

# 升高高密度脂蛋白胆固醇药物的研究进展

邓皓月 综述 陈明 审校

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

**【摘要】**冠心病严重危害到人们的生命及身体健康,而大量流行病学研究表明高密度脂蛋白胆固醇水平与患冠心病的风险呈负相关,故升高高密度脂蛋白胆固醇成为治疗冠心病的又一热点,目前能有效升高高密度脂蛋白胆固醇而又带来明确心血管获益的药物尚少,大多处于研究阶段,且仍具有临床争议,现在讲述可升高高密度脂蛋白胆固醇的传统调脂药物以及特异性升高高密度脂蛋白胆固醇的药物的最新研究进展。

**【关键词】**高密度脂蛋白胆固醇;胆固醇逆向转运;烟酸;胆固醇酯转移蛋白抑制剂

**【中图分类号】** R972<sup>+</sup>.6

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.011

## Advances in Elevating High-density Lipoprotein Cholesterol Drugs

DENG Haoyue, CHEN Ming

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**【Abstract】** Coronary heart disease is a serious threat to people's life and health. A large number of epidemiological studies have indicated that high-density lipoprotein cholesterol is negatively associated with the risk of coronary heart disease. The increase of high-density lipoprotein cholesterol has become a hot issues for the treatment of coronary heart disease, which can effectively increase the high-density lipoprotein cholesterol. Presently drugs that can effectively increase high-density lipoprotein cholesterol and have clear cardiovascular benefits are mostly in the research stage, and are still controversial. This paper describes the latest research progress of the drug that can specifically increase the cholesterol of high-density lipoprotein cholesterol and the traditional lipid regulating drugs.

**【Key words】** High-density lipoprotein cholesterol; Reverse cholesterol transport; Nicotinic acid; Cholesterol ester transfer protein inhibitor

冠心病已成为世界上致病率和病死率最高的疾病,如何去改善冠心病预后早已成为关注的重点,而众多研究已显示低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)与冠心病有着极大关系,降低 LDL-C 已成为对于冠心病患者治疗的主要手段之一,然而临床上却仍可见患者即使 LDL-C 控制达标却仍存在显著的心血管事件风险(即心血管病的剩余风险),对于这一部分患者是否有更好的治疗手段呢?目前已经有许多研究显示高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)对于冠心病患者是有益的,它主要通过促进胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)、抗氧化、抗炎等机制来实现抗动脉粥样硬化<sup>[1-2]</sup>。在 1999 年 Rubins 等在 VA-HIT 试验中得出每升高 1% HDL-C 将会减少 2% 的心血管风险,而在大多数他汀类药物试验中降低 1% LDL-C

仅能降低 1% 的心血管风险<sup>[3]</sup>。由此可见升高 HDL-C 对于降低冠心病事件是有益的,也因此升高 HDL-C 成为治疗冠心病的又一靶点,然而目前对于升高 HDL-C 的药物运用相对较少,大多处于研究阶段。现回顾非特异性升高 HDL-C 的传统调脂药物及一些特异性升高 HDL-C 的新型药物的研究进展。

### 1 非特异性升高 HDL-C 的传统调脂药物

#### 1.1 他汀类药物

他汀类药物主要作为降低总胆固醇及 LDL-C 水平的药物广泛应用于临床,不同的他汀类药物制剂有着不同的升高 HDL-C 的能力,相比于其他调脂药物,它升高 HDL-C 的能力是最低的<sup>[3]</sup>,它主要可能通过抑制胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)基因表达、促进载脂蛋白(apo)A1 产生等来升高 HDL-C,而近期出现的超级他汀类药物(以瑞舒伐

他汀为代表),这类药物不仅在降低 LDL-C 上有强大能力,不良反应小于其他类他汀类药物,而且这类药物可使 HDL-C 升高 8% ~ 12%,然而由于难以区分它所带来的获益是来自于降低 LDL-C 还是升高 HDL-C,目前尚未能明确其升高 HDL-C 所带来的心血管获益,期待随着对他汀类药物升高 HDL-C 机制越来越深入理解的同时,他汀类药物能更有效地使 HDL-C 升高。

