(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

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

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/068077 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/575 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/136275

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

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011066414.6 2020年9月30日 (30.09.2020) CN

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

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

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

(54) **Title:** APPLICATION OF LITHOCHOLIC ACID FOR PREPARING DRUG THAT ALLEVIATES LIVER FIBROSIS

(54) 发明名称: 石胆酸用于制备缓解肝纤维化的药物中的应用

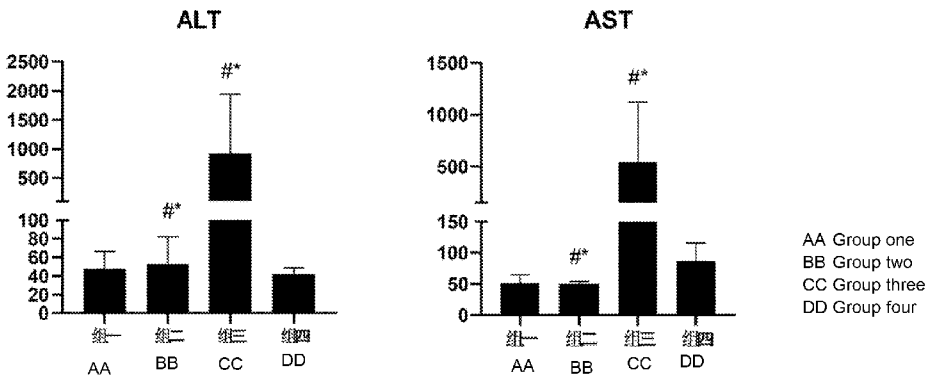


图 1

(57) **Abstract:** By interacting with intestinal flora, lithocholic acid (LCA) in bile acid maintains uses of liver immune homeostasis, inhibiting inflammation and alleviating liver fibrosis, that is, an application of LCA for preparing a drug that alleviates liver fibrosis. Specifically, in a mouse drug-induced hepatitis model created by using CCl4, LCA has the effects of reducing the number of NKT cells in the liver, reducing the concentration of TNF-a, inhibiting liver inflammation, and ultimately alleviating the progression of liver fibrosis. When symbiotic bacteria in the mouse gut are killed by using antibiotics, the anti-inflammatory response of LCA is, on the contrary, weakened. The effects of LCA in liver inflammation is mediated by gut microbes. A bile acid-microecology-liver disease triangle will likely contribute to the research and treatment of inflammatory liver diseases.

(57) 摘要: 胆汁酸中的石胆酸(LCA)通过与肠道菌群相互作用，维持肝脏免疫稳态抑制炎症缓解肝脏纤维化的用途，即石胆酸用于制备缓解肝纤维化的药物中的应用。具体的，用CCl4造的小鼠药物性肝炎模型中，LCA具有减少肝脏中NKT细胞数目，降低TNF‐a浓度，抑制肝脏炎症，最终缓解肝脏纤维化的进展的作用。当用抗生素杀死小鼠肠道中共生菌后，LCA的抑炎症反应反而减弱。LCA在肝脏炎症中的作用是由肠道微生物介导的。胆汁酸‐微生态‐肝脏疾病三角将可能有助于炎性肝脏疾病的研究和治疗。

WO 2022/068077 A1

[见续页]

