

基于高密度脂蛋白的抗动脉粥样硬化小分子药物研究现状

马贝贝, 卞 聪, 洪 斌, 杜 郁*, 陈晓芳*

(中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 大量流行病学结果显示, 高密度脂蛋白胆固醇水平与动脉粥样硬化性心血管疾病发病率呈负相关, 提示高密度脂蛋白可能具有抗动脉粥样硬化的作用。可能机制包括促进胆固醇逆转运、抗炎、抗氧化及对抗血栓和促纤溶作用等多个途径, 其中, 胆固醇逆转运可能在保持胆固醇平衡、缓解动脉粥样硬化病程中发挥了重要作用。载脂蛋白 A-I、ATP 结合盒转运子 A1、肝脏 X 受体及胆固醇酯转运蛋白等多种蛋白因子在逆转运过程中扮演了重要角色, 这些可能是基于高密度脂蛋白的药物发现的潜在靶点。因而, 本文将以此几个关键蛋白为基础对抗动脉粥样硬化小分子药物研究现状进行综述。

关键词: 高密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 胆固醇逆转运; 载脂蛋白 A-I; ATP 结合盒转运子 A1; 肝脏 X 受体; 胆固醇酯转运蛋白抑制剂

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 03-0328-08

Research progress in small molecule drugs based on high-density lipoprotein for anti-atherosclerosis

MA Bei-bei, BIAN Cong, HONG Bin, DU Yu*, CHEN Xiao-fang*

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: A large number of epidemiological data have shown that the high-density lipoprotein cholesterol level is negatively related to atherosclerotic cardiovascular disease, suggesting that high-density lipoprotein may have the effect of anti-atherosclerosis. It may play the role of anti-atherosclerosis, through the promotion of cholesterol reverse transport, anti-inflammatory, antioxidant, and against thrombosis and fibrinolysis and so on. Among them, reverse cholesterol transport which is mainly regulated by apolipoprotein A-I, ATP-binding cassette transporter 1, liver X receptor and cholesteryl ester transfer protein, may play a major role in the maintenance of cholesterol homeostasis and reversing the course of atherosclerosis. These regulatory factors may be potential targets in high density lipoprotein-based drug discovery. In this review, these key proteins are discussed for the current status of small molecule drugs against atherosclerosis.

Key words: high-density lipoprotein; atherosclerosis; reverse cholesterol transport; apolipoprotein A-I; ATP-binding cassette transporter A1; liver X receptor; cholesteryl ester transfer protein inhibitor

收稿日期: 2017-09-30; 修回日期: 2017-11-27.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81402929); 北京市自然科学基金面上资助项目 (7162129).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165266, E-mail: duyu@imb.pumc.edu.cn;

Tel: 86-10-83155803, E-mail: chenchemistry@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0979

2016 年发布的《中国成人血脂异常防治指南》指出, 目前心血管疾病在我国城乡居民死亡原因中位居第一位。其中, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心血管病发生的主要病理基础^[1]。动脉粥样硬化的病因复杂, 诱发因素很多, 血脂异常是重要的危险因素。其中低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein,

LDL) 和极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 水平的升高以及高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平的降低是血脂异常的主要表现^[2]。已经上市的调节血脂的药物主要有烟酸类、贝特类和他汀类。烟酸类和贝特类药物由于不良反应较大而限制了它们在临床的广泛应用, 所以他汀类药物是目前预防和治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的一线治疗药物。他汀类药物主要通过降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平来发挥作用。在过去的 30 多年中, 他汀类药物的广泛应用大大降低了心血管疾病的发病率和死亡率^[3]。但是研究数据显示, 尽管在心血管疾病及其危重患者中使用了他汀类药物进行治疗, 并且使其 LDL-C 水平达到规定的正常水平, 依然有部分患者发生冠心病事件。而大量的流行病学资料表明, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平与心血管疾病发病率呈负相关, 提示 HDL 可能具有抗动脉粥样硬化的作用^[4]。因此, 升高 HDL-C 的水平成为抗动脉粥样硬化领域研究的热点。但是, 随着一些升高 HDL-C 水平药物研究的失败, 使得人们又开始重新思考高水平 HDL-C 真的能够逆转 AS 进程吗? 深入研究发现, HDL 构成的改变可能产生丧失功能的 HDL, 在这种情况下, 即使 HDL-C 的水平很高, 但由于其功能障碍, 使得其并不能有效地发挥抗动脉粥样硬化的作用, 甚至会导致 AS 风险的增加^[5]。因此, 改善 HDL 的功能可能比单纯的升高其水平更为重要^[6]。

