



基于高密度脂蛋白代谢与重塑的抗动脉粥样硬化研究及相关药物*

张雅玲 郑瑰琼 罗仕钰 高 祎 孙少卫**

(南华大学药物药理研究所, 衡阳 421001)

摘要 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种主要因血脂代谢紊乱引发的慢性炎症性血管疾病, 以血管内膜下巨噬细胞和血管平滑肌细胞过度蓄脂泡沫化为主要病理特征。高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 通过胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 将外周细胞中的胆固醇运输到肝脏然后经胆汁排出体外, 从而改善血脂水平和细胞的过度蓄脂, 被认为是 HDL 抗 AS 的基础。然而, 大量流行病学证据表明, 虽然血浆高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平与心血管风险呈负相关, 但仅仅提高 HDL-C 水平的治疗策略不一定能增加临床效益。因此, 学术界认识到 HDL 水平不足以反映其 RCT 能力, 而更多取决于 HDL 功能。本文综述了参与调节 HDL 功能的各种分子对 HDL 代谢与重塑过程的影响, 以及针对上述过程的相关药物研究进展, 为更全面评价 HDL 的抗 AS 作用提供理论参考。

关键词 动脉粥样硬化, 高密度脂蛋白, 胆固醇逆向转运, 高密度脂蛋白重塑, 靶向高密度脂蛋白药物

中图分类号 R363

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0172

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是大多数心血管疾病的病理基础, 它与动脉壁内膜下胆固醇过度蓄积密切相关^[1]。降血脂是治疗动脉粥样硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的主要机制。研究发现, 依折麦布、前蛋白转化酶枯草溶菌素 Kexin-9 (PCSK9) 抑制剂和他汀类药物通过降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 减少 ASCVD 事件的发生率^[2]。然而, 尽管在治疗高 LDL-C 方面取得了进展, 但大量病人的心血管风险仍然很高。靶向高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 是一种新的治疗方法。20 世纪 80 年代, Framingham 的研究表明, HDL-C 水平与冠状动脉疾病的发病率或患病率呈负相关^[3]。然而, 主要的临床试验报告得到了令人失望的结果。通过提高 HDL-C 水平的胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 抑制剂和烟酸类药物未能证明有益于降低心血管事件。随后的 Mendelian 随机研究也并未发现 HDL-C 水平与降低冠心病之间存在因果关系,

但却发现高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 结构和功能与冠心病的发生率存在相关性, 特别是在胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 方面^[4]。因此, HDL 的结构和功能或许相比于 HDL-C 水平来说是一种更好的心血管指标。基于对 HDL 的深入研究发现, HDL-C 假说可能需要修改, 但 HDL-C 假说并未消亡^[5]。

体内过量的胆固醇通过 RCT 途径去除, RCT 是 HDL 将包括动脉壁在内的外周组织和细胞中的胆固醇运输到肝脏通过胆汁排泄 (作为胆盐或胆道胆固醇) 的过程, 这种消除胆固醇的途径被广泛认为是 HDL 对抗心血管疾病的基础, 也代表了 AS 斑块消退的拯救机制^[6]。因此, HDL 长期以来一直被认为是“好胆固醇”^[7], 对整个身体, 特别是对心血管健康有益^[8]。然而, HDL 是一种复杂的粒

* 湖南省自然科学基金 (2016JJ3109, 2021JJ30599, 2021JJ30623) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 17378239934, E-mail: sunshaowei2004@aliyun.com

收稿日期: 2022-04-18, 接受日期: 2022-07-08

子, 在其整个生命周期中通过与各种蛋白质和酶的相互作用进行动态重塑^[9]。鉴于目前的认识和强有力的流行病学及生物学证据, 靶向HDL仍然是预防和治疗ASCVD的优先策略。基于HDL与ASCVD之间的关系, 本文将根据RCT过程从4个方面综述调控HDL药物的治疗策略: a. 促进外周细胞胆固醇的流出; b. 加强HDL的酯化; c. 影响HDL的重塑; d. 影响HDL的肝脏摄取和肠道排泄。

1 HDL的组成与主要功能

1.1 HDL的基本组成

HDL是血液中脂蛋白的重要组成成员, 相对于人血浆中的其他脂蛋白, 它们体积小、密度大, 平均直径为7~12 nm, 密度为1.063~1.21 kg/L。HDL主要由中性甘油三酯(triglycerides, TG)和胆固醇酯(cholesterol esters, CE)组成的非极性疏水核心与带电磷脂(phospholipids, PL)、游离胆固醇(free cholesterol, FC)和载脂蛋白(apolipoproteins, Apo)组成的极性亲水外壳构成^[10]。通过进一步定量和定性的结构分析验证了HDL的组成复杂性, 该颗粒携带80多种蛋白质、200多种脂质、多种microRNAs以及其他生物活性分子^[11]。HDL颗粒中的蛋白质组分是其主要的功能成分, 包括载脂蛋白、酶及脂质转运蛋白和许多其他蛋白质等。除蛋白质组分以外, HDL颗粒约一半是脂质组分。其中, PL在HDL脂质组成中占绝对优势, 主要包括神经酰胺、鞘磷脂和鞘氨醇-1-磷酸, 其他脂质成分包括CE、TG和FC。此外, HDL被认为是血浆中microRNAs的主要载体, HDL颗粒包含内源性microRNAs并将其传递给具有功能性的受体细胞。这表明HDL通过传递microRNAs参与细胞间的交流。因此, 单一的HDL-C水平反映HDL颗粒的组成和功能并预测ASCVD的风险似乎是不合理的^[12-14]。

1.2 HDL的亚型与异质性

HDL颗粒结构中蛋白质和脂质的不同含量决定了其结构和生物活性的异质性。此外, 血液中的HDL-C在其整个生命周期中可被多种蛋白质和酶动态重塑, 导致了多种不同HDL亚型的相互转换。根据大小、密度、表面电荷、形状和蛋白质组成等物理化学性质, HDL颗粒可以被分为不同的亚型。最传统的分类主要是根据HDL的结构大小, 将其分为无脂的载脂蛋白A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I)、贫脂的载脂蛋白A-I、圆盘状HDL及富

含脂质的球状HDL。通过密度梯度超速离心法可以将HDL颗粒分为HDL2 (1.063~1.125 kg/L)和HDL3 (1.125~1.21 kg/L)^[15]。通过非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳可进一步分离得到HDL3c、HDL3b、HDL3a、HDL2a、HDL2b^[16]。根据表面电荷和形状, 通过琼脂糖凝胶电泳可区分pre β -HDL和 α -HDL^[17]。此外, 根据载脂蛋白组成, HDL颗粒可以分为LpA-I (仅含有ApoA-I)和LpA-I:A-II (含有ApoA-I和ApoA-II)^[17]。最新研究发现, 利用核磁共振技术可将HDL分为小、中和大三种不同大小的亚型。虽然目前有很多不同方法可以获得不同的HDL亚型, 但科学家发现这些不同的亚型在ASCVD中可能发挥不同的作用, 甚至存在着相互矛盾。有研究发现, HDL2水平与冠心病风险呈负相关, 然而在一项随访研究中发现HDL3水平是一个强大的独立AS预测因子^[18]。也有研究发现HDL2和HDL3均与心血管风险相关^[19]。在Framingham研究中发现血浆中大的 α -HDL水平始终与AS的保护和冠心病患病率的降低相关^[20]。HDL亚组分或许是优于HDL-C的一类新型的心血管疾病生物标志物。未来的研究还需要探索哪些HDL-C亚型适合用于预防和治疗ASCVD, 不过在此之前需要优先开发和标准化分离HDL颗粒的方法。

