



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102164614 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 26

(21) 申请号 200980135629. 4

A61P 11/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 09. 11

审查员 黄琦

(30) 优先权数据

08016142. 5 2008. 09. 12 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 03. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/006619 2009. 09. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/028845 EN 2010. 03. 18

(73) 专利权人 柏林夏洛蒂医科大学

地址 德国柏林

(72) 发明人 T. 瓦尔特 W. 库布勒

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李波 刘健

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006. 01)

A61K 38/08 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页

序列表4页 附图3页

(54) 发明名称

Ang-(1-7) 受体激动剂在急性肺损伤中的用途

(57) 摘要

本发明涉及用于预防和 / 或治疗急性肺损伤, 优选急性呼吸窘迫综合征的肽或非肽血管紧张素-(1-7) (Ang-(1-7)) 受体激动剂, 优选 Mas 受体激动剂。

1. Ang-(1-7) 受体激动剂在制备用于预防和 / 或治疗受试者中的急性肺损伤的药物中的用途, 其中所述受体激动剂是由 SEQ ID NO :1 的氨基酸序列组成的肽。
2. 权利要求 1 的用途, 其中所述急性肺损伤是急性呼吸窘迫综合征。
3. 权利要求 1-2 的任一项的用途, 其中所述急性肺损伤与肺的或肺外的肺损伤相关。
4. 权利要求 3 的用途, 其中所述肺的肺损伤选自吸入性损伤、误吸性损伤、中毒性肺水肿、肺感染。
5. 权利要求 3 的用途, 其中所述肺的肺损伤选自肺炎、肺挫伤和栓塞。
6. 权利要求 3 的用途, 其中所述肺外的肺损伤与选自下组的病症相关 : 脓毒症、多发性损伤、休克、烧伤、急性胰腺炎、药物中毒、酗酒、慢性肺疾病、大量输血、弥散性血管内凝血、红斑和自身免疫性肺疾病。
7. 权利要求 1-6 的任一项的用途, 其中所述受试者是哺乳动物。
8. 权利要求 7 的用途, 其中所述哺乳动物为人。
9. 权利要求 8 的用途, 其中所述人为成人。
10. 包含权利要求 1-9 的任一项中所限定的 Ang-(1-7) 受体激动剂的药物组合物在制备用于预防和 / 或治疗受试者中的急性肺损伤的药物中的用途。

Ang-(1-7) 受体激动剂在急性肺损伤中的用途

[0001] 本发明涉及用于预防和 / 或治疗急性肺损伤, 优选急性呼吸窘迫综合征的肽或非肽血管紧张素 -(1-7) (Ang-(1-7)) 受体激动剂, 优选 Mas 受体激动剂。

[0002] 发明背景

[0003] 急性肺损伤 (ALI) 及其最严重的形式, 即急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的年龄调整后的发病率是 86.2/100.000 人-年, 总体死亡率是约 43%, 其仍然是重症监护中的主要死亡原因 (1, 2)。该疾病的病理学标志包括弥散性肺泡 - 毛细血管损伤和与强炎症反应相关的肺通透性增加 (3, 4)。这些改变是特征在于急性发作、严重低氧血症和蛋白性肺水肿的临床表现的基础。尽管多个大型多中心临床试验已经用于探测多种治疗策略 (包括使用糖皮质激素、酮康唑、lisofylline、前列地尔、吸入 NO 或补充的表面活性剂 (5-7)) 的潜能, 迄今为止还没有治疗性药理学干预能够改进 ALI/ARDS 的临床结局。迄今为止, 通过实施与以前使用的高潮气量相比, 采用低潮气量的最小介入性通气策略, 实现了 ARDS 患者存活的唯一明显改进 (8)。

[0004] 在一项最近的实验研究中, Imai 和合作者能够证明, 通过切除一个氨基酸而将 Ang II 转化为 Ang-(1-7) 的血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 保护小鼠免受酸吸入或脓毒症诱导的严重急性肺损伤 (9)。作者将该发现归因于以下事实: ACE2 将降低 Ang II 浓度, 并因此减少 Ang II 型 1 受体 (AT1) 的激活。该概念触发了一系列研究, 所述研究证明了 AT1 受体阻断剂或 ACE 抑制剂用于治疗多种形式的实验性急性肺损伤的有效性 (10-13)。

