



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103154030 A

(43) 申请公布日 2013.06.12

(21) 申请号 201180048456.X

(22) 申请日 2011.07.15

(30) 优先权数据

2010133053 2010.08.06 RU

2010133052 2010.08.06 RU

2010133050 2010.08.06 RU

2010133047 2010.08.06 RU

2010133043 2010.08.06 RU

2010133041 2010.08.06 RU

2010133051 2010.08.06 RU

2011127226 2011.07.04 RU

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013.04.07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2011/002470 2011.07.15

(87) PCT申请的公布数据

W02012/017328 EN 2012.02.09

(71) 申请人 奥列格·伊里奇·爱泼斯坦

地址 俄罗斯莫斯科

(72) 发明人 奥列格·伊里奇·爱泼斯坦

谢尔盖·亚历山德罗维奇·塔拉索夫

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 杨国强 张淑珍

(51) Int. Cl.

C07K 16/24 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/40 (2006.01)

A61K 39/42 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书50页

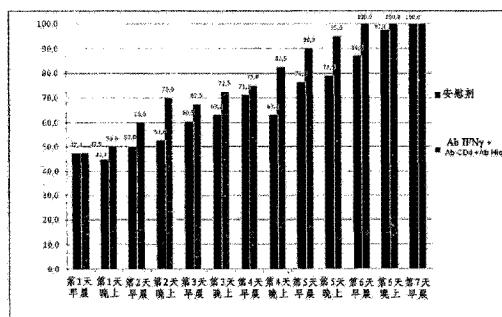
序列表29页 附图2页

(54) 发明名称

复合药物组合物以及对传染性疾病进行治疗和预防的方法

(57) 摘要

本发明涉及复合药物组合物,所述复合药物组合物包含 a) 活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体、以及 b) 活性强化形式的抗至少一种受体的抗体;还涉及对传染性疾病进行治疗和预防的方法,所述传染性疾病包括:由不同传染原引起的细菌感染,如假结核病、百日咳、耶尔森菌病、不同病因的肺炎;以及急性和慢性病毒性感染,如急性呼吸道感染、不同类型的流行性感冒、急性病毒性肝炎 A、急性病毒性肝炎 B、急性病毒性肝炎 C 及其它类型的肝炎、包括 AIDS 在内的由 HIV 引起或与 HIV 相关的疾病和病症。

在给予 Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His/安慰剂的背景下,体温下降至 37°C 以下患者的比例 (%)

1. 一种复合药物组合物,所述复合药物组合物包含 a) 活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体、以及 b) 活性强化形式的抗至少一种受体的抗体。

2. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体通过连续的百倍稀释、且每次稀释时均伴以振荡而制备。

3. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗至少一种受体的抗体通过连续的百倍稀释、且每次稀释时均伴以振荡而制备。

4. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体处于浸渍至固态载体上的 C12、C30 和 C50 顺势疗法稀释液的混合物形式,所述活性强化形式的抗至少一种受体的抗体处于浸渍至所述固态载体上的 C12、C30 和 C50 顺势疗法稀释液的混合物形式。

5. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体处于浸渍至固态载体上的 C12、C30 和 C200 顺势疗法稀释液的混合物形式,所述活性强化形式的抗至少一种受体的抗体处于浸渍至所述固态载体上的 C12、C30 和 C200 顺势疗法稀释液的混合物形式。

6. 如权利要求 5 所述的复合药物组合物,其中,将所述载体用所述稀释液的混合物进行浸渍。

7. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述抗体为单克隆抗体、多克隆抗体或天然抗体。

8. 如权利要求 7 所述的复合药物组合物,其中,所述抗体为多克隆抗体。

9. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述至少一种细胞因子是 γ 干扰素;并且其中,所述至少一种受体是 CD4 受体。

10. 如权利要求 9 所述的复合药物组合物,所述复合药物组合物进一步包含活性强化形式的抗组胺抗体。

11. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述至少一种细胞因子是 γ 干扰素和 α 干扰素;并且其中,所述至少一种受体是 CD4 受体和 CD8 受体。

12. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述至少一种细胞因子是 α 干扰素;并且其中,所述至少一种受体是 CD4 受体。

