

## 小干扰 RNA 降血脂药英克司兰研究进展

乔斌超<sup>1</sup> 贾永平<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院心内科, 山西 太原 030001)

**【摘要】** 英克司兰是一种新型的小干扰 RNA 降血脂药, 通过靶向递送至肝脏, 在肝细胞内特异性抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 的合成, 从而降低低密度脂蛋白胆固醇水平。目前美国食品药品监督管理局和国家药品监督管理局已经正式批准英克司兰上市。现从英克司兰的作用机制、临床应用有效性及安全性等方面进行综述, 以期为降脂治疗提供参考。

**【关键词】** 小干扰 RNA; 英克司兰; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 低密度脂蛋白胆固醇

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.011

## Small Interfering RNA Lipid-Lowering Drug of Inclisiran

QIAO Binchao<sup>1</sup>, JIA Yongping<sup>2</sup>

(1. *The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China*)

**【Abstract】** Inclisiran is a novel small interfering RNA lipid-lowering drug that through targeted delivery to the liver, specifically inhibits the synthesis of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in liver cells, thereby reducing low-density lipoprotein cholesterol levels. At present, the Food and Drug Administration and the National Medical Products Administration have officially approved the marketing of inclisiran. This article provides a review of the mechanism, clinical application efficacy and safety of inclisiran, in order to provide reference for lipid-lowering treatment.

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

低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高是导致动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 发病的重要危险因素, 因此在临床实践中, 降低 LDL-C 一直是降脂治疗的首要目标<sup>[1]</sup>。目前他汀类药物仍是降脂治疗的基础用药, 但部分患者接受了强化他汀类药物治疗后, LDL-C 水平仍未达标。近年来, 不断涌现出以干预前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 靶点的新型降血脂药物, 除 PCSK9 抑制剂外 [通过抑制 PCSK9 阻止低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 受体降解, 从而促进 LDL-C 的清除], 目前美国食品药品监督管理局和国家药品监督管理局已获批上市的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 降血脂药物英克司兰备受瞩目。英克司兰通过特异性抑制 PCSK9 mRNA 表达, 减少肝细胞内 PCSK9 的合成, 从而降低循环中的 LDL-C 水平<sup>[2]</sup>。现就英克司兰的作用机制、临床应用有效性及安全性等做一综述, 以期为该药的合理应

用及降脂治疗提供参考。

### 1 siRNA 概述

#### 1.1 结构及功能

siRNA 是一段由 19 ~ 29 个核苷酸组成的双链 RNA 分子, 包含过客链、引导链各 1 条, 每条链的 3' 羟基末端均存在 2 个突出的核苷酸<sup>[3]</sup>。siRNA 的作用机制是基于转录后基因沉默, 其以引导链作为模板, 通过特异性识别与引导链配对的 mRNA 并使之降解, 以此来干扰并下调特定基因的表达, 从而导致相应蛋白的合成受阻<sup>[4]</sup>。另外 siRNA 并非基因药物, 其靶向抑制作用仅发生在细胞质中, 尚不会对原有的 DNA 序列或其他基因的表达产生影响<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 化学修饰及载体递送系统

由于 siRNA 在体内稳定性差、半衰期短、细胞摄取率低、组织靶向性弱及存在潜在的免疫原性等局限性, 使其成药十分困难<sup>[6]</sup>。基于此, 使 siRNA 药物进行化学修饰及使用载体递送系统技术不断发展。化学修饰增强了 siRNA 药物对核酸外切酶和核酸内切酶的抵抗能力, 使得药物疗效极大提升。另外经化学

修饰后的 siRNA 药物能够提高组织靶向性,降低毒副作用,进一步提高了药物的安全性。有研究<sup>[7]</sup>表明,相较于初级化学修饰,高级化学修饰的 siRNA 药物在不影响 siRNA 药物有效性的基础上稳定性更好、药效更持久。

