

新型高血压治疗药物的研究进展

蒋金凌, 邱爽, 胡彦武, 张婷婷*

吉林大学第一医院梅河医院 梅河口市中心医院 药物临床试验机构, 吉林 通化 135000

摘要: 高血压作为一种常见的慢性疾病, 在全球范围内的发病率和死亡率逐年升高。近年来, 针对高血压治疗的新型药物开发取得了显著进展, 包括经典作用机制药物组合、作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的药物、作用于利钠肽系统的药物、内皮素受体拮抗剂。总结了新型高血压治疗药物的研究进展, 为高血压的临床用药提供依据。

关键词: 药物组合; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 利钠肽; 内皮素受体拮抗剂; 高血压

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)06-1838-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.049

Research progress of novel pharmacological therapies for hypertension

JIANG Jinling, QIU Shuang, HU Yanwu, ZHANG Tingting

Drug Clinical Trial Institutions, The First Hospital of Jilin University Meihe Hospital, Meihekou Central Hospital, Tonghua 135000, China

Abstract: Hypertension, as a common chronic disease, has a year-on-year increase in both incidence and mortality rates worldwide. In recent years, significant progress has been made in the development of novel pharmacological therapies for hypertension, including combinations of classic mechanism-of-action drugs, medications targeting the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), drugs acting on the natriuretic peptide system, and endothelin receptor antagonists. This article summarizes the research progress of novel pharmacological therapies for hypertension, providing a basis for clinical medication use in hypertension.

Key words: combination of drug; RAAS; natriuretic peptide; endothelin receptor antagonist; hypertension

高血压作为一种常见的慢性疾病, 在全球范围内的发病率和死亡率逐年升高, 1990—2019年, 高血压的患病率翻了一番, 影响约25%男性和20%女性^[1]。收缩压升高导致全球每年约1 080万例患者死亡, 2.35亿患者残疾^[2]。2021—2022年中国高血压的患病率为31.6%^[3]。高血压不仅直接损伤心脏和血管, 还会加速慢性肾病、痴呆症的发展、恶化, 严重影响身体健康, 给社会和家庭带来巨大的经济负担^[4-5]。治疗高血压的常用药物有5类, 分别是钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂和利尿剂。为了控制血压达标, 大部分患者需要使用两种或两种以上降压药。由于血压监测准确性低、治疗方案调整不及时、患者服药依从性不佳等因素导致患者血压仍不能控制在标准范围内。近年来, 针对高血压治疗的新型药物开发取得了显著

进展, 包括经典作用机制药物组合、作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的药物、作用于利钠肽系统的药物、内皮素受体拮抗剂, 这些突破为高血压治疗带来了新的希望。本文总结了新型高血压治疗药物的研究进展, 为高血压的临床用药提供依据。

1 经典作用机制药物组合

大多数高血压患者从服用两种常用降压药开始治疗, 研究发现使用不同类别降压药的低剂量联合处方的血压控制效果优于单药最大剂量^[6]。将不同类别的降压药组合成单片复方制剂可提高依从性, 达标速度更快, 并减少心血管事件的发生, 得到了欧洲高血压学会指南推荐使用^[7]。

1.1 3种作用机制药物组合

两项临床研究结果显示, 与标准治疗相比, 高血压患者使用低剂量三联单片复方制剂的血压控

收稿日期: 2026-01-17

作者简介: 蒋金凌(1989—), 女, 吉林通化人, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床试验。E-mail: jiangjl77@163.com

