

胆固醇酯转移蛋白抑制剂在动脉粥样硬化性心血管疾病治疗中的研究进展

朱洁¹ 高奋² 薛拴勤¹ 陈丽君¹

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西 太原 030000)

【摘要】 动脉粥样硬化性心血管疾病与多种因素相关, 其中血脂异常占有极其重要的地位。胆固醇酯转移蛋白抑制剂是一种以升高高密度脂蛋白胆固醇为目标的调血脂药, 可联合他汀类药物在降低低密度脂蛋白胆固醇的基础上升高高密度脂蛋白胆固醇水平, 从而降低高危患者心血管不良事件风险。现将胆固醇酯转移蛋白抑制剂的作用机制、研究现状和未来前景等进行综述。

【关键词】 动脉粥样硬化性心血管疾病; 胆固醇酯转移蛋白; 胆固醇酯转移蛋白抑制剂

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.006

Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease with Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors

ZHU Jie¹, GAO Fen², XUE Shuanqin¹, CHEN Lijun¹

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Cardiovascular Department, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

【Abstract】 Atherosclerotic cardiovascular disease is associated with a number of factors, of which dyslipidaemia plays an important role. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors are lipid-modifying drugs that aim to increase high-density lipoprotein cholesterol. It can be combined with statins to increase the level of high-density lipoprotein cholesterol on the basis of reducing low-density lipoprotein cholesterol, thereby reducing the risk of cardiovascular events in high-risk patients. This article reviews the mechanism of action, research status and future prospects of cholesteryl ester transfer protein inhibitors.

【Key words】 Atherosclerotic cardiovascular disease; Cholesterol ester transfer protein; Cholesterol ester transfer protein inhibitors

随着经济的发展, 居民不健康的生活方式日益突出, 心血管疾病危险因素对居民健康的影响更加显著, 心血管疾病仍是世界上主要的死亡原因^[1-2]。血脂异常是引发心血管疾病的重要危险因素, 其中关键的是总胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高以及高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 降低。目前他汀类药物降低 LDL-C 水平是治疗动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的主要方式之一。然而, 在服用他汀类药物的人群中高甘油三酯和低 HDL-C 仍普遍存在^[3], 且临床发现一些患者服用他汀类药物后出现肝功能损害和血糖升高等不良反应。

胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 有助于将胆固醇酯从高密度脂蛋白

(high-density lipoprotein, HDL) 转运到低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL)。CETP 抑制剂通过阻止 HDL 转化为其他脂蛋白来维持 HDL-C 高水平, 因此被认为是治疗高脂血症及其合并症的良好靶点^[4]。多年来, 一些 CETP 抑制剂的研究因其疗效或副作用而中断, 但各公司从未停止对其研究。现就 CETP 抑制剂在治疗 ASCVD 中的现状和前景做一综述。

1 CETP 抑制剂的作用机制

HDL 可通过多种机制发挥抗动脉粥样硬化作用, 如促进内皮修复、抗血栓、抗炎及参与胆固醇逆转运等^[5]。CETP 是一种由肝脏分泌的亲脂性糖蛋白, 在脂蛋白代谢中起关键作用, 介导脂蛋白之间甘油三酯和胆固醇酯的转移, 并将胆固醇酯从 HDL 转运到 LDL 和 VLDL, 从而促进胆固醇酯的沉积, 促进动脉粥样硬

化斑块中泡沫细胞的形成。CETP 具有致动脉粥样硬化作用,通过降低 HDL 水平和升高 LDL 水平而导致心血管疾病。因此,当 CETP 活性降低时,HDL 水平升高且动脉粥样硬化的风险降低^[5-7]。CETP 抑制剂正是通过阻断胆固醇酯的转移而发挥抗动脉粥样硬化作用^[8]。

