



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110152000 A

(43)申请公布日 2019.08.23

(21)申请号 201910281848.9

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

(22)申请日 2012.02.24

代理人 黄琳娟

(30)优先权数据

- 12/932,633 2011.03.02 US
- 61/480,788 2011.04.29 US
- 61/514,174 2011.08.02 US
- 61/551,638 2011.10.26 US

(51)Int.Cl.

- A61K 45/06(2006.01)
- A61K 31/44(2006.01)
- A61K 31/7056(2006.01)
- A61K 38/21(2006.01)
- A61K 47/60(2017.01)
- A61P 1/16(2006.01)
- A61P 31/14(2006.01)
- A61P 35/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280021792.X 2012.02.24

(71)申请人 J·深塔格

地址 美国纽约州

申请人 J·M·法耶德

(72)发明人 J·深塔格 J·M·法耶德

权利要求书5页 说明书37页 附图10页

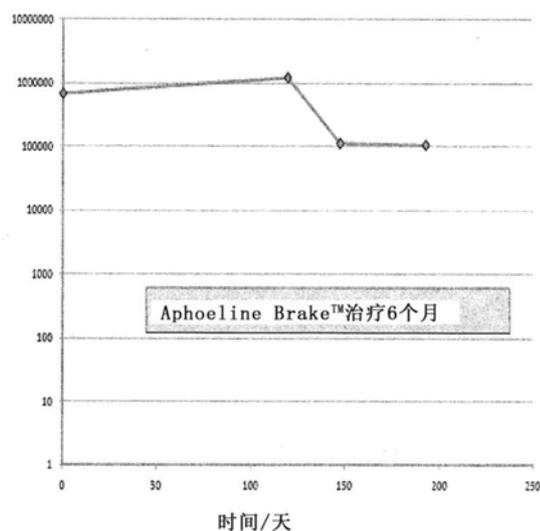
(54)发明名称

用于单独治疗肝脂肪变性或治疗伴有丙型肝炎病毒感染的肝脂肪变性的组合物

(57)摘要

本发明公开了多种药物组合物和治疗方法，用于抑制、消除或预防一系列代谢综合征临床表现，包括2型糖尿病、高脂血症、体重增加、肥胖症、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝和某些导致这些临床表现的慢性炎症症状等。在另外的方面中，本发明涉及多种组合物和方法，其可用于治疗、抑制或降低肝炎病毒感染的可能性，包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染，以及通常与这样的病毒感染有关的继发性疾病状态和/或状况，包括肝脂肪变性(脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌，以及其他疾病状态或状况。

患者M1：丙型肝炎，单独采用Brake™治疗—病毒载量



1. 一种治疗患者肝脂肪变性的方法,包括口服给药一有效量的口服剂量形式的回肠制动组合物,该组合物包括一回肠制动化合物,其中施用给患者的回肠制动化合物至少50%重量释放在患者回肠中。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述物质协同地降低升高的胰岛素抗性、升高的肝脏酶中的一个或多个,其中所述肝脏酶包括ALT、AST和甘油三酯。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述降低与Roux-en-Y胃旁路术(RYGB)的效果类似。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者感染了乙型或丙型肝炎,并且所述回肠制动化合物与抗病毒剂同时给药。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述患者感染了丙型肝炎。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述患者的病毒计数得到有效降低,并且所述患者肝脏中的脂肪性细胞健康得到改善。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述回肠制动化合物的主要有益作用是减少供给肝脏的葡萄糖和降低肝脏中甘油三酯的合成,病毒也会利用葡萄糖和甘油三酯进行复制,由此降低脂肪在肝中的积累程度,从而限制病毒复制以及进一步对肝脏造成伤害。

8. 根据权利要求4-7中任一项所述的方法,其中所述同时给药获得协同效应以降低对脂肪性肝细胞的病毒伤害,以及所述回肠制动激素释放物质的主要有益作用是减少供给肝脏的葡萄糖和降低肝脏中甘油三酯的合成,由此减少变为脂肪性肝细胞的肝细胞数,同时降低病毒感染和伤害的风险。

9. 根据权利要求4-7中任一项所述的方法,其中所述抗病毒剂是利巴韦林、聚乙二醇化干扰素、波西普韦、daclatasvir、asunapavir、INX-189、FV-100、NM283、VX-950(特拉普韦)、SCH50304、TMC435、VX-500、BX-813、SCH503034、R1626、ITMN-191(R7227)、R7128、PF-868554、TT033、CGH-759、GI5005、MK-7009、SIRNA-034、MK-0608、A-837093、GS9190、GS9256、GS9451、GS5885、GS6620、GS9620、GS9669、ACH-1095、ACH-2928、GSK625433、TG4040(MVA-HCV)、A-831、F351、NS5A、NS4B、ANA598、A-689、GNI-104、IDX102、ADX184、ALS-2200、ALS-2158、BI201335、BI207127、BIT-225、BIT-8020、GL59728、GL60667、PSI-938、PSI-7977、PSI-7851、SCY-635、TLR9激动剂、PHX1766、SP-30或它们的混合物。

10. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法,其中所述抗病毒剂为有效量的聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林。

11. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法,其中所述抗病毒剂为聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林,进一步联合波西普韦,剂量为至少800mg,每天三次。

12. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法,其中所述抗病毒剂为聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林,进一步联合特拉普韦,剂量为至少750mg,每天三次。

13. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法,其中所述抗病毒剂是有效量的daclatasvir、asunaprevir或它们的混合物,任选地进一步联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

14. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法,其中所述抗病毒剂是有效量的daclatasvir,单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

15. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的asunaprevir, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

16. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的INX-189, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

17. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的FV-100, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

18. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的GS9190, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

19. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的GS9451, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

20. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的GS9256, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

21. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的GS5885, 单独或联合有效量的聚乙二醇干扰素和/或利巴韦林。

22. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的GS6620, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

23. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的GS9620, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

24. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的GS9669, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

25. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的PSI-938, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

26. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的PSI-7977, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

27. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的SCY-635, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

28. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的BI201335, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

29. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的BI207127, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

30. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的ACH-2928, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

31. 权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的ALS-2200和asunaprevir, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

32. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的ALS-2158, 单独或联合有效量的聚乙二醇干扰素和/或利巴韦林。

33. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的BIT-225, 单独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

34. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述抗病毒剂是有效量的BL-8020, 单

独或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。

35. 根据权利要求4-34中任一项所述的方法,其中所述回肠制动器化合物另外包括一种或多种益生菌,配制用于在丙型肝炎患者的回肠或结肠中释放。

36. 根据权利要求4-34中任一项所述的方法,其中所述口服给药的回肠制动化合物模拟RYGB手术的生物标记物属性,用于有益地治疗感染了丙型肝炎的哺乳动物的肝脂肪变性。

37. 根据权利要求1-36中任一项所述的方法,其中所述回肠制动组合物包括肠溶衣包被的回肠制动化合物,其剂型包括肠溶衣包被的片剂、糖锭、锭剂、可分散粉末或颗粒、在胶囊或小药囊中的微胶囊颗粒、硬或软胶囊和/或固化的乳化脂质。

38. 根据权利要求1-36中任一项所述的方法,其中所述回肠制动组合物激活或重新激活回肠的L-细胞,从而以类似于RYGB手术的方式产生激活的回肠制动的化学和生理特征。

39. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述口服剂型的制造为:1) 使用一材料包被所述回肠制动化合物,该材料具有pH溶解性或能延迟大多数回肠制动化合物在体内释放,直至剂型到达对象回肠的时间延迟性,和2) 将所述回肠制动化合物包裹在一微粒中,形成微粒群,所述微粒在约7.0-7.8的包衣特异性pH值范围内释放该化合物。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述微粒是混合物,其在pH值为7.0、7.3、7.6和/或8.0时释放所述化合物。

41. 根据权利要求1-40任一项所述的方法,其中当剂型到达患者的回肠时,剂型中的大部分回肠制动化合物释放出来,然后所述回肠制动组合物激活或重新激活回肠的L-细胞,从而以类似于RYGB手术的方式产生激活的回肠制动的所有化学和生理特征。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述回肠制动化合物由虫胶、Eudragit[®]Eudragit L、Eudragit S、Eudragit L或S与Eudragit RL、Eudragit L或S与Eudragit RS聚合物或其混合物包被。

43. 根据权利要求41所述的方法,其中回肠制动化合物微粒包括一用一种材料包衣的核心,其中所述包衣厚度控制所述回肠制动化合物从所述微粒中溶解,从而延迟大部分回肠制动化合物的释放,直至微粒到达患者的回肠。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中所述包衣占制剂重量的6%至10%。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述包衣占制剂重量的大约8%。

46. 根据权利要求1-45中任何一项所述的方法,其中所述回肠制动化合物选自由糖、游离脂肪酸、脂质、多肽、氨基酸和消化时产生糖、游离脂肪酸、多肽或氨基酸的组合物和它们的混合物组成的组。

47. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述回肠制动化合物是葡萄糖。

48. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述回肠制动化合物为10-90%重量的葡萄糖和10-90%重量的脂质。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述脂质是坚果油或源自蔬菜的营养油。

50. 根据权利要求48所述的方法,其中所述脂质是橄榄油或棕榈油。

51. 根据权利要求1-50中任一项所述的方法,其中所述患者感染了丙型肝炎病毒,并且其中包含回肠制动化合物的所述口服剂型每日在各餐之间给药一次或两次,该剂量能激活或重新激活对象的回肠制动。

52. 根据权利要求1至51中任一项所述的方法,其中所述回肠制动化合物的施用提供了肝脂肪变性的消除,检测到甘油三酯下降,至少一种选自包括ALT、AST和GGTP的群组的肝脏酶下降,并且 α 甲胎蛋白也下降了。

53. 根据权利要求4-53中的任一项所述的方法,其中所述回肠制动化合物的有益作用是消除了肝脂肪变性,同时减少了丙型肝炎病毒滴度。

54. 根据权利要求53的方法,其中所述方法消除了肝脂肪变性,并进一步抑制或减少了患者出现的纤维化和/或肝硬化的可能性。

55. 根据权利要求53或54所述的方法,其中所述方法抑制或减小了患者肝细胞癌的可能性。

56. 一种药物组合物,包含与有效量的抗病毒剂联合的有效量回肠制动化合物。

57. 根据权利要求56所述的组合物,其中所述回肠制动化合物选自由糖、游离脂肪酸、脂质、多肽、氨基酸和消化时产生糖、游离脂肪酸、多肽或氨基酸的组合物和它们的混合物组成的群组。

58. 根据权利要求57所述的组合物,其中所述回肠制动化合物是葡萄糖。

59. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述葡萄糖用量范围是从约500毫克到约10克。

60. 根据权利要求56-59中任一项所述的组合物,其中所述回肠制动化合物是10-90%重量的葡萄糖和10-90%重量的脂质。

61. 根据权利要求60所述的组合物,其中所述脂质是坚果油或源自蔬菜的营养油。

62. 根据权利要求60所述的组合物,其中所述脂质是橄榄油、棕榈油或椰子油。

63. 根据权利要求60所述的组合物,其中所述抗病毒剂选自以下群组,该群组包括Hepsera (阿德福韦酯)、拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦、恩曲他滨、克来夫定、valtorecitabine、氨多索韦、普拉德福韦、racivir、BAM205、硝唑尼特、UT231-B、Bay41-4109、EHT899、日达仙(胸腺素 α -1) 利巴韦林、聚乙二醇化干扰素、波西普韦、daclatasvir、asunapavir、INX-189、FV-100、NM283、VX-950 (特拉普韦)、SCH50304、TMC435、VX-500、BX-813、SCH503034、R1626、ITMN-191 (R7227)、R7128、PF-868554、TT033、CGH-759、GI5005、MK-7009、SIRNA-034、MK-0608、A-837093、GS9190、GS9256、GS9451、GS5885、GS6620、GS9620、GS9669、ACH-1095、ACH-2928、GSK625433、TG4040 (MVA-HCV)、A-831、F351、NS5A、NS4B、ANA598、A-689、GNI-104、IDX102、ADX184、ALS-2200、ALS-2158、BI201335、BI207127、BIT-225、BIT-8020、GL59728、GL60667、PSI-938、PSI-7977、PSI-7851、SCY-635、TLR9激动剂、PHX1766、SP-30和它们的混合物。

64. 根据权利要求60所述的组合物,其中所述抗病毒剂是利巴韦林、聚乙二醇干扰素、波西普韦、daclatasvir、asunapavir、INX-189、FV-100、NM283、VX-950 (特拉普韦)、SCH50304、TMC435、VX-500、BX-813、SCH503034、R1626、ITMN-191 (R7227)、R7128、PF-868554、TT033、CGH-759、GI5005、MK-7009、SIRNA-034、MK-0608、A-837093、GS9190、GS9256、GS9451、GS5885、GS6620、GS9620、GS9669、ACH-1095、ACH-2928、GSK625433、TG4040 (MVA-HCV)、A-831、F351、NS5A、NS4B、ANA598、A-689、GNI-104、IDX102、ADX184、ALS-2200、ALS-2158、BI201335、BI207127、BIT-225、BIT-8020、GL59728、GL60667、PSI-938、PSI-7977、PSI-7851、SCY-635、TLR9激动剂、PHX1766、SP-30和它们的混合物。

65. 根据权利要求56-64任一项所述的组合物,其进一步与有效量的抗癌剂组合以有效治疗肝细胞癌。

66. 根据权利要求65所述的组合物,其中所述的抗癌剂是多吉美(索拉非尼)、舒尼替尼、贝伐单抗、特罗凯(埃罗替尼)、泰克博(拉帕替尼)和它们的混合物。

67. 一种药物组合物,其包含有效量的回肠制动化合物和有效量的附加的生物活性剂。

68. 根据权利要求67所述的组合物,其中所述生物活性剂是有效治疗肝细胞癌的抗癌剂。

69. 根据权利要求67所述的组合物,其中所述的抗癌剂是多吉美(索拉非尼)、舒尼替尼、贝伐单抗、特罗凯(埃罗替尼)、泰克博(拉帕替尼)和它们的混合物。

70. 根据权利要求67所述的组合物,其中所述生物活性剂是双胍抗高血糖制剂、DPP-IV抑制剂、噻唑烷二酮、PPAR-节约剂、 α 葡糖苷酶抑制剂、葡萄糖激酶活化剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、血管紧张肽II抑制剂、磷酸二酯酶5型抑制剂、抗肥胖药组合物或它们的混合物。

71. 回肠制动化合物或组合物单独使用或与抗HIV剂和/或附加生物活性剂在制备权利要求1-55中任一项所述的用于治疗药物的用途。

用于单独治疗肝脂肪变性或治疗伴有丙型肝炎病毒感染的肝脂肪变性的组合物

[0001] 分案申请

[0002] 本申请为申请号201280021792.X、申请日2012年2月24日、题为“用于单独治疗肝脂肪变性或治疗伴有丙型肝炎病毒感染的肝脂肪变性的组合物、治疗方法和诊断方法”的分案申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及多种药物组合物、治疗方法、诊断方法和计算机可实现系统,用于治疗一系列代谢综合征的临床表现(manifestation)。所述代谢综合征尤其包括导致这些临床表现的2型糖尿病、高脂血症、体重增加、肥胖、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝疾病和某些会导致上述临床表现的慢性炎症症状等。在另外的方面中,本发明涉及多种组合物和方法,其可用于治疗、抑制或降低肝炎病毒感染的可能性,包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染,以及通常与这样的病毒感染有关的继发性疾病状态(state)和/或状况(condition),包括肝脂肪变性(脂肪性肝炎(steatohepatitis))、肝硬化、脂肪肝(fatty liver)和肝细胞癌,以及其他疾病状态或状况。

[0004] 相关申请

[0005] 本申请要求了下列优先权:2011年3月2日提交的美国专利申请,序列号12/932,633,名称为“Compositions and Methods for Inducing Satiety and Treating Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, Prediabetic Symptoms, Insulin Resistance and Related Disease States and Conditions”;2011年4月29日提交的美国临时申请,序列号61/480,788,名称为“Long Term Stimulation of Ileal hormones by an Orally Delivered, Ileal Released Natural Product Aphoeline”;2011年8月2日提交的美国专利申请,序列号61/514,174,名称为“Gut CF0:the ileal hormones.Decreasing insulin resistance, triglycerides, liver enzymes, signaling caloric intake, using caloric reserve, and turning body to health with every meal”和2011年10月26日提交的美国专利申请,序列号61/551,638,名称为“Oral Formulations Mimetic of Roux-en-Y Gastric Bypass Actions on the Ileal Brake; Compositions, Methods of Treatment, Diagnostics and Systems for Treatment of Metabolic Syndrome Manifestations, Including Insulin Resistance, Fatty Liver Disease, Hyperlipidemia and Type 2 Diabetes”,所述的每个申请中公开的内容在此全部引入作为参考。

背景技术

[0006] 世界人口的2-3%,超过1.8亿人感染了丙型肝炎,同时丙型肝炎还是引起慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌的原因(1)。现行的标准护理+是采用聚乙二醇(pegylated)干扰素加利巴韦林(pegIFN/Riba)联合治疗,既昂贵又不能很好地耐受。治疗功效大约为50%。特拉普韦(Telaprevir)和波西普韦(boceprevir)是两种直接作用的抗病毒(DAA)蛋白酶抑制

剂,最近已经在美国被批准用于临床使用(2)。加入的这些新试剂中的任一种都有可能提高丙型肝炎的持续病毒学应答65-75%。然而,向现行的标准护理中添加DAA带来了产生副作用的风险,包括贫血和皮疹,而且不能实现持续病毒学应答,可能会增加累积蛋白酶抑制剂-抗性病毒菌株的风险,这可能会造成以后的治疗中出现超过耐药性的问题。除了抑制病毒,现行的或未来的治疗方法都没有表现出对患者提供任何其他有益效果。具体地说,即使在病毒含量很低时,肝脏也没有被治愈,造成的损坏或者停止在抑制发生时,或者在存在少量残留病毒颗粒时,炎症和纤维化持续缓慢发展。肝脂肪变性是大多数丙型肝炎患者的主要伴随症状,即使在病毒完全被抑制时,也可能持续并继续发展,而现在有必要提出一种特异性的抗病毒治疗方法将肝脂肪变性控制在锁定阶段。

[0007] 总的来说,肝脂肪变性是一种在人群中常见的诊断,发生概率通常为25%(3)。目前尚无针对肝脏脂肪变性的药物治疗法(4),大多数专家仅仅给予生活方式上的忠告。最引起人们关注的是,大约2/3慢性丙型肝炎患者的肝脏活组织检查发现其组织特征是肝脂肪变性。直到近几年,这种普遍才有详细的文献记载,同时有了大的纵向研究记录慢性丙型肝炎或者甚至是乙型肝炎中肝脂肪变性的发展。在2009年,Lok和其同事们检测了参与抗肝硬化的丙肝长期抗病毒治疗研究(Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C))试验的慢性丙型肝炎患者的一系列活组织切片中肝脂肪变性的变化(5)。在该试验中所有1050名患者的基线活检中发现患有晚期纤维化并且记录对pegIFN/Riba没有持续病毒学应答。这些患者中绝大部分(94%)具有基因1型感染。892名患者进行了至少一项随访活组织检查方案,并且3.5年后随机抽取699名患者进行了最后的活检。研究详细记录了肝脏的损伤,其中39%出现硬化,61%具有桥接纤维化;18%、41%、31%和10%的脂肪变性评分分别为0、1、2、3或4。在pegIFN/Riba治疗的患者和分配疗法的没有效果的对照($P=0.66$)两组的随访活检中,平均脂肪变性分数都是减少的。在30%的患者中,观察到脂肪变性的分数减少 ≥ 1 点,并与进行性肝硬化和继续存在的肝硬化相关($P=0.02$)。与没有脂肪变性的分数减少的患者相比,记录中那些出现脂肪变性分数减少的患者具有更差的代谢参数,并且更容易出现酒精摄入的减少、代谢参数改善,以及肝病恶化(肝硬化、食管静脉曲张、肝功能恶化)。Lok和其同事们(5)得出结论,肝脂肪变性在从晚期纤维化到肝硬化发展过程中减弱。但是,没有任何可用的方法使大多数患者的肝脏脂肪变性下降,这样主要的研究目的就变成发现治疗肝脏脂肪变性的方法作为治疗丙型肝炎患者不可分割的一部分。

[0008] 在进一步研究肝脂肪变性在丙型肝炎治疗过程中所起的作用的试验中,Briceno和同事们(2009)检测移植到丙型肝炎患者体内的肝脏,他们原来的肝脏已被破坏(6)。该研究的目的是确定在针对丙型肝炎病毒肝硬化进行原位肝移植中,供体移植肝脂肪变性对整体结果、病毒复发和纤维化发展的影响。该项研究包括了从1995到2005年进行了针对HCV肝硬化的OLT的120名患者。供体肝脂肪变性分成不存在(0%-10%; $n=40$)、轻度(10%-30%; $n=32$)、中度(30%-60%; $n=29$)或严重($>60%$; $n=19$)。本研究对边缘供体变量进行了Cox多变量分析,以及对终末期肝病指数进行模型。在OLT术后3、6、12个月和OLT术后期的肝活检中分析了纤维化进展(纤维化 <2 或 $=2$)。56例移植体失败(46%)。存活的移植体与供体肝脂肪变性成反比,在OLT术后1、2和3年不存在脂肪变性的比例为:82%、72%、72%;出现轻度脂肪变性的比例为:73%、63%和58%;出现中度脂肪变性的比例为:74%、

62%和43%；出现重度脂肪变性的比例为：62%、49%和42% ($P=0.012$)。患有肝脂肪变性的受体HCV复发更早且更频繁 $>30\%$ (OLT术后3个月时为46% vs. 32%, $P=0.017$ ；6个月时为58% vs. 43%, $P=0.020$ ；12个月时为70% vs. 56%, $P=0.058$ ；3年时为95% vs. 69%, $P=0.0001$) (6)。在OLT术后3、6和12个月脂肪变性为 $>30\%$ ($P=0.042$)时，酒精性肝病受体比HCV受体的移植体存活率更低，但对于脂肪变性 $<30\%$ ($P=0.53$)却并非如此。在OLT术后3个月 ($P=0.033$)、6个月 ($P=0.306$)、12个月 ($P=0.035$)以及OLT术后期 ($P=0.009$)得到的纤维化评分更高。作者总结为，新的肝脏中肝脂肪变性的程度极大地影响了丙型肝炎在新肝脏中的复发和发展。事实上，脂肪变性影响了患者的二次成功治疗。在中度和严重肝脂肪变性肝脏中，丙型肝炎的复发更频繁且更早。当移植体肝脂肪变性 $>30\%$ 时，纤维化发展更快并且更严重(6)。正如Lok同样指出的那样，我们需要控制肝脂肪变性，以便优化对丙型肝炎的抗病毒治疗效果。

