

# 胆固醇酯转运蛋白抑制剂研究进展

董劲壮, 赵水平

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 胆固醇酯转运蛋白抑制剂研究进展; 综述; 胆固醇酯转运蛋白抑制剂; 高密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化

[摘要] 升高高密度脂蛋白胆固醇水平是降低动脉粥样硬化危险的一个可能的有益治疗靶标。胆固醇酯转运蛋白抑制剂虽然能有效升高高密度脂蛋白胆固醇水平,但目前对其是否能有效减少动脉粥样硬化的危险程度尚不明确。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

在动脉粥样硬化疾病中高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)降低与低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)升高同样危险。降低动脉粥样硬化相关性疾病如冠心病的危险,升高 HDLC 水平可能是除降低 LDLC 外另一潜在治疗靶标。近期实验表明,给载脂蛋白 E 基因敲除小鼠口服载脂蛋白 A iv模拟肽<sup>[1]</sup>,可以提高其体内 HDLC 水平,减少动脉粥样斑块进展。临床实验中使用载脂蛋白 A ivMilano 与磷脂复合体<sup>[2]</sup>,也得到了类似的使血清 HDLC 水平升高,粥样斑块体积减小的结果。这也说明升高 HDLC 水平可显著降低动脉粥样硬化危险性。

与他汀类大幅降低 LDLC 水平不同,现有的药物升高 HDLC 的能力都比较有限。他汀类升高 HDLC 水平约 10%~15%<sup>[3]</sup>,贝特类、烟酸类虽然效力较他汀类稍强,能达到 25%~30%<sup>[4]</sup>,但不良反应较为常见,这就限制了这些药物在升高 HDLC 方面的应用。而胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)抑制剂的出现给人们带来新的希望,它升高 HDLC 的幅度可达 50% 以上。CETP 是胆固醇逆转运过程中的关键酶之一,它将高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)中的胆固醇酯(cholesterol ester, CE)转运至含载脂蛋白 B 的脂蛋白中,如极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),并以等量的甘油三酯(triglyceride, TG)进行交换。外周组织(包括血管壁上的单核巨噬细胞)中的胆固醇外流入 HDL,酯化为 CE 后,在 CETP 的作用下转移入 LDL,当 LDL 通过肝细胞 LDL 受体被选择性摄取后,胆固醇就在肝脏内代谢为胆汁酸等成分排出体外,这是体内胆固醇排出的主要途径。

## 1 胆固醇酯转运蛋白与高密度脂蛋白及动脉粥样硬化之间的关系

胆固醇酯转运蛋白(CETP)是与 HDL 亲和力较强的一种

糖蛋白。它促进 HDL 与 LDL 间的 CE 和 TG 的交流,CETP 活性下降导致 HDLC 水平升高,VLDLC、LDLC 水平降低。

研究显示,CETP 既具有促进动脉硬化的作用也具有抗动脉硬化的作用<sup>[5,6]</sup>。一方面,CETP 将 HDL 中的 CE 转移给 VLDL 和 LDL,使得 HDLC 水平下降,而 VLDL-LDL 中的胆固醇含量增加,削弱了 HDL 对心血管的保护作用;如果 LDL 中的 CE 为动脉管壁上的巨噬细胞摄取,还有可能促使泡沫细胞产生和聚集,进一步增加发生动脉粥样硬化的危险。另一方面,如果 LDL 中的 CE 主要由肝脏通过 LDL 受体摄取而代谢,CETP 就会促进胆固醇逆转运的过程,加上 CETP 转运 CE 使 HDL 转化为贫脂的载脂蛋白 A iv(或前  $\beta$  HDL),而载脂蛋白 A iv(或前  $\beta$  HDL)对 ATP 结合盒转运子 1(ATP-binding cassette transporter 1, ABCA1)介导的胆固醇外流作用增强,由此 CETP 还可能具有抗动脉粥样硬化的功能。虽然动物实验及临床研究已经初步证实 CETP 调节 HDL 的有效性,CETP 水平升高或活性增强常会伴有 HDLC 水平下降,但由于 CETP 本身作用的复杂性,所以 CETP 与动脉粥样硬化的关系到目前仍然还不清楚。