## 1.2 贝特类药物

贝特类药物以降低三酰甘油(triglycerides, TG)为主,其升高 HDL-C 的主要机制为激活过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$  增强脂蛋白酶作用,抑制 CETP 活性,增加 ATP 结合盒 A1(ATP-binding cassette transporter 1, ABCA1)、B 类 I 型清道夫受体的表达,其能使 HDL-C 升高 10% ~ 20%<sup>[4-7]</sup>。在著名的 VA-HIT(Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)研究中,对 2 531 例 LDL-C  $\leq 3.62$  mmol/L 的患者进行随机分组,试验组给予吉非贝特治疗,最后实验显示试验组较对照组综合冠状动脉病死率、非致死性心肌梗死率、脑卒中发生率下降 24% ( $P < 0.001$ ),结果提示对于患有冠状动脉疾病而 LDL-C 并不高的患者吉非贝特治疗可减少其主要心血管事件的发生,而其原因可能是获益于 HDL-C 的升高及 TG 的降低,而非降低 LDL-C<sup>[8]</sup>。然而在一组随机双盲试验中选择了 3 090 例患有新发心肌梗死或稳定型心绞痛患者,其 HDL-C  $\leq 1.16$  mmol/L、TG  $\leq 3.39$  mmol/L、LDL-C  $\leq 4.65$  mmol/L,试验组予苯扎贝特,随访 6.2 年后发现其减少主要终点事件(非致死性、致死性心肌梗死及猝死)的累积概率是 7.3% ( $P \leq 0.24$ ),无明显统计学差异,但事后对于 TG  $\geq 2.26$  mmol/L 亚组的分析中发现其减少主要终点事件的累积概率为 39.5% ( $P < 0.02$ )<sup>[3]</sup>。在 2007 年的 ACCORD 试验中亦发现对于患有 2 型糖尿病的患者在辛伐他汀治疗的基础上联合非诺贝特治疗,对于高 TG 低 HDL-C 患者心血管相对风险显著降低 31%<sup>[9]</sup>,因此不得不考虑可能对于伴有 HDL-C 低水平的高 TG 血症患者更适合于此类药物。

## 1.3 烟酸

烟酸是维生素 B<sub>3</sub> 衍生物,为目前最古老及最有效的升高 HDL-C 药物<sup>[6]</sup>,一些研究如冠心病药物治疗(Coronary Drug Project)、HATS、ARBITER-2 和 ARBITER-3 研究均显示烟酸对于心血管疾病的治疗是有益的<sup>[10-11]</sup>。但是烟酸升高 HDL-C 所需剂量较大,且烟酸本身存在严重的不良反应,包括面部潮红、心悸、肝毒性等,缓释性烟酸片在此方面有所改善,AIM-

