

小分子药物调控胆固醇逆向转运机制的研究进展

朱海波

(天然药物活性物质与功能国家重点实验室 新药作用机制研究与药效学评价北京重点实验室
中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所,北京市 100050)

[专家简介] 朱海波,中国医学科学院药物研究所研究员,北京协和医学院药理学科学特聘教授,协和学者,天然药物活性物质与功能国家重点实验室心脑血管药理课题组组长,教育部科技奖励评审委员会委员,国家科技奖励办公室评审专家。中国药理学学会心血管药理专业委员会常务委员,北京药理学学会心脑血管药理专业委员会副主任委员兼秘书长。主要从事动脉粥样硬化相关疾病新药靶的发现及新药研发,E-mail 为 zhuhaibo@imm.ac.cn。学术成果:率领团队历时十余年研制开发具有中国自主知识产权的全新细胞能量感受器激动剂 IMM-H007,获得中国、美国、日本、韩国、印度、以色列及欧盟成员国新物质发明专利授权,且成功完成核心技术和专利市场转让。历任美国《Journal of Alzheimer's Disease》副编审,美国《Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine》《Dataset Papers in Pharmacology》等国际学术期刊编委,现任《JSM Atherosclerosis》和《药学报》编委。



[关键词] 小分子药物; 胆固醇逆向转运; 作用机制; 分子药理

[摘要] 本文从小分子药物调控胆固醇逆向转运机制的视角,介绍胆固醇逆向转运关键蛋白参与小分子药物调控胆固醇外流和脂质代谢机制的最新研究进展,探讨不同化学结构类型小分子药物对介导胆固醇逆向转运不同靶蛋白表达的影响,从药理学研究角度提供开展胆固醇逆向转运相关研究新的思维模式。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Advances in mechanism of small molecule drugs in regulating reverse cholesterol transport

ZHU Haibo

(State Key Laboratory for Bioactive Substances and Functions of Natural Medicines & Beijing Key Laboratory of New Drug Mechanisms and Pharmacological Evaluation Study & Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

[KEY WORDS] small molecule drugs; reverse cholesterol transport; action mechanism; molecular pharmacology

[ABSTRACT] This paper, from the perspective of small molecule drugs regulating reverse cholesterol transport mechanism, introduces the latest research progress in the role of RCT key proteins in the regulation of cholesterol efflux and lipid metabolism by small molecule drugs, and explore the role of small molecule drugs with different chemical structures in mediating the expression of different drug target proteins in RCT. The purpose of this study is, from a point of view of pharmacology, to provide a new thinking mode for RCT related research.

胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)是指新生的圆盘状高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)从外周细胞(包括动脉壁细胞)中摄取过剩的胆固醇,在血浆中经卵磷脂胆固醇酰基

转移酶酯化后,游离胆固醇转变为胆固醇酯并向 HDL 的内核转移,最终形成球状的成熟 HDL,将胆固醇转运至肝脏,通过生成胆汁酸的形式排出体外的过程。简而言之,RCT 主要由三个步骤组成:①

[收稿日期] 2018-05-15

[修回日期] 2018-06-19

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划培育项目(91539126);中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2016-I2M-1-009)

胆固醇流出;②通过卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)作用的胆固醇酯化,防止流出的胆固醇再入外周细胞^[1];③将HDL胆固醇酯吸收/传递到肝细胞。机体通过这一过程阻断泡沫细胞形成,是HDL抗动脉粥样硬化的最主要机制之一。目前已知的胆固醇流出通路包括HDL/ABCG1通路、ApoAI/ABCA1通路、清道夫受体B族I型途径和液相扩散途径。

目前已知的介导RCT的关键蛋白分子有载脂蛋白AI(apolipoprotein AI, ApoAI)、ATP结合盒转运体A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)、ATP结合盒转运体G1(ATP binding cassette trans-

porter G1, ABCG1)、LCAT、清道夫受体BI(scavenger receptor-BI, SR-BI)、胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)、胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α hydroxylase, CYP7 α)、过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)、肝X受体 α (liver X receptor α , LXR α)。本文通过介绍9种不同结构类型小分子临床药物或正处于研发阶段的候选小分子新药(图1)调控上述介导RCT药靶蛋白的分子机制研究进展,以期为同行开展促进RCT新药研发提供可借鉴的文献参考资料和新的科研思维模式。