虽然化学修饰的应用使得 siRNA 药物的稳定性、递送效率有了提升,但 siRNA 药物本身分子量大,带有负电荷且具有亲水性,导致其无法穿过细胞膜,难以分布到靶组织中<sup>[8]</sup>。因此,联合使用载体递送技术可以实现 siRNA 药物精准到达靶细胞,并更容易从细胞内体中逃逸,提高生物的相容性和治疗的有效性。目前,基于病毒载体、偶联修饰、脂质纳米粒、聚合物类、外泌体等递送载体被逐渐开发并应用<sup>[9]</sup>。2018 年由美国食品药品监督管理局获批上市的全球第一个 siRNA 药物 patisiran(用于治疗遗传性甲状腺素介导的家族性淀粉样多发性神经病)就是利用脂质纳米粒递送系统,通过将 siRNA 包裹于含有膜脂的脂质双层结构内再进入细胞内,不仅减少了 siRNA 药物的降解,而且可以避免被体内免疫细胞快速清除<sup>[10]</sup>。2023 年 8 月在中国获批上市的英克司兰则是利用增强稳定化学型 N-乙酰半乳糖胺(N-acetyl galactosamine, GalNAc)共价偶联递送系统,高效精准地靶向作用于肝脏,避免了对免疫系统的刺激和细胞毒性的发生<sup>[11]</sup>。值得注意的是,随着 siRNA 药物的研发,载体递送系统不断发展,这一领域所带来的安全性问题不容忽视,仍需要大量研究去评价 siRNA 药物的有效性及安全性。

## 2 英克司兰的作用机制

英克司兰是一种超长效的 siRNA 降血脂药物,它的化学修饰主要在核糖 2 位羟基和磷酸骨架,包括 2'-脱氧、2'-氟、2'-甲氧基及双链末端的硫代修饰,其过客链 3' 端偶联三触角型 GalNAc 递送系统<sup>[12]</sup>。其中,2'-氟和 2'-甲氧基修饰是在不影响 siRNA 与 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合能力的情况下实现稳定性;硫代修饰对核酸外切酶降解提供额外的稳定性;2'-脱氧可能有助于提高 RISC 中核酸内切酶的切割效率<sup>[13]</sup>。具体作用机制为:英克司兰通过 GalNAc 递送系统与仅分布于肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体高度结合后进入肝细胞<sup>[14]</sup>;接着通过肝细胞内 RISC 作用,形成 siRNA-RISC 复合物;随之引导链被 siRNA-RISC 复合物中的核酸内切酶切割并释放出来完成 siRNA-RISC 复合物的成熟过程;最后成熟 siRNA-RISC 复合物特异性介导 PCSK9 mRNA 的降解,阻断 PCSK9 的合成,从而导致循环中 LDL-C 水平降低<sup>[15]</sup>。

此外,由于英克司兰经皮下注射进入血液循环,再经胞吞以囊泡形式进入肝细胞内体后,形成了特有的胞内缓释系统机制,使其代谢及清除均减慢,产生了较长的持续作用时间(超出基于血浆消除半衰期 9 h 的预期时间)<sup>[16]</sup>。在英克司兰 2 期临床试验 ORION-1 的研究<sup>[17-18]</sup>中发现,单次给药 300 mg 后第 30 天 LDL-C 降低了 50%,可维持至第 60~90 天;两次给药(第 1 天和第 90 天)各 300 mg 后,第 270 天 LDL-C 达到最大降幅为 53%,与单次给药后第 90 天降幅相似,且一年内的不良反应发生率与安慰剂组相似。因此目前推荐英克司兰首次及 3 个月时皮下注射各 1 次,然后维持剂量为每年 2 次皮下注射<sup>[19]</sup>。

## 3 英克司兰的临床应用效果

### 3.1 1 期临床研究

2014 年第一项针对 LDL-C > 3.0 mmol/L 且未接受降脂治疗的健康成年人的随机、单盲、安慰剂对照的 1 期临床研究<sup>[20]</sup>结果显示,在不良事件方面,英克司兰组与安慰剂组患者发生比例相似(79% vs 88%);在药代动力学方面,英克司兰分布迅速,峰值浓度和曲线下面积呈剂量相关性,相比安慰剂组,其对循环 PCSK9 和 LDL-C 水平自基线分别下降 70% 和 40%。2017 年另一项纳入 24 例 LDL-C > 2.6 mmol/L 的健康志愿者的 1 期临床研究<sup>[21]</sup>显示,单剂量皮下注射英克司兰 300 mg 后第 84 天 PCSK9 和 LDL-C 水平分别降低 74.5% 和 50.6%,可维持至第 180 天;在安全性方面,所有治疗相关不良事件的严重程度为轻中度,且没有因不良事件而停止治疗。该项研究虽然样本量较少,但结果初步证实了英克司兰临床应用的疗效和安全性,为后续 2 期、3 期临床研究提供了临床数据。

