



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109200273 B

(45) 授权公告日 2021.02.19

(21) 申请号 201710539987.8

A61P 1/16 (2006.01)

(22) 申请日 2017.07.04

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 106279400 A, 2017.01.04

申请公布号 CN 109200273 A

CN 101712722 A, 2010.05.26

CN 102105159 A, 2011.06.22

(43) 申请公布日 2019.01.15

CN 103402536 A, 2013.11.20

(73) 专利权人 中国药科大学

J.-M. Petit等.GLP-1 receptor agonists in NAFLD.《Diabetes & Metabolism》.2017,第43卷2S28-2S33.

地址 210009 江苏省南京市童家巷24号

(72) 发明人 金亮 高华山 赵茜 张艳峰

潘怡 邢芸 申育萌

Nadeau KJ等.Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents.

(74) 专利代理机构 南京艾普利德知识产权代理  
事务所(特殊普通合伙)

32297

《Pediatric Diabetes》.2009,第10卷5-13.

代理人 周海斌

审查员 夏向东

(51) Int. Cl.

A61K 38/26 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

序列表1页 附图2页

(54) 发明名称

一种多肽用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的用途

(57) 摘要

本发明涉及一种多肽用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的用途,该多肽的序列为:HGEFTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRGSSGAPPPS。本发明为已知多肽开发出新的用途,也为脂肪肝病找到了新的治疗药剂。

1. 一种多肽用于制备治疗脂肪肝病药物的用途,所述多肽的序列为:HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGSSGAPPPS。
2. 一种多肽用于制备治疗脂肪肝病药物组合物的用途,所述多肽的序列为:HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGSSGAPPPS。
3. 根据权利要求2所述的用途,其特征是,所述药物组合物包括药物载体。
4. 根据权利要求2所述的用途,其特征是,所述多肽的形式为该多肽自身或其药用盐。
5. 根据权利要求1至4任一项所述的用途,其特征是,所述脂肪肝病为非酒精性脂肪肝。

## 一种多肽用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种多肽用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的用途,具体而言涉及多肽P8用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的用途,属于生化药学技术领域。

### 背景技术

[0002] 脂肪肝,又称脂肪性肝病,是指由于各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积过多的病变,该病正严重威胁国人的健康,成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。脂肪肝是一种常见的临床现象,而非一种独立的疾病,其临床表现轻者无症状,重者病情凶猛。一般而言,脂肪肝属可逆性疾病,早期诊断并及时治疗常可恢复正常。

[0003] 发明人于2016.09.06申请了申请号为CN201610805193.7、申请公布号为CN106279400A、名称为《P8降糖肽的设计及其用途》的中国发明专利申请,其中涉及的降糖调脂肽P8,能够增加半衰期,发挥其GLP1受体激动剂的作用,同时能够发挥GLP1类胰岛的作用降糖调脂;P8肽能够抑制STZ糖尿病模型小鼠的进食,降低空腹血糖,降低甘油三酯和游离脂肪酸水平,保持胰岛形态,增加胰岛β细胞面积,提高血液的C肽水平,发挥其降糖调脂作用。

[0004] 在上述已有成果的基础上,发明人经进一步实践研究得出了新的研究成果。

### 发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是:基于发明人最新的研究成果,提出一种多肽用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的用途,具体而言是多肽P8用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的用途。

[0006] 本发明的主要研究过程如下:在实践研究中,发明人为筛选出能用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的多肽,尝试了若干已研发出的多肽,并发现先前获得的降糖调脂肽P8符合要求。

[0007] 本发明的技术方案如下:

[0008] 一种多肽用于制备预防或治疗脂肪肝病药物的用途,所述多肽的序列为:HGEETF TSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGSSGAPPPS。注:该多肽即前文提及的多肽P8。

[0009] 一种多肽用于制备预防或治疗脂肪肝病药物组合物的用途,所述多肽的序列为:HGEETF TSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGSSGAPPPS。

