

干扰小 RNA 抗高血压药 Zilebesiran 的研究进展

关芳 康雅隆 谭娟娟 齐鸿飞 秦堰 王若楠 王海芳

(陕西中医药大学 陕西省及咸阳市中西医结合心血管病防治重点实验室, 陕西 咸阳 712000)

【摘要】 高血压是心脑血管疾病的重要危险因素之一。目前中国的高血压发病率高,但知晓率、诊断率、治疗率相对较低。高血压发病机制复杂,尚不完全清楚,且具有较大的个体差异性。西医治疗以口服抗高血压药为主要手段,用药间隔时间短、患者依从性差,部分患者联合用药后血压控制仍欠佳。zilebesiran 是一类新型、尚处于临床研究阶段的干扰小 RNA 抗高血压药,能够特异性阻断肝脏血管紧张素原信使 RNA 的表达,从而减少肝脏血管紧张素原的合成,实现降压目的。该药物的作用靶点较传统抗高血压药更为上游,效果更为全面、强效,且半衰期长,用药频次明显减低,当前研究结果提示其短期应用具有良好的耐受性及安全性。现旨在介绍 zilebesiran 的作用机制和临床试验的初步结果,包括疗效及安全性,以期提高国内相关领域研究人员对该药的全面深入认识。

【关键词】 Zilebesiran; 高血压; 干扰小 RNA; 血管紧张素原

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.010

Small Interfering RNA Antihypertensive Drug Zilebesiran

GUAN Fang, KANG Yalong, TAN Juanjuan, QI Hongfei, QIN Man, WANG Ruonan, WANG Haifang

(*Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Province and Xianyang Key Laboratory of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases, Xianyang 712000, Shaanxi, China*)

【Abstract】 Hypertension is one of the important risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases. At present, the incidence rate of hypertension in China is high, while the awareness rate, diagnosis rate and treatment rate are relatively low. The pathogenesis of hypertension is complex, not fully understood, and has significant individual differences. Oral antihypertensive drugs are the main treatment method in Western medicine, with short medication intervals and poor compliance. Blood pressure control is still not enough in some patients after combination therapy. Zilebesiran is a new type of small interfering RNA antihypertensive drug that is still in the clinical research stage. It is proposed to specifically prevent the gene expression of liver angiotensinogen messenger RNA, thereby reducing the synthesis of angiotensinogen and achieving antihypertensive goals. The drug acts at a upstream site of traditional antihypertensive drugs, with a more comprehensive and potent effect, long half-life, and significantly reduced frequency of dosing. Current research findings suggest that its short-term use has good tolerability and safety. The aim is to introduce the mechanism of action and the preliminary results of clinical trials of zilebesiran, including its efficacy and safety, in order to enhance the comprehensive understanding of this drug among researchers in relevant fields in China.

【Keywords】 Zilebesiran; Hypertension; Small interfering RNA; Angiotensinogen

原发性高血压是心脑血管疾病最重要的危险因素,近年来中国高血压的患病率呈持续升高和年轻化趋势。尽管其知晓率、治疗率和控制率都有显著提高,但总体仍处于较低水平^[1]。目前临床常用抗高血压药包括利尿剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)等。尽管药物选

择众多,但传统抗高血压药服药间隔短、患者依从性差,部分患者联合用药后血压控制仍欠佳。并且随着人口老龄化加剧、生活习惯和饮食结构改变等,高血压患病人数不断增加,群体逐渐扩大,抗高血压药需求越来越大,因此研发新型抗高血压药具有重要的临床意义。zilebesiran 是目前尚处于研究阶段的首个用于降压的干扰小 RNA (small interfering RNA, siRNA) 药物,通过核糖核酸干扰机制阻断高血压发病机制中

基金项目: 陕西省感染与免疫疾病重点实验室开放课题(2022-ZD-3); 陕西省教育厅科研计划重点实验室项目(22JS006); 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划一般项目(2023-JC-QN-0853); 咸阳市中西医结合防治炎症性疾病研究科技创新团队(L2022CXNLT003)

