

• 综 述 •

抗动脉粥样硬化药物研究进展

郭长彬, 李 松*

(军事医学科学院 毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 本文对近年来出现的抗动脉粥样硬化新药物靶标过氧化物酶体增殖活化受体激动剂、胆固醇酯转移蛋白抑制剂、输载脂蛋白 A-I、肝脏 X 受体激活剂和磷脂转移蛋白抑制剂等进行了综述。

关键词: 药物化学; 综述; 动脉粥样硬化; 药物靶标

中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2007)03 - 0231 - 05

Advances in the study of anti-atherosclerosis drugs

GUO Chang-bin, LI Song*

(Institute of Pharmacology & Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing, 100850, China)

Abstract: Several new drug targets of anti-atherosclerosis, emerging in the recent years, such as PPAR agonists, cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors, infusion of apolipoprotein A-I (apoA-I), liver X receptor (LXR) activators and phospholipid transfer protein (PLTP) inhibitors *etc* were reviewed.

Key words: medicinal chemistry; review; atherosclerosis; drug target

动脉粥样硬化是以富含脂肪的斑块在大动脉壁聚积为特征的系统疾病,是心脑血管病的主要病理基础,其主要临床表现是心肌梗塞、中风和外周血管疾病,常伴有高血压、高胆固醇血症或糖尿病等。动脉粥样硬化导致的疾病是发达国家第一位的死亡原因^[1]。在我国,随着经济社会的发展和人口的老齡化,心脑血管病发病率与死亡率近年也显著增加。

动脉粥样硬化病因病理复杂,目前尚未完全阐明,但已知与下列因素有密切关系:血脂异常、高血压、糖尿病、肥胖、吸烟等。在诸多因素中对动脉粥样硬化形成最重要的诱导因素是血脂异常,粥样硬化的形成离不开脂质成分的参与。血脂异常主要表现为低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 水平升高以及高密度脂蛋白 (high-density

lipoprotein, HDL)水平下降,所以,降低 LDL和 或升高 HDL都是调血脂药的重要靶标。

临床上应用的抗动脉粥样硬化药物主要有调血脂药、抗氧化药、多烯脂肪酸类及保护动脉内皮药等。常用的调血脂药主要有他汀类、贝特类、胆酸结合树脂类、烟酸等。20世纪80年代以来他汀类药物的广泛使用使动脉粥样硬化治疗取得了重大进展。他汀类药物的作用机制是抑制胆固醇生物合成过程中的关键酶—3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG Co-A 还原酶)。广泛的临床应用表明他汀类药物可以显著减少冠心病的发病率,主要原因在于其可以降低血浆中 LDL胆固醇的水平^[1]。然而,通过单独降低 LDL胆固醇水平带来的益处存在一定的限度,临床研究 (项目“PROVE IT-TIMI 22”)证明使用普伐他汀 (pravastatin) 或阿托伐他汀 (atorvastatin) 强化治疗冠心病患者平均 24 个月后, LDL胆固醇水平均有不同程度降低,但仍然存在心血管病的高发病率^[2],迫切需要开发新的临床疗效更好的药物。本文综述了近年来抗动脉粥样硬化新

收稿日期: 2006-07-07.

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目 (2004036217).

* 通讯作者 Tel: 86 - 10 - 66931250,

E-mail: lis@nic.bmi.ac.cn

药物靶标的研究进展。

1 PPAR激动剂

核受体转录因子过氧化物酶体增殖活化受体 (peroxisome proliferation activated receptor, PPAR) 家族有三个成员: PPAR α , PPAR γ 和 PPAR δ 。PPAR 调节基因的共同特征是涉及到脂肪酸代谢。PPAR α / γ 双重激动剂或选择性激动剂有望用于治疗代谢综合征以及相关的心血管疾病。PPAR α / γ 双重激动剂罗格列扎 (Ragaglitazar, Novo Nordisk) (图 1) 对 II 型糖尿病患者使用可升高 HDL 水平、降低甘油三酯以及增强胰岛素敏感性, 现处于 III 期临床研究^[3]。另外 Muraglitazar (Merck)^[4] (图 1) 已经完成了 III 期临床, 即将上市, Tesaglitazar (AstraZeneca)^[5] (图 1) 处于 III 期临床研究中, 均用于 II 型糖尿病和血脂异常治疗。研究表明 PPAR γ 具有抑制癌细胞生长和分化作用, PPAR α 具有诱发癌症的作用, PPAR α / γ 双重激动剂在啮齿类动物毒性试验中发现存在诱导动物产生肿瘤的副作用^[6,7]。