2 CETP 抑制剂的临床研究现状和进展

2.1 torcetrapib

torcetrapib 为第一种进入临床试验的 CETP 抑制剂,经过 ILLUMINATE 和 ILLUSTRATE 试验等验证得出,torcetrapib 虽然使 HDL-C 水平升高 72.1% (从 1.26 mmol/L 到 2.14 mmol/L) ($P < 0.001$),LDL-C 水平降低 24.9% (从 2.06 mmol/L 到 1.50 mmol/L) ($P < 0.001$),但其导致心血管事件风险增加和全因死亡率升高,故该试验由于收缩压和醛固酮水平升高等诸多不良反应于 2006 年 12 月提前终止。后期 Barter 等^[9]和 Williams 等^[10]通过应用蛋白质组学提供了 torcetrapib 有害生物效应的有力证据,并解释了其潜在的机制。

2.2 dalcetrapib

dalcetrapib 是一种影响胆固醇酯异型转移,不影响 LDL-C 水平或载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) B 的 CETP 抑制剂。瑞士罗氏公司经过一系列 II 期、III 期研究和 dal-OUTCOMES 研究得出结论,dalcetrapib 虽显著升高 HDL-C 水平,但对冠心病、心肌梗死、缺血性卒中和不稳定型心绞痛的死亡率无显著影响,因此在平均治疗期 31 个月后停止了研究^[11]。

然而,dal-OUTCOMES 试验得出 dalcetrapib 对复合心血管疾病死亡的影响受腺苷酸环化酶 9 (adenylyl cyclase 9, ADCY9) 基因多态性的影响,即在 ADCY9 基因 rs1967309 位点 AA 基因型携带者中,dalcetrapib 可减少心血管不良事件的发生,对 AG 杂合子携带者无影响,但可使 GG 携带者心血管风险增加。目前仍在进行的 dal-GenE 试验,用于探索 dalcetrapib 能否使 ADCY9 基因 rs1967309 的 AA 基因型患者这种精准人群受益,将 CETP 抑制剂引领至精准医学领域^[12-13]。同时,Schwartz 等^[14]通过比较 dalcetrapib 或安慰剂治疗对近期急性冠状动脉综合征患者发生糖尿病的影响分析得出结论,dalcetrapib 可能是一种耐受性良好的药物,可预防或延缓糖尿病高危患者的糖尿病发作。

2.3 evacetrapib

evacetrapib 是一种比 dalcetrapib 更有效的 CETP 抑制剂,与其他抑制剂相同,也进行了多次临床试验。第一阶段和第二阶段临床试验证明其可升高 HDL-C 水平和降低 LDL-C 水平,对电解质、血压、醛固酮水平

或心电图变化的影响较小^[15]。后续开展的第三阶段临床试验 (ACCELERATE 试验) 得出结论,尽管 evacetrapib 能有效抑制 CETP,导致 HDL-C 水平较基线升高 125%,胆固醇流出能力升高 35%,LDL-C 水平下降 33%。但使用 evacetrapib 治疗未能降低因心血管原因、心肌梗死、卒中和冠状动脉血运重建而死亡或因不稳定型心绞痛而住院的风险,这意味着它对心血管结局无益处,故而宣告试验终止^[16-17]。

后期 Menon 等^[18]对 ACCELERATE 试验进行了预先指定分析研究,比较随机接受 evacetrapib 或安慰剂治疗的糖尿病患者的主要副作用以及新发糖尿病的发生率,研究表明 evacetrapib 治疗虽升高糖尿病患者 HDL-C 水平并降低 LDL-C 水平,但在大部分接受治疗的糖尿病患者中未发现临床益处,再次说明 evacetrapib 对心血管结局缺乏临床益处。然而最近有学者^[19]进行随机对照试验荟萃分析得出,evacetrapib 可显著升高 HDL-C 和 ApoA1 水平,降低 LDL-C 和 ApoB 水平,对于高胆固醇血症控制不充分和高心血管事件风险的患者有良好预后。

2.4 anacetrapib

anacetrapib (MK-0859) 也是一种有效的 CETP 抑制剂。此前 DEFINE 试验得出结论,anacetrapib 可使 HDL-C 水平升高 138.1%,LDL-C 水平降低 39.8%。后续研究^[20-21]表明,anacetrapib 治疗保持 HDL-C 水平升高,而对肝酶、电解质或血压无影响。随后,在 REVEAL 试验^[22]中,将 ASCVD 患者的强化他汀类药物治疗中加入 anacetrapib,与安慰剂组相比,心血管疾病发作、心血管疾病死亡和冠状动脉血运重建的风险等主要冠状动脉不良事件的发生率显著降低。另外,anacetrapib 可能具有其他的心血管保护作用,如降低脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 和新发糖尿病的风险,改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,减少血栓形成等,均可能有助于减少心血管不良事件^[22-23]。事实上,默克公司因效益不佳已于 2017 年 10 月停止了对 anacetrapib 的研发,并宣布不再提交该药品的监管审批申请。