通信作者: 王海芳, E-mail: wanghaifang03@126.com

较为上游的血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)信使 RNA(messenger RNA, mRNA)表达,从根本上抑制 AGT 蛋白质的合成^[2]。本文旨在介绍 zilebesiran 的最新临床前和临床试验进展,以期加深国内研究者对该药的全面认识。

1 基本信息

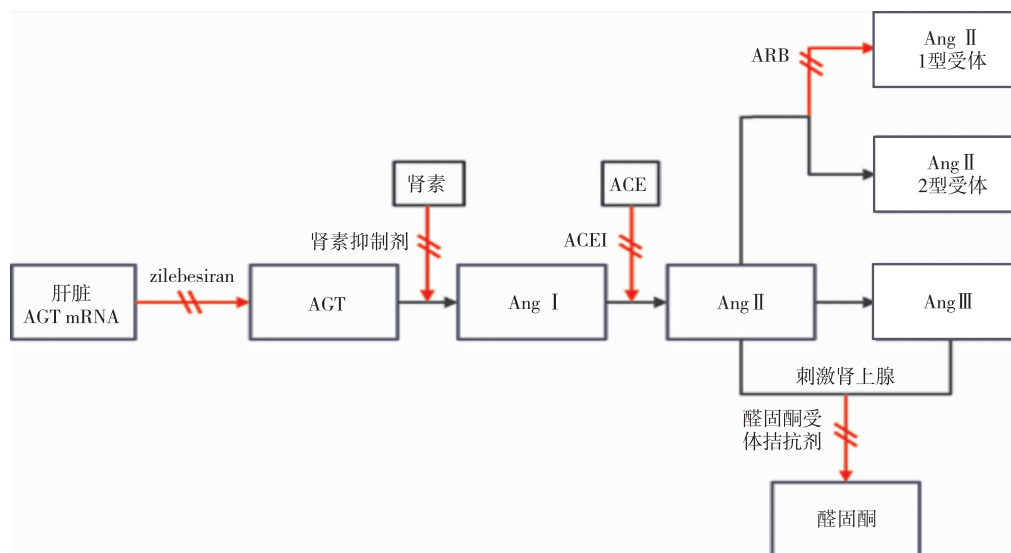
1.1 高血压的发生机制

目前基础和临床研究均表明,原发性高血压主要是遗传和环境因素复杂作用的结果,如基因遗传、高钠低钾饮食、精神应激等^[3]。该病为非同质性疾病,每位患者的病因、发病机制不尽相同,而且在疾病发生发展过程中,不同阶段的始动、维持和加速机制也存在差异。因此,原发性高血压是一种多因素、多环节、多阶段的疾病,个体间存在显著的差异性。

动脉血压的短期调节主要通过神经调节,如心血管反射调节心肌收缩能力和血管外周阻力;长期调节则是通过肾调节细胞外液量来实现,构成肾-体液控制

系统,是血压长期调控的主角。该系统活动受多种因素的影响,其中较为主要的是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)、血管升压素、心房利尿钠肽。当血压升高时,血管升压素释放减少、心房利尿钠肽分泌增多、RAAS 及交感神经系统活动受抑制,从而使循环血量和血压恢复至正常水平^[4]。

RAAS 是调节血压的核心机制之一,流程如下(见图 1)。肝脏产生的 AGT 在肾脏分泌的肾素作用下分解为血管紧张素(angiotensin, Ang) I,并由肺部血管紧张素转换酶降解为具有强大缩血管效应的 Ang II,发挥升高、维持和调节人体血压等作用,是 RAAS 的主要效应物质,也是高血压发病的中心环节。Ang II 和 Ang III 刺激肾上腺生成具有保钠保水排钾作用的醛固酮^[5-6]。传统 RAAS 药物正是通过调控该通路而起效,包括肾素抑制剂、ACEI、ARB 和醛固酮受体拮抗剂。