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

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

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

石胆酸用于制备缓解肝纤维化的药物中的应用

技术领域

本发明涉及胆汁酸中的石胆酸（LCA）通过与肠道菌群相互作用，维持肝脏免疫稳态抑制炎症缓解肝脏纤维化的用途，即石胆酸用于制备缓解肝纤维化的药物中的应用。

背景技术

胆汁酸在肝脏中经由细胞色素 P450 介导的胆固醇的氧化而合成，包括经典和替代途径。在肝脏中，胆汁酸主要通过甘氨酸和牛磺酸耦合，然后再通过胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)运送到胆囊中储存。同时，肝脏也能通过磺基转移酶和 UDP-葡糖醛酸转移酶作用生成磺酸化和葡糖醛酸化的胆汁酸，然后再与甘氨酸和牛磺酸耦合，通过多药耐药相关蛋白 2(MRP2)转运并分泌到胆囊中。在小肠中，耦合形式的胆汁酸被胆酸盐水解酶 BSH 水解变成游离形式的胆汁酸，紧接着又通过 7-α 脱羟基作用生成次级胆汁酸。胆酸（CA）和鹅脱氧胆酸（CDCA）分别转化为脱氧胆酸（DCA）和 LCA。参与胆汁酸代谢的主要肠道菌群包括具有解耦合作用的拟杆菌，梭菌，乳酸杆菌，双歧杆菌和李斯特菌; Bacteroides、Eubacterium、Clostridium、Escherichia、Eggerthella、Eubacterium、Peptostreptococcus 和 Ruminococcus 能使 C3，C7 和 C12 的羟基氧化和差向异构化; 梭菌和真细菌具有 7-脱羟基作用; 拟杆菌，真细菌和乳酸杆菌具有酯化作用; 梭菌，梭杆菌，球菌和假单胞菌具有脱硫作用。游离胆汁酸可以消除细胞膜内外的酸碱度差异。最终导致质子泵驱动的生物能量消失，从而对细胞膜造成直接损害。通过这种方式，胆汁酸抑制某些细菌的生长，参与肠道微生物的组成。

代谢系统和免疫细胞之间的相互作用在炎性疾病中发挥重要作用。胆汁酸主要通过激活 FXR 和 TGR5 受体发挥生物学作用，改善代谢综合征和控制炎症，而 LCA 是 TGR5 的最强天然激动剂。已有数据证明胆汁酸可以通过 TGR5-cAMP-PKA 轴抑制 NLRP3 炎症小体的激活。TGR5 胆汁酸受体诱导的 PKA 激酶活化导致 NLRP3 泛素化，而 NLRP3 泛素化与 pka 诱导 NLRP3 在一个单独的残基 Ser291 磷酸化。更重要的是,这种 PKA 诱导的 NLRP3 的磷酸化是 NLRP3 炎症小体激活的关键制动点。此外,活体实验结果显示胆汁酸和 TGR5 激活可以阻断 NLRP3 炎症小体依赖性炎症，包括脂多糖诱导的全身炎症、alum 诱导的腹膜炎症和 2 型糖尿病相关炎症。

肝脏纤维化是继发于肝脏炎症或损伤后组织修复过程中的代偿反应，最终可发展为肝硬化甚至肝癌。有研究表明，抑制肝脏炎症肝脏纤维化可发生逆转，而 LCA 具有抑制肝脏炎症的功能。鉴于肝脏-微生态轴在多种炎症疾病中的重要作用以及 LCA 与肠道菌群的密切关系。通过肠道-胆汁酸-肝脏轴调节肝脏炎症性疾病是缓解肝脏纤维化的一个重要治疗靶点。

发明内容

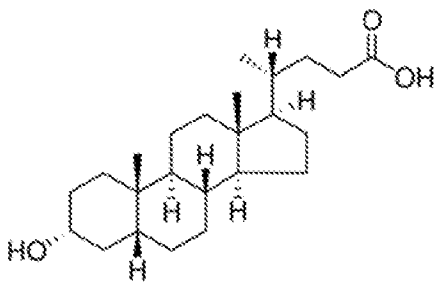
本发明解决的技术问题是，提供石胆酸的新用途，即一种调节肠道微生态和石胆酸肝脏浓度来抑制肝脏炎症及缓解肝脏纤维化的方法。

石胆酸用于制备缓解肝纤维化的药物中的应用。

石胆酸用于制备抑制肝脏炎症的药物中的应用。

本发明的技术方案是，利用肠道微生态-胆汁酸-肝脏三角，通过口服石胆酸并与肠道共生菌相互作用，调节肝脏免疫细胞及炎症因子分泌降低肝脏炎症水平，缓解肝脏纤维化的作用。

本发明的有益效果是，LCA 能够调节肝纤维化小鼠的肠道微生态，降低杜氏杆菌的相对丰度，增加益生菌乳酸杆菌及拟杆菌的肠道相对丰度。同时 LCA 抑制肝脏中 NKT 细胞活化，减少 TNF-a 分泌，缓解肝脏纤维化。