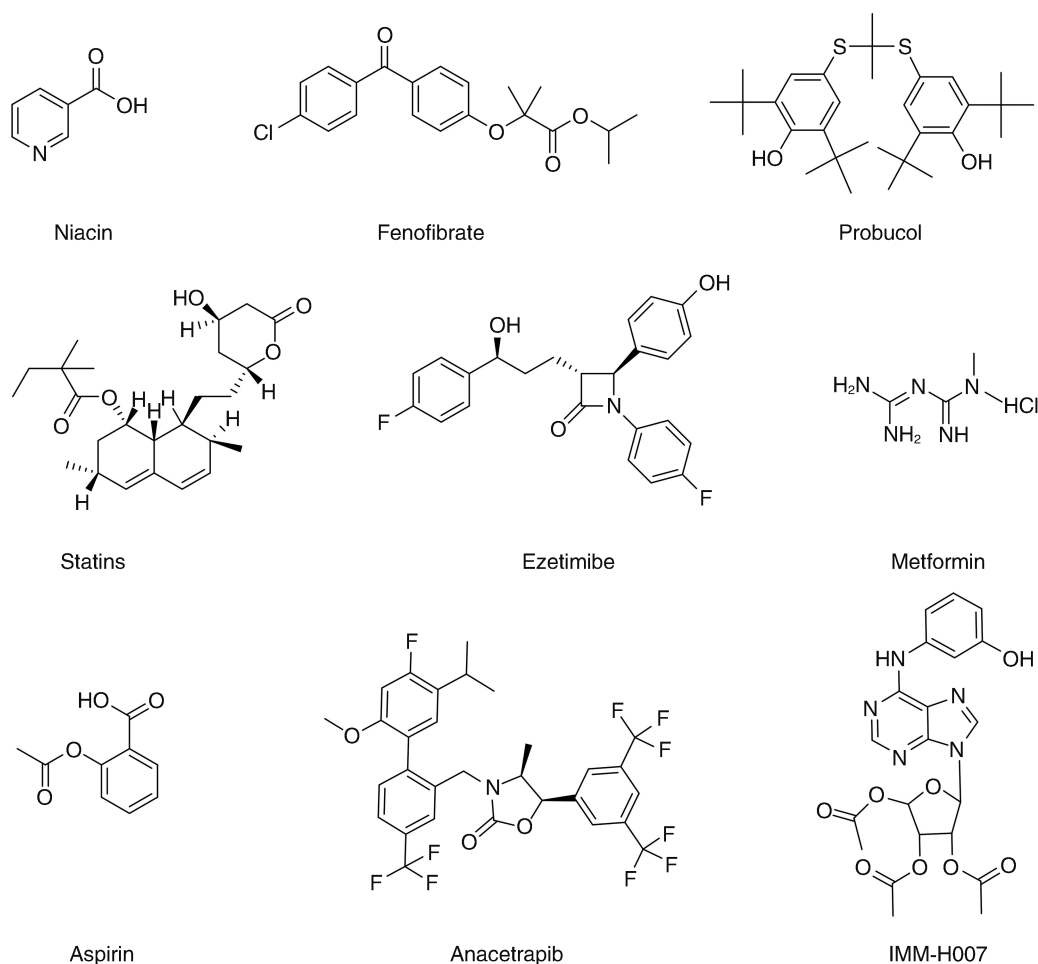


图 1. 调控胆固醇逆向转运的小分子药物化学结构式

Figure 1. Structural formula of small molecule drugs for regulating reverse cholesterol transport

1 小分子药物

1.1 烟酸

20 世纪 50 年代中期烟酸开始作为调脂药进行使用,但由于其不良反应较大,患者难以耐受,因而

临床应用受到限制。但近几年随着烟酸衍生物阿莫西司的出现和药物剂型的改进,尤其是烟酸类药物具有很强的升高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和降低甘油三酯(triglyceride, TG)的功能而重新受到关注。

Alan R. Tall 实验室观察到 18 名高脂血症患者服用烟酸(2 g/d) 4 周后中度提高 HDL 促进胆固醇外排能力。ABCA1^{-/-} ABCG1^{-/-} 双基因敲除小鼠腹腔巨噬细胞实验进一步证实,烟酸促进 RCT 可能与其增强巨噬细胞胆固醇外流调控 ABCA1 和 ABCG1 的蛋白表达有关^[2]。El Khoury 等^[3]研究发现,给予具有他汀药物治疗背景的高脂血症患者烟酸后,血浆 TG、TC、LDLC、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 水平均有所下降, HDLC 水平升高。进一步观察人源 ApoB/CETP 双转基因小鼠发现,给予 1% 烟酸治疗 8 周后, TG、TC、ApoB 均显著下降, CETP 酶活性得到明显抑制,说明烟酸促进 RCT 可能与其抑制 CETP 酶活性有关。Chai 等^[4]观察到烟酸通过 PPAR γ /LXR α /ABC 通路促进巨噬细胞内胆固醇外流,但对泡沫化巨噬细胞的胆固醇流出没有影响。其中泡沫化巨噬细胞内烟酸受体 GPR109A 水平下调是形成上述结果的主要原因,提示提高烟酸促进 RCT 水平改善动脉粥样硬化性疾病应注意泡沫化巨噬细胞内 GPR109A 蛋白水平的提升。