### 3.2 2 期临床研究

ORION-1 研究<sup>[17]</sup>通过多中心、双盲、安慰剂对照研究探讨英克司兰治疗心血管风险高危患者(LDL-C > 2.6 mmol/L 而无 ASCVD 与 ASCVD 或 ASCVD 高危而 LDL-C > 1.8 mmol/L)的效果和安全性。该研究共纳入 501 例患者,随机分为单次和两次(第 1 天和第 90 天)给药两种方案,每种方案各 3 种剂量(单次:200 mg、300 mg 或 500 mg、安慰剂;两次:100 mg、200 mg 或 300 mg、安慰剂)。结果显示,与安慰剂组相比,在第 180 天时两组 LDL-C 降幅分别为 27.9%~41.9% 和 35.5%~52.6%;在第 240 天时含有英克司兰方案组的 PCSK9 和 LDL-C 水平均显著低于基线水平;其中两次给药中使 LDL-C 水平达最大降幅的剂量为 300 mg;而在严重不良事件方面,英克司兰组与安慰剂组患者发生率相似(8% vs 11%)。ORION-3 研究<sup>[22]</sup>则是一

项基于 ORION-1 研究为期 4 年的开放标签扩展研究。该研究结果显示,英克司兰组患者在第 210 天时 LDL-C 水平自基线下降 47.5%,随访 4 年的 PCSK9 和 LDL-C 平均降幅为 62.2%~77.8% 和 44.2%。以上结果表明,英克司兰对降低心血管高风险患者的 PCSK9 和 LDL-C 水平整体疗效持久且稳定。

### 3.3 3 期临床研究

ORION-9 研究<sup>[23]</sup>纳入 482 例杂合子型家族性高胆固醇血症患者,基线 LDL-C 为 3.98 mmol/L,分别于第 1、90、270 和 450 天皮下注射英克司兰 300 mg 或安慰剂对照。结果显示,相较于安慰剂组,英克司兰组可使第 510 天 LDL-C 水平降低 47.9%,第 90~540 天降低 44.3%;两组的不良事件和严重不良事件发生率相似。ORION-10 和 ORION-11 研究<sup>[24]</sup>则是分别纳入 1 561 例 ASCVD 患者和 1 617 例 ASCVD 或 ASCVD 高危患者,基线 LDL-C 均值分别为 2.71 mmol/L 和 2.73 mmol/L,1:1 随机分为英克司兰组(英克司兰联合最大耐受剂量他汀类药物)或安慰剂对照组(安慰剂联合最大耐受剂量他汀类药物),并于第 1 天、第 90 天和此后每 6 个月皮下注射英克司兰 300 mg。研究 540 d 的结果显示,在第 510 天,英克司兰可使这两项研究中的 LDL-C 水平分别降低 52.3% 和 49.9%,相应的时间调整后降幅分别为 53.8% 和 49.2%;两项研究中两组不良事件的发生率基本相似。以上 3 项研究结果表明,在治疗 18 个月的过程中,英克司兰能够持续稳定地将 LDL-C 水平降低 50% 以上,再次验证了英克司兰的给药频次。

基于以上 3 项英克司兰全球 3 期临床研究进行汇总分析显示,在有效性方面,每 6 个月皮下注射 1 次英克司兰可使 LDL-C 水平显著降低且长期维持降幅约 50%。在安全性方面,虽然英克司兰组患者发生注射部位不良反应较安慰剂组更多(5.0% vs 0.7%),但一般程度较轻,无严重或持续不良反应,且肝肾功能、肌酸激酶和血小板计数在两组之间无明显差异<sup>[25]</sup>。随后进行的预先设定的心血管事件探索性终点分析<sup>[26]</sup>显示,与安慰剂相比,在背景降血脂治疗的基础上使用英克司兰可使主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)减少 25%,并有利于降低致死性和非致死性心肌梗死或卒中风险。值得注意的是,MACE 的确定是基于研究者的不良事件报告,并非由专家小组盲法判定,英克司兰的这些获益应被视为假设生成,不能作为对心血管疾病益处的可靠评估。目前更大样本的硬终点心血管结局试验 ORION-4 研究和 VICTORION-2 研究正在进行,每一项都将纳入约 15 000 例 ASCVD 和 LDL-C 升高患者,中