然而,REVEAL 试验的延长随访显示,anacetrapib 对主要冠状动脉不良事件的有益作用随着随访时间的延长而增加,并且对非血管死亡率或发病率无不良影响。因此,调血脂药对临床疗效影响的随机试验可能需延长治疗和随访时间,避免低估治疗效果^[24]。

MK-8262 是一种可作为 anacetrapib 后备的 CETP 抑制剂,已在健康志愿者中进行了随机、安慰剂对照和双盲的 I 期临床试验,以确定单剂量口服 MK-8262 (1、3、6、12、24、45、90 mg) 在人体内的安全性、耐受

性、药代动力学和药效学。对 MK-8262 单次递增剂量的临床研究表明,该药物在非常低的剂量下安全且完全有效,在 1 mg 或以下完全抑制了 CETP。因此,MK-8262 对于 CETP 的抑制作用 and 安全性显示出明显降低心血管事件风险的潜力^[25]。

2.5 obicetrapib

obicetrapib (TA-8995 或 AMG 899) 是最新开发的 CETP 抑制剂,在健康受试者的 I 期试验中,obicetrapib 导致 HDL-C 和 ApoA1 水平显著升高,LDL-C 和 ApoB 水平显著降低。众所周知,高 Lp(a) 被认为是一个独立的心血管危险因素,具有致动脉粥样硬化、促血栓形成和促炎等作用^[26]。I 期试验^[27] 发现 obicetrapib 似乎有降低 Lp(a) 水平的潜力。在轻度血脂异常患者的 II 期研究中,不同剂量的 obicetrapib 无论作为单一疗法还是与他汀类药物联用,都能有效升高 HDL-C 水平及降低 LDL-C、ApoB、Lp(a) 和非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) 水平,还可明显升高血浆 ApoA1 水平并促进胆固醇流出。同时 obicetrapib 对血清醛固酮、唾液皮质醇、C 反应蛋白或内皮素-1 等无明显影响,还可显著降低心血管风险^[28]。

在 2021 年美国心脏协会科学年会上,Stephen Nicholls 教授报告了荷兰创新药开发公司开发的 obicetrapib 的一项 II b 期临床试验结果: obicetrapib 10 mg/d 可使 HDL 水平升高 165%, ApoA1 水平升高 48%, LDL-C 水平降低 51%, ApoB 水平降低 30%, non-HDL-C 水平降低 44%, Lp(a) 水平降低 56%, 甘油三酯水平降低 11%。且该药耐受性好,无升高血压的副作用,主要心血管不良事件发生率无升高。因此,该公司目前已启动 obicetrapib 的 III 期临床研究 (BROADWAY 试验)。

2.6 CKD-519 和 DRL-17822

CKD-519 也是一种正在开发的用于治疗血脂异常的有效的 CETP 抑制剂。在健康受试者参与的随机、双盲、安慰剂对照、单次剂量递增的试验条件下,研究人员发现单剂量 CKD-519 (25 ~ 400 mg) 能显著升高 HDL-C 水平而未引起严重不良事件^[29]。尽管 CKD-519 显示出强烈的 CETP 抑制作用,但 CKD-519 的暴露量因食物和剂量的不同有很大差异。后期研究^[30] 通过建立 CKD-519 的药代动力学和药效学模型,在两周标准膳食的健康受试者中服用 CKD-519 来预测 CKD-519 达到 HDL-C 和 LDL-C 目标水平的适当剂量。结果得出 CKD-519 在 200 ~ 400 mg 时, HDL-C 和 LDL-C 水平与基线相比变化 40%, 推荐用于血脂异常患者的概念验证研究。