CYP7 α 是胆固醇合成胆汁酸的限速酶,控制体内胆固醇平衡。给予烟酸治疗后可以上调体内 LXR α , 增加 CYP7 α 表达从而促进胆汁酸合成,加速胆固醇经粪便的代谢^[5]。烟酸可以刺激前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2) 合成,从而增加细胞内 cAMP 和 PGD2 主要代谢产物 15d-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin (15d-PGJ2) 水平。此外, 15d-PGJ2 被认为是 PPAR γ 最有效的内源性配体,可以调节脂肪细胞分化^[6]。因而给予烟酸治疗可以通过上调 15d-PGJ2 水平从而促进 LXR α 和 PPAR γ 的表达,提高 RCT^[4]。

1.2 过氧化物酶体增殖物激活型受体 α 激动剂

早在二十世纪五十年代英国学者 Jeffrey Thorp 就提出胆固醇对于细胞骨架结构和激素的功能至关重要,故不赞成通过抑制胆固醇合成调节血脂,而倾向于调节脂肪酸合成的观点。基于此, Jeffrey Thorp 及其同事首先着眼于支链脂肪酸系列化合物,并对 400 种类似物进行生物活性筛选,发现了以氯贝丁酯为代表的苯氧芳酸类调血脂药物。

非诺贝特属于第 3 代苯氧芳酸类调脂药,是过氧化物酶体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 的激动剂,1975 年首次应用于临床。给予非诺贝特治疗后可使 TG 水平降低 46%~52%, HDLC 水平增加 24.7%,延缓动脉粥样硬化疾病的发生^[7]。

ApoAI 是构成 HDL 的主要载脂蛋白,其可以促

进胆固醇从外周组织流向肝脏,从而促进机体 RCT。贝特类药物作为 PPAR α 激动剂可以诱导肝脏 ApoAI 的合成及 HDL 的产生。Nakaya 等^[8]发现 PPAR α 激动剂 GW7647 可以通过激活 ABCA1/ABCG1 介导的小鼠腹腔巨噬细胞胆固醇外排从而调节 RCT。药理性活化 PPAR α 可以调控巨噬细胞胆固醇转运并诱导巨噬细胞胆固醇转运蛋白 ABCA1 和 ABCG1 的表达,因此贝特类药物可显著增强 RCT 的第一步^[9]。

研究发现,与大型 HDL 颗粒(HDL₂)相比,小型 HDL 颗粒(HDL₃)对于促进 RCT 的效果更加明显^[10]。给予非诺贝特治疗后体内 HDL 组成发生改变, HDL₃C 水平有所上升^[11]。正如给予非诺贝特后肝脏 SR-BI 过表达效果一样,非诺贝特也可以促进肝脏内 HDL 源胆固醇分解代谢及抑制肠道胆固醇的吸收^[12]。因而非诺贝特作为临床一种常见的改善高甘油三酯血症的药物,其通过调控体内上述蛋白有效促进 RCT 进而改善动脉粥样硬化病变的作用近几年来受到人们的广泛关注,但关于其促进 RCT 的机制仍需进一步探讨。

1.3 普罗布考

1977 年普罗布考作为调血脂药应用于临床,但由于其降低 TC 的同时 HDL 水平也会下降,因而逐渐被其他药物代替,退为二线用药。然而经过大量动物实验和临床研究证实,普罗布考虽降低 HDL 水平,但仍显示出其促进体内 RCT,抑制甚至消退动脉粥样硬化斑块的作用,进而减少心血管事件的发生率。事实上,普罗布考仍然是消退家族性高胆固醇血症患者黄色瘤的临床重要药物之一。

由于与其他传统促 RCT 药物不同,普罗布考在促进体内 RCT 过程的同时却降低 HDLC 水平,这种看似矛盾的现象引起了科学家们广泛的关注。目前对于普罗布考促进 RCT 作用机制的研究重点集中在普罗布考如何调控 HDLC 从血浆转移到肝脏和胆固醇从肝脏到胆汁、粪便排泄的 RCT 第二、三步过程中。

Annema 等^[13]发现普罗布考可以通过激活肝脏 SR-BI 受体调控肝脏对高密度胆固醇酯 (high density cholesteryl ester, HDL-CE) 的摄取从而促进体内 RCT。然而 Yamamoto 等^[14]发现,给予 SR-BI 基因敲除小鼠普罗布考后,通过粪便排泄的 HDL 源胆固醇水平显著升高,表明普罗布考促进 RCT 是通过 SR-BI 非依赖途径。进一步研究发现,普罗布考处理的野生型小鼠经粪便排泄的 HDL 源胆固醇水平