1.3 HDL的主要功能

HDL被认为是AS的预防因子和冠心病的保护因子。RCT最初由Glomset等在1973年提出, 是指外周细胞中过量的胆固醇通过HDL转运到肝脏最终排泄到胆汁和粪便的生理过程。它被认为是HDL预防AS的关键机制。HDL的AS保护作用还包括抗氧化、抗炎、抗血栓形成、抗感染, 以及细胞保护、血管舒张等^[21]。科学家发现HDL还能够调节葡萄糖代谢, 静脉注射重组HDL (reconstituted high-density lipoprotein, rHDL)可增加2型糖尿病患者血浆胰岛素水平, 降低体内葡萄糖浓度^[22]。此外, HDL还能抑制乳腺癌细胞与内皮细胞的黏附, 从而减轻乳腺癌的转移, 并通过抑制肿瘤血管生成来减少癌细胞的生长^[23]。然而, 现已发现脂质代谢、炎症反应、氧化应激、免疫损伤等危险因素会导致功能性HDL转变为失功能性HDL^[24], 这或许是因为HDL成分的改变, 包括溶血磷脂酰胆碱、磷脂酸、铜蓝蛋白和血清淀粉样蛋白A水平升高, ApoA-I、对氧磷酶1 (paraoxonase 1, PON-1)和血小板活化因子乙酰水解酶水平降低。

2.2.1 肝脂肪酶和内皮脂肪酶

肝脂肪酶 (HL) 和内皮脂肪酶 (EL) 属于甘油三酯脂肪酶家族, 其中 HL 同时将 PL 和 TG 作为水解反应的底物, 而 EL 对于 TG 活性很小, 主要以水解 PL 为主^[29]。HL 和 EL 通过水解 PL 和 TG 将富含脂质的大 HDL2 转化为更小的、富含蛋白质的 HDL3, 从而破坏 HDL 颗粒的稳定性, 导致贫脂的 ApoA-I 或 pre β -HDL 从 HDL 表面脱落^[30], 这些颗粒优先通过 SR-BI 被肾脏选择性清除。科学家发现, HL 转基因家兔减少了 α -HDL, 增加了 ApoA-I 的分解代谢。低 EL 表达小鼠增加了 HDL-C 水平并改善了 AS 的发生发展。此外, 科学家发现 HL 和 EL 低表达小鼠血浆 HDL-C、HDL-PL、ApoA-I 水平均升高^[31]。HL 缺乏患者血浆 HDL-C 和 HDL2 颗粒水平升高。因此, HL 和 EL 被认为是血浆 HDL-C 水平的负调控因子, 可能通过改变 HDL 脂质组成、胆固醇流出和 HDL 亚型转运来影响 HDL 的两大保护功能, 巨噬细胞-粪便的 RCT 过程和抗氧化特性^[32]。然而, Silbernagel 等^[33] 通过一项流行病学和 Mendelian 随机研究发现, HL 活性降低可能与高 LDL-TG 相关, 并导致心血管疾病风险增加。因此, 还需进一步加深 HL 和 EL 对心血管疾病作用的了解。

2.2.2 脂蛋白脂肪酶

脂蛋白脂肪酶 (LPL) 是血管内皮表面的一种重要酶, 可催化循环中富含甘油三酯脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TGRLs) 的水解, 如低密度脂蛋白 (low-density lipoproteins, LDL)、极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoproteins, VLDL)、中密度脂蛋白 (intermediate density lipoproteins, IDL) 和乳糜微粒 (chylomicrons, CM), 缺乏 LPL 可导致高甘油三酯血症, 从而诱发代谢症候群。在水解 TGRLs 的过程中, 多余的表面脂质和载脂蛋白被释放出来, 并从 TGRLs 表面转移到 HDL。小的、致密的、低脂的 HDL3 和圆盘状 HDL 颗粒是 TGRLs 脂解过程中释放分子的优先受体^[34], 这增强了 LCAT 参与的 CE 形成, 促进了 HDL3 向 HDL2 的转化。因此, TGRLs 表面组分通过中间体 HDL3 与 HDL2 构成了前体-产物的关系^[35]。因此, 高水平的 HDL2 反映了 LPL 对 TGRLs 的有效代谢, 而低水平的 HDL2 则反映 LPL 活性不足^[36]。Kang 等^[37] 发现, NDGA (一种 LPL 抑制剂) 处理组小的 HDL (HDL3a+3b+3c) 百分比增加, 大的 HDL (HDL2a+2b) 百分比降低, 这

表明 LPL 改变了 HDL 颗粒大小, 对 HDL 亚型有调节作用。

2.2.3 磷脂转移蛋白

磷脂转移蛋白 (PLTP) 是脂质转运蛋白家族中的一员, 主要在肝脏和小肠中表达。PLTP 在 HDL 动态重塑中表现出两种主要功能。一方面, PLTP 促进血液循环中 PL 从 TGRLs 到新生 HDL 的净转移, 增加成熟 HDL 的形成。另一方面, PLTP 可以促进 HDL3 的重构, 通过融合作用产生更大的 HDL2 和较小的 pre β -HDL^[38], 而 pre β -HDL 可以作为外周胆固醇流出的有效受体。PLTP 缺陷小鼠 HDL-C 水平显著降低, 这或许是由于肝脏 VLDL 分泌减少以及从 VLDL 到 HDL 的脂质转移受阻有关^[39]。研究发现, 经腺病毒转染后能高表达 PLTP 的小鼠血浆 HDL-C 和 α -HDL 水平显著降低, 但 pre β -HDL 水平升高^[40]。此外, van Haperen 等^[41] 发现在 PLTP 转基因小鼠中, 血浆 HDL-C 水平明显降低, 但 pre β -HDL 水平也升高。总的来说, PLTP 缺乏导致血浆 HDL-C 水平显著降低。有趣的是, PLTP 过度表达也导致 HDL-C 降低, 但原因仍然不清楚^[42]。一般来说, PLTP 是动物模型中已证实的 AS 危险因素^[43-44], 但 PLTP 在人类心血管疾病中的作用还需要进行更多的流行病学研究。抑制 PLTP 或许可以作为治疗血脂异常和心血管疾病的一种策略, 但在心血管疾病患者中是否存在利大于弊的作用还值得深入研究。

2.2.4 胆固醇酯转运蛋白

胆固醇转运蛋白 (CETP) 是参与 HDL 重塑的一种疏水糖基化蛋白。CETP 可以促进 CE 通过球形 HDL 转移到 TGRLs 中以交换 TG, 进而形成富含 TG 的 HDL 颗粒^[45]。这些富含 TG 的 HDL 容易被 HL 水解。在球形 HDL 与 TGRLs 的脂质交换过程中, CETP 同时促进了 HDL2 转化为小的 HDL3。因此, CETP 和 HL 可以协同促进 HDL 粒径的减小。一些研究发现, CETP 转基因小鼠的 ApoA-I 和 HDL-C 水平显著降低。CETP 水平与小的 pre β -HDL 增加和大的 HDL 亚类 (HDL2a 和 HDL2b) 减少有关^[46], 这表明 CETP 可能是 RCT 和 HDL 成熟的限制因素。因此, 通过抑制 CETP 活性来升高 HDL-C 的 CETP 抑制剂不断被开发和使用。然而, 虽然 CETP 抑制剂成功提高了 HDL-C 水平, 降低了 LDL-C 水平, 但没有显示出对 AS 的保护作用, 甚至临床研究中已经发现可能增加心血管死亡率^[47]。或许 CETP 抑制剂需要在高水平 LDL-C 的条件下来

发挥一定的抗AS作用，未来的研究迫切需要准确定义CETP在AS发生发展中的作用。

2.3 HDL的代谢

HDL中的胆固醇可以通过SR-BI和低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 的作用从体内清除。据估计, 66%的高密度脂蛋白-胆固醇酯 (high-density lipoprotein-cholesterol esters, HDL-CEs) 通过CETP转移到TGRLs间通过肝LDLR从循环中被清除, 内吞作用是LDL主动转运到肝细胞内的主要方式。LDL与LDLR复合物通过细胞膜内陷形成被膜小泡进入胞质, 最后LDL中的脂质成分主要被溶酶体中的酶类水解^[48]。大约33%的HDL-CEs在肝脏被SR-BI选择性的摄取, 进而通过肝胆分泌形成胆汁, 最终以粪便形式排出体外。此外, 血浆脂蛋白来源的胆固醇也可以通过一种非胆道途径直接吸收进入肠腔, 这又被称之为跨肠道胆固醇排泄 (transintestinal cholesterol excretion, TICE) 途径。最后, 低脂的HDL颗粒被释放回循环中进行下一轮的代谢或者经肾脏清除。最近的证据表明, HDL可以整合到细胞的脂质双分子层^[49], 或许这是一种新的HDL清除方法。

