

胆固醇酯转运蛋白抑制剂进展探析

魏尚 郑晶翕阳^{通讯作者}

(海南医学院第一附属医院海南省海口市 570100)

摘要: 大量研究证实, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与心血管疾病的发病风险二者之间呈负相关, 低水平 HDL-C 是诱发动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素。HDL-C 通过抗炎、抗氧化、逆向转运胆固醇及改善血管内皮功能等治疗方式, 对动脉粥样硬化的发生和发展具有延缓作用。胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂可通过升高 HDL-C 水平保护心血管系统。因此需对升高 HDL-C 的方式进行充分掌握, 有利于控制心血管疾病的发病率。

关键词: 高密度脂蛋白胆固醇; 胆固醇酯转运蛋白抑制剂; 心血管疾病

血脂异常以低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高为主要诱因, 极易诱发心血管疾病。血液中循环的胆固醇大多表现为 LDL-C, 在冠心病患者的血浆中总胆固醇水平升高与 LDL-C 水平升高具有显著相关性^[1]。同时, 中老年人的血浆中高密度脂蛋白(HDL-C)水平和局部缺血性心脏病的发病率存在负性相关^[2]。因此 LDL-C 水平上调和 HDL-C 水平下调是导致心血管疾病发生的主要独立因素。胆固醇酯转运蛋白(CETP)是胆固醇酯逆转运过程的关键蛋白, 促进 HDL-C 转向 LDL-C 和极低密度脂蛋白(VLDL-C), 对体内 HDL-C 水平具有降低作用, 对 LDL-C 水平具有提高作用, 是导致心血管疾病发生的关键影响因素^[3-4]。因此 胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂可对血脂水平进行有效调节, 对心血管疾病防治具显著作用。近年来以 CETP 为药物靶点对 CETP 活性的小分子化合物具有抑制作用。现对 CETP 抑制剂的研究进展展开综述。

1. CETP 的结构与功能

CETP 是一种疏水性糖蛋白, 主要经由肝脏或脂肪组织分泌, CETP 在循环中大部分可充分结合 HDL。CETP 对胆固醇从 HDL 向低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)进行转运具有介导作用。研究发现^[5], 即使 HDL-C 水平升高, 但不会降低心血管疾病发生的风险, 其主要是因 CETP 抑制剂会降低 CETP 介导的 HDL-C 转运载脂蛋白 B(apoB), 会在一定程度上改变 HDL-C 构成形态, 而无法实现胆固醇逆转运功能的改善。近年来, 相关研究显示, TA-8995 对总胆固醇的流出能力及非 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1)介导的胆固醇流出能力具有强化作用, 同时可使 Beta-1 前体 HDL 的水平上升。TA-8995 可使 HDL-C 水平上升, 对 HDL 亚群的功能具有积极改善作用。CETP 与 HDL-C 可在血液循环中结合, 将 HDL-C 从外周组织向肝脏进行转运^[6]。在 HDL-C 的代谢过程中, CETP 具有核心作用, 对 HDL-C 与含 apoB 的脂蛋白与三酰甘油的交换可起到促进作用。据报道, 女性体内 CETP 的活性较高, 绝经与激素替代治疗不易对 CETP 造成明显影响。人类的 CETP 进入血液循环后可结合 HDL-C, CETP 作为调控 HDL 水平的重要因子。CETP 功能受抑制时, 处于游离状态的总胆固醇会与清道夫受体 1 之间发挥相互作用, 促进胆固醇酯从外周细胞中移出并向游离状态进行转换^[7]。而游离状态的胆固醇酯可直接结合新生的 HDL 颗粒, 然后在卵磷脂胆固醇酯基转移酶作用下酯化成为胆固醇酯后移入 HDL 核心, 导致 HDL 的 HDL3 颗粒由小变大。大

颗粒 HDL2 结合肝细胞表面的清道夫受体 1 后可促进胆固醇酯的释放, 在此期间产生的 HDL3 返回形成循环。此外, 总胆固醇可在 CETP 的作用下从 LDL 或 VLDL 向 HDL 进行转移。因 HDL 中的总胆固醇含量丰富, 被肝脂酶水解并产生的 HDL3 可返回循环。CETP 的一个单核苷酸失去活性与 HDL 水平上升存在显著相关。即人体 CETP 遗传性缺失会导致 HDL 水平上升, LDL 水平降低。因此, CETP 抑制药物的研发逐渐受到关注。