[0009] Testino及其同事们(2009)检测了丙型肝炎患者对pegIFN/Riba应答的代谢综合征(通常与脂肪变性相关)生物标志物改善的影响(7)。他们检测了基线生物标志物诸如体重指数(BMI)、胆固醇、甘油三酯(TG)和丙型肝炎(基因1型)复发患者对pegIFN/Riba治疗应答的肝脂肪变性百分比。在该研究中，30个连续的前瞻性随访被诊断为复发性丙型肝炎的患者被选为抗病毒疗法的候选者。采用单样本柯尔莫诺夫-斯米尔诺夫拟合优度检验法确认所观察到的BMI、胆固醇、TG和脂肪变性分布是正态分布。无应答者(NR)、持续病毒学应答者(SVR)和持续的生化学应答者(SBR)之间的BMI、胆固醇、TG和脂肪变性的比较，采用事后Bonferroni检验进行方差分析，并采用Pearson检验进行变量之间的相关性分析。在上述变量的基础上进行多变量分析来估计响应的可能性。在四个脂肪变性相关变量中的至少两个具有异常值的患者中，其无响应的可能性比SBR高出40倍，比SVR高出96倍(7)。基于这些流行病学研究，他们认为饮食和锻炼疗法将改善BMI、肝脏组织学，并从而改善pegIFN/Riba的响应(7)。实际上，本研究为伴随使用肝脏脂肪变性治疗来治疗丙型肝炎病毒本身提供了进一步的理由。

[0010] 实验结果还证明，对丙型肝炎患者中肝脂肪变性的治疗对于预防肝细胞癌(HCC)是有利的。例如，Pekow及其同事们(2007) (8)回顾性检验了连续94个丙型肝炎患者，它们在1992-2005年已接受肝移植并有可用于回顾的病理学。其中，32例出现外植体组织学上的HCC迹象，62例没有HCC。然后将所有外植体样品由独立的盲病理学家进行脂肪变性分级。接着，对肝脏脂肪变性、年龄、性别、BMI、HCV RNA、HCV基因型、终末期肝病模型(MELD)评分、慢性饮酒和糖尿病与HCC的关联进行单变量和多变量分析。最终，HCC组69%的患者和对照组50%的患者具有组织学上的肝脂肪变性的迹象(1+)。与0级相比，各等级脂肪变性发展成HCC的让步比(odds ratios)为：1级(1.61[0.6-4.3])、2级(3.68[1.1-12.8])，以及3级或4级(8.02[0.6-108.3]) (趋势为 $P=0.03$)。在单变量分析中，增加的脂肪变性等级 ($P=0.03$)、较大的年纪(56岁 vs. 49岁； $P<0.02$)、较高的ALT天冬氨酸氨基转移酶(122.5U/L vs. 91.5U/L； $P=0.005$)，更高的AST丙氨酸氨基转移酶(95.8U/L vs. 57.2U/L； $P=0.002$)、较高的 α -胎蛋白(113.5ng/mL vs. 17.8ng/mL； $P<0.001$)、较低的HCV RNA中值(239000IU/mL vs. 496500IU/mL； $P=0.02$)、更高的生物MELD评分(21.8 vs. 20.3； $P=0.03$)，和HCC的风险之间有显著相关性。在多变量分析中，年龄 ($P=0.02$)、 α -胎蛋白 ($P=0.007$)和肝脂肪变性 ($P=0.045$)与HCC显著相关(8)。这些作者总结道，当病人患有与丙型肝炎相关的肝硬化时，肝

脂肪变性的存在与肝细胞癌的发展并无关联(8)。很清楚,如果脂肪变性可以逆转,那么就有看似可信的证据,HCC可以被阻止,或者至少,可以减少其发展成致命的丙型肝炎和肝脏脂肪变性联合并发的病例。

发明内容

[0011] 本发明一个方面涉及多种药物组合物、治疗方法、诊断方法和计算机可实现的系统,其用于治疗一系列代谢综合征的临床表现,包括2型糖尿病、高脂血症、体重增加、肥胖、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝疾病和某些会导致上述临床表现的慢性炎症状态。

[0012] 在本发明的另一方面,本发明的治疗组合物和方法(其可能需要伴随药物和/或手术介入例如Roux-en-Y胃旁路术(RYGB))激活回肠制动,其作用于哺乳动物的胃肠道和肝脏以控制代谢综合征的临床表现,并由此逆转或减轻由于代谢综合征的发展导致的心血管损伤(动脉粥样硬化、高血压、脂质积累等等)。这些组合物和/或方法可以单独使用或与另外的生物活性剂一起使用,优选的生物活性剂包括抗病毒剂如抗肝炎病毒药物,特别是抗HCV剂和/或抗HBV剂来治疗病毒,该病毒是引起肝炎以及任何由病毒感染引起的继发性疾病状态和/或状况。本发明在受治疗的患者或对象身上起到的是协同作用。

[0013] 肝脏是用于改进、再生,或复原的首要靶器官。本发明提供了有效地用于稳定血糖和胰岛素水平、控制高脂血症、控制器官组织和血管壁的炎症的组合物、治疗方法、诊断及相关的系统。

[0014] 本发明还涉及用于病毒感染的联合(共同给药)治疗,所述病毒感染导致肝脏炎症和多种继发性疾病状态和/或肝脏病症,包括但不限于丙型肝炎、乙型肝炎、单纯疱疹病毒,以及任何通过引起肝中炎症和纤维化改变而对哺乳动物造成损害的病毒。本发明的效果是协同的。这种联合治疗的一个方面包括提供了回肠制动激素释放疗法联合有效对抗病毒本身的抗病毒药物。这可能需要施用回肠制动化合物(回肠制动激素释放物质)或组合物,同时联合使用生物活性剂如抗病毒剂和/或抗癌药,或者作为替换,提供一种激活回肠制动方法,诸如手术干预例如Roux-en-Y胃旁路术(RYGB),同时联合使用生物活性剂。本发明的联合治疗方法解决了肝脂肪变性问题,从而抑制或降低由纤维化和肝硬化对肝脏造成进行性损伤的可能性,优选以协同作用的方式作用。

[0015] 本发明提供了有效的抗病毒治疗,包括治愈病毒感染,这需要一种能够抑制或治疗几乎所有肝脏脂肪变性患者的组合物。这种抗肝脏脂肪变性治疗需要有效地联合有效对抗病毒的治疗方法,以提高根除病毒和愈合受损肝脏的机率。因此,本发明提供了多种治疗方法和药物组合物,它们可用于对导致肝硬化的进行性损伤进行预防、减小发病可能性或延迟发作,所述进行性肝损伤包括纤维化和病情的相关疾病状态和状况,所述病情包括肝脂肪变性和肝硬化。需要注意的是,伴随肝炎病毒感染(包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染)的患者,其肝脂肪变性还可能发展成肝细胞癌。组合本发明的药物组合物与抗病毒药物可用于乙型肝炎和丙型肝炎患者预防肝细胞癌、减小肝细胞癌的可能性,或延迟肝细胞癌的发作。

[0016] 在本发明的一个具体方面中,一种新颖的葡萄糖制剂,剂量每天约10克或更少,对甘油三酯升高、胰岛素抗性和表示肝脂肪变性的肝脏酶升高的患者同时具有短期和长期的

有益效果。膳食葡萄糖和其它糖类增加了甘油三酯的形成,这是引起脂肪肝形成的一个重要原因,并且肝脂肪变性是病毒复制的附加径路(accessory pathway)。同时膳食脂质也聚集在肝脏中。最近发现,采用本发明具有独特的肠位点靶标释放性能的制剂,在肠道远端部位释放这些膳食物质,不仅可以改善2型糖尿病的高血糖症状,而且可以控制肝脏中脂肪的累积。根据本发明的这些回肠制动组合物,当施用给有此需要的患者,可有效降低患者的胰岛素抗性、降低甘油三酯、减轻体重、降低HBA1c,同时减轻慢性肝炎(降低ALT和AST),所有这些类似于RYGB手术的效果。

[0017] 通过使用有效的生物标记物进行的详细研究,我们清楚的了解所述回肠制动组合物在患者同一个解剖位置提供的生理和药物作用,其作用的生化途径与RYGB手术相同,生物靶标都是回肠的L-细胞和小肠后段。

[0018] 在替换实施例中,本发明涉及多种组合物和方法,对以类似RYGB手术的方式来选择性调节食欲是有用的。例如,本发明还涉及回肠制动组合物(即,回肠制动激素释放物质),更具体地讲,优选回肠制动激素释放物质的口服制剂,其包含碳水化合物和脂质的组合,它们特别适合于治疗胰岛素抗性和脂肪肝,并与特定抗病毒药物协同作用,有效抵抗肝炎病毒,尤其包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒。

[0019] 因此,本发明还涉及一种新的制剂和方法,用于治疗肝脏脂肪变性的疾病状态、失调(disorder)和/或状况,或临床表现,这种疾病也被称为脂肪肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。还应指出的是目前没有能够接受的可用的肝脏脂肪变性的药物治疗,而公认的是,RYGB和制动制剂包括了迄今发现的最全的有益治疗方式。

附图说明

[0020] 图1示出了施用本发明组合物的患者的丙型肝炎病毒数量迅速下降至100K;

[0021] 图2示出了施用本发明的回肠制动组合物(制剂II)后对肝参数的影响。给药六个月后显示,四个肝参数中的三个受到明显影响;

[0022] 图3示出了将Aphoeline II(制剂II)加入到用Riba/PegIFN治疗基因1aTC型丙型肝炎的效果。该图示出了将本发明的制剂与聚乙二醇干扰素和利巴韦林的标准治疗方案组合,能使病毒的滴度显著降低;

[0023] 图4示出了将本发明的制剂与聚乙二醇干扰素和利巴韦林组合给药24个月后对患者肝参数的影响;

[0024] 图5示出了图4的患者在经过如上所述的24个月时间后,对患者体重的影响。注意,患者在该周期期间减轻了超过20磅;

[0025] 图6示出了所述回肠制动组合物和 α -胎蛋白病毒联合疗法共治疗24个月后的效果;

[0026] 图7示出了使用回肠制动组合物(制剂II)治疗12个月对患者丙型肝炎滴度的影响;

[0027] 图8示出了使用回肠制动组合物(制剂II)治疗12个月对患者(与图7相同的患者) α -胎蛋白的影响;

[0028] 图9显示使用回肠制动组合物(制剂II)治疗12个月后,随着患者不断恢复、脂肪变

性得到改善并且炎症减轻,其肝脏酶也下降了;

[0029] 图10示出了回肠制动途径的简要示意图,该图明确的将门脉系统和肝脏放在饮食和肥胖轴上的调节器官的中心位置。当回肠制动途径失控且暴饮暴食加剧时,这些控制激素的途径将导致多种代谢综合征临床表现,如肥胖、脂肪肝以及动脉粥样硬化。脂肪肝是肝纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌的前期。

具体实施方式

[0030] 下面的术语将用于描述本发明。如本领域普通技术人员所理解的,在术语没有明确定义的情况下,该术语将取其所使用的语境中的常规意义。

[0031] 除非文中明确规定,本文提供的值的范围,应当理解为,每个居中值是取到下限的单位的十分位(如在一包括很多碳原子的组中,每个碳原子数均落入提供的范围中),在这个范围的上限和下限之间,以及在这规定的范围中的任意其他规定的值或居中值,都包括在本发明中。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在较小范围中,它们也包括在本发明中,其受到任何在所规定的范围中明确排除的限值制约。当所述范围包括一个或两个这类界限值时,排除了这些已包括的界限值的范围也包括在本发明中。

[0032] 在整个说明书中使用的术语“病人”或“对象”是指动物,通常为哺乳动物,包括家养动物,但不包括实验室动物(大鼠、小鼠等),优选地指使用本发明的组合物治疗(包括预防性治疗(预防))的人类。当治疗针对某种具体动物如人类患者的这些感染、疾病或疾病状态时,术语“患者”是指该特定动物。

[0033] 术语“化合物”指任何在本说明书中公开的具体化合物和通常指单一药剂或其药学上可接受的盐,或其如本文另外描述的生物活性剂或药物,包括其药学上可接受的盐,通常是药物。其中包括的组合物的量可以有效地产生预期的生理效应。本发明的某些化合物可以用于治疗继发性病症,例如II型糖尿病、肝脏脂肪变性(脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌,或者可以用于肝移植患者以抑制免疫系统,或直接用于治疗病毒感染(例如,乙型肝炎和/或丙型肝炎)以减少可能发生的病况或用于进一步治疗。本发明可使用的化合物也包括药学上可接受的盐。

[0034] 本文中使用的术语“有效量”是指使用一种化合物或组分的任何量,在其使用的上下文中产生预期的结果。在本发明的生物活性剂的实施例中,所述的术语“有效量”通常是指一种化合物的治疗有效量,该有效量能够产生与该试剂相关的预期的生理效应,通常包括抗病毒活性。在治疗肝炎、肝脏脂肪变性(脂肪性肝炎)的实施例中,化合物或组合物和/或生物活性剂的有效量是指通过给药该种试剂能有效治疗待治疗的病症的剂量。

[0035] 术语“肝炎”用于描述一种肝脏损伤的肝病,该病的特征在于该器官的组织中存在炎症细胞。该病症可以是自限性(self-limited)的、自我愈合的,或能够发展成肝脏的瘢痕。当它持续时间少于6个月时,肝炎是急性的;当它持续时间长于6个月时,肝炎是慢性的。一组已知病毒称为肝炎病毒是世界范围内大多数情况下肝损伤的主要原因。肝炎可以维持在一亚临床过程,这时受感染的人并不会感觉到生病。当疾病损害肝功能时,病人会变得不舒服并且出现症状。

[0036] 肝炎包括由病毒感染造成的肝炎,包括甲型(A)到戊型(E)肝炎(甲、乙、丙、丁和戊——大于95%的病毒导致肝炎,特别包括乙型和丙型肝炎)、单纯性疱疹、巨细胞病毒、

Epstein-Barr病毒、黄热病病毒、腺病毒；非病毒感染，包括弓形虫、钩端螺旋体(Leptospira)、Q热和落基山斑疹热，以及酒精、毒素，包括蘑菇中的鹅膏菌毒素(amanita toxin)、四氯化碳、阿魏胶等；药物，包括对乙酰氨基酚、阿莫西林、抗结核病药物、二甲胺四环素和如本文所述的多种其它药物。

[0037] 术语“丙型肝炎病毒”或“HCV”是用于描述各种丙型肝炎病毒株。HCV是几种可以导致肝炎的病毒中的一种。它与其它常见的肝炎病毒(例如，甲型肝炎或乙型肝炎等)是不相关的。HCV是一种黄病毒属的一员。该属的其他病毒包括那些引起黄热病和登革热的病毒。属于该家族的病毒都具有核糖核酸(RNA)作为它们的遗传物质。所有丙型肝炎病毒是由外壳(包膜)并含有酶和蛋白，使病毒能在机体细胞内繁殖，特别是肝脏细胞中。尽管所有丙型肝炎病毒都具有该基本结构，但是有至少6种明显不同的病毒株，其具有不同的基因序列(基因型)。根据本发明治疗HCV，是针对所有的HCV菌株，包括上述的6种或更多种不同的菌株，以及相关的具有抗药性和多种药物抗性的菌株。在美国，基因1型是最常见的HCV形式。即使单个基因型也可能有一些变体(例如基因1a型和1b型)。基因分型被视为对引导治疗很重要，因为某些病毒基因型对治疗的反应比其它的更好。HCV遗传多样性是很难开发有效疫苗的一个原因，因为疫苗必须防止所有基因型。

[0038] “丙型肝炎病毒感染”或“丙型肝炎感染”是由丙型肝炎病毒(HCV)引起的肝脏感染。

[0039] 术语“协同作用”或“协同作用的”是指肝功能显示(例如，监测病毒感染中的病毒载量或监测肝脏脂肪变性肝标志物)的病毒抑制作用和/或肝脏脂肪变性、肝硬化和/或肝细胞癌的治疗效果或结果比采用简单的联合治疗的实际或预期效果或结果要好，或能使其更快恢复正常，更快速的治愈或治愈速率。因此，如果要将回肠制动化合物与本发明的抗病毒化合物或多种化合物组合给药，通过联合两种治疗得到的协同作用将大于我们预期的叠加治疗效果。一种特定化合物或疗法的协同作用的结果是大于我们预期的简单将使用的化合物或组合物用量加倍得到的作用或效果。举例而言(而非限制性)，病毒载量减少，附加地将通常使得病毒滴度减少1个或2个对数，而协同作用会使病毒滴度减少3个或4个对数。在肝酶的例子中，附加地对于至少一种肝酶(丙氨酸氨基转移酶或ALT、天冬氨酸氨基转移酶或AST、 γ -谷氨酰转肽酶或GGTP和 α -甲胎蛋白或AFP)通常约25%的降低，优选至少两种、至少三种并且优选所有四种肝酶，而协同作用对于至少一种肝酶(至少两种、三种、至少四种肝酶)至少约75-100%的降低。

[0040] 术语“肝脂肪变性”或“脂肪性肝炎”是用于描述一种肝脏病症，其中炎症是由于肝脏中脂肪的累积所致。肝脂肪变性是肝脏疾病群的一部分，称为非酒精性脂肪肝疾病(“脂肪肝”或“脂肪肝疾病”)，其中肝脏中的脂肪积累和有时造成的肝损伤随时间变严重(进行性肝损伤)。非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)是肝脂肪的炎症，其不是由于饮酒过度，而是与胰岛素抗性和代谢综合征相关的，并对本发明的治疗有响应的影响其他胰岛素抗性状态(例如2型糖尿病)的疾病。肝脂肪变性是NAFLD最严重的情形，并被看作是肝硬化的主要原因。本发明可以用来治疗所有形式的脂肪肝，特别是NAFLD，包括肝脏脂肪变性。

[0041] 尽管非病毒感染的其它原因并不总是已知的，但肝脏脂肪变性似乎也与某些其它病症有关，包括肥胖症、高胆固醇和甘油三酯，以及糖尿病。历史上，治疗肝脏脂肪变性涉及控制那些潜在的疾病。根据本发明的回肠制动(回肠制动激素释放)组合物，单独或与抗病

毒剂和/或抗癌剂联合使用可用于治疗和/或减少NASH、NAFLD和/或肝硬化以及肝癌(肝细胞癌)的可能性,特别是当发生这些继发于病毒感染的疾病状态或状况时,尤其是乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染。

[0042] 肝脂肪变性最常见的是影响中年人和超重或肥胖的人,他们具有高胆固醇和甘油三酯,或患有糖尿病。除了这些表现,肝脏脂肪变性也发生在没有这些风险因素的人身上。过多的身体脂肪以及高胆固醇和高血压也是被称为代谢综合征的病症信号。这种状况与胰岛素抗性紧密相关。

[0043] 多个其它因素(主要包括病毒感染)与很多人具有的肝中积累多余脂肪会导致肝脏损伤,并使个体处于风险中。它们是:

[0044] • 胰岛素抗性,这意味着人体不能以它该用的方式使用糖(葡萄糖)。通常,在食用了含糖的食物后,体内会产生胰岛素。胰岛素有助于血液中额外的糖进入肌肉和肝脏。如果人体没有以这种方式对胰岛素反应,则血液中的糖水平将保持在很高的水平。这就是胰岛素抗性如何使个体增加2型糖尿病的发生几率。

[0045] • 肝脏产生脂肪方式以及肝脏如何处理通过肠道输送来的脂肪发生改变。

[0046] 已知的其它导致肝脏脂肪变性的因素包括:

[0047] • 手术缩短肠、胃,或两者,如空肠旁路手术或胰胆转流手术。

[0048] • 长时间使用营养管或以其他方式接收营养。

[0049] • 使用某些药物,包括胺碘酮、糖皮质激素、合成雌激素,和三苯氧胺。

[0050] 肝脂肪变性通常随时间恶化(被认为是“进行性的”),尤其是当患者已感染了病毒,如丙型或乙型肝炎。由于这个原因,患者有可能没有症状,直到疾病发展到开始影响了肝脏(肝功能)的工作方式的时候。随着肝损伤恶化,很多症状如疲劳、体重减轻和虚弱也发展出来。肝脏脂肪变性变得严重到足以引起症状的过程可能需要许多年。在某些有限的情况中,其中没有涉及病毒感染,这种病症的发展能够停止,甚至在没有治疗的情况下自己逆转。但在其它情况中,尤其牵涉到病毒感染时,肝脂肪变性会缓慢地变得越来越严重并导致肝的瘢痕(纤维化),这会导致肝硬化,并且在某些情况下,导致肝细胞癌。在肝硬化时,肝细胞已经被瘢痕组织替代。随着更多的肝脏变为疤痕组织,肝脏变硬,并停止正常运作。

[0051] 术语“肝脏的硬化”或“肝硬化”是用于描述一种慢性肝病,其特征为肝组织被纤维瘢痕组织以及再生性结节(受损组织再生过程中产生的块)代替,导致肝功能逐渐丧失。肝硬化最通常是由脂肪肝疾病引起的,特别是包括肝脏脂肪变性,以及酗酒,尤其是引起低度炎症水平(其也会引起肝脏脂肪变性)的乙型和丙型肝炎病毒,但也有许多其他可能的原因。一些病例是特发性的,即,未知的的原因。腹水(腹腔内的液体滞留)是最常见的肝硬化末期并发症,其与生活质量差、增加的感染风险以及长期不良的疗效有关。其他潜在威胁生命的并发症有肝性脑病(精神错乱和昏迷)和食管静脉曲张的出血。在本发明之前,一般认为肝脏脂肪变性和增加的肝硬化一旦发生就是不可逆,并且早期疗法集中于抑制病情发展和并发症。在肝硬化的晚期,唯一的选择是肝移植。本发明可以用于限制、抑制或降低这种可能性,或者可以不考虑其病因来治疗肝硬化,但是继发于病毒性肝炎感染(特别是包括丙型和/或乙型肝炎)的肝硬化是本发明的具体目标。