HIGH 研究就是使用烟酸缓释片联合他汀类药物的治疗,此研究显示:3 414 例患者中应用烟酸治疗的患者 HDL-C 水平由治疗前的 0.90 mmol/L 升至治疗后的 1.08 mmol/L,但是 HDL-C 的升高并没有带来明显的心血管获益,故于 2012 年提前结束,但是一些学者认为此试验的失败要归咎于:(1)对照组人群也服用了小剂量烟酸;(2)对照组他汀类药物用量更大(对照组 49 mg、试验组 43 mg);(3)对照组接受依折麦布治疗患者更多,而随后的 IMPROVE-IT 研究证实他汀类药物联合依折麦布可降低心血管风险;(4)试验结束太早<sup>[11-12]</sup>。而后 HPS2-THRIVE 研究也于 2013 年提前结束,此试验测试了缓释型烟酸和抗潮红制剂拉罗匹仑联合辛伐他汀在降低主要心血管事件中的应用,该研究的主要终点(冠状动脉原因所致死亡、非致死性心肌梗死、脑卒中或冠状动脉血运重建的联合发生率)在对照组中为 15%,而在试验组为 14.5%,其差异无显著统计学意义。且服用烟酸组出现了明显的严重不良反应。这无疑是给烟酸又一打击,但有学者认为此试验的失败归咎于:(1)患者血脂基线太低,难以证实另一个降脂药物的作用;(2)拉罗匹仑可改变烟酸不良反应发生率;(3)拉罗匹仑可能减弱 RCT<sup>[12]</sup>。而近期一项随机双盲、安慰剂对照、交叉试验显示缓释烟酸组较对照组 HDL-C 水平明显升高、RCT 活动增强、CETP 活性降低,但同时它未能改善 HDL-C 减少 LDL-C 被氧化的能力<sup>[10]</sup>。这或许也可以部分解释 AIM-HIGH 和 HPS2-THRIVE 试验失败的原因。同时近期一项包括 117 411 例患者的荟萃分析显示,在使用他汀类药物前烟酸明显减少非致死性心肌梗死,但使用他汀类药物后并未看到此差异<sup>[13]</sup>,仍需考虑可能是他汀类药物掩盖了烟酸所带来的心血管获益效应。

考虑升高 HDL-C 能为心血管带来明显获益,但分别于 2012 年和 2013 年结束的 AIM-HIGH 试验和 HPS2-THRIVE 试验却对升高 HDL-C 将会带来心血管获益这一理念带来了冲击,对于升高 HDL-C 是否真的能带来心血管获益成为了困惑,故很多研究者希望能发现一种特异性升高 HDL-C 的新型药物可以解开困惑。

## 2 特异性升高 HDL-C 的新型药物

ABCA1 作为转运蛋白家族中的成员之一,介导了巨噬细胞将肝外组织(包括动脉壁)中过剩的游离脂肪酸输出到 apoA1 初步形成盘状高密度脂蛋白(HDL)的过程,盘状 HDL 经过卵磷脂胆固醇酰基转移酶催化,与游离脂肪酸酯化形成球形成熟 HDL 颗粒。游离的胆固醇转运到 HDL,一部分通过肝脏清道夫受体转运到肝脏,另一部分由卵磷脂胆固醇酰基转

移酶转变成胆固醇酯,其中一部分胆固醇酯通过肝脏清道夫受体转运到肝脏,另一部分(约为 70%)先由 CETP 转运到 LDL,然后通过肝脏上 LDL 受体结合被肝脏吸收。这一过程叫做 RCT,而肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR)起着调节 ABCA1 基因表达的作用,能够促进 RCT<sup>[1-11]</sup>。特异性升高 HDL-C 药物多与 apoA1、HDL-C 代谢、RCT 和受体介导的肝脏对 HDL 的摄取等相关,且多处于临床研究阶段。

## 2.1 HDL-C、apoA1 模拟物

早期一些动物实验提示回输 HDL-C 可增加 RCT<sup>[1]</sup>,目前 HDL-C 模拟物包括:CSL-111、CSL-112 等,已有实验证实其能明显减少动脉粥样硬化斑块体积,目前 CSL-112 正在进行临床 2b 试验中<sup>[14]</sup>。因一些研究者认为改善 HDL-C 功能对于改善 RCT 很重要,而 apoA1 作为 HDL-C 重要成分起着很大作用,故研究者认为输注 apoA1 能带来心血管获益<sup>[1]</sup>。目前已有很多动物实验证实口服或输注 apoA1 抗动脉粥样硬化有效<sup>[6,15]</sup>。目前制剂有 4F、5A 等<sup>[16]</sup>。而重组 apoA1 米兰磷脂复合物(即 apoA1 Milano,又名 ETC-216)是在意大利乡村人群中的一种 apoA1 的变异体,该人群显示出非常低水平的 HDL-C,但是它却能增加 RCT 的有效性 & 减少 HDL-C 的代谢,且其心血管风险却相对较低<sup>[11]</sup>。在对急性冠状动脉综合征后的患者连续输注重组 apoA1 米兰磷脂复合物 4 周后,利用血管内超声发现其粥样斑块体积缩小 4.2%<sup>[11]</sup>,目前其临床二期试验正在进行。

