(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 4 月 7 日 (07.04.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/068076 A1

(51) 国际专利分类号:
C12N 1/20 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 35/747 (2015.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/136274

(22) 国际申请日: 2020 年 12 月 14 日 (14.12.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011063657.4 2020年9月30日 (30.09.2020) CN

(71) 申请人: 浙江大学(ZHEJIANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。

(72) 发明人: 陈智 (CHEN, Zhi); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。 周琦惠 (ZHOU, Qihui); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。 朱海红 (ZHU, Haihong); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。 连雯雯 (LIAN, Wenwen); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。

(74) 代理人: 杭州中成专利事务所有限公司 (HANGZHOU ZHONGCHENG PATENT AGENCY CO., LTD.); 中国浙江省杭州市西湖区天目山路46号宁波大厦1301室（联系人: 朱莹莹）, Zhejiang 310007 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) **Title:** USE OF LACTOBACILLUS REUTERI IN PREPARING DRUG TREATING ACUTE LIVER FAILURE

(54) 发明名称: 罗伊氏乳杆菌在制备治疗急性肝衰竭药物中的用途

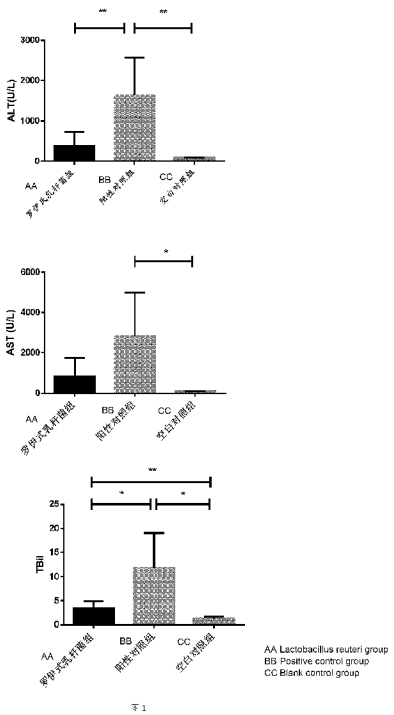


图 1

(57) **Abstract:** The present invention relates to a use of Lactobacillus reuteri in preparing a drug for treating acute liver failure. An inventor of the present application performed in-depth research with the aim of mitigating hepatic and intestinal inflammation, with objects of research being divided into a blank control group, a positive control group, and a Lactobacillus reuteri-supplemented group. Results were found showing that for the Lactobacillus reuteri-supplemented group, a liver transaminase level, inflammatory cytokines IL-17, and intrahepatic inflammatory cells were lowered. Namely, prophylactic daily supplementation of Lactobacillus reuteri may mitigate hepatic and intestinal inflammation during acute liver failure. Given this context, the hope is to mitigate hepatic and intestinal inflammation by means of prophylactic supplementation of Lactobacillus reuteri in healthy people.

(57) **摘要**: 本发明涉及罗伊氏乳杆菌在制备治疗急性肝衰竭药物中的用途。本申请发明人以减轻肝脏和肠道炎症为目的进行了深入研究，对研究对象分为空白对照组，阳性对照组和补充罗伊氏乳杆菌组。结果发现补充罗伊氏乳杆菌组，肝脏转氨酶水平、炎症因子IL－17以及肝内炎症细胞降低。即预防性每日补充罗伊氏乳杆菌可以在发生急性肝衰竭时，使肝脏和肠道炎症减轻。在这样的背景下，期望通过在健康人群中预防性地补充罗伊氏乳杆菌，减轻肝脏和肠道炎症。

WO 2022/068076 A1

[见续页]

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

罗伊氏乳杆菌在制备治疗急性肝衰竭药物中的用途

技术领域

本发明涉及罗伊氏乳杆菌在制备治疗急性肝衰竭药物中的用途。

背景技术

急性肝功能衰竭（acute hepatic failure．AHF）是指在原来无肝脏基础性疾病而短时间内发生大量肝细胞坏死及严重肝功能损害，并引起肝性脑病的一组严重临床综合征。其临床特点是以往无慢性肝病史，骤然起病，迅速出现黄疸、肝功能衰竭、出血和神经精神症状等。短期内可合并多器官功能障碍综合征。本病病死率高，属于危重病症之一，目前无特效治疗方法。

目前的治疗方法包括：

1.病因治疗

针对病毒性肝炎所致的急性肝功能衰竭可以采用抗病毒疗法。对于药物性肝功能衰竭，应首先停用可能导致肝损害的药物；对乙酰氨基酚中毒所致者可给予 N-乙酰半胱氨酸静脉滴注及活性炭口服治疗。