[0052] 在本文中使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”等是指将本发明化合物对患者给药后具有的益处的任何动作,尤其包括治疗、抑制或减少代

谢综合征的可能性(预防),包括2型糖尿病、高脂血症、体重增加、肥胖、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝疾病和某些导致这些临床表现的慢性炎症。在另外的内容中,本发明涉及治疗、抑制或减少肝炎病毒感染的可能性(预防),包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染,以及通常与这样的病毒感染有关的继发性疾病状态和/或状况,包括肝脏脂肪变性(脂肪性肝炎(steatohepatitis))、肝硬化、脂肪肝(fatty liver)和肝细胞癌。组合试剂治疗或联合治疗(例如,回肠制动激素释放化合物和抗病毒剂和/或抗癌剂或抗病毒剂和/或抗癌药与Roux-en-Y胃旁路手术(RYGB)组合治疗)是本发明的优选实施例。

[0053] 在本文中使用的术语“回肠制动组合物”和“回肠制动激素释放组合物”用于描述一种化合物或组合物,其包含“回肠激素-刺激量的营养物质”(也称为“回肠制动激素释放物质”或“回肠制动化合物”),其中包括在回肠中有效诱导产生可测量的激素释放的任何量的营养物质,同时诱导从回肠的反馈或回肠-相关的胰岛素分泌的刺激或胰高血糖素分泌的抑制,或其他效应,如关闭或减少胰岛素抗性和葡萄糖耐量增加。根据多种因素,如组织中的特定营养、所需的给药效果、所需的最小化的热量摄入目标以及回肠制动激素释放物质的给药对象的特征,本发明使用的回肠制动组合物可以在很大范围内调整剂量。包括在本发明的回肠制动组合物中的优选的回肠制动化合物/回肠制动激素释放物质包括糖、游离脂肪酸、脂质、多肽、氨基酸和消化时产生糖类、游离脂肪酸、多肽或氨基酸的组合物以及它们的混合物。在本发明的优选实施例中,回肠制动化合物/回肠制动激素释放物质是葡萄糖、果糖、高果糖玉米糖浆和其混合物,以及任选地,GRAS脂质或甘油三酯,其选自以下组:来自坚果(各种类,例如花生、腰果、胡桃、山核桃、巴西坚果等)的油、椰子油、棕榈油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、鱼油(omega 3、油酸和衍生的肝油)和它们的混合物,其中所述回肠制动激素释放物质的总量范围为从约500毫克至约12.5克,从约500毫克至约7.5克,从约1克至约5克、从约500毫克至约6克,从约500毫克至约3克,从约500毫克至约2克。例如,在本发明的优选方面,至少使用约500毫克D-葡萄糖,并且D-葡萄糖作为回肠制动化合物,特别优选的回肠激素刺激量包含在约7.5-8克至约12-12.5克(优选地约10克左右)之间。

[0054] 因此,回肠制动激素释放物质组合物只含有有效量的葡萄糖或相关的糖(包括但不限于葡萄糖、蔗糖、果糖),或与油(包括但不限于植物油,如棉籽油,来自各种坚果的油、椰子油、棕榈油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、鱼油(包括omega 3、油酸和衍生肝油))的组合物。在本发明的实践中,油(如果有的话)是要乳化的,使其成为乳化形式的固体,然后包覆用于在回肠中释放。当生产的回肠制动组合物(Brake™)包括本文所公开的葡萄糖和油组分时,这些组分中的每一种的比例范围,按重量算,从10%至90%。事实上,本发明人设想生产一种葡萄糖为主的制剂,一种油为主的制剂和一种葡萄糖和油以50:50比例混合的混合物,这些都完全包括在本发明的实质范围内,因为最佳配方和其组合可以通过对回肠制动的生物标记和肝脏脂肪变性的生物标记的直接影响来界定。

[0055] 本发明的回肠制动组合物除了包括回肠激素-刺激量的营养物质(回肠制动化合物)外,该组合物还包括“膳食组分”,它除了葡萄糖、脂类和其它成分外,(例如,如微胶囊封装的葡萄糖、脂类和其它如上所述的营养成分),还包括任意的天然物质,这些物质本身证明对回肠制动有影响,或可替换地,能够增强葡萄糖和/或脂类对于回肠制动的影响,除非本文中另有说明,这些组分包括其它复合糖和营养成分,包括,例如,苜蓿叶子、小球藻

(chlorella algae)、叶绿酸和大麦汁浓缩物,还包括大量其它的药剂,包括益生菌,所有这些是本领域公知的。

[0056] 用于本发明的组合物,优选包括微胶囊化的葡萄糖、脂类和配制用于在pH约6.8至约7.5之间释放这些活性组合物的膳食组分,在所述pH下允许大量释放并且所述药物的作用靶标在小肠后段的回肠制动。常规使用于药物的制剂策略从未在超过6.8的pH值下靶向释放,从而所有所述药物在小肠中的释放均早于L-细胞和回肠制动的位置。公开的胶囊化组合物是优选的用于减少膳食葡萄糖的药剂,膳食葡萄糖与慢性炎症有关,其最初导致代谢综合征并最终发展成肥胖症和2型糖尿病。使用本发明的胶囊化组合物可以降低对葡萄糖的食欲,这有益于具有代谢综合征的患者,并且由此降低胰岛素抗性和炎症,也有益于具有代谢综合征和相关疾病状态或状况的患者的治疗,包括2型糖尿病、高脂血症、体重增加、肥胖症、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝疾病和某些导致这些临床表现的慢性炎症状态等。在其它方面,上述组合物可以单独使用或与抗病毒剂共同给药,包括与抗病毒剂一起配制以治疗肝炎病毒感染,包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染,以及通常与这样的病毒感染有关的继发性疾病状态和/或状况,除了其他疾病状态或状况,包括肝脏脂肪变性(脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝(fatty liver)和肝细胞癌。

[0057] 本发明的治疗方法可以包括或不包括伴有或甚至随后的RYGB手术,用于控制代谢综合征和相关病症和/或疾病状态,以及用于治疗乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染,和通常与这样的病毒感染有关的继发性疾病状态和/或状况,除了其他疾病状态或状况,包括肝脏脂肪变性(脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌。在本发明的优选实施例中,大多数治疗方式均可以口服使用所公开的回肠制动组合物,单独或与抗病毒试剂联合使用,当单独使用所述胶囊化组合物无法控制时与RYGB手术一起使用。

[0058] 在本发明的一个优选实施例中,口服剂量约2,000到约10,000毫克,优选约3,000到约10,000毫克,约7,500到约10,000毫克的药物制剂,其中包括微胶囊化的葡萄糖、脂类和/或氨基酸,以增加剂量的幅度激活回肠制动并治疗下述代谢综合征中的一种或多种:高脂血症、体重增加、肥胖、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝疾病和慢性炎症。在替换实施例中,如本文另有描述的回肠制动组合物,是用于治疗肝炎病毒感染,包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染,以及通常与这些病毒感染有关的继发性疾病状态和/或状况,除了其他疾病状态或状况,包括肝脏脂肪变性(脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌。

[0059] 在本发明的各实施例中,所公开的制剂和组合物被描述为Apholine(这是注册商标)。回肠制动激素释放物质的另一个商标名是Brake。本发明的组合物可以单独使用,或通常与用于治疗代谢综合征的具体临床表现如糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、高血压、肥胖、胰岛素抗性、或慢性炎症的药物联合使用,和/或与用于治疗乙型肝炎和/或丙型肝炎感染的抗病毒化合物联合使用。该组合物的优点是代谢综合征的治疗作用范围比单方药剂更广泛,并且组合物的额外效能大于其各组分。例如,本发明的组合物和治疗方法可采用药物的同时施用,其中,药物如双胍类抗高血糖剂(例如,二甲双胍);DPP-IV抑制剂(例如维达列汀(Vildagliptin)、西他列汀(Sitagliptin)、度格列汀(Dutogliptin)、利格列汀(Linagliptin)和沙格列汀(Saxagliptin));TZD类或噻唑烷二酮类(也已知是作用于PPAR),例如吡格列酮、罗格列酮、利格列酮(rivoglitazone)、阿格列扎(aleglitazar)和PPAR-节约剂(PPAR-sparing agents)MSDC-0016、MSDC-0602; α 葡萄糖苷酶抑制剂,包括但不

限于阿卡波糖(包括阿卡波糖的延迟释放制剂、米格列醇和伏格列波糖);葡糖激酶活化剂,包括但不限于TTP399及类似物;HMG-CoA还原酶抑制剂(类似试剂的例子包括阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、ceruvastatin、普伐他汀、匹伐他汀,它们被认为作用于界定的他汀类途径或通过HMG-CoA还原酶抑制作用);血管紧张肽II抑制剂(AII抑制剂)(例如,缬沙坦、奥美沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦及类似物);磷酸二酯酶5型抑制剂(PDE5抑制剂),例如西地那非(Viagra)、伐地那非(Levitra)和他达拉非(Cialis®);抗肥胖药组合物,其受益于与Brake™组合,包括氯卡色林(Lorcaserin)和托吡酯;有对胃肠道菌群很有好处的组合物,包括pH封装益生菌(pH encapsulated pro-biotic organisms),用于在pH为约7.0-7.4时将活细菌释放到回肠中,这些pH封装益生菌还可以进一步与过敏性肠病的治疗(如,利那洛肽)组合,或甚至与抗生素组合,其中,目的是通过有效的抗生素治疗恢复被破坏的细菌菌群。如本文别处描述,抗病毒药物包括抗乙型肝炎药物和抗丙型肝炎药物,包括例如,Hepsera(阿德福韦酯)、拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦、恩曲他滨、克拉夫定、valtorecitabine、氨多索韦、普拉德福韦、racivir、BAM 205、硝唑尼特、UT231-B、Bay 41-4109、EHT899、日达仙(zadaxin)(胸腺素 α -1)和它们的混合物,用于治疗乙型肝炎感染;和利巴韦林(ribavirin)、聚乙二醇化干扰素、波西普韦(boceprevir)、daclatasvir、asunapavir、INX-189、FV-100、NM 283、VX-950(特拉普韦(telaprevir))、SCH50304、TMC435、VX-500、BX-813、SCH503034、R1626、ITMN-191(R7227)、R7128、PF-868554、TT033、CGH-759、GI5005、MK-7009、SIRNA-034、MK-0608、A-837093、GS-9190、GS 9256、GS 9451、GS 5885、GS6620、GS 9620、GS 9669、ACH-1095、ACH-2928、GSK625433、TG4040(MVA-HCV)、A-831、F351、NS5A、NS4B、ANA598、A-689、GNI-104、IDX102、ADX184、ALS-2200、ALS-2158、BI-201335、BI 207127、BIT-225、BIT-8020、GL59728、GL60667、PSI-938、PSI-7977、PSI-7851、SCY-635、TLR9激动剂、PHX1766、SP-30和它们的混合物,用于丙型肝炎感染。

[0060] 术语“抗丙型肝炎剂(anti-Hepatitis C agent)”或“抗HCV剂(anti-HCV agent)”在整个说明书中用来描述一种可以用于治疗HCV和/或HCV感染的继发性疾病状态和/或状况的试剂,并且包括这样的药剂,如利巴韦林、聚乙二醇化干扰素、波西普韦(boceprevir)、daclatasvir、asunapavir、INX-189、FV-100、NM283、VX-950(特拉普韦(telaprevir))、SCH50304、TMC435、VX-500、BX-813、SCH503034、R1626、ITMN-191(R7227)、R7128、PF-868554、TT033、CGH-759、GI5005、MK-7009、SIRNA-034、MK-0608、A-837093、GS-9190、GS 9256、GS 9451、GS 5885、GS 6620、GS 9620、GS 9669、ACH-1095、ACH-2928、GSK625433、TG4040(MVA-HCV)、A-831、F351、NS5A、NS4B、ANA598、A-689、GNI-104、IDX102、ADX184、ALS-2200、ALS-2158、BI-201335、BI 207127、BIT-225、BIT-8020、GL59728、GL60667、PSI-938、PSI-7977、PSI-7851、SCY-635、TLR9激动剂、PHX1766、SP-30和它们的混合物;特别是包括一种或多种上述药剂与利巴韦林的组合物。本发明使用的抗HCV剂可以配制成药物组合物,所述组合物包括有效量的回肠制动组合物,根据本发明其配制用于在回肠中释放,并且包括速释型和/或缓释型和/或控释型组合物和/或如本文其他地方描述的抗-HCV药物组分。

[0061] 术语“抗乙型肝炎剂(anti-Hepatitis B agent)”或“抗HBV剂(anti-HBV agent)”在整个说明书中用来描述一种可以用于治疗HBV的药剂,其包括这样的药剂,例如Hepsera(阿德福韦酯)、拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦、恩曲他滨、克拉夫定、valtorecitabine、氨多索韦、普拉德福韦、racivir、BAM 205、硝唑尼特、UT231-B、Bay 41-

4109、EHT899、日达仙(zadaxin) (胸腺素 α -1) 和它们的混合物。本发明使用的抗HBV剂可以配制成药物组合物,所述组合物包括有效量的回肠制动组合物,根据本发明其配制用于在回肠中释放,并且包括速释型和/或缓释型和/或控释型组合物和/或本文其他地方描述的抗-HBV药物组分。

[0062] 术语“抗癌剂”或“抗肝细胞癌剂”在整个说明书中用来描述一种抗癌剂,其可用于抑制、治疗或减少肝细胞癌以及癌症的转移的可能性。本发明中使用的抗癌剂可以与回肠制动释放激素化合物联合使用,并且在某些情况下,该化合物可以进一步与抗HCV或抗HBV剂联合使用,包括例如,多吉美(索拉非尼)、舒尼替尼(sunitinib)、贝伐单抗、特罗凯(埃罗替尼)、泰克博(拉帕替尼)和它们的混合物。另外,其它抗癌药剂也可以用于本发明,这类试剂能抑制癌症转移,特别是肝细胞癌。

[0063] 本发明的其它方面涉及多种组合物,其包含有效量的如本发明其他地方描述的回肠制动激素释放物质,优选葡萄糖或右旋糖,其配制成延迟型和/或控制型释放剂型,以便在施用本发明组合物的患者或对象的回肠中释放有效量的回肠制动激素释放物质,通常,存在至少50%总量的回肠制动激素释放物质,优选至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或更多的回肠制动激素释放物质存在于组合物中。当采用D-葡萄糖或右旋糖作为回肠制动激素释放物质时,优选的是,至少约2.5克、至少约3克、至少约7.5克和更优选地大约10~12.5克或更多的葡萄糖被释放到患者或对象的回肠中,以刺激回肠激素的释放。

[0064] 本发明的组合物包含有效量的回肠制动激素释放物质,优选D-葡萄糖或右旋糖,其可与至少一种延迟型或控制型释放组分联合使用,如延迟型/控制型释放的聚合物或化合物,例如纤维索材料,包括,例如,乙基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸偏苯三酸纤维素(cellulose acetate trimellitate) (CAT)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、虫胶、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物、甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物(在聚合过程中加入了丙烯酸甲酯单体)、直链淀粉-丁-1-醇配合物(玻璃质(glassy)的直链淀粉)与 Ethocel[®]水分散体的混合物、包含玻璃状直链淀粉的内包衣和纤维素或丙烯酸聚合物材料的外包衣的包衣制剂、(各种类型的)果胶(包括果胶酸钙、角叉菜胶(carageenins)、aligns、硫酸软骨素、葡聚糖凝胶、瓜尔豆胶、包括改性的瓜尔豆胶(例如硼砂修饰的瓜尔豆胶)、 β -环糊精、含糖的聚合物(例如聚合物的结构包括合成的包含低聚糖的生物聚合物,其中包括共价偶联于低聚糖,例如纤维二糖、乳果糖、棉子糖和水苏糖的甲基丙烯酸聚合物),或者含糖的天然聚合物(包括改性粘多糖,如交联的果胶);甲基丙烯酸酯-半乳甘露聚糖、如pH-敏感型水凝胶和抗性淀粉(例如,玻璃状直链淀粉)。也可以使用多种其它材料,包括甲基丙烯酸甲酯类或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,其具有延迟体内大多数的回肠制动激素释放直至剂型到达回肠的pH溶出曲线。可得到的这类材料是 Eudragit[®]聚合物(德国达姆施塔特,RohmPharma)。例如,Eudragit[®]L100和Eudragit[®]S100可以单独使用或联合使用。Eudragit[®]L100在pH=6及以上时溶解,其包含48.3%甲基丙烯酸单位/克干物质;Eudragit[®]S100在pH-7及以上时溶解,其包含29.2%甲基丙烯酸单位/克干物质。通常,所述胶囊聚合物具有聚合的主链和酸或其它增溶的官能团。已知适合用于本发明

目的的聚合物包括聚丙烯酸酯、环状丙烯酸酯聚合物、聚丙烯酸和聚丙烯酰胺。特别优选的一组胶囊聚合物是聚丙烯酸 Eudragit[®]L 和 Eudragit[®]S, 任选地与 Eudragit[®]RL 或 RS 联合使用。这些改性的丙烯酸是有用的, 因为它们可以被制成在 pH=6 或 7.5 时是可溶的, 这取决于所选择的特定 Eudragit, 以及制剂中使用的 Eudragit[®]S 与 Eudragit[®]L、RS 和 RL 的比例。通过将 Eudragit[®]L 和 Eudragit[®]S 中的一种或两种与 Eudragit[®]RL 和 RS (5-25%) 组合, 能够获得更强的胶囊壁, 同时仍能保持该胶囊依赖 pH 的溶解性。

[0065] 本发明使用的延迟型和/或控制型释放的口服剂型包括一包覆有肠溶衣的核心, 该核心含有回肠激素-刺激量的回肠制动激素释放物质和多种载体、添加剂和赋形剂。在一些实施例中, 包衣包括 Eudragit[®]L100 和虫胶, 或食品糖衣 Eudragit[®]S100, 其比例为从 100 份 L100:0 份 S100 至 20 份 L100:80 份 S100, 更优选地从 70 份 L100:30 份 S100 至 80 份 100:20 份 S100。在优选的替换实施例中, 优选的包衣是纽特丽 (nutrateric) 包衣, 其在回肠 pH (约 7-8、约 7.2-8.0、约 7.4-8.0、约 7.5-8.0 时) 下溶解, 包括虫胶和乳化剂, 例如三丙酮 (triacetone) 和羟丙甲纤维素等。可选的纽特丽包衣包括乙基纤维素、氢氧化铵、中链甘油三酯、油酸和硬脂酸。随着包衣开始溶解的 pH 值增加, 具有回肠专一性输送 (ileum-specific delivery) 的包衣厚度不断减小。对于剂型来说, Eudragit[®]L100:S100 的比例较高, 可以使用 150-200 μ m 的包衣厚度。对于包衣来说, Eudragit[®]L100:S100 的比例较低, 可以使用 80-120 μ m 的包衣厚度。

[0066] 本发明中使用的组合物优选地包括微胶囊化的回肠激素释放化合物, 例如上文所述的葡萄糖、脂类和膳食组分, 配制成在 pH 值为约 6.8-约 7.5, 优选地约 7.0 到约 7.5 时释放这些活性组合物。在上述 pH 下时, 允许大量释放并且所述药物作用靶标在小肠后段的回肠制动。常规使用的药物制剂从未在超过 6.8 的 pH 值下靶向释放。这些组合物可以单独使用或与本文其他地方描述的抗病毒剂 (优选抗-HCV 或抗-HBV 剂) 或其他生物活性剂 (例如, 一种在肝细胞癌治疗中有效的抗癌剂) 一起使用, 其中, 所述抗病毒和/或其他的生物活性剂与回肠激素释放化合物组合配制成速释型和/或缓释型和/或控释型的组合物。使用本发明的胶囊化组合物可以降低对葡萄糖的食欲, 这有益于代谢综合征的患者, 并且由此降低胰岛素抗性和炎症, 并且有益于具有代谢综合征和相关疾病状态或状况的患者的治疗, 包括 2 型糖尿病、高脂血症、体重增加、肥胖症、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝和某些导致这些临床表现的慢性炎症状态等。在其它方面, 上述组合物可以单独使用或与抗病毒剂共同给药, 包括与抗病毒剂一起配制以治疗肝炎病毒感染, 包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染, 以及通常与这样的病毒感染有关的继发性疾病状态和/或状况, 除了其他疾病状态或状况, 包括肝脏脂肪变性 (脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌。

[0067] 本发明的组合物可以在一天内多次给药 (如一天一次、一天两次、一天四次), 以产生所要的效果, 即有效治疗代谢综合征, 包括 2 型糖尿病、高脂血症、体重增加、肥胖、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝和某些导致这些临床表现的慢性炎症状态, 尤其是, 同时治疗、抑制或减少肝炎病毒感染, 包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染的可能可能性, 以及通常与这样的病毒感染有关的继发性疾病状态和/或状况, 包括肝脏脂肪变性 (脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌等疾病状态或与此相同的状况。优选地, 本发明的组合物每

天给药一次,其中所有组分,即回肠激素释放化合物和任意的生物活性剂(包括本文其他地方描述的抗病毒剂和/或抗癌剂)(如果包括的话)配制成缓释或控释形式。在某些方面中,所述回肠激素释放化合物配制成缓释或控释形式,而所述生物活性剂配制成速释和缓释或控释两种形式。

