

• 专 论 •

治疗高脂血症的新药研究进展

孙吉叶¹, 蔡旭东², 康秀娟², 裴红^{2*}

1. 绿叶制药集团 长效缓控释和靶向制剂及技术国家重点实验室, 山东 烟台 264003
2. 绿叶制药集团 绿叶制药投资有限公司, 山东 烟台 264003

摘要: 高脂血症是动脉粥样硬化的危险因素, 与冠心病、中风及股动脉狭窄等病症息息相关, 严重威胁人类健康。他汀类药物因确切的疗效, 已成为大多数临床医生的首选。但大剂量服用他汀类药物会产生肌毒和肝转氨酶升高, 并不适用于所有的心血管类疾病。此外贝特类和烟酸类药物会产生胃肠道不适和肝肾损伤。因此寻找疗效显著、安全可靠的调血脂药一直是医药工作者长期研究的课题。综述基于 Pubmed 上关于人高脂血症(胆固醇、三酰甘油、LDL-C、HDL-L)主要治疗药物的相关研究, 对近年来调血脂药物研究进展进行综述。

关键词: 高脂血症; 动脉粥样硬化; 降脂药物

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)05 - 0435 - 07

Advances in studies on new drugs used for treatment of hyperlipidemia

SUN Ji-ye¹, CAI Xu-dong², KANG Xiu-juan², PEI Hong²

1. Sate Key Laboratory of Long-acting and Targeting Drug Delivery System, Luye Pharma Group, Yantai 264003, China
2. Luye Pharma Investment Co., Ltd., Luye Pharma Group, Yantai 264003, China

Abstract: Hyperlipidemia, the risk factor of atherosclerosis, closely related to the coronary heart disease, stroke, and the artery stenosis disease, is seriously threatening human health. Statins for the exact curative effects, has become the first choice to the most of the doctors in clinic. However, a large dosage of statins would cause muscle poison and associated increase in the hepatic transaminases, which is not suitable for all the cardiovascular diseases. In addition, Fibrates and niacin sequestrants would cause discomfort of gastrointestinal tract and damage of liver and kidney. Therefore, looking for the safe and reliable lipid-lowering drug with remarkable curative effect has been a project with long-term research for medicinal workers. This article reviewed the studies on new hypolipidemic drugs in recent years, which could mainly treat the hyperlipidemia (cholesterol, triglyceride, LDL-C, and HDL-L) based on the papers in the Pubmed.

Key word: hyperlipidemia; atherosclerosis; hypolipidemic drug

高脂血症是一种常见的心血管疾病, 临床表现为高胆固醇血症(TC 升高)和高甘油三酯血症(TG 升高), 或二者兼高。近期人类基因组研究表明人类有 95 个基因位点与脂质代谢相关, 而这些基因位点均是潜在的治疗药物靶点^[1]。流行病学研究表明, 每降低 1%的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)就能够降低 1%的心血管疾病的发生, 每增加 1%的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)就能够降低 3%的发病^[2]。

他汀类药物具有确切的疗效, 已成为大多数临床医生的首选药物。但临床结果显示, 5%服用他汀类或贝特类的患者以及 30%服用烟酸的患者出现治疗中断。高脂血症越来越受到重视, 意味着其药物发展具有很大的空间, 很多靶点已经研究了近 10 年但仍未明确, 本文基于美国国家医学图书馆 Pubmed 系统上关于人高脂血症(胆固醇、三酰甘油、LDL-C、HDL-L)主要治疗药物的相关研究, 对近年来降

收稿日期: 2012-09-03

作者简介: 孙吉叶(1982—), 女, 药理学博士, 从事心脑血管药物与精神神经药物的临床前研究。Tel: (0535) 3808285 E-mail: sunjiye@luye.cn

*通讯作者 裴红, 总经理, 高级工程师, 现担任国内医药工业 50 强企业投资总经理, 负责项目评估、立项及实施合作。

Tel: (0535) 3808065 E-mail: peihong@luye.cn

脂药物研究进展进行综述。

1 临床应用的主要调血脂药物

1.1 他汀类调血脂物

他汀类药物,即羟甲戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂,是目前临床应用最广泛的调血脂药,通过抑制细胞内胆固醇合成早期阶段的限速酶 HMG-CoA。最大限度减低 LDL 的同时,能通过独立的机制降低三酰甘油升高 HDL。该类药物的主要不足之处在于当剂量加倍时,只能额外降低 5%~7% 的 LDL,但却大大增加不良反应尤其是肌痛肌炎的症状。在研的他汀类药物有 NCX6560 (法国 NicOx 生物技术公司) 和 PDD-10588 (美国 Furiex 制药公司)。NCX6560 是一种阿托伐他汀的一氧化氮释放衍生物,能够增加血管舒张(一氧化氮供体),降低 57% 的 LDL-C,目前处于临床研究阶段。PDD-10588 能够增加肝脏代谢,降低血浆暴露量,目前在他汀类不耐受患者中处于 II 期临床研究^[3]。