*通信作者: 张婷婷(1990—), 女(满族), 吉林通化人, 主管药师, 本科, 研究方向为临床试验。E-mail: 839700646@qq.com

制效果更佳,三联单片复方制剂治疗 6 个月后患者的血压仍能维持在较低水平,且未增加不良事件发生率^[8-9]。

GMRx2 是包含氨氯地平、吲达帕胺和替米沙坦的三联单片复方制剂,在评估 GMRx2 的有效性和安全性的 III 期临床研究中,使用了 2 个剂量组合(1.25 mg/0.625 mg/10 mg 和 2.5 mg/1.25 mg/20 mg),治疗 4 周后,与安慰剂组相比,两个剂量组患者的血压均显著降低,且不良事件发生率与安慰剂组相当^[10]。另一项研究比较了三联单片复方制剂和双联单片复方制剂的有效性和安全性,GMRx2 含氯地平、吲达帕胺和替米沙坦的剂量分别为 2.5、1.25、20 mg,与 3 种双联单片复方制剂(氨氯地平-替米沙坦、氨氯地平-吲达帕胺、吲达帕胺-替米沙坦)进行比较。结果显示,GMRx2 组患者的收缩压显著低于其他双联单片复方制剂组。因不良反应而停止治疗的患者比例各组间无显著差异^[11]。上述研究结果表明,三联单片复方制剂比双联单片复方制剂更有效,且安全性相当。通过药片计数来评估依从性,在所有治疗组中药片使用量均超过 95%,支持了单片复方制剂能够提高患者依从性的观点。

1.2 4 种作用机制药物组合

四联单片复方制剂中通常包括 β 受体阻滞剂、CCB、RAAS 阻滞剂和利尿剂。研究显示,四联单片复方制剂治疗后收缩压降低幅度显著优于单药治疗,且收缩压和舒张压低于 140 mmHg/90 mmHg (1 mmHg=133 Pa) 的患者比例更高^[12]。QUARTET 研究进一步验证了四联收缩压的疗效,患者服用由氨氯地平、比索洛尔、吲达帕胺和厄贝沙坦组成(1.25 mg/2.5 mg/0.625 mg/37.5 mg)的四联单片复方制剂治疗 12、52 周后,其收缩压和舒张压显著低于服用 150 mg 厄贝沙坦的患者,且不良反应发生率未增加。同时服用四联单片复方制剂的患者 24 h 动态舒张压和白天动态收缩压也显著降低^[13-14]。

2 作用于 RAAS 的药物

2.1 血管紧张素原抑制剂

2.1.1 小干扰 RNA 药物 合成的小干扰 RNA (siRNA) 可进入细胞内靶向降解 mRNA,进而起到抑制特定基因表达的效果。英克利兰 (inclisiran) 是最早获批上市的 siRNA 类药物,用于治疗高胆固醇血症。血管紧张素原 (AGT) 是所有下游血管紧张素肽的唯一前体,Alnylam 公司开发的齐莱贝司兰 (zilebesiran) 是该靶点中首个进入临床试验研究的

药物。此药通过与肝细胞表面高表达的去唾液酸糖蛋白受体结合,经内吞作用进入细胞内。由于这些受体具有快速循环特性,siRNA 在肝细胞中得以富集,而肝细胞正是 AGT 的主要合成场所。sc 48 h 后,在血浆中基本检测不到齐莱贝司兰^[15]。这种在血浆中半衰期较短的特性,加上特异性的肝靶向结合机制,导致该药被其他组织细胞摄取的程度有限,暂无证据表明其能够穿过血脑屏障。

I 期临床试验研究中,高血压患者接受单次 sc 齐莱贝司兰(剂量分别为 10、25、50、100、200、400、800 mg)或安慰剂。在 ≥ 200 mg 剂量组中,仅治疗 2 周后,患者血压显著降低。到第 24 周时,接受 800 mg 剂量的患者血压降低更明显。发生率超过 5% 的不良事件包括头痛、注射部位反应和上呼吸道感染,这些不良事件未导致受试者退出研究。研究人员观察到血清 AGT 浓度呈剂量相关降低,从第 3~24 周,800 mg 剂量下可使血管紧张素原浓度降低超过 90%^[16]。

II 期 KARDIA-1 研究共纳入 393 名高血压患者,随机分到齐莱贝司兰或安慰剂组。24 h 动态血压监测显示,与安慰剂组比较,150、300、600 mg 齐莱贝司兰剂量下可使患者收缩压显著降低,且未报告严重不良事件^[17]。

另一项 II 期 KARDIA-2 研究评估了齐莱贝司兰联合标准降压药的疗效和安全性。共有 663 名高血压患者接受齐莱贝司兰 600 mg 治疗(其中 130 例联合吲达帕胺、240 例联合氨氯地平、293 例联合奥美沙坦),332 人接受安慰剂治疗。治疗 3 个月后,与安慰剂组相比,齐莱贝司兰联合吲达帕胺治疗组患者的 24 h 动态收缩压降低幅度高于联合氨氯地平 and 奥美沙坦治疗组^[18]。这些结果与 RAAS 阻滞剂与利尿剂之间的协同作用一致。