[0068] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗方法,该方法包括每天一次向对象给药,向其回肠制动靶位提供延迟的和/或控制释放的口服剂型。在本发明的一个方面,在对象处于禁食状态,并且时间在对象下次进食前大约6到9小时时给药该剂型。该剂型包括具有肠溶包衣的回肠激素-刺激量的回肠制动激素释放物质,并当到达对象的回肠时,向体内释放大多数的回肠制动激素释放物质。该制剂可以单独使用或与另一种生物活性试剂联合使用,包括抗病毒剂,例如抗-HCV剂或抗-HBV剂或抗癌剂。另外,该制剂可进一步与速释型、缓释型或控释型的生物活性剂联合使用,包括抗病毒剂,如抗-HCV剂或抗-HBV剂或抗癌剂;或者与速释型和缓释型或控释型的生物活性剂联合使用,以改变与回肠制动激素释放物质组合的生物活性剂的生物利用度。

[0069] 在再一个实施例中,本发明提供了一种治疗方法,通过给对象施用延迟和/或控制释放的、包括肠溶包衣的回肠激素-刺激量的回肠制动激素释放物质口服剂型。在对象处于禁食状态,并且时间在对象下次进食前大约4.5到10小时,更优选的为大约6-9小时时给药给剂型。该剂型包括具有肠溶包衣的回肠激素-刺激量的回肠制动激素释放物质,并当到达对象的回肠时,向体内释放大部分回肠制动激素释放物质。该制剂可以单独使用或与另一种生物活性试剂联合使用,包括抗病毒剂,如抗-HCV剂或抗-HBV剂。另外,该制剂可进一步与速释型、缓释型或控释型的生物活性剂联合使用,包括抗病毒剂,如抗-HCV剂或抗-HBV剂;或者与速释型和缓释型或控释型的生物活性剂联合使用,以改变与回肠制动激素释放物质组合的生物活性剂的生物利用度。

[0070] 在另一个优选实施例中,本发明提供了一种通过特定的生物化学途径控制代谢综合症和其各种有害作用的方法,以稳定血液葡萄糖和胰岛素水平,同时治疗胃肠和肝脏的炎性疾病;该方法包括每日一次给有需要的对象施用延迟型的和/或控制释放型的组合物,该组合物包括含有回肠激素-刺激量的回肠制动激素释放物质的乳液或微乳液。在对象处于禁食状态,并且时间在对象下次进食前大约4到10小时,更优选的为大约6-9小时时给药该组合物。当该组合物到达对象的回肠,期望的组合物起效部位时,向体内释放大部分回肠制动激素释放物质。按照所提供的制剂,不论是速释型、缓释型或控释型,或者速释型和缓释型或控释型,其它生物活性剂也释放出来。

[0071] 在本发明上述治疗方法的优选实施例中,所述剂型每天在就寝时或上午给药一次。

[0072] 通过将所述制剂施用给处于禁食状态的对象,时间在对象下次进食前大约4到10小时,更优选的为大约6-9小时,并将基本上所有的回肠制动激素释放物质输送到回肠,本发明的方法和组合物能够提高血浆胃肠激素的水平,同时证实该方法可用于治疗或预防一种或多种代谢综合征和/或II型糖尿病,以及高脂血症、体重增加、肥胖、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝疾病和某些导致这些临床表现的慢性炎症状态等,以及肝炎病毒感染,包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染,以及通常与这样的病毒感染有关的继发性疾病状态和/或状况,包括肝脏脂肪变性(脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌等疾病状态

或状况。单独口服服用一次并不昂贵的所述回肠制动激素释放物质,或与本文其他地方描述的生物活性剂组合起来服用一次可以获得至少24小时的食欲抑制效果,同时改善血糖和胰岛素水平的好处,这增加对象坚持长期接受本发明方法和治疗的可能性(提高患者依从性),从而获得最大的康复疗效。此外,本发明的组合物和方法利用回肠制动激素释放物质,不存在药物干预和手术干预出现的安全及费用问题,并且其能够长期控制食欲、炎症、胰岛素抗性和高脂血症。

[0073] 在另一个实施例中,本发明提供了一种延迟和/或控制释放的口服剂型,其包括有效量的回肠制动激素释放物质,优选有效量的D-葡萄糖或右旋糖,当在回肠释放时,它们可以刺激或抑制在对象或患者小肠部分中激素的释放。根据上述的本发明的治疗方法来给药该剂型及实现其有益效果。另外,本发明提供了一种用于诊断患者或对象的代谢综合征(葡萄糖耐受不良)和/或II型糖尿病的方法。

[0074] 因此,本发明提供了一种以简单且可重复的或标准的方式(口服的)刺激或抑制回肠激素(依赖于激素)的方法,本发明之前并没有这种方法。实际上,能够释放这些回肠制动激素并实现类似于本发明的效果的唯一的另一种方法是RYGB手术。由于激素释放关系到代谢综合征或2型糖尿病以及相关的病理状态或状况的控制,本申请进行了大规模回肠释放测试,以研究和区分激素释放的变异或病理,以及这些激素对身体其他的代谢和激素水平的影响是本发明的另一个方面。因此,本方法允许向患者的回肠中引入一种或多种剂量的口服剂型,其可以被标准化到足以允许创建激素刺激的正常参考值范围。已经发现本发明可用于探测不同的源于回肠激素相对或绝对增加或降低的疾病,不仅可以治疗超重/肥胖代谢综合征轴(metabolic syndrome axis),还能治疗许多本文中另有说明的其他胃肠疾病。

[0075] 在具体的方面,本发明旨在治疗、抑制或减少肝炎感染的可能性,尤其是包括丙肝或乙肝病毒感染以及这样的病毒感染的继发性疾病状态和/或状况,包括代谢综合征、2型糖尿病、高脂血症、体重增加、肥胖、胰岛素抗性、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝和某些导致这些临床表现的慢性炎症,特别是以下的继发性疾病状态和状况,包括肝脂肪变性(脂肪性肝炎)、肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌等疾病状态或状况。

[0076] 本发明的具体的和优选的方法包括如下:

[0077] 通过口服给药本发明回肠制动激素释放物质能够有效治疗肝脂肪变性、脂肪肝病、NASH和NAFLD,降低升高的胰岛素抗性,降低升高的肝脏酶,如ALT和AST,并降低血清甘油三酯,获得类似手术的效果,优选的类似Roux-en-Y胃旁路术(RYGB)。

[0078] 肝脂肪变性可以采用上述方法治疗,优选地,可与用丙型肝炎和/或乙型肝炎的抗病毒药物联合使用,以降低升高的病毒数,同时改善丙型肝炎患者肝脏中肝细胞的健康。

[0079] 在上述肝脂肪变性治疗方法中,回肠制动激素释放物质(回肠制动的化合物)的主要有益作用在于减少供给肝脏的葡萄糖和降低肝脏中甘油三酯的合成,病毒也会利用部分该途径进行复制,由此降低脂肪在肝中的积累程度,并限制病毒复制以及进一步对肝脏造成的伤害。

[0080] 对于丙型肝炎(在某些情况下,为乙型肝炎)的治疗,采用特定的抗病毒治疗和回肠制动激素释放物质组合的联合协同作用;其中抗病毒剂的主要有益作用是减小病毒损伤肝细胞,而回肠制动激素释放物质(回肠制动化合物)的主要有益作用是减少供给肝脏的葡

葡萄糖和肝脏中甘油三酯的合成,由此减少变为脂肪性肝细胞的肝细胞数,同时降低病毒感染扩大以及进一步对肝脏造成伤害的风险。对其他继发性的病症如肝硬化、脂肪肝和肝细胞癌等的有益疗效也是显著的,并且在大多数情况下,表现为协同作用。

[0081] 本发明还涉及采用协同联合治疗方法来治疗丙型肝炎,通过联合施用上述的回肠制动化合物和抗丙型肝炎病毒剂,其中所述抗病毒药物是治疗有效量和时间的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林。该种治疗可以单独使用或联合使用有效量的至少一种本文所述的另外的抗-HCV剂。这些抗-HCV剂包括,例如,波西普韦(boceprevir)、daclatasvir、asunapavir、INX-189、FV-100、NM283、VX-950(特拉普韦(telaprevir))、SCH50304、TMC435、VX-500、BX-813、SCH503034、R1626、ITMN-191(R7227)、R7128、PF-868554、TT033、CGH-759、GI5005、MK-7009、SIRNA-034、MK-0608、A-837093、GS-9190、GS 9256、GS 9451、GS 5885、GS6620、GS 9620、GS 9669、ACH-1095、ACH-2928、GSK625433、TG4040(MVA-HCV)、A-831、F351、NS5A、NS4B、ANA598、A-689、GNI-104、IDX102、ADX184、ALS-2200、ALS-2158、BI-201335、BI 207127、BIT-225、BIT-8020、GL59728、GL60667、PSI-938、PSI-7977、PSI-7851、SCY-635、TLR9激动剂、PHX1766、SP-30和它们的混合物。这些抗-HCV剂可以单独使用,或联合有效量的利巴韦林、聚乙二醇化干扰素或它们的混合物使用。

[0082] 例如,在一具体方面中,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效的抗病毒组合的协同联合给药,所述抗病毒组合是治疗有效量和时间的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林,联合波西普韦(剂量为至少800mg,每天三次)。

[0083] 在另一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,所述抗病毒组合是治疗有效量和时间的聚乙二醇干扰素和/或利巴韦林,联合特拉普韦(剂量为至少750mg,每天三次)。

[0084] 在另一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,所述抗病毒组合是有效剂量的NS5A复制复合物抑制剂daclatasvir和有效剂量的NS3蛋白酶抑制剂asunapavir,并且这些蛋白酶抑制剂中的一种或两种可以单独使用,或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0085] 在又一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的daclatasvir(一种NS5A复制复合物抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0086] 在又一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的asunapavir(一种NS3蛋白酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0087] 在再一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的INX-189(一种核苷酸聚合酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0088] 在又一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的FV-100(一种双环核苷类似物),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0089] 在又一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的GS 9190(一种非核苷聚合酶抑制剂),其可以单独使

用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0090] 在又一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的GS 9256(一种NS3蛋白酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0091] 本发明的另一个方面,其涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的GS 9451(一种NS3蛋白酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0092] 在另一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的GS 5885(一种NS5A抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0093] 在另一个方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的GS 6620(一种核苷酸聚合酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0094] 在再一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物有效量的GS 9620(一种TLR-7激动剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化扰素和/或利巴韦林使用。

[0095] 在另一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的GS 9669(一种非核苷酸聚合酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0096] 在另一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的PSI-938(一种鸟嘌呤核苷类似物聚合酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇干扰素和/或利巴韦林使用。

[0097] 在又一个方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的PSI-7977(一种在核苷酸类似物),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0098] 在又一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的SCY-635(一种非免疫抑制性亲环素抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0099] 在另一个方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的BI-201335(一种NS3/4A蛋白酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0100] 在又一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的BI 207127(一种NS5B的非核苷酸聚合酶抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0101] 在另一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的ACH-2928(一种NS5A非核苷酸聚合酶的抑制剂),其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0102] 在另一方面,本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药,其中抗病毒药物是有效量的INX-189(一种蛋白,其是亚磷酰胺类

(phosphoramidate) 核苷酸类似物), 其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0103] 在另一个方面, 本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药, 其中抗病毒药物是有效量的ALS-2200 (一种NS5B非核苷酸聚合酶抑制剂), 其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0104] 在另一方面, 本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药, 其中抗病毒药物是有效量的ALS-2158 (一种NS5B的非核苷酸聚合酶抑制剂), 其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0105] 在又一方面, 本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药, 其中抗病毒药物是有效量的BIT-225 (一种靶标p&蛋白的抑制剂), 其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0106] 在另一方面, 本发明涉及回肠制动化合物/组合物与有效量的抗病毒组合的协同联合给药, 其中抗病毒药物是有效量的BL-8020 (一种丙型肝炎病毒 (HCV) (引起自体吞噬) 的抑制剂), 其可以单独使用或联合有效量的聚乙二醇化干扰素和/或利巴韦林使用。

[0107] 丙型肝炎患者响应的预测方法

[0108] 人们认为预测慢性丙型肝炎患者的临床结果是具有挑战性的。Ghany及其同事(9)使用丙型肝炎长期治疗对抗肝硬化 (HALT-C) 的试验数据库开发了两个预测模型, 使用常规实验室试验可用的基线值以及在随访期间这些值的变化来预测临床失代偿和晚期丙型肝炎患者的肝相关的致死/肝移植。该分析中包括随机抽取的未接受治疗的患者并且在没有临床结果的情况下对患者随访 ≥ 2 年。分析了四个变量(血小板计数、天冬氨酸氨基转移酶[AST]/丙氨酸转氨酶[ALT]比、总胆红素和白蛋白)在2年以上的3类变化(稳定的、轻微的或严重的)。采用Kaplan-Meier分析测定临床结果的累积发生率并用Cox回归评价预测临床结果的预测因子。采用合计470名患者的60例事件来开发模型以预测临床失代偿。2年以上具有更显著恶化的化验值的结果总体趋势是增加的, 特别是那些具有异常基线化验值的患者。一种模型, 该模型包括基线的血小板计数、AST/ALT比、胆红素以及严重恶化的血小板计数、胆红素和白蛋白, 其中白蛋白是临床失代偿的最佳预测因子。采用了总共483名患者的79例事件来评价肝相关致死或肝移植的预测因子。一种模型, 该模型包括基线的血小板计数和白蛋白以及严重恶化的AST/ALT比和白蛋白, 其中白蛋白是肝相关临床结果的最佳预测因子。这些作者得出结论, 证明了基线的数值和常规化验变量值改变的迅速程度在晚期慢性丙型肝炎患者临床结果预测中是很重要的(9)。

[0109] 另一种预测丙型肝炎对pegIFN/Riba的响应的方法是病毒响应与胰岛素抗性的改变相关联, 这是我们感兴趣的一个参数, 因为它是RYGB和Brake™的一种最开始的效果。在他们的研究中, Thompson及其同事们(10)检测了丙型肝炎病毒和胰岛素抗性之间的基因型特异性关联。具体来说, 该研究考察了干扰素/利巴韦林长期治疗后, 持续的病毒学应答(SVR)和胰岛素抗性之间的关联。他们考察了两组3期试验中的2255名慢性HCV基因1或2/3型的初治患者, 其中患者进行了24或48周治疗。治疗前和治疗后12周使用稳态模型评估(HOMA)-IR测量胰岛素抗性。1038名非糖尿病患者(497名为基因1型; 541名为基因2/3型)用于成对的稳态模型评估测量。在基线水平, 基因1型的患者HOMA-IR ≥ 3 的几率大于基因2/3型的患者(33% vs. 27%; $p=0.048$)。基因1型并取得SVR ($\Delta 10\%$; $p<0.001$) 的患者IR发病率有显

著降低,但基因1型中无应答的患者或那些具有基因2/3型的患者没有显著降低。多变量分析表明,SVR与基因1型患者的平均HOMA-IR显著降低有关($p=0.004$),但与基因2/3型的患者无关,其与体重指数、ALT、GGTP和脂质水平变化没有关系。基因1型被认为对胰岛素抗性的发展有直接的作用,不依赖于宿主代谢因子,并且部分能够通过病毒根除(10)逆转。该研究部分地证明了研究的与肝脂肪变性关联的参数,但是在试验中没有直接测量该变量。

[0110] 对于T2D和患有及没有丙型肝炎的代谢综合征患者的一些研究为肝脂肪变性(糖尿病中常见(11,12))是引起肝脏酶升高的常见起因提供了进一步的支持,同时将胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良和升高的甘油三酯与肝脂肪变性的发展联系起来。简而言之,脂肪变性的存在是因为代谢综合征,即使没有明显的T2D。一旦存在,肝脂肪变性与丙型肝炎病毒相互作用使得根除更困难。最终,只有将代谢综合征也解决了,丙型肝炎治疗中肝脏酶才会下降,例如在Thompson(10)的研究中。Dixon及其同事(13)在一包括36名选择的肥胖患者的案例系列中,直接研究了胃囊带术相关的体重减轻对非酒精性脂肪肝疾病的影响。这36名患者(11名男性、25名女性)具有一对肝脏活检,第一次在腹腔镜检查可调整的胃带放置时,第二次在体重减轻之后。第二个活检取自两组:那些需要后续腹腔镜手术($n=19$)的患者和那些3区中心性肝纤维化($n=17$)的活检评分(index biopsy score)为2或更大的患者。在不知道患者身份和临床状况的情况下对所有患者个体的组织学特征以及NASH阶段和等级进行活检评分。初始活检证明23名患有NASH,12名患有肝脂肪变性。胃带放置好后,在25.6+/-10个月(范围,9-51月)进行重复活检。平均体重减轻为34.0+/-17kg,多余体重减轻百分比为52+/-17%。第二次活检($P<0.001$)时,小叶脂肪变性、珍珠层炎症(nacre-inflammatory)变化和肝纤维化有较大改善。门静脉异常仍然没有改变。只有四个重复的活检满足NASH标准,这意味着该手术是一种根本的疗法。与3名随访($P<0.001$)患者相比,有18名患者的初始纤维化评分为2或更大。该系列($n=23$)病例中患有代谢综合征且在手术前具有更多方面变化的患者,他们的体重减轻改善更大。Dixon及其同事得出结论是,肥胖外科手术后的体重减轻为重度肥胖对象的肥胖症和代谢综合征(与异常肝脏组织学特征有关)提供了较大的改善或解决(13)。

[0111] Hickman和其同事们注意到,肝脏酶升高在2型糖尿病(T2DM)是常见的,但通常认为是良性的。在65%的案例中非酒精性脂肪肝(包括肝脏脂肪变性)是病因,而其它病因包括酒精性肝病和病毒性肝炎。11名患者鉴定出肝硬化。这些研究人员指出T2DM患者的各种病因给晚期肝病带来极大的负担(14)。

[0112] Forlani对八个意大利糖尿病单位医院中的2型糖尿病和肝脏酶升高进行了观察点发病率研究。对9621名连续的2型糖尿病患者(男性,52.4%;平均年龄65岁)的数据进行分析,发现丙氨酸和天冬氨酸转氨酶(ALT、AST)及 γ -谷氨酰转移酶(GGPT)水平与身体质量指数(BMI)、代谢控制和代谢综合征的存在相关。他们发现ALT、AST和GGPT水平超过正常值的上限值,分别为16.0%、8.8%和23.1%,男性发病率较高,随肥胖等级和差的代谢控制升高,并随年龄增长而降低。肝脏酶升高在系统上与大多数代谢综合征的参数相关。在对年龄、性别、BMI和各中心差异(differences across center)进行校正后,升高的甘油三酯水平/fibrate类药物治疗[让步比(OR)1.57;95%置信区间(CI),1.34-1.84]和扩大的腰围(OR,1.47;95%CI,1.17-1.85)是仅有的与高ALT无关的参数。在一独立分析中,代谢综合征(成年人治疗方案标准III)的存在在很大程度上预示了肝脏酶的升高。在排除乙型和丙型

肝炎阳性病例后,在2区中心测试,肝脏酶升高的发病率降低了约4%,但与代谢综合征的关联没有显著改变。总之,2型糖尿病中肝脏酶升高的高发病率是与进行性肝病已被证明的风险一致的(15)。

[0113] 益生菌与代谢综合征和肝脂肪变性密切相关。Kirpich和其同事们在一项研究中考察了66名被精神病医院诊断为酒精性精神病的成年俄罗斯男性,检测了酒精诱导的肝脏损伤中益生菌的潜在治疗作用。患者被随机分配接受5天的两歧双歧杆菌和植物乳杆菌8PA3,对比单独的标准治疗(戒酒加维生素)。在基线和治疗后检查粪便培养物和肝脏酶。将各组结果与24名健康的没有饮酒的对照结果进行对比。与健康对照相比,酗酒患者的双歧杆菌(6.3vs.7.51log菌落形成单位[CFU]/g)、乳酸杆菌(3.15vs.4.59log CFU/g)和肠球菌(4.43vs.5.51log CFU/g)的数量明显减少。与健康对照组(AST:104.1vs.29.15U/L;ALT:50.49vs.22.96U/L;GGT 161.5vs.51.88U/L)相比,酗酒组的ALT、AST和GGT活性平均基线有显著升高,这表明这些患者有轻度酒精诱导的肝损伤。益生菌治疗5天后,与标准治疗相比,酗酒患者的双歧杆菌(7.9vs.6.81log CFU/g)和乳酸杆菌(4.2vs.3.21log CFU/g)的数量有显著增加。尽管在研究开始时有类似的值,但在治疗结束后用益生菌治疗的患者比用标准治疗单独治疗的患者具有明显更低的AST和ALT活性(AST:54.67vs.76.43U/L;ALT 36.69vs.51.26U/L)。在26名特征明确的轻度酒精性肝炎患者(定义为AST和ALT大于30U/L,AST/ALT比大于1)的亚组中,益生菌疗法与治疗结束时ALT、AST、GGT、乳酸脱氢酶和总胆红素均有显著降低是相关的。在该亚组中,与标准治疗组相比,益生菌组在治疗结束时平均ALT有显著的降低。总之,与健康对照组相比,酒精诱导的肝损伤患者具有改变的肠道菌群。短期口服补充两歧双歧杆菌和植物乳杆菌8PA3与恢复肠道菌群有关,并且比单独使用标准治疗更能改善酒精诱导的肝脏损伤(16)。该研究指出了控制肝炎以及肝脏酶升高的额外方法。

[0114] 丙型肝炎中的进行性肝脏疾病也利用了肝纤维化的生物标记进行监控。Fontana和其同事们检查了丙型肝炎长期治疗对抗肝硬化(HALT-C)试验中在患者导入(lead-in)治疗阶段期间血清纤维化标记物的水平。在试验之后,第0、24、48和72周对血清样品的YKL-40、基质金属蛋白酶-1的组织抑制剂、III型前胶原的氨基端肽(PIIINP)和透明质酸(HA)的水平进行分析。所有456名慢性丙型肝炎患者接受pegIFN/Riba24至48周。患者的平均年龄为49.2岁,其中71%是男性,39%具有在基线水平的肝硬化。较低的治疗前血清YKL-40、基质金属蛋白酶-1的组织抑制剂、PIIINP、HA水平与20周早期病毒学应答显著相关($P < 0.0001$)。在多变量分析中,非1型基因、非黑色人种患者、既往干扰素单一疗法与较低的血清ALT/AST基线水平和 $\log(10)$ YKL-40水平与20周的病毒学应答独立相关。根据统计,在72周时观察到81名获得持续病毒学应答的患者中所有标记物水平比基线显著降低,但72名突破(breakthrough)或复发的患者没有降低。在24周和48周时,观察到与病毒学应答者相比,无应答者血清PIIINP和HA水平显著增加($P < 0.0001$)。Fontana和其同事们得出结论是,升高的治疗前YKL-40水平是对pegIFN/Riba治疗初始病毒学应答的独立预测因子。获得SVR的患者中,所有4个血清纤维化标记物的水平显著降低,这与肝纤维化的减少一致。抗病毒治疗前后测量血清纤维化标记物的水平可以为丙型肝炎患者提供重要的应答指示(17)。