注:Ang,血管紧张素;ACE,血管紧张素转换酶。

图 1 RAAS 的调节通路及抗高血压药的作用位点

1.2 zilebesiran 的作用机制

AGT 是目前已知的全部 Ang 唯一的前体物质,故抑制 AGT 的生成将从根本上阻断 RAAS 的生理学效应,对血压及其效应器官产生重要影响。zilebesiran 是由 siRNA 与 N-乙酰半乳糖胺载体组合而成,后者与肝脏特异性表达的肝细胞去唾液酸糖蛋白受体亲和力高,故靶向于肝细胞。进入肝细胞后,与细胞质中的 RNA 诱导沉默复合物结合,切割引导链的互补靶基因 AGT mRNA,从而使其沉默,特异性降低肝脏 AGT mRNA 水平,减少肝脏 AGT 的合成^[7-9],而对肝外 AGT mRNA 不产生影响^[10]。

zilebesiran 通过核酸化学修饰、靶向递送系统、胞

内缓释系统等增加其稳定性、减少核酸酶的降解作用、延缓药物释放,并且由于药物在肝细胞内代谢和清除较为缓慢,故药效更为持久^[11-13],临床研究中 zilebesiran 的用药频率为 3 个月或 6 个月 1 次。由于 siRNA 类药物胃肠道可利用性差,故采用皮下注射,且室温下稳定,无需冷藏。

2 zilebesiran 的临床研究

2.1 I 期临床试验

I 期临床试验分为 4 组,评估了不同条件下 zilebesiran 的安全性、疗效、药代动力学和药效学特征。安全性评估包括不良事件监测、实验室评估和生命体征监测,药效学评估包括测定血清 AGT 及血浆 RAAS

代谢物水平。

A 组评估单次皮下注射不同剂量 zilebesiran 对血压的影响。84 例高血压患者按 2 : 1 随机分配,给予 zilebesiran(10、25、50、100、200、400 或 800 mg)或安慰剂,随访 24 周^[2,7,14-15]。观察到 zilebesiran 的剂量与血压、AGT 水平呈负相关。第 3 周 AGT 下降达到峰值,第 8 周降压效果达到峰值。100 ~ 800 mg 组血清 AGT 平均下降超过 90%,100 ~ 400 mg 组作用持续到第 12 周,而 800 mg 组持续到第 24 周。zilebesiran 提高血浆肾素水平、降低 Ang II 和醛固酮水平。

B 组选取 12 例患者评估在低盐或高盐饮食条件下该药对血压的影响。给药前,钠摄入量限制在 0.23 g/d,持续 1 周,监测 24 h 平均收缩压和舒张压的变化分别为下降(9.1 ± 4.5) mmHg(1 mmHg = 0.133 3 kPa)和下降(2.4 ± 3.1) mmHg。随后接受 5.75 g/d 的高盐饮食,持续 1 周,血压恢复到基线水平。再按 2 : 1 随机分配,8 例接受 zilebesiran 800 mg,4 例给予安慰剂,用药期间再次进行上述低盐-高盐饮食方案。低盐饮食暴露后,治疗组收缩压和舒张压分别下降(18.8 ± 4.3) mmHg 和(8.4 ± 2.5) mmHg,明显

超过了单纯低盐饮食后的血压下降程度。当重新引入高盐饮食后,所有参与者的血压都恢复到基线水平,这与临床前研究一致^[16],提示 NaCl 或许可作为 zilebesiran 拮抗剂。

D 组评估连续剂量 zilebesiran 在 II、III 度肥胖患者中的效果^[17]。12 例患者按 2 : 1 随机分配,接受 zilebesiran(800 mg 皮下注射,第 1 天、第 85 天)或厄贝沙坦(150 mg 口服,1 次/d)。zilebesiran 首次给药后,AGT 在第 2 周下降 96%,第 4 周下降 99%,并在第 2 次给药后作用持续到第 24 周,与单剂量注射该药且体重指数(body mass index, BMI) ≤ 35 kg/m² 的患者减少程度相同。两次给药后的血浆药物浓度相似。