II 期临床研究 KARDIA-3 (NCT06272487) 正在招募参与者,将纳入使用了 2~4 种降压药血压仍控制不佳且心血管风险高或患有晚期慢性肾病的患者,评估齐莱贝司兰的疗效和安全性。这项随机研究的主要终点是 3 个月时收缩压相对于基线的变化。次要终点包括 3、6 个月时 24 h 动态收缩压和舒张压相对于基线的变化,以及 6 个月时血清 AGT 水平的变化。

齐莱贝司兰每 6 个月皮下注射给药 1 次,有助于提高患者的依从性。但这种长效降压效果也会引起如肾损伤或败血症等急性疾病,需考虑药物作用

的可逆性,即需要使用血管加压药^[19]。临床前研究显示,自发性高血压大鼠模型中,在使用靶向 AGT 的 siRNA 后,给予逆转剂 REVERSIR 后 5~7 d 血浆 AGT、肾素水平和血压均可恢复正常^[20]。

2.1.2 反义寡核苷酸药物 IONIS-AGT-LRx 是一种皮下注射的反义寡核苷酸 (ASO),可靶向 AGT 的 mRNA。在两项 II 期试验中评估了该药物的有效性,其中一项试验招募了 25 名正在服用两种降压药的患者,另一项试验招募了 26 名正在服用 3~4 种药物的患者(两项试验均将 RAAS 阻滞剂作为背景降压药物之一)。在第一项研究中,治疗组在 6 周后血浆 AGT 水平降低了 54%;在第 2 项研究中,治疗组在 8 周后 AGT 降低了 67%。尽管这些降低幅度显著,但研究者并未观察到血管紧张素 II、醛固酮或肾素活性有显著变化,这表明血管紧张素原的生成并未完全被抑制。关键的是,两项研究均未显示血压显著降低,可能需要更高剂量的反义寡核苷酸才能降低血压。然而,较高剂量下的不良反应尚不明确^[21]。II 期 ASTRAAS (NCT04714320) 临床试验的研究对象为 150 名服用至少 3 种降压药但血压仍控制不佳的患者。该试验已结束,但结果尚未公布。总之,这种方法可能无法充分抑制 AGT,从而难以有效降低血压。

2.2 醛固酮合成酶抑制剂

初期阻断 RAAS 会导致血浆醛固酮水平下降,但有超过 50%接受常规 RAAS 阻断治疗的患者会出现“醛固酮逃逸”现象,即尽管接受治疗,血浆醛固酮浓度仍会恢复至正常水平甚至升高。醛固酮合成酶抑制剂的开发可解决这一问题。巴昔多司他 (baxdrostat、CIN-107) 和洛伦司他 (lorundrostat、MT-4129) 对 CYP11B2 (编码醛固酮合成酶) 转录的抑制具有高度选择性,克服了早期醛固酮合成酶抑制剂对 CYP11B1 转录的非特异性抑制问题,从而避免了对皮质醇合成的过度抑制。

2.2.1 巴昔多司他 II 期临床研究中,275 名患有难治性高血压的患者接受 0.5、1.0、2.0 mg/d 巴昔多司他或安慰剂治疗。治疗 12 周后,与安慰剂组相比,1.0、2.0 mg/d 巴昔多司他可使患者血压明显降低^[22]。III 期 BaxHTN 临床试验,入组了 794 名接受过 2~3 种降压药治疗的血压控制不佳或难治性高血压患者,接受 1.0、2.0 mg/d 巴昔多司他或安慰剂治疗。治疗 12 周后,与安慰剂组比较,1.0、2.0 mg/d 巴昔多司他患者的收缩压显著降低。血钾超过

