高密度脂蛋白胆固醇的前世今生和未来

侯卓奇¹, 李刚², 张至³

1. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050051; 2. 河北医科大学内科教研室,
河北省人民医院老年病一科; 3. 河北省人民医院心内三科

DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2017.12.031

高血压、糖尿病、高血脂症、吸烟是冠状动脉性心脏病(冠心病)的主要危险因素。在各项血脂指标中,总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等具有致动脉粥样硬化作用,而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)可能具有抗动脉粥样硬化作用。一些流行病学研究表明血浆 HDL-C 浓度与冠心病的发病率呈负相关。低 HDL-C 水平被认为是冠心病的独立危险因素。本文将从以下几个方面对 HDL-C 进行介绍。

1 HDL-C 的组分及亚型

1.1 HDL-C 的组分 HDL-C 是所有血浆脂蛋白胆固醇中体积最小且密度最高的,由肝脏(主要合成场所)及小肠黏膜细胞合成,由大致等比例的蛋白质及脂质成分组成。新生的盘状高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)主要由磷脂、载脂蛋白 A、C、E 及游离胆固醇组成;成熟的球形 HDL 结构核心为胆固醇酯及三酰甘油组成的疏水区,外周为一层磷脂单分子膜,主要由磷脂、游离胆固醇和嵌入其中的蛋白质组成。HDL 包含多种载脂蛋白,主要有载脂蛋白 A1、载脂蛋白 A2,还有少量的载脂蛋白 Cs、E、D、J 和一些酶类,如卵磷脂胆固醇酰基转移酶(cholesterol acyltransferase, LCAT)、血清对氧磷酶(paraoxonase-1, PON-1)、血小板活化因子乙酰水解酶(platelet-activating factor acetylhydrolase, PAF-AH)^[1]。

1.2 HDL-C 的亚型 HDL-C 可以按不同的方法分类。根据密度由大到小, HDL 可分为 HDL-1、HDL-2、HDL-3,正常人血浆中仅含 HDL-2、HDL-3。HDL-1 仅在高胆固醇膳食诱导后出现。在 LCAT 的作用下,胆固醇酯、乳糜微粒及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)分解释放的磷脂、载脂蛋白 A1、A2 等不断增多, HDL-3 颗粒逐渐增大,密度变小,形成 HDL-2^[2]。血清 HDL 经琼脂糖凝胶电泳后可分

为 α -HDL 及前 β -HDL,再经聚丙烯酰胺梯度凝胶电泳后, α -HDL 又可分为 HDL2b、2a、3a、3b、3c 等亚类,前 β -HDL 也可分为前 β_1 、 β_2 、 β_3 等亚类。根据所含载脂蛋白的不同, HDL 分为 3 类:仅有载脂蛋白 A1 的 HDL (A1-HDL)、包含载脂蛋白 A1、A2 的 HDL (A1/A2-HDL)和仅有载脂蛋白 A2 的 HDL (A2-HDL)。其中 A1-HDL 及 A1/A2-HDL 是 HDL 的主要成分,而 A2-HDL 仅占少部分^[3]。另外,仅含有载脂蛋白 E 的 γ -HDL 也曾被报道过^[4]。

2 HDL-C 的功能

2.1 胆固醇逆向转运 胆固醇的逆向转运是指 HDL 将沉积于肝外周组织特别是血管内膜下的胆固醇转运出来至肝脏进行代谢并经胆道以胆酸的形式排泄的过程。细胞内游离胆固醇和磷脂经 ATP 结合盒转运子 A1(ATP-binding cassette A1, ABCA1)与肝脏或肠道分泌的贫脂载脂蛋白 A1 结合,组装成新生 HDL。在外周组织,这些新生 HDL 不断接受游离胆固醇,经 LCAT 酯化形成胆固醇酯(cholesteryl esters, CE)。胆固醇酯转移到 HDL 颗粒内部后,逐渐形成成熟球形 HDL。胆固醇酯在胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)的作用下,从 HDL 转运至 LDL、VLDL 和中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL),通过 LDL 受体进入肝脏代谢,与此同时, VLDL、IDL、LDL 中的三酰甘油也转移到 HDL 中。HDL 内剩余的胆固醇酯则被肝细胞表面存在的 HDL 受体-B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor, SR-B I)选择性摄取,在肝脏内代谢后经胆汁排出体外^[5]。