HDL 可通过胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 过程减少脂类物质在血管壁的沉积, 同时还可通过抗炎、抗氧化及抗血栓和促纤溶作用等途径对血管产生保护作用, 从而对抗动脉粥样硬化的产生^[7]。但 HDL 发挥抗动脉粥样硬化的功能最主要的还是依赖于它所参与的 RCT 过程 (图 1)^[8], 即过多的胆固醇在 ATP 结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的作用下从外周组织 (包括动脉壁) 巨噬细胞中外流至贫脂或无脂载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I) 中, 形成初期 HDL, 初期 HDL 中的游离胆固醇在卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 的催化下进一步酯化, 继而随着 HDL 中胆固醇含量的增加最终成为成熟的 HDL, 被肝细胞表面的 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 选择性摄取而清除^[9]。同时, 肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 可介导三磷酸腺苷结合盒蛋

白家族 (ATP-binding cassettes, ABCs) 的几种关键蛋白的表达, 胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 可直接影响 HDL-C 的水平, 因此在 RCT 过程中也发挥了重要的调控作用。整个胆固醇处理过程中, 在保证 RCT 过程通畅的前提下, HDL 作为胆固醇的运输工具参与 RCT 的整个过程, 发挥了重要作用。因此, 增强 HDL 的功能, 特别是促进与 RCT 相关的功能成为近年来的研究热点^[8]。其中, ApoA-I、ABCA1、LXR 和 CETP 作为 RCT 过程中重要的调控蛋白, 都直接或间接地影响 HDL 水平及功能, 所以都可能成为基于 HDL 的药物发现的潜在靶点。因此, 本文将以此几个关键蛋白为基础, 对抗动脉粥样硬化小分子药物研究现状进行综述。

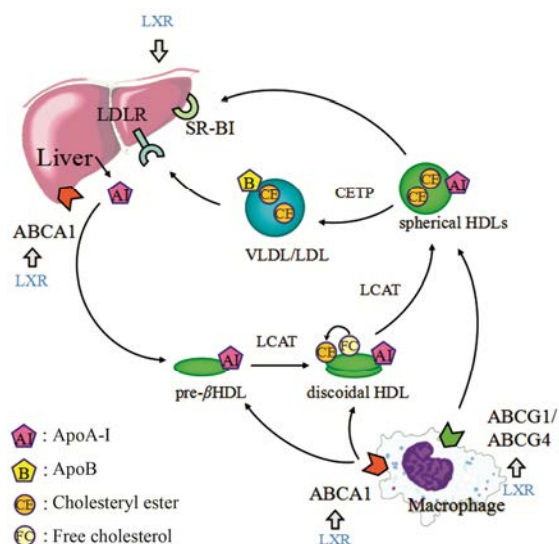


Figure 1 The process of reverse cholesterol transport. ABCA1: ATP-binding cassette A1; ABCG1: ATP-binding cassette G1; ABCG4: ATP-binding cassette G4; ApoA-I: Apolipoprotein A-I; ApoB: Apolipoproteins B; CE: Cholesteryl ester; CETP: Cholesteryl ester transfer protein; FC: Free cholesterol; HDL: High-density lipoprotein; LCAT: Lecithin cholesterol acyltransferase; LDL: Low-density lipoprotein; LDLR: LDL receptor; LXR: Liver X receptor; SR-BI: Scavenger receptor class B type I; VLDL: Very-low-density lipoprotein

1 以 ApoA-I 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究

ApoA-I 主要在肝脏和小肠中合成, 是 HDL 中的主要蛋白, 约占 HDL 蛋白总量的 70%, 在 HDL 的形成和代谢过程中起重要作用^[10]。贫脂或无脂 ApoA-I 作为巨噬细胞中 ABCA1 所介导的胆固醇流出的重要载体, 与胆固醇相互作用生成成熟的 HDL 颗粒, 从而参与 RCT 过程^[11]。研究表明, 小鼠体内过表达 ApoA-I 基因可以提高其血浆及其粪便中 ApoA-I 和 HDL-C 水平, 在一定条件下可促进斑块消退, 这

可能与过表达 ApoA-I 可增加 HDL 的功能, 进而加强 HDL 介导的 RCT 过程有关^[12]。由此可知, ApoA-I 既是 HDL 的主要结构蛋白, 又是其发挥心血管保护作用的重要组成单位。因此, 以 ApoA-I 为靶点可能是基于 HDL 的抗动脉粥样硬化药物研究中极具前景的治疗策略^[13]。