位随访时间约 5 年,累计 1 600~1 700 例盲判事件,期待研究结果可以为英克司兰降低心血管终点事件风险提供循证支持。

2023 年欧洲心脏病学会大会上公布的 ORION-8 研究<sup>[27]</sup>为一项延长自 ORION-9、ORION-10、ORION-11 和 ORION-3 的开放标签扩展研究,旨在评估长期应用英克司兰的疗效和安全耐受性。共纳入全球多中心 3 274 例 ASCVD 或 ASCVD 高危且 LDL-C 水平升高患者(其中 2 446 例完成研究),在第 1 天、第 90 天和之后每 6 个月接受英克司兰皮下注射。结果显示,部分患者接受英克司兰治疗最长超过 6 年,约 80% 患者 LDL-C 达标,LDL-C 水平自基线下降约 50%,证实了英克司兰长期临床应用的有效性和安全性。另一项纳入 7 项临床研究(ORION-1、ORION-3、ORION-5、ORION-8、ORION-9、ORION-10 和 ORION-11),包括 3 576 例接受英克司兰治疗和 1 968 例接受安慰剂治疗的患者的临床数据汇总分析<sup>[28]</sup>显示,与安慰剂组相比,英克司兰组肝脏、肌肉和肾脏事件,新发糖尿病相关事件以及肌酸激酶或肌酐升高的发生率相似,两组之间没有差异;但英克司兰组发生 MACE 的数量较少,再次证明英克司兰应用的总体安全性和耐受性良好。

另外,以往英克司兰的研究主要集中在欧美人群,在亚洲人群中的应用疗效如何无从得知。2023 年公布的 ORION-18 研究<sup>[29-30]</sup>是一项评估英克司兰在亚洲人群中疗效与安全性的随机、安慰剂对照、平行分组、双盲 3 期临床研究。共纳入 345 例 ASCVD 或 ASCVD 高危患者,其中 232 例来自中国大陆人群,按 1:1 随机分组后分别于第 1、90 和 270 天接受英克司兰或安慰剂治疗,研究时长 330 d。结果显示,经安慰剂校正后英克司兰组 LDL-C 水平较基线下降 57.2%,71.7% 的患者实现 LDL-C 降低 50% 以上,69.7% 的患者实现 LDL-C 达标。在整个研究期间,英克司兰可显著降低总胆固醇水平为 33.0%、载脂蛋白 B 水平为 42.3% 和非高密度脂蛋白胆固醇水平为 47.4%,同时使高密度脂蛋白胆固醇水平上升 9.1%。在安全性方面,两组不良反应发生率相似(73.5% vs 66.7%),且大多数不良反应为轻中度,严重不良反应发生率分别为 4.7% 和 2.3%。两组与药物相关的不良反应发生率分别为 11.8% 和 10.3%,其中英克司兰组最常见的药物相关不良反应为注射部位疼痛、肝功能异常和体重增加,三者发生率均为 1.2%;进一步的亚组分析结果显示英克司兰可使中国大陆患者 LDL-C 水平较基线下降为 61%。该研究结果显示出英克司兰疗效持久且总体安全性良好,不仅为英克司兰在亚洲人群中

的应用提供了临床证据,而且提示在中国患者中英克司兰的疗效与全球结果相似,甚至有更优趋势,今后仍需更多研究进一步验证和观察。

#### 4 总结与展望

降 LDL-C 疗法可以显著降低 ASCVD 风险。他汀类药物是目前降脂治疗的首要选择,然而部分患者即使接受该药最大耐受剂量,LDL-C 仍无法达标。因此,联合使用降血脂药物治疗是血脂管理的必然趋势。虽然 PCSK9 抑制剂的出现弥补了他汀类药物治疗血脂异常方面的缺陷和不足,但两周一次的给药频率仍然面临长期依从性的挑战。英克司兰作为全球首个 siRNA 降血脂药物,通过靶向干扰 PCSK9 mRNA 表达,从而降低 LDL-C 水平,其长期有效性及安全性已在 3 期研究及 3 期扩展研究中得到证实。另外因其独特的一年两针给药方案,不仅大大提高了患者的依从性,还有望改变 ASCVD 患者的长期血脂管理策略。目前,英克司兰已在全球多个国家和地区获批,随着 2023 年 8 月在中国正式获批上市以及上市后真实世界研究逐步开展,在提供更加全面真实的循证证据和临床实践的同时,期待可以为更多患者带来高效、安全及创新的降脂疗法。

