

胆固醇酯转运蛋白抑制剂对动脉粥样硬化性心血管疾病影响的研究进展

冯冬萍¹, 屠强², 杨梦溪¹, 任景怡¹

(1. 中日友好医院心内科, 2. 中国科学院遗传与发育研究所, 北京市 100029)

[关键词] 胆固醇酯转运蛋白抑制剂; 高密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化性心血管疾病

[摘要] 大量临床流行病学资料证实血浆低密度脂蛋白胆固醇水平升高及高密度脂蛋白胆固醇水平降低均是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素。在生理过程中抑制胆固醇酯转运蛋白可以升高血浆高密度脂蛋白胆固醇水平,理论上可能具有抗动脉粥样硬化的作用。然而迄今为止,调节胆固醇酯转运蛋白的动物模型和临床研究结果不尽一致,以抑制胆固醇酯转运蛋白为基础的相关药物治疗选择带来了不确定性。文章从胆固醇酯转运蛋白在脂质代谢中的生理作用、部分动物研究与动脉粥样硬化的关系以及临床应用对动脉粥样硬化性心血管疾病的影响等方面的最新研究进展进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Current status of cholesteryl ester transfer protein inhibitors in atherosclerotic cardiovascular disease

FENG Dongping¹, TU Qiang², YANG Mengxi¹, REN Jingyi¹

(1. Department of Cardiology, China-Japan Friendship Hospital, 2. Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] cholesteryl ester transfer protein inhibitor; high-density lipoprotein cholesterol; atherosclerotic cardiovascular disease

[ABSTRACT] There are overwhelming epidemic evidences that both an elevated concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) and a low concentration of high-density lipoprotein cholesterol (HDLC) are independent risk factors of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD). Theoretically, the level of HDLC will rise when cholesteryl ester transfer protein (CETP) is inhibited, leading to treatment of CVD. To date, the results of basic and clinical studies on CETP are not consistent. Perhaps it is not an easy choice for drugs based on inhibition of CETP. The paper illustrates the physiological role of CETP in lipid metabolism, the relationship between CETP and atherosclerosis in some animal studies, and the phase III clinical trial of the effects of CETP inhibitors on cardiovascular disease. It will review current status of CETP inhibitors in details.

流行病学研究显示,血浆低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平升高和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDLC)降低均是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的独立危险因素^[1]。临床流行病学显示,LDLC 每降低 1.0 mmol/L,主要心血管事件下

降 21%,冠状动脉事件下降 23%^[2]。尽管通过强化他汀治疗降低 LDLC 可以使冠心病患者获益,但已接近治疗平台,冠心病死亡率仍居高不下。因此,亟待新的治疗方法控制心血管疾病的剩留风险。现有研究表明即使应用他汀类药物将 LDLC 显著降至 1.8 mmol/L 以下,CVD 风险仍然存在且与

[收稿日期] 2018-10-03

[修回日期] 2018-12-12

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81770359);中央保健科研课题(W2017BJ30);分子发育生物学国家重点实验室开放课题(2017-MDB-KF-13)

[作者简介] 冯冬萍,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化。通信作者任景怡,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化和心力衰竭,E-mail 为 renjingyi1213@163.com。

HDLC 水平较低相关^[3]。因此,升高 HDLC 可能成为降低 CVD 剩留风险最具前景的治疗策略。目前正在研究的升高 HDLC 的相关治疗中,最受关注且具有争议的是胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)抑制剂^[4]。本文就这一研究进展做一综述。

1 胆固醇酯转运蛋白与血脂代谢

人类 CETP 基因位于第 16 号染色体上,基因片段长约 25 bp,包含 16 个外显子和 15 个内含子,靠近卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase,LCAT)基因。该基因主要表达在肝脏、脾脏和脂肪组织,心脏、肾脏、肾上腺及小肠也有少量表达。人血浆成熟 CETP 是一种疏水性极强的糖蛋白,由 476 个氨基酸残基组成,其分子质量为 74 kDa。在血循环中,CETP 介导甘油三酯与胆固醇酯在脂蛋白之间的重分配,即促进胆固醇酯从 HDL 转运至极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和 LDL,同时将 VLDL 和 LDL 中的甘油三酯转运至 HDL,从而调节血浆 HDLC 含量,参与 HDL 颗粒重塑。因此,理论上抑制 CETP 可阻断上述途径,从而升高 HDLC,降低 LDLC。