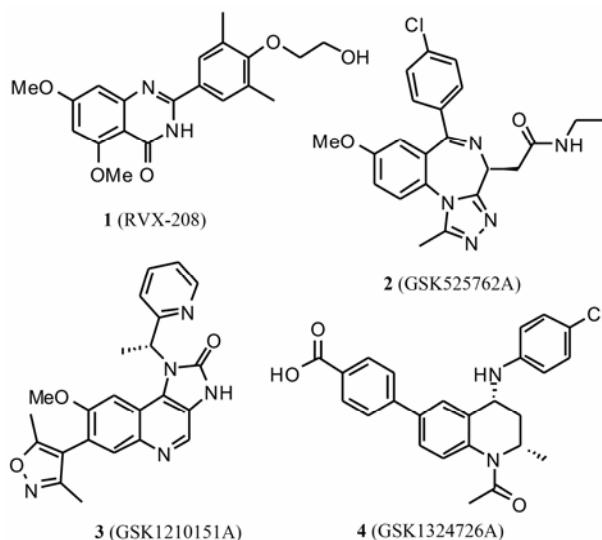
目前以 ApoA-I 为靶点的药物研究主要有用于直接静脉注射的重组 HDL 颗粒 CER-001^[14]和 CSL112^[15], 以及 ApoA-I 模拟肽如 D-4F/L-4F、FAMP^[16]和 CS-6253^[17]等。其中, D-4F 和 L-4F 互为光学异构体, 在 I 期临床研究发现, D-4F 虽然显著提高了 HDL 炎症指数, 但 L-4F 并未提高 HDL 炎症指数, 相互矛盾的研究结果使得诺华公司终止了 4F 的相关研究^[18, 19]。蛋白及多肽类分子虽然可增加血浆中 HDL 的水平, 提高细胞内胆固醇外流的能力, 缓解动脉粥样硬化的进展, 但由于蛋白类药物给药方式的限制, 使它们并不适用于动脉粥样硬化的预防性给药和长期治疗。因此, 能够口服给药的内分泌性上调 ApoA-I 表达的小分子化合物引起人们的关注。

RVX-208 (**1**) 是第一个进入临床研究的可调控 ApoA-I 基因转录的小分子化合物, 由 Resverlogix 公司开发, 目前正在积极准备 III 期临床。动物实验显示, 对猴子每天一次给药 ($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 持续给药 63 天后, ApoA-I 和 HDL-C 水平分别增加 60% 和 97%, 并且其口服生物利用度可达 44%^[20]。随后的研究发现, RVX-208 作为喹啉-4-酮的衍生物, 还是一种溴结构域 (bromine structure domain, BET) 抑制剂^[21]。对其作用机制研究过程中发现, RVX-208 通过抑制 BET 蛋白后激活表观遗传修饰, 进而诱导 ApoA-I 基因表达上调, 增加了 ApoA-I 蛋白的产生, 发挥抗动脉粥样硬化的作用。还有研究发现, RVX-208 除了影响 ApoA-I 脂蛋白的表达外, 还可通过抑制炎症反应、抑制粥样斑块形成及抑制血栓形成等途径来降低心血管疾病的发病风险^[22]。

此后还有报道称, 通过化合物的筛选和结构改造, 发现骨架结构为苯二氮的化合物 GSK525762A (**2**) 可激活 ApoA-I 的表达上调, 通过对荧光素酶报告基因的检测发现其对 ApoA-I 的上调活性 EC_{50} 为 $0.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[23]。对其作用机制进行深入研究发现, GSK525762A 同样是通过抑制 BET 蛋白后, 调控 ApoA-I 的基因转录, 从而增加 ApoA-I 蛋白表达, 其作用方式与 RVX-208 相似, 目前已经进入临床研究^[24]。

除以上两个进入临床研究的小分子化合物外, 还有异恶唑啉类化合物 GSK1210151A (**3**)^[25]和四

氢化喹啉类衍生物 GSK1324726A (**4**)^[26], 目前均处于临床前研究。它们同属 BET 家族抑制剂, 表现出较好的 ApoA-I 上调活性, 通过对荧光素酶报告基因的检测发现其对 ApoA-I 的诱导活性 EC_{170} 分别为 0.09、 $0.003 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。上述研究说明, 以 ApoA-I 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究具有广阔前景, 同时为今后发现更多促进 RCT、有效防治动脉粥样斑块沉积的化合物分子指出了新的研究方向。



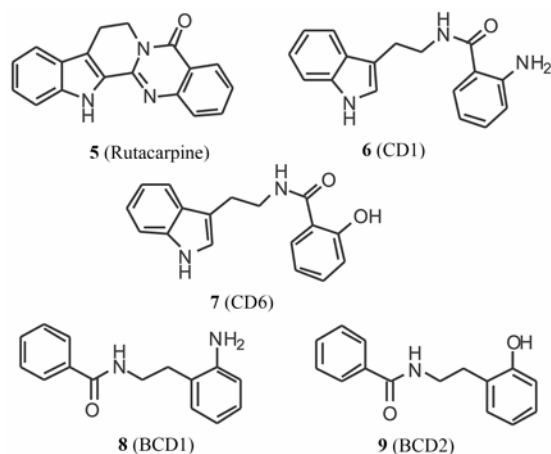
2 以 ABCA1 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究