13. 如权利要求 1 所述的复合药物组合物,其中,所述至少一种细胞因子是肿瘤坏死因子 α ;并且其中,所述至少一种受体是 CD4 受体。

14. 一种对传染性疾病进行治疗的方法,所述方法包括向有需要的患者基本上同时给予 a) 活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体、以及 b) 活性强化形式的抗至少一种受体的抗体。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其中,所述活性强化形式的抗体以复合药物组合物的形式进行给予。

16. 如权利要求 14 所述的方法,其中,所述传染性疾病为病毒性传染性疾病。

17. 如权利要求 16 所述的方法,其中,所述病毒性传染性疾病为由 HIV 引起或与 HIV 相关的疾病或病症。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述由 HIV 引起或与 HIV 相关的疾病或病症为 AIDS。

19. 如权利要求 16 所述的方法,其中,所述病毒性传染性疾病为病毒性肝炎。
20. 如权利要求 19 所述的方法,其中,所述病毒性肝炎为慢性肝炎 C。
21. 如权利要求 16 所述的方法,其中,所述病毒性传染性疾病为流行性感。
22. 如权利要求 16 所述的方法,其中,所述病毒性传染性疾病为急性呼吸道感染。
23. 如权利要求 14 所述的方法,其中,所述传染性疾病为细菌性传染性疾病。
24. 如权利要求 14、15、16、17、18、19、20、21、22 或 23 所述的方法,其中,向所述患者给予权利要求 9 所述的药物组合物。
25. 如权利要求 14、15、16、17、18、19、20、21、22 或 23 所述的方法,其中,向所述患者给予权利要求 10 所述的药物组合物。
26. 如权利要求 14、15、16、17、18、19、20、21、22 或 23 所述的方法,其中,向所述患者给予权利要求 11 所述的药物组合物。
27. 如权利要求 14、15、16、17、18、19、20、21、22 或 23 所述的方法,其中,向所述患者给予权利要求 12 所述的药物组合物。
28. 如权利要求 14、15、16、17、18、19、20、21、22 或 23 所述的方法,其中,向所述患者给予权利要求 13 所述的药物组合物。
29. 如权利要求 15 所述的方法,其中,所述复合药物组合物以 1-3 单位剂型进行给予,各剂型每日给予 1-6 次。
30. 一种用于对患有传染性疾病的患者进行治疗的药物组合物,所述组合物通过如下步骤获得:提供 a) 活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体以及 b) 活性强化形式的抗至少一种受体的抗体,各抗体根据顺势疗法技术通过对每次获得的溶液进行连续重复稀释和多次振荡而制备;然后通过混合将强化后的溶液进行复合,或者用所述复合后的溶液或用各强化后的溶液单独浸渍载体物质。

复合药物组合物以及对传染性疾病进行治疗和预防的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物组合物以及对传染性疾病进行治疗和预防的方法,所述传染性疾病包括:由不同传染原(infectious agents)引起的细菌感染,如假结核病、百日咳、耶尔森菌病(yersiniosis)、不同病因的肺炎;以及急性和慢性病毒性感染,如急性呼吸道感染、不同类型的流行性感冒、急性病毒性肝炎 A、急性病毒性肝炎 B、急性病毒性肝炎 C 及其它类型的肝炎、包括 AIDS 在内的由 HIV 引起或与 HIV 相关的疾病和病症。

背景技术

[0002] 本发明涉及医药领域,可用于对传染性疾病进行治疗和预防,所述传染性疾病包括:由不同传染原引起的细菌感染,如假结核病、百日咳、耶尔森菌病、不同病因的肺炎;以及急性和慢性病毒性感染,如急性呼吸道感染、不同类型的流行性感冒、急性病毒性肝炎 A、急性病毒性肝炎 B、急性病毒性肝炎 C 及其它类型的肝炎、包括 AIDS 在内的由 HIV 引起或与 HIV 相关的疾病和病症。

[0003] 本领域已知基于极低剂量的抗干扰素抗体对病毒性疾病进行的治疗(RU2192888C1, A61K39/395, 11/20/2002)。然而,所给定的药品不能足够有效地用于对与 HIV 相关的疾病进行治疗。

[0004] Dr. Oleg I. Epshtein 已发现了经顺势疗法技术强化的极度稀释形式(或极低形式)抗体(活性强化形式,activated potentiated form)的治疗效果。例如,美国专利号 7,582,294 公开了通过给予抗前列腺特异性抗原(PSA)的、顺势疗法活性形式的抗体来治疗良性前列腺增生症(Benign Prostatic Hyperplasia)或前列腺炎(prostatitis)的药剂。极低剂量的抗 γ 干扰素抗体已证明在病毒病因疾病的治疗和治疗性预防中 useful。参见美国专利号 7,572,441,以引用的方式将其内容整体并入本文。