3 抗动脉粥样硬化药物的HDL调节作用

3.1 传统治疗药物

烟酸类药物是迄今为止治疗低HDL-C水平患者最有效的药物。烟酸主要通过激活脂肪细胞G蛋白偶联受体 (GPR109A), 减少游离脂肪酸向肝脏的释放, 从而减少TG的合成, 同时通过激活二酰甘油酰基转移酶2 (DGAT-2), 减少肝脏VLDL的合成, 从而抑制CETP的活性, 导致HDL-C的增加。烟酸可以显著增加HDL-C水平高达15%~30%^[50], 主要优先增加HDL2, 而对HDL3的影响很小^[51-52] (表1)。有越来越多的证据表明, 烟酸可以减少心血管事件的风险^[53]。一项研究评估了5种降脂药对心肌梗死的作用, 结果显示, 与安慰剂组相比, 烟酸的单药治疗显著降低了11%的全因死亡率^[54]。而在他汀类药物治疗背景下, 烟酸治疗可能并没有降低LDL-C水平异常患者群体心血管事件的发生率。一项AIM-HIGH (atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/triglycerides and impact on global health outcomes) 试验发现, 辛伐他汀单药治疗与辛伐他汀和烟酸联合治疗未能证明在

ASCVD患者中有增益效应^[55]。一项涉及117 411名患者的荟萃分析表明, 烟酸对于已经使用过他汀类药物治疗的患者未显示出明显的心血管事件益处^[56]。烟酸类药物虽然能显著增加HDL-C水平, 但未改善其功能指标, 如RCT能力或抗氧化抗炎指数。因此, 烟酸或许是降低了致AS的脂质部分, 而不是对HDL的有益特性产生有利的变化。

贝特类药物是核内过氧化物酶体增植物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors alpha, PPAR- α) 的激动剂, 通过激活PPAR- α 进而与维甲酸X受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成异二聚体, 调节靶基因 *APOA-I* 和 *APOA-II* 的转录^[57-58], 促进ApoA-I和ApoA-II的表达, 同时增加LPL活性 (表1)。贝特能够适度升高HDL-C水平10%~15%, 其中主要对较小的HDL3有更大影响。不同的临床研究阐明了贝特类药物对ASCVD的影响。一项二级预防VA-HIT (veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial) 双盲试验比较了吉非罗齐与安慰剂对2 531名冠心病患者的作用, 结果表明吉非罗齐治疗增加患者的HDL-C水平, 降低TG水平, 并减少了冠心病事件和中风的发生率^[59]。然而不幸的是, 多项针对贝特类药物的荟萃分析表明, 虽然贝特类药物可能降低非致死性心血管事件的风险, 但它们对心血管死亡率的总体影响为中性^[60]。在另一项研究苯扎贝特预防心肌梗死的BIP (Bezafibrate infarction prevention) 试验中, 患者TC和LDL-C水平下降, HDL-C水平增加, 但未能证明降低心血管风险。有趣的是, 一项事后分析表明高LDL-C患者群体增加HDL-C和降低TG的作用相比于低LDL-C群体更显著^[61]。这就表明, 或许对于低HDL-C、高LDL-C水平的冠心病高危患者, 贝特类药物与他汀类药物联合治疗可能是一种潜在的降低心血管全因死亡率的治疗策略, 但在此之前必须考虑此联合治疗方案的安全性问题。

他汀类药物通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酸辅酶A还原酶 (即HMG-CoA还原酶, 胆固醇合成途径中的一个关键限速酶) 减少含载脂蛋白B (apolipoprotein B, ApoB) 颗粒的形成并抑制CETP活性, 显著降低LDL-C (表1)。虽然他汀类药物对HDL-C水平的影响与LDL-C的变化相比是微妙的, 但它仍然有助于降低总体心血管风险。Nissen等^[62]评估了瑞舒伐他汀对507名冠心病患者AS负担的影响, 发现瑞舒伐他汀 (40 mg/d) 治

疗后 LDL-C 降低至 608 mg/L, HDL-C 增加 14.7%, 可以逆转 AS 的发生。一项对 32 258 名血脂异常患者使用瑞舒伐他汀、阿托伐他汀和辛伐他汀治疗的荟萃分析显示, 他汀类药物对 HDL-C 水平呈现剂量依赖效应。瑞舒伐他汀和辛伐他汀对于 HDL-C 的升高作用随剂量的增加而增加。有趣的是, 在使用阿托伐他汀的情况下, HDL-C 的增加与剂量呈

负相关, 或许这是因为阿托伐他汀的代谢物具有强大的抗氧化特性^[63]。即使他汀类药物治疗使患者的 LDL-C 降低至正常范围内, 但残留的心血管风险仍然存在^[64], 这强调了一个事实: 仅仅降低 LDL-C 不足以降低心血管风险, 虽然许多残留风险与非脂质因子有关, 但希望这些风险可以通过有效的干预 HDL 来降低。

Table 1 The main role of the classic lipid-regulating drugs

表1 调节脂蛋白经典药物的主要作用

药物	主要机制	对HDL-C影响	优势	劣势
烟酸	激活GPR109A, 减少外周脂肪分解; 激活DGAT-2, 减少肝脏中TG合成和VLDL分泌	显著升高HDL-C水平15%~30%, 主要优先增加HDL2, 而对HDL3的影响很小	价格便宜; 显著降低心血管事件的发生	减少糖耐量, 不适合糖尿病患者; 肝毒性; 皮肤潮红; 瘙痒、皮疹等
贝特	激活PPAR- α , 提高LPL活性并增加ApoA-I和ApoA-II表达	适度升高HDL-C水平10%~15%, 对较小的HDL3有更大影响	不会引起胰岛素抵抗, 是治疗糖尿病合并高脂血症患者的首选药物	胃肠道反应; 过敏反应; 胆结石; 偶尔出现视力障碍和血液学异常
他汀	抑制HMG-CoA还原酶, 减少含ApoB脂蛋白的形成并抑制CETP活性	轻度升高HDL-C水平5%~10%, 主要增加HDL2	不良反应发生率; 适用于多种高胆固醇血症	横纹肌溶解; 肝转氨酶显著增加

3.2 新型治疗药物

3.2.1 促进外周细胞胆固醇的流出

a. 肝脏 X 受体激动剂

肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 是细胞内胆固醇的重要传感器, 是巨噬细胞 ABCA1 和 ABCG1 的关键调节因子 (图 2), 存在 LXR α 和 LXR β 两种主要亚型。LXR 激动剂可以上调

ABCA1 和 ABCG1 的表达, 促进巨噬细胞胆固醇流出, 显著提高 HDL-C 水平, 同时也能增强 SR-BI 介导的肝脏 HDL-CEs 摄取和促进 ABCG5/8 诱导的肝胆胆固醇分泌 (表 2)。因此, LXR 激动剂可能是治疗 AS 一个有前途的策略。但不幸的是, 第一代 LXR 激动剂因肝脏中固醇调节元件结合蛋白 1c 的上调引起肝脏脂肪变性和高甘油三酯血症等不良

