

• 综述 •

生物靶向治疗高血压的研究进展*

秦萍¹ 廖玉华¹ 邱志华¹

[摘要] 针对高血压这一主要心血管病危险因素进行有效防治,可以降低心血管病死亡风险。然而,中国高血压的知晓率、治疗率和控制率均处于较低水平,尤其是控制率极低,心血管病防治面临巨大挑战和困境。为进一步探索高血压安全有效的治疗方法,改善治疗依从性,本团队在高血压治疗性疫苗领域多年耕耘,使本研究团队对这一治疗手段的应用前景充满希望。本文将重点介绍高血压生物靶向治疗领域尤其是治疗性疫苗的研究进展,希望以此推动生物靶向治疗高血压领域的基础研究与临床转化。

[关键词] 高血压;生物靶向治疗;治疗性疫苗;基因靶向治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.002

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Progress of bio-targeted treatment for hypertension

QIN Ping LIAO Yuhua QIU Zhihua

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: QIU Zhihua, E-mail: qiu_zhihua512@163.com

Abstract Effective prevention and treatment of hypertension reduce the risk of cardiovascular death. However, the rate of awareness, treatment, and control for hypertension in China is still low, prevention and treatment of cardiovascular diseases is facing huge challenges and difficulties. In order to further explore safe and effective therapeutic methods for hypertension and improve treatment compliance, our team has worked hard for long years in the field of therapeutic hypertension vaccine, which makes us full of hope for the application prospects of therapeutic vaccine. This article will systematically introduce the research progress in the field of bio-targeted treatment for hypertension, especially therapeutic hypertension vaccine, aiming to promote basic research and clinical translation in the field.

Key words hypertension; bio-targeted treatment; therapeutic vaccine; gene targeted therapy

根据《中国心血管健康与疾病报告 2021》,中国心血管病现患人群 3.3 亿,其中高血压 2.45 亿,高血压作为最主要的心血管病危险因素,威胁巨大,是中国心血管病死亡率居首(每 5 例死亡中有 2 例死于心血管病)的重要原因^[1]。高血压防治困境的核心问题是知晓率、治疗率和控制率的“三低”,尤其是极低的控制率,激励着无数研究者去寻找更优化更理想的防治方式。

生物靶向治疗是近年出现的一种新的防治方式,该方式或针对疾病发生发展关键环路中的关键小分子、蛋白或受体,或针对关键分子基因进行精确调控,以中和或下调分子和通路活性,达到治疗作用,具有特异性高、可控性强、持续时间长等优势,非常适合慢性心血管病的治疗与控制。在高血压

领域,目前主要包括治疗性疫苗和基因治疗两种方式,其中治疗性疫苗以关键小分子偶联生物大分子载体[如病毒样颗粒(VLP)、匙孔血蓝素(KLH)]后形成完整抗原,诱导体液免疫,通过产生针对自身关键靶抗原的中和抗体阻滞靶分子,发挥治疗效应;而基因治疗通过构建靶分子嵌合体颗粒或基因干扰,以降低关键靶分子表达,抑制通路活性,达到降压目的。相较于化学药物,生物靶向治疗特异性强、作用时间持久、给药间隔期长,能够显著提高患者治疗依从性和人群高血压控制率。本文将介绍众多团队在生物靶向治疗高血压领域的积极探索,尤其是血管紧张素 II 受体 1 型(AT1R)疫苗 ATRQ3-001,并提出存在的挑战和可能的解决方法。

1 生物靶向治疗高血压的研究**1.1 多肽/蛋白疫苗**

1.1.1 RAS 疫苗 20 世纪 50 年代即开启了以 RAS 环路中关键分子作为靶点的治疗性降压疫苗

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82070522、81974055)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:邱志华, E-mail: qiu_zhihua512@163.com

的研究探索,基本上涵盖了RAS系统的各个环节^[2]。早期的肾素疫苗采用肾素全抗原,尽管降压效果显著,但产生了严重的自身免疫性损伤,限制了疫苗发展。而针对血管紧张素 I (Ang I) 的多肽疫苗(PMD3117),采用 KLH 作为疫苗载体,临床试验中因疫苗效价不足,未观察到预期的降压效应。针对血管紧张素 II (Ang II) 的多肽疫苗(CYT006-Q β),动物研究具有良好的免疫原性和降压效应,临床试验显示安全性及耐受性良好,但效应上仅大剂量组观察到了显著降压效应。基于既往研究经验及反复的探索,本团队成功研发了以噬菌体 VLP 为载体,靶向 AT1R 胞外第二环特定表位的多肽疫苗(ATRQ β -001),该疫苗显著降低高血压动物模型的血压,安全性良好。