本发明涉及肠道菌群通过石胆酸抑制炎症缓解肝脏纤维化的用途。具体的，用 CCl4 造的小鼠药物性肝炎模型中，LCA 具有减少肝脏中 NKT 细胞数目，降低 TNF-a 浓度，抑制肝脏炎症，最终缓解肝脏纤维化的进展的作用。当用抗生素杀死小鼠肠道中共生菌后，LCA 的抑炎症反应反而减弱。LCA 在肝脏炎症中的作用是由肠道微生物介导的。胆汁酸-微生态-肝脏疾病三角将可能有助于炎性肝脏疾病的研究和治疗。

附图说明

图 1 各组小鼠 ALT 和 AST 表达差异。*为与一组比较 p<0.05，#为与四组比较 p<0.05；ALT 谷丙转氨酶、AST 谷草转氨酶；一组空白对照组、二组四氯化碳模型组、三组抗生素处理模型干预组、四组模型干预组。

图 2 为各组小鼠肝脏组织的 Masson 染色结果。*为与一组比较 p<0.05，#为与四组比较 p<0.05；CVF 胶原容积分数；一组空白对照组、二组四氯化碳模型组、三组抗生素处理模型干预组、四组模型干预组。

图 3 各组肝脏纤维化指标 RNA 表达水平。*为与一组比较 p<0.05，#为与二组比较 p<0.05；

CollagenⅠ Ⅰ型胶原酶、CollagenIII Ⅲ型胶原酶、a-SMA 平滑肌肌动蛋白、Timp-1 组织金属蛋白酶 1、MMP-2 基质金属蛋白酶 2；一组空白对照组、二组四氯化碳模型组、三组抗生素处理模型干预组、四组模型干预组。

图 4 为各组小鼠肝脏中 NKT 细胞的百分比及各组小鼠血液中 TNF-a 浓度差异。*为与一组比较 p<0.05，#为与四组比较 p<0.05；NKT 自然杀伤 T 细胞、TNF-a 肿瘤坏死因子；一组空白对照组、二组四氯化碳模型组、三组抗生素处理模型干预组、四组模型干预组。

图 5 各组小鼠不同菌群相对丰度。与一组比较 p<0.05，#为与四组比较 p<0.05；con 空白对照组、CCl4 四氯化碳模型组、CCl4+LCA+VA 抗生素处理模型干预组、CCl4+LCA 模型干预组。

具体实施方式

通过下面具体的实施例可以更容易的了解本发明的内容，本发明的保护范围不局限于下述特定的具体实施方案。

实施例 1 LCA 可以抑制肝脏炎症缓解肝脏纤维化

实验方法

取小鼠 40 只，随机分为 4 组，每组 10 只。

1 组：每周生理盐水腹腔注射两次，去离子水灌胃两次；

2 组：四氯化碳模型组（CCl4）：橄榄油 1：4，1ul/g 剂量每给小鼠每周腹腔注射两次。去离子水每周灌胃两次；

3 组：抗生素处理模型干预组（CCl4+LCA+VA）：橄榄油 1：4，1ul/g 剂量每给小鼠每周腹腔注射两次，LCA 以 1mg/15g 剂量每周给小鼠灌胃 2 次。用抗生素（万古霉素 0.5g/L+氨苄西林 1g/L 即 VA）杀灭小鼠肠道菌群；

4 组：模型干预组（CCl4+LCA）：橄榄油 1：4，1ul/g 剂量每给小鼠每周腹腔注射两次，LCA 以 1mg/15g 剂量每周给小鼠灌胃 2 次。

以上各组，持续干预 8 周。处理前 24h 收集各组小鼠的新鲜粪便，-80℃冻存。末次给药 12h 后采血，用酶比色法测定血清中的 ATL 和 AST。留取肝脏组织，做 HE 染色和 Masson 染色。

实验结果：

小鼠长期石胆酸灌胃，其血液中的 ALT 和 AST 与正常组小鼠无明显差异，当用抗生素杀灭肠道菌群，小鼠的 ALT 和 AST 明显增高（图 1）。肝脏组织经 Masson 染色后，各组间的肝脏纤维化程度差异也显示 LCA 具有抗纤维化的作用，但是当消除肠道菌群的协同作用后，LCA 的抗纤维化作用减弱（图 2）。用 ELISA 检测肝脏组织中的纤维化指标 CollagenI、CollagenIII、