2.2 抗氧化作用 HDL-C 的抗氧化作用表现在可以抑制 LDL 的氧化修饰或聚集。氧化修饰的低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)与动脉粥样硬化的形成密切相关。目前, HDL-C 抗氧化作用的具体机制尚不清楚。HDL-C 颗粒含有多种抗氧化酶,被研究最广泛的是 LCAT、谷胱甘肽过氧化物酶、PAF-AH 及 PON-1 等,它们通过不同的化学反应抑制 LDL 的氧化修饰,如破坏 LDL 氧化修饰过程中

基金项目:国家自然科学基金项目(81370316)

通信作者:李刚, E-mail:936770315@qq.com

相应的酶或酶的活性及其产生的氧化磷酸酯,降低LDL脂质过氧化物水平,减少oxLDL的形成及其对血管内皮细胞的损伤;同时,还能抗HDL氧化,保护HDL的结构和功能。另外,HDL-C载脂蛋白本身也具有抗氧化作用^[6]。

2.3 抗炎作用 炎症在动脉粥样硬化斑块的起因和不稳定性中起关键作用。HDL-C可以通过多种机制减少炎症的发生。在体外,可以阻止单核因子与培养的内皮细胞结合;同时还以浓度依赖性方式降低培养的内皮细胞中血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和E-选择素的表达。在体内,静脉输注含有载脂蛋白A1的重组人HDL(reconstituted HDL, rHDLs)可以减少动脉损伤小鼠血管内皮黏附因子的表达,降低动脉粥样硬化家兔腹主动脉壁巨噬细胞与平滑肌细胞比例,减少正常血脂水平的动脉损伤家兔颈动脉血管内膜/中膜中性粒细胞的浸润,从而减少炎症反应的发生。HDL还可抑制核转录因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的激活、减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)等炎症因子的释放、抑制补体的激活及通过动脉粥样硬化病变部位细胞中胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT),引起巨噬细胞坏死、凋亡等途径发挥抗炎作用^[7]。

2.4 抗血栓作用 血栓形成与血液中血小板功能、凝血酶的效应及其他促凝物质的活性有关。蛋白C是内皮细胞表面的一个重要的抗凝物质,而oxLDL能显著抑制蛋白C的活化,同时oxLDL还可直接引起血小板黏附、聚集,刺激组织因子的表达及活性增加。HDL可通过抑制LDL的氧化修饰,减少对蛋白C活化的抑制及减少凝血酶的产生,从而达到抗血栓的功能。此外,HDL还可以通过增加一氧化氮、前列环素等抗凝物质的合成、减少其破坏,以及抑制血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)、血小板激活因子(platelet-activating factor, PAF)等促凝物质的合成和加速其降解等机制影响血液凝固及血栓形成^[8]。HDL可增加组织纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)合成,减少纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor-1, tPAI-1)的合成而起到促纤溶的作用。

2.5 内皮保护功能 HDL-C通过与SR-BI结合,引起依赖于PDZ结构域蛋白1(PDZ domain containing 1, PDZK1)的Src家族中磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)的激活,导致内皮型一氧化氮合酶(en-

dothelial nitric oxide synthase, eNOS)的磷酸化和随后的酶活性增加,刺激一氧化氮生成,直接发挥对血管内皮的保护功能。另外,HDL-C还可以通过抑制oxLDL形成及减少oxLDL产物来间接实现对内皮的保护。oxLDL可使内皮细胞变性、坏死、脱落,破坏内皮的完整性。oxLDL在动脉粥样硬化形成的早期,可以刺激内皮细胞表达单核细胞黏附因子并促进其分泌单核细胞趋化因子1(monocyte chemotactic factor 1, MCP-1)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)。其中,MCP-1促进单核细胞向内皮细胞迁移并与内皮细胞结合,而M-CSF则促进单核细胞向巨噬细胞转化。HDL通过抑制LDL的氧化修饰,从而减少上述活动的发生。HDL还可通过抑制oxLDL形成和增加一氧化氮的释放减少血管平滑肌细胞增殖。此外,HDL还能够升高前列环素及抑制TXA₂的合成,这对保持血管腔的光滑和血流的通畅具有十分重要的意义^[9]。

