[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
A61K 38/00

# [12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97197671.6

[43]公开日 1999年9月22日

[11]公开号 CN 1229357A

[22]申请日 97.8.27 [21]申请号 97197671.6
[30]优先权
[32]96.8.30 [33]US [31]08/705,790
[86]国际申请 PCT/US97/14154 97.8.27
[87]国际公布 WO98/08529 英 98.3.5
[85]进入国家阶段日期 99.3.5
[71]申请人 生物测量公司
地址 美国马萨诸塞州
[72]发明人 迈克尔·D·卡勒
菲利浦·G·卡斯普日克
[74]专利代理机构 隆天国际专利商标代理有限公司
代理人 郑 霞

权利要求书21页 说明书35页 附图页数0页

[54]发明名称 用生长抑素兴奋剂抑制纤维变性的方法

[57]摘要

本发明涉及一种抑制患者的纤维变性的方法。该方法包括给所述患者施用治疗上有效量的生长抑素、生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐。

ISSN1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 一种抑制患者的纤维变性的方法，其特征在于所述方法包括给所述患者施用治疗上有效量的生长抑素或生长抑素兴奋剂。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中上述方法包括给上述患者施用治疗上有效量的一种生长抑素兴奋剂。

3. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的纤维变性出现在肾脏。

4. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的纤维变性出现在肺部。

5. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的纤维变性出现在肝脏。

6. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的纤维变性出现在皮肤。

7. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的纤维变性是因化疗所致。

8. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是经非肠道途径给药。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是以持续释放剂的形式给药。

10. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是经非肠道途径给药。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是以持续释放剂的形式给药。

12. 根据权利要求 4 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是经非肠道途径给药。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是以持续释放剂的形式给药。

14. 根据权利要求 5 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是经非肠道途径给药。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是以持续释放剂的形式给药。

16. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是经非肠道途径给药。

17. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是外用给药。

18. 根据权利要求 7 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是经非肠道途径给药。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂是以持续释放剂的形式给药。

20. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的纤维变性是因放疗所致。

21.根据权利要求 3 所述的方法，其中肾的纤维变性疾病是肾小球肾炎。

22.根据权利要求 3 所述的方法，其中肾的纤维变性疾病是糖尿病性肾病。

23.根据权利要求 3 所述的方法，其中肾的纤维变性疾病是同种移植排斥反应。

24.根据权利要求 3 所述的方法，其中肾的纤维变性疾病是人免疫缺陷病毒 HIV 肾病。

25.根据权利要求 4 所述的方法，其中肺的纤维变性疾病是自发的纤维变性。

26.根据权利要求 4 所述的方法，其中肺的纤维变性疾病是自身免疫性纤维变性。

27.根据权利要求 5 所述的方法，其中肝的纤维变性疾病是肝硬变。

28.根据权利要求 5 所述的方法，其中肝的纤维变性疾病是静脉闭塞性

疾病。

29.根据权利要求 6 所述的方法，其中皮肤的纤维变性疾病是全身性硬皮病。

30.根据权利要求 6 所述的方法，其中皮肤的纤维变性疾病是疤痕疙瘩。

31.根据权利要求 6 所述的方法，其中皮肤的纤维变性疾病是疤痕。 32.根据权利要求 6 所述的方法，其中皮肤的纤维变性疾病是嗜酸粒细胞增多肌痛综合征。

33.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性是指中枢神经系统纤维变性。

34.根据权利要求 33 所述的方法，其中纤维变性疾病是指眼内纤维变性。

35.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性出现在骨或骨髓。

36.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性出现在心血管系统。

37.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性出现在内分泌器官。

38.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性出现在胃肠系统。

39.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性出现在肾脏。

40.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性出现在肺部。

41.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性出现在肝脏。

42.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性出现在皮肤。

43.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性为中枢神经

系统纤维变性。

44.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性出现在骨或骨髓。

45.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性出现在心血管系统。

46.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性出现在内分泌器官。

47.根据权利要求 7 所述的方法，其中化疗所致的纤维变性出现在胃肠系统。

48.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性出现在肾脏。

49.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性出现在肺部。

50.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性出现在肝脏。

51.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性出现在皮肤。

52.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性为中枢神经系统纤维变性。

53.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性出现在骨或骨髓。

54.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性出现在心血管系统。

55.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性出现在内分泌器官。

56.根据权利要求 20 所述的方法，其中放疗所致的纤维变性出现在胃肠系统。

57.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性是由药物或药物的相互作用所致。

58.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性是因疾病的状态所致。

59.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性是因环境或工业因素所致。

60.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性是由免疫反应所致。

61.一种抑制 TGF-β 的超量表达的方法，它包括给患者施用有效量的生长抑素、生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐。

62.根据权利要求 61 所述的方法，其中施用生长抑素兴奋剂。

63.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 1 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

64.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 2 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

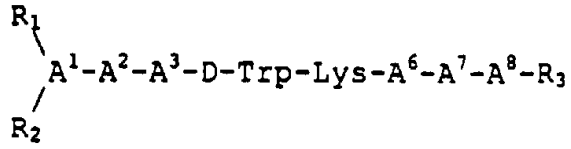
65.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 3 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

66.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 4 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

67.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 5 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

68.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素受体亚型 1 、 2 、 3 、 4 和/或 5 中的两种或多种具有较强的结合亲和力。

69. 根据权利要求 62 所述的方法,其中生长抑素兴奋剂为



或其药学上可接受的盐,其中

$A^1$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、β-Nal、β-Pal、Trp、Phe、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体;

$A^2$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^3$为吡啶基-Ala、Trp、Phe、β-Nal、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^6$为 Val、Ala、Leu、Ile、Nle、Thr、Abu 或 Ser;

$A^7$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^8$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体;

其中每次出现的 X 各自选自 $CH_3$、Cl、Br、F、OH、$OCH_3$和 $NO_2$;

每个 $R_1$和 $R_2$各自为 H、低级酰基或低级烷基;$R_3$为 OH 或 $NH_2$;条件是,至少 $A^1$和 $A^8$之一以及 $A^2$和 $A^7$之一必须是芳香氨基酸;而且进一步的条件是,$A^1$、$A^2$、$A^7$和 $A^8$不能都是芳香氨基酸;

70.根据权利要求 62 所述的方法,其中生长抑素兴奋剂为

H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-p-$NO_2$-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Nal-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$; 或

H-D-Phe-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Ala-β-D-Nal-$NH_2$

或其药学上可接受的盐。

71.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;

D-β-Nal-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

Gly-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;

Phe-Pen-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;

Phe-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr- 醇;

H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Trp-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Trp-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-Phe-$Lys^*$-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Asp-Thr-$NH_2$,

其中酰胺桥在 $lys^*$与 Asp 之间；

Ac-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Bu)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-L-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-L-hArg($CH_2$-$CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-hArg($CH_3$, 己基)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

H-hArg (己基$_2$) -Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

丙酰基 -D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(iPr)-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-β-Nal-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Gly-hArg(Et)$_2$-NH$_2$;

Ac-D-Lys(iPr)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-Cys-Lys-Asn-4-Cl-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Phe-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-p-Cl-Phe-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH$_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH$_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH$_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-β-Nal-NH$_2$;

H- 五氟 -D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-β-Nal-Cys- 五氟 -Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-β-Nal-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-$NH_2$;

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-N-Me-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-D-Lys-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Abu-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Tyr);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环(Pro-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe)；

环(Pro-Phe-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe)；

环(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba-Gaba)；

环(Asn-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-$NH(CH_2)_4CO$)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-β-Ala)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Glu)-OH；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly)；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp($NO_2$)-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-Trp(Br)-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe(I)-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr(But)-Gaba)；

环(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH；

环(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH；

环(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Tpo-Cys)-OH；

环(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-MeLeu-Cys)-OH；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba)；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Phe-Gaba)；

环(Phe-Phe-D-Trp(5F)-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys(Ac)-Thr-Phe-NH-$(CH_2)_3$-CO)；

环(Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)；或

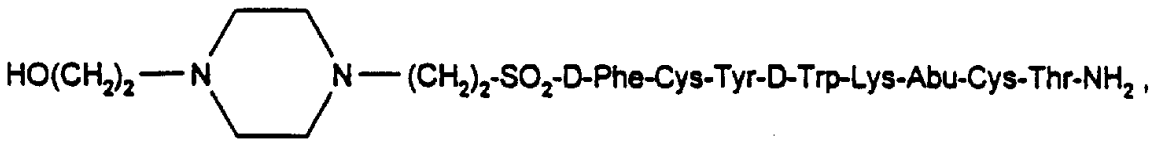
环(Orn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)