[0005] 但是, 重要的是, ACE2 切割 Ang II 的产物, 即 Ang-(1-7), 不是血管紧张素途径的惰性废物, 而是可以施加活性生物功能。Ang-(1-7) 结合于 G 蛋白偶联的受体 Mas (14), 其似乎是 AT1a 受体的生理学拮抗剂 (15), 并且可能是其它受体的生理学拮抗剂。因此, Ang-(1-7) 与其受体的结合可能关键地导致以前证明的、血管紧张素途径中的干预对于 ALI/ARDS 病理的有益效果。

[0006] 专利 US 6,235,766 提到了 Ang-(1-7) 受体的非肽激动剂, 并且具体公开了 1-(对-噻吩基苄基)咪唑对 Ang-(1-7) 受体具有显著作用, 并且模拟效应物激素 Ang-(1-7) 的生物活性。

[0007] 国际专利申请 WO 2006/128266 在控制生殖系统功能的上下文中提到了 Mas 受体与 Ang-(1-7) 或其类似物之间的相互作用。

[0008] 国际专利申请 WO 2007/000036 提到了将肽或非肽 Mas 受体激动剂和拮抗剂用作凋亡活性调节剂。

[0009] 国际专利申请 WO 2007/121546 提到了肽或非肽 Mas 受体激动剂在调节与代谢综合征或其并发症的临床表现相关的代谢活性中的用途。

[0010] 我们推断 Ang-(1-7) 或相关激动剂可以代表用于治疗 ALI/ARDS 的新的和有前途的策略。因此, 本发明的目的是提供用于 ALI/ARDS 的基础病理 - 生理事件中的药理学干预的手段和方法。

[0011] 发明概述

[0012] 通过用于预防和 / 或治疗受试者中的急性肺损伤的 Ang-(1-7) 受体激动剂解决了

本发明的目的。

[0013] 通过采用 Ang-(1-7) 受体激动剂预防和 / 或治疗受试者中的急性肺损伤的方法解决了本发明的目的。

[0014] 通过 Ang-(1-7) 受体激动剂在制备用于预防 / 或治疗受试者中的急性肺损伤的药物组合物中的用途进一步解决了本发明的目的。

[0015] 通过预防 / 或治疗急性肺损伤的方法进一步解决了本发明的目的,所述方法是通过给受试者施用 Ang-(1-7) 受体激动剂。

[0016] 在一个实施方案中,Ang-(1-7) 受体激动剂是 Mas 受体激动剂。

[0017] 在一个实施方案中, Ang-(1-7) 受体激动剂与 Mas 受体或与 Mas 受体相关的受体相互作用。

[0018] 在一个实施方案中, Ang-(1-7) 受体激动剂刺激与 Mas 受体物理相互作用的受体。

[0019] 在一个实施方案中, Ang-(1-7) 受体激动剂刺激与 Mas 受体共有药理学相似性的受体。

[0020] 在一个实施方案中, Ang-(1-7) 受体激动剂是与 Ang-(1-7) 肽共有结构相似性的 Ang II 代谢物。

[0021] 在一个实施方案中, 受体激动剂是肽或非肽激动剂。

[0022] 在一个实施方案中, 肽激动剂是外源性或内源性 Ang-(1-7) 肽或是其衍生物或类似物,所述 Ang-(1-7) 肽包含根据 SEQ ID NO: 1 的氨基酸序列 Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷。

[0023] 在一个实施方案中, 肽激动剂是 Ang-(1-7) 肽的衍生物或类似物,所述衍生物或类似物包含氨基酸交换、缺失或插入。优选地,所述衍生物或类似物具有保守的或更佳的激动特性。

[0024] 在一个实施方案中, 肽激动剂是 Ang-(1-7) 肽的衍生物或类似物,所述衍生物或类似物包含根据 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列 Asp¹-Arg²-Val³-Ser⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷、根据 SEQ ID NO: 3 的氨基酸序列 Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Cys⁷ 或根据 SEQ ID NO: 4 的氨基酸序列 Asp¹-Arg²-Val³-Ser⁴-Ile⁵-His⁶-Cys⁷。

[0025] 在一个实施方案中, 肽激动剂是包含根据 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 4 的氨基酸序列的肽。

[0026] 在一个实施方案中, 肽激动剂是外源性或内源性 NorLeu3-Ang-(1-7) 肽或是其衍生物或类似物,所述 NorLeu3-Ang-(1-7) 肽包含根据 SEQ ID NO: 5 的氨基酸序列 Asp¹-Arg²-NorLeu³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷。