## 2.2 直接针对 RCT 机制的药物

### 2.2.1 CETP 抑制剂

从 1985 年 Koizumi 等发现一个因基因突变而导致 CETP 缺乏的家族,HDL-C 水平升高,而冠心病发病率明显下降开始,针对 CETP 活性的抑制成为治疗动脉粥样硬化的新靶点。目前 CETP 抑制剂化合物多处于临床研究阶段。

2.2.1.1 Torcetrapib:此药是较早应用于临床的<sup>[6]</sup>,在许多大型试验中均看到 HDL-C 的明显升高,然而却未能带来明显心血管获益。并且发现这些试验中其终点事件发生率及全因死亡率显著高于对照组<sup>[11]</sup>,其中以 ILLUMINATE 为代表的试验,于 2006 年提前终止,经过分析考虑其结果可能与其升高收缩压及增加醛固酮和皮质醇的分泌等相关<sup>[17]</sup>,而这些不良反应考虑为脱靶效应,而此脱靶效应可能掩盖 CETP 抑制剂本身的心血管获益效应。

2.2.1.2 Dalcetrapib: dal-PLAQUE 和 dal-VESSEL 实验证明了 CETP 抑制剂的安全性,这两个实验均显示 Dalcetrapib 组和对照组在不良反应方面无明显差异,

但此两项实验并未见明显心血管获益,而在随后的 dal-OUTCOMES 实验中也显示升高 HDL-C 似乎亦未带来明显心血管获益<sup>[17]</sup>。Dalcetrapib 早期实验未见脱靶效应,但由于其未能明显带来心血管获益,已于 2012 年终止研究。基于 Torcetrapib 及 Dalcetrapib 的失败,研究者们试图寻找新的无不良反应而又能有效升高 HDL-C 的药物,而 CETP 抑制剂其升高 HDL-C 效果是明确的,且是目前为止最有效的药物,故并未放弃这类药物,许多研究仍在进行。

2.2.1.3 Anacetrapib:相比 Dalcetrapib,本药具有强有力的降 LDL-C 能力,在 DEFINE 实验中,Anacetrapib 组较对照组 LDL-C 降低 39.8%,HDL-C 升高 138.1%,且目前为止 Anacetrapib 组和对照组在不良反应上未见明显差异;但是在主要心血管事件上亦无明显差异,目前正在进行的 REVEAL 试验是 Anacetrapib 的临床 3 期试验,预计于 2017 年完成<sup>[6]</sup>,希望能对其心血管保护作用提供有力证据。

2.2.1.4 Evacetrapib:在 ACCELERATE 实验中看到本药在升高 HDL-C 及降低 LDL-C 上呈剂量依赖,单用 Evacetrapib 30 mg、100 mg 和 500 mg 每天分别升高 HDL-C 56.7%、94.6% 和 128.8%,降低 LDL-C 13.6%、22.3% 和 35.9%。且本药与他汀类药物合用时可见明显的升高 HDL-C 及降低 LDL-C 效应,目前尚未发现其试验组与对照组在不良反应上有明显差别<sup>[17]</sup>,故于 2015 年 10 月提前结束。