Timp-1、MMP-2 和 a-SMA 的 RNA 表达量（图 3），结果与上述一致。

实施例 2 LCA 与肠道菌群相互作用

实验方法：

以上各组，处理前 24h 收集各组小鼠的新鲜粪便，-80℃冻存。用 16sRNA 技术检测各组小鼠间的肠道菌群，并比较各组间的菌群差异。

实验结果：

发现 LCA 灌胃组小鼠肠道中有害菌杜氏杆菌（Dubosiella）相对丰度降低，益生菌乳酸杆菌和拟杆菌总的相对丰度增加（图 5）。用抗生杀灭肠道共生菌，LCA 的抑制肝脏炎症及缓解纤维化的作用消失。证明肠道微生态-胆汁酸-肝脏三角的相互作用是 LCA 作用的基石。

实施例 3 LCA 通过抑制肝脏 NKT 细胞激活剂降低 TNF-a 浓度达到抗纤维化作用

实验方法：

留取小鼠新鲜肝脏，制备肝脏单细胞悬液，用流式仪检测肝脏内的免疫细胞：NKT 细胞、NK 细胞和巨噬细胞，及小鼠血液中的巨噬细胞。对小鼠的血清进行流式 CBA 检测。

实验结果：

发现 LCA 具有抑制 NKT 细胞活化的作用，而 NKT 细胞活化表现为肝脏组织中 NKT 细胞下调，这与 NKT 细胞激活后特异性抗原丢失有关。抗生素杀灭肠道菌群后，NKT 细胞百分比增加。血清中的 TNF-a 浓度在各组中的变化，与上述结果一致（图 4）。

权 利 要 求 书

1. 石胆酸用于制备缓解肝纤维化的药物中的应用。
2. 石胆酸用于制备抑制肝脏炎症的药物中的应用。
3. 石胆酸用于制备抑制肝脏中 NKT 细胞活化的药物中的应用。
4. 石胆酸用于制备降低杜氏杆菌的相对丰度、增加乳酸杆菌或增加拟杆菌的肠道相对丰度的药物中的应用。

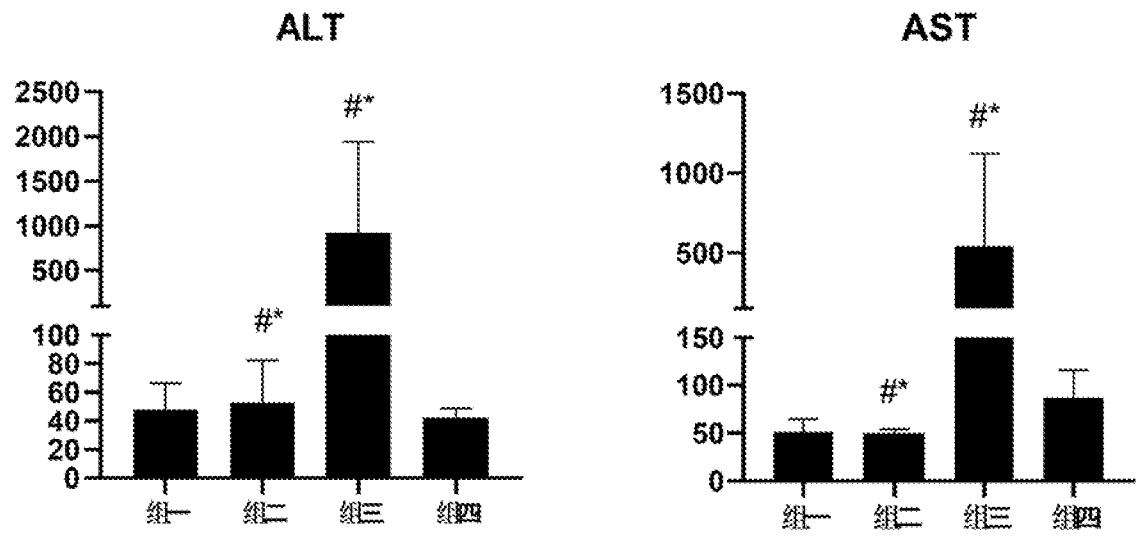

ALT
2500
2000
1500
1000
500
100
80
60
40
20
0
#*
#*
组一
组二
组三
组四
AST
1500
1000
500
150
100
50
0
#*
#*
组一
组二
组三
组四