[0115] 本发明采用了新的药剂来治疗丙型肝炎,例如波西普韦(一种NS3蛋白酶抑制剂),其被批准用于和pegIFN/Riba联合使用。基因1型的慢性丙型肝炎病毒感染患者单独使用

PegIFN/Riba治疗48周后,少于一半的患者实现了持续的病毒学应答(SVR)。Kwo和其同事们测试了波西普韦(一种NS3丙型肝炎病毒口服蛋白酶抑制剂)加入到pegIFN/Riba中治疗基因1型丙肝病毒的效力。主要终点为治疗24周后获得SVR。在未经治疗的基因1型慢性丙型肝炎感染患者中,与已记录的单独采用标准治疗相比,向采用pegIFN/Riba的标准治疗中添加直接作用的抗病毒剂波西普韦后,持续病毒学应答率翻倍(18)。采用特拉普伟进行了类似研究。尽管超过60%的研究患者具有基线水平的肝脏脂肪变性,但这些研究中除了病毒载量,其他任何应答终点数据全部缺失,并且没有测得的或估计的代谢综合征的生物标记物。

[0116] 因此,即使这两种更新的蛋白酶抑制剂药物与pegIFN/Riba联合使用,但这并不表示这些更新的药物,例如波西普韦或特拉普伟改变了患者的肝脏酶或任何肝脂肪变性标记物(2,19-24)。

[0117] 对于各种抗病毒剂在肝脂肪变性控制中的作用,使用任何可获得的抗病毒药物后,将意想不到地看到肝脏酶发生改变或肝脏炎症消退,尤其是当用药中不包括pegIFN/Riba时。显然,这些药物并不直接管理肝脂肪变性,而肝脂肪变性是治疗失败或复发的很有意义的预测因子(25)。因此采用RYGB或口服给药Brake™管理肝脂肪变性的发现为丙型肝炎感染治疗的另一大进步提供了希望。

[0118] 通过示例和图解说明在丙型肝炎治疗中回肠制动化合物或组合物(Brake™)的作用,本发明人在此描述了一些患者病例以证明在难以治疗丙型肝炎病例中取得了意想不到的良好的结果,其中当给患者施用Brake™时,其响应比预期更好。

[0119] Aphoeline制剂I

[0120] 600mg/胶囊葡萄糖

[0121] 1000mg胶囊

[0122] 10%的Eudragit包衣

[0123] 增塑剂(丙二醇、柠檬酸三乙酯和水)

[0124] 硬脂酸镁

[0125] 二氧化硅

[0126] 制剂II

[0127]	混合:	用量	范围
	苜蓿叶	3.00	1-10 +
	小球藻	3.00	1-10 +
[0128]	叶绿酸	3.00	1-10 +
	大麦草汁浓缩物	3.00	1-10 +
	右旋糖	1429.00	500-3000 +

[0129] 其他片剂成份:

	包衣*	388.40	125-750 +
	玉米淀粉 NF	80.00	25-160 +
	羟丙甲纤维素 USP	32.40	10-65 +
[0130]	硬脂酸 NF (蔬菜级)	19.50	6.5-35 +
	三醋酸甘油酯 FCC /USP	19.30	6.5-40 +
	硬脂酸镁 NF / FCC	7.00	2.5-15 +
	二氧化硅 FCC	2.50	0.75-5.0 +

[0131] *取决于所用的组合物,使用重量10%的虫胶水溶液 (Mantrose Haeuser, Inc.Aphoeline-1),重量8%的印度虫胶水溶液 (Aphoeline-2) 包封制剂。

[0132] 制剂II通过将活性物质与玉米淀粉、硬脂酸、硬脂酸镁和二氧化硅混合并压制为片剂,并且在片剂上包覆虫胶(10%或8%虫胶)、甘油三乙酸酯和羟丙甲纤维素包衣。如上所述,可以选择使用Eudragit包衣,其包衣方式类似制剂I。

[0133] 实施例1.从胰岛素抗性的角度比较Brake™对18名患者与RYGB对15名患者的肝酶和甘油三酯的影响

[0134] A.Brake™治疗群体

[0135] 简而言之,将Aphoeline Brake™制剂2(如上所述)给18名患者组施用最少6个月。18名患者的人口统计特征如下:

[0136] ○9名男性、9名女性,年龄26-71岁;

[0137] 1名非洲、1名亚洲人、3名西班牙人、13名高加索人;

[0138] ○11名前/早期糖尿病患者有胰岛素抗性和升高的胰岛素、胰岛素原或HbA1c;

[0139] ○9名脂肪肝患者,其中2名进行肝活检,7名是糖尿病或前糖尿病患者;

[0140] ○3名未经任何抗病毒治疗的丙型肝炎的患者。其中2名活检证实患有肝硬化;

[0141] ○所有患者每日一次给药10gm Brake™,口服,主食前4小时;

[0142] ○治疗和随访患者6个月;

[0143] ○系列实验和生物标记包括BMI、体重、肝脏特征、甘油三酯和脂质分布、HbA1c测量。

[0144] B.RYGB参考群体

[0145] 随访6个月的15名RYGB患者作为参考群体。这里使用的作为对照的RYGB患者已经被公开了(26),且这些病例的全部说明在这里并入本文作为参考。简言之,对经过RYGB的15名成年病态肥胖和2型糖尿病患者进行了研究。一整夜禁食后,手术当天早晨收集基线水平的血液样,并在180天评价血糖、胰岛素抗性、LPS、单核细胞核因子(NF)-kappaB结合和CD14、TLR-2、TLR-4的mRNA表达和炎性应力标记物的改变。在RYGB术后6个月,对象的体重指数(52.1+/-13.0~40.4+/-11.1)、血糖(148+/-8~101+/-4mg/dL)、胰岛素(18.5+/-2.2mmuU/mL~8.6+/-1.0mmuU/mL)和HOMA-IR(7.1+/-1.1~2.1+/-0.3)显著降低。血浆LPS显著减少20+/-5%(0.567±0.033U/mL~0.443+/-0.022E U/mL)。NF-kappaB DNA结合显著降低了21+/-8%,而TLR-4、TLR-2和CD-14表达分别显著降低了25+/-9%、42+/-8%和27+/-10%。炎症介质CRP、MMP-9和MCP-1分别显著降低了47+/-7%(10.7+/-1.6mg/L~5.8±

1.0mg/L)、15+/-6% (492+/-42ng/mL~356+/-26ng/mL) 以及11+/-4% (522+/-35ng/mL~466+/-35ng/mL)。我们发现,LPS、NF-kappaB DNA结合、TLR-4、TLR-2和CD14表达、CRP、MMP-9和MCP-1在RYGB后都显著降低。胰岛素抗性和2型糖尿病解决的机理(至少部分)可归因于内毒素血症和相关炎症的减少,如RYGB术后早期炎症介质减少所示。

[0146] 从机理角度来看,RYGB和Brake™对脂肪变性的作用总结如下:

[0147] • RYGB和Brake™的主要功能是L细胞信号传导;

[0148] • 肝脏应答脂质暴露的储存和释放由L-细胞激素的胃肠道表达控制;

[0149] • 由于葡萄糖和甘油三酯的供应远大于需要,加上对于葡萄糖吸收的失衡响应中更高的胰岛素暴露的损害,造成信号传导的改变或缺陷,继发过量的肝脏脂质积累;

[0150] • 回肠中控制器L细胞的主要益处是维护肝细胞和控制胰岛素抗性。其作用是回肠制动;

[0151] • 对病毒、膳食碳水化合物和脂质应答的肝脏炎症是L细胞途径中信号维护和刺激的终点失调(end disorder),而炎症是对病毒的应答;

[0152] • 若肝脏是通过L细胞激素优化管理的,并且营养吸收是中央控制的,丙型肝炎病毒会更容易得到控制。

[0153] 以下表1中显示了Brake™与RYGB手术的效力对比。Brake™几乎一样有效地降低了胰岛素抗性和甘油三酯,并比RYGB患者中观察到的整体肝酶水平产生了更大的降低。Brake™没有严重的副作用,所有Brake™治疗的患者获得有益的体重减轻,并且两个患者组总体上对肝脏健康的改善类似。

[0154] 表1

[0155] 相对效力:Brake vs.RYGB

[0156]

参数	Brake			RYGB			P值	RYGB 改变量
	N	平均值	SD	N	平均值	SD		
%体重减轻, 总时间: 6个月	18	5.29	4.01	15	25.23	5.88	0.203	20.97
6个月中过量kg体重减轻的%	18	5.4	48	15	44.9	14.4	0.006	12.03
%HOMA-IR改变量: 6个月前、后的改变量	18	38.3	17.8	15	60.8	18.6	0.002	62.99
%HBA1c改变量: 6个月前、后的改变量	6	11.2	4.35	15	20.5	12.2	0.019	54.63
%AST改变量: 6个月前、后的改变量	15	41.3	21.7	15	26	22.9	0.071	158.0
%ALT改变量: 6个月前、后的改变量	16	50.5	20.5	13	26.9	31.0	0.028	187.0
%甘油三酯改变量: 6个月前、后的改变量	11	32.5	15.2	6	40.3	24	0.498	81.0

[0157] 只有出现不正常基线值的患者纳入本表的一些计算中。

[0158] 该对比研究中,假设RYGB和Brake™在修复肝脂肪变性时具有双重作用。开始,胰岛素抗性的降低以及甘油三酯和葡萄糖的降低供应减少了脂肪肝。更长期时,肝脏酶,如ALT、AST、GGTP等等以及α甲胎蛋白下降表明其为Brake™控制的抗炎症途径。总之,Brake™对肝脏的作用是减少脂肪变性和炎症。两种机制都适用于Brake™组合改善丙型肝炎抗病毒治疗的结果,这些协同作用在单独抗病毒作用上附加了有益效果。

[0159] 实施例2. 病例1:单独用Brake™治疗具有中度病毒载量的丙型肝炎患者,目标在于评价改善肝脂肪变性的二次抗病毒影响

[0160] 患者M1是55岁具有正常BMI的女性。她于1998年进行了肾移植并且服用过强的松、雷帕霉素(Rapimmune)、左甲状腺素(Synthroid)、耐信(Nexium)和科素亚(Cozaar)。

[0161] 1998年患丙型肝炎基因3型,此段护理之前有4年IFN/Riba的失败治疗。2004年肝脏活检:肝硬化、桥接纤维化,3/4期。

[0162] • 从2007年起,她不再接受丙型肝炎治疗;接受Brake™治疗之前的3年中没有使用抗病毒药物。

[0163] • 第二次访问时加入Aphoeline Brake™(制剂II)

[0164] -超过3个月后肝脏酶提高到正常

[0165] -超过3个月后肌酸酐降低到正常

[0166] -α甲胎蛋白迅速下降

[0167] -丙型肝炎病毒计数迅速降低至100K(见图1)

[0168] • 患者M1病毒滴度减少一个对数(log)

[0169] -M1此前在2004年已有失败的IFN/Riba治疗,采用强的松进行免疫抑制并且已经确诊为肝硬化。如果该患者获得病毒根除(甚至是短时间内),这将会是非常惊人的。

[0170] • 糖尿病参数未受影响(患者没有T2D),α甲胎蛋白从治疗前的8.5ng/ml下降为治疗后的<4ng/ml。

[0171] • Brake™治疗后,所有肝脏酶均降至正常水平,虽然丙型肝炎病毒数量仍较低。

[0172] 总之,在丙型肝炎病毒载量(见图2)没有大量改变的情况下,有了令人意外但有益的肝功能改善。而在这些研究观察前,人们一直认为除非将病毒根除,否则不太可能改善肝脂肪变性。然而,这些结果表明,改善肝脂肪变性实际上提高了整体病毒应答,推测通过改善的肝功能增强了人体对病毒作用的应答能力。

[0173] 实施例3. 病例2:采用Brake™和pegIFN/Riba联合治疗丙型肝炎患者,这一组合对病毒载量的减少测试超过单独使用pegIFN/Riba

[0174] 患者E1是一名36岁的男性患者,他接受丙型肝炎基因1a型TC病毒的治疗时,身高5尺7寸,体重185磅,BMI为29。治疗前他的肝活检显示出肝脂肪变性和纤维化1/4期。开始他使用pegIFN/Riba治疗,病毒载量下降一个对数级,但在第一个月之后,因为病毒载量响应出现平台期,她增加了剂量。接下来,只有一个对数级的下降。在2个月后,仅有中等程度的病毒载量响应于此增加的剂量,此时每天向该患者的最大pegIFN/Riba用药剂量中添加10gm Aphoeline Brake™。

[0175] 如图3所示,描述了其病毒载量随着时间推移的变化。他接受这种组合物24个月,并且在过去的10个月中丙型肝炎病毒变成阴性,在该病例中病毒载量下降了7个对数级。因

此,对于制剂II回肠制动化合物加上聚乙二醇化干扰素和利巴韦林的响应,病毒载量是一种协同作用结果,因为其抗病毒作用远远超过单独使用任何一种化合物或它们的预期叠加效应。在该患者的疗程中段,他开始服用姜黄素,病毒载量失去控制。这并不令人吃惊,因为Brake™的作用和姜黄素发生拮抗。停止服用姜黄素后,他的病毒载量再次开始下降。

[0176] 服用制剂II,对于肝脂肪变性来说,肝脏健康具有重大及未预料到的改善。服用聚乙二醇化干扰素/利巴韦林(见图4)患者初始升高的甘油三酯和肝脏酶,在单独抗病毒后仅有小于25%的下降,而现在是正常的,并且目前没有肝脂肪变性的临床迹象。因此,肝脏炎症反应下降100%响应制动化合物(制剂II)和聚乙二醇化干扰素/利巴韦林的组合,这实质上也是协同作用的结果。

[0177] 随访。24个月的治疗后,患者减轻23磅(见图5),状况持续良好并且有效。在有益的(协同的)响应所述组合治疗24个月后,停止服用抗病毒剂和Brake™,同时患者处于6-12个月的随访期,以确定病毒是否出现复发。

[0178] AFP是一种具有591个氨基酸和一个碳水化合物部分的糖蛋白。AFP的许多功能已经被提出,如一种抗癌活性位点肽。其在成人体内的功能是未知的,但成人中AFP浓度超过500ng/ml,可以预示着出现肝细胞癌、生殖细胞肿瘤和肝脏转移癌。丙型肝炎患者中 α 甲胎蛋白值大于10ng/ml是危险的,而pegIFN/Riba治疗目标是将AFP降低到低于这个值(27)。许多丙型肝炎患者具有升高的 α 甲胎蛋白浓度。 α 甲胎蛋白与肝脂肪变性的联系可能与丙型肝炎病毒载量的联系更紧密(28)。Goldstein及其同事们(29)注意到,慢性病毒性肝炎和肝硬化患者通常具有升高的血清 α 甲胎蛋白(AFP)值,并且对81名慢性丙型肝炎患者进行了研究。他们检测了血清AFP和丙氨酸氨基转移酶(ALT)值、肝组织学特征以及肝细胞增殖活性分数的关系。这些患者中的22个具有无到轻度的纤维化,34名有中度纤维化,25名患有明显的肝纤维化-肝硬化。纤维化越严重的患者其平均血清AFP值明显更大。明显的纤维化肝硬化患者组的血清ALT值稍微大一点。在所有患者中,血清AFP值升高与ALT值升高显著相关。血清AFP值和肝细胞中AFP的免疫组织化学染色之间没有关联。这些结果表明,升高的血清AFP值是肝细胞-肝细胞相互作用改变以及失去正常结构排列(normal architectural arrangement)的结果。明显的纤维化或肝硬化(一种显著改变的肝细胞结构)的存在的根本原因可能是血清AFP增加,而不是坏死或活性再生。其它人应该会同意这一观点(27,30-34),这促使人们利用 α 甲胎蛋白的下降来监控肝细胞结构的改善和肝硬化及可能的肝细胞癌的风险的降低。

[0179] 图6示出了E1的这一生物标记物随时间的变化图。从治疗前15ng/ml的AFP基线水平,患者E1的 α 甲胎蛋白值大大的下降;这表明采用pegIFN/Riba和Brake™联合治疗后肝脏健康得到改善、肝脂肪变性降低并且肝硬化风险也降低了。当 α 甲胎蛋白值 <4 ng/ml时,患者E1未检测到病毒载量。

[0180] 实施例4. 病例3:单独使用Brake™治疗丙型肝炎晚期肝硬化患者,测试在对病毒载量作用最小的情况下对肝脂肪变性的控制能力

[0181] 患者L1是一名66岁超重(身高5尺3寸,体重202磅)但并没有明显T2D的女性,从2002年开始患有丙型肝炎基因1a型。她之前已经接受过pegIFN/Riba治疗,但在2005年被认为治疗失败。从那时起,她不再对丙型肝炎进行治疗。2006年她的肝活检显示患有纤维化和肝硬化4/4期。检查时她的胆红素为1.5并且准备进行肝脏移植。她的慢性药物治疗包括螺

内酯、利福昔明和耐信。考虑到她的治疗史,在2010-2011年中她进行了一个疗程的Aphoeline Brake™治疗,病毒载量有比较希望的下降(约1个对数级)。这在图7中有显示。

[0182] 该患者采用Brake™治疗前有显著升高的α甲胎蛋白值,基线值为25ng/ml。数值在图8有显示。在接下来的12个月治疗期间,这些α甲胎蛋白值下降至6ng/ml,对于4/4期纤维化和肝硬化患者,这是不正常但非常好的。这种降低与肝脏痊愈以及肝脂肪变性下降有关,这全部要归功于施用了回肠制动组合物(Aphoeline制剂II)。

[0183] 如图9所示,肝脏酶也有下降,与所述肝脏痊愈、肝脂肪变性的改善和炎症的降低一致。需要注意的是,她的病毒载量没有减少到阴性,事实上4/4期纤维化没有希望获得阴性病毒载量。然而,该病例中Brake对于肝脏的作用是明显可辨别的,其中仅有适度的抗病毒相关的效果本身。因此,看起来似乎是对肝脂肪变性的治疗,应该明白,这是对患者的重大好处,甚至是对没有伴随抗病毒药物治疗的患者。从整体来看,Brake与内源抗病毒活性有协同作用,因为改善肝功能本身在一定程度上可以控制丙型肝炎病毒。

[0184] 随访:Brake™明显改善了她的肝功能,并且单独该治疗与病毒载量的下降相关。我们不认为这里病毒载量的下降是Brake™的抗病毒效果,而是其对于她的肝脂肪变性有明显改善。实际上,尽管没有对她进行再次活检,各项测试表明她的肝功能有明显改善。胆红素降至正常的0.9,该患者没有进一步的脑病发作并返回到她的律师工作中。她的体重总共减轻35磅并稳定在170磅。她被从肝移植名单中撤出,并于2012年不再进行随访。

[0185] 实施例5.公开了一种Brake™制剂,其能有效治疗已采用抗病毒剂治疗的丙型肝炎患者的肝脂肪变性

[0186] 正常与超重或肥胖患者之间的显著差异在于回肠制动对于混合餐摄入,更具体来说是糖摄入的响应(35,36)。因此,似乎正常的食欲抑制途径变得能够耐受糖的摄入了。这部分解释了无碳水化合物计划(例如Adkins饮食)的成功,即使在该案例中,除了在罕见的与回肠萎缩有关的严重病态的长期肥胖病例外,上述两组在解剖学或组织学上并没有可论证的差异。这给出了一种事实,通过RYGB输送到肠道后段的食物能够刺激那些不依赖于口服摄入的激素;而事实上,通过抑制神经传递可以抑制混合餐摄入过程中的回肠刺激,这种神经传递大概是从肠部到脑部的信号传递。回肠灌输不同量的油酸诱导PYY的剂量依赖性增加($P < 0.01$)以及促胃动素水平的临界线降低($P = 0.05$) (37),这些对食欲具有中枢抑制作用。该研究的发现中,通过降低回肠末段中的脂质量可以诱发对胃排空的回肠制动效应,并且胃排空的延迟与PYY释放有关。这两种现象都对灌输的油酸存在剂量依赖性。因此,回肠制动是通过脂类和糖激活,并且考虑到回肠制动本身的作用,最佳的混合物可以共同调节多种激素和免疫调节作用。

[0187] 通过本文描述的口服Brake™制剂起作用是很可能的。RYGB以及糖尿病供应方建模(supply side modeling)涉及的这种作用(26,38,39),即复位碳水化合物耐受回肠制动途径将会使食欲中枢的控制复位,并下调妨碍进食的反馈环(40),而这种回肠制动的下调结果是加速驱动膳食供应发展成代谢综合征。Brake直接作用以恢复肥胖症和T2D患者的这种下调的食欲控制器,这种作用被称为“wake up the Brake™”(“唤醒Brake™”)。

[0188] 实际上,由于降低糖和脂质摄入而获得高血糖和高三酸甘油酯血症有益中断的希望(41、42),可以看出供应方作用的Brake™(38、39)是控制代谢综合征及其肝脏临床表现(即肝脂肪变性)的主要方式。因此,如果能够通过口服给药Brake™制剂以RYGB的方式直接

刺激回肠,我们应该能够恢复所述回肠制动信号并且至少部分恢复控制摄入选择的食物(例如糖和脂质)的内脏信号。这些控制途径还有利于肝脂肪变性的治疗,因为脂质是积累在肝脏中的。

[0189] 这些内脏信号不仅对代谢综合征异常的控制非常重要,而且如在综述文章中报道的(43-48),这些激素对患者是极为有益的。它们控制人体最基础的过程,可以称为进食行为,并且在饥饿(food deprivation)时,它们也不会消失或者甚至是复位(49)。在禁食过程中,它们的持续形式是当患者过量食用了几倍于足够量的食物时无意识寻求的东西。