#### 参考文献

- [1] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [2] Wołowicz Ł, Osiak J, Wołowicz A, et al. Inclisiran-safety and effectiveness of small interfering RNA in inhibition of PCSK9[J]. *Pharmaceutics*,2023,15(2):323.
- [3] Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: state-of-the-art and future perspectives[J]. *BioDrugs*,2022,36(5):549-571.
- [4] Zhang MM, Bahal R, Rasmussen TP, et al. The growth of siRNA-based therapeutics: updated clinical studies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 189:114432.
- [5] Crooke ST, Witzum JL, Bennett CF, et al. RNA-targeted therapeutics[J]. *Cell Metab*,2018,27(4):714-739.
- [6] Traber GM, Yu AM. RNAi-based therapeutics and novel RNA bioengineering technologies[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2023,384(1):133-154.
- [7] Weng Y, Xiao H, Zhang J, et al. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution[J]. *Biotechnol Adv*,2019,37(5):801-825.
- [8] Chernikov IV, Ponomareva UA, Chernolovskaya EL. Structural modifications of siRNA improve its performance in vivo[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(2):956.
- [9] Abosalha AK, Ahmad W, Boyajian J, et al. A comprehensive update of siRNA delivery design strategies for targeted and effective gene silencing in gene therapy and other applications[J]. *Expert Opin Drug Discov*,2023,18(2):149-161.
- [10] Akinc A, Maier MA, Manoharan M, et al. The Onpattro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs [J]. *Nat Nanotechnol*,2019,14(12):1084-1087.
- [11] Wilkinson MJ, Bajaj A, Brousseau ME, et al. Harnessing RNA interference for cholesterol lowering: the bench-to-bedside story of inclisiran[J]. *J Am Heart Assoc*,2024,13(6):e032031.
- [12] Carugo S, Sirtori CR, Gelpi G, et al. Updates in small interfering RNA for the treatment of dyslipidemias[J]. *Curr Atheroscler Rep*,2023,25(11):805-817.
- [13] Ranasinghe P, Addison ML, Dear JW, et al. Small interfering RNA: discovery, pharmacology and clinical development—An introductory review [J]. *Br J Pharmacol*,2023,180(21):2697-2720.
- [14] German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9[J]. *BioDrugs*,2020,34(1):1-9.
- [15] Tromp TR, Stroes ESG, Hovingh GK. Gene-based therapy in lipid management: the winding road from promise to practice [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020,29(5):483-493.
- [16] McDougall R, Ramsden D, Agarwal S, et al. The nonclinical disposition and pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of *N*-acetylgalactosamine-conjugated small interfering RNA are highly predictable and build confidence in translation to human[J]. *Drug Metab Dispos*,2022,50(6):781-797.
- [17] 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.
- [18] Ray KK, Stoeckenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*,2019,4(11):1067-1075.
- [19] 国家老年医学中心,中国医药教育协会老年药专业专业委员会,中国药学会医院药专业专业委员会,等. 小干扰 RNA 降脂药物药学专家共识[J]. *中国医院药学杂志*,2024,44(1):9-17.
- [20] 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.
- [21] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. *N Engl J Med*,2017,376(1):41-51.
- [22] Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*,2023,11(2):109-119.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*,2021,77(9):1182-1193.
- [26] Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials [J]. *Eur Heart J*,2023,44(2):129-138.
- [27] Wright RS, Raal FJ, Koenig W, et al. ORION-8: long-term efficacy and safety of twice-yearly inclisiran in high cardiovascular risk patients [C]. Amsterdam: European Society of Cardiology (ESC), 2023.
- [28] Wright RS, Koenig W, Landmesser U, et al. Safety and tolerability of inclisiran for treatment of hypercholesterolemia in 7 clinical trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023,82(24):2251-2261.
- [29] Huo Y, Lesogor A, Lee CW, et al. Efficacy and safety of inclisiran in Asian patients: results from ORION-18 [J]. *JACC Asia*,2023,4(2):123-134.
- [30] 霍勇,李勇,韩雅君,等. 英克司兰钠注射液在中国大陆 ASCVD 或 ASCVD 高危受试者中的有效性和安全性: ORION-18 研究亚组分析 [C]. 北京:第 34 届长城心脏病学大会,2023.

收稿日期:2024-01-01