2.6 促进血管生成 静脉注射rHDLs已被证明可以显著增加血流恢复,并增加小鼠缺血后肢的毛细血管密度。在后肢缺血小鼠模型中,rHDLs处理增加了缺血肌中形成毛细血管的骨髓细胞数量,并以剂量依赖的方式促进了外周单核细胞向内皮祖细胞的分化。当同时使用PI3K抑制剂LY294002时,rHDLs对内皮祖细胞分化的作用被消除。但是,rHDLs不能促进内皮一氧化氮缺乏小鼠的血管生成^[10]。从健康人群分离出来的低浓度HDL也被证明可通过PI3K/Akt和eNOS系统来增强内皮祖细胞介导的血管生成。然而,由健康人群或心血管病患者群分离而来的接近生理浓度或更高浓度的HDL没有该作用^[11]。目前导致这种差异的机制尚不清楚。此外,体外研究证据表明HDL介导的血管发生涉及Ras/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)活化^[12]。

2.7 其他 近年来,HDL-C被证实在糖代谢方面起着重要的作用。升高HDL可以使2型糖尿病患者血浆中胰岛素水平增加,血糖下降^[13]。通过抑制CETP来升高HDL-C水平,有利于2型糖尿病患者的血糖控制^[14]。HDL-C还可通过促进三磷酸腺苷结合转运子G1(adenosine triphosphate combined with transshipment G1, ABCG1)介导的7-酮胆固醇和相关氧化型固醇从细胞中的释放来保护巨噬细胞和内皮细胞,起到抗凋亡作用^[15]。

3 引起HDL-C降低的原因

3.1 疾病因素 高三酰甘油血症、终末期肾病、甲状腺功能减退、糖尿病前期和2型糖尿病等代谢疾病。

3.2 遗传因素 罕见的常染色体隐性遗传病,如谷固

醇血症、丹吉尔病等。此外一些 HDL 相关转运蛋白和酶类发生遗传突变也可导致 HDL 水平降低^[16]。

3.3 生活因素 肥胖或过重、高碳水化合物摄入(超过总能量的 50%~60%)、吸烟等。

3.4 药物因素 β 受体阻滞剂、类固醇激素、抗逆转录病毒药物等。

4 升高 HDL-C 的方法及研究

4.1 干预 HDL-C 的方法

4.1.1 治疗性生活方式干预 美国胆固醇教育计划强调,凡血脂水平超出所建议的目标范围者,必须改善生活方式^[17]。体质量与 HDL-C 水平呈负相关,体质量每下降 4.5 kg,血浆 HDL-C 水平升高 0.052 mmol/L。控制膳食、减少碳水化合物的摄入可以升高 HDL 颗粒浓度,改善 HDL-C 水平^[18]。锻炼、戒烟、适当饮酒均可使 HDL-C 水平增加。

4.1.2 药物治疗

4.1.2.1 烟酸类 烟酸类是升高 HDL-C 水平的最常用药物,可以使血清 HDL-C 水平增加 16%~25%,延缓 HDL-C 的分解和减少 VLDL 的合成。同时还抑制肝脏对载脂蛋白 A1 的清除,促进胆固醇逆向转运。但是,因其不能改善患者预后且有可能带来严重不良反应,使得烟酸类药物目前在临床上的应用逐渐减少。

4.1.2.2 贝特类 贝特类主要降低三酰甘油水平,并且能升高血清 HDL-C 水平 5%~15%。贝特类药物通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR)增强脂蛋白酶的作用,使血中富含三酰甘油的乳糜微粒和 LDL 加速降解,降低血中三酰甘油水平,减少血液中颗粒小而密度大的 LDL。贝特类药物也可诱导载脂蛋白 A1 和 A2 合成增加,从而升高 HDL-C 水平。

4.1.2.3 他汀类 他汀类药物广泛用于降脂治疗。单用他汀类药物能使 HDL-C 升高 10%~15%。通过竞争性抑制 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶,阻断甲羟戊酸代谢的中间产物及最终产物胆固醇的合成,而降低血浆总胆固醇和 LDL-C。对患有家族性高胆固醇血症患者应用阿托伐他汀 80 mg/d 或辛伐他汀 40 mg/d,患者的 HDL-C 水平可升高 13%。对 II A、II B 型高血脂症患者应用常规剂量的阿托伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀,可使 HDL-C 升高 3%~12%。