2.免疫调节治疗

使用免疫调节剂能够减少炎症反应、调节机体免疫功能、减少感染等并发症。常用药物有胸腺肽类、免疫球蛋白、糖皮质激素等。

3.促肝细胞生长和改善肝脏微循环

为减少肝细胞坏死，促进肝细胞再生，可酌情使用肝细胞生长因子和前列素 E2；改善肝脏微循环可酌情使用 N-乙酰半胱氨酸和还原型谷胱甘肽治疗。

4.防治并发症

（1）肝性脑病去除诱因，限制蛋白质的摄入，清除肠道内的积食、积血或其他含氮物质。

（2）脑水肿和肺水肿限制液体输入量和速度，补充白蛋白和血浆，酌情使用脱水剂和利尿药。

（3）急性肾功能衰竭预防和消除诱发肾功能衰竭的因素，如不适当的抽取腹水、利尿、使用肾毒性药物，监测并维持足够的有效血容量。

5.人工肝治疗

人工肝是指通过体外的机械、物理、化学或生物装置，清除各种有害物质，补充必需物质，改善内环境，暂时替代衰竭肝脏部分功能的治疗方法。目前常用的有血浆置换、血液灌注、血液滤过等。

6.肝移植

原位肝移植是目前治疗肝功能衰竭最有明确效果的方法。

在炎症性肠病中，肠道表皮尤其是固有层免疫细胞相互作用失调是其首发因素，肠道菌群紊乱促进因素之一。罗伊氏乳杆菌作为一种益生菌成分，通过与肠道免疫细胞发生关联而降低肠道通透性，减轻肠道炎症，修复受损表皮，促进炎症性肠病恢复。在急性肝衰竭患者中，易同时并发全身器官衰竭。目前尚不清楚预防性补充罗伊氏乳杆菌是否能改善肝衰竭患者受损肠道屏障及肝脏炎症，以及通过何种方式改善；另外，急性肝衰竭除了人工肝以及对症治疗外，尚缺乏全面的微生态辅佐治疗方案。

发明内容

本申请提供了罗伊氏乳杆菌的新用途。

罗伊氏乳杆菌在制备治疗急性肝衰竭药物中的用途。

罗伊氏乳杆菌在制备肝脏炎症减轻药物中的用途。

罗伊氏乳杆菌在制备肠道炎症减轻药物中的用途。

罗伊氏乳杆菌在制备降低血清中 IL-17 水平的药物中的用途。

本申请发明人以减轻肝脏和肠道炎症为目的进行了深入研究，对研究对象分为空白对照组，阳性对照组和补充罗伊氏乳杆菌组。结果发现补充罗伊氏乳杆菌组，肝脏转氨酶水平、炎症因子 IL-17 以及肝内炎症细胞降低。即预防性每日补充罗伊氏乳杆菌可以在发生急性肝衰竭时，使肝脏和肠道炎症减轻。在这样的背景下，期望通过在健康人群中预防性地补充罗伊氏乳杆菌，减轻肝脏和肠道炎症。

附图说明

图 1 为空白对照组，阳性对照组和补充罗伊氏乳杆菌组血清转氨酶和总胆红素指标 (**，P＜0.01；*，P＜0.05)。谷丙转氨酶、谷草转氨酶以及总胆红素在阳性对照组和补充罗伊氏乳杆菌组较空白对照组均升高，但补充罗伊氏乳杆菌组比阳性对照组低。说明补充罗伊氏乳杆菌能缓解肝脏炎症。

图 2 为空白对照组，阳性对照组和补充罗伊氏乳杆菌组肠道组织 HE 和紧密连接蛋白的免疫组化图。肠道组织病理在阳性对照组最严重，补充罗伊氏乳杆菌组较阳性对照组减轻。而细胞间紧密连接蛋白含量也是在阳性对照组最少，而补充罗伊氏乳杆菌组含量较阳性对照

组增高。

图 3 为空白对照组，阳性对照组和补充罗伊氏乳杆菌组肠道紧密连接蛋白的 western blot 图。细胞间紧密连接蛋白含量在阳性对照组最少，而补充罗伊氏乳杆菌组含量较阳性对照组增高。

图 4 为空白对照组，阳性对照组和补充罗伊氏乳杆菌组肠道通透性 LPS 结合蛋白 LBP 水平 (**，P＜0.01)。LBP 水平在阳性对照组比补充罗伊氏乳杆菌组升高，说明后者能降低肠道通透性。

图 5 为空白对照组，阳性对照组和补充罗伊氏乳杆菌组血清 IL-17 水平 (**，P＜0.01；*，P＜0.05)。血清中 IL-17 水平在阳性对照组中最高，而补充罗伊氏乳杆菌组较阳性对照组降低，说明后者肝脏炎症减轻。

具体实施方式

1.实验分组及处理情况：

大鼠分组：共分 3 组，分别为补充罗伊氏乳杆菌组（即予罗伊氏乳杆菌，并予半乳糖胺造模），阳性对照组（即予等量 PBS，并予半乳糖胺造模），空白对照组（即不予益生菌，也不予半乳糖胺造模）。

罗伊氏乳杆菌灌胃：将罗伊氏乳杆菌溶于无菌 PBS 溶液，以 1*10E9 CFU/ml/只/天 灌胃。模型组连续灌胃 14 天。同时予对照组 14 天 PBS 溶液。