E 组评估 zilebesiran 联合厄贝沙坦对患者的影响。16 例参与者均给予 800 mg zilebesiran,第 6 周仍有 10 例收缩压 ≥ 120 mmHg,加用厄贝沙坦(300 mg, 1 次/d)持续 2 周。结果显示,两组患者血清 AGT 均明显下降,联合厄贝沙坦治疗组的血压进一步下降。然而,A 组结果表明,zilebesiran 在第 8 周达到降压峰值,而 E 组在第 6 周加用厄贝沙坦,因此可能高估了附加药物的降压作用。各组总结见表 1。

表 1 zilebesiran 的 I 期临床试验

试验	研究内容	受试者	试验设计	样本量/ 例	试验结果	不良反应
A 组	单次不同剂量 zilebesiran 的安全性和疗效	18 ~ 65 岁,24 h 平均收缩压 > 130 mmHg 且 ≤ 165 mmHg	单次皮下注射 zilebesiran(10、25、50、100、200、400 或 800 mg)或安慰剂	84	(1) zilebesiran 剂量与血压、AGT 水平呈负相关,与 AGT 下降持续时间呈正相关 (2) 第 3 周 AGT 下降达到峰值,第 8 周降压效果达到峰值	头痛、注射部位反应和上呼吸道感染
B 组	盐摄入量对 zilebesiran 作用的影响	18 ~ 65 岁,35 kg/m ² < BMI ≤ 50 kg/m ² ,24 h 平均收缩压 > 130 mmHg 且 ≤ 165 mmHg	先后进行低盐-高盐饮食,随后给予 zilebesiran 800 mg 或安慰剂,并再次采用上述控盐方案	12	(1) 给药前,低盐饮食后血压降低,高盐饮食后血压恢复至基线水平 (2) 给药后,低盐饮食后血压比单独采用低盐饮食下降更多,高盐饮食后,血压恢复至基线水平	头痛
D 组	连续剂量 zilebesiran 在肥胖患者中的安全性和疗效	18 ~ 65 岁,24 h 平均收缩压 > 135 mmHg 且 ≤ 165 mmHg	给予 zilebesiran(800 mg,第 1 天、第 85 天)或厄贝沙坦(150 mg, 1 次/d)	12	(1) 首次给药后,AGT 在第 2 周下降 96%,第 4 周下降 99%,并在第 2 次给药后作用持续到第 24 周,与 BMI ≤ 35 kg/m ² 的患者减少程度相同 (2) 两次给药后的血浆药物浓度相似	同 A、B 组
E 组	zilebesiran 联合厄贝沙坦的安全性和疗效	18 ~ 65 岁,24 h 平均收缩压 > 135 mmHg 且 ≤ 165 mmHg	给予 zilebesiran 800 mg,第 6 周收缩压 ≥ 120 mmHg 者加用厄贝沙坦(300 mg, 1 次/d)	16	两组 AGT 水平均明显下降,加用厄贝沙坦组的血压进一步下降	

注:受试者血压要求均为未经治疗或抗高血压药洗脱测量的血压。

2.2 II 期临床试验

II 期临床试验分为 3 部分,KARDIA-1 评估不同给药方案的影响,KARDIA-2 评估 zilebesiran 联合其他药物的疗效和安全性(试验分组设计见图 2)。KARDIA-3 将进一步评估 zilebesiran 在 2 ~ 4 种抗高血