2 胆固醇酯转运蛋白在动脉粥样硬化中的作用

2.1 胆固醇酯转运蛋白的动物研究

2.1.1 啮齿类动物模型研究 常用啮齿动物(如小鼠)的脂蛋白分布为 HDL 水平高,LDL 水平低,与人类脂蛋白分布不同。啮齿动物与人类的区别是缺乏 CETP 基因。因此,利用啮齿动物研究 CETP 基因的作用机制,必须构建转基因模型。目前,将 CETP 基因导入小鼠体内的多项研究结果并不一致^[5]。

为了研究 CETP 及其表达水平与动脉粥样硬化的关系,Marotti 等^[6]分别给予 C57BL/6 小鼠(无 CETP 活性)、UCTP-45(CETP 低活性)和 UCTP-20(CETP 高活性)小鼠高脂饲喂,与野生型小鼠相比,UCTP-45 和 UCTP-20 小鼠血浆 HDLC 和 ApoA I 水平降低,主动脉粥样硬化病变加重,提示 CETP 可能具有致动脉粥样硬化作用。与低活性 UCTP-45 小鼠相比,高活性 UCTP-20 小鼠近端动脉粥样硬化病变程度加重,该结果表明 CETP 表达水平与致动脉

粥样硬化病变呈正相关。此外,Plump 等^[7]将人类 CETP 基因导入经典动脉粥样硬化模型 ApoE^{-/-}小鼠和 LDLR^{-/-}小鼠中并给予高脂食物饲喂,结果显示导入 CETP 基因的 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠血浆 HDLC 水平均降低,原有动脉粥样硬化病变加重,提示在动脉粥样硬化病变条件下 CETP 可能加重已有的动脉粥样硬化病变。

然而,另外许多研究发现 CETP 可能具有抗动脉粥样硬化作用。Föger 等^[8]在 LCAT 转基因小鼠中导入 CETP 基因并高脂饲喂,结果显示与单纯 LCAT 转基因小鼠相比,表达 CETP 基因的小鼠血浆 HDLC 水平降低,主动脉近端动脉粥样硬化病变减少了 41%,提示 CETP 可能具有抗动脉粥样硬化作用。此外,Hildebrand 等^[9]在 B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B I)小鼠敲除模型中研究 CETP 能否使 HDLC 转运至肝脏的过程正常化,从而减少动脉粥样硬化的发生。研究者将人 CETP 基因导入 SR-B I 敲除小鼠,并给予该小鼠高脂食物饲喂,结果尽管显示 CETP 可使 SR-B I 敲除小鼠血浆 HDLC 水平恢复正常,功能异常的 HDL 部分正常化,但不能减轻动脉粥样硬化病变,提示 CETP 可能对动脉粥样硬化病变无影响。

上述小鼠模型的研究结果提示 CETP 与动脉粥样硬化性疾病之间的因果关系尚不能确定。可能的原因是:(1)小鼠体内无 CETP 基因,其脂蛋白谱具有抗动脉粥样硬化作用,在小鼠中研究 CETP 与动脉粥样硬化的关系时均将外源 CETP 基因导入,进而构建转基因小鼠模型;(2)上述研究分别将 CETP 基因导入不同遗传背景的小鼠中,野生型小鼠具有抗动脉粥样硬化的特点;ApoE^{-/-}小鼠可自发形成动脉粥样硬化病变,但其血浆脂蛋白谱以 VLDL 为主;LDLR^{-/-}小鼠血浆脂蛋白谱以 LDL 为主;LCAT 小鼠血浆功能异常的 HDL 导致胆固醇逆向转运功能降低,从而增加动脉粥样硬化病变^[10];SR-B I 敲除小鼠,HDLC 转运至肝脏过程受损,HDL 中的胆固醇积聚形成较大的 HDL,尽管 CETP 可使 HDL 中胆固醇酯转运至肝脏的过程正常化,但不能恢复与 SR-B I 受损相关的其他生理过程。

在其他啮齿动物如大鼠中也有初步研究。Zak 等^[11]构建 CETP 转基因大鼠模型,并分别给予正常食物、高脂、高糖食物饲喂,结果显示不同食物饲喂背景下 CETP 对脂蛋白谱的影响不同,与野生型大鼠相比,正常食物饲喂下 CETP 转基因大鼠 HDLC 降低、非 HDLC 浓度无明显差异,而高脂食物饲喂下血浆 HDLC 及非 HDLC 均增加但两组无统计学差