雷迪博士实验室 (DRL) 研发的 DRL-17822 是一

种高效的强亲脂性 CETP 抑制剂,正在临床开发中,在健康志愿者多剂量研究中, DRL-17822 可升高 HDL-C 水平、降低 LDL-C 水平^[31]。然而在 I 期试验中,受试者同样口服纳米晶体制剂型 DRL-17822, 夜间禁食后口服与标准的高脂肪或欧式早餐后口服相比,药物暴露有巨大差异,即 DRL-17822 口服吸收受食物摄入的影响。故研究者们通过建立群体药代动力学模型探索食物和配方对 DRL-17822 口服吸收的影响。受试者在夜间禁食或低脂、欧式或高脂早餐后,口服两种不同的药物制剂 (纳米晶体制剂和 无定形固体分散体制剂), 得出食物和口服药物制剂之间相互作用对吸收产生的影响, 以及与纳米晶体制剂相比, 食物对无定形固体分散体制剂生物利用度影响较小^[32] 等结论。该模型可作为患者药代动力学模型或药代动力学-药效学群体模型的起点。此外,使用该模型还可指导未来临床试验的设计^[33]。

3 CETP 抑制剂的现有局限及应用展望

CETP 抑制剂虽在升高 HDL-C 水平及降低 LDL-C 水平上效果显著,但同样具有不利影响。由于血压和醛固酮水平升高以及内皮功能受损等脱靶效应增加了死亡的风险, torcetrapib 被停用。dalcetrapib 对 HDL-C 和 LDL-C 的作用相对于其他 CETP 抑制剂较小,对心血管不良事件无益^[11]。尽管 evacetrapib 是一种比 dalcetrapib 更有效的 CETP 抑制剂,并使 HDL-C 和 LDL-C 水平发生明显变化,但因未观察到对心血管不良事件的有益影响而终止试验^[17]。anacetrapib 使 HDL-C 水平升高近 1 倍,显著降低了 non-HDL-C 和 LDL-C 水平,减少了主要心血管不良事件。但由于 anacetrapib 的亲脂性使得药物长期积聚在脂肪组织中,即使在停止治疗数年后也无法完全清除,最终没有寻求批准^[34]。从中分析 CETP 抑制剂失败的可能原因:一方面可能是 HDL 粒子具有由各种亚型组成的复杂结构,这些亚型的特征各不相同。HDL 亚型与冠心病风险的关联不同,有些亚型与低风险相关,有些可能无关或与高风险相关^[35]。因此 CETP 抑制剂具有广泛的靶点,可能对心血管不良事件无益处,甚至产生不良影响。另一方面,专家指出 CETP 抑制剂和 ADCY9 基因型的相互作用机制尚不清楚,对特定基因型患者的治疗仍需大量试验确定机制及有效性^[36]。

尽管多种 CETP 抑制剂的临床开发项目结果令人失望,但后续专家分析及研究可能会确定 CETP 抑制剂未来的发展方向。(1) HDL 亚型多样且特征各不相同,一旦研究人员确定哪种 HDL 颗粒亚型会影响心血管疾病的发展,治疗方法就会得到改进。因此,需进一步研究来确定哪种类型的 HDL 在 CETP 抑制剂的

作用下升高,以降低心血管疾病的风险^[6]。(2)尽管此前药物的临床毒性或对心血管不良事件无益背后的具体机制仍不确定,对这些进展所产生的所有数据仔细分析,加上基因组分析的新洞察,表明未来无毒性 CETP 抑制剂的开发仍有利于心血管疾病患者。故现仍需大量研究探索 CETP 抑制剂抗动脉粥样硬化的具体机制,通过机制研究开发更有效的调血脂药。(3)前期临床试验分析认为 CETP 抑制剂可能使特定基因型患者心血管不良事件减少,因此未来 CETP 抑制剂有可能转向精准医学,探索出基于遗传背景的有前途的 ASCVD 精准治疗药物。(4)仍在研发中的 CETP 抑制剂 obicetrapib 显示出强有力的调脂作用,减