ABCA1 可介导细胞内磷脂和游离胆固醇转运至贫脂或无脂的 ApoA-I, 从而促进 HDL 的生成, 启动 RCT 过程^[27, 28]。动物实验也证实, 高表达 ABCA1 转基因小鼠的血浆中 ApoA-I 和 HDL 的水平均明显升高, 巨噬细胞中胆固醇流出增加, 促进了 RCT 过程^[29]。所以 ABCA1 介导的胆固醇流出既是 RCT 过程的第一步, 也是关键的一步, 上调 ABCA1 的表达水平有可能降低动脉粥样硬化的发生。

miRNA 是一类进化上高度保守的单链小 RNA, 具有不编码蛋白质并在翻译水平调控基因表达的特点。目前已发现多种 miRNA 可调控 ABCA1 表达, 研究比较多的主要有 miR-33、miR-144、miR-27a/b 和 miR-26 等, 它们通过调控 ABCA1 的表达, 参与胆固醇的生成、转运和调节过程^[30]。因此, 深入研究 miRNA 对 ABCA1 的调控机制, 通过干预相关 miRNA 的手段来调控 ABCA1 的表达, 为今后抗动脉粥样硬化药物研究提供了新的方向。

针对 ABCA1 的小分子化合物研究也包括一些天然化合物, 如吴茱萸次碱 (rutacarpine, **5**)。通过高通量化合物筛选的方法发现, 天然化合物吴茱萸次碱

可同时上调 *ABCA1* 和 *SR-BI* 两个靶基因, 促进巨噬细胞中胆固醇外流, 并且未显示细胞毒性, 其 $EC_{50} = 0.27 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[31]。由于其高度的刚性结构和溶解性差的原因, 对其进行了一系列的结构改造, 其中 CD1 (6)、CD6 (7)、BCD1 (8) 和 BCD2 (9) 4 个化合物对 *ABCA1* 显示出了很好的上调活性, 其 EC_{50} 值分别为 0.81、0.21、0.035、0.121 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而且 4 个化合物的结构比吴茱萸次碱的结构更加简单^[32]。吴茱萸次碱的研究发现可以指导研究者去获得更多上调 *ABCA1* 表达的化合物, 以期获得结构更优、上调活性更好的抗动脉粥样硬化的化合物。



3 以 LXR_s 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究

LXR 属于核受体超家族成员, 包括 LXR α 和 LXR β 两种亚型。LXR_s 激活可介导 ABCs 的几种关键蛋白的表达, 如 *ABCA1*、*ABCG1*、*ABCG5* 和 *ABCG8* 等, 从而促进巨噬细胞中胆固醇流向 ApoA-I 以及成熟的 HDL 颗粒, 促进 RCT 过程, 改变血浆中胆固醇水平。因此, LXR_s 激动剂可能有助于预防或逆转动脉粥样硬化, 成为抗动脉粥样硬化药物研究的新靶点^[33]。

LXR 激动剂主要包括天然激动剂和合成激动剂两大类, 其中天然 LXR 激动剂存在亲和性低并有一定的潜在毒副作用等局限, 所以研究较多的主要是合成 LXR 激动剂^[34]。

第一代合成 LXR 激动剂主要是 Tularik 公司的非甾醇类化合物 T0901317 (10)^[35] 和 GlaxoSmithKline 公司的非甾醇类化合物 GW3965 (11)^[36]。二者都是通过激活 LXR α 和 LXR β 来发挥作用, 但最终均因诱发高甘油三酯血症和肝脂肪变性的不良反应而终止了相关研究^[37]。对 LXR α 和 LXR β 作用机制进行深入研究发现, 在肝脏中 LXR α 对甘油三酯 (triglycerides,

TG) 的形成影响较为显著, 所以推测能够靶向 LXR α 激动剂到肝外组织或者特异性靶向 LXR β 受体的 LXR_s 激动剂可在发挥抗动脉粥样硬化的同时有效避免脂肪肝的形成^[34]。

T0901317 和 GW3965 研究的失败, 使之后的研究更加谨慎。AZ876 (12) 是 LXR α/β 部分激动剂, 研究发现, 在小鼠体内低剂量的 AZ876 可以减少动脉粥样硬化的病变面积, 并且不会诱发脂肪肝和高甘油三酯血症。因此, 低剂量的 AZ876 可促进 RCT 过程, 发挥抗动脉粥样硬化的作用, 但其用药安全性方面还需进一步研究^[38]。

