



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114452272 B

(45) 授权公告日 2023.06.02

(21) 申请号 202210258044.9

审查员 王婵

(22) 申请日 2022.03.16

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114452272 A

(43) 申请公布日 2022.05.10

(73) 专利权人 山东大学

地址 264209 山东省威海市文化西路180号

(72) 发明人 李霞 马家惠 朱瑶瑶 尚传庚

尹孟雄

(74) 专利代理机构 济南圣达知识产权代理有限公司

37221

专利代理师 郑平

(51) Int. Cl.

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

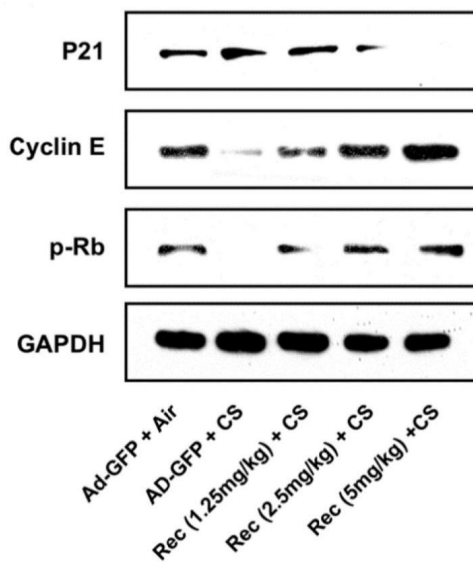
权利要求书1页 说明书3页 附图3页

(54) 发明名称

拒霉素在制备抗慢性阻塞性肺病药物中的应用

(57) 摘要

本发明属于抗慢性阻塞性肺病活性成分领域,涉及拒霉素在制备抗慢性阻塞性肺病药物中的应用,本发明研究发现:拒霉素能够抑制衰老相关标志物P21进而促进p-Rb、Cyclin E的蛋白表达,通过β半乳糖苷酶染色发现其能够显著的抑制由D-半乳糖及烟草提取物导致的肺细胞衰老。同时体内实验也表明拒霉素能够显著的抑制由吸烟引起的肺衰老及慢性阻塞性肺病。本发明发现拒霉素有望成为作为一种抗慢性阻塞性肺病活性成分应用于相关药物的研发或疾病的诊断或治疗。



1. 拒霉素在制备抗慢性阻塞性肺病的药物中的应用。
2. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,拒霉素抑制衰老相关标志物P21进而促进p-Rb、CyclinE的蛋白表达。
3. 拒霉素在制备抑制肺衰老的药物中的应用。
4. 如权利要求3所述的应用,其特征在于,所述肺衰老由吸烟引起。
5. 如权利要求3所述的应用,其特征在于,所述肺衰老包括:人肺上皮细胞衰老。
6. 如权利要求5所述的应用,其特征在于,所述人肺上皮细胞衰老由D-半乳糖或/和烟草导致。

拒霉素在制备抗慢性阻塞性肺病药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于抗慢性阻塞性肺病活性成分技术领域,具体涉及一种缓解及治疗慢性阻塞性肺病的天然小分子化合物产品及其应用。

背景技术

[0002] 公开该背景技术部分的信息仅仅旨在增加对本发明的总体背景的理解,而不必然被视为承认或以任何形式暗示该信息构成已经成为本领域一般技术人员所公知的现有技术。

[0003] 拒霉素是一类五环芳香族聚酮类化合物,其产物来源多集中于链霉菌、放线菌等真菌中。目前研究人员已经确定拒霉素具有良好的抗肿瘤活性,并具有一定的抗菌活性。Alazzouni等的研究证明拒霉素能够通过抑制大鼠肝脏中的炎癌转化过程起到预防肝癌的作用。目前对拒霉素的研究尚处于启动阶段,未见拒霉素及其衍生物的临床试验及应用。

[0004] 慢性阻塞性肺病是一类多由吸烟、长期肺炎、粉尘及烟雾暴露导致的不可逆转的气道阻塞性疾病,其临床表现为肺泡塌缩、支气管壁变厚、肺功能降低等。慢性阻塞性肺病还包含可见的肺部感染、氧化应激损伤等现象。另一方面,慢性阻塞性肺病是一类多见于老年患者的疾病,其发病及严重程度与年龄呈现显著的正相关性。目前临床上多采用抗生素、支气管舒张剂及糖皮质激素类药物来缓解慢性阻塞性肺病的发病症状,仍缺少有效的能够治疗慢性阻塞性肺病的天然小分子化合物。同时,现有的治疗方案难以解决由肺衰老导致的慢性阻塞性肺病及并发症,因此,寻找通过靶向肺衰老从而治愈慢性阻塞性肺病的小分子化合物仍具有很大意义。