[0190] 这些激素回肠制动途径令人惊讶的地方在于,它们随着患者吃得过多而被下调,使得新设定的点处于较高的体重上并且最终导致肥胖症和糖尿病(50)。由于这些激素对于体内胰岛素和葡萄糖水平的平衡也是非常重要的,它们将极大地帮助已存在的储存物质的使用。最后,有新证据表明胃肠道衍生的肝脏和胰腺炎症(其本身是食物和肠道细菌的作用)是由回肠制动途径释放的激素调节的,并且RYGB手术和口服给药Brake™首次控制这些长期炎症途径(26)。

[0191] 这些途径的归纳显示在图10中,其清楚地将门户系统和肝放在饮食和肥胖轴调节器官的中心处。当回肠制动失去控制且暴饮暴食加剧时,这些控制激素的途径导致出现现代代谢综合征临床表现,如肥胖、脂肪肝病和动脉粥样硬化。脂肪肝病是肝纤维化、肝硬化和甚至肝细胞癌的前期(51)。因此,在患有肝脂肪变性和丙型肝炎的患者中,Brake™的使用是一种新的控制基础系统的方法,该基础系统在有丙型肝炎病毒存在时会导致肝细胞病发展,并且肝脂肪变性对RYGB手术的应答(52)预示了口服使用Brake制剂可以实现目前RYGB手术能实现的同样的神经激素效应。

[0192] 通过使用Aphoeline Brake™刺激内源性和生成的激素,本发明人向它们所在的地方(在门户系统中)输送了大多数已鉴定的GI激素,在这些地方它们对胰腺和肝脏具有最大的作用(53)。我们同时也受到下述事实的激励,即对肥胖症的RYGB手术能够刺激基本上所有病人的那些激素,并且在没出现体重减轻之前效果也很明显(52、54-59),这表示,肥胖症、糖尿病和肝脂肪变性患者保留了他们先天存在的当正常激素水平恢复时的回肠制动水平进行应答的能力。通过这些激素和神经激素途径作用,RYGB改变了患者的饮食,降低了他们摄入的精制糖和脂肪,同时将饮食偏好转变为摄入水果和蔬菜(60)。肉类摄入减少并且更为适度地,伴随减少的脂肪、植物蛋白和复杂碳水化合物摄入(60-68)。Thomas和Marcus(69)还研究了对于脂肪的偏好问题,通过在Roux-en-Y减肥就诊者的饮食适应阶段(DAP),比较人们对高脂肪食物组和低脂肪食物组的食物选择和食物不耐受频率。38名减肥手术患者在他们的饮食过渡阶段(3个月-2.5年)中填写了包括236种食物条目的调查问卷。从较多的初始数据组中,通过比较选择频率和食物不耐受频率,逐项记录24种高脂肪(30%或以上脂肪)和22种低/较低脂肪食物。简言之,高脂肪食物选择为38.3%,低脂肪食物选择为50.4%($p = .0002$)。为了比较,整个调查问卷的236种食物的选择百分数为41%。“从不”(Never)食用的食物不耐受频率在两组之间类似,总合平均为1.92%。低脂肪食物中“较少到有时”(Seldom to Sometimes)不耐受频率为13.3%,高脂肪食物中为24.9%($p = .002$)。最后,低脂肪食物组和高脂肪食物组中“通常到总是”(Often to Always)食用的食物不耐受频率分别为85.5% vs. 72.2%($p = .002$)。总之,所述DAP中的RYGB患者表现出典型的“饮食行为”,对低脂肪食物的选择频率远大于高脂肪食物。进一步的减肥研究需要进一步挖掘

减肥患者的这种和其它惯例的“饮食行为”。Leahey和其同事们(64)测试了减肥手术对于嗜食的影响,特别是对甜食,还确定了手术患者的嗜欲是否与体重正常(NW)的那些对照不同。他们的目标是检测减肥手术患者的嗜食频率和嗜食食物消耗量在手术前和手术后3-6个月的变化,并将手术患者的嗜食频率和那些NW对照进行对比。减肥手术患者(n=32)和NW对照(n=20)完成了该嗜食调查表(the Food Cravings Inventory)并测量了他们的身高和体重。手术前,各患者报告的整体食欲更强且嗜高脂肪和速食食物,并且比NW对照嗜食的高脂肪食物消耗量更大。比较手术前和手术后3-6个月的所有发现,患者对于嗜食食物的整体食欲和消耗显著降低,特别为对甜食和速食食物的影响。有趣的是,手术对高脂肪食物的嗜食几乎没有影响。此外,对高脂肪和速食食物的嗜好没有降低到正常水平。与NW对照相比,术后患者更少可能去食用渴望的甜食,并且这些患者的术后体重减轻很大程度上与嗜食无关。因此,Leahey发现减肥手术与嗜食和嗜食食物的消耗(除了高脂肪食物)的显著减少有关。由于这些原因,这里公开了发明用于改善肝脂肪变性管理的Brake™混合物及其使用剂量。Miras和其同事们(70)研究了减肥手术患者术前和术后的饮食习惯和食物偏好。其总的结论是,RYGB带来的根本改变在于对甜食和脂肪的口味,并且在大多数情况下,使口味偏好蔬菜。

[0193] 本发明人确立了一个目标,采用食品成分和一般认为安全(GRAS)的成分的口服制剂来刺激回肠激素,生成一种回肠制动激素释放物质,其作用与RYGB手术类似。这里提供的数据(来自于Aphoeline Brake™和RYGB治疗患者的对比)是引人注意的,并且这种回肠制动途径的刺激看起来与患者年龄或体重或糖尿病无关(上述表1)。这表明,肥胖症患者的肠道仍在作用,虽然具有较少的激素监督和控制。因此,肥胖症和肝脂肪变性(脂肪肝)患者的根本问题似乎是来自回肠的信号的下调。

[0194] 我们发现靶向于精确位点控制回肠制动激素释放的口服制剂以下述方式局部刺激回肠,其对葡萄糖和胰岛素的平衡具有非常大的影响,导致胰岛素抗性的快速下降。胰岛素抗性是响应于口服使用Brake或RYGB手术的第一个改变的主要标记物。本发明人发现,从生理上来说,回肠制动途径不是一种进一步刺激胰岛素的方式,与主流观点相比,糖供应方输送的减少导致胰岛素抗性的降低,这在患者开始减轻体重之前就很好地进行着。这一新观点也与RYGB手术数据一致,其中胰岛素抗性降低出现在外科吻合术的几小时中,同样远远早于任何体重减轻。

[0195] 观察我们的患者,在采用Aphoeline Brake™治疗后3-4周中ALT、AST和GGTP的显著降低,而对脂肪性肝炎更强大的效果需要在持续数年的更长的时间中对治疗前和治疗后的肝活检进行研究,来确认本文报告的来自实验室数据的趋势和增益也适用于肝脏组织学。然而,从患者数据和RYGB数据来看,内毒素、炎症、胰岛素抗性、甘油三酯和胆固醇趋于正常化都与快速降低的肝脂肪变性有关,正如减肥手术中发生的那样(52)。Brake™的最佳制剂应该考虑到了对肝脏脂质积累的影响、其本身受信号混合物以及类似于RYGB中实现回肠制动的物质控制。除了糖成分和脂质成分外,各种食物和组分都是有益的,其中一些作为参考并入到将它们与模型系统中的代谢综合征联系起来的研究中,或流行病学研究中。例如,(71) Tulipani和其同事们检查患有代谢综合症对象的尿代谢组学变化,12周的混合坚果消耗(30g/天)后,与性别和年龄-匹配的个体进行相比,用于对照饮食。与富含坚果的饮食相对应的尿代谢组学明显集中在不同的群组中,并且多变量数据分析区分了这种分离中的相

关的群众性。所述代谢物组学方法揭示了20种坚果摄入的潜在标记物,包括脂肪酸共轭代谢产物、II期和源自微生物的酚类代谢物和血清素代谢物。血清素代谢物的分泌增加与首次坚果消耗相关。另外,肠道微生物和II期代谢尿标记物坚果多酚的检测证实了,在确定来源于坚果消耗产生的健康影响中对它们的生物利用度和生物活性的理解。结果证实非靶向的代谢物组学策略如何帮助进入受饮食影响的未探索的代谢途径,从而提高新的干预目标的前景。

[0196] 依赖于下面的分析和信息,上述研究公开了用于控制肝脂肪变性的回肠制动组合物微粒,以及根据肝脂肪变性患者中的Aphoeline Brake™测试得到的结果:

[0197] 1. 丙型肝炎是一种感染了2%世界人口的慢性病毒感染,如果不治疗,将导致进行性肝纤维化和肝硬化。

[0198] 2. 很大一部分HCV感染患者发展成肝细胞癌,但是通常的死亡病因是肝硬化及其并发症。

[0199] 3. 目前采用聚乙二醇化干扰素和利巴韦林(pegIFN/Riba)的组合治疗丙型肝炎,但现已合成大量试剂并且其中一些有希望作为抗HCV药。

[0200] 4. 提出了两种新的抗病毒剂,它们是特拉普伟和波西普韦。这两种药中的每一种都可以单独使用或与pegIFN/Riba组合,进一步与根据本发明的回肠制动组合物组合使用。

[0201] 5. 病毒载量的改变是由这些单独的抗病毒治疗引起的。如果通过这种治疗,患者可以转变成检测不到病毒颗粒数量,那么则认为是对抗病毒治疗有良好反应。

[0202] 6. 如果在治疗结束时未检测到病毒的患者在6-12个月内不复发,该患者可以被认为通过该治疗其丙型肝炎得到治愈。

[0203] 7. 不过,根据临床数据很难预测丙型肝炎治疗的疗程。然而,当肝脏酶在丙型肝炎治疗开始时是升高的,并且在治疗过程中进一步升高,这种情况通常定义为肝脏炎症加重、治疗失败,并且可以预计将导致进行性肝脏损伤,从而加重该疾病状况。

[0204] 8. 尽管不一定治愈,但观察到稍微超过50%的患者的pegIFN/Riba应答,并且该应答与病毒颗粒数目的下降相关。除了在极少数情况下,如在晚期纤维变性的情况下和在治疗早期,病毒颗粒下降的治疗的患者中,肝脏酶如ALT和AST可以仍然保持为升高的,但不会进一步增加;而当患者的病毒颗粒数目没有改变时,通常肝脏酶,如ALT和AST也不会下降。可以说,病毒颗粒的数量减少使得肝脏炎症降低,然后这就解释了ALT和AST的下降的原因。

[0205] 9. 当丙型肝炎病毒颗粒数量仍然较高且肝脏酶也高或不断升高时(表示有持续的炎症),那么这种未检查到的丙型肝炎会导致肝脏中的肝细胞发生变化,表现为不断加重的纤维化和最终的肝硬化(肝纤维化的严重的且不可逆形式)。

[0206] 10. 肝脂肪变性或脂肪肝病是常见的(30岁以上的成年人占25%)。据估计,世界上有超过10亿人患有肝脂肪变性。

[0207] 11. 肝脂肪变性与肥胖症、升高的血清甘油三酯、2型糖尿病、代谢综合征和高脂肪或高精制糖饮食有关。

[0208] 12. 患有肝脂肪变性的患者通常具有升高的肝脏酶。

[0209] 13. 除了降低膳食中的糖或脂肪,增加锻炼/改善生活方式/减轻体重外,还未发现有效的肝脂肪变性治疗。

[0210] 14. 根据研究,肝脂肪变性患者感染丙型肝炎的发生率是3-6%,且涉及到基因型3

的发生率超过50%。

[0211] 15. 感染丙型肝炎的肝脂肪变性患者更难以使用包括pegIFN/Riba的抗病毒剂来治疗,并且难以分辨疾病的状态。

[0212] 16. 当同一个病人患有肝脂肪变性和丙型肝炎时,单独使用抗病毒药物治疗往往不能引起肝脏酶下降,因为即使去除了病毒颗粒,也没有改变导致肝脏酶升高的肝脂肪变性。

[0213] 17因此,升高的肝脏酶恢复到正常需要采用根除丙型肝炎病毒的治疗和消除肝脂肪变性的治疗。这一令人惊讶的结果本质上是肝炎病毒感染的治愈方法,使用现有方法时只能在有限或极少情况下获得该结果。

[0214] 18. 本发明的各治疗一起作用来改善疾病并根治感染,其本质上是协同作用的,因为使用组合物比两种组分单独提供使用时更加有效,提供了人们希望的联合治疗的附加好处。

[0215] 19. 本发明要求保护的化合物,特别是根据本发明的回肠制动化合物和组合物,可有效对抗肝脂肪变性。这些化合物单独使用可以使肝脂肪变性患者(包括患有肝炎病毒感染(丙型或乙型,但大多情况是丙型)的患者)的肝脏酶恢复正常。

[0216] 20. 在可以获得的丙型肝炎药物中,干扰素具有最大的降低肝脏酶的能力,在相同水平的病毒载量下降的情况下高于较新的蛋白酶抑制剂。这可以解释为干扰素对肝脏有广谱抗炎作用,并且如果这是真的,则其证明可以使用支持肝脏的与抗病毒剂结合的其它广谱肝脏疗法。然而,干扰素的毒性,包括肝脏毒性,仍然是潜在的问题。

[0217] 21. 单独使用回肠制动化合物/组合物对肝脏酶的作用大于丙型肝炎抗病毒药物对肝脏酶的作用。

[0218] 22. 单独的本发明回肠制动化合物/组合物只与丙型肝炎患者的病毒颗粒数量的适度下降有关。通常,单独使用回肠制动化合物时,病毒计数并不升高,而病毒滴度将会降低,但它们并不会降低至检测下限。

[0219] 23. 本申请指导并公开的实验表明,当根据本发明的回肠制动化合物/组合物与丙型肝炎抗病毒剂联合使用于继发于病毒感染的肝脂肪变性患者时,它们提供了协同治疗。

[0220] 24. 大多数患者(66+%)表现出伴随丙型肝炎感染的肝脂肪变性。

[0221] 25. 当和任何本文所述用于丙型肝炎的抗病毒治疗组合起来时,使用回肠制动化合物/组合物将降低肝脏酶、消退肝脂肪变性、减少肝硬化的可能性以及在某些情况下逆转肝硬化,并且帮助降低丙型肝炎患者的病毒颗粒数和继发的疾病状态和/或状况——肝脂肪变性。

[0222] 本发明的进一步的教导包括了以下理解和提供下述实施例。

[0223] 含有有效量的糖,如葡萄糖(包括但不限于右旋糖,和进一步包括蔗糖和果糖等)的回肠制动激素释放物质组合物单独或与油(包括但不限于植物油,如棉籽油,来自各种坚果的油、棕榈油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、鱼油(包括 $\Omega 3$)、油酸和衍生的肝油)组合使用,可以以回肠制动组合物形式提供。在本发明的实践中,当使用油时,必须将它们乳化并使其成为乳化形式的固体,然后包覆用于在回肠中释放。当本发明生产的回肠制动组合物包括如本文公开的葡萄糖和油组分时,这些组分中的每一种的比例范围,按重量计,从10%至90%。实际上,在本发明的各个方面中,回肠制动组合物包括占优势的葡萄糖

制剂(约50%–90%(重量)的葡萄糖或其它糖以及约10%至50%的油,如本文中另有说明的)、占优势的油制剂(约50%–90%(重量)的葡萄糖或其它糖以及约10%至50%的油,如本文中另有说明的)和大约50:50葡萄糖和油混合物(优选50:50(重量)的混合物),这些完全在本发明的精神之内,因为最佳配方和其组合可以由回肠制动的生物标记物和肝脂肪变性的生物标记物的直接影响来定义。

[0224] 本文定义的包括回肠制动组合物的其它,任选且优选地可以包括有效量的一种或多种苜蓿叶、小球藻、叶绿酸和大麦草汁浓缩物或海藻酸钠,单独或与其它成分或组分组合使用。

[0225] 根据本发明的回肠制动组合物可以与延迟释放的基质(delayed release base)配制,其适于在较低的肠道(回肠)中释放组合物,即以延迟型和/或控制型释放口服剂量形式。本发明的回肠制动组合物的包衣组分包括具有pH溶出曲线的微颗粒或片剂,它延迟了大多数回肠制动激素释放物质(回肠制动化合物)的体内释放,直至剂型到达对象的回肠。本发明使用的延迟型和/或控制型释放口服剂型包括含有回肠激素-刺激量的回肠制动激素释放物质的核心,它包被了肠溶衣。根据本发明的用于回肠制动组合物的包衣选自下述组,该组包括乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和乙基纤维素的混合物(分别包括一个子包衣)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、虫胶、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物和甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物(在聚合过程中加入了单体包括丙烯酸甲酯)。在一些实施例中,包衣包括Eudragit[®]L100和虫胶,或食品糖衣Eudragit[®]S100,范围为从100份L100:0份S100至20份L100:80份S100,更优选地70份L100:30份S100至80份L100:20份S100。随着包衣开始溶解的pH值增大时,实现回肠特异性释放的厚度需要不断降低。对于制剂来说,当Eudragit[®]L100:S100比值较高时,可以被使用150–200 μ m的涂层厚度。对于包衣来说,当Eudragit[®]L100:S100比值较小时,可以使用80–120 μ m的涂层厚度。

[0226] 根据本发明回肠制动组合物的制备方法中,使用的口服剂型包括一种或多种药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂。术语“药学上可接受的”是指载体、添加剂或赋形剂,其对给药对象来说没有不可接受的毒性。药学上可接受的赋形剂在E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中有详细描述,其在本领域是公知的。药学上可接受的载体,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或任何下列物质:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收加速剂,如季铵化合物;(7)润湿剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,例如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及它们的混合物;和(10)着色剂。

[0227] 除了优选的微粒或片剂制剂外,示例性的剂型将在到达回肠时,在体内释放的大部分的回肠制动激素释放物质,包括口服剂型,如包衣片剂、锭剂、糖锭、可分散粉末或颗粒、悬浮液、乳液或硬胶囊或软胶囊,其中每一剂型都是用肠溶衣包被回肠制动激素释放物质后形成的。对于胶囊、片剂和丸剂,药物组合物也可以包含缓冲剂,以维持局部pH值低于

使包衣崩解或溶解的值。类似类型的固体组合物也可用作软和硬-填充明胶胶囊的填充剂,使用赋形剂例如乳糖或葡萄糖,以及高分子量聚乙二醇等。

[0228] 参考文献

[0229] 1.Marcellin P.Hepatitis C:the clinical spectrum of the disease.J Hepatol.1999;31Suppl1:9-16.

[0230] 2.Butt AA,Kanwal F.Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients.Clin Infect Dis.2012;54(1):96-104.

[0231] 3.Armstrong MJ,Houlihan DD,Bentham L,Shaw JC,Cramb R,Olliff S,et al.Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort.J Hepatol.2012;56(1):234-40.

[0232] 4.Dowman JK,Armstrong MJ,Tomlinson JW,Newsome PN.Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease.Diabetes Obes Metab.2011;13(8):692-702.

[0233] 5.Lok AS,Everhart JE,Chung RT,Kim HY,Everson GT,Hoefs JC,et al.Evolution of hepatic steatosis in patients with advanced hepatitis C: results from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial.Hepatology.2009;49(6):1828-37.

[0234] 6.Briceno J,Ciria R,Pleguezuelo M,de la Mata M,Muntane J,Naranjo A,et al.Impact of donor graft steatosis on overall outcome and viral recurrence after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis.Liver Transpl.2009;15(1):37-48.

[0235] 7.Testino G,Sumberaz A,Ancarani AO,Borro P,Ravetti G,Ansaldi F,et al.Influence of body mass index,cholesterol,triglycerides and steatosis on pegylated interferon alfa-2a and ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in patients transplanted for HCV and alcoholic cirrhosis.Hepatogastroenterology.2009;56(90):501-3.

[0236] 8.Pekow JR,Bhan AK,Zheng H,Chung RT.Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis.Cancer.2007;109(12):2490-6.

[0237] 9.Ghany MG,Kim HY,Stoddard A,Wright EC,Seeff LB,Lok AS.Predicting clinical outcomes using baseline and follow-up laboratory data from the hepatitis C long-term treatment against cirrhosis trial.Hepatology.2011;54(5):1527-37.

[0238] 10.Thompson AJ,Patel K,Chuang WL,Lawitz EJ,Rodriguez-Torres M,Rustgi VK,et al.Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3.Gut.2012;61(1):128-34.

[0239] 11.Lee WY,Kwon CH,Rhee EJ,Park JB,Kim YK,Woo SY,et al.The effect of body mass index and fasting glucose on the relationship between blood pressure and incident diabetes mellitus:a 5-year follow-up study.Hypertens

Res.2011;34(10):1093-7.

[0240] 12.Sung KC, Kim SH. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1093-7.

[0241] 13. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39(6):1647-54.

[0242] 14. Hickman IJ, Russell AJ, Prins JB, Macdonald GA. Should patients with type 2 diabetes and raised liver enzymes be referred for further evaluation of liver disease? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):e10-2.

[0243] 15. Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, Capaldo B, Genovese S, Orrasch M, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(2):146-52.

[0244] 16. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, Shidakova NA, Lebedeva OV, Sidorov PI, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol.* 2008;42(8):675-82.

[0245] 17. Fontana RJ, Bonkovsky HL, Naishadham D, Dienstag JL, Sterling RK, Lok AS, et al. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(2):219-26.

[0246] 18. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376(9742):705-16.

[0247] 19. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;365(11):1014-24.

[0248] 20. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207-17.

[0249] 21. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195-206.

[0250] 22. Poordad F, Theodore D, Sullivan J, Grotzinger K. Medical resource utilisation and healthcare costs in patients with chronic hepatitis C viral infection and thrombocytopenia. *J Med Econ.* 2011;14(2):194-206.

[0251] 23. Poordad F. Big changes are coming in hepatitis C. *Curr Gastroenterol*

Rep.2011;13(1):72-7.

[0252] 24.Jacobson IM,McHutchison JG,Dusheiko G,Di Bisceglie AM,Reddy KR,Bzowej NH,et al.Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.N Engl J Med.2011;364(25):2405-16.