[0027] 在一个实施方案中, 肽激动剂是外源性或内源性 Ang IV 肽或是其衍生物或类似物,所述 Ang IV 肽包含根据 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列 Val¹-Tyr²-Ile³-His⁴-Pro⁵-Phe⁶。

[0028] 在一个实施方案中, 肽激动剂是外源性或内源性 Ang III 肽或是其衍生物或类似物,所述 Ang III 肽包含根据 SEQ ID NO: 7 的氨基酸序列 Arg¹-Val²-Tyr³-Ile⁴-His⁵-Pro⁶-Phe⁷。

[0029] 在一个实施方案中, 非肽激动剂选自 1-(对-噻吩基苄基)咪唑化合物,优选是 Ave 0991 (即,5-甲酰-4-甲氧基-2-苯基-1-[[4-[2-(乙基氨基羰基亚磺酰氨基)-5-异

丁基-3-噻吩基]苯基]甲基]-咪唑)。

[0030] 在一个实施方案中,急性肺损伤是急性呼吸窘迫综合征。

[0031] 在一个实施方案中,急性呼吸肺损伤与肺的(直接)或肺外的(间接)肺损伤相关。

[0032] 在一个实施方案中,肺的肺损伤选自吸入性损伤(inhalation trauma)、误吸性损伤(aspiration trauma)、中毒性肺水肿、肺感染,优选肺炎、肺挫伤和栓塞。

[0033] 在一个实施方案中,肺外的肺损伤与选自下组的病症相关:脓毒症、全身炎症反应综合征(SIRS)、多发性损伤(polytrauma)、休克、烧伤、急性胰腺炎、药物中毒、酗酒、慢性肺疾病、大量输血、弥散性血管内凝血、红斑和自身免疫性肺疾病。

[0034] 在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选人,最优选成人。

[0035] 通过用于预防和/或治疗受试者中的急性肺损伤的药物组合物进一步解决了本发明的目的,所述组合物包含 Ang-(1-7) 受体激动剂。

[0036] 通过使用包含 Ang-(1-7) 受体激动剂的药物组合物来预防和/或治疗受试者中的急性肺损伤的方法进一步解决了本发明的目的。

[0037] 在药物组合物的一个实施方案中,Ang-(1-7) 受体激动剂是 Mas 受体激动剂。

[0038] 在药物组合物的一个实施方案中,受体激动剂是肽或非肽激动剂。

[0039] 在药物组合物的一个实施方案中,肽激动剂是包含根据 SEQ ID NO: 1 的氨基酸序列的 Ang-(1-7) 肽或是其衍生物或类似物。

[0040] 在药物组合物的一个实施方案中,肽激动剂是包含根据 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 4 的氨基酸序列的肽。

[0041] 在药物组合物的一个实施方案中,肽激动剂是包含根据 SEQ ID NO: 5 的氨基酸序列的肽或是其衍生物或类似物。

[0042] 在药物组合物的一个实施方案中,肽激动剂是包含根据 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列的 Ang IV 肽或是其衍生物或类似物。

[0043] 在药物组合物的一个实施方案中,肽激动剂是包含根据 SEQ ID NO: 7 的氨基酸序列的 Ang III 肽或是其衍生物或类似物。

[0044] 在药物组合物的一个实施方案中,非肽激动剂选自 1-(对-噻吩基苄基)咪唑化合物,优选是 Ave 0991 (即,5-甲酰-4-甲氧基-2-苄基-1-[[4-[2-(乙基氨基羰基亚磺酰氨基)-5-异丁基-3-噻吩基]苯基]甲基]-咪唑)。

[0045] 在药物组合物的一个实施方案中,急性肺损伤是急性呼吸窘迫综合征。

[0046] 在药物组合物的一个实施方案中,急性肺损伤与肺的(直接)或肺外的(间接)肺损伤相关。

[0047] 在药物组合物的一个实施方案中,肺的肺损伤选自吸入性损伤、误吸性损伤、中毒性肺水肿、肺感染,优选肺炎、肺挫伤和栓塞。

[0048] 在药物组合物的一个实施方案中,肺外的肺损伤与选自下组的病症相关:脓毒症、多发性损伤、休克、烧伤、急性胰腺炎、药物中毒、酗酒、慢性肺疾病、大量输血、弥散性血管内凝血、红斑和自身免疫性肺疾病。

[0049] 在药物组合物的一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选人,最优选成人。

[0050] 在一个实施方案中,药物组合物配制用于肠胃外或肠施用,优选用于通过吸入、输注或注射的途径肠胃外施用。也考虑配制用于口服、肌内、静脉内、皮下、局部、经皮、直肠、