与未经过普罗布考处理的 ABCA1 基因敲除小鼠相当。给予 ABCA1 基因敲除小鼠普罗布考后,其体内 HDL-CE 的逆转运以及经粪便排泄的 HDL 源胆固醇水平均无改变,表明普罗布考促进 RCT 的作用机制与其抑制肝细胞膜表面 ABCA1 蛋白活性密切相关。但普罗布考抑制肝细胞 ABCA1 活性的机制仍未确定。Favari 等^[15]发现普罗布考可以抑制 J774 细胞中 ABCA1 蛋白向质膜转位;Tsujita 等^[16]发现普罗布考可以通过调节载脂蛋白结合和释放脂质功能抑制成纤维细胞质膜上 ABCA1 活性。因此关于普罗布考如何调控肝细胞从而抑制肝细胞 ABCA1 活性的研究需进一步深入。

1.4 他汀类药物

1987 年洛伐他汀作为第 1 个他汀类药物获美国 FDA 批准正式上市。此后,辛伐他汀、阿伐他汀等他汀类新药不断被研发成功,成为调血脂药物的主力军。他汀类药物是内源性胆固醇生成限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)的有力竞争抑制剂,其通过减少细胞内胆固醇含量促进低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)表达进而刺激肝脏对血浆胆固醇摄取,该过程被认为是他汀类降低心血管疾病风险性的首要机制。

他汀类药物促进 RCT 分子机制研究进展主要有以下几个方面:①他汀类药物可提高 RCT 相关蛋白:固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)、PPAR 和 LXR 的 mRNA 水平^[17]。②除影响上述因子转录水平外,他汀类药物还可以通过调控 miRNA 影响其转录和翻译后水平促进 RCT^[18]。③他汀类药物可以通过抑制 CETP 酶活性,减少 ApoB 生成,促进 RCT^[19]。④他汀类药物通过升高 pre- β HDL 颗粒生成的内皮脂肪酶和诱导 HDL₂ 转化为 pre- β ₁ HDL 的肝脂肪酶两种靶蛋白活性,实现 HDL 从成熟 HDL 到 pre- β HDL 的转变^[20]。

1.5 依折麦布

依折麦布作为选择性胆固醇吸收抑制剂于 2002 年在美国上市,其作用于小肠黏膜刷状缘细胞,抑制小肠对食物胆固醇的吸收,有效降低血浆总胆固醇和 LDLC 水平。

最近越来越多的研究表明,依折麦布在抑制胆固醇吸收的同时具有促进 RCT 的作用。Davidson 等^[21]采用 24 h 连续静脉输入[3,4-¹³C₂]-cholesterol 技术观察 26 名患者依折麦布给药 7 周,结果发现粪便中性甾醇排出量提高 23%。

Uto-Kondo 等^[22]观察金黄地鼠体内³H 示踪的巨噬细胞胆固醇转运途径,发现依折麦布阻断³H 示踪剂在肝脏的聚集,促进胆汁分泌从而改善 RCT。进一步研究发现,依折麦布抑制胆固醇吸收导致肝脏内胆固醇池面积减小,SREBP2 水平升高,促进肝细胞表面 LDLR 蛋白表达,清除 ApoB 蛋白包含的胆固醇,推测依折麦布可能通过提高 CETP-VLDL/LDL 途径,促进肝脏对 HDLC 的摄取。

NPC1L1 是近年发现对胆固醇的吸收有调控作用的新靶点。在小肠内 NPC1L1 蛋白与胆固醇吸收直接相关。Xie 等^[23]采用肝脏过表达人源 NPC1L1 转基因 L1^{LivOnly} 小鼠,发现依折麦布对其治疗后血浆胆固醇水平明显下降,说明依折麦布可以在不影响肝脏胆固醇稳态蛋白,如胆固醇转运蛋白(ABCG5、ABCG8 及 ABCA1)、SR-BI、LDLR 等表达的前提下,通过抑制肝脏 NPC1L1 蛋白改善体内 RCT。

1.6 二甲双胍

1957 年二甲双胍首次应用于临床,是 2 型糖尿病治疗的一线药物。但近年来临床研究发现二甲双胍的治疗作用不仅局限于降低糖尿病患者的血糖水平,其还具有心血管保护等功能。

研究发现,HDL 中占比最多的 ApoAI 对于赖氨酸电荷修饰的敏感性高于其脂质结合活性。因而慢性糖尿病患者体内 HDL 易被糖基化,抑制其与外周组织流出的胆固醇的结合。二甲双胍是一种糖基化终末产物抑制剂,可阻止 HDL 糖基化,增加与胆固醇结合的 HDL 数量,促进 RCT,改善糖尿病患者血脂异常^[24-25]。