4.1.2.4 胆固醇吸收抑制剂 最早使用的是胆汁酸螯合剂,它们在肠道内与胆汁酸结合,使胆汁酸不经肠黏膜吸收,阻断胆汁酸的肝肠循环。常用的有考来烯胺和考来替泊,考来烯胺能促进载脂蛋白 A1 合成,因而刺激肠道 HDL-C 的生成,可使血浆 HDL-C 升高

5%~8%。另一种肠道胆固醇吸收抑制剂依折麦布是一种相对小分子量化合物,它经肠道葡萄糖醛酸化后,通过肝肠反复循环,使肠黏膜绒毛上总保持有其葡萄糖酸化物,起到抑制胆固醇吸收的作用。依折麦布能够使 LDL-C 及三酰甘油降低达 21.8%和 11.1%,同时使 HDL-C 增加 1.7%。与单用他汀类药物相比,依折麦布与相应的他汀类药物联合应用可以进一步减少 LDL-C 12.1%~13.8%,三酰甘油 7.4%~10.5%,升高 HDL-C 1.4%~4.5%。

4.1.2.5 胆固醇转运蛋白抑制剂 CETP 可以调节血浆脂蛋白中胆固醇和三酰甘油的交换,将胆固醇从 HDL 转送至 LDL 颗粒。抑制 CETP 可增高 HDL-C 水平,降低 VLDL-C 和 LDL-C 水平。

4.1.2.6 载脂蛋白 A1 诱导剂 载脂蛋白 A1 是 HDL-C 的重要构成部分,可使 HDL-C 水平增加。最近,一种新型化合物 RVX-208 被认定可通过影响载脂蛋白 A1 基因的转录诱导载脂蛋白 A1 的生成。临床前研究数据显示,其对 HDL-C 水平具有显著的影响,但在人类研究中却不太理想^[19]。

4.1.2.7 SR-B I 抑制剂 SR-B I 是一种清道夫受体,可结合多种脂蛋白并介导 HDL 胆固醇酯的选择性摄入,以及细胞膜上的游离胆固醇的双向转运。人类中 SR-B I 基因突变导致的功能丧失与血浆 HDL-C 水平升高相关,尽管血清胆固醇排出能力有相应的下降,但没有致动脉粥样硬化的报道。然而过表达和敲除该基因的小鼠研究均对 SR-B I 抑制剂预防动脉粥样硬化的价值提出质疑。最近研究发现 SR-B I 也是影响丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染的关键受体,进一步将 HDL 与免疫系统联系起来。ITX5061 是一种 SR-B I 抑制剂,其作为 HCV 抑制剂正在临床开发中。在低 HDL-C 和高三酰甘油水平患者中的研究显示,ITX5061 可致 HDL-C 增加 20%,而不影响其他血脂水平。目前尚没有关于该药物用于心血管病研究的报道^[20]。

4.1.2.8 提高 HDL 功能的药物 实际上,将 HDL 功能的评价作为心血管事件发生风险的标记物,要优于 HDL-C 水平。目前越来越多的正在研究的药物旨在调节或改善 HDL 功能。例如,肝 X 受体激动剂,一种强有力的转录因子,可以调控胆固醇逆向转运过程的多种基因表达。已有研究报道,多种肝 X 受体激动剂在动物模型上可起到抗动脉粥样硬化作用,但同时,也可增加肝内脂肪的生成,形成脂肪肝。LCAT 遗传缺陷与低 HDL 水平有关,但似乎并没有显著增加动脉粥样硬化。重组的人类 LCAT 可使 LCAT 缺陷小鼠和人血浆中的血脂蛋白分布正常化。此外,人体静脉输注 ACP-501(一种重组 LCAT)可使慢性心脏病患者