6 mmol/L 在 1.0、2.0 mg/d 巴昔多司他组和安慰剂组分别有 6、8、1 例^[23]。

2.2.2 洛伦司他 II 期 Target-HTN 临床研究对洛伦司他的疗效进行评估,入组 200 名使用了两种或两种以上最大耐受剂量降压药,但收缩压仍维持在 130~175 mmHg 的患者。患者被随机分配接受洛伦司他 (12.5、50.0、100.0 mg/次,1 次/d,或 12.5、25.0 mg/次,2 次/d) 或安慰剂治疗,疗程为 8 周。与安慰剂组相比,洛伦司他 50.0、100.0 mg/次治疗组患者的收缩压显著降低。6 名接受洛伦司他治疗的患者出现血清钾水平超过 6 mmol/L 的情况。1、2 次/d 给药在降压效果上相似,但前者引起的血清钾水平升高幅度较小,仅为 25%。鉴于洛伦司他的半衰期较短,建议隔夜停用盐皮质激素受体拮抗剂以预防高钾血症^[24]。

另一项 II 期 ADVANCE-HTN 研究中,入组 285 名血压未得到控制的高血压患者,这些患者正在服用 2~5 种不同的降压药。参与者接受洛伦司他 (50 mg 固定剂量或初始 50 mg 递增至 100 mg) 或安慰剂治疗。治疗 12 周后,与安慰剂组相比,固定剂量组和剂量递增组患者 24 h 收缩压显著降低,血钾超过 6 mmol/L 的分别为 5、7 例^[25]。

III 期 Launch-HTN 临床试验中,入组了 1 083 名血压未得到控制的患者,这些患者已在服用 2~5 种降压药(包括噻嗪类利尿剂)。洛伦司他设置 50 mg 治疗 12 周组或 50 mg 治疗 6 周调整至 100 mg 再治疗 6 周组以及安慰剂组。治疗 6 周时,合并 50 mg 剂量组患者的收缩压降低幅度高于安慰剂组,与安慰剂相比,洛伦司他组低钠血症、高钾血症和肾功能下降的报告病例更多^[26]。

2.2.3 维卡司他 (vicastrostat、BI 690517) 维卡司他是一种新型的醛固酮合成酶抑制剂,已在慢性肾病患者中进行临床药效评估。研究包括维卡司他单药不同剂量组以及联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂使用,所有受试者均接受 RAAS 阻断剂作为基础治疗。该研究的主要终点是蛋白尿变化情况,并非血压变化。结果显示维卡司他组的临床疗效显著优于安慰剂组,当单独使用醛固酮合成酶抑制剂或与 SGLT2 抑制剂联合使用时,血浆醛固酮水平均降低 60%,认为两种药物的作用机制不同,可能具有互补性,更重要的是,这项研究证实了醛固酮合成酶抑制剂与 SGLT2 抑制剂联合使用的安全性^[27]。

2.3 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂

交感神经系统或 RAAS 的激活会增加醛固酮的生成。随后,醛固酮通过远端肾小管中的盐皮质激素受体发挥作用,上调上皮钠通道和钠钾 ATP 酶的活性,导致钠和水潴留、血压升高。盐皮质激素受体拮抗剂通过抑制钠的重吸收来减轻体液超负荷,并降低血压^[28]。这类药物临床上用于心力衰竭患者的二级预防,并基于 PATHWAY-2 研究结果应用于高血压治疗。使用 25 mg 螺内酯治疗可使收缩压显著降低,但高钾血症是较常见的不良反应,尤其在肾病等高危人群中^[29]。此外,由于早期的盐皮质激素受体拮抗剂是孕激素类似物,其不良反应包括男性乳房发育、女性乳房胀痛和绝经后出血^[30]。依普利酮作为螺内酯的衍生物,对盐皮质激素受体的选择性更高,不良反应较少,但需每日服用两次,且降压效果不及螺内酯^[31]。

新型非甾体盐皮质激素受体拮抗剂对盐皮质激素受体具有更强的选择性,且不良反应更少。目前,艾沙利酮(esaxerenone、CS-3150,仅日本)和非奈利酮(finerenone)已应用于临床。ESAX-HTN 非劣效临床研究显示,艾沙利酮在 12 周内降低血压的效果与依普利酮相当^[32]。另一项针对日本高血压患者的 III 期研究表明,无论是作为单药治疗还是与其他降压药联合使用,艾沙利酮均能在 52 周内维持更低血压水平^[33]。非奈利酮在 FIGARO-DKD^[34]、FIDELIO-DKD^[35]和 ARTS-DN^[36]试验中得到了更广泛的研究,这些试验主要针对 2 型糖尿病和慢性肾病患者。总体而言,这些试验支持非奈利酮具有心脏和肾脏保护作用。鉴于非奈利酮的降压效果偏低,不太可能使高血压患者广泛获益。