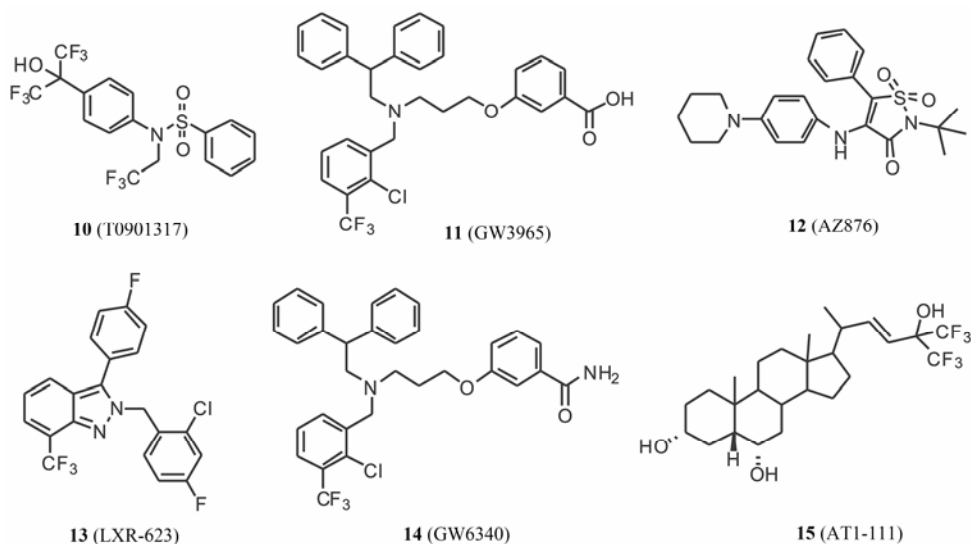
LXR-623 (13) 是第一个进入临床研究的 LXR α/β 部分激动剂, 是由 Wyeth 公司研发的吲哚类化合物, 可剂量依赖性地提高 *ABCA1* 和 *ABCG1* 的表达, 但由于对中枢神经系统产生不良影响而停止了 I 期临床研究。目前尚不清楚这种不良影响是由于 LXR-623 的脱靶效应还是由于其可调控大脑神经系统产生的^[39]。此外, 还有 CS-8080、BMS-779788 和 BMS-852927 三个化合物进入了临床 I 期研究, 其中 CS-8080 和 BMS-852927 均因不良反应而停止了相关研究, BMS-779788 的研究数据未见报道^[40]。

目前正在研究的 LXR_s 激动剂主要是 GW6340 (14) 和 ATI-111 (15)。其中 GW6340 是由 GW3965 通过酯化改造而成的, 其为肠道特异性 LXR α/β 激动剂, 能显著地特异性上调肠道内 *ABCA1*、*ABCG5* 和 *ABCG8* 的表达, 而不上调肝脏内的表达, 从而避免了高甘油三酯血症的发生, 具有很高的研究价值^[41]。ATI-111 在低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLr) 敲除的小鼠体内, 能显著降低胆固醇和 TG 的水平, 减轻小鼠动脉粥样硬化损伤, 期待在随后的深入研究中能够获得更好的结果^[42]。

研究人员在 LXR 激动剂方面投入了很多研究, 前期研究的失败也为后面的研究提供了很多参考, 深入研究 LXR α 和 LXR β 的亚型结构, 开发选择性更强的 LXR 激动剂, 在促进胆固醇外排的同时降低肝脏中 TG 的形成, 避免脂肪肝的形成, 有望获得更多进入临床研究的候选药物。

4 以 CETP 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究

CETP 是肝脏和脂肪组织分泌的一种疏水性糖蛋白, 可调控 HDL 与 VLDL 和 LDL 之间进行胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 和 TG 交换, 使 HDL-C 水平降低, 而富含 CE 的 LDL-C 颗粒和 VLDL-C 残粒则聚积在动脉管壁内, 加速动脉粥样硬化的发展^[43]。CETP 抑制剂通过阻断上述过程来调控胆固醇水平,

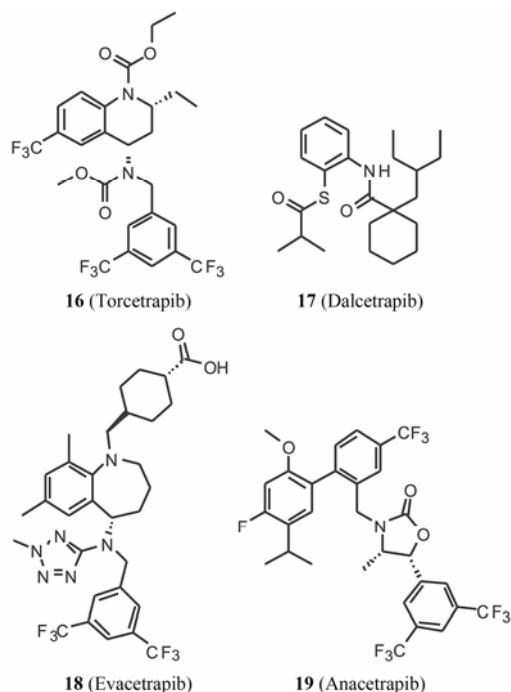


逆转动脉粥样硬化病程^[44]。也有研究认为 CETP 在 HDL 形成及 RCT 过程中的作用不明确,抑制 CETP 可能会影响肝脏对 HDL 的摄取这一环节,减弱 RCT 进程,所以针对 CETP 抑制剂的研究需要更加谨慎。目前靶向 CETP 的研究主要集中在注射用疫苗和 CETP 抑制剂。