图 1

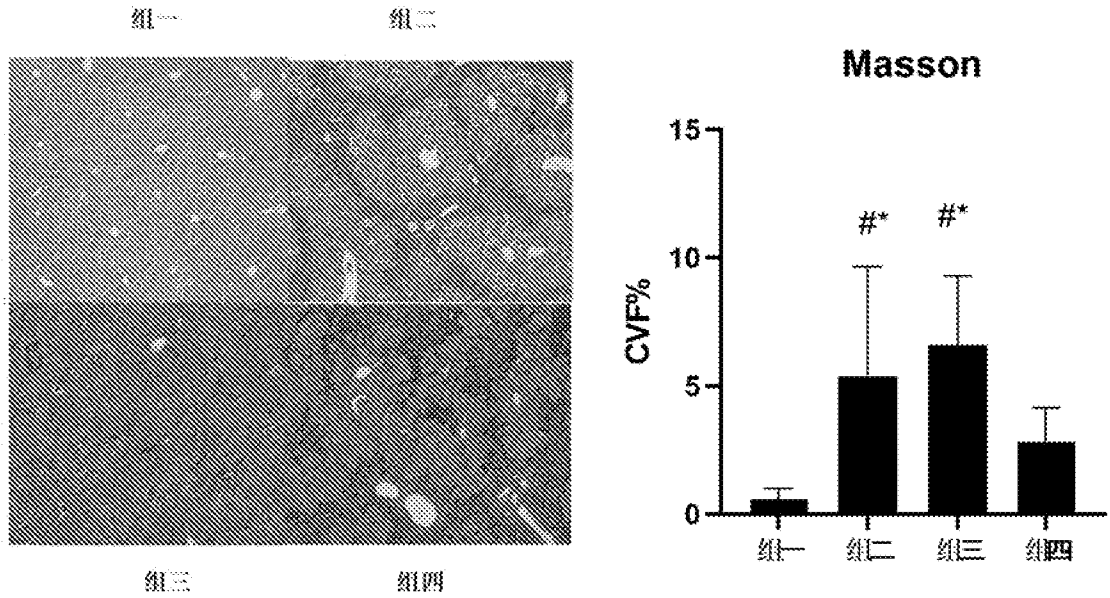

组一
组二
组三
组四
Masson
CVF%
15
10
5
0
#*
#*
组一
组二
组三
组四

图 2

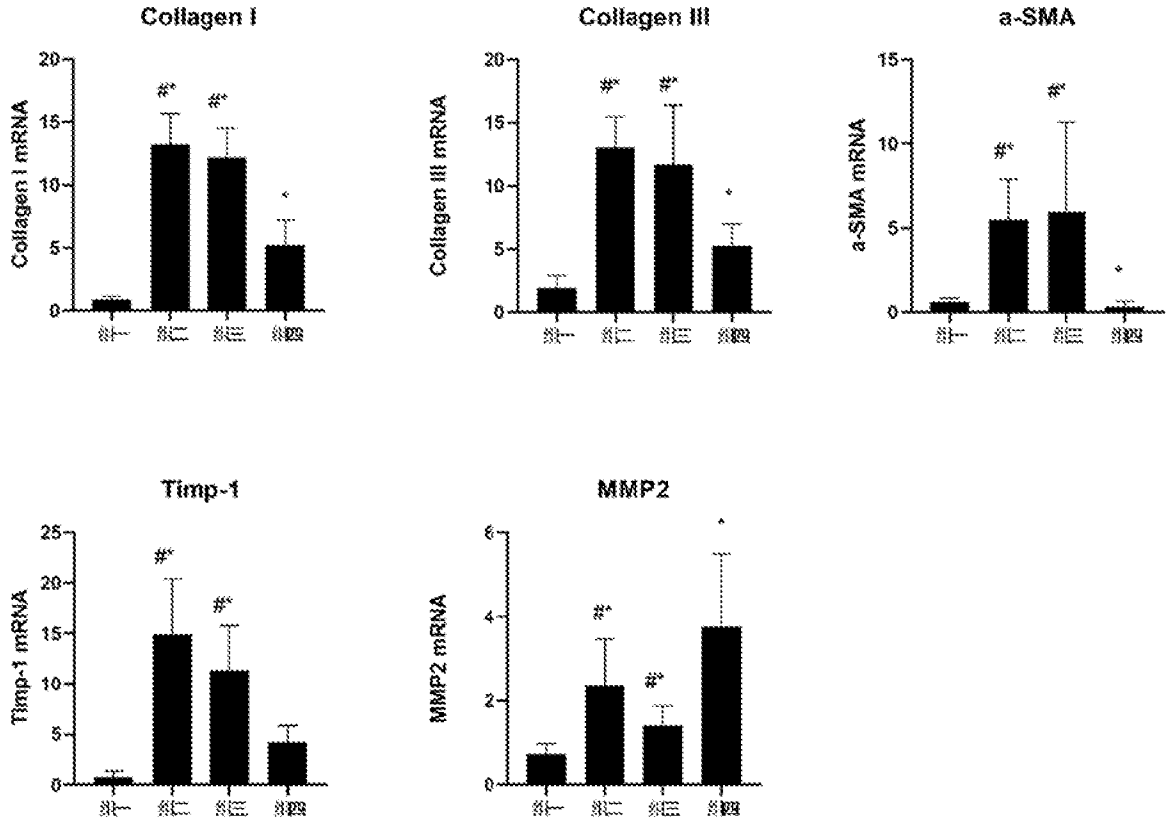

Collagen I
Collagen I mRNA
Collagen III
Collagen III mRNA
a-SMA
a-SMA mRNA
Timp-1
Timp-1 mRNA
MMP2
MMP2 mRNA