阿莫奎尼(ocedurenone、KBP-5074)是一种新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂,其对盐皮质激素受体的亲和力高于以往任何甾体类或非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂,半衰期为 60 h。在 IIb 期 BLOCK-CKD 研究中,阿莫奎尼在 162 名接受两种或以上降压药(包括非保钾利尿剂)治疗的高血压患者中,降压效果优于安慰剂^[37]。但由于 III 期 Clarion-CKD 临床研究中,第 12 周的中期分析未达到降低收缩压的预期效果,于 2024 年 6 月终止该药物的继续开发。

3 作用于利钠肽系统的药物

3.1 脑啡肽酶抑制剂

RAAS 的激活会引发利钠肽的代偿性生成,这

些肽类物质可促进钠排泄、利尿和扩张血管,进而有助于降低血压^[38]。利钠肽会被脑啡肽酶降解,但脑啡肽酶抑制剂并不能有效降低血压,这可能由于血管紧张素 II 和内皮素 1(ET-1)也是该酶的底物,这一发现促进了其与 ARB 联合用药的开发。

在 1 项针对 1 105 名日本高血压患者的 III 期临床试验中,患者被随机分配至每日服用沙库巴曲缬沙坦(200、400 mg)或奥美沙坦 20 mg 组,结果显示,治疗 8 周后,两种剂量的沙库巴曲缬沙坦均显著降低血压^[39]。PARADIGM-HF 研究也验证了沙库巴曲缬沙坦具有降低血压的作用,8 442 名左心室射血分数 $\leq 40\%$ 的患者被随机分配至沙库巴曲缬沙坦 200 mg 组或依那普利 10 mg 组,每日给药 2 次。沙库巴曲缬沙坦治疗 4 个月后收缩压降低效果优于依那普利^[40]。该药已在中国和日本获批,大多数指南推荐沙库巴曲缬沙坦作为高血压合并心力衰竭患者的首选治疗药物。

3.2 激动剂抗体

另一种降低血压的方法是使用激动剂抗体激活利钠肽通路。正常情况下,心房利钠肽和 B 型利钠肽会与血管内皮细胞表面的膜结合利钠肽受体 1 结合。受体激活将细胞内的鸟苷三磷酸转化为环鸟苷酸,从而激活环鸟苷酸依赖性蛋白激酶,导致血管平滑肌松弛。新开发的激动剂抗体 vixticibart 能够直接激活利钠肽受体 1,即使在没有利钠肽的情况下也能发挥作用。I 期临床试验在 48 名健康成年人中进行,结果显示,vixticibart 的最高剂量(100 mg)可使收缩压较安慰剂显著降低,效果持续长达 72 h,且未出现严重不良事件^[41]。目前,相关研究仍在进行中。

4 内皮素受体拮抗剂

ET-1 是最强的内源性血管收缩剂,通过内皮素受体 A 型(ET_A)和内皮素受体 B 型(ET_B)发挥作用,其中大部分病理效应是通过 ET_A 介导的。2024 年 3 月,美国食品药品监督管理局批准了 ET_A 和 ET_B 受体拮抗剂阿普昔腾坦(aprocintan)用于治疗传统降压方案无效的患者。这是近 20 年来高血压治疗领域首个新增的药物类别,也是近 40 年来首个通过新机制发挥作用的药物。该药获批是基于 PRECISION 的研究结果,该研究纳入了接受三联单片复方制剂(氨氯地平、氢氯噻嗪和缬沙坦)治疗的难治性高血压患者。研究分为 3 个阶段:第 1 阶段:患者被随机分配每日服用阿普昔腾坦(12.5 mg