[0005] 本发明针对的是药物组合物及其用于对传染性疾病进行治疗和预防的方法,所述传染性疾病包括:由不同传染原引起的细菌感染,如假结核病、百日咳、耶尔森菌病、不同病因的肺炎;以及急性和慢性病毒性感染,如急性呼吸道感染、不同类型的流行性感冒、急性病毒性肝炎 A、急性病毒性肝炎 B、急性病毒性肝炎 C 及其它类型的肝炎、包括 AIDS 在内的由 HIV 引起或与 HIV 相关的疾病和病症。

[0006] 针对现有问题的方案以用于对传染性疾病进行治疗和预防的复合药物组合物的形式存在,所述复合药物组合物包含 a) 活性强化形式的抗细胞因子抗体、以及 b) 活性强化形式的抗受体抗体。

发明内容

[0007] 在一个方面,本发明提供了复合药物组合物,所述复合药物组合物包含 a) 活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体、以及 b) 活性强化形式的抗至少一种受体的抗体。在一个实施方式中,所述药物组合物进一步包含固态载体,其中,将所述活性强化形式的抗体浸渍至所述固态载体上。在一个变型中,药物组合物处于片剂形式。

[0008] 优选地,包含所述活性强化形式抗体的药物组合物处于 C12、C30 和 C200 顺势疗法稀释液 (homeopathic dilutions) 的混合物形式。特别在考虑之列的是,将所述 C12、C30 和 C200 顺势疗法稀释液的混合物浸渍至固态载体上。

[0009] 活性强化形式的所述抗体可为活性强化形式的单克隆抗体、多克隆抗体或天然抗体。特别在考虑之列的是,活性强化形式的所述抗体为活性强化形式的多克隆抗体。本发明提供了针对抗原的活性强化形式的抗体,所述抗原具有说明书中所述和所附的权利要求书中所要求保护的序列。

[0010] 在一个变型中,药物组合物包含通过连续的百倍稀释 (successive centesimal dilutions)、且每次稀释时均伴以振荡而制备的活性强化形式的抗体。特别在考虑之列的是竖直振荡 (vertical shaking)。

[0011] 在另一方面,本发明提供了对传染性疾病进行治疗和预防的方法,所述方法包括向有需要的患者给予:a) 活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体、以及 b) 活性强化形式的抗至少一种受体的抗体。优选地,将活性强化形式的抗体以药物组合物的形式进行给予。

[0012] 在一个实施方式中,将药物组合物以固体口服剂型的形式进行给予,所述固体口服剂型包含药学上可接受的载体和浸渍至所述载体上的活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体、以及浸渍至所述载体上的活性强化形式的抗至少一种受体的抗体。在一个变型中,所述固体口服剂型是片剂。提供了变型和实施方式。

[0013] 根据本发明的方法方面,可将药物组合物以 1-3 单位剂型进行给予,各剂型每日给予 1-6 次。在一个变型中,药物组合物每日给予 2 次,每次给予由 2 种口服剂型组成。在一个变型中,药物组合物以 1-2 单位剂型进行给予,各剂型每日给予 2 次。在一个变型中,药物组合物以 1-2 单位剂型进行给予,各剂型每日给予 4 次。可将关于本发明组合物方面所述的所有变型与实施方式以本发明的方法方面进行使用。

具体实施方式

[0014] 参考所附的权利要求书对本发明进行限定。考虑到权利要求书,下述术语汇编提供了有关定义。

[0015] 本文所使用的术语“抗体”意味着特异性地结合至另一分子的特定空间和极性结构、并因此被定义为与另一分子的特定空间和极性结构互补的免疫球蛋白。权利要求书中所列举的抗体可包括完整的免疫球蛋白或其片段,可为天然抗体、多克隆抗体或单克隆抗体,并可包括多个类及同种型,例如 IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2b 和 IgG3、IgM 等。免疫球蛋白的片段可包括 Fab、Fv 和 F(ab')₂ 以及 Fab' 等。单数“抗体 (antibody)”包括复数“抗体 (antibodies)”。