1.2 贝特类药物

贝特类药物又称苯氧芳酸类药物,是一种 α -过氧化物酶增殖子激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR- α) 的激动剂,包括吉非贝齐、氯贝特、非诺贝特、苯扎贝特和环丙贝特。贝特类药物的单一治疗能够降低 10%~13% HDL 患者的心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 风险^[4]。贝特类药物对组织的 PPARs 表现出不同的特异性,主要作用于 PPAR- α 。贝特类药物还表现出改善微血管及大多孔脂质体的作用,可能与调血脂作用相关。近年来,越来越多的特异性 PPAR- α 激动剂 (如 FF-200) 在被研发,但很多因能够引起增加肌肉毒性而失败,目前趋势是开发多重 PPAR 活性物质。

1.3 烟酸及其衍生物

烟酸和烟酰胺为水溶性 B 族维生素,烟酸临床用于治疗由于低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 增多和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 减少所导致的血脂异常。烟酸是冠心病治疗史上第一个显示出可以减少该病死亡率的药物。随着对 CVD 中低 HDL-C 含量的重要作用的进一步认识,人们对于烟酸调节 HDL-C 的作用产生了极大的兴趣。近年来研究发现, G 蛋白偶联受体可以对脂细胞和免疫细胞中的烟酸进行间接调控,这一发现为烟酸治疗作用和不良反应产生机制的研究和烟酸类药物的开发提供了

一定的理论依据。目前 CVD 发病中烟酸与拉罗皮兰 (前列腺素 D21 型受体拮抗剂) 合用被用于心脏保护与 HDL 的治疗,从而减少脉管事件的发生^[5]。近年大量合成的无面部潮红不良反应的烟酸衍生物只有 ARI-3037MO (美国 Arisaph 制药公司) 正在招募健康受试者进行 I 期临床研究。

1.4 中药来源的调血脂药物

中药调血脂的作用相对于西药比较复杂,不良反应较少。降脂作用主要降低胆固醇,对三酰甘油的作用相对较少。作用机制主要是减少外源性脂质在肠道的吸收,抑制内源性脂质的合成以及调节脂质的代谢。具有调血脂作用的中药有山楂、绞股蓝、人参、大黄、何首乌、决明子,泽泻、丹参及大豆等。复方制剂或中成药也很多,如山丹芍药汤、百草降脂灵、降脂宁、血脂康、地赐康、地奥心血康等^[6]。北京北大维信生物科技有限公司的血脂康胶囊目前正在美国进行 II 期临床研究。

2 新型调血脂药物

2.1 降低 LDL: 作用于脂质合成的药物

2.1.1 微粒体三酰甘油转运蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 抑制剂 MTP 存在于肝细胞和小肠细胞微粒体腔内,在富含 TG 的脂蛋白的正常组装、分泌中有重要作用。MTP 的主要作用是加速膜间 TG、胆固醇和磷脂酰胆碱的转运以及细胞和亚细胞膜的生物合成,在富含 TG 的脂蛋白极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和乳糜微粒的组装过程中扮演重要的角色,对含有载脂蛋白 B (ApoB) 的组装分泌起限速作用。研究表明, MTP 抑制剂虽然能够降低 70%~80% 的 LDL 及 30%~40% 的三酰甘油^[7],但伴随着肝脏内大量脂肪沉积和转氨酶水平升高。其中 Aegerion 制药公司的 lomitapide (AEGR-733/BMS-201038) 已经于 2012 年 2 月在美国和欧盟同时提交新药上市申请。研究显示,低剂量 lomitapide 能够有效地降低纯合子型家族性高胆固醇血症 (FH) 患者的脂质水平。对低脂饮食病人的研究发现, lomitapide 与依泽替米贝联用进一步研究结果显示单一用药能够降低肝脏肥大,联合用药能够降低轻度复合型高脂血症^[8]。尽管针对纯合型 FH 的批准用药很少,但 lomitapide 主要针对严重的高三酰甘油血症。前期关于微粒体转移蛋白抑制剂 (MTPIs) 研究显示他们能够有效降低 VLDL 及乳糜粒产物,特异性消化道靶向的 MTPs (如 Nano Terra