诱导肝衰竭：禁食 12 小时后，分别予对照组和模型组半乳糖胺 1.1g/kg 体重腹腔注射诱导肝衰竭。

2.罗伊氏乳杆菌对半乳糖胺诱导急性肝衰竭大鼠肝脏炎症的改善作用

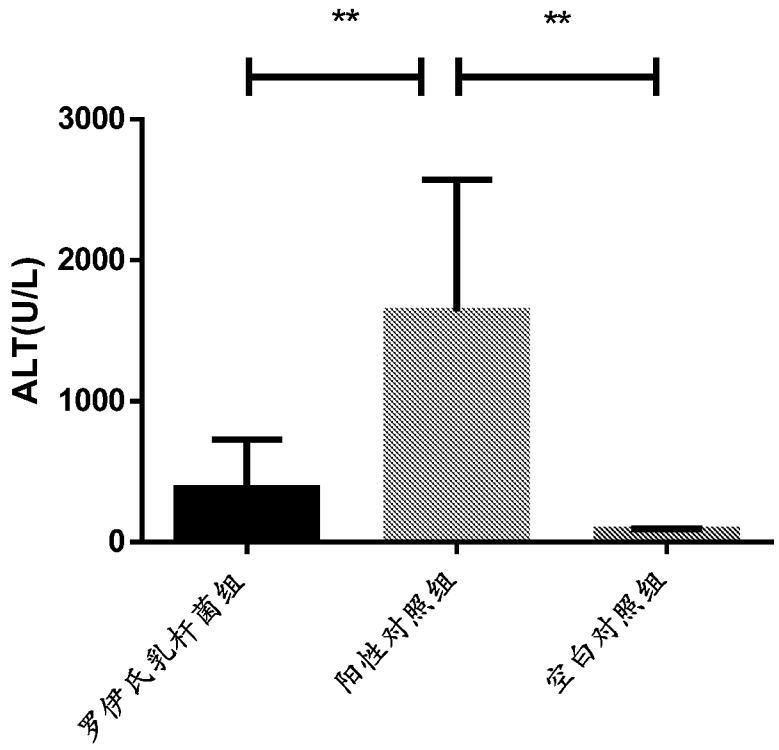
诱导肝衰竭 24 小时后，取下腔静脉血检测血清 ALT、AST、TBil 等水平；取新鲜肝脏组织，进行 HE 染色。发现转氨酶和总胆红素在补充罗伊氏乳杆菌组较阳性对照组降低，说明补充罗伊氏乳杆菌能减轻肝脏炎症。

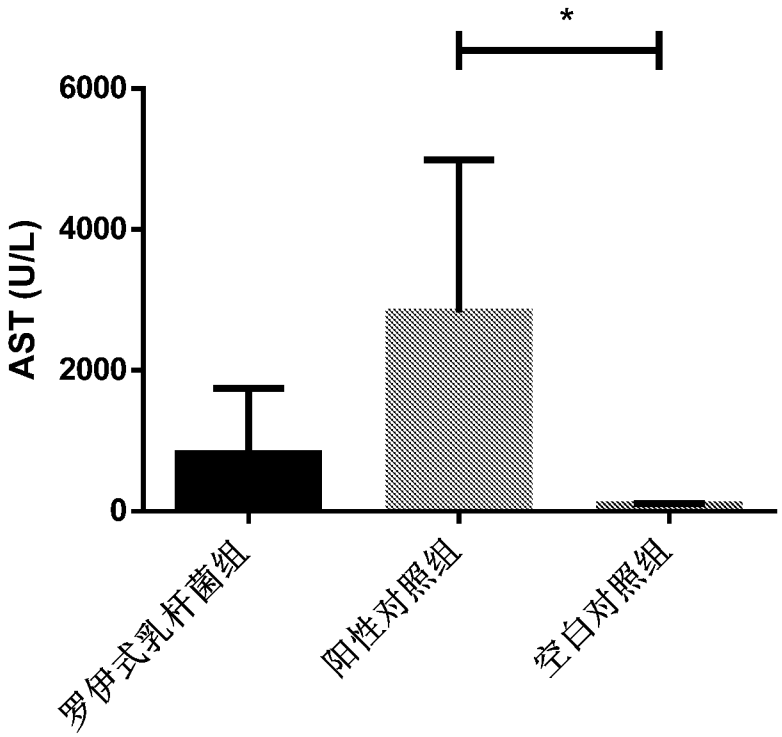
3.罗伊氏乳杆菌对半乳糖胺诱导急性肝衰竭大鼠肠道屏障功能、肠道炎症的改善

在诱导肝衰竭后 24 小时，取新鲜小肠组织。检测小肠组织紧密连接蛋白如 ZO-1、occludin 的 mRNA 表达和蛋白质水平；检测血清中 LPS/LBP、IL-17 水平。发现小肠组织的 HE 染色结果提示，补充罗伊氏乳杆菌组小肠炎症减轻；紧密连接 ZO-1 的免疫组化和 WB 结果提示，补充罗伊氏乳杆菌组 ZO-1 较阳性对照组表达高，说明补充罗伊氏乳杆菌能改善肝衰竭大鼠小肠紧密连接表达。血清 LBP 结果提示，补充罗伊氏乳杆菌能改善小肠通透性。另外，补充罗伊氏乳杆菌能降低血清中 IL-17 水平，降低炎症水平。

权 利 要 求 书

1. 罗伊氏乳杆菌在制备治疗急性肝衰竭药物中的用途。
2. 罗伊氏乳杆菌在制备肝脏炎症减轻药物中的用途。
3. 罗伊氏乳杆菌在制备肠道炎症减轻药物中的用途。
4. 罗伊氏乳杆菌在制备降低血清中 IL-17 水平的药物中的用途。