[0016] 相对于本文所列举的抗体,术语“活性强化形式”或“强化形式”分别用于表示任意的抗体初始溶液的顺势疗法强化产物。“顺势疗法强化”表示利用顺势疗法的方法对有关物质的初始溶液赋予顺势疗法效力 (potency)。尽管不限于此,但是“顺势疗法强化”可包括例如结合外部处理、尤其是竖直 (机械) 振荡的重复的连续稀释。换句话说,根据顺势疗法技术,对抗体的初始溶液进行连续的重复稀释并对每次获得的溶液进行多次竖直振荡。抗体处于溶剂 (优选水或水-乙醇混合物) 中的初始溶液的优选浓度范围为约 0.5mg/ml 至

约 5.0mg/ml。制备各组分（即抗体溶液）的优选过程为：使用抗体初级基质溶液（primary matrix solution）（原始酊剂，mother tincture）分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{200} 倍的 3 种水稀释液或水 - 醇稀释液的混合物，相当于百倍顺势疗法稀释液（C12、C30 和 C200）；或者使用抗体初级基质溶液分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍的 3 种水稀释液或水 - 醇稀释液的混合物，相当于百倍顺势疗法稀释液（C12、C30 和 C50）。在美国专利号 7,572,441 和 7,582,294 中描述了顺势疗法强化的实例，以引用的方式将其内容整体并入本文并用于所述目的。同时，术语“活性强化形式”用在权利要求书中，术语“极低剂量”用在实施例中。术语“极低剂量”在通过研究和顺势疗法稀释和强化形式的物质而产生的领域中成为行业术语。术语“极低剂量”意味着完全支持并与权利要求书中的所使用的术语“活性强化”形式基本上同义。

[0017] 换句话说，当存在三个因素时，抗体处于“活性强化”或“强化”形式。首先，“活性强化”形式的抗体为顺势疗法领域广泛接受的制备方法的产品。其次，“活性强化”形式的抗体必须具备通过现代药理学广泛接受的方法确定的生物活性。第三，“活性强化”形式的抗体所表现出的生物活性不能由顺势疗法方法终产物中的抗体分子形式的存在加以解释。

[0018] 例如，活性强化形式的抗体可通过使处于分子形式的初始独立抗体经受伴以外部作用（如机械振荡）的连续多重稀释而制备。浓度降低过程中的外部处理还可通过例如暴露至超声、电磁或其它物理因素来完成。V. Schwabe, “Homeopathic medicines”, M., 1967, 美国专利号 7,229,648 和 4,311,897（以引用的方式将其内容整体并入本文并用于所述目的）描述了顺势疗法领域中广泛接受的顺势疗法强化方法。这一过程使得初始分子形式抗体的分子浓度均匀降低。重复这一过程直至获得期望的顺势疗法效力。对于单独的抗体，可通过将中间稀释液在期望的药理学模型中进行生物测试来确定所需的顺势疗法效力。尽管不限于此，但是“顺势疗法强化”可包括例如与外部处理、尤其是竖直（机械）振荡相结合的重复的连续稀释。换句话说，根据顺势疗法技术，对抗体的初始溶液进行连续的重复稀释并对每次获得的溶液进行多次竖直振荡。抗体处于溶剂（优选水或水 - 乙醇混合物）中的初始溶液的优选浓度范围为约 0.5mg/ml 至约 5.0mg/ml。制备各组分（即抗体溶液）的优选过程为：使用抗体初级基质溶液（原始酊剂）分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{200} 倍的 3 种水稀释液或水 - 醇稀释液的混合物，相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C200；或者使用抗体初级基质溶液分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍的 3 种水稀释液或水 - 醇稀释液的混合物，相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50。例如在美国专利号 7,229,648 和 4,311,897 中，也提供了如何获得期望效力的实例，以引用方式将其并入本文用于所述目的。在下文将更加详细地描述适用于本文所述的“活性强化”形式抗体的过程。