阴道、肺、鼻内、颊内或舌下施用的药物组合物。

[0051] 在一个实施方案中,药物组合物配制为片剂、丸剂、胶囊、颗粒、糖浆、喷雾、气溶胶、脂质体组合物、软膏、栓剂、植入物、药膏或缓释制剂。

[0052] 在一个实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种药理学惰性的和药学可接受的赋形剂,如聚合物载体、崩解剂、润滑剂、溶剂或溶胀剂。

[0053] 术语“受体激动剂”是指能够激活受体,即引起受体应答的试剂。术语“Ang-(1-7)受体激动剂”是指能够激活也被 Ang-(1-7) 激活的受体的试剂。术语“Mas 受体激动剂”是指能够激活 G 蛋白偶联的 Mas 受体的试剂。作为足够的受体应答,启动了受体下游的直接或间接(由于与 Mas 物理相互作用的受体)G 蛋白介导的信号传递级联,导致例如花生四烯酸释放、PGI₂ 形成、NO 形成和 / 或 cGMP 产生。

[0054] 由于 Ang-(1-7) 信号传递被 A779 ([D-Ala⁷-Ang-(1-7); Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-D-Ala⁷, SEQ ID NO: 8) 和 / 或 D-Pro⁷-Ang-(1-7) (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-D-Pro⁷, SEQ ID NO: 9 阻断, Ang-(1-7) 激动剂的进一步的特征是其效果被 A779 和 / 或 D-Pro⁷-Ang-(1-7) 抑制。也考虑其它的非竞争性或竞争性抑制剂。

[0055] 术语“肽激动剂”是指包含一个或多个肽键的化合物。该术语包含由纯肽结构组成的化合物,即,由两个或更多个氨基酸组成的肽,以及包含肽和非肽结构的化合物。

[0056] 术语“非肽激动剂”是指不包含肽键的化合物。优选地,所述化合物具有低分子量,即,是小分子。

[0057] 术语“衍生物”表示这样的化合物:由于结构修饰,例如,由于一个原子或一组原子或功能性基团被另一个原子或另一组原子或功能基团取代而与另一化合物不同。

[0058] 术语“类似物”表示在结构或功能上与另一化合物相似的化合物。

[0059] 术语“外源性 Ang-(1-7)”表示在要治疗的受试者的身体外产生并且外源性应用的 Ang-(1-7)。但这并不排除在例如不治疗的转基因动物中产生该 Ang-(1-7)。通常考虑的是通过生物合成或常规实验室合成,例如,固相合成来产生 Ang-(1-7)。

[0060] 术语“内源性 Ang-(1-7)”表示该 Ang-(1-7) 是由要治疗的受试者的身体内源性产生。Ang-(1-7) 的(增加的)内源性产生可以是刺激其从 Ang II 产生的结果,所述刺激例如通过药理学激活 ACE2、通过阻断 AT1a 受体或通过抑制 APA 将 Ang II 降解为 Ang III。类似地,内源性 Ang-(1-7) 产生可以通过刺激其通过 NEP 从 Ang I 产生而增加。(增加的)内源性产生也可以是基因治疗干预的结果,所述干预例如通过超量表达 ACE2 或直接产生 Ang-(1-7) 或其前体之一的构建体。内源性产生的 Ang-(1-7) 的浓度增加也可以由 Ang-(1-7) 的降解减少导致,所述减少例如是通过药理学抑制将 Ang-(1-7) 降解为 Ang-(1-5) 的 ACE。

[0061] 重组或超量表达的 ACE2 将直接增加 Ang-(1-7) 的浓度,这是通过刺激其从 Ang II 的转化。ACE 抑制剂将减少 Ang-(1-7) 降解为 Ang-(1-5),而 AT1a 受体阻断剂将通过提高 ACE2 底物利用度来提高 Ang-(1-7) 水平。

[0062] 进一步考虑包含 Ang-(1-7) 肽序列或化学结构的分子,例如肽或蛋白。

[0063] “急性肺损伤”(ALI) 和“急性呼吸窘迫综合征”(ARDS) 是最通常由脓毒症、肺炎、创伤和 / 或吸入导致的肺的炎症病症。炎症可以局部限于肺,或肺的炎症可以是全身炎症过程的一部分。ALI 和 ARDS 的特征在于不存在左房压升高的情况下的低氧血症和胸部 X- 光片上的弥散性浸润。ALI 和 ARDS 的区别仅仅在于低氧血症的程度,其中 ALI 定义为动脉氧