制药的 SLX-4090, 2011 年完成 II 期临床研究) 能够降低餐后三酰甘油。因此, 这类药物的主要作用是治疗 V 型和 I 型高脂血症。

2.1.2 酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶(acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase, ACAT) 抑制剂 动脉粥样硬化及胆固醇重摄取的关键步骤是巨噬细胞中胆固醇的酯化作用, 促进泡沫细胞形成, 这在脂蛋白的合成中是必需的。ACAT 抑制剂阿伐麦布和帕替麦布的血管内超声研究结果表明, 不能降低动脉粥样硬化进程, 也不能改变颈动脉内膜中层厚度^[9], 因此导致这类药物的研发被终止。ACAT-1 选择性抑制剂 K-604 (日本 Kowa 制药公司) 已于 2010 年在美国完成 II 期临床研究, 目前正在进一步的研究^[10]。

2.1.3 甲状腺类似物 冠心病药物治疗方案 (coronary drug project, CDP) 中右旋甲状腺素是其治疗方法之一。尽管右旋甲状腺素在 CDP 中降低 LDL-C, 但它易引起心律不齐, 故其研究被迫中断。进一步研究阐述了甲状腺素 α 和 β 受体作用机制, β 受体激动剂能够在不影响整体代谢及心脏作用的前提下降低脂质。伊罗替罗 (KB-2115, 瑞典 Karo 生物技术公司)、Sobetirome (GC-1, QRX-431) 及 T-0681 均是甲状腺素 β 受体激动剂, 其中伊罗替罗能够降低 7%~32% 的 LDL-C, 且不会引起显著的肝脏和肌肉功能障碍。它通过作用于肝脏中 LDL 受体的表达而发挥作用, 且对杂合 FH 有效, 但可能对纯合型无效。虽然与烟酸相似, 但伊罗替罗不同于当前其他调血脂药物, 它能够降低约 25% 的脂蛋白, 提示其能有效作用于脂蛋白的合成^[11]。

2.1.4 反寡义核苷酸治疗 LDL-C 通过注入短的互补纳米反义寡聚核苷酸 (ASO) 序列的信使 RNA 能够特异地减少或沉默基因表达。通过双联 RNA 的形成来沉默基因已被熟知且成为控制基因表达的一种机制。虽然这种干扰 RNA 不稳定, 但可以通过添加保护基团或固定单链构象得到稳定的寡聚核苷酸衍生物以防被水解。目前有很多方法能够得到稳定的 ASOs。脂质紊乱的潜在治疗与降低 β -脂蛋白血症相似, 即降低 ApoB 与 LDL-C 的减少相关。Mipomersen/ISIS 301012 (英国 Isis 制药公司) 即是此类药物, 它能够剂量相关性地降低 20%~65% 的 ApoB 及 LDL-C 在, 当加入标准的基础治疗方案后, 能够降低纯合型和杂合型家族性高胆固醇症患者 25% 的 LDL-C, 且被证明是安全的^[12]。Mipomersen

可能通过降低脂蛋白(a)/Lp(a)的合成而降低 LDL-C 的水平^[11]。其主要不良反应是注射位点鲜红且能够引起肝脏脂肪变性。低 β 脂蛋白血症患者中常发现肝脏脂肪变性, 但这似乎与非酒精性脂肪肝和肝硬化进程无关^[13]。

2.1.5 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK-9) 抑制剂 枯草溶菌素前蛋白转化酶 9 是一类新发现的细胞内、外调节 LDL 受体表达的蛋白。通常, 常染色体显性激活 PCSK9 突变引起 FH 突变失活, 这一行为与降低血浆中 LDL-C 相关并降低 70%~80% 的冠心病 (CHD) 风险。PCSK-9 活性与进食、餐后脂类代谢及雌激素、雄激素、生长激素控制的类脂均相关^[14]。PCSK-9 的作用解释了其他一些调血脂药物的作用如贝特类和小檗碱。很多 PCSK-9 的免疫疗法正在进行, 包括人单克隆抗体 REGN-727/SAR-236553 (法国安万特制药公司) 及 AMG-145 (日本阿目金制药公司) 以及人源化抗体, 如 NVP-LGT209 (瑞士 Novartis 制药公司)^[15]。近年来, 在治疗 FH 病人中, REGN-727 在单一疗法中表现出能够降低 36%~58% 的 LDL-C, 与他汀类合用呈剂量相关性, 在健康受试者研究中 AMG-145 表现出相似的量效关系。其他一些潜在的研究包括小分子抑制剂及 ASOs (如 BMS PSCK-9Rx、SPC5001 等)。