1.1.2 非 RAS 疫苗 不限于 RAS,本研究团队还积极探索了其他高血压靶点。 α_1 肾上腺素能受体分为 1A、1B 及 1D 亚型,现有针对该受体的上市药物尽管效果显著,但均缺乏特异性,且作用时间短,需多次给药,心血管终点事件未见获益,因此有必要研发特异性更高、作用时间更长的药物。鉴于 α_1 D 肾上腺素能受体(α_1 DR)在高血压发生发展中的重要作用,本团队发明了全球首个针对 α_1 DR 的降压疫苗(ADRQ β -004),可有效降低自发性高血压大鼠和 L-NAME 诱导的高血压模型的血压,效果持续时间长,作用稳定,显著改善血管重构及靶器官损害^[3]。另外,本团队还研制了靶向血管平滑肌细胞 L 型钙通道降压疫苗,并基于联合治疗需要,进一步发明了同时针对 AT1R 与 L 型钙通道的二价嵌合疫苗。与单药相比,二价嵌合疫苗更多地降低高血压动物模型的血压,改善靶器官损害^[4]。

1.1.3 RAS 疫苗的优劣势 目前除本团队进行了非 RAS 靶点高血压疫苗的研发外,其他团队仍集中在 RAS 领域,为了尽量规避自身免疫性损伤,多选择短肽抗原作为靶点,借助外源性 T 细胞载体发挥作用,这已经成为公认,但是如何克服 RAS 反馈激活是面临的另外一个问题。目前针对 Ang II 的疫苗研究最多,尽管均可以诱发强的免疫应答,但是 RAS 的反馈激活非常明显,如 CYT006-Q β 疫苗免疫后可引起循环 Ang II 9 倍的升高,大大削弱了疫苗的有效性。为了改善这种情况,本团队靶点抗原均集中于关键受体,且通过生物信息学手段筛选到受体的关键肽段区域,再进一步构建疫苗,反复实验证实,本团队研发的 RAS 靶点高血压疫苗(ATRQ β -001)不引起 RAS 激活。

1.2 基因靶向治疗

1.2.1 DNA 降压疫苗 AGMG0201 是针对 Ang II 的 DNA 质粒降压疫苗,免疫机体后表达 Ang II-HBc 联合蛋白,HBc 载体蛋白辅助 Ang II 机体免疫应答,产生 Ang II 针对性抗体。动物研究显示,

抗 Ang II 抗体在最后一次疫苗免疫后可维持 1 年以上,降压效应在 3 次免疫(0、2、4 周)后可维持 24 周。初步的 I/II a 期临床试验结果显示 AGMG0201 疫苗免疫原性良好(尤其是高剂量组),整体耐受性良好,降压效应尚需时日确认^[5]。

1.2.2 SiRNA 基因治疗 血管紧张素原(AGT)-SiRNA(zilebesiran)是 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)缀合的化学修饰 SiRNA,与降脂药物 inclisiran(针对 PCSK9 的 SiRNA)结构类似,专门针对肝脏中 AGT 的合成,抑制 Ang I 的产生,从而产生降压作用。研究显示,zilebesiran 治疗后几乎完全耗尽了 AGT。zilebesiran I 期临床研究证实了其长期持续的降压效应,单次皮下注射 800 mg 后,循环 AGT 可减少 >90%,并持续 6 个月,8 周后,24 h 动态收缩压可降低超过 15 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),且耐受性良好,目前正在进行 II 期临床研究,值得期待^[6-7]。

1.2.3 ASO 靶向治疗 反义寡核苷酸(ASO)靶向肝源性 AGT(IONIS-AGT-LRx, IAL)也进入了临床试验阶段,II 期研究结果显示,IAL 单药治疗可使 AGT 下降达 54%,血压平均下降 8/1 mmHg,而联合用药试验(Add-on study)显示,在已用 2~3 种降压药物的基础上,IAL 可使 AGT 下降达 67%,血压平均下降 12/6 mmHg,且血压达标率更高,耐受性良好^[8]。进一步的相关试验正在评估 IAL 药物在治疗高血压和心力衰竭中的疗效。