[0010] 上述用途中,所述药物组合物包括药物载体和/或药物活性物质。

[0011] 上述用途中,所述药物组合物包括该多肽自身或其药用盐。

[0012] 上述用途中,所述脂肪肝病为非酒精性脂肪肝。

[0013] 发明人在实践研究中发现,多肽P8经实验确证对脂肪肝病具有疗效。

[0014] 本发明为多肽P8开发出新的用途,也为脂肪肝病找到了新的治疗药剂。

## 附图说明

[0015] 图1为本发明实施例判断造模是否成功时小鼠的血清检测结果示意图。其中,NC为标准普通饲料喂养组小鼠,HFD为高脂饲料喂养组小鼠。

[0016] 图2为本发明实施例判断造模是否成功时小鼠肝组织HE染色的结果示意图。其中,NC为标准普通饲料喂养组小鼠,HFD为高脂饲料喂养组小鼠。

[0017] 图3为本发明实施例模型对照组小鼠和P8干预组小鼠的血清检测结果示意图。其中,HFD为模型对照组小鼠,P8为P8干预组小鼠。

[0018] 图4为本发明实施例对照组小鼠和P8干预组小鼠的肝组织HE染色结果示意图。其中,HFD为模型对照组小鼠,P8为P8干预组小鼠。

## 具体实施方式

[0019] 下面参照附图并结合实施例对本发明作进一步详细描述。但是本发明不限于所给出的例子。

[0020] 实施例 多肽P8对脂肪肝模型小鼠的影响

[0021] 40只雄性c57小鼠适应性喂养1周,随机分为两组,标准普通饲料喂养10只,高脂饲料喂养30只,各组均自由饮水。

[0022] (1) 判断造模是否成功

[0023] 在第12周末,两组分别随机抽取1只小鼠,禁食12h后,眼眶取血检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC),取血后迅速取出肝脏病理切片,HE染色观察肝组织脂肪变情况。

[0024] 结果如图1和图2所示,高脂饲料喂养组小鼠的血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)均异常升高,且肝组织HE染色有大量脂滴形成,由此可确定脂肪肝模型小鼠造模成功。因此,将高脂饲料喂养组定为模型组。

[0025] (2) 多肽P8给药后对模型组小鼠的影响

[0026] 自第13周开始,将普通饲料喂养组9只小鼠继续予普通饲料喂养作为正常对照组(NC组),将高脂饲料喂养组中取20只小鼠并随机分为2组,其中1组为模型对照组,1组为P8干预组。

[0027] 各组分别按下述实验方案进行干预:

[0028] 正常对照组(NC组)9只,普通饲料喂养+生理盐水0.2ml/kg腹腔注射,时长6周;模型对照组(HFD组)10只,高脂饲料喂养+生理盐水0.2ml/kg腹腔注射,时长6周;P8干预组(HFD+P8组)10只,高脂饲料喂养+P8肽50nmol/kg,0.2ml/kg腹腔注射,时长6周。本实施例采用多肽P8:HGEFTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGSSGAPPPS。

[0029] 干预结束后,将各组小鼠禁食12h后,眼眶取血检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC),取血后迅速取出肝脏病理切片,HE染色观察肝组织脂肪变情况。

[0030] 结果表明,正常对照组小鼠的血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)与图1中NC组保持一致,肝组织HE染色结果与图2中NC组保持一致。

[0031] 如图3所示,与模型对照组相比,在给药6周后,P8干预组小鼠血清中的ALT、AST、TG、TC均显著降低( $P < 0.001$ )具有显著性差异。

[0032] 如图4所示,与模型对照组相比,在给药6周后,模型对照组的肝细胞弥漫小泡性脂肪空泡变性、重度水样变性,细胞核被挤压变形部分消失,肝细胞索紊乱,但未见明显炎症、纤维化、坏死等病灶;P8干预组大鼠的肝脏组织肝脏组织结构正常,肝小叶结构明显,肝细胞索呈放射状排列,肝细胞内未见气球样变性,几乎接近正常小鼠肝脏结构。