研究 CETP 对动脉粥样硬化的影响在动物实验中得出相互矛盾的结果。使转基因小鼠表达 CETP,可减小动脉粥样硬化斑块体积;用反义寡核苷酸抑制高胆固醇血症兔的 CETP 活性,可使动脉粥样硬化病变程度减轻。但在高胆固醇血症的载脂蛋白 E 基因敲除鼠或 LDL 受体缺陷小鼠<sup>[6]</sup>中表达 CETP,则使动脉粥样硬化的危险增加。有研究者认为,CETP 不但可增加 LDL 的胆固醇含量,而且还可下调肝脏 LDL 受体表达,从而升高血浆 LDL 水平,增加动脉粥样硬化危险。而 CETP 具体表现出何种作用还取决于 CETP 所处的代谢环境,在高甘油三酯血症中 CETP 对抗动脉粥样硬化的作用可能更为明显。

人体 CETP 与动脉粥样硬化的关系也是众说纷纭。初期的研究集中于 CETP 缺陷的人群。CETP 缺失的纯合子患者,其体内的大颗粒 HDL 产生增加,这种 HDL 富含胆固醇和载脂蛋白 E、A iv 及 A  $\text{I}^{\text{V}}$  其在体外实验中促胆固醇外流的能力下降。同时,从此类患者中提取的具有多相分散性的 LDL 在体外与 LDL 受体的结合力下降,提示其可能在体内通过肝

[收稿日期] 2005-08-29

[修回日期] 2006-05-10

[作者简介] 董劲壮,博士研究生,住院医师,主要从事血脂与动脉粥样硬化方面的研究,E-mail 为 dong\_shzh@163.com。赵水平,教授,博士研究生导师。

脏代谢的途径受阻,这都表明在完全性 CETP 缺失的患者中,HDL 与 LDL 的性质都发生了改变,可能会促使动脉粥样硬化发生。而有资料却显示,CETP 缺陷的杂合子患者心血管疾病的危险性增加,纯合子倒没有这种趋势。近来又有研究显示,CETP 缺陷患者发生心血管疾病的危险性并不增加<sup>[7]</sup>。对于 CETP 缺陷与心血管疾病危险间的这种不确定性,一方面可能是与研究的样本例数相对较少有关,另一方面也可能是在不同的人群中,其脂蛋白代谢情况以及受外界环境条件的影响不同所致。

在无 CETP 缺陷的人群中,有研究将 735 例基础情况良好但后来又发生冠心病的患者与对照组 1 400 例比较,发现 CETP 基线水平高者发生冠心病的危险增加<sup>[8]</sup>。在血清 TG > 1.7 mmol/L 的人群中,这种趋势更为明显。这种结果提示,CETP 抑制剂可以降低冠心病的危险性,尤其对于合并高 TG 的患者会更为有效。

现有的研究表明,CETP 血清水平或活性与动脉粥样硬化有一定的关系,但目前还不清楚在何种情况下两者的关系会比较明朗,这也给评价 CETP 的生理病理作用带来了相当大的困难。

## 2 胆固醇酯转运蛋白抑制剂的近期研究

目前抑制 CETP 主要有两种途径,一种是通过注射疫苗,使机体产生针对 CETP 的自身抗体;另一种是通过服用小分子的 CETP 抑制剂,如 JTT-705 或 Torcetrapib 达到抑制 CETP 的目的。

通过疫苗注射产生抗体抑制 CETP 的有效性先是在高脂兔身上得到了验证<sup>[9]</sup>,它能够升高 HDL,减少主动脉粥样硬化斑块。这种方法也在人体内进行了试验。有 48 例 HDLC < 1.55 mmol/L 的健康志愿者接受了这种试验<sup>[10]</sup>,经过二次注射以后,在 > 53% 的志愿者体内产生了 CETP 的自身抗体,并且他们对这种疫苗能够很好地耐受。但是在这些产生免疫反应的人群中并没有出现明显的 CETP 受到抑制或 HDLC 水平增加的现象。由此有人认为,这是因为注射剂量的问题使得抗体没有达到足够的有效滴度。进一步的二期试验还在进行中。