2 ATRQ β -001 治疗性降压疫苗

2.1 疫苗结构形式

ATRQ β -001 疫苗是靶点 AT1R 表位短肽(ATR-001)与 Q β VLP 经化学偶联而成。ATR-001 表位短肽是通过生物信息学等手段筛选得到,仅 7 个氨基酸残基,免疫原性低,不能诱导有效免疫反应,需与载体结合成为全抗原。为构建安全有效的疫苗,本团队选择了 Q β VLP 作为疫苗载体。VLP 是病毒衣壳蛋白经自主组装形成的生物纳米颗粒,不含病毒核酸成分,不具感染性,作为疫苗载体免疫原性强,表位重复度高,颗粒表面可负载大量靶点肽段,能强效启动免疫应答,高效辅助靶点肽段产生特异性抗体^[2]。目前,治疗性降压疫苗多是通过化学偶联法将短肽抗原与 VLP 分子表面的氨基酸侧链共价结合而成(图 1)。

2.2 疫苗的多效应

本团队研究发现,ATRQ β -001 治疗性降压疫苗有效地降低自发性高血压大鼠(-19 mmHg)和 Ang II 灌注高血压小鼠模型(-35 mmHg)的收缩压,并显著逆转靶器官重构,疫苗 IgG 抗体半衰期长达 14.4 d,安全性良好。除了降压之外,ATRQ β -001 疫苗具有抑制动脉粥样硬化、改善糖尿病肾病和减少腹主动脉瘤发生的作用,且还可以

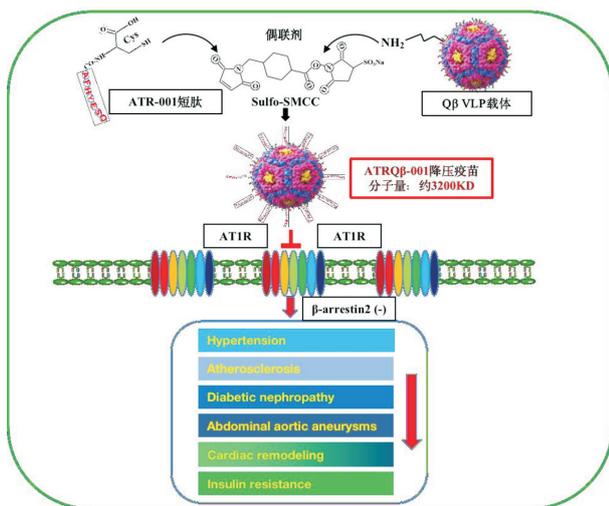
逆转急性心肌梗死后心室不良重构,改善胰岛素抵抗,未观察到不良效应^[9-12]。ATRQ β -001 疫苗总

体上展示了不俗的疗效和安全性,使我们对高血压治疗性疫苗这一干预方式充满了信心和期待^[13]。

表 1 生物靶向治疗高血压的药物
Table 1 Drugs of bio-targeted treatment for hypertension

高血压靶点	疫苗形式	血压降低水平	发表年份
肾素	全抗原	在高血压狗和高血压大鼠中观察到降压作用	1958
	全抗原	降低猕猴收缩压 38 mmHg,但导致肾脏免疫性损害	1987
	KLH 偶联疫苗	降低自发性高血压大鼠收缩压 15 mmHg	2013
AGT	干扰 RNA 药物(zilebesiran)	24 h 动态收缩压降低超过 15 mmHg	2020
	ASO(IONIS-AGT-LRx)	单药治疗血压平均下降 8/1 mmHg,联合用药血压平均下降 12/6 mmHg	2021
Ang I	KLH 偶联疫苗(PMD3117)	临床试验未见血压降低	2003
Ang II	Q β VLP 偶联疫苗(CYT006-Q β)	降低自发性高血压大鼠血压(收缩压降低 21 mmHg),临床试验大剂量组血压降低 9/4 mmHg	2007
	KLH 偶联疫苗	降低高血压动物血压(具体降幅未知)	2013
	HAV 载体嵌合疫苗	降低自发性高血压大鼠血压 23/12 mmHg	2013
	DNA 疫苗(AGMG0201)	降低自发性高血压大鼠血压, I / II a 期临床试验正在进行中	2015
AT1R	TT 偶联疫苗	降低自发性高血压大鼠收缩压 17 mmHg	2006
	KLH 偶联疫苗	降低自发性高血压大鼠血压(未指出具体血压降幅)	2012
	Q β VLP 偶联疫苗(ATRQ β -001)	降低高血压模型动物收缩压(小鼠降低 35 mmHg,大鼠降低 19 mmHg)	2013
α_1 DR	Q β VLP 偶联疫苗(ADRQ β -004)	降低自发性高血压大鼠收缩压 18 mmHg	2019
L 型钙通道/AT1R 二价疫苗	HbCag 载体嵌合疫苗	降低高血压动物血压(收缩压降低 25 mmHg)	2019