2.2.1.5 TA-8995:在一项随机、双盲对照临床 2 期实验(phase II TULIP trial),将 364 例患者随机分为 9 组,试验 12 周后结果显示 TA-8995 平均降低 LDL-C 及 apoB 分别为 45.3%、33.7%,升高 HDL-C 及 apoA1 分别为 179.1%、63.4%。在 1 mg TA-8995 组中发现其胆固醇逆流出率增加 16.9% ( $P < 0.0001$ ),10 mg TA-8995 组增加了 36.7% ( $P < 0.0001$ ),未见如 Torcetrapib 类似的脱靶效应<sup>[18]</sup>。2014 年的 Ford 等<sup>[19]</sup>的另两个随机、双盲对照试验亦证实了其安全性。当然此药仍需要更多临床三期试验来证实其有效性及安全性。

2.2.1.6 CETP 疫苗:由于 CETP 是一个具有低免疫原性的自身抗原,研究者们开发了一种新型 CETP 疫苗克服低免疫原性的 CETP 和长期抑制 CETP 活性。最初是在 2000 年 Rittershaus 等<sup>[20]</sup>合成了 TT/CETP 疫苗,在兔子模型中发现其升高 HDL-C 42%,降低 LDL-C 24%,减少动脉粥样斑块病变 39.6%,而在人类临床 1 期、2 期实验却未见其有效的升高 HDL-C,考虑与它抑制 CETP 活性尚不够可能相关,目前仍处于

研究当中<sup>[21]</sup>。近期 Liaw 等<sup>[22]</sup>设计了一种 CETP 新疫苗 (Fc-CETP6), 在一项动物实验中, 对高脂饮食的兔子体内注入 CETP 疫苗后, 在 12 周及 24 周发现总胆固醇水平明显降低, HDL-C 水平明显升高, 且非 HDL-C 与 HDL-C 的比值更低, 同时发现 apoA1 的水平明显升高, 氧化修饰 LDL-C 明显降低。在 24 周时对高脂饮食兔子主动脉表面进行苏丹红 IV 染色, 发现对照组兔子动脉粥样硬化脂纹覆盖了主动脉表面 ( $62.9 \pm 4.3$ )%, 而在实验组仅有 ( $28.5 \pm 6.2$ )%, 且具有统计学意义。但此实验样本量较小, 此药物价值仍需更多临床研究证实。

总体来说, 目前 CETP 抑制剂药物早期研究尚未能减少心血管事件, 而一些人认为造成这种状况的原因可能是因为 CETP 抑制剂减少了 CETP 介导的 HDL-C 组分 (胆固醇酯) 向 apoB 的流失, 而此作用可能只是使 HDL-C 在形态上更大, 甚至是造成了 HDL-C 的功能失调, 并未能起到 RCT 作用<sup>[11]</sup>。甚至部分试验发现低水平的 CETP 将降低 HDL-C 功能。低水平 CETP 和冠心病患者病死率相关<sup>[23]</sup>; 但这些也是部分人观点, 尚不能完全证实。目前 Anacetrapib 仍处于临床 3 期研究, 新的 CETP 抑制剂亦在不断发展, 其他 CETP 抑制剂还包括处于临床研究中的 BMS-795311、DRL-17822 等<sup>[24]</sup>, 或许它们能更好的帮助了解 CETP 抑制剂。

### 2.2.2 LXR 激动剂

LXR 可调节 ABCA1 介导的 RCT 的相关基因, LXR 属于核受体家族, 包括  $\alpha$  及  $\beta$  两种亚型, 其中 LXR $\alpha$  主要存在于巨噬细胞及肝脏中, LXR $\beta$  存在于广泛组织中<sup>[25-26]</sup>, 近期一些研究已显示 LXR 激动剂可升高 HDL-C 质量浓度及减少动脉粥样硬化<sup>[26]</sup>。动物实验表明活化 LXR $\alpha$  会引起 TG 在肝脏的堆积、肝脂肪变性, 而选择性的活化 LXR $\beta$  则能升高 HDL-C 而不至于引起高 TG 血症及肝脂肪变性<sup>[27]</sup>, 最初合成药物 T0901317 就是一种非选择性的非甾体类 LXR 激动剂, 因其不良反应而失败, 近期发现选择性的活化 LXR $\beta$ , 明显优于非选择性 LXR 激动剂, 如 ATI-829 和 N-dimethyl-3 $\beta$ -hydroxy-choleamide (DMHCA), 它们拥有良好的应用前景, 但仍处于临床研究阶段。