分压与吸入氧分压的比值 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300, ARDS 定义为 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ < 200 (16)。诊断是通过临床表现、ABGs (动脉血气分析) 和成像研究。治疗是采用肺保护性、低潮气量机械通气、支持疗法和基础病因的治疗。

[0064] 发明详述

[0065] 图1显示了 Ang-(1-7) 和非肽 Ang-(1-7) 受体激动剂 AVE0991 对油酸诱导的急性肺损伤中肺 MPO 活性 (图 1(A))、湿重与干重比 (图 1(B))、平均动脉压 (图 1(C)) 和肺血管阻力 (图 1(D)) 的作用。所有数据都是来自每组 n=6 只动物的平均值 $\pm$ SEM; * 与对照相比 $p < 0.05$; # 与 OA 相比 $p < 0.05$ 。

实施例

[0066] 动物: 在体重 (bw) 为 330-360 g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld, Germany) 中进行实验。根据管理和使用实验室动物的指导 (Institute of Laboratory Animal Resources, 1996 年第 7 版) 使动物接受管理。该研究得到地区动物管理和使用委员会的批准。

[0067] 手术准备和血液动力学监测: 按照以前的描述 (17), 通过腹膜内注射美托咪定 (0.5 mg/kg bw, Domitor[®], Dr. E. Graeb AG, Basel, Switzerland)、芬太尼 (0.05 mg/kg bw, JanssenCilag, Neuss, Germany) 和咪达唑仑 (5 mg/kg bw, Dormicum[®], Roche, Basel, Switzerland) 麻醉大鼠。气管切开后, 在气管中插管, 并且以 80 次呼吸 / 分钟, 用 6 ml/kg bw 的潮气量建立通气 (高级动物呼吸机 (Advanced Animal Respirator), TSE Systems GmbH, Bad Homburg, Germany)。按照以前的描述 (18), 将导管 (内径 0.58 mm; Sims Portex Ltd., Hythe, United Kingdom) 引入左颈动脉和右颈内静脉, 用于监测动脉血压 (AP)、流体置换 (fluid replacement) 和药物送递。将超声流动探针 (flowprobe) (Transonic[®], Transonic Systems Inc., Ithaca, NY) 置于冠状动脉分支远端的升主动脉周围, 用于连续监测心输出量 (CO)。在正中胸廓切开后, 通过右心室将导管引入肺动脉, 用于测量肺动脉压 (PAP)。通过软件包 DasyLab 32 (DasyLab, Moenchengladbach, Germany) 连续记录 AP、PAP 和 CO。假设恒定左房压是 2 mmHg, 肺血管阻力 (PVR) 计算为流动中的动静脉压差。

[0068] 实验组和方案: 将大鼠随机分为 4 组, 每组 6 只动物: 第 1 组中的动物 (对照) 没有接受任何药理学干预。在第 2 组 (OA) 中, 在无任何治疗的情况下通过在 30 分钟的时间中静脉内输注 0.2 mg/kg 油酸 (Sigma, Munich, Germany) 而诱导 ALI。在第 3 组 (OA+Ang-(1-7)) 中, 如第 II 组中那样诱导 ALI, 并且在 ALI 诱导后立即开始以每分钟 5 pmol/kg 输注 Ang-(1-7)。在第 4 组 (OA+AVE0991) 中, 如第 II 组中那样诱导 ALI, 并且在 ALI 诱导后立即开始以每分钟 500 pmol/kg 输注 AVE0991。在另外两组 (每组 n=6) 中, 仅仅测量了髓过氧化物酶 (MPO) 活性, 其中在 ALI 诱导后立即开始输注单独的 (第 5 组) 或与 Ang-(1-7) 组合的 (每分钟 5 pmol/kg; 第 6 组) Ang-(1-7) 受体阻断剂 A779 (每分钟 10 pmol/kg)。

[0069] 手术准备和至少 15 分钟的血液动力学稳定后, 记录基线血液动力学, 并且分析动脉血气 (RapidLab 348; Chiron Diagnostics GmbH, Fernwald, Germany)。取出的血液体积由羟乙基淀粉 (6% 羟乙基淀粉 200/0, 6; Fresenius, Bad Homburg, Germany) 替换。基

线记录后立即在 30 分钟的时间中在第 II-VI 组中静脉内输注 0.2 mg/kg 油酸,或在第 I 组中静脉内输注等体积的 0.9% NaCl。在所有组中,以 60 分钟的间隔重复测量,最多到总共 4 小时,此时通过放血处死动物。原位结扎右主支气管后,切除肺,进行处理,用于按照下面的描述测定湿重与干重的比值和髓过氧化物酶(MPO)活性。

