

高密度脂蛋白靶向防治动脉粥样硬化新进展

郭凯^{1,2}, 马煜盛², 龙洁旒², 胡露², 郭志刚²

(1. 中山市人民医院心血管内科, 广东省中山市 528403; 2. 南方医科大学南方医院心血管内科, 广东省广州市 510515)

[关键词] 高密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 靶向治疗

[摘要] 许多随机临床试验已经明确,他汀类药物因为可以降低低密度脂蛋白胆固醇水平并轻度增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL)水平,已经成为防治动脉粥样硬化(As)疾病的主要标准疗法。高密度脂蛋白(HDL)颗粒介导的胆固醇逆转运(RCT)途径具有抗As的作用。目前HDL靶向治疗的重要途径已经不是升高HDL水平,更多的是通过改善HDL功能,增强血浆胆固醇的清除,以及预防和减轻与As有关的炎症。胆固醇酯转移蛋白抑制剂可增加正常或低HDL患者的HDL水平;肝X受体激动剂可通过增加RCT减少As;使用重组HDL的HDL治疗在动物模型中显著有效;在细胞以及动物模型中研究发现,通过干预某些基因靶点,可使HDL的水平 and HDL功能得到改善。回顾相关文献,我们认为:HDL靶向治疗有防治As的潜力,可能对心血管疾病患者有效。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

New progress of high density lipoprotein targeting prevention and therapy for atherosclerosis

GUO Kai^{1,2}, MA Yusheng², LONG Jieni², HU Lu², GUO Zhigang²

(1. Department of Cardiology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528403, China; 2. Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] high density lipoprotein; atherosclerosis; targeted therapy

[ABSTRACT] Numerous randomized clinical trials have established statins as the major standard therapy for atherosclerotic diseases because these molecules decrease the plasma level of low density lipoprotein cholesterol and moderately increase the plasma level of high density lipoprotein cholesterol (HDL). The reverse cholesterol transport (RCT) pathway, mediated by HDL particles, has a relevant antiatherogenic potential. An important approach to HDL-targeted therapy is not optimization of the HDL level but by improving HDL function, enhancing plasma cholesterol clearance, and preventing and reducing atherosclerosis related inflammation. Small-molecule inhibitors of cholesteryl ester transfer protein increase the HDL level in subjects with normal or low HDL. LXR agonists can reduce As by increasing RCT. HDL therapies using reconstituted HDL are dramatically effective in animal models. And, in cell and animal models, studies have found that by interfering with certain gene targets, the cholesterol level and function of HDL can be improved. Our review of the literature leads us to conclude that HDL-targeted therapies have significant atheroprotective potential and thus may effectively treat patients with cardiovascular diseases.

脂质代谢紊乱是冠心病 (coronary artery disease, CAD) 最主要的危险因素之一。流行病学研究和临床研究均已证实,人类血清高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL) 水平与心血管事件的发生风险呈负相关^[1-3], 并且发现高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 有多种

抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的作用。HDL 最主要的作用是参与胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT), 即 HDL 颗粒可以调节非肝细胞内的胆固醇转出, 随后将其转运至肝脏和合成类固醇的器官, 在肝脏和这些器官中, 转运来的胆固醇被合成脂蛋白、胆汁酸、维生素 D 和类固醇

[收稿日期] 2018-05-12

[修回日期] 2018-06-15

[基金项目] 广东省教育厅省级重大项目 (2016KZDXM020); 南方医科大学临床研究培育项目 (LC2016PY002)

[作者简介] 郭凯, 博士, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化病理机制及脂代谢, E-mail 为 guokai154556@i.smu.edu.cn。通信作者郭志刚, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化病理机制及脂代谢, E-mail 为 guozhigang126@smu.edu.cn。

激素等^[4]。他汀类药物具有与羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 相似的结构, 且和 HMG-CoA 还原酶的亲和力高出 HMG-CoA 数千倍, 可竞争性抑制 HMG-CoA, 使胆固醇合成受阻。因此, 他汀类药物在降低低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 的同时可以轻度升高血清 HDLC 水平, 并且高强度他汀类药物治疗可以减少急性冠状动脉综合征患者的斑块面积^[5]。但是在随访中, 通过患者的基线血脂水平以及 LDLC 水平并不能预测这些结局, 进一步研究发现, 这些结局是与基线 LDLC/HDLC 的比值有关^[3]。因此, 除了降低 LDLC, 升高 HDLC 或改善 HDL 功能可能对于防治 As 甚至进一步降低心血管事件的发生风险有益。