### 2.3 其他特异性升高 HDL-C 药物

RVX-208 可选择性诱导肝脏合成 apoA1, 从而增加 HDL-C 水平<sup>[15]</sup>。但是其具体机制仍需进一步研究, Bailey 等在一项用猴子作为研究对象中, 发现猴子使用此药后 apoA1 及 HDL-C 水平分别升高 60%、97%<sup>[16]</sup>。在 2011 年 Nicholls 等的研究 ASSERT 试验

中, 人类使用 RVX-208 亦可见 HDL-C 的明显升高<sup>[16]</sup>。而其他针对 RCT 途径的药物亦包括内皮脂肪酶抑制剂、脂蛋白脂肪酶诱导剂等, 它们亦仍处于研究阶段。

### 3 其他

其他升高 HDL-C 的药物还有利莫那班, 一些中药如红曲, 中药提取物茶叶多糖等, 亦有一些动物实验提示牧豆树种子对于秃鹰有升高 HDL-C 的能力<sup>[28]</sup>, 一项随机单盲试验提示番茄红素对于改善 HDL-C 功能有好处<sup>[29]</sup>。

### 4 总结与进展

目前冠心病仍严重威胁人们生命及身体健康, 目前非特异性升高 HDL-C 的传统调脂药物以烟酸类升高 HDL-C 最明显, 但由于其不良反应以及目前多项大型试验未能证实其明确的心血管获益而暂未得到肯定, 贝特类药物更适合于高 TG、低 HDL-C 患者, 他汀类药物相对于其他类调脂药物其升高 HDL-C 的能力是最低的, 但由于其降 LDL-C 的药效而被肯定; 特异性升高 HDL-C 的药物有直接输注 HDL-C、apoA1 模拟物, 也有主要针对于 RCT 这一途径升高 HDL-C 的药物, 目前研究最火热的当属 CETP 抑制剂, 其中 Anacetrapib 大型临床试验仍在进行中, 预计近两年结束, 其他 CETP 抑制剂及 LXR 激动剂、内皮脂肪酶抑制剂、脂蛋白脂肪酶诱导剂等仍处于研究阶段。但目前仍有众多试验升高了 HDL-C 未能获得明显心血管效益, 原因可能与其药物本身的不良反应或升高 HDL-C 程度不够或者试验时间不长等有关, 亦有研究表明对于未使用或使用常规剂量降脂药物时, 低水平 HDL-C 可增加心血管风险, 但对于强化降脂治疗的患者可能就不存在了<sup>[30]</sup>。部分学者认为通过监测某些参数 (如 apoA1、胆固醇流出能力) 代替测定 HDL-C 水平来体现 HDL-C 功能, 可能会更好的评价药效<sup>[31]</sup>, 也有学者提出特异性升高某一类 HDL-C 或许意义更大, 而对于解决这些难题, 仍需进一步研究。需要对于 HDL-C 更深的了解。

### [参考文献]

- [1] Chyu KY, Shah PK. HDL/ApoA-I infusion and ApoA-I gene therapy in atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6:187.
- [2] Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, et al. HDL-targeted therapies: progress, failures and future[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(6):445-464.
- [3] Wang M, Briggs MR. HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance[J]. *Chem Rev*, 2004, 104(1):119-137.
- [4] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—executive summary[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(5):473-488.
- [5] Goyal P, Igel LI, LaScalea K, et al. Cardiometabolic impact of non-statin lipid lowering therapies[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16:390.