[0019] 关于用顺势疗法对人类受试者进行治疗已有许多争议。虽然本发明依靠已接受的顺势疗法方法来获得“活性强化”形式的抗体，但是其并不仅仅依赖于在人类受试者中进行顺势疗法来证明其活性。本申请的发明人出乎预料地发现、并在已接受的药理学模型中充分证明，由起始分子形式的抗体进行连续多次稀释而最终得到的溶剂具有明确的活性，且与痕量分子形式抗体在目标稀释液中的存在无关。将本文所提供的“活性强化”形式的抗体在广泛接受的药理学活性模型中（在适当的体外实验中或于合适的动物模型中在体内）测试其生物活性。下文进一步提供的实验提供了在此类模型中的生物活性的证据。人类临床研究也提供了如下证据：在动物模型中观察到的活性被很好地转换至人类治疗。人类研

究还提供了如下证据：本文所述的“活性强化”形式可用于对在医学科学中作为病理状况而广泛接受的具体人类疾病或紊乱进行治疗。

[0020] 同样，所要求保护的“活性强化”形式的抗体仅涵盖溶液或固体制剂，所述溶液或固体制剂的生物活性不能由初始、起始溶液中余留的分子形式抗体的存在进行解释。换句话说，虽然“活性强化”形式的抗体可包含痕量的初始分子形式抗体也在考虑之列，但是由于连续稀释后余留的分子形式抗体的浓度极低，因此本领域技术人员不能以任何程度的合理性将在已接受的药理学模型中观察到的生物活性归因于余留的分子形式抗体。虽然本发明并不受任何具体理论的限制，但是本发明的“活性强化”形式抗体的生物活性并不归因于初始分子形式的抗体。优选“活性强化”形式的抗体处于液体形式或固体形式，其中，分子形式抗体的浓度低于所接受的分析技术（如毛细管电泳和高效液相色谱）的检测限。特别优选“活性强化”形式的抗体处于液体形式或固体形式，其中，分子形式抗体的浓度低于阿伏伽德罗常数。在分子形式治疗物质的药理学中，通常制作剂量-响应曲线，在该曲线中，以药理学响应水平对给予受者或在体外进行测试的活性药物的浓度作图。产生任何可检测响应的药物最低水平被称为阈剂量（threshold dose）。特别在考虑之列并优选的是，“活性强化”形式的抗体以低于所给定生物学模型中的分子形式抗体的阈剂量的浓度包含分子抗体（如果有的话）。

[0021] 本发明提供了复合药物组合物，所述复合药物组合物包含：活性强化形式的抗细胞因子抗体和活性强化形式的抗受体抗体，如下文中更加详细的描述，所述抗体根据强化的顺势疗法技术通过重复、持续的稀释和中间产物的外部振荡作用来制备。本发明的药物组合物在对传染性疾病进行的治疗和预防方面特别有用，所述传染性疾病包括：由不同传染原引起的细菌感染，如假结核病、百日咳、耶尔森菌病、不同病因的肺炎；以及急性和慢性病毒性感染，如急性呼吸道感染、不同类型的流行性感冒、急性病毒性肝炎 A、急性病毒性肝炎 B、急性病毒性肝炎 C 及其它类型的肝炎、包括 AIDS 在内的由 HIV 引起或与 HIV 相关的疾病和病症。如实施例所示，本发明的药物组合物具有预料不到的协同治疗效果，这显示了药物组合物本身特别是在对传染性疾病进行治疗和预防方面具有疗效，所述传染性疾病包括：由不同传染原引起的细菌感染，如假结核病、百日咳、耶尔森菌病、不同病因的肺炎；以及急性和慢性病毒性感染，如急性呼吸道感染、不同类型的流行性感冒、急性病毒性肝炎 A、急性病毒性肝炎 B、急性病毒性肝炎 C 及其它类型的肝炎、包括 AIDS 在内的由 HIV 引起或与 HIV 相关的疾病和病症。

[0022] 本发明的药物组合物扩展了可用于对传染性疾病进行治疗性预防的制剂库，所述传染性疾病包括：细菌感染以及急性和慢性病毒性感染。

[0023] 根据本发明这一方面的复合药物组合物可处于液态或固态形式。药物组合物中所含的活性强化形式抗体由初始分子形式的抗体通过顺势疗法领域所接受的方法制备。起始抗体可为根据已知方法制备的单克隆抗体或多克隆抗体，所述已知方法例如 Immunotechniques, G. Frimel, M., “Medityna”, 1987, 第 9-33 页；“Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after”, Laffly E., Sodoyer R. 著, 2005, Vol. 14., N 1-2., 第 33-55 页中所述，以引用的方式将其内容并入本文。