[0070] 评估肺水和炎症反应:为了测定肺水含量,通过采用微波干燥技术(18)测量湿重与干重的比值。按照以前的描述(19),通过测量肺匀浆中的MPO活性分析炎症细胞的募集。简言之,通过基于 3,3'-5,5'-四甲基联苯胺(TMB)的光度测定法来确定MPO活性,与合适的标准曲线比较,并且表示为单位/克肺组织(U/g)。

[0071] 统计学分析:所有数据表示为平均值±SEM。通过Kruskal-Wallis检验对数据进行检验,得到组间差异。统计学显著性定为 $P<0.05$ 。

[0072] 结果:通过以下情况表征油酸诱导的ALI:与对照相比在4小时后MPO活性(图1(A))、肺湿重与干重的比值(图1(B))和肺血管阻力(图1(D))增加而全身动脉压降低(图1(C))。如Ang-(1-7)输注消除了OA诱导的肺湿重与干重的比值、MPO活性和肺血管阻力的改变这一事实所证明的,Ang-(1-7)完全阻止了OA诱导的ALI发展。Ang-(1-7)的保护作用明显不是归因于其描述的在全身血管中的血管扩张作用,因为Ang-(1-7)输注减轻了OA输注的大鼠中的全身低血压。非肽Ang-(1-7)受体激动剂AVE0991相似地减轻了OA诱导的ALI。在第4和5组中的另外的MPO分析表明A779对Mas受体的阻断加重了OA诱导的ALI,并且阻断了Ang-(1-7)输注的挽救作用。

[0073] 结论:本发现显示Ang-(1-7)或非肽Ang-(1-7)受体激动剂的输注在油酸诱导的ALI的实验模型中完全防止了肺水肿和炎症。这种保护作用是通过G-蛋白偶联的受体Mas介导的,因为它在A779阻断Mas后丧失。内源形成的Ang-(1-7)作为抗ALI(其在A779阻断Mas后加重)的内在保护机制。

[0074] 参考文献

[0075] 1. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD (2005) Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353:1685-1693

[0076] 2. Zambon M, Vindent J-L (2008) Mortality rates for patients with ALI/ARDS have decreased over time. *Chest*, Epub ahead of print

[0077] 3. Bachofen M, Weibel ER (1982) Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 3:35-56

[0078] 4. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334-1349

[0079] 5. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network (2006) Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1671-1684.

[0080] 6. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2002) Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung

injury and acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 30:1-6.

[0081] 7.The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 283:1995-2002

[0082] 8.The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1301-1308

[0083] 9.Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM (2005) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 436:112-116.

[0084] 10.Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Haitzma JJ, Merkus MP, van Woensel JB, van der Loos CM, Florquin S, Lachmann B, Bos AP (2008) ACE mediates ventilator-induced lung injury in rats via angiotensin II but not bradykinin. Eur Respir J 31:363-371.

[0085] 11.Yao S, Feng D, Wu Q, Li K, Wang L (2008) Losartan attenuates ventilator-induced lung injury. J Surg Res 145:25-32.

[0086] 12.He X, Han B, Mura M, Xia S, Wang S, Ma T, Liu M, Liu Z (2007) Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents oleic acid-induced severe acute lung injury in rats. Shock 28:106-11.

[0087] 13.Jiang JS, Wang LF, Chou HC, Chen CM (2007) Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril attenuates ventilator-induced lung injury in rats. J Appl Physiol 102:2098-2103.

[0088] 14.Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, Heringer-Walther S, Pinheiro SV, Lopes MT, Bader M, Mendes EP, Lemos VS, Campagnole-Santos MJ, Schultheiss HP, Speth R, Walther T (2003) Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. Proc Natl Acad Sci USA 100:8258-8263.

[0089] 15.Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A, Sanchez-Ferrer CF, Heringer-Walther S, Sexton PM, Gembardt F, Kellett E, Martini L, Vanderheyden P, Schultheiss HP, Walther T (2005) G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. Circulation 111:1806-1813.

[0090] 16.Matthay MA (1999) Acute lung injury: conference summary. Chest 116:119S - 126S.

[0091] 17.Tabuchi A, Mertens M, Kuppe H, Pries AR, Kuebler WM (2008) Intravital microscopy of the murine pulmonary microcirculation. J Appl Physiol 104:338-346.