**
**
3000
2000
1000
0
ALT(U/L)
罗伊氏乳杆菌组
阳性对照组
空白对照组


*
6000
4000
2000
0
AST (U/L)
罗伊式乳杆菌组
阳性对照组
空白对照组

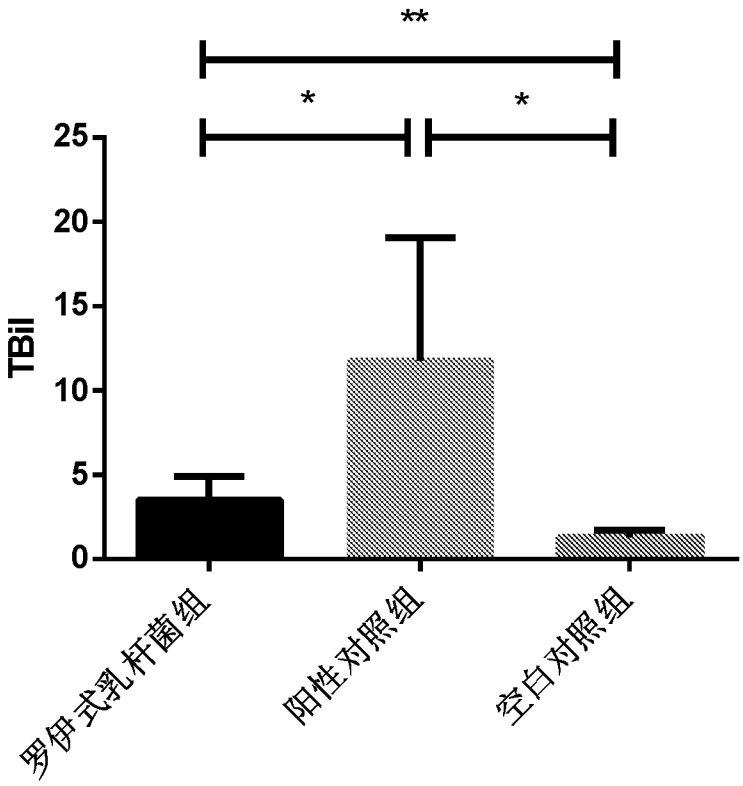

**
*
*
25
20
15
10
5
0
TBil
罗伊式乳杆菌组
阳性对照组
空白对照组

图 1

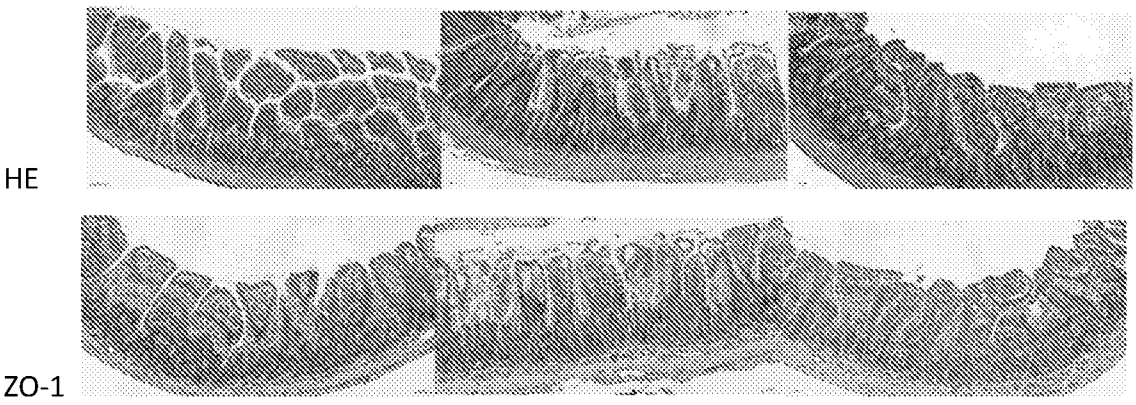

HE
ZO-1
罗伊氏乳杆菌组
阳性对照组
空白对照组

图 2

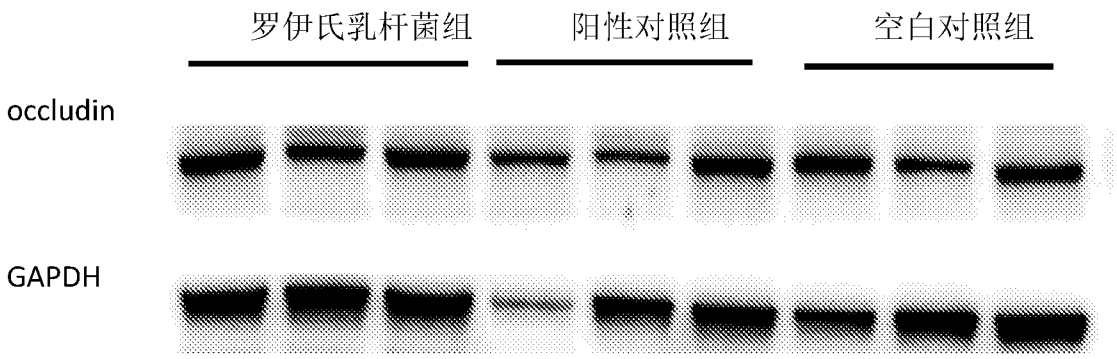

罗伊氏乳杆菌组
阳性对照组
空白对照组
occludin
GAPDH

图 3

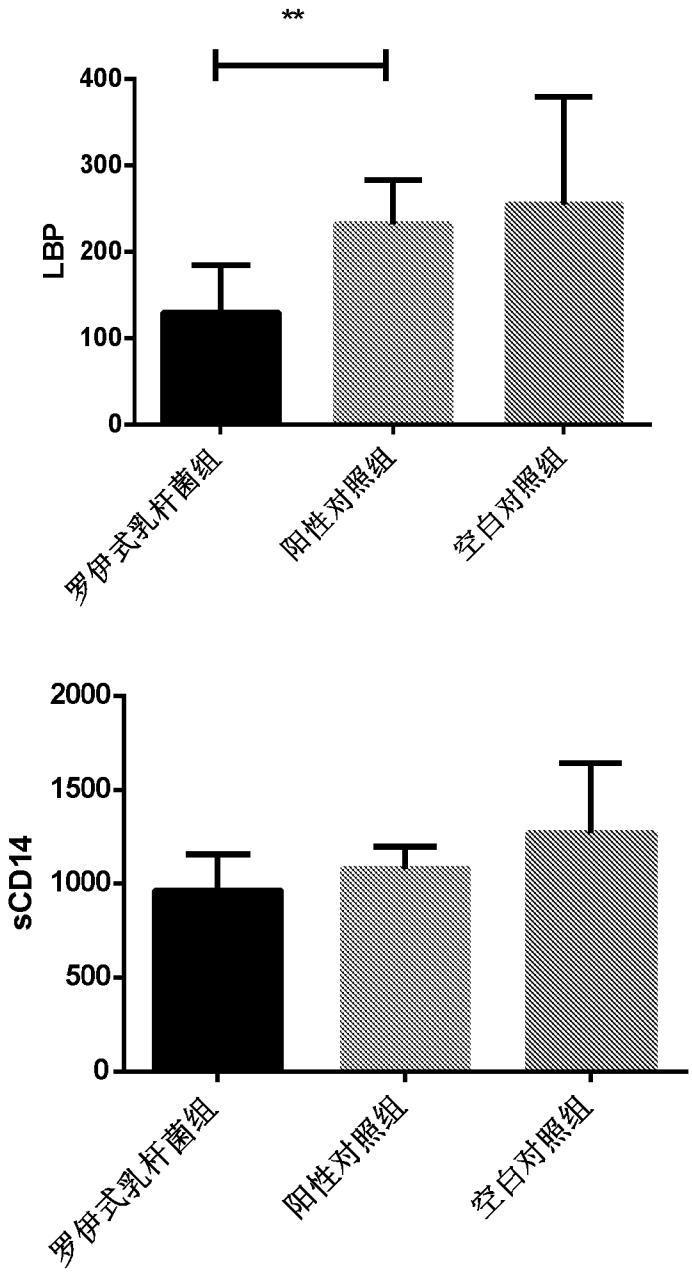

**
LBP
400
300
200
100
0
罗伊式乳杆菌组
阳性对照组
空白对照组
sCD14
2000
1500
1000
500
0
罗伊式乳杆菌组
阳性对照组
空白对照组

图 4

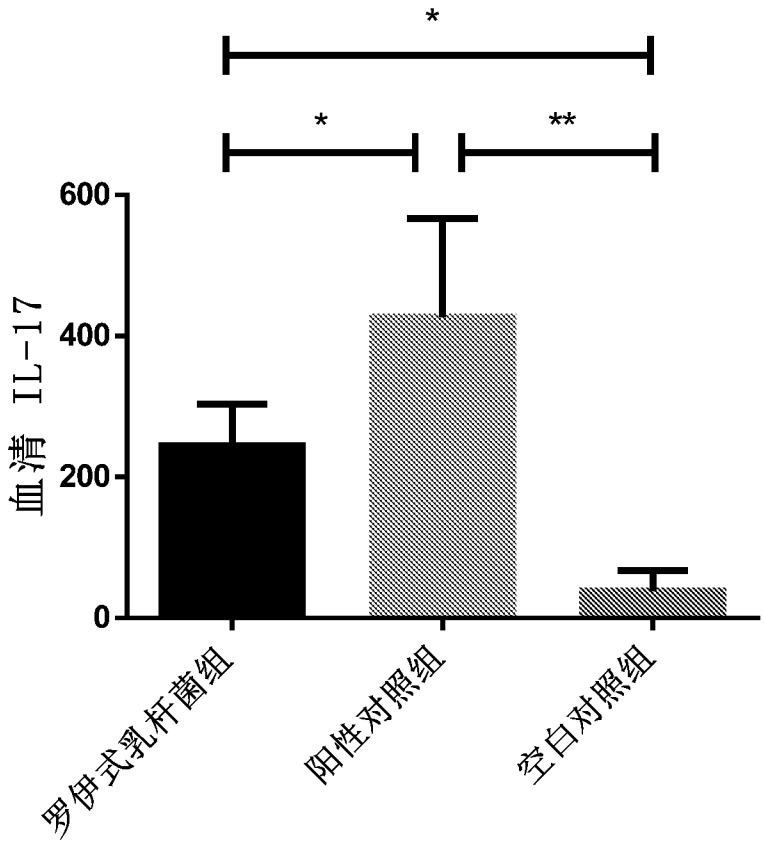


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/136274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 1/20(2006.01)i; A61K 35/747(2015.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N1; A61K35; A61P1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNTXT; CNKI; 万方; 百度学术; EPTXT; USTXT; VEN; WOTXT; PubMed; Web of knowledge: 浙江大学, 陈智, 周琦惠, 朱海红, 连雯雯, 罗伊氏乳杆菌, 路氏乳杆菌, 肝, 炎症, 肠, 半乳糖胺, D-半乳糖胺, 衰竭, 损伤, 脂多糖, 白介素17, 白介素-17, 血清, liver, gut?, hepatic, lactobacillus, reuteri, LPS, injury, failure, AHF, IL 17, IL-17, IL17, serum, inflamma+ .

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	Jiang Huiyong et al. "Lactobacillus reuteri DSM 17938 alleviates D-galactosamine-induced liver failure in rats" *Biomedicine & Pharmacotherapy,* Vol. 133, 14 November 2020 (2020-11-14), p. 1, left column, paragraph 1 to p. 10, right column, paragraph 5	1-4