图 3

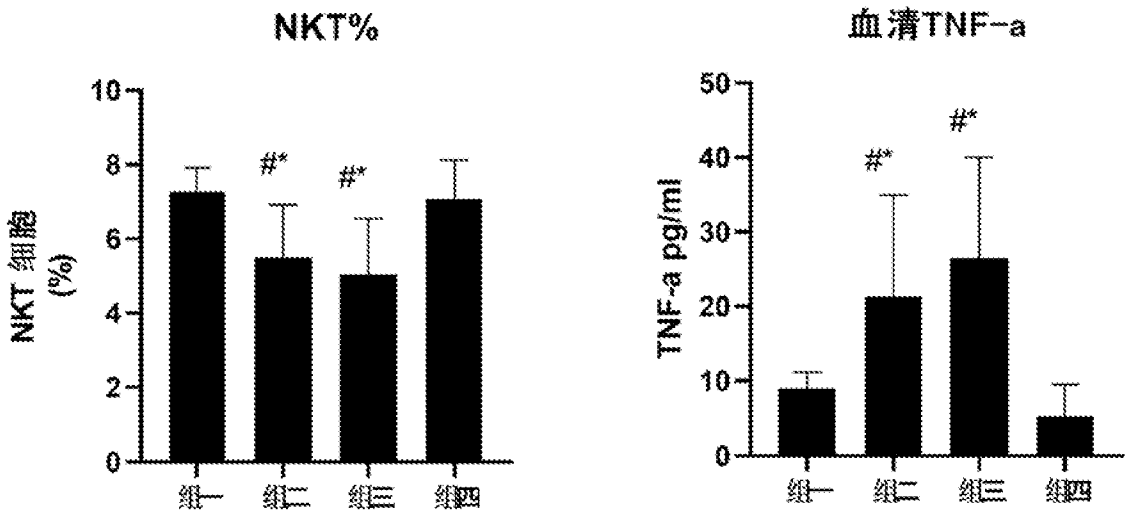

NKT%
NKT 细胞 (%)
血清TNF-a
TNF-a pg/ml

图 4

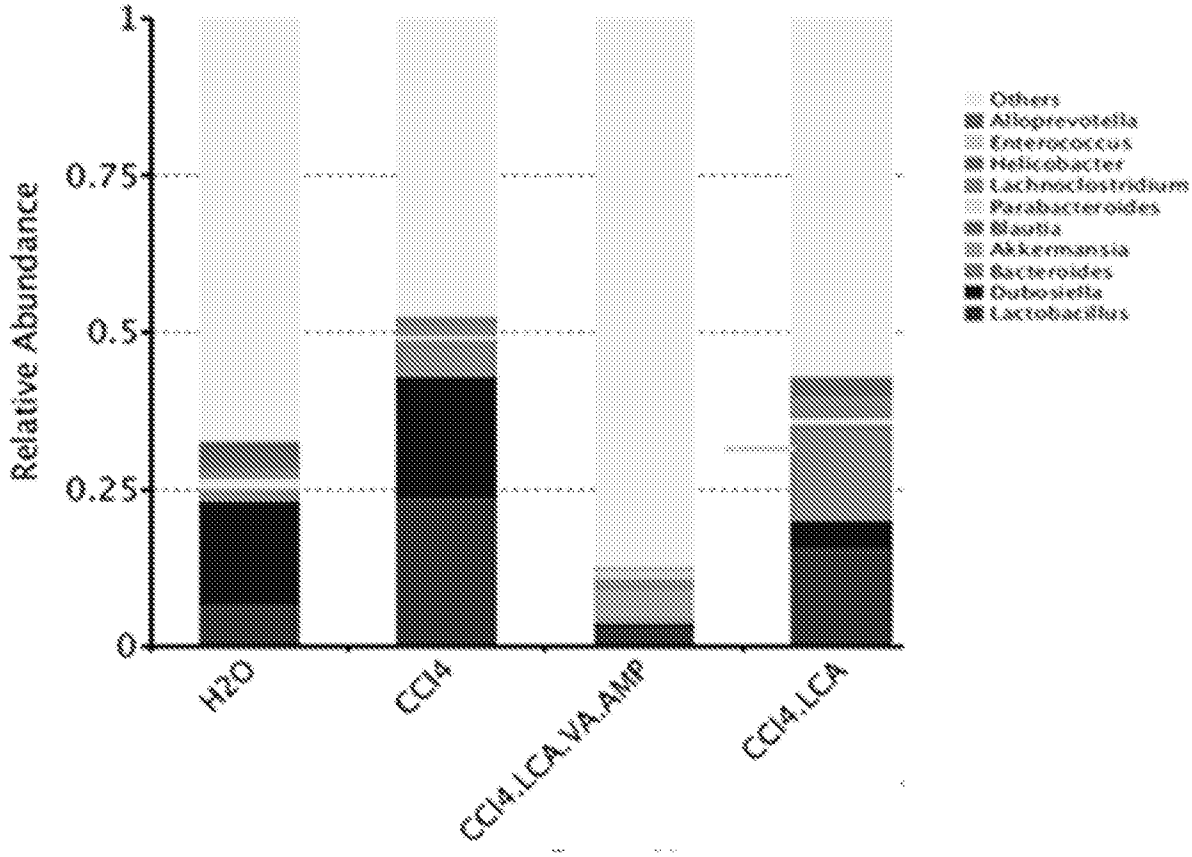

Relative Abundance
1
0.75
0.5
0.25
0
H2O
CCl4
CCl4.LCA.VA.AMP
CCl4.LCA
Others
Alloprevotella
Enterococcus
Helicobacter
Lachnoclostridium
Parabacteroides
Blautia
Akkermansia
Bacteroides
Dubosiella
Lactobacillus

图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/136275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/575(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/-;A61P1/-;A61P29/-

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

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

CNTXT, CNABS, CNKI, DWPI, VEN, EPTXT, WOTXT, USTXT, TWTXT, STNext, ISI WEB OF SCIENCE, PubMed, 读秀学术搜索, 万方: 浙江大学, 陈智, 邵骏威, 朱海红, 连雯雯, 石胆酸, 肝纤维化, 肝脏炎症, 杜氏杆菌, 乳酸杆菌, 拟杆菌, FXR配体, FXR受体, LCA, lithocholic acid, CAS: 434-13-9 , Hepatic fibrosis, liver inflammation, Hepatitis, natural