1 HDL 代谢和 RCT

HDL 是指由超速离心法分离出的、密度范围在 1.063 ~ 1.210 kg/L 的脂蛋白, 具体又分为 HDL₂ (1.063 ~ 1.125 kg/L) 和 HDL₃ (1.125 ~ 1.21 kg/L)。另外, HDL 因为组成的脂质、载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) 以及电泳迁移率不同, 可分为不同密度和大小的异构体颗粒。根据凝胶电泳的迁移率不同, 可以将 HDL 分为 α -HDL、Pre- β 1-HDL、Pre- β 2-HDL 和 Pre- β 3-HDL, 而 α -HDL 又可以根据密度不同通过超速离心法分为 HDL₂ 和 HDL₃。 α -HDL 是人血清中最多的 HDL 颗粒, 含有大多数的 ApoA1, 而 Pre- β -HDL 仅占 ApoA1 数量的 2% ~ 14%。

HDL 代谢与多种 HDL 相关基因有关, 其合成涉及复杂的通路。虽然原发性低 HDLC 患者的基因突变的具体机制仍不清楚, 但以下 3 个关键分子的突变明确与低 HDLC 水平有关: ApoA1、卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 和 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)。HDL 代谢至少涉及 3 个重要的步骤。第一, 无脂质或脂质缺乏的 ApoA1 通过 ABCA1 将细胞内的游离胆固醇转出并接受 ApoA1, 从而形成新生的 HDL; 第二, 新生的 HDL 被脂化形成成熟的 HDL; 第三, 成熟的 HDL 与其他含有 ApoB 的载脂蛋白, 如极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、中密度脂蛋白和 LDL 相互作用。因为 ABCA1 将细胞内的游离胆固醇和磷脂转运至细胞膜外, 因此, ABCA1 是 HDL 颗粒形成的关键分子, 而 HDL 颗粒形成则是 RCT

的起始步骤。另外, 胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 是一种肝脏合成的血浆糖蛋白, 其在循环中大部分与 HDL 相结合。其最主要的功能是在三酰甘油交换过程中介导胆固醇从 HDL 转运至 VLDL 和 LDL 中, 而抑制 CETP 可阻断这一转移过程, 可以使 HDLC 的水平升高。

2 改善 HDL 的功能更重要

单纯升高 HDLC 水平不一定是以 HDL 靶点防治 As 的最佳目标^[6]。目前研究认为, 血浆 HDLC 水平并不能反映体内 HDL 的功能, 即促进 RCT、抗炎、抗氧化等抗 As 作用。大量基础和临床研究已经证明, 不仅血浆 HDLC 水平对 CAD 有重要影响, 而且 HDL 本身的结构和功能的改变也对 CAD 有重要作用。研究证实, HDL 有“好”和“坏”之分, “好”是指 HDL 正常、具有促进 RCT、抗炎作用的 HDL; “坏”是指 HDL 受损、其促进 RCT 能力减弱且具有促炎、促氧化作用的 HDL。正常情况下, 人体内的 HDL 发挥“好”的功能, 然而在应激状态或慢性炎症等情况下, HDL 颗粒的结构发生变化, 除了甘油三酯含量增加外, 蛋白质成分也发生了变化, HDL 结构改变可导致功能降低或丧失, 从而使其从抗 As 的作用转变为促 As 的作用。