2. CETP 抑制剂的种类及其特点

目前, 临床上对 CETP 抑制剂研究较多, 实践效果理想。目前烟酸类、贝特类、CETP 抑制剂等药物均可促使 HDL-C 水平升高, CETP 抑制剂效果最佳, 其可特异性阻断胆固醇转运至 HDL-C 到 VLDL 和 LDL, 因此 HDL-C 升高的作用较强^[8]。CETP 抑制剂包括 Torcetrapib、Dalcetrapib、Evacetrapib、Anacetrapib 等常见类型。

2.1 Torcetrapib: 此药品是首个进行临床试验的 CETP 抑制剂。有益于改善血脂水平, 但血管内粥样斑块体积无显著影响。关于家族性高胆固醇血症或混合性血脂异常的研究未能明确 Torcetrapib 预防动脉粥样硬化的作用。此外 Torcetrapib 可导致心血管不良事件及全因死亡率显著增加。

2.2 Dalcetrapib: 此药品可改变 CETP 的活性, 从而提升 HDL-C、apoA-I 以及 apoA-II 的水平, 但程度较轻, 但其对血压和醛固酮的水平无较大影响, 也未发生与 Torcetrapib 所致内皮功能紊乱的类似现象发生。研究发现, Dalcetrapib 可升高 HDL-C, 但对主要终点事件的发生率和全因死亡率无较大影响。

2.3 Evacetrapib: 此药品是一种安全强效的 CETP 抑制剂, 患者耐受性较好。研究发现, Evacetrapib 可使 LDL-C 水平降低, HDL-C 水平升高。单独应用或与联合正常剂量的他汀类药物联合治疗时, 可使 HDL-C 的水平显著增加, LDL-C 的水平显著降低, 该药品可使三酰甘油和脂蛋白 a 的水平下降, 增加依赖前体 β -HDL、ABCA1 及不依赖 ABCA1 的胆固醇外流。

2.4 Anacetrapib: 该药品对 HDL-C 和 LDL-C 的影响与多因素有关, 具体包括年龄、性别、糖尿病、降脂治疗方案以及基线血脂谱等相关独立因素。研究发现, 与安慰剂组相比, Anacetrapib 使 HDL-C、apoA 水平升高, LDL-C 降低, apoB、三酰甘油、脂蛋白 a 水平降低, 且无严重不良反应。Anacetrapib 可促进 apoB 的清除率大大提升, 还可对调节前蛋白转化酶枯草溶菌素/可馨型 9 的下游

起到介导作用,促使肝上 LDL 受体数目增加,是 LDL-C 水平显著降低的主要因素。

3.CETP 抑制剂的作用机制

3.1.CETP 抑制剂对 HDL-C 的影响

3.1.1HDL-C 的水平: HDL-C 可对巨噬细胞中流出胆固醇起到促进作用,其机体作用为抗氧化、抗血栓形成,同时可对血管炎症进行有效抑制,对内皮修复功能具有强化作用^[9-10]。腺苷三磷酸结合盒子亚家族 G 成员 1 受体介导是促使大部分的净胆固醇流出的主要原因。通过监测胆固醇的流出能力可对 CETP 抑制剂对 HDL-C 功能的影响进行判断。Anacetrapib、Torcetrapib、Dalcetrapib 是 CETP 抑制剂主要类型,其中 Torcetrapib 可提升 HDL-C 水平,降低 LDL-C 水平。胆固醇流出能力与心血管疾病的发生二者之间呈负相关,CETP 抑制剂对胆固醇流出能力具有强化作用,有益于改善临床结果。

3.1.2 HDL-C 颗粒的数量和大小

研究发现, HDL 颗粒浓度是临床预测 CVD 风险的标志物,较之检测 HDL-C 的水平可取得较理想的效果。CETP 抑制剂可使大 HDL 颗粒的浓度增加,导致其在心血管疾病中效果不佳。有证据表明^[11],相较于大 HDL 颗粒,小而密的 HDL 颗粒具有强效的抗氧化和抗炎反应,可对巨噬细胞中流出胆固醇具有促进作用。CETP 抑制剂对平均 HDL 颗粒的大小具有增加作用。有研究发现^[12],CETP 水平的升高与 HDL-C 及 HDL 颗粒大小的降低存在显著关联,还与 LDL-C、小而密的 LDL 颗粒及三酰甘油的水平存在显著关联。大颗粒 HDL 减少与冠心病之间存在密切关联,冠心病冠状动脉病变可导致大颗粒 HDL 减少及小颗粒 HDL 百分比增加。HDL 颗粒直径增大会促使血液黏稠度上升,增加心血管疾病发病的可能性。研究证实,心血管疾病风险的升高伴有 HDL 颗粒直径增加作用。