或其药学上可接受的盐。

72.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为 D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$ 或其药学上可接受的盐。

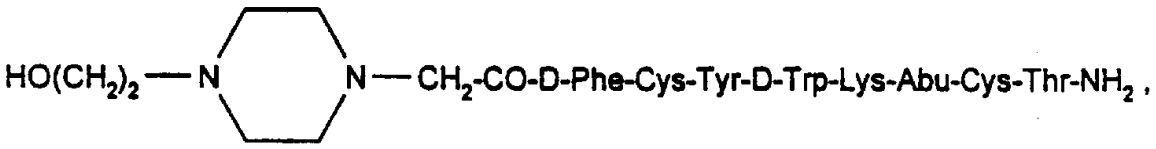
73.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为 H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-$NH_2$ 或其药学上可接受的盐。

74.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为




或其药学上可接受的盐。

75.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为




或其药学上可接受的盐。

76.根据权利要求 62 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为 D-Phe-环(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-醇或其药学上可接受的盐。

77.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 1 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

78.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 2 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

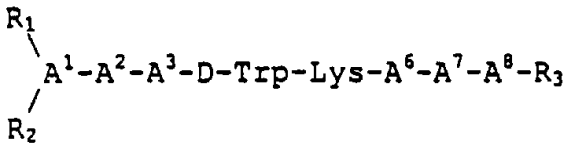
79.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 3 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

80.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 4 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

81.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 5 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力。

82.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素受体亚型 1 、 2 、 3 、 4 和/或 5 有较强的结合亲和力。

83. 根据权利要求 2 所述的方法,其中生长抑素兴奋剂为



或其药学上可接受的盐,其中

$A^1$ 为 Ala 、 Leu 、 Ile 、 Val 、 Nle 、 Thr 、 Ser 、 β -Nal 、 β -Pal 、 Trp 、 Phe 、 2,4-二氯-Phe 、五氟-Phe 、 p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体；

$A^2$ 为 Ala 、 Leu 、 Ile 、 Val 、 Nle 、 Phe 、β -Nal 、吡啶基-Ala 、 Trp 、 2,4-二氯-Phe 、 五氟-Phe 、 o-X-Phe 或 p-X-Phe ；

$A^3$ 为吡啶基-Ala 、 Trp 、 Phe 、 β -Nal 、 2,4-二氯-Phe 、 五氟-Phe 、 o-X-Phe 或 p-X-Phe ；

$A^6$ 为 Val 、 Ala 、 Leu 、 Ile 、 Nle 、 Thr 、 Abu 或 Ser ；

$A^7$ 为 Ala 、 Leu 、 Ile 、 Val 、 Nle 、 Phe 、β -Nal 、吡啶基-Ala 、 Trp 、 2,4-二氯-Phe 、 五氟-Phe 、 o-X-Phe 或 p-X-Phe ；

$A^8$ 为 Ala 、 Leu 、 Ile 、 Val 、 Nle 、 Thr 、 Ser 、 Phe 、 β -Nal 、 吡啶基-Ala 、 Trp 、 2,4-二氯-Phe 、 五氟-Phe 、 p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体；

其中每次出现的 X 各自选自 $CH_3$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 OH 、 $OCH_3$ 和 $NO_2$ ；

每个 $R_1$ 和 $R_2$ 各自为 H、低级酰基或低级烷基；$R_3$ 为 OH 或 $NH_2$；条件是，至少 $A^1$ 和 $A^8$ 之一以及 $A^2$ 和 $A^7$ 之一必须是芳香氨基酸；而且进一步的条件是，$A^1$、$A^2$、$A^7$ 和 $A^8$ 不能都是芳香氨基酸。

84.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为

H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;
H-D-Phe-p-$NO_2$-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;
H-D-Nal-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;
H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;
H-D-Phe-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;
H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$; 或
H-D-Phe-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Ala-β-D-Nal-$NH_2$

或其药学上可接受的盐。

85.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;
D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;
D-β-Nal-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;
D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;
D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;
D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;
D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;
Gly-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;
Phe-Pen-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;
Phe-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;
H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr- 醇;
H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;
H-D-Trp-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;
H-D-Trp-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-$NH_2$;
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;
Ac-D-Phe-$Lys^*$-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Asp-Thr-$NH_2$,

其中酰胺桥在 $lys^*$ 与 Asp 之间；

Ac-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Bu)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-L-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-L-hArg($CH_2$-$CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-hArg($CH_3$, 己基)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

H-hArg (己基)$_2$ -Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

丙酰基 -D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(iPr)-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-β-Nal-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Gly-hArg(Et)$_2$-NH$_2$;

Ac-D-Lys(iPr)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-Cys-Lys-Asn-4-Cl-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Phe-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-p-Cl-Phe-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH$_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-五氟-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-β-Nal-Cys-五氟-Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-β-Nal-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-$NH_2$;

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-N-Me-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-D-Lys-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Abu-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Tyr);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环(Pro-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe)；

环(Pro-Phe-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe)；

环(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba-Gaba)；

环(Asn-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-$NH(CH_2)_4CO$)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-β-Ala)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Glu)-OH；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly)；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp($NO_2$)-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-Trp(Br)-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe(I)-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr(But)-Gaba)；

环(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH；

环(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH；

环(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Tpo-Cys)-OH；

环(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-MeLeu-Cys)-OH；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba)；

环(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Phe-Gaba)；

环(Phe-Phe-D-Trp(5F)-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba)；

环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys(Ac)-Thr-Phe-NH-$(CH_2)_3$-CO)；

环(Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)；

环(Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)；或

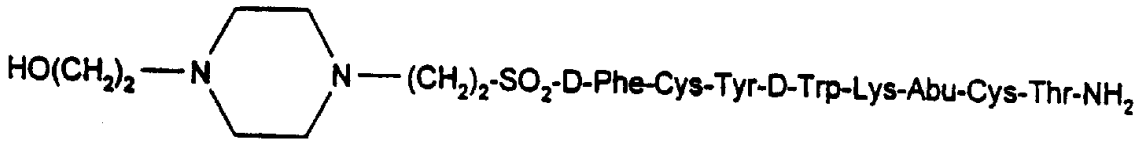
环(Orn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)

或其药学上可接受的盐。

86.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为 D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$ 或其药学上可接受的盐。

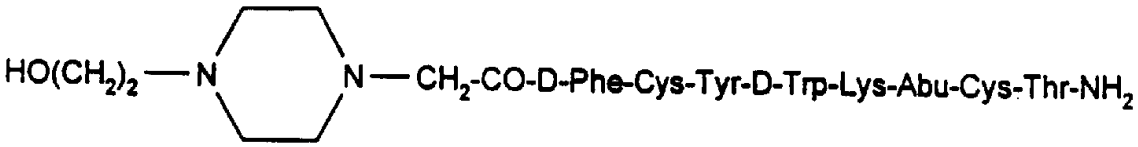
87.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为 H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-$NH_2$ 或其药学上可接受的盐。

88.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为




或其药学上可接受的盐。

89.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为




或其药学上可接受的盐。

90.根据权利要求 2 所述的方法，其中生长抑素兴奋剂为 D-Phe-环(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-醇或其药学上可接受的盐。

91.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性出现在肾脏。

92.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性出现在肺部。

93.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性出现在肝脏。

94.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性出现在皮肤。

95.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性为中枢神经系统纤维变性。

96.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性出现在骨或骨髓。

97.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性出现在心血管系统。

98.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性出现在内分泌器官。

99.根据权利要求 57 所述的方法，其中由药物或药物的相互作用所致的纤维变性出现在胃肠系统。

100.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性出现在肾脏。

101.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性出现在肺部。

102.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性出现在肝脏。

103.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性出现在皮肤。

104.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性为中枢神经系统纤维变性。

105.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性出现在骨或骨髓。

106.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性出现在心血管系统。

107.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性

出现在内分泌器官。

108.根据权利要求 58 所述的方法，其中由疾病的状态所致的纤维变性出现在胃肠系统。

109.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性出现在肾脏。

110.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性出现在肺部。

111.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性出现在肝脏。

112.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性出现在皮肤。

113.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性为中枢神经系统纤维变性。

114.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性出现在骨或骨髓。

115.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性出现在心血管系统。

116.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性出现在内分泌器官。

117.根据权利要求 59 所述的方法，其中因环境或工业因素所致的纤维变性出现在胃肠系统。

118.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性出现在肾脏。

119.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性出现在肺部。

120.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性出现在肝脏。

121.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性出现在皮肤。

122.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性为中枢神经系统纤维变性。

123.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性出现在骨或骨髓。

124.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性出现在心血管系统。

125.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性出现在内分泌器官。

126.根据权利要求 60 所述的方法，其中因免疫反应所致的纤维变性出现在胃肠系统。

127.根据权利要求 2 所述的方法，其中纤维变性是因创伤所致。

128.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性出现在肾脏。

129.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性出现在肺部。

130.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性出现在肝脏。

131.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性出现在皮肤。

132.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性为中枢神经系统纤维变性。

133.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性出现在骨或骨髓。

134.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性出现在心血管系统。

135.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性出现在内分泌器官。

136.根据权利要求 127 所述的方法，其中因创伤所致的纤维变性出现在胃肠系统。

137.一种用于抑制患者的纤维变性的药物组合物，其包括药学上可接受的载体和有效量的生长抑素、生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐。