少心血管不良事件的发生并可能成为 ASCVD 预防的新靶点,因此可期待后续临床试验结果,为他汀类药物不耐受患者开发替代治疗药物。

4 小结

综上所述,CETP 抑制剂不仅能升高 HDL-C 水平和降低 LDL-C 水平,还可降低 Lp(a) 水平,降低新发糖尿病的风险,减少心血管不良事件的发生(表 1)。目前需进一步研究 HDL 的结构和功能等来改进 CETP 抑制剂,同时继续探索其在精准医学的发展,从而使 CETP 抑制剂成为 ASCVD 单药治疗及联合治疗的新型调血脂药,彻底改写 CETP 抑制剂的发展进程。

表 1 CETP 抑制剂种类及相关研究

药物	已有研发试验	特点	缺点	现有研究进展
torcetrapib	ILLUMINATE 试验和 ILLUSTRATE 试验	HDL-C 水平升高 72.1%, LDL-C 水平降低 24.9%	收缩压升高、电解质紊乱和醛固酮水平升高等,心血管不良事件风险增加和全因死亡率升高	试验终止
dalcetrapib	dal-OUTCOMES 研究	HDL-C 水平升高 31% ~ 40%, 对 LDL-C 水平影响较小,或可预防及延缓糖尿病高危患者的糖尿病发作	对心血管不良事件无益	试验终止,后期研究显示可减少 ADCY9 基因 rs1967309 位点 AA 基因型携带者心血管不良事件的发生,目前已开展 dal-GenE 试验
evacetrapib	ACCELERATE 试验	HDL-C 水平较基线升高 125%,胆固醇流出能力增加 35%, LDL-C 水平降低 33%	对心血管不良事件无益	试验无效终止,后期荟萃分析显示 evacetrapib 可升高 HDL-C 和 ApoA1 水平并降低 LDL-C 和 ApoB 水平,在控制欠佳的高胆固醇血症和高心血管事件风险患者中有良好效果
anacetrapib	DEFINE 试验和 REVEAL 试验	REVEAL 试验结果为 HDL-C 水平升高 104%, LDL-C 水平降低 17%,降低心血管不良事件风险,降低 Lp(a) 水平,改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,降低新发糖尿病风险,减少血栓形成	药物积聚于脂肪组织,停止治疗数年后无法完全清除	试验完成,因效益不佳而停止继续研发
MK-8262 (anacetrapib 后备)	I 期临床试验	非常低的剂量可完全抑制 CETP,有明显降低心血管事件风险的潜力	暂无报道	开发中
obicetrapib	TULIP 研究和 ROSE 研究	HDL-C 水平升高 165%, ApoA1 水平升高 48%, LDL-C 水平降低 51%, ApoB 水平降低 30%, non-HDL-C 水平降低 44%, Lp(a) 水平降低 56%,甘油三酯水平降低 11%,主要心血管不良事件发生率无升高,无升高血压的副作用	暂无报道	Ⅲ期临床试验已开展
CKD-519	I 期临床试验	在 200 ~ 400 mg 时, HDL-C 和 LDL-C 水平与基线相比变化 40%	暴露量因食物和剂量的不同有显著差异	开发中
DRL-17822	I 期临床试验	HDL-C 水平升高 51% ~ 111%, LDL-C 水平降低 25% ~ 56%	食物及药物剂型影响吸收	开发中