killer T, Dunaliella, Lactobacillus, Bacteroides, NKT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107224583 A (WATERSTONE PHARMACEUTICALS (WUHAN) CO., LTD.) 03 October 2017 (2017-10-03) claims 1, 2 and 6	1-4
X	US 2019381133 A1 (UNIV. HEALTH NETWORK) 19 December 2019 (2019-12-19) description paragraphs 0046-0047, claims 1-6	1-4
X	陈科全 等 (CHEN, Kequan et al.). "GW4064对HSC-T6表达NF-κB及炎症因子IL-1β、IL-6的影响 (GW4064 Down-Regulates NF-κB,IL-1β and IL-6 Expression of HSC-T6 Cells)" *《中国中西医结合消化杂志》 (Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion)*, Vol. 21, No. 1, 31 January 2013 (2013-01-31), pp. 5-7	1-4
X	张峻崎 等 (ZHANG, Junqi et al.). "核受体FXR 调控SHP 的机制及FXR-SHP 轴在肝脏中作用的研究进展 (Progress in the Regulation of SHP by Farnesoid X Receptor and the Functions of FXR-SHP Axis in Liver)" *现代生物医学进展 (Progress in Modern Biomedicine)*, Vol. 18, No. 3, 28 February 2018 (2018-02-28), pp. 592-596	2-3