异,研究提示 CETP 对脂代谢的影响可能因基础血脂不同产生不同效果。此外,Zak 等^[12]通过显微注射将 CETP 基因注射到雌性 Fisher 大鼠的生殖核中,再将注射的胚胎植入具有相同遗传背景的假孕雌性大鼠中,从而产生 CETP 转基因大鼠,给予大鼠正常食物饲喂,结果与对照组相比,实验组大鼠血浆 HDLC 降低,且 CETP 对 HDL1 影响较大。然而,这两项研究没有进一步探索 CETP 对动脉粥样硬化病变的影响。因此,在大鼠模型中 CETP 是否促进动脉粥样硬化病变需进一步研究。

2.1.2 家兔模型研究 与啮齿动物不同,家兔本身拥有 CETP 基因,血浆 CETP 活性高于人类,脂蛋白特征及代谢与人类相似,是研究 CETP 抑制效应的理想模型。利用家兔模型研究 CETP 与动脉粥样硬化的关系,其结论较为一致。Zhang 等^[13]通过锌指核酸酶(zinc finger nuclease, ZFN)技术敲除家兔体内 CETP 基因,高胆固醇食物饲喂后,与野生型家兔相比 CETP 基因敲除家兔血浆 HDLC 水平升高,动脉粥样硬化病变显著减轻。除 CETP 基因敲除外,以往多项研究还通过注射反义寡核苷酸^[14]或 CETP 疫苗^[15]或通过小分子抑制剂(Torcetrapib、JTT-705)^[16-17]等方法抑制家兔体内 CETP 含量及活性,结果发现与对照组相比家兔血浆 HDLC 水平升高,动脉粥样硬化病变减轻。近年合成的小分子 CETP 抑制剂 K-312 不仅升高 HDLC,还可抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)且通过抑制 PCSK9 而降低 LDLC 的效应不依赖于 CETP 的抑制作用。与 Anacetrapib 和 Evace-trapib 相比, K-312 的半抑制浓度更低,提示其药效更强。此外与 Torcetrapib 相比, K-312 无升高血压的不利影响^[18]。Miyosawa 等^[18]给予家兔高脂食物饲喂研究 K-312 对动脉粥样硬化病变的影响,结果显示 K-312 可显著抑制家兔血浆 CETP 活性,升高 HDLC,降低 LDLC,减轻主动脉粥样硬化病变。Aghebati 等^[19]给予家兔注射三种不同剂量的疫苗并高脂饲喂,研究显示三种剂量的疫苗均可产生 CETP 抗体,但仅高剂量可使家兔表现出 CETP 活性降低及 HDLC 水平升高,但对动脉粥样硬化病变无影响,提示可能由于 HDLC 水平升高有限不足以抑制动脉粥样硬化病变的发展,也可能由升高的 HDL 功能障碍引起。

2.1.3 其他动物模型研究 动脉粥样硬化的其他动物模型包括斑马鱼、小型猪、犬等。近年来斑马鱼以其独特的生理优势逐渐成为适于动脉粥样硬化研究的模型动物。斑马鱼拥有一套保守且与

人类高度相似的脂类代谢相关基因和脂蛋白颗粒,尤其重要的是斑马鱼也有 CETP 基因,其脂蛋白分布与人类相似且对高脂食物敏感,并且斑马鱼体积小,易于大量繁殖,胚胎和幼鱼透明,全基因组测序完成。所以,斑马鱼非常适合脂质代谢及动脉粥样硬化研究^[20-22]。Stoletov 等^[23]给予斑马鱼高胆固醇饲喂,与对照组相比实验组斑马鱼可见血管脂质沉积及动脉粥样硬化病变。因此,通过遗传学方法调节斑马鱼体内 CETP 基因,可研究该基因与动脉粥样硬化的关系。