3 HDL 靶向治疗防治 As

3.1 CETP 抑制剂

CETP 调节 HDL 颗粒的胆固醇水平, 使 HDL 的胆固醇酯转移至含 ApoB 的脂蛋白, 以及富含甘油三酯脂蛋白的甘油三酯转移到 HDL^[7]。人类 CETP 突变会引起 HDLC 水平升高。抑制 CETP 活性的药物, 如 torcetrapib、dalcetrapib、evacetrapib 和 anacetrapib, 可以升高 HDLC 的水平, 但 torcetrapib、dalcetrapib 以及 evacetrapib 均被证实对 As 以及减少心血管疾病的发生风险无益^[8]。但在 2017 年, REVEAL 研究^[9]发现, As-CAD 患者接受足量的他汀类药物治疗后, 与加用安慰剂组相比, 加用 anacetrapib 可使主要冠状动脉事件发生比例降低 (10.8% 比 11.8%); 与安慰剂组比较, anacetrapib 组受试者 HDLC 水平升高 43 mg/dL (1.12 mmol/L), ApoA1 水平升高, 大 HDL₂ 颗粒和 pre- β -HDL 颗粒的水平亦升高, LDLC 水平减少 17 mg/dL (0.44 mmol/L), 并且脂蛋白 (a) 的水平也降低。因此, anacetrapib 应可以作为他汀类药物不耐受患者治疗的补充。但是,

也有专家认为, anacetrapib 使主要冠状动脉事件发生比例降低的作用, 主要是由于降低 LDLC 引起, 而非升高 HDLC。

3.2 肝 X 受体激动剂

肝 X 受体(liver X receptor, LXR)调节 RCT, 巨噬细胞内胆固醇水平的升高使 LXR 的下游基因, 如 ABCA1 和 ABCG1 上调, 使胆固醇从细胞内转出至 HDL 颗粒^[10]。目前, 大量的研究均已经证实, LXR 激动剂通过增加 LXR 的活性, 促进巨噬细胞胆固醇转出和 RCT 途径, 对 As 有治疗作用。LXR 激动剂可以减少高脂饮食 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠的 As 发生发展。但是, LXR 激动剂导致的高脂血症为 LXR 激动剂应用于临床的重要障碍。也有研究发现, LXR β 的药理活性足以减轻 As, 而没有 LXR α 所导致的高胆固醇血症的副作用。但是, 由于 LXR α 与 LXR β 仅仅只有一个氨基酸不同, 因此, 选择性的 LXR 激动剂的研发是相当困难的。不过, 目前已经有小分子的 LXR β 选择性激动剂已经进入动物实验阶段。另外, 有动物研究表明, 联合用药可以减少 LXR 激动剂使用导致的副作用, 如丝裂原活化蛋白激酶抑制剂^[11]。众所周知, LXR 激动剂抗 As 最关键的机制是其可以促进巨噬细胞胆固醇转出, 但是, Kappus 等的研究证实, 当特异性敲除髓样细胞的 ABCA1 和 ABCG1 后, LXR 激动剂仍然能起到减轻 As 的作用; Zhang 等的研究更进一步发现, 在肝脏 LXR α 被特异性敲出后, LXR 激动剂亦能发挥抗 As 的作用。因此, 对于 LXR 激动剂防治 As 的具体机制和临床应用, 仍然有很长的一段路要走。

3.3 重组 HDL 和 ApoA1 类似物

HDL 根据组成成分的不同, 分为不同密度和大小的 HDL, 而 ApoA1 是 HDL 分子最重要的蛋白成分。ApoA1^{-/-} LDLR^{-/-} 小鼠的 As 程度大约为 LDLR^{-/-} 小鼠的 5 倍, 这说明 ApoA1 缺失与家族性高胆固醇血症模型相似。而且高水平 ApoA1 可以升高 ApoE^{-/-} 小鼠的 HDLC 水平, 减少 As 程度^[12]。目前研究认为, 与 HDLC 比较, 增加 HDL 中 ApoA1 的量和改善 HDL 生物学功能更为重要^[13]。HDL 靶向治疗: 注射全长 ApoA1、重组 HDL(如 ApoA1 磷脂复合物)、ApoA1 类似肽脂质复合物可以抑制 As 的发生发展。但是研究表明, 重组 HDL 必须是盘形的, 也就是类似 Pre- β 1-HDL 才可能对于治疗 As 有效。

ABCA1 如前描述的一样, 在调节磷脂和胆固醇转出中发挥着举足轻重的作用, 并且也参与了 Pre- β 1-HDL 的形成。成熟的 HDL 是球形的, 可以通过

