL-C 和 PCSK9 水平。结果显示在治疗第 180 天 LDL-C 平均下降幅度为:单剂量给药组 inclisiran 减少 27.9%~41.9%;两次剂量给药组减少 35.5%~52.6%。其中以两次给予 inclisiran 300 mg 方案组获得的 LDL-C 水平下降幅度最大。治疗 180 d 后,48%的患者 LDL-C 下降至 1.3 mmol/L 以下;治疗 240 d 后,PCSK9 和 LDL-C 水平也显著低于其余剂量组^[16]。有 8%接受 inclisiran 治疗的患者和 11%的安慰剂组患者发生严重不良事件, inclisiran 组和安慰剂组的严重不良事件发生率未见明显差异。在接受注射 inclisiran 的给药组中有 5%的患者是发生注射部位不适。

3.3 III 期临床试验

2020 年 3 月在《新英格兰医学杂志》上公布了 inclisiran 的 III 期临床研究,该试验分别在 HeFH(ORION-9)、ASCVD 和 ASCVD 高危人群中(北美的 ORION-10 和欧洲的 ORION-11)观察 inclisiran 300 mg 的降脂效果和安全性。ORION-10 共纳入 1 561 例 ASCVD 患者,基线 LDL-C 均值为(2.72 \pm 1.00) mmol/L,于入组后第 1 天和第 90 天以及之后每 6 个月分别皮下注射 inclisiran 300 mg,在第 510 天 LDL-C 下降幅度为 52.3%。另一项 III 期临床试验 ORION-11 则纳入欧洲 1 617 例 ASCVD 或有 ASCVD 高危因素的人群,基

线 LDL-C 均值为 (2.74 ± 1.02) mmol/L, 同样在第 1 天和第 90 天以及之后每 6 个月分别皮下注射 inclisiran 300 mg, 在第 510 天 LDL-C 下降幅度为 49.9%^[17]。ORION-9 研究则纳入了 482 例 HeFH 患者, 基线 LDL-C 为 3.98 mmol/L, 分别于第 1 天、第 90 天、第 270 天和第 450 天皮下注射 inclisiran 300 mg, 第 510 天 LDL-C 下降幅度为 39.7%^[18]。ORION-9、ORION-10 和 ORION-11 三项 inclisiran 的 III 期临床试验汇总分析显示, 对 HeFH、ASCVD 或 ASCVD 高危患者, inclisiran 300 mg 皮下注射能显著降低 LDL-C 水平并长期维持 LDL-C 降幅 $\geq 50\%$ 。安慰剂组(他汀类药物或者他汀类药物联合依折麦布治疗) LDL-C < 1.8 mmol/L 者占 14%, 而 inclisiran 组(他汀类药物或者他汀类药物联合依折麦布基础上加用 inclisiran) LDL-C < 1.8 mmol/L 者占 76%, LDL-C < 1.30 mmol/L 者为 58%。与安慰剂组比较, inclisiran 组 PCSK9 降低 83%, 非高密度脂蛋白胆固醇水平降低 46%, 脂蛋白 a 水平降低 20% (P 均 < 0.0001)^[19]。预设的亚组分析显示, 受试者无论年龄、性别、体重、种族、他汀类药物治疗强度、是否存在糖尿病或代谢综合征、ASCVD 危险分层、肾功能状态、基线甘油三酯或 LDL-C 水平以及生活地区, inclisiran 均显示出一致的强效和长期的降脂疗效。在安全性方面, 与安慰剂组相比, inclisiran 组注射部位的轻中度不适较多(0.7% vs 5.0%), 未见严重不良事件发生, 其他不良事件发生率与安慰剂组相似或略低。实验室检测方面亦未见肝肾功能、骨骼肌及血小板毒性表现的证据。安慰剂组和 inclisiran 组的任何严重不良事件率(23.0% vs 20.4%)及需停止治疗率(1.9% vs 2.5%)均未见显著差异, 而预先定义的心血管终点事件发生率(9.4% vs 7.1%)也较低^[20]。