PPAR δ 选择性激动剂 GW501516 (图 1), 对恒河猴使用可导致 HDL 升高 80%, LDL 胆固醇降低 29%, 期待用于治疗动脉粥样硬化、脂蛋白病症和糖尿病并发症, 现处于 III 期临床研究^[8]。

2 胆固醇酯转移蛋白抑制剂

胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 是 HDL 的重要调控因子。CETP 促进 HDL 中的胆固醇酯与 VLDL 和乳糜微粒中的甘油三酯之间的交换, 导致胆固醇酯从 HDL 中迁出, 使 HDL 颗粒减小。研究发现人遗传性缺失 CETP 造成 HDL 水平显著升高, LDL 水平中等程度下降, 这个发现引发了 CETP 抑制剂药物的研发^[9]。

CETP 抑制剂 JTT-705 (Roche/Japan Tobacco) (图 2) 现在处于二期临床研究中, 研究表明该化合物与 CETP 的 N 端脂肪结合口袋基底的 Cys13 残基通过二硫键相结合, 对 CETP 产生不可逆抑制作用。在 II 期临床研究中, 198 个具有中等程度高脂血症的患者分别接受 3 种剂量 JTT-705 治疗 4 周, 高剂量组导致 HDL 升高 37%, 并使 LDL 胆固醇水平降低 7%^[10]。

CETP 抑制剂托切普 (torcetrapib, Pfizer) (图 2) 现处于 III 期临床研究中。Brousseau 等^[11] 报道了托切普对 19 个患有低 HDL 胆固醇患者的疗效。单独使用托切普每天 120 mg 4 周 ($n=10$) 与联合使用阿托伐他汀 20 mg ($n=9$) 对照。另外有 6 个患者未接受阿托伐他汀的亚组再使用托切普 4 周。最后一