Wang 等^[26]研究发现,给予二甲双胍后糖尿病大鼠肝脏 CYP7a1 mRNA 水平明显增高,其机制一方面可能由于二甲双胍激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)进而导致胆汁酸受体(farnesoid X receptor, FXR)磷酸化,FXR 表达降低,最终促进 CYP7a1 mRNA 表达水平升高;另一方面二甲双胍治疗后肠道 FGF19 蛋白表达减少,从而促进肝脏 CYP7a1 mRNA 表达升高。大鼠体内 CYP7a1 mRNA 水平升高后血浆胆汁酸水平随之增加,因而二甲双胍可以促进经胆汁酸排泄的胆固醇数量,促进体内 RCT,降低胆固醇水平^[27]。

1.7 阿司匹林

阿司匹林于 1898 年首次应用于临床治疗,目前临床上使用小剂量阿司匹林用于预防动脉粥样硬化性心脑血管疾病并发症如心肌梗死和脑卒中等。

Wang 等^[28]研究发现,当阿司匹林剂量介于 0.25~0.5 mmol/L 之间时,巨噬细胞表面 SR-BI 蛋白

表达增多, ABCA1 和 PPAR α mRNA 及蛋白水平均有所增加。该研究说明阿司匹林通过 ABCA1 介导的 PPAR α 依赖途径增强 ApoAI 介导的胆固醇流出, 促进 RCT。

阿司匹林是 AMPK β 1 直接激动剂^[29], 给予阿司匹林后正常小鼠巨噬细胞表面 ABCG1 和 ABCA1 表达以及流向 HDL 胆固醇量均有所增加, 而接受 AMPK β 1^{-/-}巨噬细胞的小鼠体内 RCT 过程被抑制^[30], 提示阿司匹林通过激活控制内源性胆固醇流出的重要元件 AMPK 活性, 促进 RCT。

1.8 CETP 抑制剂

CETP 是一种肝脏合成的血浆糖蛋白, 进入循环系统后可以与 HDL 相结合, 促进胆固醇酯由非促动脉粥样硬化的 HDL 部分向潜在的促动脉粥样硬化的 non-HDL 部分转移, CETP 抑制剂可以阻断这一过程^[31]。

1978 年首次在人血浆中发现 CETP 的存在。研究显示遗传性 CETP 缺乏患者体内 HDLC 水平显著增加, 这一发现促进了 CETP 抑制剂的发展。CETP 抑制剂主要包括辉瑞公司的托彻普、默沙东公司的 Anacetrapib、罗氏公司的 Dalcetrapib 和礼来公司的 Evacetrapib 等。因此, 对于升高 HDLC 并未降低心血管事件及死亡风险这一问题以及未来对于 CETP 抑制剂的研究方向成为了近期讨论和研究的焦点。

Cannon 等^[32]研究发现, CETP 抑制剂可以升高 HDLC 及 ApoAI 水平, 同时使 HDLC 颗粒体积增大。高脂血症患者给予托彻普治疗后可增加胆固醇流出到 HDLC 的数量, 表明给予托彻普治疗后 HDLC 分子不仅保留其在 RCT 中的功能, 而且还可能具有增强的功能性^[33]。Briand 等^[34]发现, Dalcetrapib 和 Anacetrapib 在相似 CETP 抑制水平上不同程度地改变了金黄地鼠 HDL 代谢和 RCT 过程。

CETP 介导的中性脂质从 HDL 到 ApoB 的转移主要与 HDL 颗粒大小的减少以及 ApoAI 与 HDL 的解离有关。颗粒较大的 HDL 能够通过 SR-BI 途径高效地排出细胞内胆固醇, 表明给予 CETP 抑制剂后颗粒较大的 HDL、HDL₂ 数量增加, RCT 水平得到了提升^[35]。

1.9 AMPK 激动剂

AMPK 是机体能量代谢调节的关键分子, 是研究代谢性疾病的核心药靶。药物分子激活 AMPK 不仅是一个巨大的挑战, 也是当前制药领域竞相追逐的研究热点。随着从受磺胺类药物抑制的大肠

杆菌中分离获得的第一个 AMPK 激动剂 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸 (AICAR) 报道以来, 关于 A-769662、AICAR、PT1、IMM-H007 等多种 AMPK 激动剂的研究相继问世。

IMM-H007 为中国医学科学院药物研究所历时 10 年研发成功的新型 AMPK 激动剂, 具有显著调节血脂的药理作用, 是具有我国自主知识产权的 1.1 类调血脂候选新药, 已获得中、美、日、韩、印度、以色列和欧盟等国家和地区新物质发明专利授权, 目前处于临床前开发阶段。该化合物在体内转化为 M1 后经核苷转运体进入细胞, 磷酸化生成 MP 进而激活胞内 AMPK 发挥其药理学作用。研究发现, IMM-H007 不仅能够增加不同种属动物血浆 HDL 水平, 而且动物体内 HDL 浓度的升高伴随着其粪便内中性胆固醇含量的增加。