2.2 降低 LDL: 作用于肠道脂质吸收的药物

约 25% 的胆固醇通过肠道再摄取得来。二氢谷甾醇/谷甾醇作为胆固醇重摄取的竞争性抑制剂, 当每天给予 20 g 时能够降低 8%~14% 的 LDL-C。高脂血症外科控制 (POSCH) 项目研究结果显示回肠侧路手术能够降低 35% 的 LDL, 且治疗 5 年后能够降低 24% 的心血管事件, 提示抑制胆固醇的摄取能够最大限度降低 LDL^[16]。

2.2.1 胆固醇吸收抑制剂 依泽替米贝是胆固醇摄取抑制剂, 能够抑制十二指肠尼曼 - 匹克 C1 样蛋白 1 (NPC1L1)。依泽替米贝有很好的耐受性, 但与所有的调血脂药物相似, 能够引起恶心和腹胀气, 这可能是由于短暂的胆汁酸代谢功能紊乱导致的。近期在心脏和肾保护研究中, 他汀和依泽替米贝联用能够降低肾衰患者 27% CVD 风险^[17]。还有研究显示依泽替米贝能够增加肝脏脂肪病变。

2.2.2 胆汁酸多价螯合剂及回肠胆汁酸转运抑制剂 (IBATIs) 胆汁酸多价螯合剂能够抑制肠肝循环中的胆汁酸, 是被认可的调血脂药物, 且还能够降低葡萄糖。一个世纪来还没有其他的该类物质进入临

床研究, IBATIs 也无新的进展。

2.3 降低三酰甘油的药物

2.3.1 ϵ -3 脂肪酸 二十二碳六烯酸 (DHA) 及二十碳五烯酸 (EPA) 能够剂量相关性地降低三酰甘油。意大利急性心肌梗死研究项目中的 DHA-EPA 预防研究及日本 EPA 脂质介入研究 (JELIS) 显示其在降低心血管风险中产生的作用不依赖于脂质^[18]。近期很多研究集中在三酰甘油的扩散效应。多安慰剂对照随机双盲 12 周研究表明, AMR-101 (爱尔兰 Amarin 制药公司) 剂量相关性地降低患者 33%~45% 的三酰甘油水平 (三酰甘油 > 7.8 mmol/L)。 ϵ -3 脂肪酸作为一个特异性受体, 具有调节脂质代谢、胰岛素耐受及抗炎作用, 具有开发为作用于该靶点的新型特异性药物的潜力^[19]。

2.3.2 甘油二酯酰基转移酶 (DGAT) 抑制剂 甘油二酯酰基转移酶涉及脂肪、肠、肝脏组织中甘油三脂的合成。表达于肝脏及脂肪组织的 DGAT-2 可能是烟酸降低肝脏三酰甘油的主要机制之一^[20]。与之相反, DGAT-1 表达于肠、肝及脂肪组织。研究表明, 在 DGAT-1 缺陷小鼠中给予 DGAT-1 抑制剂, 能够影响三酰甘油水平, 调节肝脏脂肪病变及肥胖症, 并能够提高胰岛素抵抗。DGAT-1 抑制剂 LCQ-908 (瑞士 Novartis 制药公司) 正在美国、加拿大、法国同时进行 III 期临床研究。