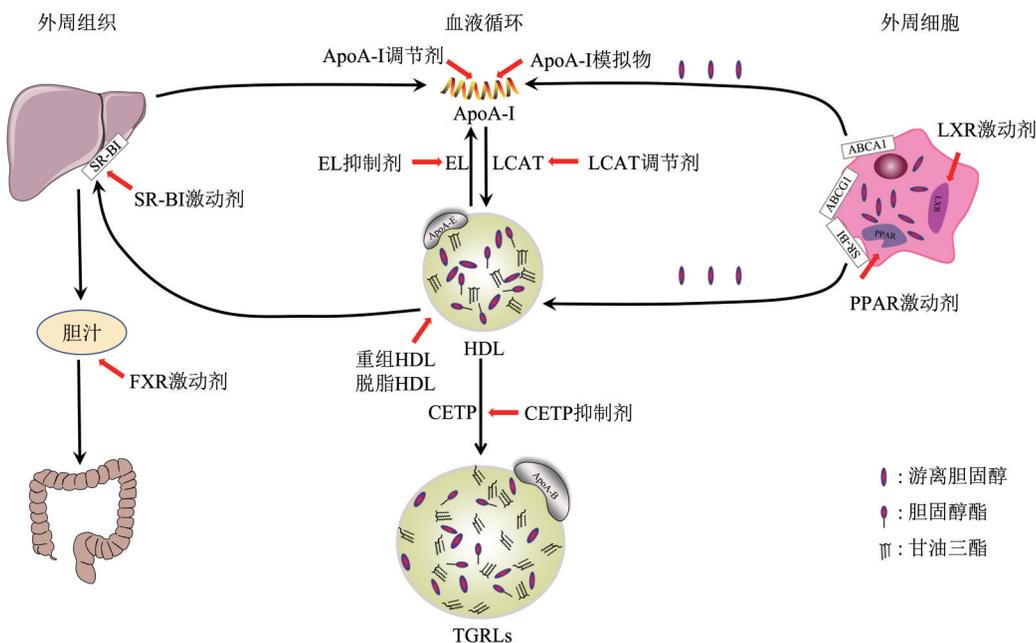


Fig. 2 Novel drugs that regulate the HDL metabolism and remodeling process

图2 调控HDL代谢与重塑过程的新型药物

副作用，从而限制了其临床应用^[65]。IMB-808是一种新开发的LXR激动剂，它能显著促进巨噬细胞胆固醇流出，而不在HepG2细胞中诱导脂肪生成。组织特异性LXR激动剂正被开发，GW6340是一种肠道特异性LXR激动剂，可促进巨噬细胞胆固醇外流并增加HDL-C的肠道排泄^[66]。显然，选择性的LXR激动剂是一个活跃的研究领域。此外，作为LXR激动作用的替代方法，涉及microRNAs基因沉默的方法正在被探索。抑制非人灵长类动物的miRNA-33可以上调ABCA1的表达，升高HDL-C水平，降低心血管事件风险^[67]。因此，miRNA-33抑制剂似乎是预防或治疗ASCVD的潜在新策略。

b. 过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂

过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)是一组在脂质代谢中起重要作用的核受体蛋白，常见的3种亚型有PPAR α 、PPAR γ 和PPAR δ 。PPAR激动剂能够靶向LXR增加ABCA1和ABCG1的表达，从而促进胆固醇从细胞流出到新生的HDL(表2)。PPAR- α 激动剂对PPAR- α 具有更好的亲和力，虽然PPAR- α 目前不被认为是治疗的最佳靶点，但现有数据表明，PPAR- α 激动剂与贝特类药物相比，更能通过上调肝脏ApoA-I和巨噬细胞ABCA1来促进巨噬细胞RCT。研究发现，PPAR- α 激动剂CP-778875和LY518674可以增加血浆HDL-C水平，降低TG水平^[68]。PPAR- δ 激动剂可以通过降低尼曼-皮克C1样蛋白1(Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1)的表达从而抑制肠道胆固醇的重吸收^[69]。目前，PPAR α/γ 双重激动剂的研究正处于开发阶段，该类药物被发现对胰岛素敏感性和血脂异常有良好的影响，但其安全性和有效性有待进一步研究。

c. ApoA-I调节剂

ApoA-I作为HDL颗粒的主要蛋白质成分，是ABCA1介导胆固醇流出的主要受体。因此，刺激内源性ApoA-I合成可能是促进RCT和抑制AS的有效途径(表2)。Resvelix-208(RVX-208)是一种增加内源性ApoA-I合成的小分子物质。研究表明，使用RVX-208治疗的患者尽管HDL-C水平仅有增加，但胆固醇流出能力显著增加^[70]。目前，RVX-208已进入治疗临床试验阶段。在他汀类药物治疗的稳定型冠心病患者中，口服RVX-208达12周可导致ApoA-I、HDL-C和大的HDL颗粒水平升

高。然而，一项试验涉及323例冠状动脉和低HDL-C水平患者，结果显示与安慰剂组相比，RVX-208治疗患者没有显著增加血浆ApoA-I水平和改善AS^[71]。一项II期临床试验表明，RVX-208减少了治疗患者的主要不良心血管事件发生率，甚至超过了ApoA-I/HDL的作用。因此，RVX-208的确切临床疗效仍需更长时间内通过大样本量进行评估。

d. ApoA-I/重组HDL

考虑到增加内源性ApoA-I的重大挑战，另一种策略是直接ApoA-I或重组HDL(rHDL)直接注入循环中。ApoA-I Milano是在HDL-C水平很低的人群中发现的一种变异ApoA-I。研究者发现，尽管该人群HDL-C极低，但令人惊讶的是，由于ApoA-I突变导致ApoA-I水平降低，HDL中ApoA-I分子形成二聚体，RCT有效性增加，降低了AS的风险，携带者表现出较长的寿命。rHDL是ApoA-I与多种PL结合的复合物，因此在很大程度上可以模仿天然HDL的功能(表2)。CSL-111由从人血浆中纯化的ApoA-I和从大豆磷脂酰胆碱中提取的磷脂酰胆碱组成。一项随机研究调查了CSL-111对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者心血管标志物的影响^[72]，29名患者输注CSL-111(80 mg/kg/4 h)或白蛋白。虽然该rHDL使HDL-C增加64%，LDL-C降低23%，但它并没有改善血管功能。目前对ApoA-I Milano和rHDL的研究并没有像预期的那样进展，可能是因为这些复杂的蛋白质生产成本昂贵，必须静脉注射^[73]。基于rHDL的未来发展方向或许将主要围绕开发同时具有药物递送的rHDL颗粒^[8]，例如包裹强效LXR激动剂的rHDL等药物制剂。与人工纳米载体(如脂质体、胶束等纳米颗粒)相比，HDL颗粒是一种天然的内源性纳米粒子，具有尺寸小、耐受性高、半衰期长、靶向性高的特点，可以更有效地将药物、肽和蛋白质、核酸等物质递送到靶器官。因此，HDL纳米颗粒将改变未来ASCVD的治疗策略。

e. 脱脂HDL

脱脂HDL输注是一种通过静脉输注自体HDL来增加HDL-C水平的新方法。该方法选择性地将 α -HDL转化为pre β -HDL，更有效地去除患者血浆HDL中的胆固醇，减少动脉斑块中的脂质蓄积(表2)。在一项人体试验中，28例ACS患者接受了脱脂HDL或安慰剂输注^[74]，研究结果显示，脱脂

HDL 组 α -HDL 减少 71.9%, pre β -HDL 增加 73.5%, 总 AS 体积减少 5.2%。选择性 HDL 脱脂方法是一个新的概念, 该过程增加了 pre β -HDL 的水平, 这是 HDL 最有效的形式, 但没有改变 LDL 或其他脂蛋白。从安全性角度来看, 由于是自体治疗, 目前并未发现肝毒性或超敏反应。这表明 ACS 患者自体输注选择性脱脂 HDL, 临床上是可行的, 且具有良好的耐受性, 这种疗法可能为 ASCVD 患者提供一种新的辅助治疗。然而, 这种治疗方法是否会减少临床心血管事件的发生还有待观察。

f. ApoA-I 模拟物

ApoA-I 模拟物是一种模拟了 ApoA-I 两亲性 α 螺旋结构的短合成肽, 因此与全长 ApoA-I 具有许多相同的生物学特性 (表 2)。第一个合成的 ApoA-I 模拟肽是 18A, 由 18 个氨基酸残基组成。随后, 18A 被修饰产生了额外的改进肽。在临床试验中使用了两种不同类型的 ApoA-I 模拟肽, 包括 L-4F 和 D-4F。L-4F 口服时有效但不稳定, 这可能是由于它对肠道蛋白质较敏感易被水解。通过与 D-氨基酸合成的 D-4F 则解决了稳定性问题。口服 D-4F 可引起 HDL 重构, 从而影响血浆 LCAT 活性激活 RCT 通路。此外, D-4F 可以减轻 ox-LDL 诱导的氧化应激, 并通过 eNOS/HO-1 途径促进内皮修复^[75]。ETC-642 是由 22 个氨基酸组成的两亲性肽和二棕榈酰磷脂酰胆碱合成。最近的研究发现, ETC-642 在体内和体外表现出与 ApoA-I 相当的抗炎特性^[76-77]。此外, ETC-642 被证明可以增加人巨噬细胞中胆固醇的流出, 并减少高脂血症家兔中主动脉斑块的形成^[78]。虽然这些新开发的 ApoA-I 模拟肽可以增强 HDL 的生物学功能, 包括促进胆固醇流出、改善氧化应激、减少炎症反应, 但目前尚不能用于临床。