X	Cui Yanjun et al. "Lactobacillus reuteri ZJ617 Culture Supernatant Attenuates Acute Liver Injury Induced in Mice by Lipopolysaccharide" *The Journal of Nutrition,* Vol. vol. 149, No. 11, 01 June 2019 (2019-06-01), ISSN: 1541-6100, page 2049 right-hand column paragraph 5 to page 2051 left-hand column last paragraph, figure 1- figure 7	1-3
X	Wang Tingting et al. "Probiotics Lactobacillus reuteri Abrogates Immune Checkpoint Blockade-Associated Colitis by Inhibiting Group 3 Innate Lymphoid Cells" *Frontiers in Immunology,* Vol. 10, 04 June 2019 (2019-06-04), page 10, left-hand column, paragraph 4, figure 6, supplementary figures S10A-C	3-4

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 May 2021	**25 June 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Juarez Guillermo E. et al. "Lactobacillus reuteri CRL1101 beneficially modulate lipopolysaccharide-mediated inflammatory response in a mouse model of endotoxic shock" *Journal of Functional Foods,* Vol. 5, No. 4, 31 August 2013 (2013-08-31), p. 1761, left-hand column, paragraph 1 to p. 1771, left-hand column, paragraph 2	1-2
X	Hsu Tsai-Ching et al. "Lactobacillus paracasei GMNL-32, Lactobacillus reuteri GMNL-89 and L. reuteri GMNL-263 ameliorate hepatic injuries in lupus-prone mice" *British Journal of Nutrition,* Vol. 117, 15 May 2017 (2017-05-15), p. 1066, left-hand column, paragraph 1 to p. 1073, left-hand column, paragraph 3	1-2