JTT-705 是人工合成的小分子化学制剂,它通过与 CETP 形成二硫键抑制 CETP 活性。在高胆固醇兔体内<sup>[11]</sup>,JTT-705 可使 HDLC 水平升高近 2 倍,非 HDLC 降低 50%,同时动脉粥样硬化降低 70%。但在类似的高胆固醇兔的试验中,可能是由于脂质异常的程度较为严重,JTT-705 并没有表现出降低动脉粥样硬化程度的作用<sup>[12]</sup>。在一期试验中,JTT-705 的耐受性良好,也没有引起严重的毒性反应。与对照组相比,连续 14 天每天服用 600 mg 或 900 mg JTT-705 可以升高 HDLC 水平,降低 LDLC 水平<sup>[13]</sup>。在二期试验中,轻度脂质失衡的患者接受了为期 4 周的不同剂量的 JTT-705 治疗,证明此药耐受性良好,900 mg/d 可以使 CETP 活性下降 37%,HDLC 水平升高 34%,LDLC 水平下降 7%。另一项双盲对照研究将他汀类药物与 JTT-705 合用,这 155 例 LDLC > 4.14 mmol/L 的患者在经过 4 周的联合治疗后,600 mg JTT-705 组 CETP 活

性下降了 30%,HDLC 升高了 28%,同时伴有载脂蛋白 A iv 的增加,LDLC 也较基线水平下降了 5.5%,但血清总胆固醇、TG、载脂蛋白 B 及 E 的水平没有明显变化。联合用药也没有产生明显的不良反应<sup>[14]</sup>。

Torcetrapib 是又一种新型的 CETP 抑制剂。两项小规模、非盲法的安慰剂对照研究对 Torcetrapib 升高 HDLC 的疗效进行了评价。一项研究是对 40 名血脂正常的健康人给予不同剂量的 Torcetrapib 治疗 14 天。CETP 活性下降了 12% ~ 80%,HDLC 相对于基线水平的上升幅度包括从最小剂量组的 16% 至最大剂量组的 91%,LDLC 也下降了 7% ~ 42%,而血浆总胆固醇水平并没有发生显著变化<sup>[15]</sup>。将 CETP 抑制剂治疗得到的 HDL 与 CETP 缺失患者比较发现,二者的 HDL 虽然都有体积增加,但 CETP 抑制剂的 HDL 体积不如 CETP 缺失患者明显。而且二者成分也有不同,CETP 抑制剂使用者的 HDL 富含游离胆固醇,而 CETP 缺失患者的 HDL 却是富含胆固醇酯。这两种 HDL 对动脉粥样硬化潜在的作用不同,可能主要是由于两种情况下 CETP 的活性不同<sup>[5]</sup>。在 CETP 缺失的纯合子患者中,CETP 的活性完全丧失,而在 CETP 抑制剂治疗的患者中,CETP 活性只是部分的被抑制,还有一部分活性可以避免类似 CETP 缺失患者中的过大颗粒 HDL 的产生以及 LDL 的异常多相分散。另一项研究中,19 例 HDLC < 1.0 mmol/L 的患者分为两组,一组是仅使用 Torcetrapib 治疗,另一组在服用 Torcetrapib 前还服用了 4 周的阿托伐他汀治疗。在 Torcetrapib(120 mg/d,1 次/天)治疗 4 周后,两组血清 HDLC 水平分别升高了 46% 和 61%。非他汀治疗组中的 6 例患者接受了更大剂量的后续治疗(120 mg/d,2 次/天,4 周),HDLC 升高更为明显,达到 106%。他汀治疗组 LDLC 水平在 Torcetrapib 治疗后进一步降低了 17%。Torcetrapib 还使大颗粒的 HDL 和 LDL 增加,脂蛋白中以及血清中的载脂蛋白 A iv、A Ⅰ和 B 含量改变。整个试验过程中没有发现 Torcetrapib 明显的毒副作用。研究者认为 Torcetrapib 是比 JTT-705 更有效的 CETP 抑制剂<sup>[16]</sup>。

然而,目前尚无证据表明 CETP 抑制是否能降低动脉粥样硬化的危险。

## 3 胆固醇酯转运蛋白抑制剂临床应用前景

胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂会造成富含 CE 的 HDL 含量增加,因而升高 HDLC 浓度。在有 CETP 基因缺陷的人群中,已证实这种大颗粒富含 CE 的 HDL 阻止巨噬细胞内胆固醇聚集的能力下降。而近期又有实验表明,ABCA1 在体外可以介导胆固醇流向大颗粒 HDL(HDL<sub>2</sub>),从而提示大颗粒 HDL 仍保有引导脂质外流的能力<sup>[17]</sup>。因此研究这种富含 CE 的 HDL 是否能作为巨噬细胞内胆固醇外流的有效载体,是首先需要解决的问题。