138.根据权利要求 137 所述的药物组合物，其中所述的组合物包括生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐。

139.一种用于抑制 TGF-β 的超量表达的药物组合物，其包括药学上可接受的载体和有效量的生长抑素、生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐。

140.根据权利要求 139 所述的药物组合物，其中所述的组合物包括生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐。

141.根据权利要求 2 所述的方法，其中所述的生长抑素兴奋剂为口服给药。

# 说　明　书

## 用生长抑素兴奋剂抑制纤维变性的方法

组织包括附着在胞外基质和被血管网包围的有机细胞群。纤维变性是一种胶原基质的异常聚集，它是由于损伤或炎症使各种组织的结构和功能发生改变而引起的。不论发生的部位在哪，纤维变性的主要病理包括胶原基质的过量沉积，这种基质取代了该部位的正常组织。肾脏、肝脏、肺、心脏、骨或骨髓以及皮肤中的进行性纤维变性是引起死亡和病痛的主要原因。参见，如 Border,等，《新英格兰医学杂志》 331:1286(1994)。

已知纤维变性的形成还与许多组织中的 TGF-β 的超量表达和过多生成以及纤维变性疾病状态（ disease states ）有关(参见 Border 等, 《新英格兰医学杂志》 1994,第 1286-92 页)。

本发明涉及一种治疗患者（例如，类似人的哺乳动物）的纤维变性的方法。此方法包括给所述患者施用治疗上有效量的生长抑素或生长抑素兴奋剂。生长抑素或生长抑素兴奋剂可以经口服、外用

非肠道给药，例如静脉内、皮下或以持续释放剂植入的形式给药。纤维变性指组织中的胞外基质（如胶原）的异常聚集。例如，纤维变性可以位于：肾脏，如在肾小球肾炎、糖尿病性肾病、同种移植排斥反应和人免疫缺陷病毒(HIV)肾病中所观察到的纤维变性；肝脏，如肝硬变或静脉闭塞性疾病；肺部，如自发的纤维变性；皮肤，如全身性硬皮病、疤痕疙瘩、疤痕和嗜酸粒细胞增多肌痛综合征；中枢神经系统，如眼内纤维变性；心血管系统，如血管再狭窄；鼻中，如鼻息肉；骨或骨髓；内分泌器官；以及胃肠系统。

纤维变性的疾病可以由许多原因诱发，包括：化疗，例如用博莱霉素、

苯丁酸氮芥、环磷酰氨、氨甲喋呤、氮芥或甲基苄肼治疗所引起的肺纤维变性；在放射治疗中有意或无意的放射线照射，例如因放射线所致的肺间质疾病(ILD)；环境或工业因素或污染物，如化学药品、烟尘、金属、蒸汽、气体等(例如，由石棉或煤灰所致的 ILD)；药物或药物的相互作用，例如，抗菌素（如青霉素、磺胺等）、心血管药物（如肼苯哒嗪、β 阻断剂等）、CNS(中枢神经系统) 药物（苯妥英、氯丙嗪等）、抗炎药物（如金盐、保泰松等），等等，都可引起 ILD；免疫反应疾病，例如伴有皮肤纤维变性的慢性移植抗宿主疾病；包括寄生虫所致的纤维变性在内的疾病状态（如吸入性肺炎，它是 ILD 的已知病因）；以及创伤，例如钝性创伤、外科切开、战场创伤等，这些类似 CNS 的穿透性损伤。

一方面，本发明提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗上有效量的生长抑素或生长抑素兴奋剂；前面所述方法中优选的一种方法是包括给所述患者使用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂的方法。

另一方面，本发明提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中被抑制的纤维变性出现在：

肾脏，其中被抑制的肾的纤维变性疾病优选肾小球肾炎、糖尿病性肾病、同种移植排斥反应或人免疫缺陷病毒(HIV)肾病，

肺部，其中被抑制的肺的纤维变性疾病优选自发的纤维变性或自身免疫性纤维变性，

肝脏，其中被抑制的肝的纤维变性疾病优选肝硬变或静脉闭塞性疾病，

皮肤，其中被抑制的皮肤的纤维变性疾病优选全身性硬皮病、疤痕疙瘩、疤痕或嗜酸粒细胞增多肌痛综合征，

中枢神经系统，其中被抑制的中枢神经系统的纤维变性疾病优选眼内纤维变性，

骨或骨髓，心血管系统，内分泌器官或胃肠系统。优选刚才前面所述的每种方法。

另一方面，本发明还提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中纤维变性是因化疗所致，且优选被抑制的纤维变性出现在肾脏、肺部、肝脏、皮肤、中枢神经系统、骨或骨髓、心血管系统、内分泌器官或胃肠系统。优选刚才前面所述的每种方法。

另一方面，本发明还提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中纤维变性是因放疗所致，且优选被抑制的纤维变性出现在肾脏、肺部、肝脏、皮肤、中枢神经系统、骨或骨髓、心血管系统、内分泌器官或胃肠系统。优选刚才前面所述的每种方法。

另一方面，本发明还提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中纤维变性是因药物或药物的相互作用所致，且优选被抑制的纤维变性出现在肾脏、肺部、肝脏、皮肤、中枢神经系统、骨或骨髓、心血管系统、内分泌器官或胃肠系统。优选刚才前面所述的每种方法。

另一方面，本发明还提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中纤维变性是因疾病的状态所致，且优选被抑制的纤维变性出现在肾脏、肺部、肝脏、皮肤、中枢神经系统、骨或骨髓、心血管系统、内分泌器官或胃肠系统。优选刚才前面所述的每种方法。

另一方面，本发明还提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括

给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中纤维变性是因环境或工业因素所致，且优选被抑制的纤维变性出现在肾脏、肺部、肝脏、皮肤、中枢神经系统、骨或骨髓、心血管系统、内分泌器官或胃肠系统。优选刚才前面所述的每种方法。

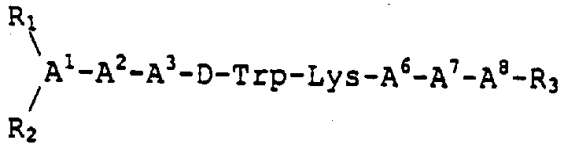
另一方面，本发明还提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中纤维变性是因患者的免疫反应所致，且优选被抑制的纤维变性出现在肾脏、肺部、肝脏、皮肤、中枢神经系统、骨或骨髓、心血管系统、内分泌器官或胃肠系统。优选刚才前面所述的每种方法。

另一方面，本发明还提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中纤维变性是因创伤所致，且优选被抑制的纤维变性出现在肾脏、肺部、肝脏、皮肤、中枢神经系统、骨或骨髓、心血管系统、内分泌器官或胃肠系统。优选刚才前面所述的每种方法。

还有一方面，本发明提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 1 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力、对人生长抑素亚型受体 2 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力、对人生长抑素亚型受体 3 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力、对人生长抑素亚型受体 4 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力、对人生长抑素亚型受体 5 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力；或者其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素受体亚型如 1 、2 、 3 、 4 和/或 5 中的两种或多种具有较强的结合亲和力。优选刚才前面所述的每种方法。

还有一方面，本发明提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括

给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中生长抑素兴奋剂为



或其药学上可接受的盐,其中

$A^1$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、β-Nal、β-Pal、Trp、Phe、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体；

$A^2$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe；

$A^3$为吡啶基-Ala、Trp、Phe、β-Nal、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe；