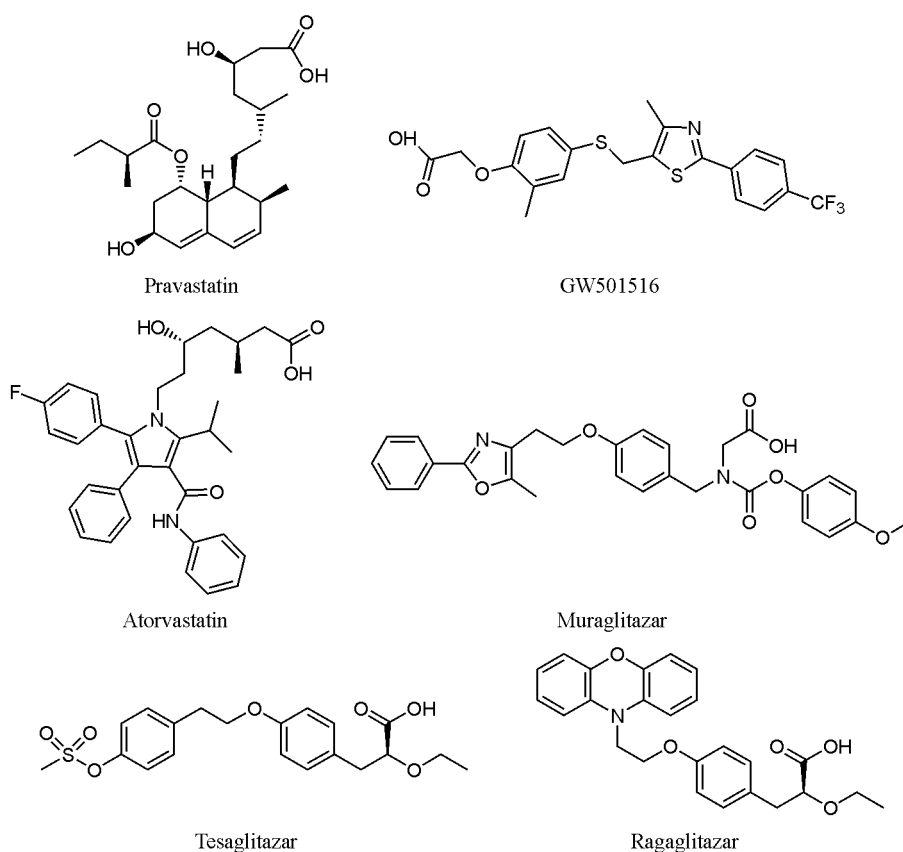


Figure 1 Structures of Statins and PPAR agonists

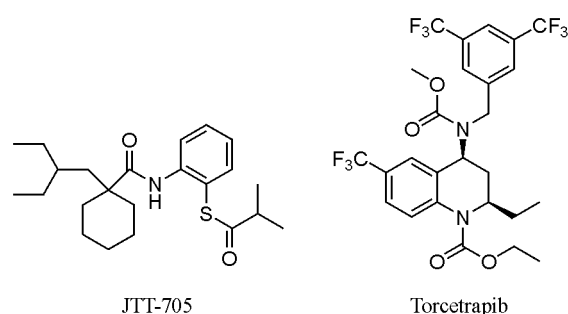


Figure 2 Structures of CETP inhibitors JTT-705 and Torcetrapib

组患者在使用托切普治疗 8 周后,血浆 HDL 水平升高 106%,而血浆 LDL 水平下降 17%。只用托切普治疗 4 周的患者 HDL 升高 46%,而同时给予阿托伐他汀的 HDL 升高 61%。结果显示, CETP 抑制剂对治疗血脂异常症有巨大潜力,同时显示 CETP 抑制与他汀疗法具有协同作用。

3 输注载脂蛋白

载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I) 是 HDL 脂蛋白的主要结构性载脂蛋白。在 HDL 介导的胆固醇逆向转运中, apoA-I 作为胆固醇的接受体接受外周组织巨噬细胞中释放出的胆固醇,这个过程由 ATP 结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导。已经观察到人遗传性缺乏 apoA-I 导致血浆 HDL 水平降低和早发性动脉粥样硬化^[12]。过量表达 apoA-I 的转基因小鼠^[13]和兔子^[14]具有抗动脉粥样硬化形成的显型。近 20 年来,国际药物研究机构为筛选可以上调 apoA-I 基因表达或者在体内模拟该载脂蛋白功能的药物付出了很多努力。有几种药物例如苯巴比妥、吉非贝齐、fenofibrate、强的松、雌激素和乙醇诱导 apoA-I 的合成,尽管进行了深入的研究,但是可以上调 apoA-I 基因表达而没有多重副作用的小分子目前还没有找到^[11]。

重复将 apoA-I 注射到被喂养了胆固醇的兔子体内可以抑制动脉粥样硬化的发展,甚至导致粥样斑块的消退^[15]。而且对人静脉输注前-apoA-I 可导致甾醇排泄的增加,这种作用与加强胆固醇逆向转运是一致的^[16]。向血液中输入 apoA-I 具有抑制动脉粥样硬化作用的可能机制是增强了 ABCA1 介导的胆固醇从外周组织巨噬细胞内向外释放的过程。apoA-I 与 ABCA1 结合可以保护 ABCA1 免受钙激活中性蛋白酶 (calpain) 介导的蛋白质水解^[17]。使用重组 apoA-I-Milano 磷脂复合物对急性冠状动脉综