参考文献

- [1] Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1):1-25.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(7):582-590.
- [3] Brousseau ME, Millar JS, Diffenderfer MR, et al. Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on apolipoprotein A-II-containing HDL subspecies and apolipoprotein A-II metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(7):1456-1462.
- [4] Khalaf RA, Awad M, Al-Qirim T, et al. Synthesis and molecular modeling of novel 3, 5-bis (trifluoromethyl) benzylamino benzamides as potential CETP inhibitors[J]. *Med Chem*, 2022, 18(4):417-426.
- [5] Rye KA, Bursill CA, Lambert G, et al. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(suppl):S195-S200.
- [6] Banerjee S, De A. Pathophysiology and inhibition of cholesteryl ester transfer protein for prevention of cardiovascular diseases; an update [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(7):1759-1764.
- [7] Mohammadpour AH, Akhlaghi F. Future of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors; a pharmacological perspective [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(8):615-626.
- [8] Armitage J, Holmes MV, Preiss D. Cholesteryl ester transfer protein inhibition for preventing cardiovascular events; JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(4):477-487.
- [9] 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.
- [10] Williams SA, Murthy AC, Delisle RK, 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.
- [11] 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.
- [12] Rhoads D, Packard CJ, Brodeur MR, et al. Role of adenylate cyclase 9 in the pharmacogenomic response to dalcetrapib; clinical paradigm and molecular mechanisms in precision cardiovascular medicine [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2021, 14(2):e003219.
- [13] Tardif JC, Dubé MP, Pfeffer MA, et al. Study design of Dal-GenE, a pharmacogenetic trial targeting reduction of cardiovascular events with dalcetrapib [J]. *Am Heart J*, 2020, 222:157-165.
- [14] Schwartz GG, Leiter LA, Ballantyne CM, et al. Dalcetrapib reduces risk of new-onset diabetes in patients with coronary heart disease [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5):1077-1084.
- [15] Eyvazian VA, Frishman WH. Evacetrapib; another CETP inhibitor for dyslipidemia with no clinical benefit [J]. *Cardiol Rev*, 2017, 25(2):43-52.
- [16] Nicholls SJ, Ray KK, Ballantyne CM, et al. Comparative effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition, statin or ezetimibe on lipid factors: the ACCENTUATE trial [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261:12-18.
- [17] 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.
- [18] Menon V, Kumar A, Patel DR, et al. Effect of CETP inhibition with evacetrapib in patients with diabetes mellitus enrolled in the ACCELERATE trial [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1):e000943.
- [19] Bahbah EI, Shehata MSA, Alnahrawi SI, et al. Safety and efficacy of evacetrapib in patients with inadequately-controlled hypercholesterolemia and high cardiovascular risk; a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2021, 168:102282.
- [20] Gotto AM Jr, Kher U, Chatterjee MS, et al. Lipids, safety parameters, and drug concentrations after an additional 2 years of treatment with anacetrapib in the DEFINE study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(6):543-549.
- [21] Brinton EA, Kher U, Shah S, et al. Effects of anacetrapib on plasma lipids in specific patient subgroups in the DEFINE (Determining the Efficacy and Tolerability of CETP INhibition with AnacEtrapib) trial [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(1):65-71.
- [22] 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.
- [23] Thomas T, Zhou H, Karmally W, et al. CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibition with anacetrapib decreases production of lipoprotein (a) in mildly hypercholesterolemic subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9):1770-1775.
- [24] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Writing Committee, Sammons E, Hopewell JC, et al. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(14):1416-1424.
- [25] Vachal P, Duffy JL, Campeau LC, et al. Invention of MK-8262, a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor backup to anacetrapib with best-in-class properties [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(18):13215-13258.
- [26] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein (a) in clinical practice; a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(3):374-392.
- [27] 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.
- [28] Hovingh GK, Kastelein JJP, van Deventer SJH, 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.
- [29] Kim CO, Oh ES, Choi C, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of CKD-519, a CETP inhibitor, in healthy subjects [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:3763-3770.
- [30] Kim CO, Jeon S, Han S, et al. A population pharmacokinetic and pharmacodynamic model of CKD-519 [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6):373.
- [31] Dasari MR, Bapat A, Vittal S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of multiple-doses of DRL-17822, a potent cholesteryl ester transfer protein inhibitor in healthy male subjects [J]. *Circulation*, 2010, 122(suppl 21):A13981.
- [32] Kruithof AC, Kumar R, Stevens J, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of 2 formulations of DRL-17822, a novel selective cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy males [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(8):1042-1052.
- [33] Gouloze SC, Kruithof AC, Alikunju S, et al. The effect of food and formulation on the population pharmacokinetics of cholesteryl ester transferase protein inhibitor DRL-17822 in healthy male volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(10):2095-2101.
- [34] Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors [J]. *Circ Res*, 2018, 122(1):106-112.
- [35] Furtado JD, Ruotolo G, Nicholls SJ, et al. Pharmacological inhibition of CETP (cholesteryl ester transfer protein) increases HDL (high-density lipoprotein) that contains ApoC3 and other HDL subspecies associated with higher risk of coronary heart disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(2):227-237.
- [36] Su X, Li GY, Deng YJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors in precision medicine [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:733-740.

收稿日期:2022-03-01