- [6] Sando KR, Michelle Knight P. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia; a review[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(10):2153-2179.
- [7] Gomaschi M, Adorni MP, Banach M, et al. Effects of established hypolipidemic drugs on HDL concentration, subclass distribution, and function [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 224:593-615.
- [8] Rubins HB, Robins SJ, 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[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(6):410-418.
- [9] Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial: What we learn from subgroup analyses[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 2):S107-108.
- [10] Yadav R, Liu Y, Kwok S, et al. Effect of extended-release niacin on high-density lipoprotein (HDL) functionality, lipoprotein metabolism, and mediators of vascular inflammation in statin-treated patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9):e001508.
- [11] Mani P, Rohatgi A. Niacintherapy, HDL cholesterol, and cardiovascular disease: is the HDL hypothesis defunct? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(8):521.
- [12] Zeman M, Vecka M, Perlík F, et al. Niacin in the treatment of hyperlipidemias in light of new clinical trials; has niacin lost its place? [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:2156-2162.
- [13] Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials including 117 411 patients [J]. *BMJ*, 2014, 349:g4379.
- [14] Krause BR, Remaley AT. Reconstituted HDL for the acute treatment of acute coronary syndrome[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(6):480-486.
- [15] Hafiane A, Kellett S, Genest J. Treatment options for low high-density lipoproteins[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(2):134-139.
- [16] Joy TR. Novel HDL-based therapeutic agents[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135(1):18-30.
- [17] Bishop Bryan M. Systematic review of CETP inhibitors for increasing high-density lipoprotein cholesterol: where do these agents stand in the approval process? [J]. *Am J Ther*, 2015, 22(2):147-158.
- [18] 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.
- [19] Ford J, Lawson M, Fowler D, et al. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TA-8995, a selective cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(3):498-508.
- [20] 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.
- [21] Salazar-González JA, Rosales-Mendoza S. A perspective for atherosclerosis vaccination: is there a place for plant-based vaccines? [J]. *Vaccine*, 2013, 31(10):1364-1349.
- [22] Liaw YW, Lin CY, Lai YS, et al. A vaccine targeted at CETP alleviates high fat and high cholesterol diet-induced atherosclerosis and non-alcoholic steatohepatitis in rabbit[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e111529.
- [23] Schrnagl H, Heuschneider C, Sailer S, et al. Decreased cholesterol efflux capacity in patients with low cholesteryl ester transfer protein plasma levels[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(4):395-401.
- [24] Mousa SS, Block RC, Mousa SA. High density lipoprotein (HDL) modulation targets[J]. *Drugs Future*, 2010, 35(1):33-39.
- [25] Peng D, Hiipakka RA, Dai Q, et al. Antiatherosclerotic effects of a novel synthetic tissue-selective steroidal liver X receptor agonist in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(2):332-342.
- [26] Pfeifer T, Buchebner M, Chandak PG, et al. Synthetic LXR agonist suppresses endogenous cholesterol biosynthesis and efficiently lowers plasma cholesterol [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(2):285-292.
- [27] Fievet C, Staels B. Liver X receptor modulators: effects on lipid metabolism and potential use in the treatment of atherosclerosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(8):1316-1327.
- [28] Omid A, Ansarinik H, Ghazaghi M. Prosopis farcta beans increase HDL cholesterol and decrease LDL cholesterol in ostriches (*Struthio camelus*) [J]. *Trop Anim Health Prod*, 2013, 45(2):431-434.
- [29] McEneny J, Wade L, Young IS, et al. Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(1):163-168.
- [30] van de Woestijne AP, van der Graaf Y, Liem AH, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol is not a risk factor for recurrent vascular events in patients with vascular disease on intensive lipid-lowering medication[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(20):1834-1841.
- [31] Rohatgi A. High-density lipoprotein function measurement in human studies: focus on cholesterol efflux capacity[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 58(1):32-40.

收稿日期:2015-11-20 修回日期:2015-12-31