$A^6$为 Val、Ala、Leu、Ile、Nle、Thr、Abu 或 Ser；

$A^7$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe；

$A^8$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体；

其中每次出现的 X 各自选自 $CH_3$、Cl、Br、F、OH、$OCH_3$和 $NO_2$；

每个 $R_1$和 $R_2$各自为 H、低级酰基或低级烷基；$R_3$为 OH 或 $NH_2$；条件是，至少 $A^1$和 $A^8$之一以及 $A^2$和 $A^7$之一必须是芳香氨基酸；而且进一步的条件是，$A^1$、$A^2$、$A^7$和 $A^8$不能都是芳香氨基酸。

还有一方面，本发明提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括

给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中生长抑素兴奋剂为：

H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-p-$NO_2$-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Nal-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$; 或

H-D-Phe-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Ala-β-D-Nal-$NH_2$

或其药学上可接受的盐。

还有一方面，本发明提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中生长抑素兴奋剂为：

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;

D-β-Nal-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

Gly-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;

Phe-Pen-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;

Phe-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol;

H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Trp-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Trp-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-Phe-$Lys^*$-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Asp-Thr-$NH_2$,

其中酰胺桥在 $Lys^*$ 与 Asp 之间；

Ac-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Bu)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-L-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-L-hArg($CH_2$-$CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-hArg($CH_3$, 己基)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

H-hArg (己基)$_2$ -Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

丙酰基 -D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(iPr)-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-β-Nal-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Gly-hArg(Et)$_2$-NH$_2$;

Ac-D-Lys(iPr)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-Cys-Lys-Asn-4-Cl-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Phe-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-p-Cl-Phe-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH$_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH$_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH$_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H- 五氟 -D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-β-Nal-Cys- 五氟 -Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-β-Nal-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-$NH_2$;

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-N-Me-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-D-Lys-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Abu-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Tyr);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba-Gaba);

环 (Asn-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-NH$(CH_2)_4$CO);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-β-Ala);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Glu)-OH;

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp($NO_2$)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-Trp(Br)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe(I)-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr(But)-Gaba);

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Tpo-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-MeLeu-Cys)-OH;

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Phe-Gaba);

环 (Phe-Phe-D-Trp(5F)-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys(Ac)-Thr-Phe-NH-$(CH_2)_3$-CO);

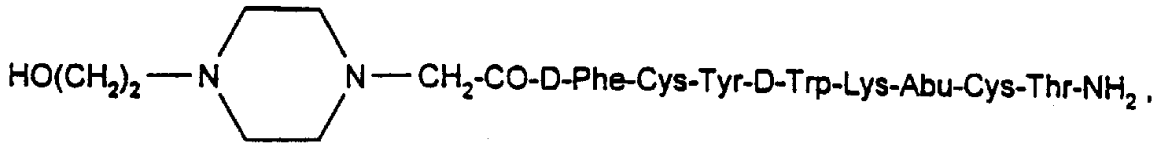
环 (Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

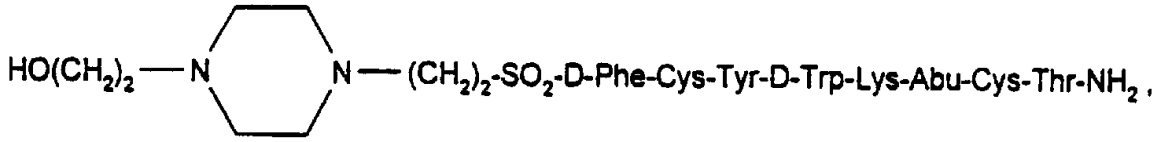
环 (Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba); 或

环 (Orn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)

或其药学上可接受的盐。

还有一方面，本发明提供了一种抑制患者的纤维变性的方法，它包括给患者施用治疗上有效量的生长抑素兴奋剂，其中生长抑素兴奋剂为 D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$， H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-$NH_2$，

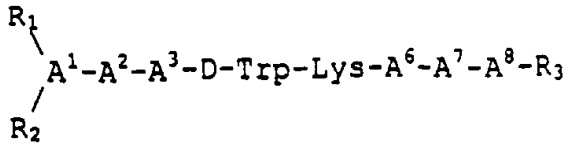




或 D-Phe-环(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-醇或其药学上可接受的盐。优选刚才前面所述的每种方法。

本发明还进一步提供了一种抑制 TGF-β 的超量表达的方法，它包括给患者施用有效量的生长抑素、生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐；此方法中优选给予一种生长抑素兴奋剂；刚才前面所述方法的优选方法中，生长抑素兴奋剂对人生长抑素亚型受体 1 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力、对人生长抑素亚型受体 2 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力、对人生长抑素亚型受体 3 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力、对人生长抑素亚型受体 4 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力、对人生长抑素亚型受体 5 较对其它人生长抑素亚型受体有更强的结合亲和力；或者其中生长抑素兴奋剂对人生长抑素受体亚型如 1、2、3、4 和/或 5 中的两种或多种具有较强的结合亲和力。优选刚才前面所述的每种方法。

本发明还进一步提供了一种抑制 TGF-β 的超量表达的方法，它包括给患者施用有效量的生长抑素兴奋剂，其中生长抑素兴奋剂为



或其药学上可接受的盐,其中

$A^1$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、β-Nal、β-Pal、Trp、Phe、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体;

$A^2$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^3$为吡啶基-Ala、Trp、Phe、β-Nal、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^6$为 Val、Ala、Leu、Ile、Nle、Thr、Abu 或 Ser;

$A^7$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^8$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体;

其中每次出现的 X 各自选自 $CH_3$、Cl、Br、F、OH、$OCH_3$和 $NO_2$;

每个 $R_1$和 $R_2$各自为 H、低级酰基或低级烷基;$R_3$为 OH 或 $NH_2$;条件是,至少 $A^1$和 $A^8$之一以及 $A^2$和 $A^7$之一必须是芳香氨基酸;而且进一步的条件是,$A^1$、$A^2$、$A^7$和 $A^8$不能都是芳香氨基酸。

本发明还提供了一种抑制 TGF-β 的超量表达的方法,它包括给患者施用有效量的生长抑素兴奋剂,其中生长抑素兴奋剂为

H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-p-$NO_2$-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Nal-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$; 或

H-D-Phe-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Ala-β-D-Nal-$NH_2$

或其药学上可接受的盐。

本发明还提供了一种抑制 TGF-β 的超量表达的方法，它包括给患者施用有效量的生长抑素兴奋剂，其中生长抑素兴奋剂为

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;

D-β-Nal-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

Gly-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;

Phe-Pen-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;

Phe-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol;

H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Trp-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Trp-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-Phe-$Lys^*$-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Asp-Thr-$NH_2$,

其中酰胺桥在 $Lys^*$ 与 Asp 之间；

Ac-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Bu)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-L-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-L-hArg($CH_2$-$CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-hArg($CH_3$, 己基)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

H-hArg (己基$_2$) -Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

丙酰基 -D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(iPr)-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-β-Nal-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Gly-hArg(Et)$_2$-NH$_2$;

Ac-D-Lys(iPr)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH$_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH$_2$;

Ac-Cys-Lys-Asn-4-Cl-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Phe-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-p-Cl-Phe-NH$_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH$_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H- 五氟 -D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-β-Nal-Cys- 五氟 -Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-β-Nal-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-$NH_2$;

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-N-Me-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-D-Lys-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Abu-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Tyr);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba-Gaba);

环 (Asn-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-NH$(CH_2)_4$CO);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-β-Ala);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Glu)-OH;

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp($NO_2$)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-Trp(Br)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe(I)-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr(But)-Gaba);

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Tpo-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-MeLeu-Cys)-OH;

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Phe-Gaba);

环 (Phe-Phe-D-Trp(5F)-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys(Ac)-Thr-Phe-NH-$(CH_2)_3$-CO);

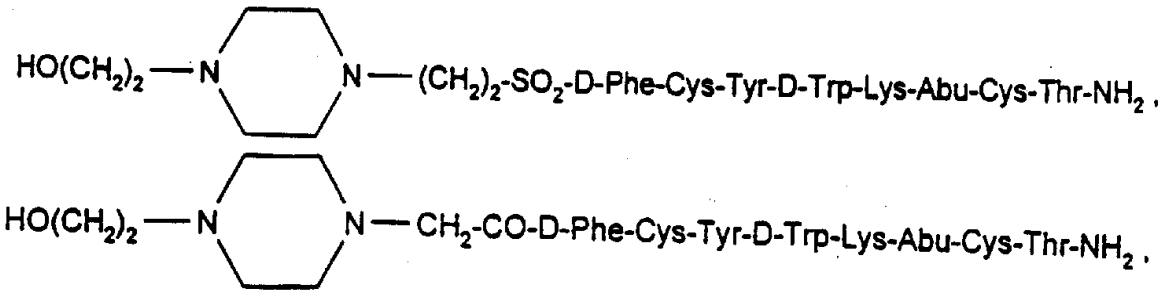
环 (Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba); 或