合征患者每周注射 1 次连续 5 周可使粥样斑块显著消退,而安慰剂则不引起变化^[18]。

4 肝脏 X 受体激活剂

肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 是配体活化的转录因子,属于核受体超家族,有两个同功型, LXR α 和 LXR β , 均为涉及脂肪代谢基因的中心调节因子。LXR α 主要在肝脏、肾脏、巨噬细胞和肠中表达,而 LXR β 在全身表达。LXR 的靶点基因包括促进胆固醇释放的 ABC 转运子 (ABCA1, ABCG1 和 ABCG4)、HDL 调节蛋白以及涉及胆固醇向胆汁中分泌的基因 (CYP7A, ABCG5 和 ABCG8)^[19]。甾醇例如 22 羟基胆固醇和 24 羟基胆固醇是 LXR 的天然配体。合成的 LXR 激动剂 GW3965 (图 3) 可以抑制小鼠动脉粥样硬化的发展^[20]。L-783483 (图 3) 既是 LXR 激动剂又是 PPAR δ 选择性激动剂,在动物试验中可以治疗动脉粥样硬化^[21]。这两个化合物目前都处于临床前研究中。

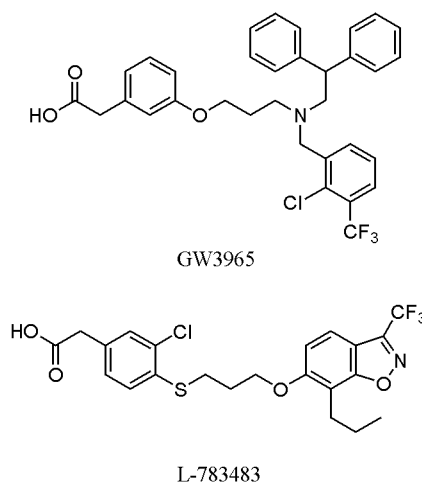


Figure 3 Structures of LXR agonists GW3965 and L-783483

LXR 的活化导致脂肪酸合成的增加、甘油三酯的积累和脂肪肝的形成,是这类药物的潜在副作用。理想的 LXR 激动剂可诱导巨噬细胞和肝脏中的 ABC 转运子,促进胆固醇的释放,而不激活脂肪酸合成酶的基因。基因敲除小鼠模型研究表明, LXR α 主要负责脂肪酸合成,因此选择性 LXR β 激动剂可能是升高 HDL 而不诱导高脂血症和脂肪肝的药物,是很有希望的药物靶标^[22]。

5 磷脂转移蛋白抑制剂

磷脂转移蛋白 (phospholipid transfer protein, PLTP) 以前称作脂肪转移蛋白 II, 是存在于血浆中的糖蛋白。PLTP 在脂蛋白代谢中的主要作用有三个方面: 其一是介导磷脂在脂蛋白间的转移, 即将磷脂

从乳糜微粒、VLDL和 LDL向 HDL转移,使 HDL颗粒增大;其二是重塑 HDL,即调节 HDL颗粒大小和亚类组成,介导两个 HDL₃的融合从而生成大颗粒的 HDL₂和 pre-β-HDL,并且磷脂转移是重塑 HDL的先决条件^[23];其三是参与肝细胞分泌载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apo B),增加血液中富含甘油三酯的脂蛋白含量,PLTP缺乏导致 VLDL分泌的减少。另外 PLTP参与维生素 E在脂蛋白与细胞膜间的转移,活性减小时可使含 apo B的脂蛋白中 VE含量增加;PLTP还有转移脂多糖的活性,可以增强机体对炎症的反应^[24,25]。

人 PLTP在 C57BL6转基因小鼠中过量表达,导致血浆 HDL水平降低^[26]。Yang等^[27]在载脂蛋白 E敲除小鼠体内过量表达 PLTP后,PLTP活性提高 1.3 ~ 2 倍,同时观察到动脉粥样硬化损伤增加。Jiang等^[28]还报道缺失 PLTP的小鼠,血浆中含 apo B的脂蛋白(例如 VLDL)的水平明显减少,VLDL从肝脏的分泌显著减少,动脉粥样硬化减轻。