3.2.2 加强 HDL 的酯化—LCAT 调节剂

LCAT 是一种主要在肝脏合成和分泌的糖蛋白, 主要负责将卵磷脂中的脂肪酸转运给 FC, 进而参与胆固醇的酯化, 最终使 HDL 颗粒成熟为富含脂质的球形复合物 (表 2)。最近已经发现了几种调节 LCAT 活性的药物。其中重组人 LCAT 能够有效地促进 RCT 过程, 显著增加 HDL-C 水平。研究发现, 在冠心病且 HDL-C 水平较低的受试者中, 单次静脉输注 ACP-501 可显著提高循环 HDL-C 水平, 且具有可接受的安全性^[79]。然而, 目前尚不清楚 LCAT 是否能降低 AS 患者的斑块负荷和主要心血管事件, 未来对于这一领域的研究仍值得大量

努力。

3.2.3 影响 HDL 的重塑

a. CETP 抑制剂

CETP 促进脂蛋白间 CE 和 TG 的交换, 能够将 CE 从 HDL 运输到含 ApoB 的脂蛋白上以换取 TG^[80]。抑制 CETP 能够促进胆固醇流出, 这是烟酸、贝特和他汀类药物对于 HDL-C 水平影响的潜在共同机制。人们已经采用了几种方法来抵消 CETP 的功能, 包括反义脱氧核苷酸、CETP 的小分子抑制剂和疫苗^[21]。然而, 研究表明, 虽然 CETP 抑制剂成功地提高了 HDL-C 水平, 降低了 LDL-C 水平, 但没有显示出对 AS 的保护作用, 甚至增加了心血管死亡率。到目前为止, 已经有 4 种 CETP 抑制剂进行了临床试验。Torcetrapib 是第一个 CETP 抑制剂, 但由于其脱靶效应导致患者出现了血压升高、醛固酮分泌增加和内皮功能受损等不良反应而被终止试验^[81-82]。随后的 CETP 抑制剂, 如 Dalcetrapib 和 Evacetrapib 均无法减少心血管疾病的发生, Anacetrapib 虽然避免了 Torcetrapib 出现的多种不良反应, 但随机对照试验研究发现, 该药物可以增加心血管事件风险。迄今为止, 几乎所有 CETP 抑制剂的临床试验都被终止。

b. EL 抑制剂

EL 通过水解循环中 HDL 颗粒上的 PL, 加速 ApoA-I 的分解代谢, 驱动 HDL 的清除, 在 HDL 的新陈代谢中起着重要作用^[83]。最近一项研究发现, 单克隆抗体 MEDI5884 抑制非人灵长类动物 EL 表达, 促进 HDL-C 和循环 PL 呈剂量依赖性升高^[84]。另一项 II 期临床试验评价了 MEDI5884 在 ACS 患者中的安全性、抗体效应和药效学效应, Ruff 等^[85]发现, MEDI5884 增加了 ACS 患者的功能性 HDL 数量和质量, 而且在适宜的剂量下并未出现不利的安全信号。越来越多的证据表明, EL 在 HDL 代谢中扮演重要角色, 因此 EL 可能成为提高 HDL-C 水平的新靶点。EL 抑制剂或许是未来增加血浆 ApoA-I 和 HDL-C 水平的潜在治疗药物。

3.2.4 影响 HDL 的肝脏摄取和肠道排泄

a. 法尼醇 X 受体激动剂

法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXRs) 是一种主要在肝脏和肠道中表达受胆汁刺激的核受体, 被证明与 PPARs 相互作用, 调节胆固醇内环境稳定和 HDL 代谢^[86]。据报道, FXR 的激活可产生促 AS 和抗 AS 作用。FXR 激动剂在动物研究中观察到的主要结果是导致血浆 HDL 的降低^[87-88],

但它们也能促进 HDL 来源的胆固醇从肝脏排泄到粪便中。FXR 激动剂 FXR-450 和 PX20606 在小鼠中均表现出有效的血浆胆固醇降低，而 GW4064 和 6-ECDCA 的作用不明确。研究表明，接受 PX20606 治疗的正常血脂猴子显著降低了血清 HDL2 水平，而没有改变 ApoA-I 水平。这些观察结果将为进一步研究 FXR 激活对 HDL 的潜在作用提供支持。此外，可通过 FXR 依赖途径抑制 miRNA-144，从而上调肝脏 ABCA1 的表达，促进巨噬细胞胆固醇的外流，增加 HDL-C 水平。这有力地支持了开发 microRNAs 抑制剂治疗 AS 的想法。

b. SR-BI 激动剂

SR-BI 是主要在肝细胞上表达的一类 HDL 受

体，可从 HDL 中选择性摄取胆固醇。目前正在开发调节 SR-BI 表达的基因疗法。研究发现，miRNA-125a 和 miRNA-455 可以结合到 SR-BI mRNA 3'非编码区 (UTR) 中的特定位点，进而抑制内源性 SR-BI 蛋白表达^[89]。因此，抑制 miRNA-125a 和 miRNA-455 能提高 SR-BI 的表达，增加血浆 HDL-C 水平，从而改善 AS 的发生发展。此外，miRNA-185、miRNA-96 和 miRNA-223 可以通过抑制肝脏 SR-BI 而选择性地抑制 HDL-C 摄取^[90]。这意味着一种新的 SR-BI 调节模式在胆固醇代谢中发挥重要作用^[91]，以 microRNAs 为代表的 SR-BI 调节剂或许能够在未来为体内调节 HDL 代谢提供新的见解。

Table 2 List of emerging drugs regulating HDL
表2 调控HDL的新型治疗药物

治疗药物	主要机制	对HDL影响	对RCT影响	对AS影响	局限性	临床发展阶段
策略一：促进外周细胞胆固醇的流出						
LXR 激动剂	激活LXR，上调ABCA1和 ABCG1表达	增加HDL-C水平	促进巨噬细胞胆固醇流出；增强SR-BI介导的肝脏HDL-CEs摄取；促进ABCG5/8诱导的肝胆胆固醇分泌	改善	非选择性激动剂诱导肝脂肪变性和高甘油三酯血症	临床研究
PPAR 激动剂	激活 PPAR，上调 ABCA1 和 ABCG1表达；抑制肠道胆固醇的重吸收	增加HDL-C水平	促进外周细胞胆固醇流出	未知	特异性不高导致不良反应多	临床研究
ApoA-I 调节剂	刺激内源性ApoA-I合成	增加ApoA-I、HDL-C水平	促进外周细胞胆固醇流出	改善	有限的人体疗效数据	临床研究
ApoA-I/ 重组HDL	模拟天然的HDL	增加ApoA-I、HDL-C水平	促进RCT过程	改善	生产成本昂贵；需要静脉给药	临床研究
脱脂HDL	去除HDL中胆固醇，选择性的将 α -HDL转化为pre β -HDL	增加HDL-C水平	未知	改善	出现低血压	临床研究
ApoA-I 模拟物	模拟ApoA-I的两亲性 α 螺旋结构	增加ApoA-I、HDL-C水平	促进RCT过程	改善	缺乏人体试验数据	临床研究
策略二：加强HDL的酯化						
LCAT 调节剂	促进HDL颗粒表面FC的酯化	显著提高HDL-C水平	促进RCT过程	未知	缺乏人体试验数据	临床研究
策略三：影响HDL的重塑						
CETP 抑制剂	抑制CE从HDL转移到含ApoB的脂蛋白，减少TG富集的HDL和CE富集的LDL/VLDL生成	显著提高HDL-C水平，影响HDL颗粒重塑	促进外周细胞胆固醇流出	未知	血压升高；醛固酮分泌增加；内皮功能受损；甚至增加心血管死亡率	临床研究
EL 抑制剂	抑制HDL-PL的水解，减缓 ApoA-I的分解代谢	增加HDL-C水平，影响HDL颗粒重塑	未知	未知	缺乏小分子抑制剂	临床研究