环 (Orn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba)

或其药学上可接受的盐。

本发明还提供了一种抑制 TGF-β 的超量表达的方法，它包括给患者施用有效量的生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐，其中生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐为 D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$，H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-$NH_2$，




或 D-Phe-环(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-醇或其药学上可接受的盐。优选前面所述的每种方法。

本发明另一方面还提供了一种方法，其中优选上述将生长抑素兴奋剂经非肠道途径给药的每一种方法，更好的优选是将生长抑素兴奋剂以持续释放剂的形式经非肠道途径给药。也优选上述将生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐经口服或外用给药的每一种方法。优选前面所述的每种方法。

本发明还提供了一种用于抑制患者的纤维变性的药学组合物，它包括药学上可接受的载体和有效量的生长抑素、生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐，刚才前面所述的药学组合物中优选包含生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐的药学组合物。

本发明还提供了一种用于抑制 TGF-β 的超量表达的药学组合物，它包括药学上可接受的载体和有效量的生长抑素、生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐，刚才前面所述的药学组合物中优选包括生长抑素兴奋剂或其药学上可接受的盐的药学组合物。

“生长抑素兴奋剂”的定义如下。治疗上的有效量是根据所治疗的疾

病、治疗方案、所选择的给药途径和所用化合物的特有活性而定，但最终是由主管医生或兽医来决定。在一种实施方案中，患者可使用生长抑素兴奋剂直至纤维变性被抑制和/或被逆转。另一种实施方案中，患者终身使用生长抑素兴奋剂。还有另一种实施方案，在纤维变性发生之前就使用生长抑素兴奋剂(如，化疗或放疗的放射线照射之前)。

生长抑素或生长抑素兴奋剂可以经肠道外，如静脉内，注射到所治疗的患者的血流中。但是，本领域技术人员很容易知道诸如皮下、肌内、腹膜内、肠内、经皮、经粘液、持续释放的聚合物组合物(如，乳酸聚合物或乳酸-乙醇酸共聚物微颗粒或植入物)、大剂量、鼻、口、外用、阴道、直肠、鼻、舌下等的给药途径是根据所治疗的疾病以及所使用的生长抑素的活性和生物利用度的不同而改变的。

本发明方法中所给予的活性成分的剂量可以不同；但是，活性成分的数量应该是可得到适合的剂型，这一点是必需的。所选择的剂量根据预期的治疗效果、给药途径和治疗时间而定。通常，对于人和其它动物如哺乳动物，给药量为每天 0.000001 至 100mg/kg 体重。

优选的剂量范围是每天 0.01-5.0mg/kg 体重，它可以以单剂量或分成多种剂量的形式给药。

虽然对于生长抑素兴奋剂来说以纯的或实际上纯的化合物的形式给药是可能的，但它也可以以药学配方或制剂的形式出现。对于人和动物两者来说，本发明所使用的制剂包括：下面所述的任何生长抑素兴奋剂、以及其一种或多种药学上可接受的载体和任选的其它治疗成分。

载体在与配方的活性成分相容(如能使肽稳定)这一点上必须是“可接受的”，而且对所治疗的患者没有害处。就合乎需要而言，配方中不应包含与肽不相容的氧化剂或其它物质。例如，使环化型(如，内部的半胱氨酸二硫化物键)的生长抑素兴奋剂氧化；这样，在有作为赋形剂的还原剂存在

时，可使半胱氨酸二硫化物桥断开。另一方面，强氧化条件可形成半胱氨酸亚砜，并使色氨酸氧化。因此，认真选择赋形剂是非常重要的。pH 是另一个关键因素，在弱酸条件(pH5-6)下缓冲产品也是有必要的。

就便利而言，本发明制剂可以以单位剂型的形式出现，也可用药学领域中任何众所周知的方法来制备。所有方法都包括将活性成分与载体结合在一起这一步骤，该载体构成一种或多种附加成分。

一般来说，通过将活性成分与细分的固体载体均匀且紧密地结合来制备片剂或粉剂，然后，如果需要，如对于片剂，可将产品制成所需的形状和大小。

另一方面，为便利起见，适用于非肠道（如静脉内）途径给药的制剂可以包括活性成分的无菌水溶液。优选与所治疗的患者的血液等渗的溶液。这些制剂可通过以下很方便地制成，即将活性成分溶解在含水的溶剂中生成水溶液、再使上述溶液变成无菌。该制剂可以按单位剂量或多剂量包装，例如密闭安瓿或小瓶。

适用于持续释放非肠道途径给药的制剂（如生物可降解的聚合物制剂）在本技术领域也是众所周知的。参见，如美国专利号 3,773,919 和 4,767,628，其中所述在此引作参考，以及 PCT 公开号 WO 94/15587.

用于直肠或阴道给药的组合物优选栓剂，它可包含附加的活性物质、赋形剂如可可脂或栓剂蜡。

也可用本领域熟知的标准赋形剂来制备用于鼻或舌下给药的组合物。

对于外用给药，最好使用溶液的形式，如乳膏、油膏、洗液、软膏等。

也可以将生长抑素或生长抑素兴奋剂与已知的纤维变性过程的引发剂（如化学疗法）一同给药，以改善纤维变性或预防纤维变性的发生。

从以下所述优选的实施方式和权利要求书中可以很显然地发现本发明的其它特征和优点。

缩写词

β-Nal = β-萘基丙氨酸

β-Pal = β-吡啶基丙氨酸

hArg(Bu) =N-胍基-(丁基)-高精氨酸

$hArg(Et)_2$ =N,N'-胍基-(二乙基)-高精氨酸

$hArg(CH_2CF_3)_2$ =N,N'-胍基-二-(2,2,2-三氟乙基)-高精氨酸

$hArg(CH_3$，己基) =N,N'-胍基-(甲基,己基)-高精氨酸

$Lys(Me)$ =$N^6$-甲基赖氨酸

$Lys(iPr)$ =$N^6$- 异丙基赖氨酸

AmPhe = 氨基甲基苯基丙氨酸

AChxAla = 氨基环己基丙氨酸

Abu = α-氨基丁酸

Tpo =4-噻唑烷甲酸

Meleu =N-甲基亮氨酸

Orn =鸟氨酸

Nle =正亮氨酸

Nva =正缬氨酸

Trp(Br) =5-溴-色氨酸

Trp(F) =5-氟-色氨酸

$Trp(NO_2)$ =5-硝基-色氨酸

Gaba = γ-氨基丁酸

Bmp = β-巯基丙酰基

Ac =乙酰基

Pen =青霉素胺

对于本领域技术人员来说完全可以根据本文的说明来充分应用本发

明。因此，下面具体的实施方案仅仅是用来举例说明，无论如何不能看成是对公开说明书的其余部分的限定。

除非另有说明，本文所用的所有科技词语的含义与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解的一样。还有，所有出版物、专利申请、专利和上述的其它文献在此均引作参考。

被抑制的纤维变性可以位于身体的各个部位，也可具有某一特定类型，例如，纤维变性可位于：

肾脏，例如，在肾小球肾炎(见 Yoshioka 等，《实验室调查研究》(Lab Invest)1993;68: 154-63)、糖尿病性肾病(见 Yamamoto 等， Proc Natl Acad Sci USA 1993;90: 1814-8)、同种移植排斥反应(见 Shihab 等， J Am Soc Nephrol 1993;4: 671 摘要)和人免疫缺陷病毒(HIV)肾病(见 Border 等， J Am Soc Nephrol 1993;4: 675 摘要)中所观察到的纤维变性；

肝脏，例如，肝硬变(见 Castilla 等，《新英格兰医学杂志》 1991;324: 933-940 和 Nagy 等，《肝病学》 1991;14:269-73)或静脉闭塞性疾病(见 Anscher 等，《新英格兰医学杂志》 1993;328: 1592-8)；

肺部，例如，自发的纤维变性(见 Anscher 等，《新英格兰医学杂志》 1993;328: 1592-8 和 Brockelmann 等， Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:6642-6)和自身免疫性纤维变性(见Deguchi,《风湿病年刊》 1992;51: 362-5)；