血清中 HDL-C 水平增加并改善 LCAT 缺陷患者的肾功能。此外,还有 HDL、载脂蛋白 A1 类似物制剂也可用于提高 HDL 功能^[19]。

4.2 干预 HDL-C 的临床研究 目前 HDL 流行病学证据和大多临床研究中升 HDL 药物的临床获益不一致。2017 年公布的心脏保护研究 3-通过脂质调节随机评价 anacetrapib 的作用(heart protection study 3-randomized evaluation of the effects of anacetrapib through lipid-modification, HPS3/TIMI55-REVAEL) 研究取得阳性结果:对于经过他汀类药物充分治疗后的动脉粥样硬化性心血管病患者,联合应用 CETP 抑制剂 anacetrapib 可以进一步降低主要不良心血管事件发生率^[21]。然而,颈动脉 B 超比较 torcetrapib/阿托伐他汀联用与阿托伐他汀单用的抗动脉粥样硬化作用(carotid B-mode ultrasound study to compare anti-atherosclerotic effect of torcetrapib/atorvastatin to atorvastatin alone, RADIANCE) I、RADIANCE II 及冠心病患者联用 torcetrapib/阿托伐他汀与单用阿托伐他汀冠状动脉血管内超声比较研究(a coronary IVUS study to compare torcetrapib/atorvastatin to atorvastatin alone in subjects with coronary heart disease, ILLUSTRATE) 3 项研究结果均显示,CETP 抑制剂 torcetrapib 虽显著升高 HDL-C 水平,但未能改善患者动脉粥样硬化病变的进展^[22]。Dal OUTCOMES (a study of RO4607381 in stable coronary heart disease patients with recent acute coronary syndrome) 研究表明 CETP 抑制剂 dalcetrapib 仅能升高 HDL-C 水平,未减少急性冠状动脉综合征患者不良终点事件的发生^[23]。随后报道的 ACCELERATE (assessment of the clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with evacetrapib in patients at high-risk for vascular outcomes) 研究结果示 CETP 抑制剂 evacetrapib 可使 HDL-C 升高 130%, LDL-C 降低 37% (至 1.4 mmol/L)^[24],但如此显著的 LDL-C 降幅却未带来主要心血管事件的减少。

HPS2-THRIVE (treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events) 研究和 AIM-HIGH (niacin plus statin to prevent vascular events) 研究证实,应用烟酸升高 HDL-C 并不能使患者受益。AIM-HIGH 研究表明,对已有动脉粥样硬化性心脏病和 LDL-C 控制良好的致动脉粥样硬化性血脂异常患者,高强度的他汀类药物联合烟酸治疗虽可明显改善血脂异常,但没有改善主要临床终点事件的发生,且增加了患者脑缺血发作的发生率^[25]。由于这一原因,该研究提前终止。HPS2-THRIVE 研究也表明,联合应用烟酸并没有使主要临床事件终点得到改善,而且烟酸组出现了

严重的不良反应和死亡风险的增加,该试验也提前终止^[26]。

此外,应用苯扎贝特虽可使三酰甘油水平明显升高(≥ 5.2 mmol/L) 患者的主要终点事件的发生率减少 40%,同时 HDL-C 水平升高 0.13 mmol/L,但是对于 HDL ≤ 1.17 mmol/L,三酰甘油正常,LDL-C 水平升高患者的复合终点事件发生率无明显改善^[27]。对 2 型糖尿病合并血脂异常患者应用非诺贝特 200 mg/d,随访 5 年,相比于对照组,冠状动脉事件的发生率并未得到改善,相反,增加了冠状动脉事件的死亡率^[28]。

以上研究的结果使得 HDL-C 假说面临终结。但是 REVAEL 的阳性研究结果使情况变得复杂。推测在研究中 HDL-C 有较大幅度的提升,是否由于这个原因导致患者获益仍未知。此外,与之前 CETP 抑制剂相比,anacetrapib 具有更强的降低 LDL-C 的作用,结果显示可使 LDL-C 降低 40%,强于 evacetrapib。该研究中降低主要不良心血管事件发生率主要来自于 HDL-C 的升高还是 LDL-C 的进一步降低,仍有待进一步验证。SUSTAIN 试验旨在研究使用 RVX-208 治疗 24 周后 HDL-C 水平的变化,数据尚未公布,这项研究将有助于了解 RVX-208 是否可作为提高 HDL-C 的一种新型药物^[19]。相信随着对 HDL-C 功能及作用机制认识的加深,对升高 HDL-C 药物的进一步开发,将会给患者带来更大的获益。