HAV:甲型肝炎病毒;TT:破伤风类毒素;HbcAg:乙肝核心抗原。



注:通过化学交联剂 sulfo-SMCC 将 AT1R 表位短肽 ATR-001 与载体 Q β VLP 进行偶联,ATR001 短肽充分展示于载体表面,诱导特异性免疫应答,疫苗抗 ATR-001 抗体经 β -arrestin2 途径偏向性调节 AT1R,发挥降压及抑制动脉粥样硬化、糖尿病肾病、腹主动脉瘤、心肌梗死后心室重构和胰岛素抵抗发生发展的作用。

图 1 ATRQ β -001 疫苗的结构及多效性
Figure 1 The structure and pleiotropy of ATRQ β -001 vaccine

2.3 疫苗的效应机制

ATRQ β -001 疫苗发挥效应却不引起 RAS 反馈激活,不影响正常动物血压,提示该疫苗作用机制异于 ARB 类药物,也是与其他 RAS 疫苗的最大差别。研究发现,AT1R 胞外第二环的 Phe182-His183-Tyr184 是疫苗抗原肽单克隆抗体(McAb-ATR)的关键结合位点,与 AT1R 是一种非竞争性结合,McAb-ATR 与 AT1R 结合后不影响 Ang II 诱导异三聚体 G 蛋白的解偶联及 Gq 依赖的胞内 Ca²⁺ 的释放,因而不反馈激活 RAS。有趣的是,McAb-ATR 单抗在偏向性抑制 Ang II 或 S II-Ang 诱导的延长的 ERK1/2 磷酸化(依赖于 β -arrestin2)的同时,促进 β -arrestin 介导的 NF κ B p65 的失活,从而抑制动脉粥样硬化的发生及进展^[12]。这些结果表明,ATRQ β -001 疫苗具有独特的偏向性调节 AT1R 的效应机制,是一种新的作用机制的药物。

3 不足和展望

3.1 效力缺乏

经过数十年的努力,新靶点及新技术相继诞生,生物靶向高血压治疗领域取得了一些成果,但迄今尚无成功上市的药物,其原因涉及多个方面,

包括干预靶点选择欠佳、载体提呈能力不足、免疫方案不合理等。总体上,免疫效应不佳导致疫苗效力不足是主要原因,因而临床试验难以达到有效降低血压的作用。面对这样的状况,要想获得成功,在疫苗靶点选择、结构设计及免疫策略等多方面都需要深入研究和探索。首先,必须加强基础研究,发现更有价值的关键靶分子。其次,强化学科交叉融合,尤其是化学及材料科学,以便于构建抗原呈递效果更好、更加安全稳定的载体。第三,开展新技术及新作用机制药物的探索,克服既往瓶颈问题,如 SiRNA 药物 zilebesiran 和 ATRQ β -001 疫苗,以全新的机制干预 RAS,有力减少 RAS 反馈激活。再者,优化免疫策略以获取最佳效价和持续时间。最后,联合用药以达到双重或多重抑制作用。通过这些措施,将有力改善效力不足的问题。