X	焦婷 等 (JIAO, Ting et al.). "罗伊氏乳杆菌CCFM8631 缓解小鼠非酒精性脂肪性肝病与其对肠道菌群及短链脂肪酸的调节显著相关 (Significant correlation between relieving of non-alcoholic fatty liver disease and regulation on gut microbiota and short-chain fatty acids in mice by Lactobacillus reuteri CCFM8631)" *食品与发酵工业 (Food and Fermentation Industries),* Vol. 46, No. 10, 25 May 2020 (2020-05-25), ISSN: 0253-990X, p. 36, left column, paragraph 1 to p. 42, right column, paragraph 3	2-3
X	庞洁 等 (PANG, Jie et al.). "罗伊氏乳杆菌的益生功能 (Beneficial Effects of Lactobacillus reuteri to Human and Animals)" *中国生物工程杂志 (China Biotechnology),* Vol. 11, No. 5, 31 December 2011 (2011-12-31), p. 131, left-hand column, paragraph 1 to p. 135, left-hand column, paragraph 5	3
X	CN 201798926 U (GENMONT BIOTECH INC.) 20 April 2011 (2011-04-20) description, page 2, paragraph 12 to page 3, paragraph 25	1
X	CN 102481322 A (MICROPHARMA LTD.) 30 May 2012 (2012-05-30) claims 10, 49, 67	2, 4
X	CN 104160276 A (non-official translation: LIFE EARTH GODDESS CO., LTD.)19 November 2014 (2014-11-19) description, embodiment 5	3
X	CN 107669706 A (NINGBO LYUKANG REHABILITATION TECHNOLOGY CO., LTD.) 09 February 2018 (2018-02-09) description, embodiment 3	4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/136274