续表2

治疗药物	主要机制	对HDL影响	对RCT影响	对AS影响	局限性	临床发展阶段
策略四: 影响HDL的肝脏摄取和肠道排泄						
FXR 激动剂	激活FXR, 促进FXR与PPAR和LXR的相互作用	降低HDL-C水平	促进HDL-CEs排泄	未知	潜在的细胞毒性; 不确定的生物利用度	临床前研究
SR-BI 激动剂	促进肝脏选择性吸收HDL-CEs	增加HDL-C水平	促进HDL-CEs排泄	改善	特异性不高; 不良反应多	临床前研究

4 结语与展望

心血管疾病是目前全球最主要的死亡原因, 降低心血管疾病风险仍然是一个亟待解决的医学难题。尽管在降低LDL-C水平方面已经取得了很大的进展, 但仍然有大量的残余心血管风险存在。血浆HDL-C水平与心血管事件明确的负相关性促进了“HDL-C假说”的发展, 即升高HDL-C水平将降低心血管事件的发生。升高HDL-C水平可以通过改变生活方式和药物治疗来实现, 前者包括戒烟、有氧训练、减肥和饮食控制, 药物治疗包括烟酸、贝特、他汀等经典药物, 新开发的调控HDL药物包括LXR激动剂、PPAR激动剂、ApoA-I模拟物、rHDL、CETP抑制剂等。目前, 烟酸的长效制剂仍然是最有效且耐受性最好的升高HDL-C药物, 可以显著提高已经接受他汀类药物患者的HDL-C水平。脱脂HDL是近几年发展起来的新药物, 该药物由于是自体治疗安全性较高。此外, microRNAs的应用可以调控HDL代谢相关基因的表达, 这可能是一种新的提高HDL的治疗方法。随着HDL在RCT过程中的不断深入研究, HDL-C水平逐渐从传统的升高转向功能性升高。未来更好地理解HDL的功能及其与AS的关系, 将进一步加深HDL在脂质代谢中的认识, 为未来基于HDL的研究带来希望。

参 考 文 献

- [1] Yu X H, Zhang D W, Zheng X L, *et al.* Cholesterol transport system: an integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis. *Prog Lipid Res*, 2019, **73**: 65-91
- [2] Cho Y K, Jung C H. HDL-C and cardiovascular risk: you don't need to worry about extremely high HDL-C levels. *J Lipid Atheroscler*, 2021, **10**(1): 57-61
- [3] Castelli W P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*, 1988, **4**(SupplA): 5A-10A
- [4] Holmes M V, Asselbergs F W, Palmer T M, *et al.* Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*, 2015, **36**(9): 539-550
- [5] Lorkowski S W, Smith J D. HDL is not dead yet. *Biomedicines*, 2022, **10**(1): 128
- [6] Darabi M, Kontush A. High-density lipoproteins (HDL): novel function and therapeutic applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2022, **1867**(1): 159058
- [7] 官宝怡, 赵福海. 高密度脂蛋白胆固醇与心血管风险研究进展. *心血管病学进展*, 2019, **40**(3): 317-320
Guan B Y, Zhao F H. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2019, **40**(3): 317-320
- [8] Jomard A, Osto E. High density lipoproteins: metabolism, function, and therapeutic potential. *Front Cardiovasc Med*, 2020, **7**: 39
- [9] Ronsein G E, Vaisar T. Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol efflux. *Curr Opin Lipidol*, 2017, **28**(1): 52-59
- [10] Navab M, Reddy S T, Van Lenten B J, *et al.* HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol*, 2011, **8**(4): 222-232
- [11] Franczyk B, Rysz J, Ławiński J, *et al.* Is a high HDL-cholesterol level always beneficial?. *Biomedicines*, 2021, **9**(9): 1083
- [12] Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. Advances in HDL: much more than lipid transporters. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(3): 732
- [13] Pappa E, Elisaf M S, Kostara C, *et al.* Cardioprotective properties of HDL: structural and functional considerations. *Curr Med Chem*, 2020, **27**(18): 2964-2978
- [14] Casula M, Colpani O, Xie S, *et al.* HDL in atherosclerotic cardiovascular disease: in search of a role. *Cells*, 2021, **10**(8): 1869
- [15] 张天凤, 王大新. 高密度脂蛋白胆固醇亚型抗动脉粥样硬化的研究进展. *临床心血管病杂志*, 2014, **30**(6): 467-471
Zhang T F, Wang D X. *J Clin Cardiol*, 2014, **30**(6): 467-471
- [16] Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, *et al.* Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, **224**: 3-51
- [17] 孙立山, 范列英. 重新认识高密度脂蛋白与动脉粥样硬化的关系. *中华检验医学杂志*, 2017, **40**(6): 470-474
Sun L S, Fan L Y. *Chin J Lab Med*, 2017, **40**(6): 470-474
- [18] Movva R, Rader D J. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem*, 2008, **54**(5): 788-800
- [19] Williams P T, Feldman D E. Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's