2.4 升高 HDL 的药物

2.4.1 胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 抑制剂 胆固醇酯转运蛋白是一种血浆糖蛋白, 它能够把胆固醇酯从 HDL 转移到低密度脂蛋白 (HDL)、中间密度脂蛋白 (IDL) 和极低密度脂蛋白 (VLDL), 并交换三酰甘油, 从而在调节血浆 HDL 水平和重塑 HDL 颗粒组成方面发挥重要作用, 高活性的 CETP 可以降低 HDL 水平。第一个 CETP 抑制剂托彻普 (美国辉瑞制药公司) 的确能够很有效的调血脂。它能够升高约 130% 的 HDL-C, 降低约 25% 的 LDL-C^[22]。然而, 脂质循环和示踪研究显示其不利于胆固醇从粪便排出。托彻普的初期药理研究显示其对慢性非特异性呼吸疾病或血管内超声定量动脉粥样硬化只有很少的作用, 但后继分析表明, 在慢性非特异性呼吸疾病研究中观察到对 LDL-C 的作用, 且托彻普能够降低 HbA1c 约 0.23%。其不良反应也被大量研究。托彻普能够通过增加盐皮质激素、皮质酮及内皮素-1 产物而升高血压, 目前被认为是偏离适应症的药物^[23]。

后续的化合物均进行了大量的安全性试验。达塞曲匹 (瑞士罗氏制药公司) 能够升高 25%~33% 的 HDL-C, 但对 LDL-C 的影响较小, 它不引起高血压也不影响激素释放。然而, 在内皮功能的前期实验及近期 476 例 Dal-VESSEL 研究中没有发现药效^[24]。15 000 例急性灌装综合症患者中进行的 Dal-outcomes 终点实验表明, 持续服用两年未发现相关风险因素。Anacetrapib 能够升高 90%~130% 的 HDL, 降低 30%~40% 的 LDL-C。与达塞曲匹相似, 无升血压作用, 其他安全性参数在 1 623 例患者中考察超过 2 年。目前在美国和英国有 30 000 名 CVD 患者正在进行脂质修饰的 Anacetrapib 联合基础 LDL-C 治疗的 III 期临床研究。

其他正在研究的小分子 CETP 抑制剂包括 evacetrapib (美国礼来制药公司) 及 DRL-17822 (印度雷迪博士实验室公司)^[25]。Evacetrapib 与 Anacetrapib 有相似的作用, 无论单一疗法或与他汀类合用, 都能够增加 HDL-C 54%~130%, 降低 14%~36% 的 LDL-C。也有研究对抗 CETP 的疫苗 (CETPI), 其不引起过敏反应, 且能够降低 CETP, 但早期临床研究显示, 初始单剂量注射不能够产生对 HDL-C 的持续作用, 目前这方面研究尚无进展。

2.4.2 结合的过氧化物酶增殖子激活受体 (PPAR)

α - γ 激动剂 2 型糖尿病的动脉粥样硬化与低 HDL-C、高三酰甘油及高血糖相关。PPAR- α 激动剂 (贝特类) 能够降低 70% 的三酰甘油, 升高 20% 的 HDL, 降低 10%~25% 的 LDL, 但对糖化血红蛋白 (HbA1c) 仅有很小的作用。PPAR- γ 激动剂 (噻唑烷二酮类、格列酮类) 能够降低 0.5%~1% 的 HbA1c, 5%~15% 的三酰甘油, 升高 0~4% 的 HDL^[26]。尽管 PPAR- γ 激动剂能够有效地降低 HbA1c, 但存在一定争议, 因其能够导致醛固酮引起的液体滞留及骨折, 罗格列酮已被报道可能引起心肌梗死。多项大型多中心临床研究结果显示, 吡格列酮能够降低 12% 的 CVD 事件。PPARs 具有结构同源性, 所以提供了合成 PPAR α - γ 共同激动剂的可能性。莫格他啶、替格列扎及罗格里扎 (胰岛素增敏剂) 已经到了临床阶段, 但是在罗格里扎、MK-0767 (德国默克制药公司) 及 Naveglitazar 的动物模型中出现膀胱癌的不良反应, 莫格塔雷也出现了 CVD 风险, 均导致其进一步的研究受到约束^[27]。目前只有阿格列扎 (R1439, 瑞士罗氏制药公司) 仍然处于临床研究中, 对 322 例 2 型糖尿

病患者研究显示, 在 5~300 μg 的剂量范围, 阿格列扎能够降低 0.36%~1.35% 的 HbA_{1c}, 12%~38% 的三酰甘油及 3%~22% 的 LDL-C, 升高 12%~27% 的 HDL-C, 且低剂量无心衰、体质量增加或液体潴留等症状。6 000 例 2 型糖尿病及急性冠状动脉综合征患者进行了阿格列扎 CVD 作用研究^[28]。另一种 PPAR α/γ 激动剂 DB-959 (美国 Dara Biosciences 公司) 目前已进入临床 I 期阶段。