4 小结和展望

靶向 PCSK9 mRNA 的 siRNA 是近年来备受关注的降低 LDL-C 水平的新策略。inclisiran 作为首款降低 LDL-C 的 siRNA 类药物, 最新有关 inclisiran 的 III 期临床研究(ORION-9、ORION-10 和 ORION-11)的完成标志着降脂治疗即将进入一个全新时代, 并提供了一个强化降脂治疗的新选择。inclisiran 的最大优势是给药次数, 每 6 个月一次给药可大幅度($>50\%$)持续降低 LDL-C 水平, 其作用模式类似于降胆固醇“疫苗”^[8,21], 明显提高了患者降脂治疗的依从性, 减少了胆固醇水平的波动。以往观察发现降脂治疗过程中胆固醇水平的波动幅度越大, 其不良事件越多。另外, 目前认为 siRNA 的生产制备成本较单克隆抗体低, 预示 inclisiran 上市后售价不会高于目前的 PCSK9

单克隆抗体类药物。到目前为止, inclisiran 的副作用仍较轻微^[22], 但当前的临床试验观察时间较短且入组人数较少, 其是否存在肝脏、肾脏和血液系统等功能的损害还有待进一步的大型高质量临床试验的证实^[23-24], 另外, inclisiran 虽是被设计为特异性地针对 PCSK9 的 mRNA, 但其在细胞内是否会对其他 mRNA 产生影响仍有待进一步观察。目前正在进行的 ORION-4 试验是一个在英国和美国实施的 III 期随机分组安慰剂对照心血管转归终点临床试验, 预计将纳入 15 000 例 55 岁以上稳定的 ASCVD 患者, 平均随访 5 年, 主要终点事件为冠心病死亡、心肌梗死、致死或非致死性卒中及紧急冠状动脉血运重建^[25]。如果 ORION-4 研究能证实 inclisiran 对心血管终点事件的改善作用, 并且经过更长期的随访证实其安全性, 其将在降胆固醇治疗领域引发颠覆性的变革。

参考文献

- [1] Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(25):2631-2639.
- [2] 李建军. 低密度脂蛋白胆固醇存在下限阈值吗? ODYSSEY OUTCOMES 研究结果带来的新思考[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(10):940-942.
- [3] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [4] German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(1):1-9.
- [5] Bamji AN. Do PCSK9 inhibitors do anything more than reduce LDL cholesterol? [J]. *BMJ*, 2020, 368:m1159.
- [6] Levin AA. Treating disease at the RNA level with oligonucleotides[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1):57-70.
- [7] Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4):642-655.
- [8] Kosmas CE, DeJesus E, Morcelo R, et al. Lipid-lowering interventions targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): an emerging chapter in lipid-lowering therapy[J]. *Drugs Context*, 2017, 6:212511.
- [9] Nair JK, Willoughby JL, Chan A, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(49):16958-169561.
- [10] Fernández-Ruiz I. Twice-yearly inclisiran injections halve LDL-cholesterol levels [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(6):321.
- [11] Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: the ORION-2 pilot study [J]. *Circulation*, 2020, 141(22):1829-1831.
- [12] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):60-68.

(下转第 618 页)