CETi-1 是一种注射用的肽类抗胆固醇酯转移蛋白疫苗, I 期临床试验显示其能剂量依赖性提高抗体效价,目前处于 II 期临床试验,旨在评价 CETi-1 的安全性、免疫原性和量效关系^[45]。AT-103 也是一种抗胆固醇酯转移蛋白疫苗,目前还处于早期研究^[46]。

针对 CETP 抑制剂研究较多的并进入临床的药物主要有 torcetrapib (16)、dalcetrapib (17)、evacetrapib (18) 和 anacetrapib (19)。Torcetrapib 是第一个接受临床评价的 CETP 抑制剂,由辉瑞公司研发,但在 2006 年大型临床终点评价试验 (ILLUMINATE) 中,由于其脱靶效应造成患者死亡率升高的严重不良反应,使得该研究被迫提前终止^[47,48]。Dalcetrapib 由罗氏公司研发,在其 III 期临床试验 dal-OUTCOMES 的中期分析中,由于未取得有临床意义的疗效而于 2012 年终止试验^[49]。Evacetrapib 由礼来制药公司研发,在对其进行临床 III 期的 ACCENTUATE 试验过程中,因疗效不足的原因于 2015 年 10 月宣布停止试验研究,但期间没有任何安全性问题的报道^[50–52]。Anacetrapib 由默克公司研发,在其 DEFINE 试验中未发现明显的不良反应^[53,54]。但是在对参与 DEFINE 试验的患者进行后期跟踪观察的过程中发现,在停药 12 周后,仍有持续的降血脂作用。Anacetrapib 较长的半衰期使得其长期用药安全性成为研究的困扰^[55]。因此,开展了一项为期 4 年的 REVEAL 试验,该试验结果显

示虽然其半衰期较长,但其可显著降低动脉粥样硬化性心血管疾病患者的发病率,并且没有明显的不良反应,这也表明了患者对此药物治疗具有很好的顺应性^[56]。该研究将有助于进一步明确 CETP 抑制药的临床意义。



除以上 4 个化合物外,还有其他进入 II 期临床试验中的 CETP 抑制药,如 DRL-17822、TA-8995 和 JTT-302。DRL-17822 是由 Dr.Reddy's Laboratories (DRL) 研发的一个选择性 CETP 抑制剂,用于治疗血脂异常,但在 2013 年 II 期临床试验中放弃^[57]。TA-8995 目前由美国安进公司收购研究,在其 II 期临床试验中,针对有轻度血脂异常的患者,无论是单独

用药还是联合他汀类药物, 都显示了很好的疗效, 并且研究结果显示其不仅能升高 HDL 的水平还能增强 HDL 的功能, 并且可促进胆固醇流出, 显示出了巨大的抗动脉粥样硬化的潜能^[58, 59]。同时, 与 anacetrapib 相比, TA-8995 用量少, 清除时间短的特点也使其具有更大的研究价值, 其研究值得深入^[60]。JTT-302 是由日本烟草公司研发, 目前处于 II 期临床试验, 其相关报道较少^[46]。

除此之外, 还有很多未进入临床研究的化学合成的小分子 CETP 抑制剂, 它们的研究也备受关注。CETP 抑制剂的作用靶点已非常明确, 但不同的 CETP 抑制剂对脂蛋白代谢过程的影响却不尽相同, 随着研究规模的不断扩大, 今后将有更多的新药被发现并进入临床研究。但 torcetrapib、dalcetrapib 和 evacetrapib 等临床研发的失败, 也不断提醒研究者们在今后寻找安全有效的 CETP 抑制剂仍会面临很多挑战, 研发过程需更加谨慎。

5 结语

虽然流行病学研究表明, HDL-C 水平与动脉粥样硬化性心血管疾病的发病率呈负相关, 但通过药物升高 HDL-C 水平来治疗动脉粥样硬化研究的一次次失败又不断地提醒研究者, 单纯地升高血浆中 HDL-C 水平并不能有效发挥其抗动脉粥样硬化的作用。而且, HDL 分子结构复杂, 其组成成分的改变诱导丧失功能 HDL 的产生反而会加速动脉粥样硬化的进程, 所以深入研究 HDL 的结构特征, 探究不同结构与动脉粥样硬化的关系将会为今后的研究提供更加明确的方向。同时, RCT 过程是 HDL 发挥抗动脉粥样硬化作用的主要途径, HDL 作为胆固醇的运输工具贯穿 RCT 整个过程, 增强 HDL 的功能, 尤其是与 RCT 相关的功能将有望成为未来成功开发出基于 HDL 的抗动脉粥样硬化的治疗策略。目前针对 RCT 过程不同靶点的潜在药物研究已有很多, 但哪个靶点蛋白的治疗更为有效仍然未知, 而且各种治疗策略之间也相互影响, 所以深入探索 RCT 的整个过程, 保证 RCT 过程的通畅也是保证 HDL 能够有效发挥其抗动脉粥样硬化作用的重要前提。相信随着有关 HDL 研究的不断阐明, 将会出现更多针对 HDL 的新治疗策略, 有望控制动脉粥样硬化病程, 减少心血管事件的发生。

References

- [1] Trigatti BL, Fuller M. HDL signaling and protection against coronary artery atherosclerosis in mice [J]. *J Biomed Res*, 2016, 30: 94–100.