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 201798926 U	20 April 2011	None	
CN 102481322 A	30 May 2012	WO 2010124387 A1	04 November 2010
		AU 2010242498 A1	22 December 2011
		JP 2015127338 A	09 July 2015
		PL 2419114 T5	30 September 2019
		CA 2796929 C	10 March 2020
		EP 2419114 A4	31 July 2013
		PL 2419114 T3	30 September 2016
		HR P20160598 T4	28 June 2019
		ES 2578081 T5	16 October 2019
		CA 2796929 A1	04 November 2010
		EP 3067056 A1	14 September 2016
		DK 2419114 T4	27 May 2019
		DK 2419114 T3	25 July 2016
		ES 2578081 T3	20 July 2016
		EP 2419114 B1	20 April 2016
		HR P20160598 T1	29 July 2016
		US 2011217368 A1	08 September 2011
		EP 2419114 B2	27 February 2019
		JP 6100526 B2	22 March 2017
		RU 2011148944 A	10 June 2013
		JP 2012525338 A	22 October 2012
		US 10660857 B2	26 May 2020
		KR 20120015335 A	21 February 2012
		EP 2419114 A1	22 February 2012
		RU 2571211 C2	20 December 2015
		BR PI1009920 A2	15 March 2016
CN 104160276 A	19 November 2014	UA 115864 C2	10 January 2018
		KR 20180123737 A	19 November 2018
		JP 2014520559 A	25 August 2014
		JP 6211516 B2	11 October 2017
		WO 2013011137 A8	20 June 2013
		CN 109554435 A	02 April 2019
		AU 2012285657 B2	16 February 2017
		US 2018264055 A1	20 September 2018
		US 10898529 B2	26 January 2021
		GE P201706730 B	11 September 2017
		US 2013149291 A1	13 June 2013
		IL 229959 A	31 January 2018
		PT 2734845 T	26 November 2018
		MX 2014000844 A	13 May 2014
		EP 2734845 A1	28 May 2014
		HR P20181599 T1	30 November 2018
		CA 2842379 C	05 March 2019
		LT 2734845 T	12 November 2018
		KR 20140047717 A	22 April 2014
		US 10004770 B2	26 June 2018
		ZA 201400142 B	27 May 2015
		WO 2013011137 A1	24 January 2013
		RS 57957 B1	31 January 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/136274

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CA 2842379 A1	24 January 2013
		SI 2734845 T1	31 December 2018
		RU 2628536 C2	18 August 2017
		RU 2014106509 A	27 August 2015
		CN 104160276 B	23 February 2018
		DK 2734845 T3	03 December 2018
		CL 2014000128 A1	04 July 2014
		TR 201816432 T4	21 November 2018
		NZ 619605 A	30 October 2015
		US 2017020936 A1	26 January 2017
		ES 2694567 T3	21 December 2018
		AU 2012285657 A1	30 January 2014
		KR 102039289 B1	14 November 2019
		EP 2734845 B1	29 August 2018
		US 2013022586 A1	24 January 2013
		PL 2734845 T3	28 February 2019
		BR 112014001221 A2	21 February 2017
		HK 1203615 A1	18 December 2015
		MX 358347 B	15 August 2018
CN 107669706 A	09 February 2018	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/136274

A. 主题的分类

C12N 1/20(2006.01)i; A61K 35/747(2015.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C12N1; A61K35; A61P1

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNABS;CNTXT;CNKI;万方;百度学术;EPTXT;USTXT;VEN;WOTXT;PubMed;Web of knowledge: 浙江大学,陈智,周琦惠,朱海红,连雯雯,罗伊氏乳杆菌,路氏乳杆菌,肝,炎症,肠,半乳糖胺,D-半乳糖胺,衰竭,损伤,脂多糖,白介素17,白介素-17,血清,liver,gut?,hepatic,lactobacillus,reuteri,LPS,injury,failure,AHF,IL 17,IL-17,IL17,serum,inflamma+。

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	Jiang Huiyong 等. "Lactobacillus reuteri DSM 17938 alleviates D-galactosamine-induced liver failure in rats" Biomedicine & Pharmacotherapy, 第133卷，2020年 11月 14日 (2020-11-14)，第1页左栏第1段至第10页右栏第5段	1-4
X	Cui Yanjun 等. "Lactobacillus reuteri ZJ617 Culture Supernatant Attenuates Acute Liver Injury Induced in Mice by Lipopolysaccharide" The Journal of Nutrition, 第149卷，第11期，2019年 6月 1日 (2019-06-01)，ISSN：1541-6100，第2049页右栏第5段至第2051页左栏最后1段，图1-图7	1-3
X	Wang Tingting 等. "Probiotics Lactobacillus reuteri Abrogates Immune Checkpoint Blockade-Associated Colitis by Inhibiting Group 3 Innate Lymphoid Cells" Frontiers in Immunology, 第10卷，2019年 6月 4日 (2019-06-04)，第10页左栏第4段，图6，补充图S10A-C	3-4

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年 5月 23日	2021年 6月 25日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 于淼 电话号码 86-(20)-28957144