[0092] 18. Hentschel T, Yin N, Riad A, Habbazettl H, Weimann J, Koster A, Tschope C, Kuppe H, Kuebler WM (2007) Inhalation of the phosphodiesterase-3 inhibitor milrinone attenuates pulmonary hypertension in a rat model of congestive heart failure. *Anesthesiology* 106:124-131.

[0093] 19. Kuebler WM, Abels C, Schuerer L, Goetz AE (1996) Measurement of neutrophil content in brain and lung tissue by a modified myeloperoxidase assay. *Int J Microcirc Clin Exp* 16:89-97.

序列表

<110> 柏林夏洛蒂医科大学

<120> ANG-(1-7) 受体激动剂在急性肺损伤中的用途

<130> I31650PCT

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ang-(1-7)

<400> 1

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro

1 5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ang-(1-7) 衍生物

<400> 2

Asp Arg Val Ser Ile His Pro

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ang-(1-7) 衍生物

<400> 3

Asp Arg Val Tyr Ile His Cys

1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ang-(1-7) 衍生物

<400> 4

Asp Arg Val Ser Ile His Cys

1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> / 注释=" 人工序列说明：NorLeu3-Ang-(1-7) 肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3).. (3)

<223> / 替换 = "Nle"

<400> 5

Asp Arg Leu Tyr Ile His Pro

1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ang IV

<400> 6

Val Tyr Ile His Pro Phe

1 5

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ang III

<400> 7

Arg Val Tyr Ile His Pro Phe

1 5

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> / 注释=" 人工序列说明：A779"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> / 替换=" D-Ala"

<400> 8

Asp Arg Val Tyr Ile His Ala

1 5

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> / 注释=" 人工序列说明：D-Pro7-Ang-(1-7)"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> / 替换=" D-Pro"

<400> 9

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro

1 5

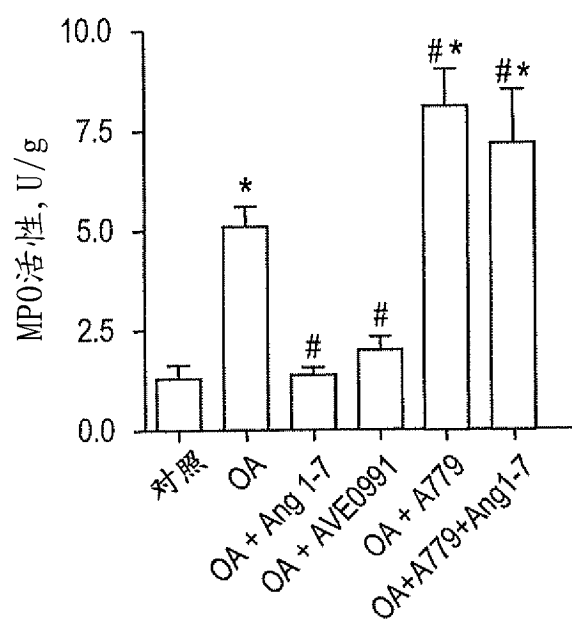


图 1 (A)

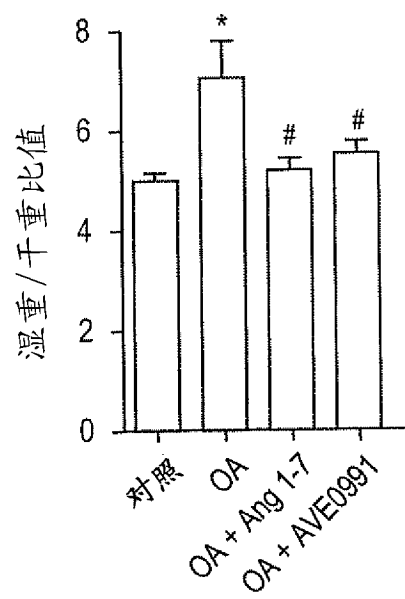


图 1 (B)