Schlitt等^[29]进行了大规模的流行病学研究,选取有 1 102 位患有冠状动脉硬化疾病的患者组与有 444 位的健康志愿者的对照组,进行对比研究,结果表明:患者组血浆中 PLTP的含量显著高于对照组(25.5对 22.4 pmol·μL⁻¹·h⁻¹;P<0.000 1)。血浆中 PLTP的含量最高的五分之一人群比含量最低的五分之一人群患冠状动脉疾病的几率高出 1.9 倍。多变量回归分析表明:在校正了年龄、血浆脂肪、吸烟、糖尿病、高血压等因素后,PLTP活性是冠心病的独立预测因子。血浆中 PLTP水平的升高对冠状动脉疾病是一个危险因素。缺失 PLTP的小鼠脂蛋白的抗氧化能力增强,apo B分泌减少,受到动脉粥样硬化的损伤减少。基于上述研究结果,Schlitt等^[29]提出抑制血浆 PLTP活性可以作为动脉粥样硬化的治疗靶标。

Jiang等^[30]从已知的 CETP抑制剂中筛选发现一个含有二硫键的化合物(图 4)可以抑制 PLTP活性,所以该化合物为 PLTP和 CETP双重抑制剂,其对两者抑制的 Ki值分别为 15 μmol·L⁻¹和 13 μmol·L⁻¹。作者指出 PLTP缺乏代表了抗动脉粥样硬化的状态,PLTP抑制剂具有抗动脉粥样硬化的作用,提出 PLTP和 CETP双重抑制剂可以既减少含 apo B的脂蛋白分泌,又升高 HDL胆固醇,是一个有希望的动脉粥样硬化治疗靶标^[30,31]。目前,文献中 PLTP抑制剂报道较少,其作为药物靶标的可行性有待今后进一步评价。

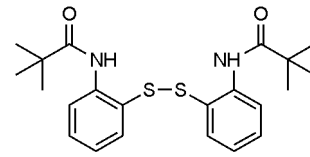


Figure 4 Structure of a CETP and PLTP dual inhibitor

6 其他药物靶标

其他升高血浆 HDL水平的潜在药物靶标包括内脂酶 (endothelial lipase)抑制剂^[32]、法呢醇 X受体 (farnesoid X receptor/bile acid receptor)激活剂^[33]、清道夫受体 BI(scavenger receptor BI)调节剂^[34]等,由于目前还没有小分子化合物进入临床或临床前研究阶段,在此不做详述。

近年来,随着生物化学和分子药理学的发展,增加了对各种血浆脂蛋白调节因子及其调节机制的认识,提出了多种抗动脉粥样硬化的药物靶标。PPAR亚型的激动剂和 CETP抑制剂已经有多个进入临床的高级研究阶段,近期期望有药物上市;其他靶标有待在临床前和临床研究中进一步确证其治疗可行性。总之,这些新药物靶标的发现,为动脉粥样硬化的预防和治疗提供了更多的选择,展现了广阔的前景。

References

- [1] Linsef-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4: 193 - 206.
- [2] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495 - 1504.
- [3] Saad MF, Greco S, Osei K, et al. Ragaglitazar improves glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic subjects: a 12-week, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study with an open pioglitazone arm [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1324 - 1329.
- [4] Devasthale PV, Chen S, Jeon Y, et al. Design and synthesis of N-[(4-methoxyphenoxy)-carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-ethoxy]-phenyl]-methyl]-glycine [muraglitazar/BMS-298585], a novel peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma dual agonist with efficacious glucose and lipid-lowering activities [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 2248.
- [5] Ljung B, Bamberg K, Dahllof B, et al. AZ 242, a novel PPARalpha/gamma agonist with beneficial effects on insulin resistance and carbohydrate and lipid metabolism in ob/ob mice and obese Zucker rats [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43: 1855 - 1863.