- 2016,42(12):1935-1947.
- [37] Monge García M, Guijo González P, Gracia Romero M, et al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients[J]. *Intensive Care Med*, 2015,41(7):1247-1255.
- [38] Corl K, Napoli A, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients[J]. *Emerg Med Australas*, 2012,24(5):534-539.
- [39] Saugel B, Ringmaier S, Holzapfel K, et al. Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: a prospective trial[J]. *J Crit Care*, 2011,26(4):402-410.
- [40] Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill[J]. *Crit Care Med*, 2006,34(5):1402-1407.
- [41] Douglas I, Alapat P, Corl K, et al. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial[J]. *Chest*, 2020, 158(4):1431-1445.
- [42] Toppen W, Aquije Montoya E, Ong S, et al. Passive leg raise: feasibility and safety of the maneuver in patients with undifferentiated shock[J]. *J Intensive Care Med*, 2020,35(10):1123-1128.
- [43] Liu V, Morehouse J, Marelich G, et al. Multicenter implementation of a treatment bundle for patients with sepsis and intermediate lactate values[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016,193(11):1264-1270.
- [44] Leisman D, Doerfler M, Ward M, et al. Survival benefit and cost savings from compliance with a simplified 3-hour sepsis bundle in a series of prospective, multisite, observational cohorts[J]. *Crit Care Med*, 2017,45(3):395-406.
- [45] Kuttub H, Lykins J, Hughes M, et al. Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2019,47(11):1582-1590.
- [46] Khan R, Khan N, Bauer S, et al. Association between volume of fluid resuscitation and intubation in high-risk patients with sepsis, heart failure, end-stage renal disease, and cirrhosis[J]. *Chest*, 2020,157(2):286-292.
- [47] Yunus N, Bellomo R, Story D, et al. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness[J]. *Crit Care Med*, 2010,14(4):226.
- [48] Yunus N, Kim I, Bellomo R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care[J]. *Crit Care Med*, 2011,39(11):2419-2424.
- [49] Yunus N, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults[J]. *JAMA*, 2012,308(15):1566-1572.
- [50] Barea-Mendoza J, Chico-Fernández M, Montejó-González J. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20):1950-1951.
- [51] Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(5):347-355.
- [52] Chowdhury A, Cox E, Francis S, et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers[J]. *Ann Surg*, 2012,256(1):18-24.
- [53] Jansen TC, Bakker J. Pathophysiology of hyperlactatemia determines prognostic characteristics of lactate[J]. *Intensive Care Med*, 2006,32:S107.
- [54] Levy B, Desebbe O, Montemont C, et al. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states[J]. *Shock*, 2008,30(4):417-421.
- [55] Adamo L, Nassif M, Novak E, et al. Prevalence of lactic acidemia in patients with advanced heart failure and depressed cardiac output[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017,19(8):1027-1033.
- [56] Kawase T, Toyofuku M, Higashihara T, et al. Validation of lactate level as a predictor of early mortality in acute decompensated heart failure patients who entered intensive care unit[J]. *J Cardiol*, 2015,65(2):164-170.

收稿日期:2021-01-09

(上接第 592 页)

- [13] Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran, the siRNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on platelets, immune cells and immunological biomarkers: a pre-specified analysis from ORION-1[J]. *Cardiovasc Res*, 2021,117(1):284-291.
- [14] Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018,27(3):287-294.
- [15] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2017,376(15):1430-1440.
- [16] Leiter LA, Teoh H, Kallend D, et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the ORION-1 randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2019,42(1):173-176.
- [17] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(16):1507-1519.
- [18] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(16):1520-1530.
- [19] Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langsted A, et al. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018,15(5):261-272.
- [20] Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia treated with inclisiran[J]. *Am J Cardiol*, 2020,128:218-219.
- [21] Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden. CETP mice[J]. *Eur Heart J*, 2017,38(32):2499-2507.
- [22] Wang Y, Wang J, Wang S. Comparative effectiveness of inclisiran 100, 300, and 500 mg in a population with hyperlipidemia: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018,18(4):271-282.
- [23] Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Insights from ORION studies: focus on inclisiran safety[J]. *Cardiovasc Res*, 2021,117(1):24-26.
- [24] Zijlstra LE, Trompet S, Mooijart SP, et al. Renal impairment, cardiovascular disease, and the short-term efficacy and safety of PCSK9 targeted by inclisiran[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020,95(1):12-14.
- [25] Stockenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program[J]. *Future Cardiol*, 2018,14(6):433-442.

收稿日期:2021-01-17