- Livermore Cohort. *Atherosclerosis*, 2011, **214**(1): 196-202
- [20] Schaefer E J, Asztalos B F. Increasing high-density lipoprotein cholesterol, inhibition of cholesteryl ester transfer protein, and heart disease risk reduction. *Am J Cardiol*, 2007, **100**(11 A): S25-S31
- [21] Jankowski V, Bender G, Zewinger S, *et al.* Interaction between high-density lipoproteins and inflammation: function matters more than concentration!. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **159**: 94-119
- [22] Drew B G, Duffy S J, Formosa M F, *et al.* High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2009, **119**(15):2103-2111
- [23] Huang X, He D, Ming J, *et al.* High-density lipoprotein of patients with breast cancer complicated with type 2 diabetes mellitus promotes cancer cells adhesion to vascular endothelium *via* ICAM-1 and VCAM-1 upregulation. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, **155**(3): 441-455
- [24] Pirillo A, Catapano A L, Norata G D. Biological consequences of dysfunctional HDL. *Curr Med Chem*, 2019, **26**(9): 1644-1664
- [25] 孙姬, 张俊峰. 高密度脂蛋白亚型与动脉粥样硬化性心脑血管病的研究进展. *海南医学*, 2014, **25**(9): 1328-1330
Sun J, Zhang J F. *Hainan Med J*, 2014, **25**(9): 1328-1330
- [26] Ouimet M, Barrett T J, Fisher E A. HDL and reverse cholesterol transport. *Circ Res*, 2019, **124**(10): 1505-1518
- [27] 莫中成, 欧含笑, 易光辉. 载脂蛋白 A-I 在高密度脂蛋白生物合成中的作用研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 788-795
Mo Z C, Ou H X, Yi G H. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 788-795
- [28] Marquez A B, Nazir S, Van Der Vorst E P C. High-density lipoprotein modifications: a pathological consequence or cause of disease progression?. *Biomedicines*, 2020, **8**(12): 549
- [29] Annema W, Tietge U J. Role of hepatic lipase and endothelial lipase in high-density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep*, 2011, **13**(3): 257-265
- [30] Ma K, Cilingiroglu M, Otvos J D, *et al.* Endothelial lipase is a major genetic determinant for high-density lipoprotein concentration, structure, and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(5): 2748-2753
- [31] Escolà -Gil J C, Chen X, Julve J, *et al.* Hepatic lipase- and endothelial lipase-deficiency in mice promotes macrophage-to-feces RCT and HDL antioxidant properties. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1831**(4): 691-697
- [32] Schaltenberg N, John C, Heine M, *et al.* Endothelial lipase is involved in cold-induced high-density lipoprotein turnover and reverse cholesterol transport in mice. *Front Cardiovasc Med*, 2021, **8**: 628235
- [33] Silbernagel G, Scharnagl H, Kleber M E, *et al.* LDL triglycerides, hepatic lipase activity, and coronary artery disease: an epidemiologic and mendelian randomization study. *Atherosclerosis*, 2019, **282**: 37-44
- [34] Cwiklinska A, Gliwinska A, Senderowska Z, *et al.* Impact of phosphatidylcholine liposomes on the compositional changes of VLDL during lipoprotein lipase (LPL)-mediated lipolysis. *Chem Phys Lipids*, 2016, **195**: 63-70
- [35] Feng M, Darabi M, Tubeuf E, *et al.* Free cholesterol transfer to high-density lipoprotein (HDL) upon triglyceride. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, **27**(15): 1606-1616
- [36] Wieczorek E, Cwiklinska A, Kuchta A, *et al.* The differential effects of HDL subpopulations on lipoprotein lipase (LPL) - mediated VLDL catabolism. *Biomedicines*, 2021, **9**(12): 1839
- [37] Kang I, Park M, Yang S J, *et al.* Lipoprotein lipase inhibitor, nordihydroguaiaretic acid, aggravates metabolic phenotypes and alters HDL particle size in the western diet-fed db/db Mice. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(12): 3057
- [38] Ji A, Wroblewski J M, Webb N R, *et al.* Impact of phospholipid transfer protein on nascent high-density lipoprotein formation and remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, **34**(9): 1910-1916
- [39] Yazdanyar A, Jiang X C. Liver phospholipid transfer protein (PLTP) expression with a PLTP-null background promotes very low-density lipoprotein production in mice. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2012, **56**(2): 576-584
- [40] Yang X P, Yan D, Qiao C, *et al.* Increased atherosclerotic lesions in apoE mice with plasma phospholipid transfer protein overexpression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**(9): 1601-1607
- [41] van Haperen R, Van Tol A, Vermeulen P, *et al.* Human plasma phospholipid transfer protein increases the antiatherogenic potential of high density lipoproteins in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**(4): 1082-1088
- [42] Jiang H, Yazdanyar A, Lou B, *et al.* Adipocyte phospholipid transfer protein and lipoprotein metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, **35**(2): 316-322
- [43] Jiang X C. Impact of phospholipid transfer protein in lipid metabolism and cardiovascular diseases. *Adv Exp Med Biol*, 2020, **1276**: 1-13
- [44] Jiang X C, Yu Y. The role of phospholipid transfer protein in the development of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, **23**(3): 9
- [45] Kontush A. HDL and reverse remnant-cholesterol transport (RRT): relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med*, 2020, **26**(12): 1086-1100
- [46] Ding L, Jiang W, Chen Z, *et al.* Influence of CETP on high-density lipoprotein subclasses in patients with coronary heart disease. *Clin Lab*, 2020, **66**(11). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200241
- [47] Schmidt A F, Hunt N B, Gordillo-Maranon M, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein (CETP) as a drug target for cardiovascular disease. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 5640
- [48] Siddiqui H, Yevstigneyev N, Madani G, *et al.* Approaches to visualising endocytosis of LDL-related lipoproteins. *Biomolecules*, 2022, **12**(2): 158
- [49] Beazer J D, Patanapirunhakitt P, Gill J M R, *et al.* High-density lipoprotein's vascular protective functions in metabolic and cardiovascular disease - could extracellular vesicles be at play?.

- Clin Sci (Lond), 2020, **134**(22):2977-2986
- [50] Morgan J, Carey C, Lincoff A, *et al.* High-density lipoprotein subfractions and risk of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, **6**(5): 359-365
- [51] Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*, 2002, **106**(25): 3143-3421
- [52] Morgan J M, Capuzzi D M, Baksh R I, *et al.* Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol*, 2003, **91**(12): 1432-1436
- [53] Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2010, **210**(2): 353-361
- [54] Anon. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 1975, **231**(4): 360-381
- [55] Michos E D, Sibley C T, Baer J T, *et al.* Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH (atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on global health outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials. *J Am Coll Cardiol*, 2012, **59**(23): 2058-2064
- [56] Keene D, Price C, Shun-Shin M J, *et al.* Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117, 411 patients. *BMJ*, 2014, **349**: g4379
- [57] Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, *et al.* Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*, 1998, **98**(19): 2088-2093
- [58] Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, *et al.* Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest*, 1995, **96**(2): 741-750
- [59] Rubins H B, Robins S J, Collins D, *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med*, 1999, **341**(6): 410-418
- [60] Jun M, Foote C, Lv J, *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010, **375**(9729): 1875-1884
- [61] Meade T, Zuhrie R, Cook C, *et al.* Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*, 2002, **325**(7373): 1139
- [62] Nissen S E, Nicholls S J, Sipahi I, *et al.* Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, **295**(13): 1556-1565
- [63] Barter P J, Brandrup-Wognsen G, Palmer M K, *et al.* Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER database. *J Lipid Res*, 2010, **51**(6): 1546-1553
- [64] Arsenault B J, Barter P, Demicco D A, *et al.* Prediction of cardiovascular events in statin-treated stable coronary patients of the treating to new targets randomized controlled trial by lipid and non-lipid biomarkers. *PLoS One*, 2014, **9**(12): e114519
- [65] Repa J J, Liang G, Ou J, *et al.* Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev*, 2000, **14**(22): 2819-2830
- [66] Yasuda T, Grillot D, Billheimer J T, *et al.* Tissue-specific liver X receptor activation promotes macrophage reverse cholesterol transport *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, **30**(4): 781-786
- [67] Rayner K J, Esau C C, Hussain F N, *et al.* Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides. *Nature*, 2011, **478**(7369): 404-407
- [68] Cao P, Pan H, Xiao T, *et al.* Advances in the study of the antiatherogenic function and novel therapies for HDL. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(8): 17245-17272
- [69] Berger J P, Akiyama T E, Meinke P T. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, **26**(5): 244-251
- [70] 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 Am Coll Cardiol*, 2010, **55**(23): 2580-2589
- [71] Nicholls S J, Puri R, Wolski K, *et al.* Effect of the BET protein inhibitor, RVX-208, on progression of coronary coronary atherosclerosis: results of the phase 2b, randomized, double-blind, multicenter, ASSURE trial. *J Cardiovasc Drugs*, 2016, **16**(1): 55-65
- [72] Chenevard R, Hürlimann D, Spieker L, *et al.* Reconstituted HDL in acute coronary syndromes. *Cardiovasc Ther*, 2012, **30**(2): e51-57
- [73] Sirtori C R, Corsini A, Ruscica M. The role of high-density lipoprotein cholesterol in 2022. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, **24**(5): 365-377
- [74] Waksman R, Torguson R, Kent K M, *et al.* A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated high-density lipoprotein plasma infusions in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **55**(24): 2727-2735
- [75] Liu D, Ding Z, Wu M, *et al.* The apolipoprotein A-I mimetic peptide, D-4F, alleviates ox-LDL-induced oxidative stress and promotes endothelial repair through the eNOS/HO-1 pathway. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, **105**: 77-88
- [76] Di Bartolo B A, Nicholls S J, Bao S, *et al.* The apolipoprotein A-I mimetic peptide ETC-642 exhibits anti-inflammatory properties that are comparable to high density lipoproteins. *Atherosclerosis*, 2011, **217**(2): 395-400
- [77] Di Bartolo B A, Vanags L Z, Tan J T, *et al.* The apolipoprotein A-I mimetic peptide, ETC-642, reduces chronic vascular inflammation in the rabbit. *Lipids Health Dis*, 2011, **10**: 224
- [78] Iwata A, Miura S-I, Zhang B, *et al.* Antiatherogenic effects of newly developed apolipoprotein A-I mimetic peptide/