2.2 胆固醇酯转运蛋白的细胞研究

近年来体外细胞研究发现, CETP 通过增强细胞炎症反应、脂质代谢等,从而促进动脉粥样硬化的发生。Zhang 等^[24]应用免疫组织化学方法分析人动脉粥样硬化病变部位 CETP 表达情况,结果显示人主动脉及冠状动脉粥样硬化病变中泡沫细胞大量表达 CETP,而正常动脉管壁无此现象,且病变中泡沫细胞主要来源于巨噬细胞,研究提示 CETP 可能增强细胞炎症反应,进而促进动脉粥样硬化病变的形成。此外,为研究 CETP 对动脉粥样硬化病变进展的影响, Gao 等^[25]通过显微注射技术使家兔体内过表达人 CETP 基因,并给予转基因家兔及野生型家兔高胆固醇食物饲喂,结果显示与野生型家兔相比, CETP 转基因家兔动脉粥样硬化病变部位巨噬细胞数量显著增加,提示过表达 CETP 可增加病变部位炎症反应,从而促进动脉粥样硬化。Izem 等^[26]应用脂肪肉瘤细胞 SW872 研究 CETP 在脂质代谢中的作用,研究者通过质粒转染 SW872 细胞使其过表达 CETP,结果显示与不表达 CETP 的 SW872 细胞相比, CETP 过表达的细胞不仅甘油三酯减少(这可能与合成减少、更新增加相关),而且 CETP 细胞内形成体积更小、代谢活性更强的脂滴。以上结果均提示 CETP 可能破坏细胞脂质稳态,从而提示 CETP 可能引起机体血脂代谢异常,进而促进动脉粥样硬化的发生。血管内皮损伤是动脉粥样硬化病变的早期关键事件,因此保护血管内皮很有可能减缓动脉粥样硬化的发生。Wu 等^[27]分离得到 CETP 抑制剂 Anacetrapib 和安慰剂处理过的家兔血浆中的 HDL,使其分别与人冠状动脉内皮细胞孵育,结果显示与对照组相比,实验组血管内膜增厚减少且再生功能性内皮。研究提示抑制 CETP 可能有助于血管内皮结构及功能恢复,从而抑制动脉粥样硬化病变。

3 胆固醇酯转运蛋白抑制剂与动脉粥样硬化关系的临床研究

人类 CETP 基因缺乏个体血浆 HDLC 水平明显升高,LDLC 水平降低,此类脂蛋白谱可减少动脉粥样硬化的发生,这一发现促进了 CETP 抑制剂的发展^[28]。目前已有 4 种 CETP 抑制剂完成了 3 期临床试验(表 1),但其结果不尽一致。ILLUMINATE 研究^[29]评估 Torcetrapib 对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、卒中等心血管高危患者是否获益,结果表明 Torcetrapib 组 HDLC 水平较基线升高 72.1%,LDLC 水平较基线降低 24.9%,但是全因死亡率和心血管事件死亡率高于对照组。其原因可能与 Torcetrapib 脱靶效应有关,主要包括收缩压(systolic blood pressure, SBP)升高,血钠、碳酸氢盐及醛固酮水平升高,血钾降低。随后进行的 Dal-OUTCOMES 试验^[30]评估 Dalcetrapib 能否使 ACS 患者获益,结果显示尽管 Dalcetrapib 组 HDLC 水平较基线升高但不能减少主要心血管事件而提

前终止,这可能与 Dalcetrapib 作用效果相对较弱有关。ACCELERATE 研究评估 Evacetrapib 对 ACS 等心血管疾病高危患者的有效性及安全性,尽管应用 Evacetrapib 可以使患者 HDLC 水平显著升高,但因 Evacetrapib 不能减少主要终点事件而提前终止^[31],考虑可能与受试者人数较少及随访时间较短有关^[32]。唯一取得阳性结果的 REVEAL 试验^[33]纳入 30 449 例动脉粥样硬化性心血管疾病患者,中位随访时间 4.1 年,结果显示 Anacetrapib 组在升高 HDLC 基础上,非 HDLC 水平降低了 18%,主要终点事件冠心病死亡、心肌梗死(myocardial infarction, MI)或冠状动脉血运重建在 Anacetrapib 组是 10.8%,对照组是 11.8%,两组比较有显著差异($P=0.004$)。该阳性结果考虑与 Anacetrapib 相对安全(与 Torcetrapib 相比)、药效更强(与 Dalcetrapib 相比),试验数据充分及随访时间足够长(与 Evacetrapib 相比)相关,提示 CETP 抑制剂可能需要较长时间才能发挥作用^[32]。