或 25.0 mg) 或安慰剂治疗 4 周; 第 2 阶段: 所有参与者均接受 25.0 mg 阿普昔腾坦治疗 32 周; 第 3 阶段: 参与者被随机分配接受 25.0 mg 阿普昔腾坦或安慰剂治疗。在第 1 阶段中, 两种剂量的阿普昔腾坦均使患者收缩压显著降低。24 h 动态血压监测显示: 与安慰剂相比, 25.0 mg 阿普昔腾坦可使患者白天和夜间收缩压显著降低。研究的第 2 阶段显示, 对于已经服用阿普昔腾坦的患者, 其降压效果得以维持; 而之前服用安慰剂的患者在改用阿普昔腾坦 2 周后, 血压也出现类似程度的降低。在研究的第 3 阶段, 随机分配到安慰剂组的患者血压显著升高, 而继续服用阿普昔腾坦的患者血压则保持稳定。综合来看, 这些发现支持阿普昔腾坦对难治性高血压患者具有显著的降压效果^[42]。

5 结语

高血压与心血管疾病发病率和死亡率有直接关联, 大规模研究表明, 降低高血压患者的血压可有效减少心血管风险。因此, 减缓甚至逆转全球高血压患病率的上升趋势至关重要。实现这一目标首先要做到准确测量血压, 准确诊断患者的病症, 制定合理的治疗方案。其次是开发出安全有效的单片复方制剂供患者治疗选用, 可减轻服药负担, 提高依从性。再次需对患者进行教育、制定激励措施以实现治疗目标。目前多种新型高血压治疗药物已进入临床阶段, 如靶向 AGT 的 siRNA 药物 3~6 个月皮下注射 1 次, 可明显提高患者的依从性, 其独特的作用机制可能比现有疗法更有效地降低血压, 但需注意血压降至过低如何逆转。另外, 某些药物可能对特定患者群体更具优势。如内皮素受体拮抗剂可能对蛋白尿性肾病患者特别有效。临床医生在为患者选择个性化降压药物组合时, 需要综合考虑药物的降压效果、额外获益以及不良反应风险, 最终目标是降低未来心血管疾病的发病率, 造福于广大患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants [J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 957-980.

[2] Zhou B, Perel P, Mensah G A, *et al*. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated

blood pressure and hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(11): 785-802.

[3] Cao X, Wang X, Tian Y, *et al*. Trends and sociodemographic patterns in hypertension prevalence and treatment in China [J]. *Med*, 2025, 6(11): 100808.

[4] Lai Y, Long H, Liang Z, *et al*. Global burden and risk factors of chronic kidney disease due to hypertension in adults aged 20 plus years, 1990-2021 [J]. *Front Public Health*, 2025, 13:1503837.

[5] He J, Zhao C, Zhong S, *et al*. Blood pressure reduction and all-cause dementia in people with uncontrolled hypertension: An open-label, blinded-endpoint, cluster-randomized trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(6): 2054-2061.

[6] MacDonald T M, Williams B, Webb D J, *et al*. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: A double-blind randomized controlled trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e006986.

[7] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, *et al*. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [J]. *J Hypertens*, 2023, 41(12): 1874-2071.

[8] Webster R, Salam A, de Silva H A, *et al*. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(6): 566-579.

[9] Ojji D B, Salam A, Sani M U, *et al*. Low-dose triple-pill vs standard-care protocols for hypertension treatment in Nigeria: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024, 332(13): 1070-1079.

[10] Rodgers A, Salam A, Schutte A E, *et al*. Efficacy and safety of a novel low-dose triple single-pill combination compared with placebo for initial treatment of hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(24): 2393-2403.

[11] Rodgers A, Salam A, Schutte A E, *et al*. Efficacy and safety of a novel low-dose triple single-pill combination of telmisartan, amlodipine and indapamide, compared with dual combinations for treatment of hypertension: A randomised, double-blind, active-controlled, international clinical trial [J]. *Lancet*, 2024, 404(10462): 1536-1546.

[12] Mahmud A, Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents - A preliminary report [J]. *Hypertension*, 2007, 49(2): 272-275.