[0253] 25.Shah SR,Patel K,Marcellin P,Foster GR,Manns M,Kottilil S,et al.Steatosi s is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype3.Clin Gastroenterol Hepatol.2011;9(8):688-93.

[0254] 26.Monte SV,Caruana JA,Ghanim H,Sia CL,Korzeniewski K,Schentag JJ,et al.Reduction in endotoxemia,oxidative and inflammatory stress,and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus.Surgery.2011.

[0255] 27.Tamura Y,Yamagiwa S,Aoki Y,Kurita S,Suda T,Ohkoshi S,et al.Serum alpha-fetoprotein levels during and after interferon therapy and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.Dig Dis Sci.2009;54(11):2530-7.

[0256] 28.Chen CH,Lin ST,Kuo CL,Nien CK.Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein(AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma.Hepatogastroenterology.2008;55(85):1423-7.

[0257] 29.Goldstein NS,Blue DE,Hankin R,Hunter S,Bayati N,Silverman AL,et al.Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C.Relationships with serum alanine aminotransferase values,histologic activity index,and hepatocyte MIB-1 scores.Am J Clin Pathol.1999;111(6):811-6.

[0258] 30.Richardson P,Duan Z,Kramer J,Davila JA,Tyson GL,El-Serag HB.Determinants of Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Hepatitis C Infected Patients.Clin Gastroenterol Hepatol.2011.

[0259] 31.Osaki Y,Ueda Y,Marusawa H,Nakajima J,Kimura T,Kita R,et al.Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy:a single center study.J Gastroenterol.2011.

[0260] 32.Tai WC,Hu TH,Wang JH,Hung CH,Lu SN,Changchien CS,et al.Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C.J Formos Med Assoc.2009;108(3):210-8.

[0261] 33.Chen TM,Huang PT,Tsai MH,Lin LF,Liu CC,Ho KS,et al.Predictors of alpha-fetoprotein elevation in patients with chronic hepatitis C,but not hepatocellular carcinoma,and its normalization after pegylated interferon alfa 2a-ribavirin combination therapy.J Gastroenterol Hepatol.2007;22(5):669-75.

- [0262] 34. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol.* 2005;43(3):434-41.
- [0263] 35. Holst JJ. Glucagon-like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology.* 1994;107(6):1848-55.
- [0264] 36. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* 1996;38(6):916-9.
- [0265] 37. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, De Giorgio R, Ruggeri E, et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology.* 1993;105(3):733-9.
- [0266] 38. Monte SV, Schentag JJ, Adelman MH, Paladino JA. Characterization of cardiovascular outcomes in a type 2 diabetes glucose supply and insulin demand model. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):382-90.
- [0267] 39. Monte SV, Schentag JJ, Adelman MH, Paladino JA. Glucose supply and insulin demand dynamics of antidiabetic agents. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):365-81.
- [0268] 40. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes.* 2006;55(7):2025-31.
- [0269] 41. Welsh JB, Kannard B, Nogueira K, Kaufman FR, Shah R. Insights from a large observational database of continuous glucose monitoring adoption, insulin pump usage and glycemic control: the CareLink database. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7 Suppl 3:413-6.
- [0270] 42. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *Jama.* 2010;303(15):1490-7.
- [0271] 43. Baynes KC, Dhillo WS, Bloom SR. Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(6):626-31.
- [0272] 44. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes.* 2001;50(8):1720-8.
- [0273] 45. Drucker DJ. Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des.* 2001;7(14):1399-412.
- [0274] 46. Drucker DJ. Glucagon-like peptide 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1759-64.
- [0275] 47. Boushey RP, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces

chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res.* 2001;61(2):687-93.

[0276] 48. Drucker DJ. Mini review: the glucagon-like peptides. *Endocrinology.* 2001;142(2):521-7.

[0277] 49. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1597-604.

[0278] 50. Maljaars PW, Peters HP, Mela DJ, Masclee AA. Ileal brake: a sensible food target for appetite control. A review. *Physiol Behav.* 2008;95(3):271-81.

[0279] 51. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1118-27.

[0280] 52. Ochner CN, Gibson C, Shanik M, Goel V, Geliebter A. Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(2):153-66.

[0281] 53. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism.* 1994;43(1):104-8.

[0282] 54. Reed MA, Pories WJ, Chapman W, Pender J, Bowden R, Barakat H, et al. Roux-en-Y gastric bypass corrects hyperinsulinemia implications for the remission of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2525-31.

[0283] 55. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4656-63.

[0284] 56. Morinigo R, Lacy AM, Casamitjana R, Delgado S, Gomis R, Vidal J. GLP-1 and changes in glucose tolerance following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Obes Surg.* 2006;16(12):1594-601.

[0285] 57. Morinigo R, Musri M, Vidal J, Casamitjana R, Delgado S, Lacy AM, et al. Intra-abdominal fat adiponectin receptors expression and cardiovascular metabolic risk factors in obesity and diabetes. *Obes Surg.* 2006;16(6):745-51.

[0286] 58. Morinigo R, Moize V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marin JL, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1735-40.

[0287] 59. Plum L, Ahmed L, Febres G, Bessler M, Inabnet W, Kunreuther E, et al. Comparison of glucostatic parameters after hypocaloric diet or bariatric surgery and equivalent weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(11):2149-57.

[0288] 60. Olbers T, Bjorkman S, Lindroos A, Maleckas A, Lonn L, Sjostrom L, et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic

Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty:a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2006;244(5):715-22.

[0289] 61. Ramon JM, Gonzalez CG, Dorcaratto D, Goday A, Benaiges A, Gonzalez S, et al. Quality of food intake after bariatric surgery: vertical gastrectomy versus gastric bypass. *Cir Esp.* 2011.

[0290] 62. Overs SE, Freeman RA, Zarshenas N, Walton KL, Jorgensen JO. Food Tolerance and Gastrointestinal Quality of Life Following Three Bariatric Procedures: Adjustable Gastric Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2011.

[0291] 63. Shin AC, Berthoud HR. Food reward functions as affected by obesity and bariatric surgery. *Int J Obes (Lond).* 2011;35 Suppl 3:S40-4.

[0292] 64. Leahey TM, Bond DS, Raynor H, Roye D, Vithiananthan S, Ryder BA, et al. Effects of bariatric surgery on food cravings: do food cravings and the consumption of craved foods "normalize" after surgery? *Surg Obes Relat Dis.* 2012; 8(1):84-91.

[0293] 65. Brunault P, Jacobi D, Leger J, Bourbao-Tournois C, Hutten N, Camus V, et al. Observations regarding 'quality of life' and 'comfort with food' after bariatric surgery: comparison between laparoscopic adjustable gastric banding and sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2011;21(8):1225-31.

[0294] 66. Shriner RL. Food as a bariatric drug. *Curr Pharm Des.* 2011;17(12):1198-208.

[0295] 67. Schweiger C, Weiss R, Keidar A. Effect of different bariatric operations on food tolerance and quality of eating. *Obes Surg.* 2010;20(10):1393-9.

[0296] 68. Suter M, Calmes JM, Paroz A, Giusti V. A new questionnaire for quick assessment of food tolerance after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2007;17(1):2-8.

[0297] 69. Thomas JR, Marcus E. High and low fat food selection with reported frequency intolerance following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2008;18(3):282-7.

[0298] 70. Miras AD, le Roux CW. Bariatric surgery and taste: novel mechanisms of weight loss. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):140-5.

[0299] 71. Tulipani S, Llorach R, Jauregui O, Lopez-Uriarte P, Garcia-Aloy M, Bullo M, et al. Metabolomics unveils urinary changes in subjects with metabolic syndrome following 12-week nut consumption. *J Proteome Res.* 2011;10(11):5047-58.