- [6] Yu J, Qiao L, Zimmernann L, et al. Troglitazone inhibits tumor growth in hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Hepatology*, 2006, 43: 134 - 143.
- [7] Corton JC, Lapinskas PJ, Gonzalez FJ. Central role of PPAR alpha in the mechanism of action of hepatocarcinogenic peroxisome proliferators [J]. *Mutat Res*, 2000, 448: 139 - 151.
- [8] Oliver WR, Shenk JL, Snaith MR, et al. A selective peroxisome proliferators activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 5306 - 5311.
- [9] Brown ML, Inazu A, Hesler CB, et al. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins [J]. *Nature*, 1989, 342: 448 - 451.
- [10] de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study [J]. *Circulation*, 2002, 105: 2159 - 2165.
- [11] Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1505 - 1515.
- [12] Ng DS, Leiter LA, Vezina C, et al. Apolipoprotein A-I Q[-2]X causing isolated apolipoprotein A-I deficiency in a family with an alpha lipoproteinemia [J]. *J Clin Invest*, 1994, 93: 223 - 229.
- [13] Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, et al. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI [J]. *Nature*, 1991, 353: 265 - 267.
- [14] Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, et al. Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I transgenic rabbits [J]. *Circulation*, 1996, 94: 713 - 717.
- [15] Miyazaki A, Sakuma S, Morikawa W, et al. Intravenous injection of rabbit apolipoprotein A-I inhibits the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15: 1882 - 1888.
- [16] Eriksson M, Carlson LA, Miettinen TA, et al. Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I. Potential reverse cholesterol transport in humans [J]. *Circulation*, 1999, 100: 594 - 598.
- [17] Arakawa R, Yokoyama S. Helical apolipoproteins stabilize ATP-binding cassette transporter A1 by protecting it from thiol protease-mediated degradation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 22426 - 22429.
- [18] Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial [J]. *J Am Med Assoc*, 2003, 290: 2292 - 2300.
- [19] Lund EG, Menke JG, Sparrow CP. Liver X receptor agonists as potential therapeutic agents for dyslipidemia and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 1169 - 1177.
- [20] Joseph SB, McKilligin E, Pei L, et al. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 7604 - 7609.
- [21] Menke JG, Macnaul KL, Hayes NS, et al. A novel liver X receptor agonist establishes species differences in the regulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7a) [J]. *Endocrinology*, 2002, 143: 2548 - 2558.
- [22] Alberti S, Schuster G, Parini P, et al. Hepatic cholesterol metabolism and resistance to dietary cholesterol in LXR β -deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107: 565 - 573.
- [23] Huuskonen J, Olkkonen VM, Jauhainen M, et al. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 155: 269 - 281.
- [24] Albers JJ, Cheung MC. Emerging roles for phospholipid transfer protein in lipid and lipoprotein metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2004, 15: 255 - 260.
- [25] Huuskonen J, Olkkonen VM, Ehnholm C, et al. Phospholipid transfer is a prerequisite for PLTP-mediated HDL conversion [J]. *Biochemistry*, 2000, 39: 16092 - 16098.
- [26] Tol AV. Phospholipid transfer protein [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13: 135 - 139.
- [27] Yang XP, Yan DG, Qiao CP, et al. Increased atherosclerotic lesions in ApoE mice with plasma phospholipid transfer protein overexpression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 1601 - 1607.
- [28] Jiang XC, Qin S, Qiao C, et al. Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency [J]. *Nat Med*, 2001, 7: 847 - 852.
- [29] Schlitt A, Bickel C, Thumma P, et al. High plasma phospholipid transfer protein levels as a risk factor for coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 1857 - 1862.
- [30] Jiang XC, Tall AR. Plasma phospholipid transfer protein (PLTP) deficiency represents an anti-atherogenic state and PLTP inhibitor has anti-atherosclerosis action: WO, 2002068450 [P]. 2002-09-06.
- [31] Jiang XC, Zhou HW. Plasma lipid transfer proteins [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2006, 17: 302 - 308.
- [32] Jin W, Millar JS, Broedl U, et al. Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels *in vivo* [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111: 357 - 362.
- [33] Downes M, Verdecia MA, Roecker AJ, et al. A chemical, genetic, and structural analysis of the nuclear bile acid receptor FXR [J]. *Mol Cell*, 2003, 11: 1079 - 1092.
- [34] Kozarsky KF, Donahee MH, Rigotti A, et al. Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels [J]. *Nature*, 1997, 387: 414 - 417.