发明内容

[0005] 针对上述问题,本发明提供了拒霉素在制备抗慢性阻塞性肺病药物中的应用。发明人认为,慢性阻塞性肺病与肺部衰老有显著的相关性。针对抗衰老的化合物中进行筛选,从中获得了具有理想的抗慢性阻塞性肺病天然产物化合物。

[0006] 为实现上述技术目的,本发明采用如下技术方案:

[0007] 本发明的第一个方面,提供了拒霉素在制备抗慢性阻塞性肺病的药物中的应用。

[0008] 研究发现:临床上肺部衰老与慢性阻塞性肺病也具有分子层面的相关性。在慢性阻塞性肺病中,衰老相关标志物显著增高。通过靶向肺部衰老来控制及治疗慢性肺阻,可以解决其器质性的不可逆转,从而缓解并治疗慢性阻塞性肺病。

[0009] 本发明的第二个方面,提供了拒霉素在制备抑制肺衰老的药物中的应用。

[0010] 本发明的第三个方面,提供了一种抗慢性阻塞性肺病的药物,活性成分包括:拒霉素。

[0011] 本发明的有益效果在于:

[0012] (1) 本发明经过深入的研究和反复的试验发现,拒霉素能够抑制衰老相关标志物P21进而促进p-Rb、Cyclin E的蛋白表达,通过 β 半乳糖苷酶染色发现其能够显著的抑制由

D-半乳糖及烟草提取物导致的肺细胞衰老。同时体内实验也表明拒霉素能够显著的抑制由吸烟引起的肺衰老及慢性阻塞性肺病。

[0013] (2) 本发明发现拒霉素有望成为作为一种抗慢性阻塞性肺病活性成分应用于相关药物的研发或疾病的诊断或治疗。

附图说明

[0014] 构成本发明的一部分的说明书附图用来提供对本发明的进一步理解,本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明,并不构成对本发明的不当限定。

[0015] 图1为实施例1中所述拒霉素的分子结构;

[0016] 图2为实施例1中所述拒霉素对人肺上皮细胞中衰老相关蛋白表达抑制作用;

[0017] 图3为实施例1中所述 β 半乳糖苷酶检测拒霉素对人肺上皮细胞中衰老表型的抑制作用;

[0018] 图4为实施例1中所述拒霉素对小鼠慢性阻塞性肺病模型的肺功能恢复作用;

[0019] 图5为实施例1中所述拒霉素对小鼠慢性阻塞性肺病模型中衰老相关蛋白的抑制作用;

[0020] 图6为实施例1中所述拒霉素对小鼠慢性阻塞性肺病的体内病理抑制作用。

具体实施方式

[0021] 应该指出,以下详细说明都是示例性的,旨在对本发明提供进一步的说明。除非另有指明,本发明使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0022] 本发明提供了拒霉素在制备抗慢性阻塞性肺病的药物中的应用。

[0023] 在一些实施例中,拒霉素抑制衰老相关标志物P21进而促进p-Rb、Cyclin E的蛋白表达。

[0024] 本发明提供了拒霉素在制备抑制肺衰老的药物中的应用。

[0025] 在一些实施例中,所述肺衰老由吸烟引起。

[0026] 在一些实施例中,所述肺衰老包括:人肺上皮细胞衰老。

[0027] 在一些实施例中,所述人肺上皮细胞衰老由D-半乳糖或/和烟草导致。

[0028] 本发明提供了一种抗慢性阻塞性肺病的药物,活性成分包括:拒霉素。

[0029] 在一些实施例中,所述药物的剂型为药剂学上可接受的任意一种剂型。

[0030] 在一些实施例中,所述药物还包括药剂学上可接受的药用辅料。

[0031] 在一些实施例中,所述药用辅料为载体、稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、乳化剂、助溶剂、增溶剂、渗透压调节剂、表面活性剂、包衣材料、着色剂、pH调节剂、抗氧化剂、抑菌剂、缓冲剂中的任意一种或至少两种的组合。