[0033] 由此可见,多肽P8具有预防或治疗脂肪肝的作用。



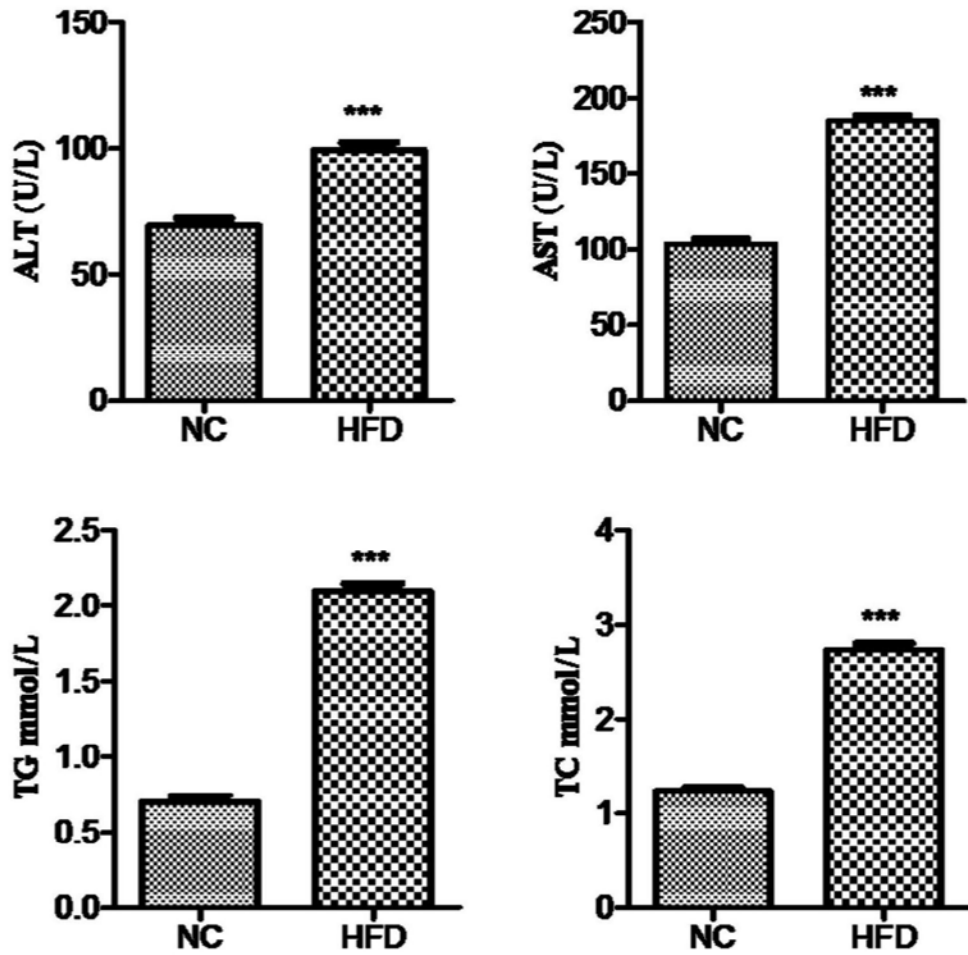


图1

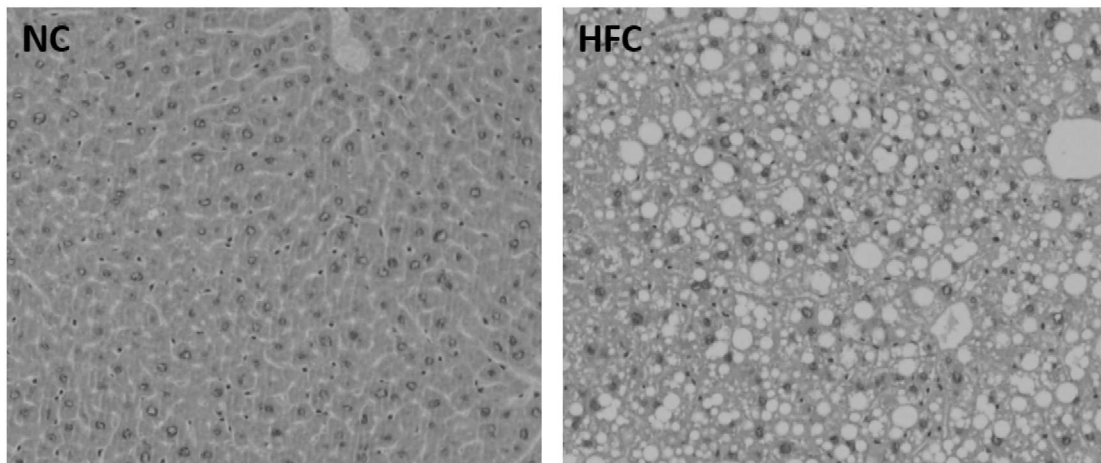