体内同位素实验发现 IMM-H007 具有增强 HDL 依赖型的逆转运胆固醇功能。采用脉冲追踪技术研究发现, IMM-H007 能够显著增加体内外实验中 ABCA1 蛋白的表达, 但是对 ABCA1 mRNA 未见明显作用, 提示 IMM-H007 增加 ABCA1 水平可能不在转录水平的调控; 进一步研究发现 IMM-H007 能够抑制 ABCA1 蛋白降解, 减少细胞膜 ABCA1 蛋白的内部化, 抑制生物素化的 ABCA1 转移至胞内, 促进胞内 ABCA1 蛋白的细胞膜表面分布, 而细胞表面 ABCA1 蛋白的增加有利于体内 HDL 的生物合成。

进一步实验证实, IMM-H007 稳定 ABCA1 蛋白与抑制细胞内钙蛋白酶活性有关。该化合物可降低巨噬细胞内钙离子浓度, 进而抑制钙蛋白酶活性, 从而减少钙蛋白酶降解途径 (ABCA1 蛋白降解的最主要方式) 介导的 ABCA1 降解。综上所述, IMM-H007 可以通过增加 ABCA1 介导的胆固醇外流促进 RCT^[36]。

中山大学夏敏教授的实验室发现, AMPK 激动剂对于促进 RCT 改善动脉粥样硬化性疾病具有良好的效果。Li 等^[37]发现 AICAR 可以通过调控 3'-UTR 增加 ABCG1 mRNA 的稳定性进而上调 ABCG1 的蛋白表达, 增加巨噬细胞内胆固醇外排, 促进 RCT。

本实验室研究发现, 激活 AMPK 可增加小鼠腹腔巨噬细胞胆固醇外排转运体 ABCA1 及 ABCG1 蛋白的表达, 但对两者 mRNA 水平未见明显影响。激活 AMPK 也可显著增加动脉粥样硬化小鼠肝脏 SR-BI 及 LCAT mRNA 和蛋白的表达, 提示药理性激活 AMPK 增强 RCT 与其上调 RCT 相关调控因子有关。巨噬细胞中 ABCA1 上调程度与 AMPK 磷酸化水平

相一致,提示巨噬细胞内 AMPK 活性越高,ABCA1 蛋白表达量增加越多,越有利于巨噬细胞内胆固醇外排。体内实验结果表明,药理性激活 AMPK 可增加 ApoE^{-/-}小鼠肝脏 SR-BI 及 LCAT 蛋白表达,且肝脏组织中 AMPK 活性越高,SR-BI 及 LCAT 的表达越多。IMM-H007 通过调控两者 mRNA 的转录水平增加其蛋白表达,促进 RCT,表明其是一个潜在的、具有增强 RCT 功能的抗动脉粥样硬化候选药物^[38]。

2 总结与展望

本文对上述 9 种不同结构类型的小分子药物或候选药物调控参与 RCT 过程的关键蛋白的表达、活性及降解作用机制进行了提纲挈领式总结(图 2)。随着科学技术的不断进步,对促进 RCT 小分子药物

的研发相关问题会逐渐得到阐明和解决,如:①如何快速鉴别小分子药物对体内 RCT 调控过程靶蛋白的偏好性?②不同化学结构类型的小分子药物对不同靶蛋白偏好性的分子机制是什么?③如何阐明小分子药物与靶蛋白的体内相互作用方式?④是否可以基于已知药靶蛋白结构设计具有多药靶联动、对体内促进 RCT 调控网络正向扰动的新结构类型小分子药物?⑤如何从目前降血脂大分子抗体药物,如前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)抑制剂 Alirocumab 等,设计有效靶向 RCT 的小分子药物等等?

致谢 在本文的完成过程中,得到了研究生安园园、杨柳助理研究员和王明超实习研究员在文献检索、资料整理、绘图等方面的帮助和支持,在此表示感谢!