2.4.3 PPAR- δ 激动剂 尽管 PPAR- α 和 PPAR- γ 激动剂在临床上被认为能够有效治疗糖尿病和脂质疾病, 但人们的注意力逐渐转移到广泛表达的 PPAR- δ 受体。与 PPAR- α (肝脏) 和 PPAR- γ (脂肪组织) 的组织效应相比, PPAR- β/δ 可能更多的是对肌肉脂质和葡萄糖的作用。小鼠研究显示 PPAR- β/δ 激动剂能够改善脂质和血糖过多。近期的人体脂蛋白循环研究显示 PPAR- δ 激动剂 GW501516 对极低密度脂蛋白纤维形成有类似的作用, 通过作用于 ApoB-100 LDL 受体, 增加富含三酰甘油脂蛋白的清除, 降低 apoC-3 水平^[29]。在早期研究中, 患有复合高脂血症及早期糖尿病的患者 (代谢综合征), PPAR α - δ 双靶点激动剂 GFT-505 (法国 Genfit 制药公司) 能够降低 17% 的三酰甘油, 升高 8% 的 HDL-C, 并且能够改善胰岛素抵抗及 γ -谷氨酰基转移酶水平^[30]。

2.4.4 其他升高 HDL 的药物 ApoA1 及 HDL 主要蛋白组件的基因突变, 与大量临床疾病相关, 包括淀粉样变性、神经病变以及动脉粥样硬化的发生。在动物和人体研究中显示 ApoA1 Paris 和 Milano (分别为 R151C; R173C) 能够降低血浆中 HDL 水平, 增加胆固醇的逆向转运, 预防动脉粥样硬化的发生^[31]。野生型 ApoA1 无作用, 且在肾中被排泄。然而, 前 β -HDL 包含 ApoA1-Milano 和磷脂有效且不易被立即清除, 人的血管内超声研究显示能够降低冠状动脉粥样硬化。尽管它能够一定程度地升高 HDL, 但在血管内超声实验中量效关系不呈线性^[32]。ApoA1 类似多肽 ATI-5261 (美国 Advanced Therapeutics 公司) 能够增加小鼠胆固醇从粪便排出^[33], 有可能会进入临床试验阶段。另外一种每周给药一次的 ApoA-1 衍生磷脂 HDL 类似物 CER-001 (法国 Cerenis Therapeutics 公司), 正在加拿大、欧盟和美国同时进行 II 期临床研究, 研究采用血管内超声检查粥样斑的体积的方法, 用于评价该药治疗急性冠状动脉综合征的临床效果。啞啞啞 RVX-208 (加

拿大 Resverlogix 制药公司) II 期临床结果显示其单独使用或联合他汀类治疗, 能够增加 ApoA1、前 β -HDL 及血浆 HDL-C 5%~11%^[31], 临床使用的另一项技术是对脂蛋白进行血浆分离置换的方法进行移除。血浆分离置换技术能够降低纯合型 FH 患者动脉粥样硬化的进程^[33]。在猴子实验中, 选择性地移除 ApoA-1 (HDL) 颗粒, 但不移除富含 ApoB 的脂蛋白 (如 LDL), 并注入具有清除胆固醇功能的前 β -HDL, 能够治疗动脉粥样硬化。对于急性冠状动脉综合征患者, 静脉注入少量的 HDL 能够降低慢性颈动脉粥样硬化^[34], 机械去脂目前正被大规模用于急性冠状动脉综合征的治疗。

2.5 其他治疗方法

2.5.1 炎症相关标志物的抑制剂 磷脂酶涉及到动脉粥样硬化的发病过程, 研究发现磷脂酶 A2 的分泌形式 (sPLA2) 与脂蛋白 (LpPLA2) 相关。增加 LpPLA2 水平能够增加 CVD 风险, 且在动脉粥样硬化中与溶解磷酸卵磷脂这一关键信号分子紧密联系。LpPLA2/darapladib (英国葛兰素史克制药公司) 及 sPLA2/varespladib (美国 Anthera 制药公司) 的抑制剂正处于研究中。darapladib 在人体血管内超声研究中对炎症的大多数标志物 (如 C-反应蛋白) 未显示药效^[35]。组织学研究显示 darapladib 治疗的患者坏死进程减慢, 且未见纤维变性的增加。目前正在对 15 800 例冠心病患者的 III 期临床研究。