参考文献

- [1] Sala F, Catapano AL, Norata GD. High density lipoproteins and atherosclerosis: emerging aspects[J]. J Geriatr Cardiol, 2012, 9(4):401-407.
- [2] Link JJ, Rohatgi A, de Lemos JA. HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management[J]. Curr Probl Cardiol, 2007, 32(5):268-314.
- [3] Cheung MC, Albers JJ. Characterization of lipoprotein particles isolated by immunoaffinity chromatography. Particles containing A-I and A-II and particles containing A-I but no A-II [J]. J Biol Chem, 1984, 259(19):12201-12209.
- [4] Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, et al. A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with gamma mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(5):1834-1838.
- [5] Hafiane A, Genest J. HDL, Atherosclerosis, and emerging therapies[J]. Cholesterol, 2013, 2013:891403.
- [6] Handrean S, Jonathan DS, Paul ND. Antioxidant properties of HDL[J]. Front Pharmacol, 2015, 6:222.
- [7] van Wijk DF, Stroes ES, Dallinga-Thie GM. Novel insights into anti-inflammatory actions of HDL[J]. Atherosclerosis, 2010, 212(2):388-389.
- [8] Eichinger S, Pecheniuk NM, Hron G. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism[J]. Circulation, 2007, 115(12):1609-1614.

- [9] Tran-Dinh A, Diallo D, Delbosc S. HDL and endothelial protection[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(3):493-511.
- [10] Sumi M, Sata M, Miura S, et al. Reconstituted high-density lipoprotein stimulates differentiation of endothelial progenitor cells and enhances ischemia-induced angiogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(4):813-818.
- [11] Huang CY, Lin FY, Shih CM, et al. Moderate to high concentrations of high-density lipoprotein from healthy subjects paradoxically impair human endothelial progenitor cells and related angiogenesis by activating Rho-associated kinase pathways[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(10):2405-2417.
- [12] Miura S, Fujino M, Matsuo Y, et al. High density lipoprotein-induced angiogenesis requires the activation of Ras/MAP kinase in human coronary artery endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(5):802-808.
- [13] Drew BG, Duffy SJ, Formosa MF, et al. High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2009, 119(15):2103-2111.
- [14] Barter PJ, Rye KA, Tardif JC, et al. Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the investigation of lipid level management to understand its impact in atherosclerotic events (ILLUMINATE) trial[J]. *Circulation*, 2011, 124(5):555-562.
- [15] Ye D, Lammers B, Zhao Y, et al. ATP-binding cassette transporters A1 and G1, HDL metabolism, cholesterol efflux, and inflammation: important targets for the treatment of atherosclerosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(5):647-660.
- [16] Nair DR, Nair A, Jain A. HDL genetic defects[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(40):6230-6237.
- [17] Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report[J]. *Circulation*, 2002, 106(25):3143-3421.
- [18] Finelli C, Crispino P, S Gioia, et al. The improvement of large high-density lipoprotein (HDL) particle levels, and presumably HDL metabolism, depend on effects of low-carbohydrate diet and weight loss[J]. *EXCLI J*, 2016, 15:166-176.
- [19] Muthuramu I, Amin R, De Geest B. New perspectives on biological HDL-targeted therapies[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(7):793-796.
- [20] Du Y, Wang L, Hong B. High-density lipoprotein-based drug discovery for treatment of atherosclerosis[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10(8):841-855.
- [21] Landray MJ, Reveal collaborative group. Randomized evaluation of the effects of anacetrapib through lipid-modification (REVEAL)-a large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: trial design, recruitment, and baseline characteristics[J]. *Am Heart J*, 2017, 18(7):182-190.
- [22] Vergeer M, Bots ML, Kastelein JJ. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: a pooled analysis[J]. *Circulation*, 2008, 118(24):2515-2522.
- [23] Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(6):896-901.
- [24] Nicholls SJ, Lincoff AM, Barter PJ. Evacetrapib in patients at high-risk for vascular outcomes: rationale and design of the ACCELERATE trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(6):1061-1069.
- [25] AIM-HIGH investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24):2255-2267.
- [26] HPS2-THRIVE collaborative group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):203-212.
- [27] Goldenberg I, Benderly M, Sidi R, et al. Relation of clinical benefit of raising high-density lipoprotein cholesterol to serum levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease (from the bezafibrate infarction prevention trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(1):41-45.
- [28] Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(3):493-498.

收稿日期:2017-09-07 责任编辑:张刘锋