[0032] 下面结合具体的实施例,对本发明做进一步的详细说明,应该指出,所述具体实施例是对本发明的解释而不是限定。

[0033] 实施例1

[0034] 1、拒霉素对肺上皮细胞衰老的抑制作用

[0035] 首先通过加入D-半乳糖或5%烟草提取物对人肺上皮细胞进行衰老损伤造模,随

后将浓度为0.2微摩尔拒霉素加入细胞培养液中,通过Western Blot实验对衰老相关蛋白P21、p-Rb及Cyclin E进行检测。结果显示拒霉素能够通过抑制衰老相关标志物P21进而促进p-Rb、Cyclin E的蛋白表达,从而达到抗肺衰老的作用。如图2所示。同时通过β半乳糖苷酶试剂盒检测肺上皮细胞的衰老状况,发现拒霉素具有良好的抗肺衰老活性。如图3所示。

[0036] 2、拒霉素对由吸烟导致的慢性阻塞性肺病的抑制;

[0037] 将balb/c小鼠随机分为五组:阴性对照组,模型组,拒霉素高(5mg/kg)、中(2.5mg/kg)、低(1.25mg/kg)表达组。模型组及拒霉素高中低剂量组给与5根香烟烟雾量刺激,两周后高中低剂量组分别给与相应计量拒霉素,其余各组给与等量PBS。阴性对照组不暴露烟雾。18周后处死并收取肺部组织进行检测。

[0038] 结果如附图4至图6所示,在体内模型中,拒霉素能够显著的抑制由吸烟引起的慢性阻塞性肺病。从图4至图6中可以看出,相比敲低模型组,拒霉素处理后的小鼠具有更好的肺功能,同时肺衰老相关蛋白也相应降低,通过免疫组化及HE染色发现肺部肺泡塌缩及支气管壁变厚的症状也得以缓解。针对这一结果,发明人认为拒霉素对于慢性阻塞性肺病有良好的治疗及缓解效果。

[0039] 最后应该说明的是,以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分进行等同替换。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