ABC 转运体, 如 ABCA1 和 ABCG4, 将细胞内的胆固醇转出。1997 年, Rye 等制造了一种盘装重组 HDL, 是一种含有 1-棕榈酰-2-油酰基磷脂酰胆碱(1-palmitoyl-2-oleoylphosphatidylcholine, POPC) 的人血清 ApoA1。POPC-ApoA1 可以从巨噬细胞摄取胆固醇, 促进胆固醇转出^[14]。

ETC-642 是另一种重组的 HDL, 它是 ApoA1-磷脂复合物, 这种重组 HDL 的特点与 POPC-ApoA1 类似, 使用 ETC-642 的实验结果证实, 其可以通过 ABCA1 依赖的通路和非特异性的 ABCA1 依赖的通路调节胆固醇转出, 减少慢性血管炎症以及抑制 As。因此, ABCA1 对于调节这种 ApoA1-磷脂复合物的形成具有重要作用。目前, 对于 ETC-642 的研究, 均处在基础研究阶段, 如 2016 年, Taylor 等^[15]发现, ETC-642 可以通过刺激胆固醇转出, 抑制 HAC15 肾上腺细胞的类固醇激素的产生, 导致全身类固醇激素的产生减少和肾上腺胆固醇生物合成的适应性升高。2017 年, Smith 等^[16]发现, ETC-642 还可以明显诱导狼疮小鼠 ATF3 的合成和减少促炎因子的释放。因此, ETC-642 是否能应用于临床仍有待进一步研究证实。

另外, 2016 年, AEGIS-I 研究(NCT02108262)完成注册, 这是一个安慰剂对照的临床研究, 其目的为探索 2 种剂量的 CSL-112(一种重组的 HDL) 对 1200 名心肌梗死患者的心血管事件的影响以及评估其药物的安全性和耐受性, 最终的研究结果还未发表。

3.4 ApoA1 Milano

ApoA1 Milano 是一种人突变型的 ApoA1, 由第 173 位的精氨酸被半胱氨酸残基取代而引起的点突变产生。这种突变患者的 HDLC 和 ApoA1 水平明显减低^[17], 但是这种患者并没有发生心血管病的高危风险, 与正常人相比, 拥有 ApoA1 Milano 的人群细胞胆固醇转出率明显升高^[18]。

MDCO-216, 以前也叫 ETC-216, 是 ApoA1 Milano 磷脂复合物, 是 ApoA1 Milano 和 POPC 的重组复合物。以前已经有研究证实, ETC-216 可使高脂饮食兔子的颈动脉斑块面积减少, 血管内注射 ETC-216, 可使人的冠状动脉 As 斑块面积减少, 并且使用 ETC-216 减少冠状动脉 As 程度的效果与 18~24 个月的高强度他汀类药物治疗效果相当^[19-20]。

近年来, 对于 MDCO-216 的临床研究也有很多。2016 年, Kempen 等^[21]研究发现, 注射 MDCO-216 后, MDCO-216 可以迅速消除小 HDL, 促进含有野生型 ApoA1 的 α -1 和 α -2 HDL 和 ApoA1 Milano 的形

成,在这个过程中,内源性 ApoA1 作为 Pre- β 1-HDL 被释放;除了 Pre- β 1-HDL 之外,新形成的含有 ApoA1 Milano 的 α -1 HDL 颗粒可能对胆固醇流出有直接影响,并且单次给药的药效至少可以持续 7 天。Kallend 等^[22]发现,MDCO-216 呈剂量依赖性的调节血脂,升高 ApoA1、磷脂以及 Pre- β 1-HDL 的水平,增加 ABCA1 介导的胆固醇转出,并且患者的耐受性良好。2017 年,Reijers 等^[23]也发现,MDCO-216 与 ETC-216 一样,也不会诱导不利的免疫反应。虽然关于 MDCO-216 的临床研究有明显的进展,但仍需要大规模的临床研究以证实其应用价值。