- [13] Huffman M D, Baldrige A S, Lazar D, *et al.* Efficacy and safety of a four-drug, quarter-dose treatment for hypertension: The QUARTET USA randomized trial [J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(6): 1668-1677.
- [14] Nolde J M, Atkins E, Marschner S, *et al.* Effect of initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension on ambulatory blood pressure indices: Results from the QUARTET study [J]. *Circulation*, 2023, 148(4): 375-377.
- [15] Webb D J. Zilebesiran, a ribonucleic acid interference agent targeting angiotensinogen, proves a promising approach in hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(10): e41-e43.
- [16] Desai A S, Webb D J, Taubel J, *et al.* Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(3): 228-238.
- [17] Bakris G L, 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.
- [18] Desai A S, Karns A D, Badariene J, *et al.* Add-on treatment with zilebesiran for inadequately controlled hypertension: The KARDIA-2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2025, 334(1): 46-55.
- [19] Ujil 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.
- [20] Ye D, Cruz-López E O, Veghel R V, *et al.* Counteracting angiotensinogen small-interfering RNA-mediated antihypertensive effects with REVERSIR [J]. *Hypertension*, 2024, 81(7): 1491-1499.
- [21] Morgan E S, 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.
- [22] Freeman M W, Halvorsen Y D, Marshall W, *et al.* Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(5): 395-405.
- [23] Flack J M, Azizi M, Brown J M, *et al.* Efficacy and safety of baxdrostat in uncontrolled and resistant hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(14): 1363-1374.
- [24] Laffin L J, Rodman D, Luther J M, *et al.* Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: The target-HTN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(12): 1140-1150.
- [25] Laffin L J, Kopjar B, Melgaard C, *et al.* Lorundrostat efficacy and safety in patients with uncontrolled hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(18): 1813-1823.
- [26] Saxena M, Laffin L, Borghi C, *et al.* Lorundrostat in participants with uncontrolled hypertension and treatment-resistant hypertension: The launch-HTN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2025, 334(5): 409-418.
- [27] Tuttle K R, Hauske S J, Canziani M E, *et al.* Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: A randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10424): 379-390.
- [28] Good D W. Nongenomic actions of aldosterone on the renal tubule [J]. *Hypertension*, 2007, 49(4): 728-739.
- [29] Hobbs F D R, McManus R J, Taylor C J, *et al.* Low-dose spironolactone and cardiovascular outcomes in moderate stage chronic kidney disease: A randomized controlled trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3634-3645.
- [30] Azizi M. Decreasing the effects of aldosterone in resistant hypertension - A success story [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(5): 461-463.
- [31] Parthasarathy H K, Ménard J, White W B, *et al.* A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(5): 980-990.
- [32] Ito S, Itoh H, Rakugi H, *et al.* Double-blind randomized phase 3 study comparing esaxerenone (CS-3150) and eplerenone in patients with essential hypertension (ESAX-HTN Study) [J]. *Hypertension*, 2020, 75(1): 51-58.
- [33] Rakugi H, Ito S, Itoh H, *et al.* Long-term phase 3 study of esaxerenone as mono or combination therapy with other antihypertensive drugs in patients with essential hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(12): 1932-1941.
- [34] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, *et al.* Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2252-2263.
- [35] Bakris G L, Agarwal R, Anker S D, *et al.* Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229.
- [36] Bakris G L, Agarwal R, Chan J C, *et al.* Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(9): 884-894.
- [37] Bakris G, Pergola P E, Delgado B, *et al.* Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: Results of the BLOCK-CKD study [J]. *Hypertension*, 2021, 78(1): 74-81.

- [38] Kario K, Williams B. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors for hypertension-hemodynamic effects and relevance to hypertensive heart disease [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(7): 1097-1110.
- [39] Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, *et al.* Efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension: A randomized, double-blind, multicenter study [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(5): 824-833.
- [40] Böhm M, Young R, Jhund P S, *et al.* Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15): 1132-1143.
- [41] Dunn M E, Kithcart A, Kim J H, *et al.* Agonist antibody to guanylate cyclase receptor NPR1 regulates vascular tone [J]. *Nature*, 2024, 633(8030): 654-661.
- [42] Schlaich M P, Bellet M, Weber M A, *et al.* Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): A multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10367): 1927-1937.

【责任编辑 解学星】