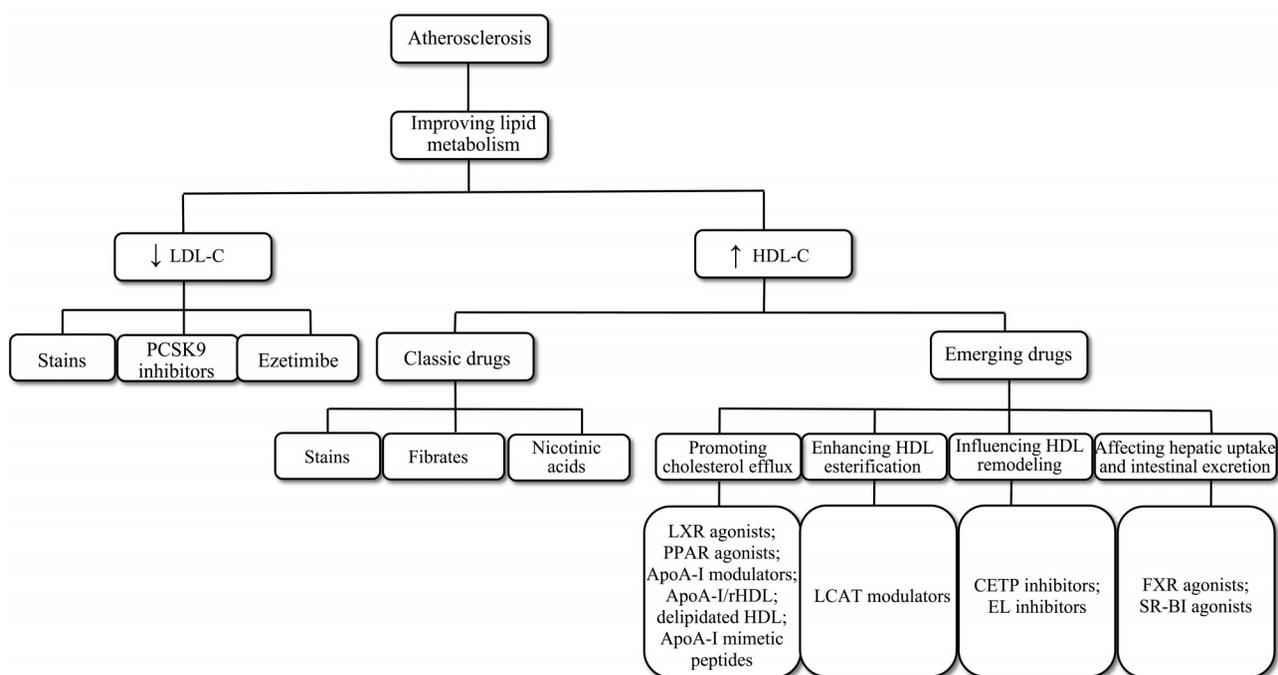
- phospholipid complexes against aortic plaque burden in watanabe-heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis*, 2011, **218**(2): 300-307
- [79] Shamburek R D, Bakker-Arkema R, Shamburek A M, *et al.* Safety and tolerability of ACP-501, a recombinant human lecithin: cholesterol acyltransferase, in a phase I single-dose escalation study. *Circ Res*, 2016, **118**(1):73-82
- [80] Khera A V, Rader D J. Future therapeutic directions in reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, **12**(1): 73-81
- [81] Vergeer M, Bots M L, Van Leuven S I, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: a pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. *Circulation*, 2008, **118**(24): 2515-2522
- [82] Simic B, Hermann M, Shaw S G, *et al.* Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J*, 2012, **33**(13): 1615-1624
- [83] Maugeais C, Tietge U J F, Broedl U C, *et al.* Dose-dependent acceleration of high-density lipoprotein catabolism by endothelial lipase. *Circulation*, 2003, **108**(17): 2121-2126
- [84] Le Lay J E, Du Q, Mehta M B, *et al.* Blocking endothelial lipase with monoclonal antibody MEDI5884 durably increases high density lipoprotein in nonhuman primates and in a phase I trial. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(590): eabb0602
- [85] Ruff C T, Koren M J, Grimsby J, *et al.* LEGACY: phase 2a trial to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of the anti-EL (endothelial lipase) antibody MEDI5884 in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, **41**(12): 3005-3014
- [86] Aslibekyan S, Straka R J, Irvin M R, *et al.* Pharmacogenomics of high-density lipoprotein-cholesterol-raising therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, **11**(3): 355-364
- [87] Mencarelli A, Fiorucci S. FXR an emerging therapeutic target for the treatment of atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 2010, **14**(1-2): 79-92
- [88] Hambruch E, Miyazaki-Anzai S, Hahn U, *et al.* Synthetic farnesoid X receptor agonists induce high-density lipoprotein-mediated transhepatic cholesterol efflux in mice and monkeys and prevent atherosclerosis in cholesteryl ester transfer protein transgenic low-density lipoprotein receptor (-/-) mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, **343**(3): 556-567
- [89] Hu Z, Shen W J, Kraemer F B, *et al.* MicroRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells. *Mol Cell Biol*, 2012, **32**(24): 5035-5045
- [90] Wang L, Jia X J, Jiang H J, *et al.* MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition. *Mol Cell Biol*, 2013, **33**(10): 1956-1964
- [91] Hafiane A, Genest J. HDL, atherosclerosis, and emerging therapies. *Cholesterol*, 2013, **2013**: 891403

Anti-atherosclerosis Related Drugs Based on High-Density Lipoprotein Metabolism and Remodeling Process*

ZHANG Ya-Ling, ZHENG Gui-Qiong, LUO Shi-Yu, GAO Yi, SUN Shao-Wei**

(Institute of Pharmacy & Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, China)

Graphical abstract



Abstract Atherosclerosis (AS), the pathological basis of most cardiovascular diseases, is a chronic inflammatory vascular disease with disorders of lipid metabolism. It is characterized by excessive lipid accumulation and foaming of macrophages and smooth muscle cells in the intima of blood vessels, which triggers atherosclerotic plaque development and subsequent thrombus formation. High-density lipoprotein (HDL) is a class of cholesterol-rich lipoprotein particles that transport cholesterol from peripheral cells to the liver for biliary excretion *via* reverse cholesterol transport (RCT), which is thought to be the basis of HDL's anti-atherogenic properties. The inverse association between high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) level and the risk of clinical events resulting from atherosclerosis is widely accepted. Therefore, targeting HDL therapeutically presents an attractive strategy for treating atherosclerotic cardiovascular disease. However, multiple

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Hunan Province (2016JJ3109, 2021JJ30599, 2021JJ30623).

** Corresponding author.

Tel: 86-17378239934, E-mail: sunshaowei2004@aliyun.com

Received: April 18, 2022 Accepted: July 8, 2022

epidemiological evidences have demonstrated that raising HDL-C does not certainly confer a clinical benefit. The cholesterol content of HDL may provide limited information on their antiatherogenic properties and the composition and particles' structure provide more information on their functionality. HDL particles are, however, highly heterogeneous in structure and intravascular metabolism. Many critical proteins and enzymes have been discovered to regulate the levels, composition and structure of HDL. This paper mainly reviews the effects of various molecules on HDL metabolism and remodeling processes, as well as the research progress of related drugs targeting the above processes. Based on the relationship between HDL and RCT, we reviewed four aspects of AS therapeutic strategies for HDL modulation: (1) promoting cholesterol efflux from peripheral cells; (2) enhancing HDL esterification; (3) influencing HDL remodeling; (4) affecting hepatic uptake and intestinal excretion of HDL, which may provide a theoretical reference for a more comprehensive evaluation of the anti-atherogenic effects of HDL.

Key words atherosclerosis, high-density lipoprotein, reverse cholesterol transport, high-density lipoprotein remodeling, targeted high-density lipoprotein drugs

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0172