3.2 安全性担忧

免疫损害:早期高血压疫苗失败的主要原因是免疫性损害,随着认识的加深,为尽量避免免疫性损害,发明了以外源性大分子作为载体的多肽治疗性疫苗,多肽筛选本身也尽量兼顾免疫原性及安全性,避免 T 细胞自身杀伤,现有的结果提示此类疫苗均较为安全。DNA 疫苗及 SiRNA 疫苗的初步安全性也不错,针对 PCSK9 的 SiRNA 已应用于临床,但更广泛的更长时间跨度的临床验证才更有说服力。因此,未来还有较长的一段路要走。

低血压:不管是治疗性疫苗还是基因靶向治疗,一旦效应产生,作用就会较为持久,因此临床最为关注的是其产生持续性低血压的可能性及如何纠正这种状况。本团队研究表明,ATRQ β -001 疫苗不影响非高血压动物的血压,反映了该疫苗的安全性,这可能与其偏向性抑制 AT1R 的作用机制有关。而 RNA 干扰药物 zilebesiran 导致的低血压,研究人员发现较大剂量激素(氟氢可的松)或高盐饮食可纠正这种状况^[14]。这些研究为处理长效制剂带来的低血压问题提供了一定的思路。

3.3 积极展望

整合平台:ATRQ β -001 疫苗是本研究团队研发的国际上首个针对 AT1R 的治疗性降压疫苗,正在进行积极转化,截止目前已完成中试 3 批生产,正在进行安全性评价,即将开展临床试验。目前,国内缺乏治疗性疫苗创新性整合研发平台,需整合多家企业资源,方能完成该类疫苗的中试生产、安全性评价及药学研究,不利于治疗性疫苗的研发生产,未来有必要完善整合平台的建设。而基因靶向治疗国内已有相关的平台,未来可期。

联合靶向:高血压病因众多,针对高血压发生发展关键环节的多靶点联合药物是更具优势的研发方向,有利于打开新局面。近 20 年,本团队研发了系列高血压疫苗,包括 ATRQ β -001 疫苗、

ADRQ β -004 疫苗和 L 型钙通道降压疫苗及二价嵌合疫苗,二价双靶点疫苗展示了优于单个疫苗的降压效果,在联合疫苗的研究上做了初步尝试。结合多种基因靶向治疗的有效性 & 安全性,未来这些药物之间,谁与谁联合,怎样联合,还有大量的工作需要完善。

管理革新:生物靶向治疗作用特异,效果平稳、持久,是极具应用前景的治疗手段。作为一种新型的干预方式,生物靶向治疗将显著改善患者治疗依从性,在未来高血压管理中,有望实现“医院-社区-患者”三位一体的高血压管理手段,从而提高高血压的治疗率和控制率,改善心血管病预后。生物靶向治疗高血压药物的成功应用,将对高血压甚至慢性心血管病的管理模式带来巨大变革,造福大众。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6):553-578.
- [2] 邱志华,胡夏君,周彦兆,等. 心血管病治疗性疫苗的进展与展望[J]. 中国科学·生命科学, 2022, 52(5):781-794.
- [3] Li C, Yan X, Wu D, et al. Vaccine Targeted Alpha 1D-Adrenergic Receptor for Hypertension[J]. Hypertension, 2019, 74(6):1551-1562.
- [4] Wu H, Wang Y, Wang G, et al. A bivalent antihypertensive vaccine targeting L-type calcium channels and angiotensin AT1 receptors[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(2):402-419.
- [5] Nakagami H, Ishihama T, Daikyoji Y, et al. Brief report on a phase study to assess the safety, tolerability, and immune response of AGMG0201 in patients with essential hypertension[J]. Hypertens Res, 2022, 45(1):61-65.
- [6] Huang S, Taubel J, Fiore G, et al. Abstract 14387: Dose-related reductions in blood pressure with a rna interference(rnai) therapeutic targeting angiotensinogen in hypertensive patients: Interim results from a first-in-human phase 1 study of aln-agt01[J]. Circulation, 2020, 142:A14387.
- [7] 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.
- [8] Morgan ES, Tami Y, Hu K, et al. Antisense Inhibition of Angiotensinogen With IONIS-AGT-LRx: Results of Phase 1 and Phase 2 Studies[J]. JACC Basic Transl Sci, 2021, 6(6):485-496.
- [9] Zhang H, Liao M, Cao M, et al. ATRQbeta-001 Vaccine Prevents Experimental Abdominal Aortic Aneurysms[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(18):e012341.