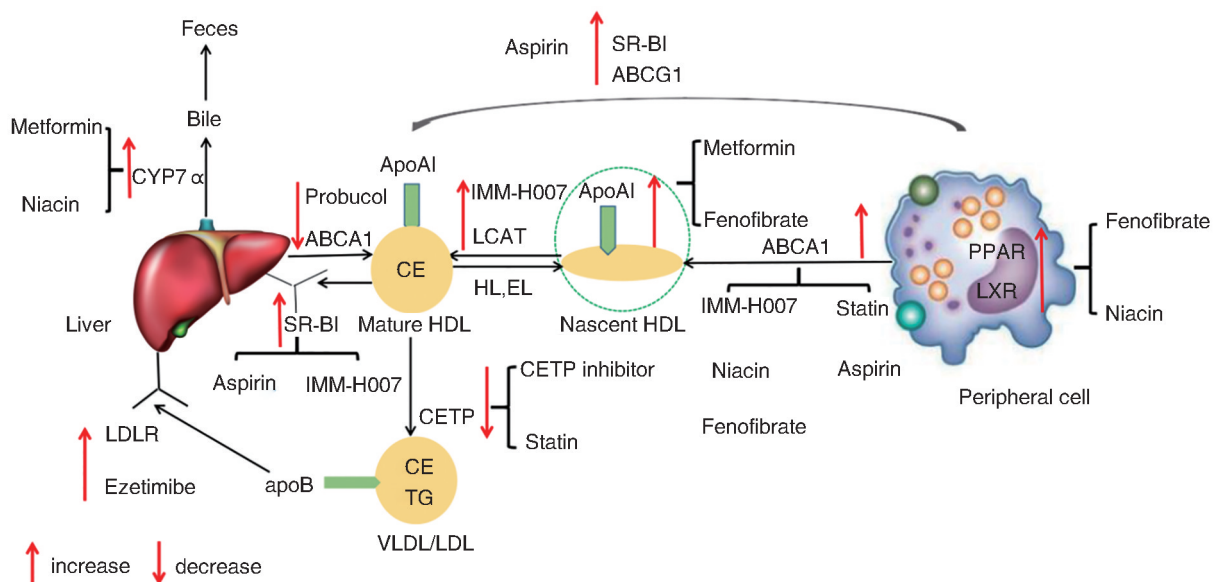


图 2. 小分子药物调控胆固醇逆向转运机制 ApoA1 由肝脏和小肠合成并释放, ApoA1 通过 ABCA1 介导的途径接收外周组织排出的游离胆固醇形成新生的 HDL; LCAT 将游离胆固醇酯化为胆固醇酯, 生成成熟的 HDL, 同时这些成熟的大型 HDL 可作为经由 ABCG1 和 SR-BI 途径流出的胆固醇附加受体; LXR α 及 PPAR 可调控 ABCA1、ABCG1 及 SR-BI 表达; 成熟的 HDL 可通过肝脏 SR-BI 受体直接将其胆固醇转运到肝脏; CETP 可介导胆固醇酯从 HDL 颗粒转移到 ApoB, 随后通过 LDLR 由肝脏进行摄取; 胆固醇进入肝脏后一部分水解后经由肝脏表面 ABCA1 介导重新回到循环血, 另一部分通过 CYP7 α 合成胆汁酸排出体外。

Figure 2. Mechanism of reverse cholesterol transport by small molecular drugs

[参考文献]

- [1] 张丽娇, 董 军, 陈文祥. 卵磷脂胆固醇酰基转移酶与动脉粥样硬化性心血管病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 845-849.
- [2] Yvan-Charvet L, Kling J, Pagler T, et al. Cholesterol efflux potential and antiinflammatory properties of high-density lipoprotein after treatment with niacin or anacetrapib[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(7): 1430-1438.

- [3] El Khoury P, Waldmann E, Huby T, et al. Extended-release niacin/laropirant improves overall efficacy of postprandial reverse cholesterol transport[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(5): 285-294.
- [4] Chai JT, Digby JE, Ruparelia N, et al. Nicotinic acid receptor GPR109A is down-regulated in human macrophage-