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	许文萱 等 (XU, Wenxuan et al.). "法尼酯衍生物X 受体在慢性肝病中的作用及机制研究进展 (Progress on Roles and Mechanisms of Farnesoid X Receptor(FXR)in Chronic Liver Diseases)" *中国药理学通报 (Chinese Pharmacological Bulletin),* Vol. 32, No. 3, 31 March 2016 (2016-03-31), pp. 314-319	1-4
Y	李烁 等 (LI, Shou et al.). "胆汁酸受体FXR 的研究进展 (On the Bile Acid Receptor FXR)" *《生理科学进展》 (Progress In Physiological Sciences),* Vol. 34, No. 4, 31 December 2003 (2003-12-31), pp. 314-318	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/136275

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107224583	A	03 October 2017	JP	2019509348	A	04 April 2019
				EP	3434285	A1	30 January 2019
				EP	3434285	A4	30 October 2019
				CA	3018647	A1	28 September 2017
				JP	6782351	B2	11 November 2020
				WO	2017162211	A1	28 September 2017
				US	2019083459	A1	21 March 2019
US	2019381133	A1	19 December 2019	CA	3047099	A1	14 December 2019

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/136275

A. 主题的分类

A61K 31/575(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K31/-;A61P1/-;A61P29/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT, CNABS, CNKI, DWPI, VEN, EPTXT, WOTXT, USTXT, TWTXT, STNext, ISI WEB OF SCIENCE, PubMed, 读秀学术搜索，万方： 浙江大学，陈智，邵骏威，朱海红，连雯雯，石胆酸，肝纤维化，肝脏炎症,杜氏杆菌，乳酸杆菌，拟杆菌，FXR配体，FXR受体，LCA， lithocholic acid， CAS： 434-13-9 ，Hepatic fibrosis，liver inflammation， Hepatitis， natural killer T， Dunaliella，Lactobacillus，Bacteroides,NKT

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 107224583 A (中美华世通生物医药科技武汉有限公司) 2017年 10月 3日 (2017-10-03) 权利要求1-2，6	1-4
X	US 2019381133 A1 (UNIV. HEALTH NETWORK) 2019年 12月 19日 (2019-12-19) 说明书第0046-0047段 ，权利要求1-6	1-4
X	陈科全等，."GW4064对HSC-T6表达NF-κB及炎症因子IL-1β、IL-6的影响，"《中国中西医结合消化杂志》，，第21卷，第1期，2013年 1月 31日 (2013-01-31)， 第5-7页	1-4
X	张峻崎等，."核受体FXR 调控SHP 的机制及FXR-SHP 轴在肝脏中作用的研究进展，"《现代生物医学进展》，，第18卷，第3期，2018年 2月 28日 (2018-02-28)， 第592-596页	2-3
Y	许文萱等，."法尼酯衍生物X 受体在慢性肝病中的作用及机制研究进展，"《中国药理学通报》，，第32卷，第3期，2016年 3月 31日 (2016-03-31)， 第314-319页	1-4

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年 6月 10日	2021年 6月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	陈红霞
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(10)-53962092

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	李烁等，. "胆汁酸受体FXR 的研究进展，" 《生理科学进展》，，第34卷，第4期，2003年 12月 31日 (2003 - 12 - 31)， 第314-318页	1-4

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/136275

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107224583	A	2017年 10月 3日	JP	2019509348	A	2019年 4月 4日
				EP	3434285	A1	2019年 1月 30日
				EP	3434285	A4	2019年 10月 30日
				CA	3018647	A1	2017年 9月 28日
				JP	6782351	B2	2020年 11月 11日
				WO	2017162211	A1	2017年 9月 28日
				US	2019083459	A1	2019年 3月 21日
US	2019381133	A1	2019年 12月 19日	CA	3047099	A1	2019年 12月 14日