皮肤，例如，全身性硬皮病(见 Kulozik 等，《临床调查研究杂志》(J Clin Invest)1990;86: 917-22)、疤痕疙瘩(见 Peltonen 等，《皮肤病学研究杂志》 1991;97: 240-8)、疤痕(见 Ghahary 等，《实验室临床医学杂志》 1993;122: 465-73)和嗜酸粒细胞增多肌痛综合征(见 Varga 等,《内科学年刊》 1992;116: 140-7)；

中枢神经系统，例如，眼内纤维变性(见 Conner 等，《临床调查研究

杂志》 1989;83: 1661-6);

心血管系统，例如，血管再狭窄(见 Nikol 等，《临床调查研究杂志》 1992;90: 1582-92);

鼻，例如鼻息肉(见 Ohno 等，《临床调查研究杂志》 1992;89: 1662-8);

骨或骨髓(见 Harrison 的《内科学原理》第 13 版，第 2 卷，第 362 章，2197-2219 页； Najean, Y.等，《Leuk 淋巴瘤》 1996;22 增刊 1: 111-119 和 Reith, J.D.等，《美国外科病理学杂志》 1996 20(11):1368-1377);

内分泌器官(见《内分泌学》第 3 版，由 Leslie J.DeGroot 编写，第 1 卷， 165-177 和 747-751 页);

和胃肠系统(见 Mizoi, T. 等，《癌症研究》 1993;53(1): 183-190 ；和 Tahara, E.，《癌症研究临床肿瘤学杂志》（ J.Cancer Res. Clin. Oncol.)1990;116(2): 121-131))。

纤维变性疾病可以由许多原因诱发，包括：

化疗，例如用博莱霉素、苯丁酸氮芥、环磷酰氨、氨甲喋呤、氮芥或甲基苄肼治疗所引起的肺纤维变性(见 Lilly《药物治疗》 1994, 第 11 页的《肿瘤学中的关键因素》);

在放射治疗中有意或无意的放射线照射，例如因放射线所致的肺间质疾病(ILD) (见 Cecil Textbook of Medcine，第 19 版，由 James B. Wyngaarden, Lloyd H. Smith, Jr., 和 J. Claude Bennet 编写，第 60 章，表 60-5 ，第 399 页， 1992);

环境或工业因素或污染物，如化学药品、烟尘、金属、蒸汽、气体等，例如，由石棉或煤灰所致的 ILD(见 Cecil Textbook of Medcine ，第 19 版，由 James B. Wyngaarden, Lloyd H. Smith, Jr., 和 J. Claude Bennet 编写，第 60 章，表 60-2 ，第 398 页， 1992);

药物或药物的相互作用，例如，抗菌素（如青霉素、磺胺等）、心血

管药物（如肼苯哒嗪、β阻断剂等）、CNS(中枢神经系统) 药物（苯妥英、氯丙嗪等）、抗炎药物（金盐、保泰松等），等等，都可引起ILD(见Cecil Textbook of Medcine，第19版，由James B. Wyngaarden, Lloyd H. Smith, Jr., 和J. Claude Bennet编写，第60章，表60-4，第398页，1992)；

免疫反应疾病，例如伴有皮肤纤维变性的慢性移植抗宿主疾病(见《纤维变性的皮肤疾病》，J. Uitto和S. Jimenez, Arch, 皮肤病学，第126卷，1990年5月，662页)；

疾病状态，如为ILD的已知病因的吸入性肺炎(见Harrison的《内科学原理》第12版，第211章，表211-1, 1083页)以及寄生虫所致的纤维变性(见Wahl, S.M.等，Kidney Int,1997,51(5): 1370-1375)；

以及创伤，例如钝性创伤、外科切开、战场创伤等，这些类似CNS的穿透性损伤(见Ann Logan等，《大脑研究》587(1992), 216-225)。

生长抑素及其兴奋剂

生长抑素（促生长素释放抑制因子或SRIF)同时具有14氨基酸同种型（生长抑素-14）和28氨基酸同种型（生长抑素-28）。参见Wilson, J.和Foster, D.,Williams Textbook of Endocrinology,第510页(第7版，1985)。此化合物是生长激素的分泌抑制剂，最初是从下丘脑分离出来的。Brazeau等，《科学》179：77(1973)。由于天然的生长抑素可被内肽酶和外肽酶快速灭活，所以它在体内的有效期非常短。为了提高这些激素的有效期、生物活性和选择性（如对特殊的生长抑素受体的选择性），已经制备了许多新的类似物。这些类似物在本文中称作“生长抑素兴奋剂”。另外，那些属于被有机部分修饰的短肽和非肽、并与生长抑素受体结合的化合物，如其结构中不含有人工识别的氨基酸的有机分子，也在“生长抑素兴奋剂”之列。

已经分离出各种生长抑素受体（SSTRs），如SSTR-1、SSTR-2、

SSTR-3 、 SSTR-4 和 SSTR-5 。因此生长抑素兴奋剂可以是 SSTR-1 兴奋剂、 SSTR-2 兴奋剂、 SSTR-3 兴奋剂、 SSTR-4 兴奋剂和 SSTR-5 兴奋剂。在一种实施方案中，生长抑素兴奋剂为 SSTR-2 兴奋剂或 SSTR-5 兴奋剂。“ SSTR-2 兴奋剂”或“ SSTR-5 兴奋剂”意思是指这样一种化合物，它（ 1 ）分别对 SSTR-2 或 SSTR-5 有强亲和力（如， Ki 小于 1 nM ，或优选小于 10 nM ）（根据下述的受体结合测定法来确定）；并且（ 2 ）可抑制纤维变性的形成（如，通过下述的生物测定来确定）。生长抑素兴奋剂也可对特殊的生长抑素受体具有选择性，如，对特殊的生长抑素受体亚型具有较强的结合亲和力。在一种实施方案中，生长抑素受体为 SSTR-2 或 SSTR-5 选择性兴奋剂。

可用于实施本发明的治疗方法的生长抑素兴奋剂包括，但不限于此，下面所述公开出版物中的所有化学式或特别列举的化学式，所有这些出版物在此均引作参考。

欧洲专利申请号 P5 164 EU （发明人： G.Keri ）；

Van Binst, G. 等《肽研究》 5:8 （ 1992 ）；

Horvath, A. 等，摘要，“具有抗肿瘤活性的生长抑素类似物的构象”，第 22 届欧洲肽专题论文集， 1992 年 9 月:13-19 ， Interlaken ，瑞士；

PCT 专利申请号 WO 91/09056 （ 1991 ）；

欧洲专利申请 0 363 589 A2 （ 1990 ）；

美国专利号 4,904,642 （ 1990 ）；

美国专利号 4,871,717 （ 1989 ）；

美国专利号 4,853,371 （ 1989 ）；

美国专利号 4,725,577 （ 1988 ）；

美国专利号 4,684,620 （ 1987 ）；

美国专利号 4,650,787 （ 1987 ）；

美国专利号 4,603,120 （1986）；

美国专利号 4,585,755 （1986）；

欧洲专利申请 0 203 031 A2 （1986）；

美国专利号 4,522,813 （1985）；

美国专利号 4,486,415 （1984）；

美国专利号 4,485,101 （1984）；

美国专利号 4,435,385 （1984）；

美国专利号 4,395,403 （1983）；

美国专利号 4,369,179 （1983）；

美国专利号 4,360,516 （1982）；

美国专利号 4,358,439 （1982）；

美国专利号 4,328,214 （1982）；

美国专利号 4,316,890 （1982）；

美国专利号 4,310,518 （1982）；

美国专利号 4,291,022 （1981）；

美国专利号 4,238,481 （1980）；

美国专利号 4,235,886 （1980）；

美国专利号 4,224,190 （1980）；

美国专利号 4,211,693 （1980）；

美国专利号 4,190,648 （1980）；

美国专利号 4,146,612 （1979）；和

美国专利号 4,133,782 （1979）；

生长抑素兴奋剂的实例包括，但不限于此，上述参考文献所公开的下列生长抑素类似物及其药学上可接受的盐：

D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$ (BIM-23014);

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-β-Nal-$NH_2$;

D-β-Nal-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$;

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

Gly-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;

Phe-Pen-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;

Phe-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;

H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-醇;

H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Trp-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Trp-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-Phe-$Lys^*$-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Asp-Thr-$NH_2$

（酰胺桥在 $Lys^*$ 与 Asp 之间形成）；

Ac-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg(Bu)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-L-hArg(Et)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-$NH_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-L-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-hArg($CH_3$, 己基)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

H-hArg (己基)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-$NH_2$;