表 1. CETP 抑制剂 3 期临床预后试验总结

Table 1. Phase 3 clinical prognosis test of CETP inhibitors

项 目	ILLUMINATE 试验	Dal-OUTCOMES 试验	ACCELERATE 试验	REVEAL 试验
药物	Torcetrapib	Dalcetrapib	Evacetrapib	Anacetrapib
受试者例数	15067	15871	12092	30449
受试者情况	ACS、卒中、外周血管病、 心脏血管重建	ACS	ACS、脑血管动脉粥样硬化疾病、外周动脉疾病、糖尿病合并冠状动脉疾病	MI、脑血管动脉粥样硬化疾病、外周动脉疾病或合并冠心病的糖尿病
随访时间	1~2 年	31 个月	26 个月	4.1 年
年龄(岁)	61.0±7.6	60.0±9.1	65.0±9.5	67±8
试验终点血脂	HDLC ↑ 72%, LDLC ↓ 25%	HDLC ↑ 31%~40%, LDLC →	HDLC ↑ 133%, LDLC ↓ 31%	HDLC ↑ 104%, LDLC ↓ 17%
试验终点心血管事件	心血管事件 ↑,死亡率 ↑	心血管事件 →	心血管事件 →	心血管事件 ↓
安全性	SBP ↑ 5.4 mmHg, CRP ↑, 电解质紊乱, QT 间期延长	SBP ↑ 0.6 mmHg	SBP ↑ 1.2 mmHg, CRP ↑	SBP ↑ 0.7 mmHg, 药物蓄积 ↑
试验评论	试验提前终止,脱靶效应引起高醛固酮血症	试验因无效提前终止,亚组分析显示获益	试验因无效提前终止	按试验设计如期完成,新发糖尿病 ↓

注: ↓表示下降趋势, ↑表示上升趋势, →表示基本无变化。

迄今为止,CETP 在动脉粥样硬化疾病中的作用机制仍未明确,针对其抑制剂的基础及临床研究结果也不尽相同,考虑可能与以下原因相关:(1)研究表明 CETP 抑制剂单独应用似乎比联合他汀类药物更加有效,强效 CETP 抑制剂单独应用对降低

ApoB 水平和增加胆固醇流出能力的影响是强效 CETP 抑制剂联合他汀药物的 1.5~2.0 倍^[34-35]。因此,基于他汀药物研究 CETP 抑制剂效应的试验是否抵消了 CETP 抑制剂带来的心血管获益,尚不可知;(2) CETP 抑制剂均可引起血压不同程度升

高,而在 CETP 缺乏个体并未报道血压升高的现象。因此,CETP 抑制剂在不同试验中均导致血压升高的结果强烈提示了这类药物引起血压升高可能基于某种尚未明确的特殊机制;(3) Torcetrapib、Dalcetrapib 及 Evacetrapib 可导致受试者血浆高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平升高而 Anacetrapib 并未引起明显的炎症反应,提示机体的炎症反应也可能影响 CETP 抑制剂的作用效果;(4) 4 种 CETP 抑制剂的 3 期临床试验均引起血浆 HDLC 水平升高,但并没有对升高的 HDL 进行功能研究。利用 CETP 抑制剂升高的 HDLC 是否存在功能障碍,甚至具有致动脉粥样硬化作用,这也可能导致试验结果阴性^[32]。

4 小结与展望

综上所述,抑制 CETP 是理论上升高 HDLC、降低 CVD 的有效治疗策略,但在动脉粥样硬化疾病中 CETP 的作用机制尚有很多未明之处,使得部分动物实验及临床试验结果对以抑制 CETP 为基础的治疗选择带来了不确定性。因此,寻找并建立理想的 CETP 动物模型,进一步揭示抑制 CETP 后 HDLC 的结构、功能及代谢变化,以及 CETP 与动脉粥样硬化病变之间的关系,对明确 CETP 抑制剂能否降低动脉粥样硬化风险具有重要意义。此外,由 REVEAL 试验可知 Anacetrapib 不仅减少心血管事件的发生,也使新发糖尿病减少约 10%,在非糖尿病患者中糖化血红蛋白也有所降低^[33]。CETP 抑制剂对血糖的有利影响对于患者及临床医生都是至关重要的,但是 CETP 抑制剂影响糖代谢的具体机制仍需进一步研究,明确 CETP 抑制剂与糖代谢之间的关系对糖脂代谢异常患者的治疗具有重要的指导意义。

[参考文献]