图2

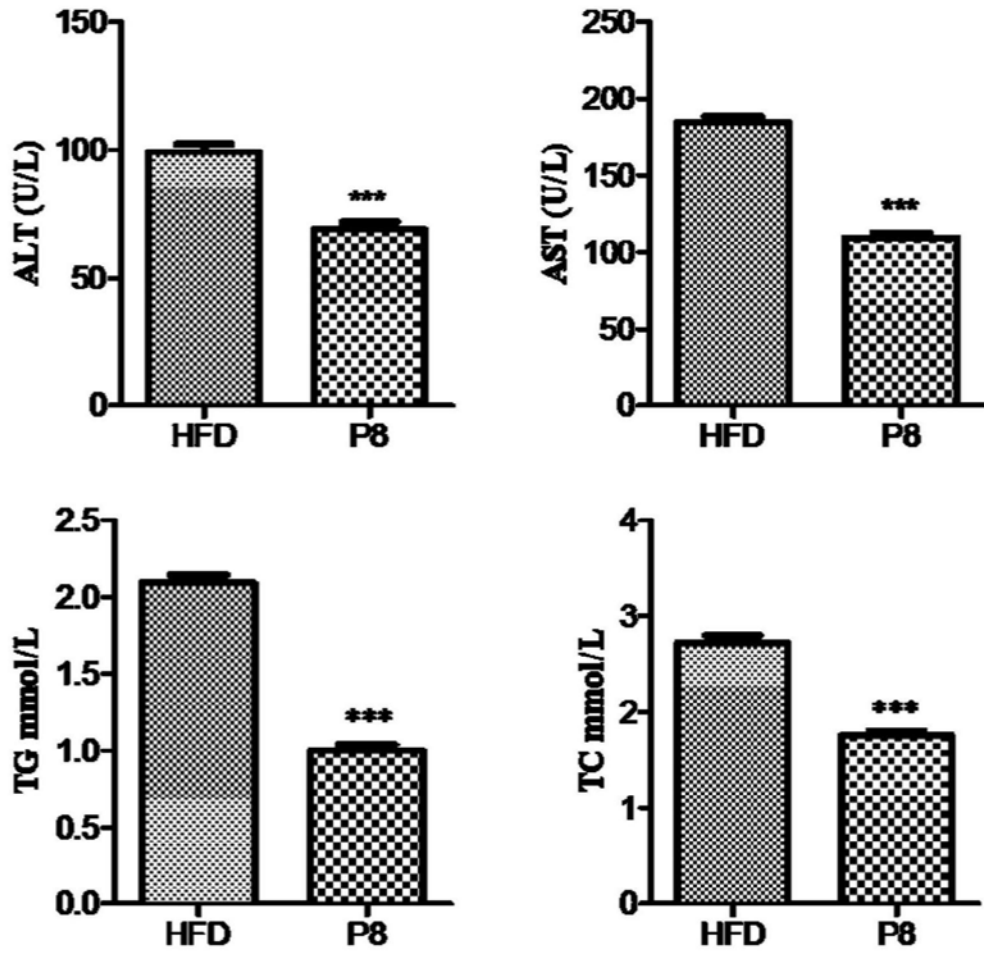


图3

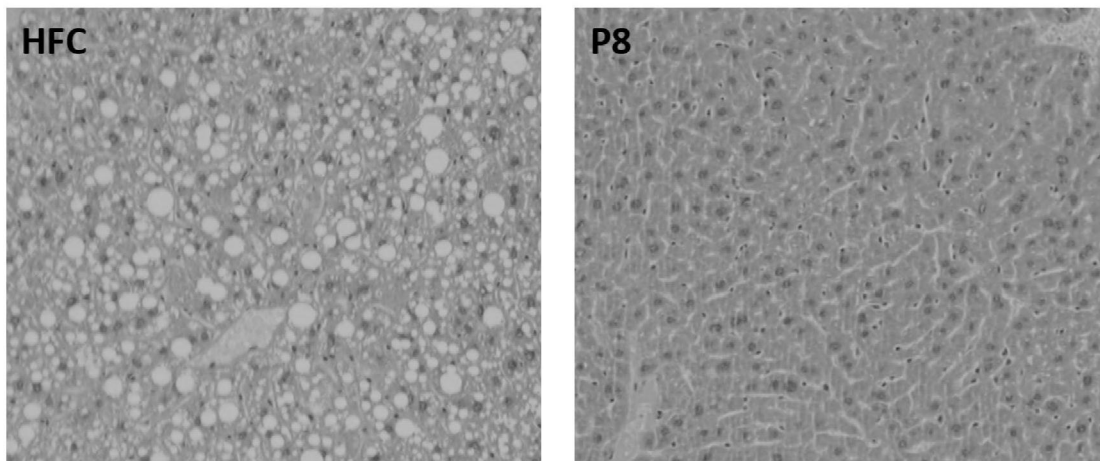


图4