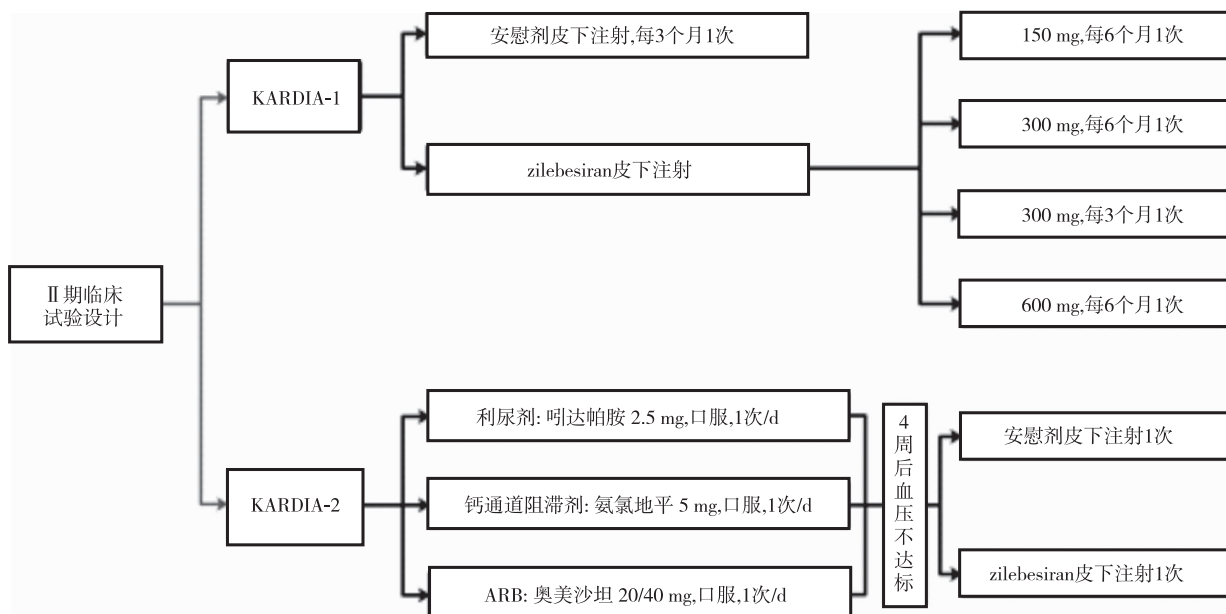
压药治疗后血压控制仍欠佳,且合并心血管高危因素或进展性慢性肾脏病的高血压患者中的安全性和有效性,目前已经启动。

2.2.1 KARDIA-1 试验

KARDIA-1 试验的研究对象为 18 ~ 75 岁,日间平

均收缩压 ≥ 135 mmHg 且 ≤ 160 mmHg。参与者按 1 : 1 : 1 : 1 随机分为 zilebesiran 组 (150/300/600 mg, 每 6 个月 1 次, 或 300 mg, 每 3 个月 1 次) 或安慰剂组

(每 3 个月 1 次), 持续 6 个月。终点事件是 24 小时平均收缩压和血清 AGT 的变化、不良事件的发生频率^[18-20]。



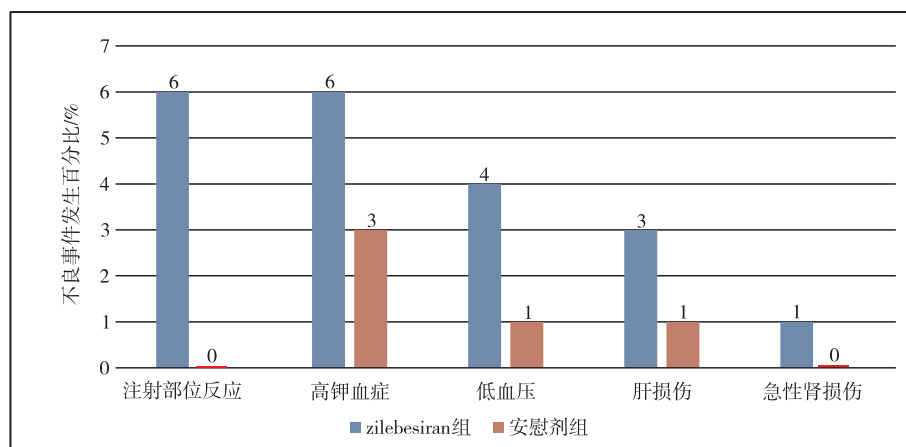
注: ARB 选用奥美沙坦 20 mg 或 40 mg, 当肌酐清除率 ≤ 60 mL/min 时, 剂量为 20 mg。