- derived foam cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62934.
- [5] Pizzini A, Lunger L, Demetz E, et al. The role of omega-3 fatty acids in reverse cholesterol transport: a review[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1099.
- [6] 李路. 动脉粥样硬化疾病新的危险因素的防控[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(12): 1778-1781.
- [7] Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al. Efficacy and safety of pemafibrate versus fenofibrate in patients with high triglyceride and low HDL cholesterol levels: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized trial[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(6): 521-538.
- [8] Nakaya K, Tohyama J, Naik SU, et al. PPAR α activation promotes macrophage reverse cholesterol transport through an LXR-dependent pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6): 1276.
- [9] Hennuyer N, Duplan I, Paquet C, et al. The novel selective PPAR α modulator (SPPARM α) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 249: 200-208.
- [10] Camont L, Lhomme M, Rached F, et al. Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids: significance: relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(12): 2715-2723.
- [11] Yamashita S, Ishibashi S, Arai H, et al. Comparison of the novel peroxisome proliferator-activated receptor α agonist k-877 and fenofibrate on high-density lipoprotein subclass distribution determined by high-performance liquid chromatography in patients with dyslipidemia[J]. *Circulation*, 2013, 128: A15652.
- [12] Rotllan N, Llaverías G, Julve J, et al. Differential effects of gemfibrozil and fenofibrate on reverse cholesterol transport from macrophages to feces in vivo[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1811(2): 104-110.
- [13] Annema W, Dijkers A, de Boer JF, et al. ApoE promotes hepatic selective uptake but not RCT due to increased ABCA1-mediated cholesterol efflux to plasma[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(5): 929-940.
- [14] Yamamoto S, Tanigawa H, Li X, et al. Pharmacologic suppression of hepatic ATP-binding cassette transporter 1 activity in mice reduces high-density lipoprotein cholesterol levels but promotes reverse cholesterol transport: clinical perspective[J]. *Circulation*, 2011, 124(12): 1382-1390.
- [15] Favari E, Zanotti I, Zimetti F, et al. Probucol inhibits ABCA1-mediated cellular lipid efflux[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(12): 2345-2350.
- [16] Tsujita M, Wu CA, Abe-Dohmae S, et al. On the hepatic mechanism of HDL assembly by the ABCA1/apoA-I pathway[J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(1): 154-162.
- [17] Zambrano T, Hirata RDC, Hirata MH, et al. Statins differentially modulate microRNAs expression in peripheral cells of hyperlipidemic subjects: a pilot study[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 117: 55-61.
- [18] Cerda A, Hirata MH, Hirata RDC. Molecular mechanisms underlying statin effects on genes involved in the reverse cholesterol transport[J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2012, 27(2): 101-111.
- [19] Trajkovska KT, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol[J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18(2): 149-154.
- [20] Shimizu T, Miura S, Tanigawa H, et al. Rosuvastatin activates ATP-binding cassette transporter A1-dependent efflux ex vivo and promotes reverse cholesterol transport in macrophage cells in mice fed a high-fat diet: significance[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(10): 2246-2253.
- [21] Davidson MH, Voogt J, Luchoomun J, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption with ezetimibe increases components of reverse cholesterol transport in humans[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 322-329.
- [22] Uto-Kondo H, Ayaori M, Sothariden G M, et al. Ezetimibe enhances macrophage reverse cholesterol transport in hamsters: Contribution of hepato-biliary pathway[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(9): 1247-1255.
- [23] Xie P, Jia L, Ma Y, et al. Ezetimibe inhibits hepatic Niemann-Pick C1-like 1 to facilitate macrophage reverse cholesterol transport in mice: significance[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(5): 920-925.
- [24] Du Q, Qian MM, Liu PL, et al. Glycation of high-density lipoprotein triggers oxidative stress and promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(7): 473-480.
- [25] Li Y, Zhao M, He D, et al. HDL in diabetic nephropathy has less effect in endothelial repairing than diabetes without complications[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 76.
- [26] Wang Y, Dang N, Sun P, et al. The effects of metformin on fibroblast growth factor 19, 21 and fibroblast growth factor receptor 1 in high-fat diet and streptozotocin induced diabetic rats[J]. *Endocr J*, 2017, 64(5): 543-552.
- [27] 张春雪, 王燕, 郑晓岩, 等. 二甲双胍对 2 型糖尿病大鼠胆固醇代谢途径的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(21): 5238-5240.
- [28] Wang YH, Chen YF, Chen SR, et al. Aspirin increases

- apolipoprotein-AI-mediated cholesterol efflux via enhancing expression of ATP-binding cassette transporter A1 [J]. *Pharmacology*, 2010, 86(5-6): 320-326.
- [29] Hawley SA, Fullerton MD, Ross FA, et al. The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase[J]. *Science*, 2012, 336(6083): 918-922.
- [30] Fullerton MD, Ford RJ, McGregor CP, et al. Salicylate improves macrophage cholesterol homeostasis via activation of AMPK[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(5): 1025-1033.
- [31] Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors as agents to reduce coronary heart disease risk [J]. *Cardiol Clin*, 2018, 36(2): 299-310.
- [32] Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease [J]. *New Engl J Med*, 2010, 363 (25): 2406-2415.
- [33] Catalano G, Julia Z, Frisdal E, et al. Torcetrapib differentially modulates the biological activities of HDL₂ and HDL₃ particles in the reverse cholesterol transport pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (2): 268-275.
- [34] Briand F, Thieblemont Q, Muzotte E, et al. Anacetrapib and dalcetrapib differentially alters HDL metabolism and macrophage-to-feces reverse cholesterol transport at similar levels of CETP inhibition in hamsters [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 135-143.
- [35] Yamashita S, Matsuzawa Y. Re-evaluation of cholesteryl ester transfer protein function in atherosclerosis based upon genetics and pharmacological manipulation [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(5): 459-472.
- [36] Huang LZ, Fan BY, Ma A, et al. Inhibition of ABCA1 protein degradation promotes HDL cholesterol efflux capacity and RCT and reduces atherosclerosis in mice [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(5): 986-997.
- [37] Li D, Wang D, Wang Y, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase induces cholesterol efflux from macrophage-derived foam cells and alleviates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (43): 33499-33509.
- [38] Ma A, Wang J, Yang L, et al. AMPK activation enhances the anti-atherogenic effects of high density lipoproteins in apoE^{-/-} mice [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(8): 1536-1547.
- (此文编辑 文玉珊)