患者M1：丙型肝炎，单独采用Brake™治疗—病毒载量

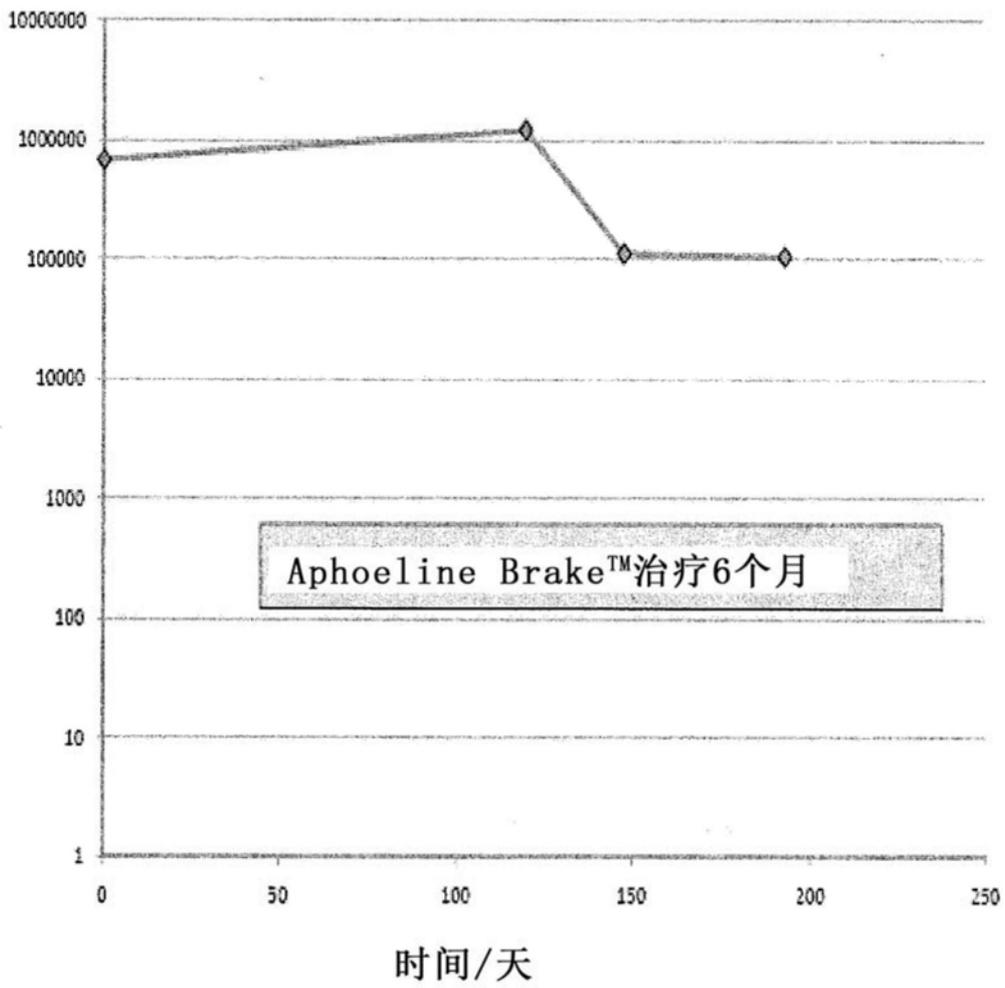


图1

患者M1：丙型肝炎，单独采用Brake™治疗一肝参数

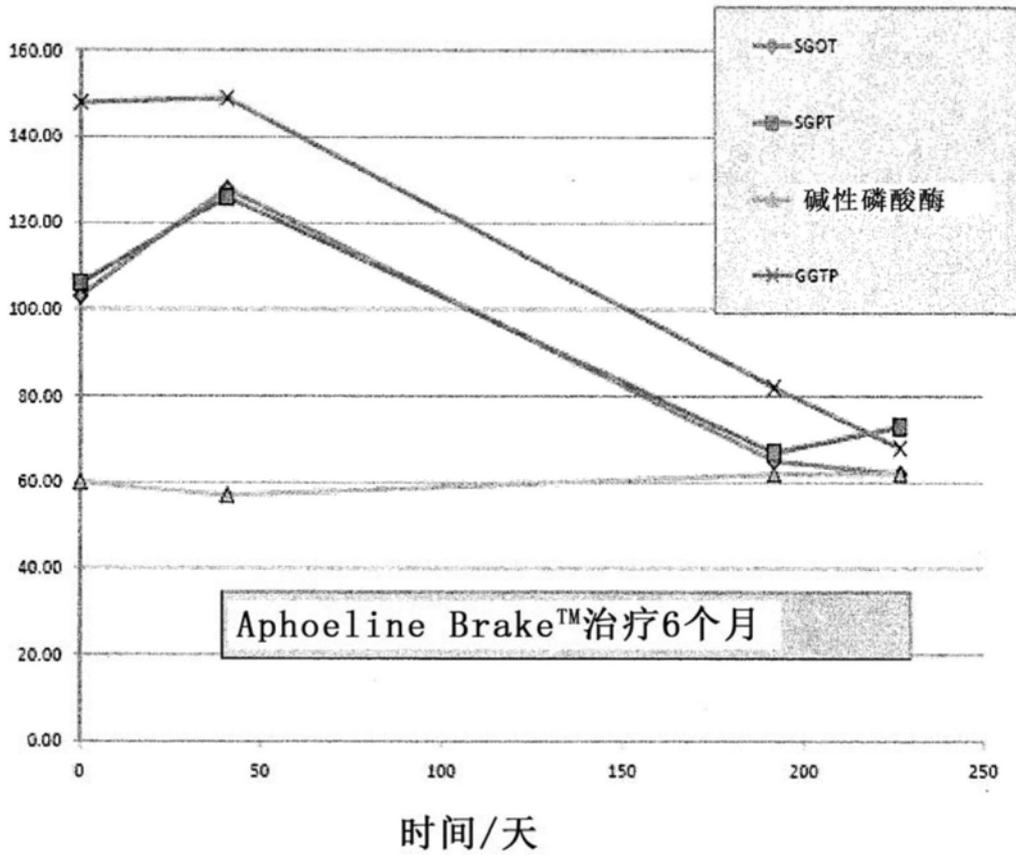


图2

患者E1: 向Riba/PegIFN中加入Aphoeline II (Brake™) 治疗丙型肝炎基因型1a TC

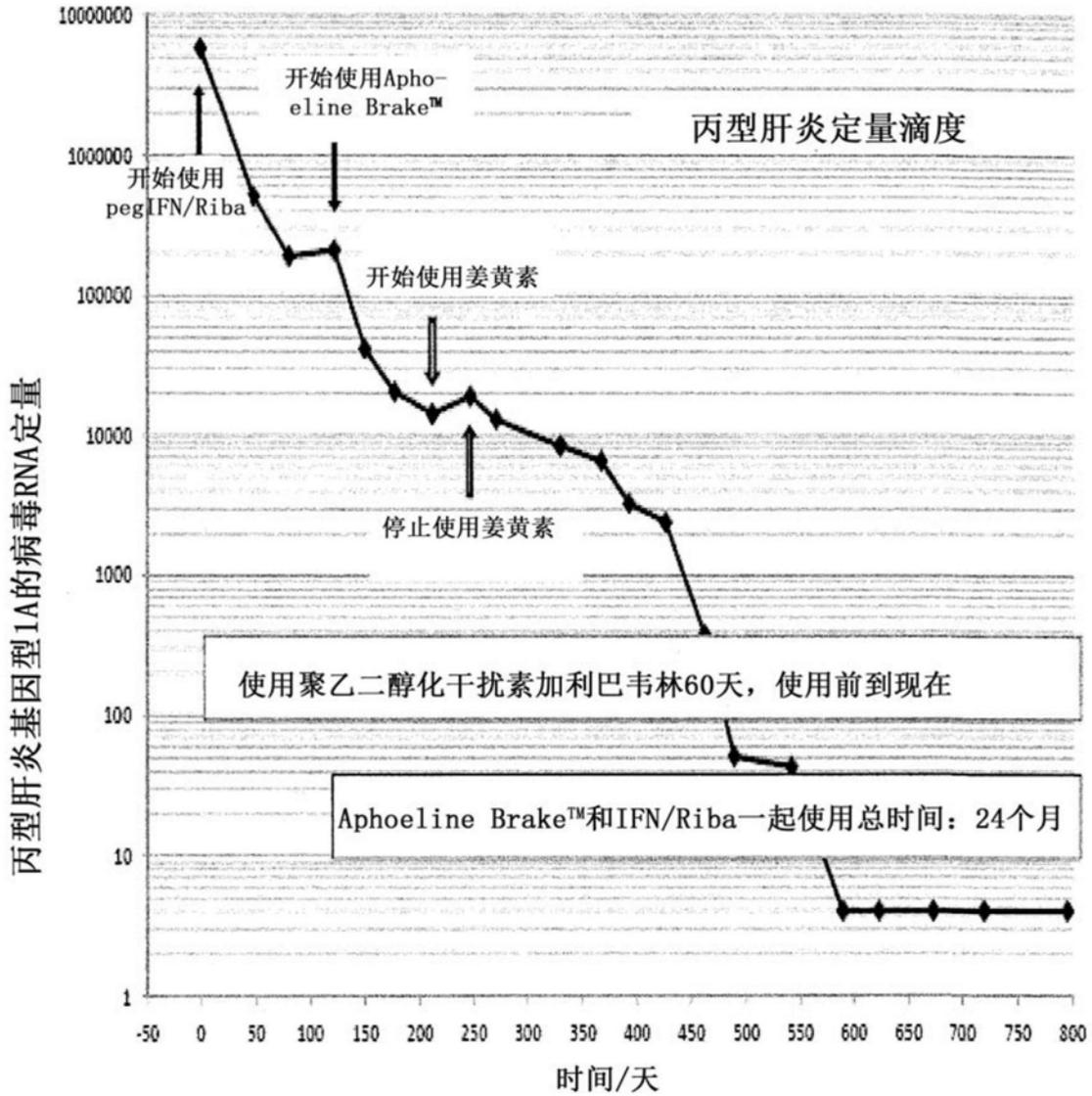


图3

患者E1: IFN/Riba加Brake™的肝参数

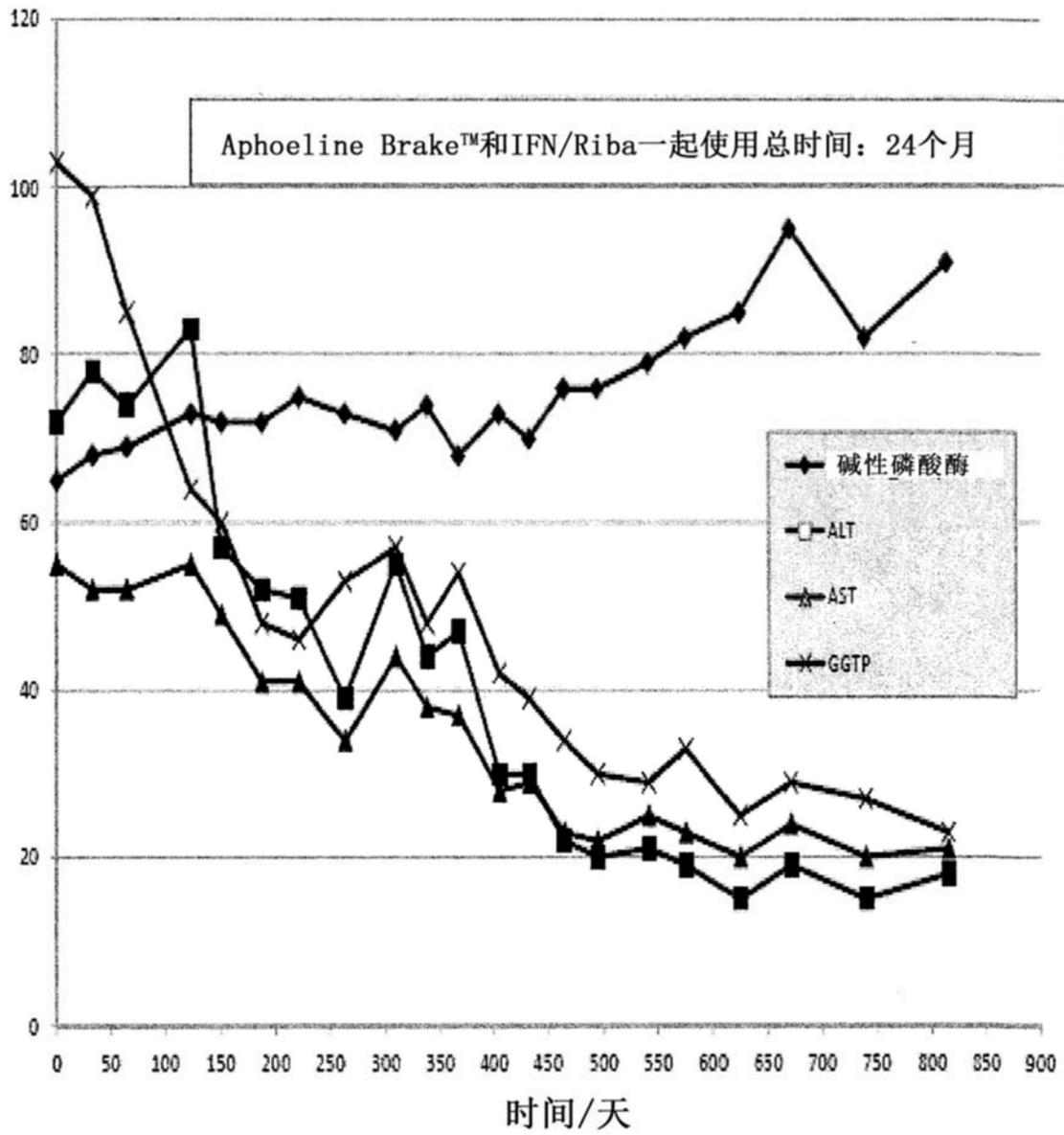


图4

患者E1：向Riba/PegIFN中加入Aphoeline II (Brake™) 治疗丙型肝炎基因型1a

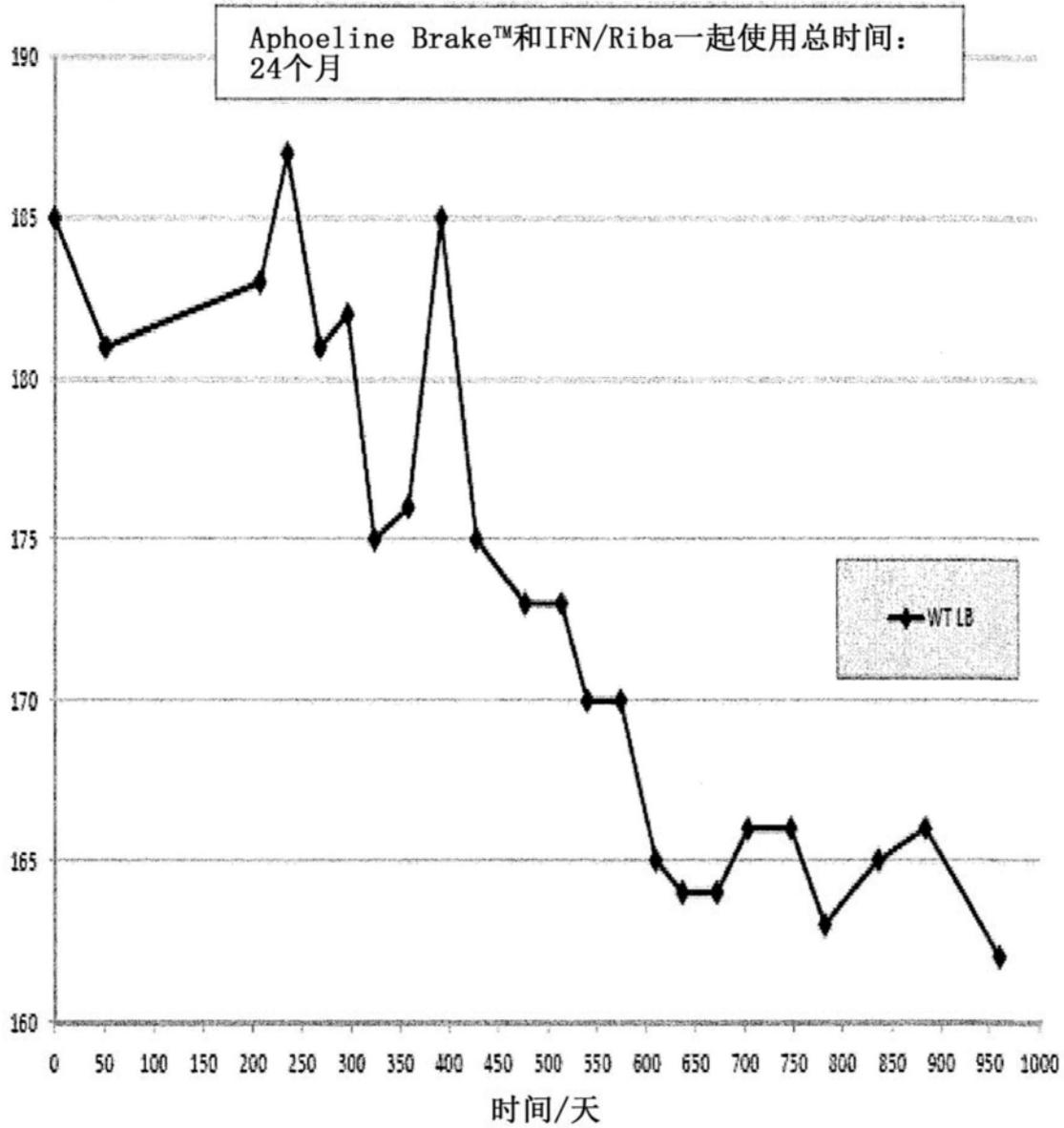


图5

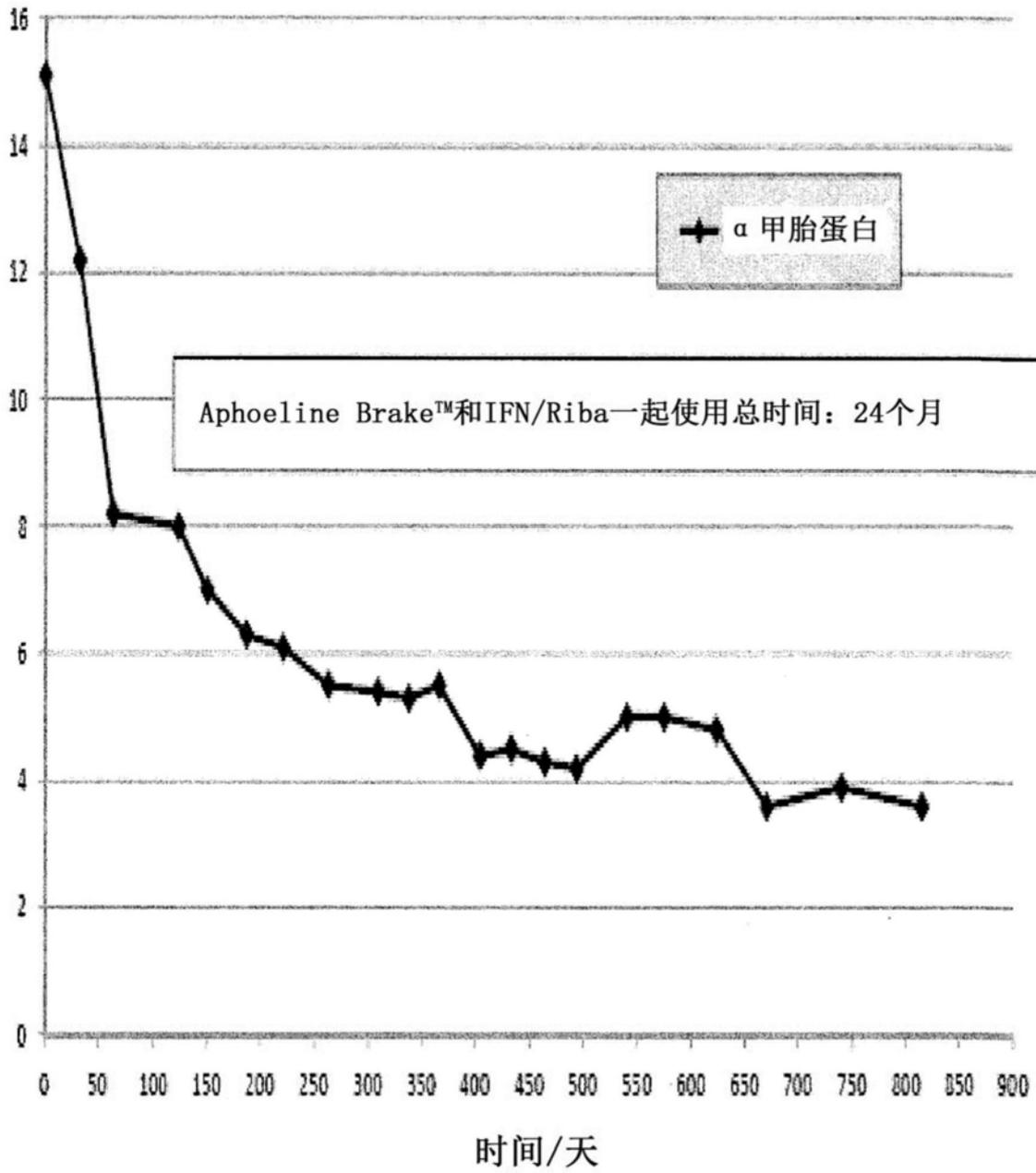


图6

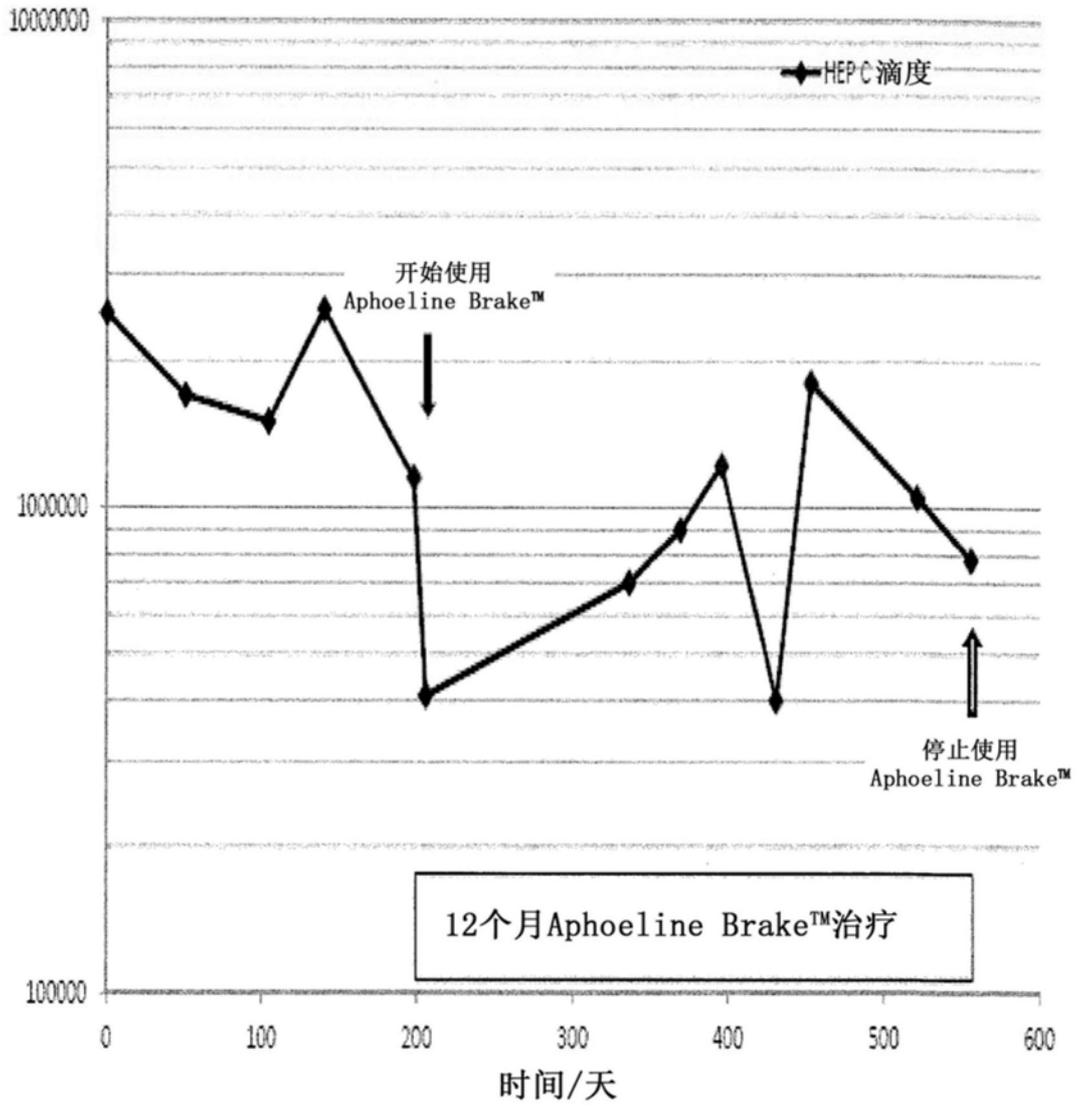


图7

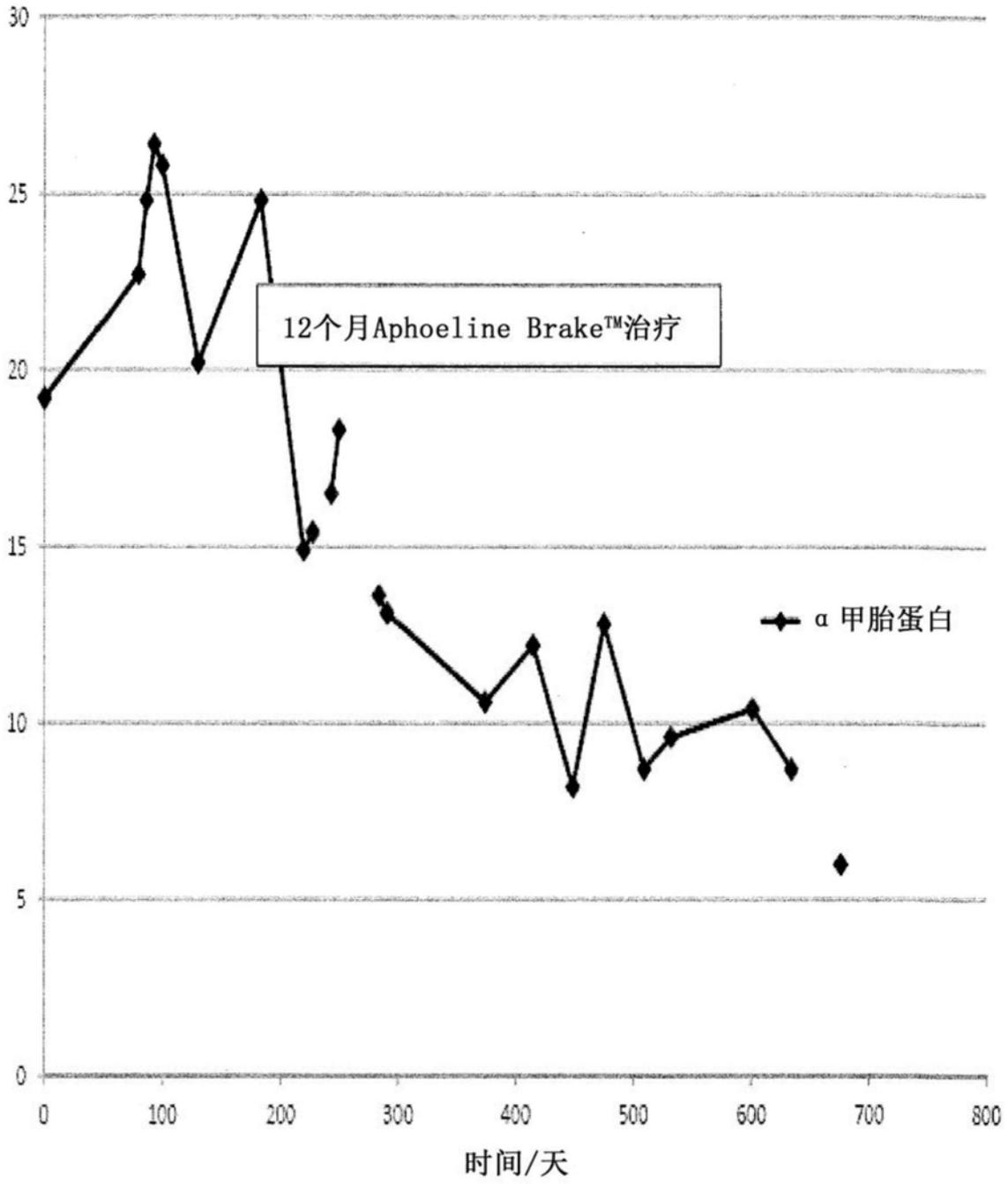


图8

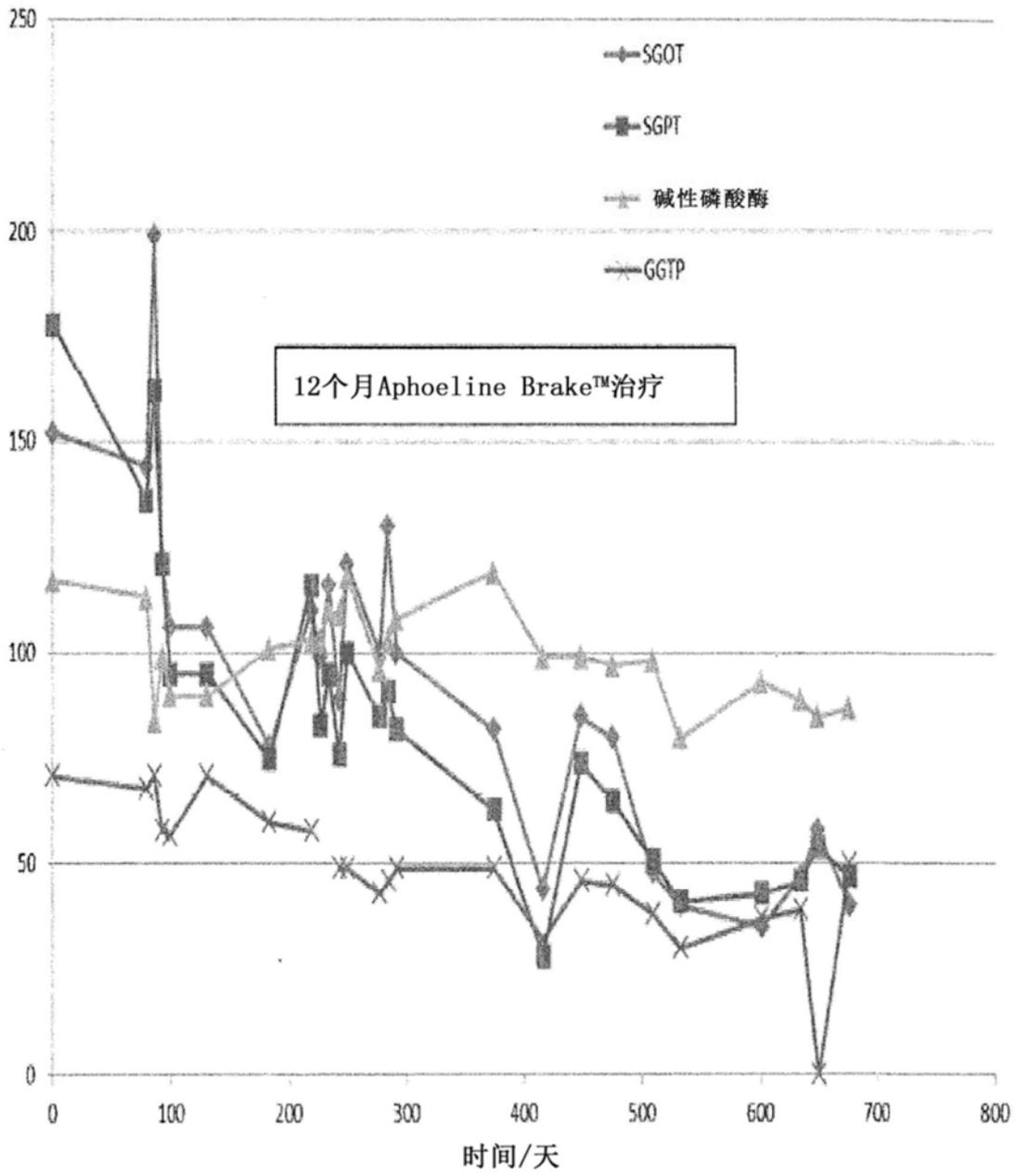


图9

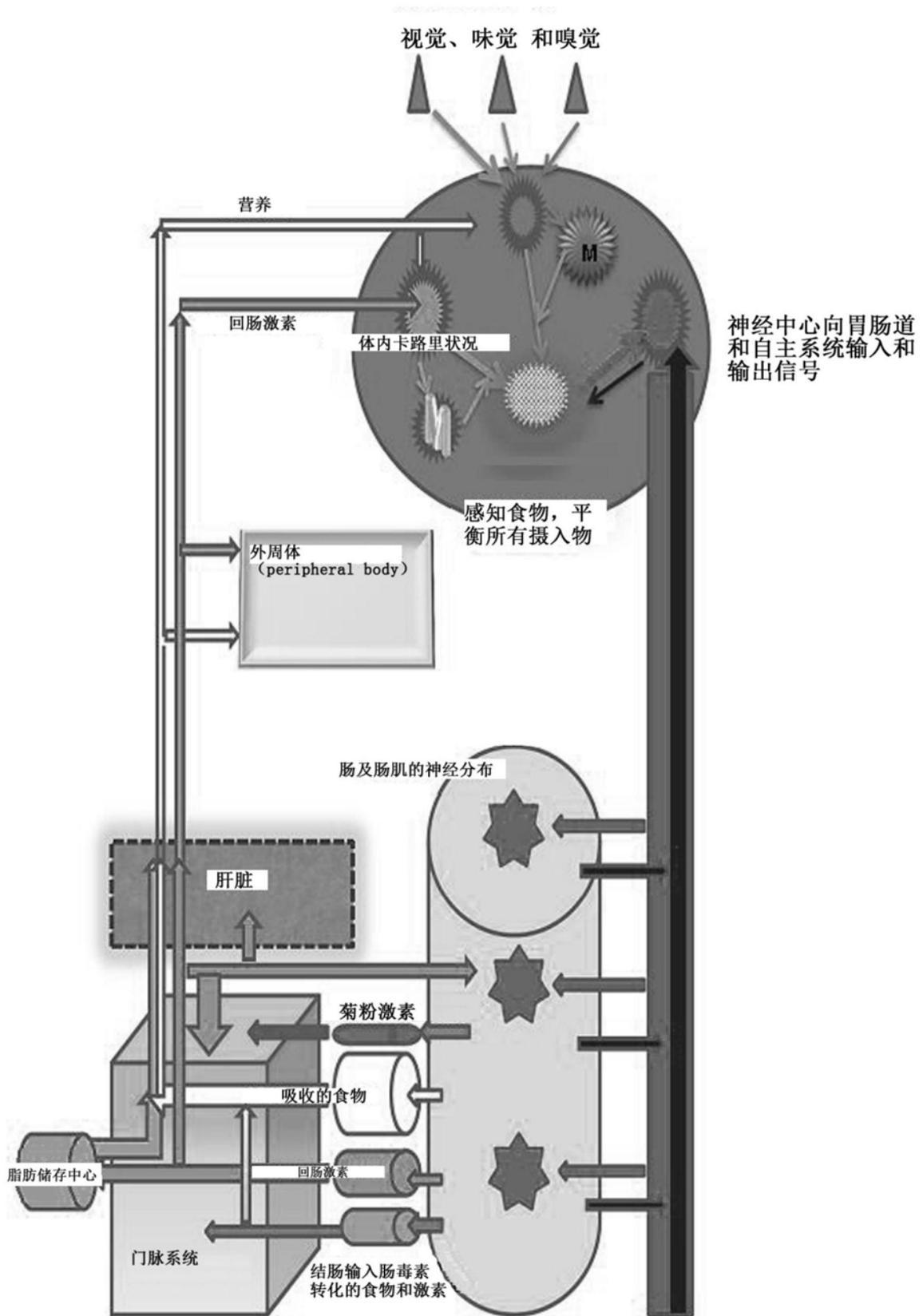


图10