3.5 ApoA1 模拟肽

HDL 缺乏最严重的疾病是 Tangier 病,这是由于 ABCA1 突变导致的。ABCA1 缺乏的小鼠,HDLC 水平和 HDL 功能都下降,而 ABCA1 过表达,可以增加 ApoA1 调节的胆固醇转出。这些说明 ABCA1 是调节 HDLC 水平和细胞胆固醇代谢的关键。福冈大学 ApoA1 模拟肽(Fukuoka University ApoA1 mimetic peptide, FAMP)可通过 2 个不同的作用来调节 HDL 的代谢:第一, FAMP 通过 ABCA1 介导的和部分 ABCA1 介导的细胞胆固醇流出,产生新生 Pre- β -HDL 颗粒;第二, FAMP 与人类 HDL 或血清作用,产生类似小 HDL 颗粒的 Pre- β -HDL,加速来自成熟 HDL 的 Pre- β -HDL 的生成。虽然 FAMP 并不能使 ApoE^{-/-}小鼠的 HDLC 水平明显增加,但是可使小鼠 pre- β 1-HDL 颗粒水平显著升高,这就说明, FAMP 可以通过增加胆固醇转出,来提高 HDL 的合成。虽然 ApoA1 模拟肽的使用研究,如 D-4F、L-4F (APL180)和 L37pA 均在进行中,但都处于动物细胞水平研究,少有应用于临床的研究^[24-26]。2016 年,Cui 等^[27]发现,D-4F 可以减少卒中小鼠的神经系统炎症,改善白质损伤和功能。Han 等^[28]发现,D-4F 通过 LXR α -ABCA1 通路,增加心肌 RCT,减少心脏肥厚。2017 年,Dunbar 等^[29]发现,口服 D-4F 可以减少冠心病患者的 HDL 炎症指数。除了治疗价值,FAMP 还有可以被用于分析 As 斑块的价值。ApoA1 或者他的类似物一定会渗透到 As 斑块以用来移除胆固醇,利用这个特点就可以分析动脉斑块的发展时期。FAMP 可以作为正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)一个独特的示踪剂,用来与⁶⁸Ga 一起标记显示 As 斑块;如果 As 斑块的⁶⁸Ga-DOTA-FAMP 很高,在体内斑块会产生明显的 PET 影像^[30]。Uchida 等^[31]通过使用彩色荧光显微镜分析动脉斑块的特点,结果显示形成期斑块有荧光显示,在进展期的斑块并没有荧光显示。

3.6 HDL 其他相关基因靶点

遗传学研究认为,大约 70% 血清 HDLC 水平的差异来自于基因因素。但是,自然变异致少数基因变异,如 ABCA1、ApoA1、CETP、LCAT、肝脂酶 C、肝脂酶 G、磷脂转移蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)和清道夫 B1 受体仅仅能解释少数 HDLC 水平的改变。GWAS 研究(genome-wide association study)确定了 71 个 HDL 相关的基因,其中有 46 个基因只与 HDLC 有关;这些基因中的大多数,如 CPS1、DNAH10、GALNT2、GCKR、LIRA3 和 NR1H3 与 HDL 代谢的机制暂时还不清楚。近年来,研究人员也在致力于 HDL 相关基因作用机制的研究。2017 年,Kuwano 等^[32]发现,无论小鼠的 PLTP 过表达还是敲除,都会减少其血清 HDLC 的水平和 HDL 介导的胆固醇转出率;同时发现,虽然 Pre- β -HDL 水平减少,但是 ABCA1 依赖的巨噬细胞的胆固醇转出率却是增加的。另外,Zvintzou 等^[33]的研究发现,给 C57BL/6 小鼠注射 ApoC3 重组腺病毒后,可以改变 HDL 的组成成分,促进 As 的发生发展。这就说明,通过抑制 ApoC3 基因减少血清中 ApoC3 的水平,能更好的防治 As。研究还发现,通过对 dal-Outcomes 研究进行药物基因学分析,结果表明与安慰剂比较,ADCY9 基因位点 rs1967309 为 AA 基因型的患者接受 dalcetrapib 治疗,可以使其心血管事件的发生率下降 37%^[34]。并且携带 ADCY9 基因型的接受 dalcetrapib 治疗的患者,其胆固醇转出率明显增加,C 反应蛋白却未增加,而 C 反应蛋白增加存在于大部分接受 dalcetrapib 治疗的患者中。这就说明,ADCY9 基因与 CETP 抑制剂的治疗效果有关,也可能与 HDL 代谢甚至 As 的发生发展有关。2018 年,Rautureau 等^[35]在动物研究水平发现,与野生型小鼠比较,抑制 ADCY9 的小鼠其 As 的发生发展被抑制,并且斑块内巨噬细胞的浸润、聚集以及增生都明显减少,但是这种抑制 As 的效果,仅仅在 CETP 活性被抑制的情况下才能体现出来。ADCY9 的抗 As 作用,主要是通过减少动脉壁内巨噬细胞浸润和增殖,以及对于内皮细胞功能的提高。这说明,对于通过升高 HDLC 或者改善 HDL 功能防治 As 的机制,可能不仅仅涉及到某个基因或某些基因,而是一个复杂的作用机制。