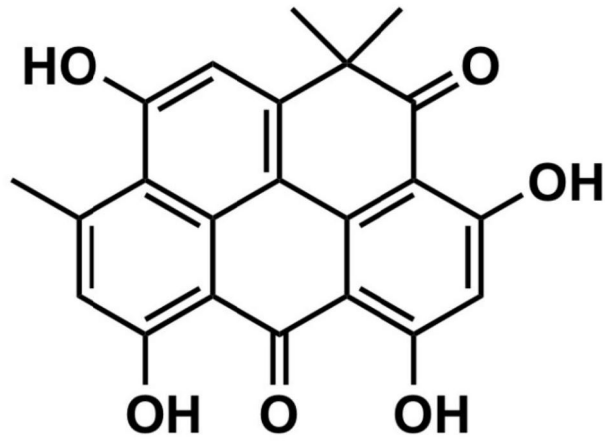


图1

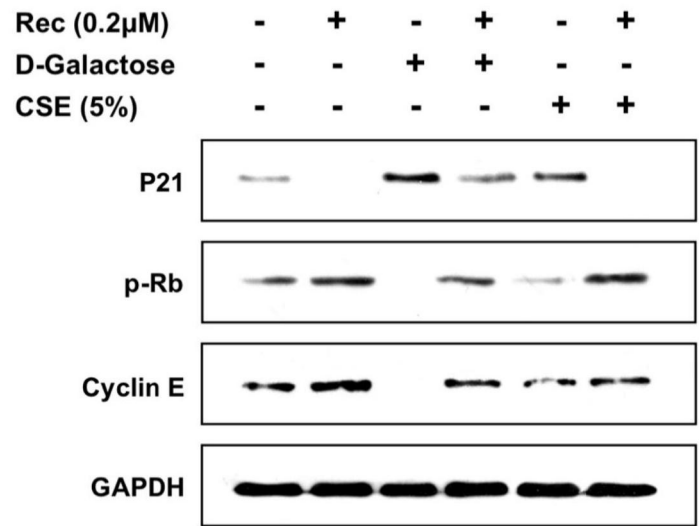


图2

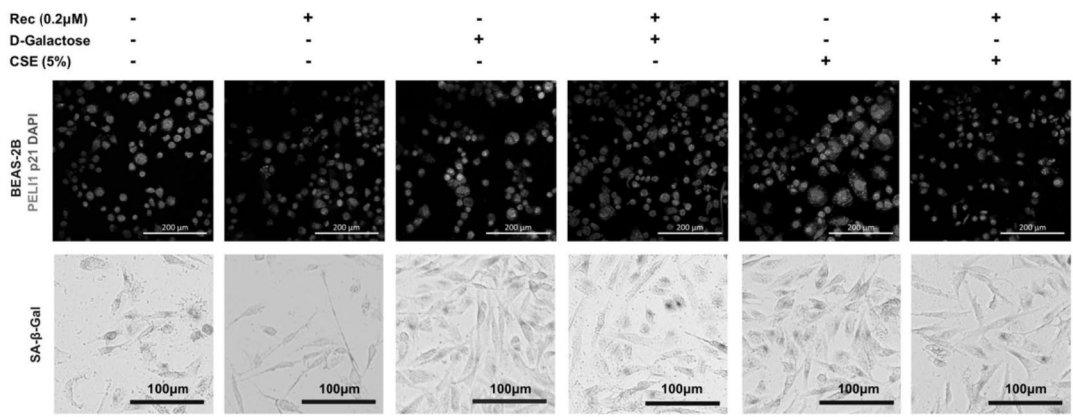


图3

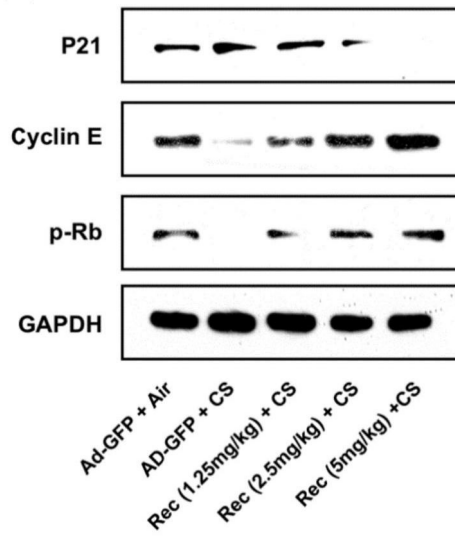


图4

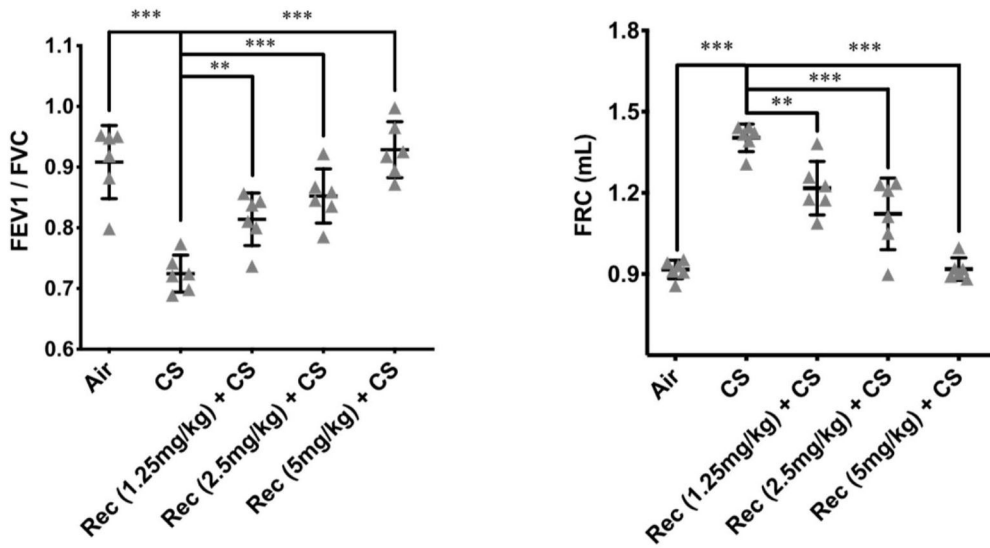


图5

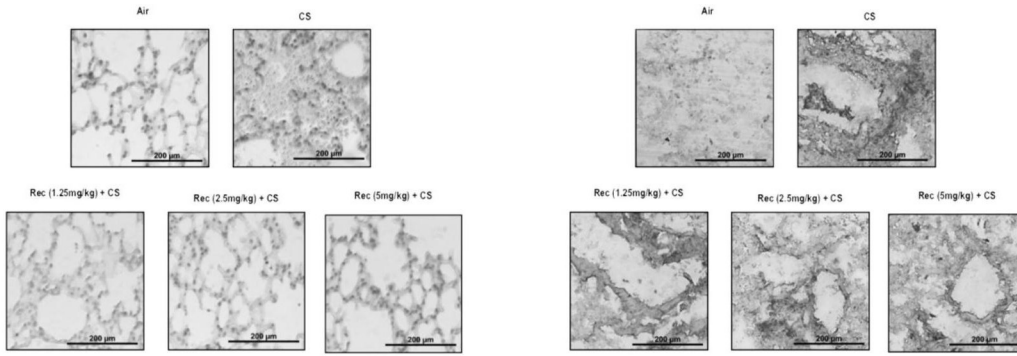


图6