3.2 脱靶效应

脱靶效应是指药物与治疗靶点相结合除外,可与其他靶点结合产生不良反应。体外研究发现, Torcetrapib 可促使肾上腺皮质细胞释放醛固酮增加而引发血压急性升高,肾上腺素及内皮素受体拮抗剂、血管紧张素 II 拮抗剂均无法使之下降。Torcetrapib 通过下调血管内皮型一氧化氮合酶的表达及水平,降低一氧化氮的释放,从而促使血管活性氧增加,对血管内皮功能障碍可起到诱导作用。上述现象是 CETP 抑制剂药物的共同特点。血压水平与动脉粥样硬化进程存在密切关联,血压水平降低可在一定程度上减缓动脉粥样硬化斑块的形成进程。因此, CETP 抑制剂 Torcetrapib 引起的血压上升可加快动脉粥样硬化斑块的形成,从而使心血管疾病的发生风险加大。目前学者们一致认为, Torcetrapib 的脱靶均可提升血压水平与醛固酮水平,与心血管事件的发生及死亡风险存在密切关联。脱靶效应可使 CETP 抑制剂的心血管获益被掩盖,因此对 CETP 抑制剂的脱靶效应进行积极防治极为重要。

4.小结

HDL-C 作为心血管残留风险的预测指标。CETP 抑制剂可升高

HDL-C 水平,但 Torcetrapib、Dalcetrapib、Evacetrapib 等不同 CETP 抑制剂药物的研究被迫终止主要是因其不良反应以及疗效不佳所致,究其原因与 HDL-C 本身的异质性与药物相互作用时产生的生物效应有关。剖析 HDL-C 的结构与功能、基础代谢、胆固醇逆转运能力以及 CETP 抑制剂的作用机制,有助于探索以 HDL 为靶点的治疗方法及药物,可有效防治心血管疾病,临床效果显著。

参考文献

- [1]冯冬萍,屠强,杨梦溪,等.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[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(7):629-634.
- [2]高慧,佟铁壁,李春江,等.胆固醇酯转运蛋白抑制剂升高高密度脂蛋白胆固醇作用研究进展[J].临床军医杂志,2018,46(5):599-601.
- [3]陈银华,徐晓峰,吴磊磊,等.胆固醇酯转运蛋白抑制剂升高高密度脂蛋白胆固醇的研究进展[J].医学综述,2018,24(17):3356-3360.
- [4]李艳芳.胆固醇酯转运蛋白抑制剂的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(7):781-782.
- [5]Williams SA, Murthy AC, DeLisle R K, et al. Improving assessment of drug safety through proteomics: Early detection and mechanistic characterization of the unforeseen harmful effects of torcetrapib [J]. Circulation, 2018, 137(10):999-1010.
- [6]李伟,汪鑫冉,郝丽娟,等.新型叫噪类胆固醇酯转运蛋白抑制剂的设计、合成及生物活性研究[J].中国药物化学杂志,2018,28(2):87-96.
- [7]徐其岭,崔丙周,黄超帅,等.脑出血与胆固醇酯转运蛋白表达水平及其 D442G 多态性的相关性分析[J].中国实用医刊,2020,47(12):14-18.
- [8]R amos-Lopez O, R iezu-Boj JI, Milagro FI, et al. Differential lipid metabolism outcomes associated with ADR B2 gene polymorphisms in response to two dietary interventions in overweight /obese subjects [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28(2): 165-172.
- [9]包亚男,韩云峰,都晓辉,等.胆固醇转运抑制剂 U18666A 对星形胶质细胞自噬-溶酶体的影响[J].中国临床药理学杂志,2019,35(23):3088-3091.
- [10]谢洪磊,白长林,刘春池,等.胆固醇酯转运蛋白抑制剂研究进展[J].中国药物化学杂志,2017,27(2):152-162,168.
- [11]温宁馨,祖凌云.对于升高高密度脂蛋白药物胆固醇酯转运蛋白抑制剂的研究进展及其机制的探讨[J].中国心血管杂志,2017,22(3):231-233.
- [12]毕勇志,马芬.老年非瓣膜性心房颤动与 C 反应蛋白和胆固醇酯转运蛋白基因多态性的关系[J].中国老年学杂志,2018,38(4):803-806.