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	Juarez Guillermo E. 等. "Lactobacillus reuteri CRL1101 beneficially modulate lipopolysaccharide-mediated inflammatory response in a mouse model of endo-toxic shock" Journal of Functional Foods, 第5卷，第4期，2013年 8月 31日 (2013-08-31)， 第1761页左栏第1段至第1771页左栏第2段	1-2
X	Hsu Tsai-Ching 等. "Lactobacillus paracasei GMNL-32, Lactobacillus reuteri GMNL-89 and L. reuteri GMNL-263 ameliorate hepatic injuries in lupus-prone mice" British Journal of Nutrition, 第117卷，2017年 5月 15日 (2017-05-15)， 第1066页左栏第1段至第1073页左栏第3段	1-2
X	焦婷 等. "罗伊氏乳杆菌CCFM8631 缓解小鼠非酒精性脂肪性肝病与其对肠道菌群及短链脂肪酸的调节显著相关" 食品与发酵工业, 第46卷，第10期，2020年 5月 25日 (2020-05-25)， ISSN：0253-990X, 第36页左栏第1段至第42页右栏第3段	2-3
X	庞洁 等. "罗伊氏乳杆菌的益生功能" 中国生物工程杂志, 第11卷，第5期，2011年 12月 31日 (2011-12-31)， 第131页左栏第1段至第135页左栏第5段	3
X	CN 201798926 U (景岳生物科技股份有限公司) 2011年 4月 20日 (2011-04-20) 说明书第2页第12段至第3页第25段	1
X	CN 102481322 A (微制药有限公司) 2012年 5月 30日 (2012-05-30) 权利要求10、49、67	2、4
X	CN 104160276 A (生命大地女神有限公司) 2014年 11月 19日 (2014-11-19) 说明书实施例5	3
X	CN 107669706 A (宁波绿康康复科技有限公司) 2018年 2月 9日 (2018-02-09) 说明书实施例3	4

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/136274

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	201798926	U	2011年 4月 20日	无			
CN	102481322	A	2012年 5月 30日	WO	2010124387	A1	2010年 11月 4日
				AU	2010242498	A1	2011年 12月 22日
				JP	2015127338	A	2015年 7月 9日
				PL	2419114	T5	2019年 9月 30日
				CA	2796929	C	2020年 3月 10日
				EP	2419114	A4	2013年 7月 31日
				PL	2419114	T3	2016年 9月 30日
				HR	P20160598	T4	2019年 6月 28日
				ES	2578081	T5	2019年 10月 16日
				CA	2796929	A1	2010年 11月 4日
				EP	3067056	A1	2016年 9月 14日
				DK	2419114	T4	2019年 5月 27日
				DK	2419114	T3	2016年 7月 25日
				ES	2578081	T3	2016年 7月 20日
				EP	2419114	B1	2016年 4月 20日
				HR	P20160598	T1	2016年 7月 29日
				US	2011217368	A1	2011年 9月 8日
				EP	2419114	B2	2019年 2月 27日
				JP	6100526	B2	2017年 3月 22日
				RU	2011148944	A	2013年 6月 10日
				JP	2012525338	A	2012年 10月 22日
				US	10660857	B2	2020年 5月 26日
				KR	20120015335	A	2012年 2月 21日
				EP	2419114	A1	2012年 2月 22日
				RU	2571211	C2	2015年 12月 20日
				BR	PI1009920	A2	2016年 3月 15日
CN	104160276	A	2014年 11月 19日	UA	115864	C2	2018年 1月 10日
				KR	20180123737	A	2018年 11月 19日
				JP	2014520559	A	2014年 8月 25日
				JP	6211516	B2	2017年 10月 11日
				WO	2013011137	A8	2013年 6月 20日
				CN	109554435	A	2019年 4月 2日
				AU	2012285657	B2	2017年 2月 16日
				US	2018264055	A1	2018年 9月 20日
				US	10898529	B2	2021年 1月 26日
				GE	P201706730	B	2017年 9月 11日
				US	2013149291	A1	2013年 6月 13日
				IL	229959	A	2018年 1月 31日
				PT	2734845	T	2018年 11月 26日
				MX	2014000844	A	2014年 5月 13日
				EP	2734845	A1	2014年 5月 28日
				HR	P20181599	T1	2018年 11月 30日
				CA	2842379	C	2019年 3月 5日
				LT	2734845	T	2018年 11月 12日
				KR	20140047717	A	2014年 4月 22日
				US	10004770	B2	2018年 6月 26日
				ZA	201400142	B	2015年 5月 27日
				WO	2013011137	A1	2013年 1月 24日
				RS	57957	B1	2019年 1月 31日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/136274

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		CA	2842379	A1	2013年 1月 24日
		SI	2734845	T1	2018年 12月 31日
		RU	2628536	C2	2017年 8月 18日
		RU	2014106509	A	2015年 8月 27日
		CN	104160276	B	2018年 2月 23日
		DK	2734845	T3	2018年 12月 3日
		CL	2014000128	A1	2014年 7月 4日
		TR	201816432	T4	2018年 11月 21日
		NZ	619605	A	2015年 10月 30日
		US	2017020936	A1	2017年 1月 26日
		ES	2694567	T3	2018年 12月 21日
		AU	2012285657	A1	2014年 1月 30日
		KR	102039289	B1	2019年 11月 14日
		EP	2734845	B1	2018年 8月 29日
		US	2013022586	A1	2013年 1月 24日
		PL	2734845	T3	2019年 2月 28日
		BR	112014001221	A2	2017年 2月 21日
		HK	1203615	A1	2015年 12月 18日
		MX	358347	B	2018年 8月 15日
CN 107669706 A	2018年 2月 9日	无			