4 总结和展望

综上所述,目前以 HDL 作为靶点治疗 As 的药物和方法,尚不成熟。大规模的临床研究结果较

少,大多数处于小规模临床研究或动物实验阶段。但是,随着对于 HDL 防治 As 机制研究的深入,未来对于如何升高 HDLC 或改善 HDL 功能将会更加精确。降低 LDLC 的他汀类药物治疗是目前治疗 As 的标准方法。然而,他汀类药物不是所有患者都可以耐受,或者所有 As 患者都能通过他汀类药物治疗获益,而且强化他汀类药物治疗只能继续减少大约 20% 心血管事件,仍有大量的残余风险存在。因此,本文所描述的以 HDL 为靶点防治 As 的研究,对 As 患者的治疗前景十分光明,有望成为他汀类药物降低 LDLC 的标准治疗 As 的补充。

[参考文献]

- [1] 姚朝阳, 田华伟, 梁爱敏. 高密度脂蛋白胆固醇与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 91-94.
- [2] 刘平, 霍建华, 白玲, 等. TG/HDL-C 和 HDL-C 对不同体型冠心病患者的诊断价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(9): 1037-1039.
- [3] 王慧, 尹良平, 程丽, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者短期预后的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(3): 331-333.
- [4] Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis; Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2001, 21(1): 13-27.
- [5] Saku K, Zhang B, Noda K, et al. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): The PATROL trial[J]. *Circ J*, 2011, 75(6): 1493-1505.
- [6] Soeda T, Uemura S, Okayama S, et al. Intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin stabilizes lipid-rich coronary plaques: Evaluation using dual-source computed tomography[J]. *Circ J*, 2011, 75(11): 2621-2627.
- [7] Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein: A novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2): 160-167.
- [8] Shrestha S, Wu BJ, Guiney L, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein and its Inhibitors[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(5): 772-783.
- [9] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1217-1227.
- [10] Schulman IG. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation[J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(19): 2978-2991.
- [11] Chen Y, Duan Y, Yang X, et al. Inhibition of ERK1/2 and activation of LXR synergistically reduce atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 948-959.
- [12] Annema W, von Eckardstein A. High-density lipoproteins: multi-functional but vulnerable protections from atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2013, 77(10): 2432-2448.
- [13] Zhang B, Kawachi E, Miura S, et al. Therapeutic approaches to the regulation of metabolism of high-density lipoprotein: Novel HDL-directed pharmacological intervention and exercise[J]. *Circ J*, 2013, 77(11): 2651-2663.
- [14] Iwata A, Miura S, Zhang B, et al. Antiatherogenic effects of newly developed apolipoprotein A-I mimetic peptide/phospholipid complexes against aortic plaque burden in Watanabe-heritable hyperlipidemic rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(2): 300-307.
- [15] Taylor MJ, Sanjanwala AR, Morin EE, et al. Synthetic high-density lipoprotein (sHDL) inhibits steroid production in HAC15 adrenal cells [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(8): 3122-3129.
- [16] Smith CK, Seto NL, Vivekanandan-Giri A, et al. Lupus high-density lipoprotein induces proinflammatory responses in macrophages by binding lectin-like oxidised low-density lipoprotein receptor 1 and failing to promote activating transcription factor 3 activity[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 602-611.
- [17] Favari E, Gomaschi M, Zanotti I, et al. A unique protease-sensitive high density lipoprotein particle containing the apolipoprotein A-I (Milano) dimer effectively promotes ATP-binding cassette A1-mediated cell cholesterol efflux [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(8): 5125-5132.
- [18] Parolini C, Marchesi M, Lorenzon P, et al. Dose-related effects of repeated ETC-216 (recombinant apolipoprotein A-I Milano/1-palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine complexes) administrations on rabbit lipid-rich soft plaques: In vivo assessment by intravascular ultrasound and magnetic resonance imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(11): 1098-1103.
- [19] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5): 992-997.
- [20] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The AsTEROID trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(13): 1556-1565.
- [21] Kempen HJ, Asztalos BF, Moerland M, et al. High-density lipoprotein subfractions and cholesterol efflux capacities after infusion of MDCO-216 (apolipoprotein A-I