丙酰基-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(iPr)-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-β-Nal-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Gly-hArg(Et)$_2$-$NH_2$;

Ac-D-Lys(iPr)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-D-hArg($CH_2CF_3$)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-$NH_2$;

Ac-D-hArg(Et)$_2$-D-hArg(Et)$_2$-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-Cys-Lys-Asn-4-Cl-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys-$NH_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Phe-$NH_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-p-Cl-Phe-$NH_2$;

Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-五氟-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-β-Nal-Cys-五氟-Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-$NH_2$;

H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

Ac-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-β-Nal-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-$NH_2$;

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-N-Me-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-D-Lys-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-Lys-D-Trp-D-Phe);

环 (D-Abu-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Tyr);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);

环 (Pro-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (Pro-Phe-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba-Gaba);

环 (Asn-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-$NH(CH_2)_4CO$);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-β-Ala);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Glu)-OH;

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp($NO_2$)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-Trp(Br)-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe(I)-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr(But)-Gaba);

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Tpo-Cys)-OH;

环 (Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-MeLeu-Cys)-OH;

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);

环 (Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Phe-Gaba);

环 (Phe-Phe-D-Trp(5F)-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);

环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys(Ac)-Thr-Phe-NH-$(CH_2)_3$-CO);

环 (Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

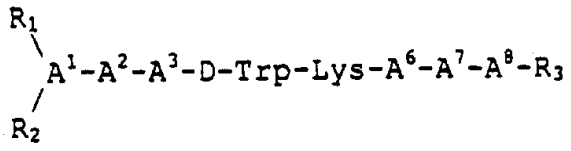
环 (Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);

环 (Orn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba); 和

H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-$NH_2$(BIM-23268).

注意，对于本文所述的所有生长抑素兴奋剂，每个氨基酸残基代表 -NH-C(R)H-CO- 结构，其中 R 为除 Thr-醇（即-NH-CH(CH($CH_3$)OH)-$CH_2$-OH）和 Pro （即脯氨酸基）之外的侧链（如， Ala 的 $CH_3$）。氨基酸残基之间的线代表连接氨基酸的肽键。而且，如果氨基酸残基具有光学活性，除非明确标明为 D-型，一般都是预定的 L-型构型。两个 Cys 残基之间形成二硫化物桥；但是这并没有显示出来。

下式的线性生长抑素兴奋剂的用途也在本发明的范围内：



或其药学上可接受的盐,其中

$A^1$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、β-Nal、β-Pal、Trp、Phe、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体;

$A^2$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^3$为吡啶基-Ala、Trp、Phe、β-Nal、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^6$为 Val、Ala、Leu、Ile、Nle、Thr、Abu 或 Ser;

$A^7$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、o-X-Phe 或 p-X-Phe;

$A^8$为 Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、Phe、β-Nal、吡啶基-Ala、Trp、2,4-二氯-Phe、五氟-Phe、p-X-Phe 或 o-X-Phe 的 D-或 L-异构体;

每个 $R_1$和 $R_2$各自为 H、低级酰基或低级烷基;$R_3$为 OH 或 $NH_2$;条件是,至少 $A^1$和 $A^8$之一以及 $A^2$和 $A^7$之一必须是芳香氨基酸;而且进一步的条件是,$A^1$、$A^2$、$A^7$和 $A^8$不能都是芳香氨基酸。

用于本发明方法中的线性兴奋剂的实例包括:

H-D-Phe-p-氯-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-p-$NO_2$-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Nal-p-氯-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$;

H-D-Phe-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

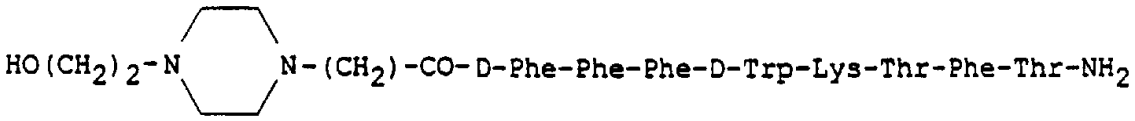
H-D-Phe-p- 氯 -Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-$NH_2$;

和

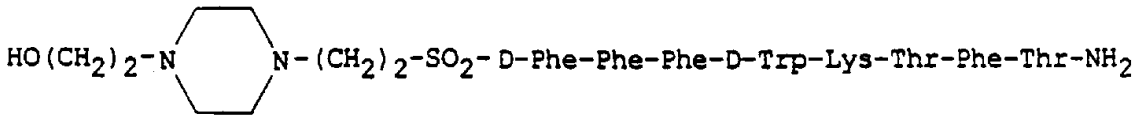
H-D-Phe-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Ala-β-D-Nal-$NH_2$

或其药学上可接受的盐。

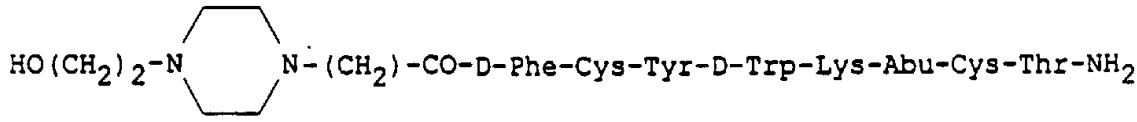
如果需要，可以将一个或多个化学部分，如糖衍生物，单或聚羟基 $C_{2-12}$ 烷基、单或聚羟基 $C_{2-12}$ 酰基，或哌嗪衍生物与生长抑素兴奋剂相连，如与 N-末端氨基酸相连。参见 PCT 申请 WO 88/02756 、欧洲申请 0 329 295 和 PCT 申请 WO 94/04752 。含有 N-末端化学取代的生长抑素兴奋剂的例子有：



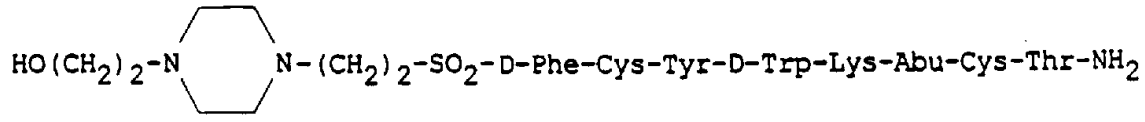
;



;



(BIM-23190)； 和



(BIM-23197)或其药学上可接受的盐。

生长抑素兴奋剂的合成

合成生长抑素兴奋剂的方法在文献中已记述清楚，对于本领域普通技术人员来说完全能够实施，例如，在上述的美国专利和其它参考文献中已举例说明。

在肽领域中可很好地合成短氨基酸序列。例如，通过美国专利号4,853,371 记载的方案可以合成上述的 D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-$NH_2$，根据欧洲专利申请 0 395 417 A1 的实施例 1 记载的方案可以合成上述的 H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-$NH_2$ 。例如，根据 WO 88/02756、欧洲专利申请号 0 329 295 和 PCT 公开号 WO 94/04752 记载的方案可以合成含有取代的 N-末端的生长抑素兴奋剂。

生长抑素受体结合测定

有关人 SSTR-1、SSTR-2、SSTR-3、SSTR-4 和 SSTR-5 cDNA 克隆已经有记载（SSTR-1 和 SSTR-2 记载在 Yamada, Y., 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，89:251-255(1992)中；SSTR-3 在 Yamada，等，《分子内分泌学》6:2136-2142(1993)中；SSTR-4 和 SSTR-5 在 Yamada，等，《生物化学生物物理学交流研究》195:844-852(1993)），它们也可从美国典型培养物保藏中心，（ATCC, Rockville, MD）（ATCC Nos. 79044(SSTR-1)、79046(SSTR-2)和 79048(SSTR-3)）获得。根据限制性内切核酸酶图谱，可以通过合适的限制性内切核酸酶酶切消化将每个 SSTR cDNA 的全部编码区切除（Maniatis, T., 等，《分子克隆--实验室手册》，CSHL，1982）。从新英格兰生物实验室（Beverly, MA）可以获得限制性内切核酸酶。使用标准的分子生物学技术（参见如 Maniatis, T., 等，《分子克隆--实验室手册》，冷泉港实验室，1982）将这些 cDNA 片断插入哺乳动物的表达载体 pCMV 中（Russell, D. 等，《生物化学杂志》264:8222-8229(1989)），产生表达质粒，pCMV-人 SSTR-1 至 pCMV-人 SSTR-5 。其它哺乳动物表达载体包括 pcDNA1/Amp(Invitrogen, Sandlesy, CA)。将表达质粒导入适合的细菌宿主、大肠杆菌 HB101(Stratagene, La Jolla, CA)中和用于转染的质粒 DNAs 在氯化铯梯度上进行制备。