图 2 zilebesiran II 期临床试验设计

该试验完整分析了 377 例患者, 结果显示与安慰剂组相比, zilebesiran 组收缩压显著降低, 24 h 平均动态血压、日间和夜间收缩压持续降低, 并维持至第 6 个月。第 6 个月时仍观察到 AGT 较基线水平下降 88% 以上。组间的血清肌酐、肾小球滤过率和血糖的变化相似。

与安慰剂组相比, zilebesiran 组药物不良事件更常

见(见图 3)。包括注射部位反应、高钾血症, 多为轻中度, 无需治疗或停药。其中 zilebesiran 组 4 例患者因直立性低血压、血压升高和注射部位反应而中止研究。此外, 还报告了低血压、肝损伤、急性肾损伤等临床关注的不良事件(可能与药物相关), 同时有 1 例心跳呼吸骤停致死病例, 但被视为与研究药物无关。



注: 其中注射部位反应、部分高钾血症 (zilebesiran 组 5%, 安慰剂组 1%) 归为与药物相关的不良事件, 其余高钾血症、低血压、肝损伤、急性肾损伤归为临床关注的不良事件(可能与药物相关)。

图 3 KARDIA-1 试验不良反应

2.2.2 KARDIA-2 试验

KARDIA-2 试验的结果于 2024 年 4 月 7 日在美国心脏病学会年度科学会议上公布, 该试验评估了 zilebesiran 作为附加治疗的效果。受试者为 18~75 岁未经治疗收缩

压 $\geq 155 \sim 180$ mmHg 或使用 1~2 种抗高血压药后收缩压 $\geq 145 \sim 180$ mmHg 的患者, 共 1 500 例按 4 : 7 : 10 比例使用利尿剂(呋达帕胺 2.5 mg)、钙通道阻滞剂(氨氯地平 5 mg)或 ARB(奥美沙坦 20/40 mg)。4 周后有 672 例

患者收缩压 $\geq 130 \sim 160$ mmHg, 每组患者再分别以 1 : 1 比例随机分为两组, 给予单次 zilebesiran 600 mg 或安慰剂。与 KARDIA-1 研究的终点相似^[21]。

结果显示, 三种药物联合 zilebesiran 均可进一步降低血压, 收缩压降低幅度呋达帕胺组 > 氨氯地平组 > 奥

美沙坦组。联合用药后低血压、高钾血症及估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降 $\geq 30\%$ 的患者比例稍高(见图 4), 多为轻中度, 无需处理, 未发生导致试验终止的不良事件或死亡。II 期临床研究总结见表 2。