伐瑞拉迪 (美国 Anthera 制药公司) 在 625 例急性冠状动脉综合征患者中安全有效, 且能够降低 8% 的 LDL-C, 70%~80% 的 CRP 和 sPLA2 水平^[36]。磷脂酶和动脉粥样硬化的血清学标志物 -2 (plasma-2) 相关研究显示 LDL 亚级组分得到改善, 但对伴随初期经皮冠状介入治疗的肌坏死无明显作用。目前正在对 6 500 例急性冠状动脉综合征患者进行伐瑞拉迪联合他汀类药物给药 16 周的临床试验, 考察其对血管炎症抑制作用。

2.5.2 动脉粥样硬化斑块形成信号通路的直接抑制剂 很多年来普罗布考一直被用于动脉粥样硬化的治疗, 尽管它能够降低 17% 的 LDL-C 升高 23% HDL-C, 但其具体作用机制仍不明确。衍生的 Succinobucol/AGI-1067 (美国 AtheroGenics 公司) 能够通过降低 HbA_{1c} 降低 19% 的中期 CVD 风险, 同时其又伴随心房颤动和心力衰竭的风险^[37], 但是近期没有 AGI-1067 的进一步研究数据。

2.5.3 基因治疗 基因治疗最初尝试用来治疗纯合

型 FH, 但并未成功。后期又有少量研究尝试运用优化的病毒载体重新进行脂质功能障碍方面研究。然而, 近年有研究肌肉注射别嘌醇治疗脂蛋白脂酶缺乏, 能够强化 LPL (S447X) 阿利泼金 (AMT-001, 荷兰阿姆斯特丹分子治疗学公司) 的活性^[38]。在加拿大和荷兰, 纯合型 LPL-缺陷患者采用这种治疗能够短暂的降低三酰甘油, 并显著的降低了 75% 的胰腺炎发病率。示踪研究表明, 其可能是通过降低乳糜颗粒的合成来产生药效^[39]。

3 结语

本文总结了处于研发阶段治疗高血脂的药物。新的药物在耐受性、安全性及有效性方面具备显著的优势, 且单一治疗效果显著。其中包括经典的酶和受体的抑制剂, 还包括一些新靶点和作用机制的药物, 如微粒体三酰甘油转运蛋白抑制剂、酰基辅酶 A - 胆固醇酰基转移酶抑制剂等。另外基因药物开发方面也取得较大进展, 已有几种反义寡核苷酸的基因药物进入临床试验, 为高血脂的治疗又增加了新的选择。

参考文献

- [1] Teslovich T M, Musunuru K, Smith A V, *et al.* Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids [J]. *Nature*, 2010, 466(7307): 707-713.
- [2] Gillespie C D, Keenan N L, Miner J B, *et al.* Screening for lipid disorders among adults- National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2005-2008 [J]. *Morbidity Mortality Weekly Rep*, 2012, 61(2): 26-31.
- [3] Furiex Pharmaceuticals Inc. Study of the safety and tolerability associated with PPD10558 versus atorvastatin in patients previously intolerant to statins due to statin-associated myalgia (SAM) [EB/OL]. (2011-09-23) [2011-12-19]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ppd10558>.
- [4] Jun M, Foote C, Lv J, *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9729): 1875-1884.
- [5] HPS2-THRIVE investigators. A randomized trial of the long-term clinical effects of raising HDL cholesterol with extended release niacin/laropiprant. [EB/OL]. (2007-04-17) [2009-02-02]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630>.
- [6] 王应军, 王磊, 胡宾, 等. 降血脂药物的研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2011, 30(9): 30-31.
- [7] Wierzbicki A S, Hardman T, Prince W T. Future challenges for microsomal transport protein inhibitors [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, 7(3): 277-286.
- [8] Samaha F F, McKenney J, Bloedon L T, *et al.* Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5(8): 497-505.
- [9] Meuwese M C, de de Groot E, Duivenvoorden R, *et al.* ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. [J]. *J Am Med Assoc*, 2009, 301(11): 1131-1139.
- [10] Yoshinaka Y, Shibata H, Kobayashi H, *et al.* A selective ACAT-1 inhibitor, K-604, stimulates collagen production in cultured smooth muscle cells and alters plaque phenotype in apolipoprotein E-knockout mice [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 85-91.
- [11] Oberbauer R. Not nonsense but antisense--applications of antisense oligonucleotides in different fields of medicine [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1997, 109(2): 40-46.
- [12] Raal F J, Santos R D, Blom D J, *et al.* Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9719): 998-1006.
- [13] Tarugi P, Averna M. Hypobetalipoproteinemia: genetics, biochemistry, and clinical spectrum [J]. *Adv Clin Chem*, 2011, 54: 81-107.
- [14] Baass A, Dubuc G, Tremblay M, *et al.* Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(9): 1637-1645.
- [15] Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson N N, *et al.* Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(33): 11915-11920.
- [16] Buchwald H, Varco R L, Matts J P, *et al.* Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the program on the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH) [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(14): 946-955.
- [17] Wierzbicki A S. The ezetimibe Jonah: the trials and tribulations of an unlucky drug [J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65 (12): 1207-1208.
- [18] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in

- hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369(9567): 1090-1098.
- [19] Oh D Y, Talukdar S, Bae E J, *et al.* GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects [J]. *Cell*, 2010, 142(5): 687-698.
- [20] Le Bloc'h J, Leray V, Chetiveaux M, *et al.* Nicotinic acid decreases apolipoprotein B100-containing lipoprotein levels by reducing hepatic very low density lipoprotein secretion through a possible diacylglycerol acyltransferase 2 inhibition in obese dogs [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(2): 583-589.
- [21] Novartis Pharmaceuticals. A 12 Week study in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [EB/OL]. (2011-10-01) [2012-06-10]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00901979>.
- [22] Barter P J, 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.
- [23] Simic B, Hermann M, Shaw S G, *et al.* Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(13): 1615-1624.
- [24] Luscher T F, Taddei S, Kaski J C, *et al.* Efficacy and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease – the dal-VESSEL trial [EB/OL]. (2011-08-28). <http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Pages/706-3-dal-VESSEL>.
- [25] Nicholls S J, Brewer H B, Kastelein J J, *et al.* Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial [J]. *J Am Med Assoc*, 2011, 306(19): 2099-2109.
- [26] Stumvoll M, Haring H U. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms [J]. *Ann Med*, 2002, 34(3): 217-224.
- [27] Nissen S E, Wolski K, Topol E J. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Am Med Assoc*, 2005, 294(20): 2581-2586.
- [28] Hoffman LaRoche Company. A safety and efficacy study to evaluate the potential of aleglitazar to reduce cardiovascular risk in coronary heart disease (CHD) patients with a recent acute coronary syndrome (ACS) event and type 2 diabetes melitus (T2D). [EB/OL]. (2011-02-15). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042769>.
- [29] Ooi E M, Watts G F, Sprecher D L, *et al.* Mechanism of action of a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-delta agonist on lipoprotein metabolism in dyslipidemic subjects with central obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 1568-1576.
- [30] Cariou B, Zaïr Y, Staels B, *et al.* Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2008-2014.
- [31] Nicholls S J, Gordon A, Johansson J, *et al.* Efficacy and safety of a novel oral inducer of apolipoprotein a-I synthesis in statin-treated patients with stable coronary artery disease a randomized controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(9): 1111-1119.
- [32] Nicholls S J, Tuzcu E M, Sipahi I, *et al.* Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5): 992-997.
- [33] Bielicki J K, Zhang H, Cortez Y, *et al.* A new HDL mimetic peptide that stimulates cellular cholesterol efflux with high efficiency greatly reduces atherosclerosis in mice [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1496-1503.
- [34] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(24): 2727-2735.
- [35] Serruys P W, Garcia-Garcia H M, Buszman P, *et al.* Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque [J]. *Circulation*, 2008, 118 (11): 1172-1182.
- [36] Rosenson R S, Hislop C, Elliott M, *et al.* Effects of varespladib methyl on biomarkers and major cardiovascular events in acute coronary syndrome patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14): 1079-1088.
- [37] Tardif J C, McMurray J J, Klug E, *et al.* Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1761-1768.
- [38] Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, *et al.* Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency [J]. *Atheroscler Suppl*, 2010, 11(1): 55-60.
- [39] Gaudet D, Methot J, Gage C, *et al.* Modifications in triglyceride-rich lipoprotein metabolism induced by alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X Gene Therapy) correlate with clinical benefit in patients with lipoprotein lipase deficiency [J]. *Circulation*, 2010, 122(21 Suppl.): A21355.