从 ATCC(ATCC 号，CCL 61）得到 CH0-K1（卵巢，中国仓鼠）细胞。

在标准的组织培养条件下，将这些细胞置于补加有 10%胎牛血清的 Ham's F12 培养基（ Gibco BRL, Grand Island, NY)中生长培养。为了转染，将这些细胞种在密度为 $1 \times 10^6$/60-cm 的平板（ Baxter 科学产品， McGaw Park, 1L.）中。用磷酸钙共沉淀法（ Ausubel, F.M., 等，《分子生物学的流行方法》， John Wiley 和 Sons, 1987 ）进行 DNA 介导的转染。在 1/10 的表达质粒的浓度时，质粒 pRSV-neo(ATCC; ATCC 号 37198)为一种可选择的标记。选择可稳定地遗传转染 DNA 的 CH0-K1 克隆细胞系，将它置于含 10%胎牛血清和 0.5mg/ml G418(Sigma)的 Ham's F12 培养基中生长。将此细胞在同样的培养基中进行环克隆和膨胀，以用于分析。

通过对从这些细胞制备的总 RNA 的 Northern 印迹分析（ Sambrook, J.E., 等，《分子克隆--实验室手册》，第 2 版，冷泉港实验室，冷泉港, 纽约, 1989 ）和用[$^{125}$I - Tyr$^{11}$]生长抑素 -14 作为配体的受体结合，来测定 CH0-K1 细胞中的人 SSTR-1 至 SSTR-5 受体的表达。在培养基中将表达人 SSTR 受体的转染细胞系进行克隆化膨胀，并用于下面的 SSTR 结合方法中。

用组织匀浆器(设为 6 、 15 秒)使转染细胞在 20ml 用冰预冷的 50mM Tris-HCl 中匀浆来制备粗制膜。加入缓冲液使最终体积为 40ml ，在 0-4 ℃下在 Sorval®SS-34 转头（ Sorval, Newtown, Connecticut ）中以 39,000g 将匀浆液离心 10 分钟。倾析并清除所得的上清液。在用冰预冷的缓冲液中将粒状沉淀再匀浆、稀释、并按上述离心。将最终沉淀再悬浮在 10mM Tris HCl 中，置于冰上以用于受体结合测定。

在 50mM 包含各种浓度的（如 $10^{-11}$ - $10^{-6}$ ）的测试生长抑素兴奋剂、10mg/ml 牛血清白蛋白（ V 级）（ Sigma 化学公司， St. Louis, MO ）、$MgCl_2$(5 mM)、胰蛋白酶抑制剂（也称作抑蛋白酶肽）（ Sigma 化学公司）（ 200 KIU ml ）、杆菌肽（ Sigma 化学公司）（ 0.02 mg/ml ）和苯基甲基

磺酰氟（Sigma 化学公司）（0.02 mg/ml）的 HEPES（PH7.4）中，于 30℃ 将等份膜制剂与 0.05nM [$^{125}$I - Tyr$^{11}$] 生长抑素-14（2000Ci/mmol；Amersham Corp., Arlington Heights, IL）培养 30 分钟。最终的测定体积为 0.3ml。培养结束后，使用 Brandel 多功能过滤装置（Brandel 研究和开发公司，Gaithersburg, Maryland）通过 GF/C 滤膜（在 0.3%聚乙烯亚胺中预浸渍 30 分钟）快速过滤。然后用 5ml 等份用冰预冷的缓冲液冲洗试管和滤膜 3 次。

特异性的结合定义为总[$^{125}$I-Tyr$^{11}$]生长抑素-14 结合减去在有 1000 nM 生长抑素-14 存在时的结合。用下式计算被测试的生长抑素兴奋剂的 Ki 值：$Ki=IC_{50}/(1+(LC/LEC)]$，其中 $IC_{50}$ 为抑制 50%放射性配体[$^{125}$I-Tyr$^{11}$]生长抑素-14 的特异性的结合所需的测试生长抑素兴奋剂的浓度。LC 为放射性配体(0.05 nM)的浓度，LEC 为放射性配体(0.16 nM)的平衡解离常数。被测试的生长抑素兴奋剂的 Ki 值(nM)如表 1 所示。

表 1

| | hSSTR-1 | hSSTR-2 | hSSTR-3 | hSSTR-4 | hSSTR-5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 生长抑素-14 | 2.256 | 0.71 | 1.432 | 1.768 | 0.883 |
| 生长抑素-28 | 2.382 | 0.57 | 1.021 | 7.93 | 0.383 |
| BIM-23014 | 2414 | 1.10 | 121 | 1826 | 5.21 |
| BIM-23190 | 5210 | 0.47 | 2154 | 7537 | 11.1 |
| BIM-23197 | 6016 | 0.09 | 26.8 | 3897 | 9.81 |
| BIM-23268 | 12.27 | 6.84 | 62 | 19.96 | 0.38 |

纤维变性的抑制

可以对生长抑素兴奋剂抑制纤维变性的能力进行测试。

(a)体外抗纤维变性活性的论证

用抗-胸腺细胞血清注射大鼠（见 S.Okuda 等，《临床调查研究杂志》86 卷，1990，第 453-462 页）以诱发肾小球肾炎，或用磷酸缓冲盐水

（PBS）注射作为对照。6天后，去除肾脏，分离出肾小球并于培养基中放置72小时。培养条件为在1ml无血清的RPMI1640（含补加胰岛素）（Gibco, Gaithersburg, Maryland）中含2000肾小球/孔。培养时加入测试的生长抑素或生长抑素兴奋剂。收集培养后的上清液并贮存在-70℃，直至用来测定胶原I、转化生长因子β-1(TGF β-1)、含外域A的纤连蛋白（纤连蛋白 EDA+）和作为纤维变性活性标记的纤溶酶原激活抑制剂 I(PAI-I)的浓度。另外用免疫荧光染色检测单个肾小球并给有关的基质蛋白评分。与PBS-处理的、阴性纤维变性的对照肾小球的值； ATS-处理的、非药物治疗的阳性纤维变性的对照肾小球的值以及ATS-处理的、用药物治疗的纤维变性肾小球的值进行比较，以确定纤维变性过程被生长抑素或生长抑素兴奋剂抑制的程度。

(b)体内的抗纤维变性活性的论证

用抗-胸腺细胞血清（ ATS ）注射大鼠以诱发肾小球肾炎，或用磷酸缓冲盐水（PBS）注射作为对照。1小时后，开始用生长抑素或生长抑素兴奋剂治疗。皮下给予生长抑素或生长抑素兴奋剂，2次/天，共给药5天。在第5天，将大鼠置于代谢笼中，收集24小时尿以确定蛋白含量。在第6天，去除肾脏，将组织样品或放在福尔马林中或冰冻以进行组织学评定。从残余组织中分离出肾小球并在培养基中放置72小时。培养条件为在1ml无血清的RPMI 1640(含补加胰岛素)中含2000肾小球/孔。收集培养物中的上清液并贮存在-70℃，直至用来测定胶原I、转化生长因子β-1(TGF β-1)、含外域A的纤连蛋白（纤连蛋白 EDA+）和作为纤维变性活性标记的纤溶酶原激活抑制剂I(PAI-I)的浓度。通过用针对被TGF β-1如纤连蛋白EDA+、胶原I、 PAI1和腱生蛋白诱发的基质蛋白的抗体免疫荧光染色冰冻肾切片来测定基质蛋白的存在。通过 ELISAs （酶联免疫吸附测定）从已培养的分离的肾小球直接测定分泌到培养物上清液中的 TGF β-1 、

PAI1 和纤连蛋白。每组样品中的肾小球可用于提取 mRNA，用 Northern 分析可确定 TGF β-1、GADPH、胶原I、胶原III、纤连蛋白和 PAI1 的信使水平。作为总组织学变化的指示剂，根据其病理学基质评分来对 PAS（高碘酸希夫）染色的石蜡切片分级。与 PBS-处理的、阴性纤维变性的对照动物的值； ATS-处理的、非药物治疗的阳性纤维变性的对照动物的值以及 ATS-处理的、用药物治疗的动物的值进行比较，以确定纤维变性过程被生长抑素或生长抑素兴奋剂抑制的程度。

其它实施方案

前面所述的说明是对本发明的特殊实施方案进行限定。然而，很显然，为达到本发明的某些或所有突出特点，可以对本发明进行变化和改进。这些实施方案也都是在下列权利要求的范围之内。