另一个需要解决的问题是人体内大颗粒 HDL 中的 CE 如何分解代谢。目前对体内 HDL 通过清道夫 B 类 1 型受体 SRB1 的选择性摄取还了解不多,但体外实验已经发现,大颗粒 HDL 对 SRB1 的结合力要强于小颗粒的 HDL<sup>[18]</sup>。如果在体内也是如此,那么 CETP 抑制剂可能会使肝脏对 HDL 的

选择性代谢增加,至少也能够维持原有水平。

由于 HDL 抗动脉粥样硬化的功能体现在多个方面,如抗炎、抗氧化等,可能研究者还要全面评价 CETP 抑制剂对炎症、血栓及氧化过程的影响。研究 CETP 抑制剂与其它调脂药物如他汀类联合应用是否能够收到更大的临床益处,也是今后需要解决的一个问题。

与此同时,现有检测人体内 HDL 的功能手段存在很大的片面性<sup>[19]</sup>。越来越多的资料显示, HDL 本身也具有促动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化的双重性质,其组成成分的改变对其功能状态有着重要影响<sup>[20]</sup>,所以单纯的血清 HDLC 水平不能准确全面地反映出 HDL 的功能性质,也不能反映出 HDL 在脂质转运过程中的动态变化与平衡。CETP 抑制剂改变了体内脂质转运的正常代谢过程,影响了 HDL、LDL 等脂蛋白的组成成分以及血清水平。所以,以 HDLC 升高与否来判断 CETP 抑制剂是否有效,甚至以此推断 CETP 抑制剂对动脉粥样硬化的影响都具有很大的局限性。目前临床上急切需要进行以心血管事件为直接终点的大规模 CETP 抑制剂长期干预的临床研究,另一方面,也要改进检测 HDL 功能的手段,使之能更准确地反映 CETP 抑制剂的作用。

#### [参考文献]

- [1] Li X, Chyu KY, Faria Neto JR, Yano J, Nathwani N, Ferreira C, et al. Differential effects of apolipoprotein A IV-mimetic peptide on evolving and established atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice[J]. *Circulation*, 2004, **110**: 1701-705
- [2] Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant apoA IV Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, **290** (17): 2292-300
- [3] Brewer HB. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams[J]. *Am J Cardiol*, 2003, **92**: 23K-29K
- [4] Rader DA. Effects of nonstatin lipid drug therapy on high density lipoprotein metabolism[J]. *Am J Cardiol*, 2003, **91**: 18-23
- [5] Brewer HB. High density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 387-391
- [6] 郑克勤, 张克兰. 胆固醇酯转运蛋白与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (5): 454-457
- [7] Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 160-167
- [8] Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Wareham NJ, Peters RJ, Jukema JW, Luben R, et al. Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition)-Norfolk population study[J]. *Circulation*, 2004, **111**: 1418-423
- [9] Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ, Picard MD, Honan CM, Emmett CD, et al. Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 2106-112
- [10] Davidson MH, Maki K, Umporowicz D, Wheeler A, Rittershaus C, Ryan U. The safety and immunogenicity of a CETP vaccine in healthy adults[J]. *Atherosclerosis*, 2003, **169**: 113-120
- [11] Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits[J]. *Nature*, 2000, **406**: 203-207
- [12] Huang Z, Inazu A, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JIT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia[J]. *Clin Sci*, 2002, **103**: 587-594
- [13] de Grooth CJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, de Graaf J, Zwinderman AH, Posma JL, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JIT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study[J]. *Circulation*, 2002, **105**: 2159-165
- [14] van der Steeg WA, Kuivenhoven JA, Klerkx AH, Boekholdt SM, Hovingh GK, Castelein JJ. Role of CETP inhibitors in the treatment of dyslipidemia[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2004, **15**: 631-636
- [15] Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Arytrey G, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 490-497
- [16] Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AC, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2004, **350**: 1505-515
- [17] Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 9774-779
- [18] Thuahnai ST, Lund-Katz S, Dhanasekaran P, de la Lleras-Moya M, Connelly MA, Williams DL, et al. Scavenger receptor class B type I-mediated cholesteryl ester-selective uptake and efflux of unesterified cholesterol. Influence of high density lipoprotein size and structure[J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**: 12448-455
- [19] Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: an update for clinicians[J]. *Circulation*, 2005, **111**: 1847-854
- [20] Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, et al. Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment[J]. *Circulation*, 2003, **108**: 2751-756

(此文编辑 文玉珊)