- Milano/palmitoyl-oleoyl-phosphatidylcholine) in healthy volunteers and stable coronary artery disease patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(4): 736-742.
- [22] Kallend DG, Reijers JA, Bellibas SE, et al. A single infusion of MDCO-216 (ApoA-I Milano/POPC) increases ABCA1-mediated cholesterol efflux and pre-beta 1 HDL in healthy volunteers and patients with stable coronary artery disease[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(1): 23-29.
- [23] Reijers JAA, Kallend DG, Malone KE, et al. MDCO-216 does not induce adverse immunostimulation, in contrast to its predecessor ETC-216 [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(4): 381-389.
- [24] Van Lenten BJ, Wagner AC, Jung CL, et al. Anti-inflammatory apoA-I-mimetic peptides bind oxidized lipids with much higher affinity than human apoA-I[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(11): 2302-2311.
- [25] Uehara Y, Ando S, Oniki K, et al. FAMP, a novel apoA-I mimetic peptide promotes HDL via ABCA1-dependent cholesterol efflux [J]. *Atherosclerosis Suppl*, 2010, 11(2): 3.
- [26] 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(3): e000048.
- [27] Cui X, Chopp M, Zacharek A, et al. D-4F decreases white matter damage after stroke in mice [J]. *Stroke*, 2016, 47(1): 214-220.
- [28] Han J, Zhang S, Ye P, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide D-4F reduces cardiac hypertrophy and improves apolipoprotein A-I-mediated reverse cholesterol transport from cardiac tissue in LDL receptor-null mice fed a western diet[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(5): 412-417.
- [29] Dunbar RL, Movva R, Bloedon LT, et al. Oral apolipoprotein A-I mimetic D-4F lowers HDL-inflammatory index in high-risk patients: A first-in-human multiple-dose, randomized controlled trial [J]. *Clin Transl Sci*, 2017, 10(6): 455-469.
- [30] Kawachi E, Uehara Y, Hasegawa K, et al. Novel molecular imaging of atherosclerosis with gallium-68-labeled apolipoprotein A-I mimetic peptide and positron emission tomography[J]. *Circ J*, 2013, 77(6): 1482-1489.
- [31] Uchida Y, Hiruta N, Yamanoi D, et al. Imaging of native high-density lipoprotein in human coronary plaques by color fluorescent angioscopy[J]. *Circ J*, 2014, 78(7): 1667-1675.
- [32] Kuwano T, Bi X, Cipollari E, et al. Overexpression and deletion of phospholipid transfer protein reduce HDL mass and cholesterol efflux capacity but not macrophage reverse cholesterol transport [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(4): 731-741.
- [33] Zvintzou E, Lhomme M, Chasapi S, et al. Pleiotropic effects of apolipoprotein C3 on HDL functionality and adipose tissue metabolic activity[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(9): 1869-1883.
- [34] Tardif JC, Rheume E, Lemieux Perreault LP, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(2): 372-382.
- [35] Rautureau Y, Deschambault V, Higgins Mè, et al. Adenylate cyclase type 9 (ADCY9) inactivation protects from atherosclerosis only in the absence of cholesteryl ester transfer protein (CETP) [J]. *Circulation*, 2018, 137(25): doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031134.
- (此文编辑 曾学清)