- [2] Chen N, Frishman WH. High-density lipoprotein infusion therapy and atherosclerosis: current research and future directions [J]. *Cardiol Rev*, 2016, 24: 298–302.
- [3] Gotto AM Jr, Moon JE. Pharmacotherapies for lipid modification: beyond the statins [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10: 560–570.
- [4] Zou TB, Zhu SS, Luo F, et al. Effects of astaxanthin on reverse cholesterol transport and atherosclerosis in mice [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 11: 4625932.
- [5] Er L, Bian YF, Song XS, et al. Research progress of dysfunctional high density lipoprotein cardiovascular disease [J]. *Chin J Arterioscler (中国动脉硬化杂志)*, 2017, 25: 309–313.
- [6] Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, et al. HDL-targeted therapies: progress, failures and future [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13: 445–464.
- [7] Kapur NK, Ashen D, Blumenthal RS. High density lipoprotein cholesterol: an evolving target of therapy in the management of cardiovascular disease [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4: 39–57.
- [8] Du Y, Wang L, Hong B. High-density lipoprotein-based drug discovery for treatment of atherosclerosis [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10: 841–855.
- [9] Zhao H, Liu H, Li YS. High-density lipoprotein compositions: new targets for diagnosis and therapy in cardiovascular disease [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 36: 233–237.
- [10] Al-Bustan SA, Al-Serri AE, Annice BG, et al. Re-sequencing of the APOAI promoter region and the genetic association of the -75G > A polymorphism with increased cholesterol and low density lipoprotein levels among a sample of the Kuwaiti population [J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 90.
- [11] Wu JF, Tang YY, Zeng GF, et al. Role of apolipoprotein AI on nascent high-density lipoprotein particle formation [J]. *Prog Physiol Sci (生理科学进展)*, 2014, 45: 81–86.
- [12] Zhang YZ, Zanotti I, Reilly MP, et al. Overexpression of apolipoprotein A-I promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces *in vivo* [J]. *Circulation*, 2003, 108: 661–663.
- [13] Shah PK. Targeting endogenous apoA-I—a new approach for raising HDL [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8: 187–188.
- [14] Keyserling CH, Barbaras R, Benghozi R, et al. Development of CER-001: preclinical dose selection through to phase I clinical findings [J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37: 483–491.
- [15] Diditchenko S, Gille A, Pragst I, et al. Novel formulation of a reconstituted high-density lipoprotein (CSL112) dramatically enhances ABCA1-dependent cholesterol efflux [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 2202–2211.