- [1] Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. JAMA, 2009, 302(18): 1993-2000.
- [2] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [3] Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. Treating to new targets investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2007, 357(13): 1301-1310.
- [4] Rohatgi A, Grundy SM. Cholesterol efflux capacity as a therapeutic target; rationale and clinical implications [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(20): 2211-2213.
- [5] Quintao EC. The controversy over the use of cholesteryl ester transfer protein inhibitors: is there some light at the end of the tunnel? [J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46(6): 581-589.
- [6] Marotti KR, Castle CK, Boyle TP, et al. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein [J]. Nature, 1993, 364(6432): 73-75.
- [7] Plump AS, Charles L, Jan L, et al. Increased atherosclerosis in ApoE and LDL receptor gene knockout mice as a result of human cholesteryl ester transfer protein transgene [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(4): 1105-1110.
- [8] Föger B, Chase M, Amar MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional high density lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase transgenic mice [J]. J Biol Chem, 1999, 274(52): 36912-36920.
- [9] Hildebrand RB, Lammers B, Meurs I, et al. Restoration of high-density lipoprotein levels by cholesteryl ester transfer protein expression in scavenger receptor class B type I (SR-B I) knockout mice does not normalize pathologies associated with SR-BI deficiency [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(7): 1439-1445.
- [10] Bérard AM, Föger B, Remaley A, et al. High plasma HDL concentrations associated with enhanced atherosclerosis in transgenic mice overexpressing lecithin-cholesteryl acyltransferase [J]. Nat Med, 1997, 3(7): 744-749.
- [11] Zak Z, Gautier T, Dumont L, et al. Effect of cholesteryl ester transfer protein (CETP) expression on diet-induced hyperlipidemias in transgenic rats [J]. Atherosclerosis, 2005, 178(2): 279-286.
- [12] Zak Z, Gautier T, Masson D, et al. Expression of simian CETP in normolipidemic Fisher rats has a profound effect on large sized apoE-containing HDL [J]. J Lipid Res, 2002, 43(12): 2164-2171.
- [13] Zhang J, Niimi M, Yang D, et al. Deficiency of cholesteryl ester transfer protein protects against atherosclerosis in rabbits [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(6): 1068-1075.
- [14] Sugano M, Makino N, Sawada S, et al. Effect of antisense oligonucleotides against cholesteryl ester transfer protein on the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits [J]. J Biol Chem, 1998, 273(9): 5033-5036.
- [15] Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ, 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(9): 2106-2112.
- [16] Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa PA, et al. Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(6): 1263-1272.
- [17] Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, et al. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits [J]. *Nature*, 2000, 406(6792): 203-207.
- [18] Miyosawa K, Watanabe Y, Murakami K, et al. New CETP inhibitor K-312 reduces PCSK9 expression; a potential effect on LDL cholesterol metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(2): E177-E190.
- [19] Aghebati T, Badiie A, Mohammadpour AH, et al. Anti-atherosclerosis effect of different doses of CETP vaccine in rabbit model of atherosclerosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, (81): 468-473.
- [20] Gut P, Reischauer S, Stainier DYR, et al. Little fish, big data: zebrafish as a model for cardiovascular and metabolic disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(3): 889-938.
- [21] MacRae CA, Peterson RT. Zebrafish as tools for drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(10): 721-731.
- [22] Schlegel A. Zebrafish models for dyslipidemia and atherosclerosis research [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7: 159.
- [23] Stoletov K, Fang L, Choi SH, et al. Vascular lipid accumulation, lipoprotein oxidation, and macrophage lipid uptake in hypercholesterolemic zebrafish [J]. *Circ Res*, 2009, 104(8): 952-960.
- [24] Zhang Z, Hirano K, Nakagawa-Toyama Y, et al. Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in reverse cholesterol transport [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159(1): 67-75.
- [25] Gao S, Wang X, Cheng D, et al. Overexpression of cholesteryl ester transfer protein increases macrophage-derived foam cell accumulation in atherosclerotic lesions of transgenic rabbits [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 3824276.
- [26] Izem L, Greene DJ, Bialkowska K, et al. Overexpression of full-length cholesteryl ester transfer protein in SW872 cells reduces lipid accumulation [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(3): 515-525.
- [27] Wu BJ, Shrestha S, Ong KL, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition enhances endothelial repair and improves endothelial function in the rabbit [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 628-636.
- [28] Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(18): 1234-1238.
- [29] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2109-2122.
- [30] 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(22): 2089-2099.
- [31] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1933-1942.
- [32] Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors [J]. *Circ Res*, 2018, 122(1): 106-112.
- [33] Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1217-1227.
- [34] Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2011, 306(19): 2099-2109.
- [35] 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(9992): 452-460.

(此文编辑 许雪梅)