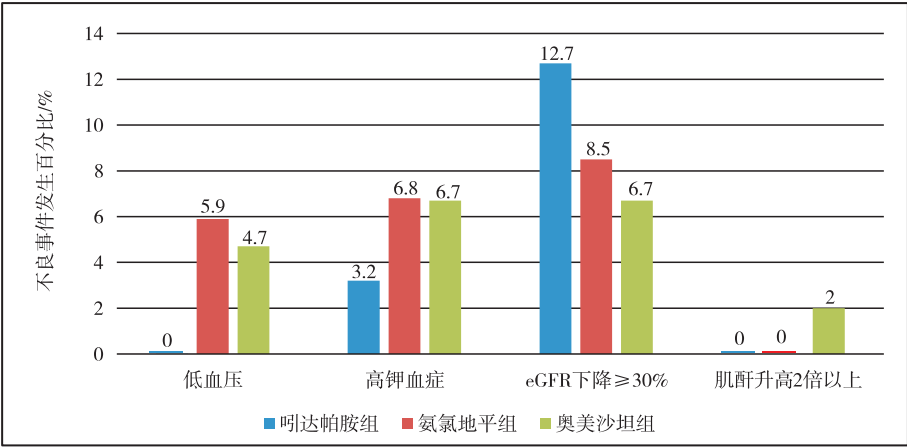


图 4 KARDIA-2 试验 zilebesiran 组不良反应

表 2 zilebesiran 的 II 期临床研究

试验	研究内容	受试者	试验设计	样本量/例	试验结果	不良反应
KARDIA-1	zilebesiran 不同给药方案的疗效和安全性	18 ~ 75 岁, 日间平均收缩压 ≥ 135 mmHg 且 ≤ 160 mmHg	分为 zilebesiran 组 (150/300/600 mg, 每 6 个月 1 次, 或 300 mg, 每 3 个月 1 次), 或安慰剂组 (每 3 个月 1 次), 持续 6 个月	377	(1) zilebesiran 组收缩压、24 h 平均动态血压、AGT 水平均显著降低, 且持续至第 6 个月 (2) 组间的血清肌酐、肾小球滤过率和血糖变化相似	注射部位反应、高钾血症、低血压
KARDIA-2	zilebesiran 联合其他药物的疗效和安全性	18 ~ 75 岁, 未经治疗收缩压 $\geq 155 \sim 180$ mmHg 或使用 1 ~ 2 种抗高血压药后收缩压 $\geq 145 \sim 180$ mmHg	使用呋达帕胺、氨氯地平、奥美沙坦, 4 周后收缩压 $\geq 130 \sim 160$ mmHg 者, 再加用单次 zilebesiran 600 mg 或安慰剂	1 500	(1) 联合用药均可进一步降低血压 (2) 收缩压降低幅度: 呋达帕胺组 > 氨氯地平组 > 奥美沙坦组	联合用药后低血压、高钾血症及 eGFR 下降 $\geq 30\%$ 的患者比例稍高

3 思考与小结

作为全球首个 siRNA 类抗高血压药, zilebesiran 的优势在于从源头上高效地抑制了目前公认是高血压致病机制中较为上游的一个节点 AGT, 导致其合成持续减少。当前临床试验结果提示该药单用或联合用药在降低血压方面效果显著, 且具有良好的耐受性和安全性。该药采用皮下注射的方式, 较口服用药减少了胃肠道不良反应, 但增加了注射部位反应。其活性周期为半年, 给药间隔更长, 用于临床后可能会有利于提高患者依从性。但总体来看, 试验的时间仍较短, 其长期疗效及安全性尚不清楚。

值得注意的是, zilebesiran 在发挥降压作用的同时也抑制了 RAAS 的正常功能, 并且其基因沉默的作用

强大而难被迅速逆转^[16], 理论上讲可能较 ACEI、ARB 类药物的不良反应更多。因此, 应充分考虑患者在用药期间发生缺血性事件如心肌梗死、低血容量性休克等机体需要激活 RAAS 系统的可能性, 事先做好解救准备。此外, 尽管 zilebesiran 通过阻断 RAAS 的上游节点而发挥较好的降压作用, 但不可否认的是导致高血压的根源仍持续存在, 需进一步追寻。

近年来, siRNA 药物成为生物医学研究和制药行业的热点, 此类药物特异性降低特定基因的表达, 从而阻止相应的效应蛋白质生成, 故疗效更显著。然而, 也要认识到 siRNA 的作用是暂时的, 一旦停止给药, 基因的表达通常会恢复正常, 故根本上属于控制性的对症治疗。由于基因改变的影响是缓慢而持久

的,因此,对 siRNA 药物的长期安全性,包括其是否可能引起基因突变,都需要进一步的研究和临床观察来确定。此外,设计和使用 siRNA 药物时,需要考虑其特异性和选择性,以确保不对任何非目标基因产生影响,减少脱靶效应。