- [16] Uehara Y, Ando S, Yahiro E, et al. FAMP, a novel ApoA-I mimetic peptide, suppresses aortic plaque formation through promotion of biological HDL function in ApoE-deficient mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000048.
- [17] Hafiane A, Bielicki JK, Johansson JO, et al. Novel ApoE-derived ABCA1 agonist peptide (CS-6253) promotes reverse cholesterol transport and induces formation of pre- β -HDL *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0131997.
- [18] Watson CE, Weissbach N, Kjems L, et al. Treatment of patients with cardiovascular disease with L-4F, an apo-A1 mimetic, did not improve select biomarkers of HDL function [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52: 361–373.
- [19] Bloedon LT, Dunbar R, Duffy D, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49:1344–1352.
- [20] Bailey D, Jahagirdar R, Gordon A, et al. RVX-208: a small molecule that increases apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 2580–2589.
- [21] McLure KG, Gesner EM, Tsujikawa L, et al. RVX-208, an inducer of ApoA-I in humans, is a BET bromodomain antagonist [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e83190.
- [22] Gilham D, Wasiak S, Tsujikawa LM, et al. RVX-208, a BET-inhibitor for treating atherosclerotic cardiovascular disease, raises ApoA-I/HDL and represses pathways that contribute to cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 48–57.
- [23] Chung CW, Coste H, White JH, et al. Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains [J]. *J Med Chem*, 2011, 54: 3827–3838.
- [24] Mirguet O, Gosmini R, Toum J, et al. Discovery of epigenetic regulator I-BET762: lead optimization to afford a clinical candidate inhibitor of the BET bromodomains [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 7501–7515.
- [25] Mirguet O, Lamotte Y, Donche F, et al. From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 2963–2967.
- [26] Gosmini R, Nguyen VL, Toum J, et al. The discovery of I-BET726 (GSK1324726A), a potent tetrahydroquinoline ApoA1 up-regulator and selective BET bromodomain inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 8111–8131.
- [27] Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 720–727.
- [28] Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85: 1343–1372.
- [29] Liu X, Xiong SL, Yi GH. ABCA1, ABCG1, and SR-BI: transit of HDL-associated sphingosine-1-phosphate [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 384–390.
- [30] Liu Q, Bian YF, Xiao CS. Research progress about microRNA regulating ABCA1 [J]. *Chin J Arterioscler (中国动脉硬化杂志)*, 2015, 23: 105–108.
- [31] Xu YN, Liu Q, Xu Y, et al. Rutaecarpine suppresses atherosclerosis in *ApoE*^{-/-} mice through upregulating ABCA1 and SR-BI within RCT [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55: 1634–1647.
- [32] Li YZ, Feng TT, Liu P, et al. Optimization of rutaecarpine as ABCA1 up-regulator for treating atherosclerosis [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5: 884–888.
- [33] Rader DJ. Liver X receptor and farnesoid X receptor as therapeutic targets [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100: 15N–19N.
- [34] Liang Y, Guo CB, Zhang C, et al. Research progress of liver X receptor agonists [J]. *Acta Pharm Sin (药 学 学 报)*, 2012, 47: 427–433.
- [35] Zanotti I, Poti F, Pedrelli M, et al. The LXR agonist T0901317 promotes the reverse cholesterol transport from macrophages by increasing plasma efflux potential [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49: 954–960.
- [36] Collins JL, Fivush AM, Watson MA, et al. Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 1963–1966.
- [37] Motoshima K, Noguchi-Yachide T, Sugita K, et al. Separation of alpha-glucosidase-inhibitory and liver X receptor-antagonistic activities of phenethylphenyl phthalimide analogs and generation of LXR α -selective antagonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 5001–5014.
- [38] van der Hoorn J, Lindén D, Lindahl U, et al. Low dose of the liver X receptor agonist, AZ876, reduces atherosclerosis in APOE*3Leiden mice without affecting liver or plasma triglyceride levels [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162: 1553–1563.
- [39] Katz A, Udata C, Ott E, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of LXR-623, a novel liver X-receptor agonist, in healthy participants [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49: 643–649.
- [40] Loren J, Huang Z, Laffitte BA, et al. Liver X receptor modulators: a review of recently patented compounds (2009–2012) [J]. *Expert Opin Ther Patents*, 2013, 23: 1317–1335.
- [41] Yasuda T, Grillot D, Billheimer JT, et al. Tissue-specific liver X receptor activation promotes macrophage RCT *in vivo*

- [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 781–786.
- [42] Peng D, Hiipakka RA, Xie JT, et al. A novel potent synthetic steroidal liver X receptor agonist lowers plasma cholesterol and triglycerides and reduces atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162: 1792–1804.
- [43] Shah PK. Inhibition of CETP as a novel therapeutic strategy for reducing the risk of atherosclerotic disease [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 5–12.
- [44] Gurfinkel R, Joy TR. Anacetrapib: hope for CETP inhibitors? [J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29: 327–339.
- [45] Davidson MH, Maki K, Umporowicz D, et al. The safety and immunogenicity of a CETP vaccine in healthy adults [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 169: 113–120.
- [46] Miyares MA, Davis K. Patient considerations and clinical impact of cholesteryl ester transfer protein inhibitors in the management of dyslipidemia: focus on anacetrapib [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 483–493.
- [47] McKenney JM, Davidson MH, Shear CL, et al. Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below-average high-density lipoprotein cholesterol levels on a background of atorvastatin [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1782–1790.
- [48] Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 257–260.
- [49] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2089–2099.
- [50] Nicholls SJ, Lincoff AM, Barter PJ, et al. Assessment of the clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with evacetrapib in patients at high-risk for vascular outcomes: rationale and design of the ACCELERATE trial [J]. *Am Heart J*, 2015, 170: 1061–1069.
- [51] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1933–1942.
- [52] Filippatos TD, Elisaf MS. Evacetrapib and cardiovascular outcomes: reasons for lack of efficacy [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9: 2308–2310.
- [53] Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2406–2415.
- [54] Gotto AM Jr, Kher U, Chatterjee MS, et al. Lipids, safety parameters, and drug concentrations after an additional 2 years of treatment with anacetrapib in the DEFINE study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19: 543–549.
- [55] Gotto AM Jr, Cannon CP, Li XS, et al. Evaluation of lipids, drug concentration, and safety parameters following cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 76–83.
- [56] Filippatos TD, Kei A, Elisaf MS. Anacetrapib, a new CETP inhibitor: the new tool for the management of dyslipidemias? [J]. *Diseases*, 2017, 5: 21.
- [57] Differding E. The drug discovery and development industry in India—two decades of proprietary small - molecule R&D [J]. *ChemMedChem*, 2017, 12: 786–818.
- [58] Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2015, 386: 452–460.
- [59] van Capelleveen JC, Kastelein JJ, Zwinderman AH, et al. Effects of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, TA-8995, on cholesterol efflux capacity and high-density lipoprotein particle subclasses [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10: 1137–1144.
- [60] Ford J, Lawson M, Fowler D, et al. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TA-8995, a selective cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78: 498–508.