• 论著—临床研究 •

高血压

左心疾病相关肺动脉高压患者的心律失常
患病率及相关因素刘创星¹ 孟哲¹ 邢钰¹ 李铭瑄¹ 辜和平¹

【摘要】 目的:分析左心疾病相关肺动脉高压(PH-LHD)患者不同类型心律失常的患病率及相关因素。方法:连续收集2021年1月—2021年2月于我院住院的PH-LHD患者共500例,根据常规心电图或24h动态心电图记录心律失常发生情况;将所有患者的一般临床资料、心脏超声参数作为自变量,有无合并心房颤动(房颤)/室性心动过速(室速)/窦房结功能障碍或房室传导阻滞(缓慢型心律失常)作为因变量,运用单因素logistic回归分别分析PH-LHD合并不同类型心律失常的相关因素,进一步将单因素分析中有意义的变量作为自变量进行多因素logistic回归分析。结果:500例PH-LHD患者中,45%合并高血压,其他依次为冠心病(38.4%)、心脏瓣膜病(19.6%)、扩张型心肌病(15.2%)。任何心律失常、室上性心动过速、窦性心动过速、房性心动过速、房颤、心房扑动、房室折返性心动过速、房室结折返性心动过速、室速、窦房结功能障碍、房室传导阻滞的发病率分别为77.4%、66.6%、22.6%、17.8%、35%、5.6%、1%、0.6%、18.4%、11.2%、16%,合并房颤患者中80%为持续性;多因素logistic回归分析结果显示,女性($OR=1.739, P=0.037$)、年龄增大($OR=1.065, P=0.001$)、左房内径增大($OR=1.084, P=0.001$)、右房内径增大($OR=1.092, P=0.001$)与PH-LHD患者合并房颤独立相关;肺动脉收缩压(PASP)升高($OR=1.020, P=0.035$)、合并冠心病($OR=1.898, P=0.013$)与PH-LHD患者合并室速独立相关;男性($OR=1.617, P=0.041$)、年龄增大($OR=1.027, P=0.001$)、右房内径增大($OR=1.032, P=0.005$)与PH-LHD患者合并缓慢型心律失常独立相关。结论:3/4以上的PH-LHD患者合并心律失常,以室上性心动过速多见,亚型中以持续性房颤最常见;PASP及右房结构改变与PH-LHD发生心律失常的相关性较左心系统更显著,其中PASP升高与PH-LHD发生室速独立相关,右房内径增大与PH-LHD患者发生房颤、缓慢型心律失常均独立相关。

【关键词】 肺动脉高压;左心疾病;心律失常;患病率;相关因素

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.003

【中图分类号】 R543.2 **【文献标志码】** A

Prevalence and related factors of arrhythmia in patients with left heart disease-related pulmonary hypertension

LIU Chuangxing MENG Zhe XING Yu LI Mingxuan GU Heping

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: GU Heping, E-mail: ghp63@163.com

Abstract Objective: To analyze the prevalence and related factors of different types of arrhythmia in patients

¹郑州大学第一附属医院心内科(郑州,450052)

通信作者:辜和平, E-mail: ghp63@163.com

引用本文:刘创星,孟哲,邢钰,等.左心疾病相关肺动脉高压患者的心律失常患病率及相关因素[J].临床心血管病杂志,2023,39(1):10-15. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.003.

[10] Pan Y, Zhou Z, Zhang H, et al. The ATRQbeta-001 vaccine improves cardiac function and prevents postinfarction cardiac remodeling in mice[J]. Hypertens Res, 2019, 42(3): 329-340.

[11] Zheng J, Ding J, Liao M, et al. Immunotherapy against angiotensin II receptor ameliorated insulin resistance in a leptin receptor-dependent manner[J]. FASEB J, 2021, 35(1): e21157.

[12] Wang Y, Fan Z, Xu C, et al. Anti-ATR001 monoclonal antibody ameliorates atherosclerosis through beta-arrestin2 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun,

2021, 544: 1-7.

[13] Hu X, Chen X, Shi X, et al. Bionanoparticle-Based Delivery in Antihypertensive Vaccine Mediates DC Activation through Lipid-Raft Reorganization[J]. Adv Funct Mater, 2020, 2000346.

[14] 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.

(收稿日期:2022-11-08)