参 考 文 献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,中国高血压联盟,中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会,等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文),2024,32(7):603-700.
- [2] Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension[J]. *N Engl J Med*,2023,389(3):228-238.
- [3] 葛俊波,王辰,王建安,等. 内科学:第 10 版[M]. 北京:人民卫生出版社,2024.
- [4] 罗自强,管又飞,武宇明,等. 生理学:第 10 版[M]. 北京:人民卫生出版社,2024.
- [5] 杨永鑫,任明. 血压变异性及昼夜节律与肾素-血管紧张素-醛固酮系统[J]. 中国临床研究,2014,27(12):1553-1555.
- [6] Khan RS, Frishman WH. Zilebesiran; a promising antihypertensive therapy inhibiting angiotensinogen synthesis[J]. *Cardiol Rev*,2024 Feb 22. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000645.
- [7] Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Novel pharmacological approaches in the treatment of hypertension: a focus on RNA-based therapeutics [J]. *Hypertension*,2023,80(11):2243-2254.
- [8] Ranasinghe P, Addison ML, Webb DJ. Small interfering RNA therapeutics in hypertension;a viewpoint on vasopressor and vasopressor-sparing strategies for counteracting blood pressure lowering by angiotensinogen-targeting small interfering RNA[J]. *J Am Heart Assoc*,2022,11(20):e027694.
- [9] 张新军. 生物医药治疗高血压的时代曙光初露——评 zilebesiran 临床研究[J]. 中华高血压杂志(中英文),2024,32(2):101-103.
- [10] Liuzzo G, Volpe M. Silencing liver angiotensinogen synthesis as a novel approach to hypertension management:promises and challenges[J]. *Eur Heart J*,2023,44(40):4217-4219.
- [11] Traber GM, Yu AM. RNAi-based therapeutics and novel RNA bioengineering technologies[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2023,384(1):133-154.
- [12] 李琛,司笑,李金波,等. 小干扰 RNA 药物的化学修饰及递送系统[J]. 化学学报,2023,81(9):1240-1254.
- [13] Braunwald E. Short interfering RNA; a rapidly developing drug class[J]. *Eur Heart J*,2022,43(46):4772-4774.
- [14] Al MA. Hypertension cure research progress: the use of zilebesiran in hypertension[J]. *J Med Clin Studies*,2023,6(3):194.
- [15] Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Emerging insights and future prospects for therapeutic application of siRNA targeting angiotensinogen in hypertension[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*,2023,16(11):1025-1033.
- [16] Uijl E, Ye D, Ren L, et al. Conventional vasopressor and vasopressor-sparing strategies to counteract the blood pressure-lowering effect of small interfering RNA targeting angiotensinogen[J]. *J Am Heart Assoc*,2022,11(15):e026426.
- [17] Taubel J, Desai AS, Lasko M, et al. Safety and tolerability of zilebesiran, an RNA interference therapeutic targeting hepatic angiotensinogen synthesis, in obese patients with hypertension [C]. America: American Heart Association Hypertension Scientific Sessions,2023.
- [18] Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension;the KARDIA-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024,331(9):740-749.
- [19] Bakris G, Saxena M, Gupta A, et al. Sustained blood pressure reduction with the RNA Interference therapeutic zilebesiran; primary results from KARDIA-1, a phase 2 study in patients with hypertension [C]. America: American Heart Association Scientific Sessions,2023.
- [20] Surma S, Oparil S. Zilebesiran – The first siRNA-based drug in hypertension: why is it needed, and will it change the treatment approach of hypertension? [J]. *Arterial Hypertension*,2024,28:1-11.
- [21] Bakris GL, Desai AS, Aswad A, et al. Zilebesiran in combination with a standard-of-care antihypertensive in patients with inadequately controlled hypertension;primary results from the phase 2 KARDIA-2 study[C]. America: The 2024 American College of Cardiology Annual Scientific Session,2024.

收稿日期:2024-06-16