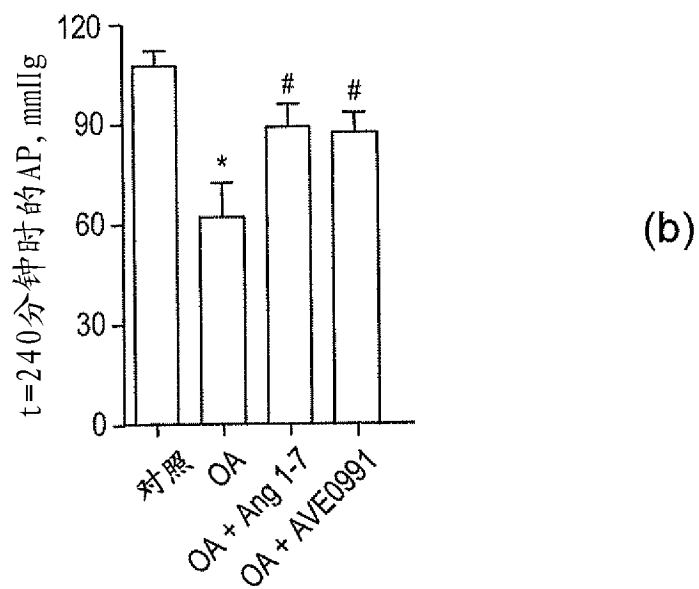
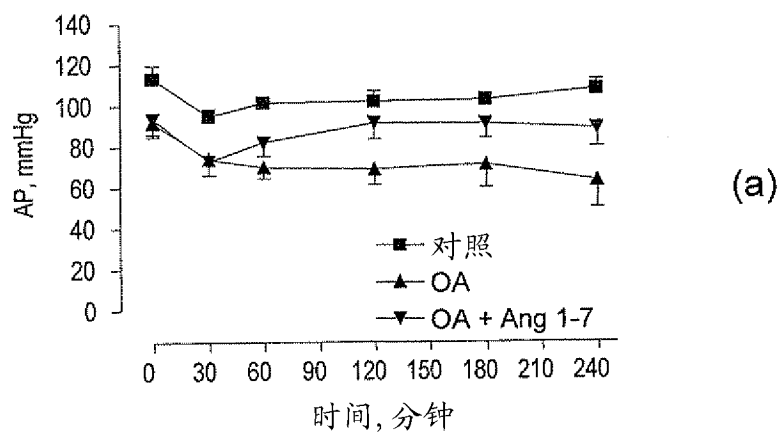


图 1 (C)

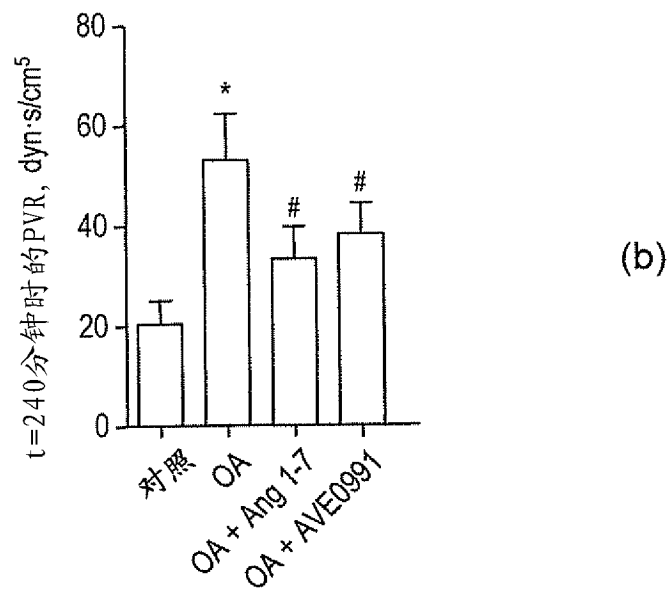
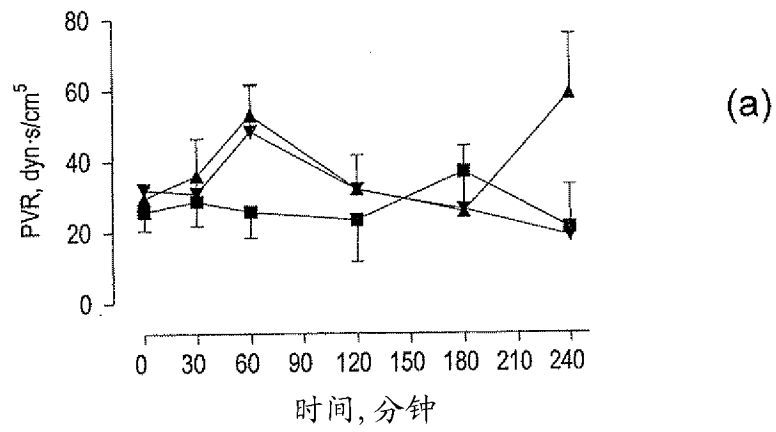


图 1(D)