[0024] 单克隆抗体可通过如杂交瘤技术获得。所述方法的初始步骤包括基于已在多克隆抗血清制备过程中开发出的原则进行免疫。工作的进一步步骤包括制备出产生具有相同特

异性的抗体克隆的杂交细胞。其各自的分离使用与多克隆抗血清制备的情况中相同的方法进行。

[0025] 多克隆抗体可通过动物的主动免疫获得。为了这一目的,例如使合适的动物(如兔)接受适当抗原(细胞因子和受体)的一系列注射。动物的免疫系统产生相应的抗体,以已知方法从动物中进行收集。这一过程使得能够制备富含单特异性抗体的血清。

[0026] 如果需要的话,包含抗体的血清例如可通过使用亲和色谱、盐沉淀分级分离或离子交换色谱进行纯化。可将所得到的经纯化的、富含抗体的血清用作制备活性强化形式抗体的起始材料。所得到的处于溶剂(优选水或水-乙醇混合物)中的初始抗体溶液的优选浓度范围为约 0.5mg/ml 至约 5.0mg/ml。

[0027] 制备本发明所述复合药物的各组分的优选过程为:使用抗体初级基质溶液分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍的 3 种水-醇稀释液的混合物,相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50;或者使用抗体初级基质溶液分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{200} 倍的 3 种水-醇稀释液的混合物,相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C200。为制备固体剂型,将固态载体通过顺势疗法方法用所获得的期望稀释液进行处理。为获得本发明复合物的固体单位剂型,用各稀释液对载体物质进行浸渍。为制备期望的复合剂型,两种浸渍顺序都是适合的。

[0028] 在优选的实施方式中,用于制备包含本发明所述药物组合物的活性强化形式的起始材料是针对相应抗原的动物产多克隆抗体。为获得活性强化形式的抗细胞因子多克隆抗体或抗受体多克隆抗体,可将期望的抗原作为免疫原注射入实验动物、优选兔中。

[0029] 抗 CD4 受体多克隆抗体可使用以下序列的人 CD4 受体的整个分子获得:

[0030] SEQ. ID. NO. 1

[0031] Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln

[0032] 1 5 10 15

[0033] Leu Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu

[0034] 16 20 25 30

[0035] Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln

[0036] 31 35 40 45

[0037] Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys

[0038] 46 50 55 60

[0039] Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys

[0040] 61 65 70 75

[0041] Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly

[0042] 76 80 85 90

[0043] Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp

[0044] 91 95 100 105

[0045] Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu

[0046] 106 110 115 120

[0047] Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln

[0048] 121 125 130 135

[0049] Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser

[0050]	136	140	145	150
[0051]	Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly			
[0052]	151	155	160	165
[0053]	Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly			
[0054]	166	170	175	180
[0055]	Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe			
[0056]	181	185	190	195
[0057]	Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile			
[0058]	196	200	205	210
[0059]	Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu			
[0060]	211	215	220	225
[0061]	Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp			
[0062]	226	230	235	240
[0063]	Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp			
[0064]	241	245	250	255
[0065]	Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro			
[0066]	256	260	265	270
[0067]	Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu pro			
[0068]	271	275	280	285
[0069]	Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala			
[0070]	286	290	295	300
[0071]	Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val			
[0072]	301	305	310	315
[0073]	Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val			
[0074]	316	320	325	330
[0075]	Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu			
[0076]	331	335	340	345
[0077]	Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val			
[0078]	346	350	355	360
[0079]	Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser			
[0080]	361	365	370	375
[0081]	Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp			
[0082]	376	380	385	390
[0083]	Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val			
[0084]	391	395	400	405
[0085]	Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val			
[0086]	406	410	415	420
[0087]	Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile			
[0088]	421	425	430	435

[0089]	Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg			
[0090]	436	440	445	450
[0091]	Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile			
[0092]	451	445	458	
[0093]	抗 CD4 受体多克隆抗体可使用例如选自以下氨基酸序列的 CD4 受体多肽片段获得：			
[0094]	SEQ. ID. NO. 2			
[0095]			Gly Lys Lys Val Val Leu	
[0096]			26	30
[0097]	Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln			
[0098]	31	35	40	45
[0099]	Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys			
[0100]	46	50	55	60
[0101]	Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys			
[0102]	61	65	70	75
[0103]	Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly			
[0104]	76	80	85	90
[0105]	Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp			
[0106]	91	95	100	105
[0107]	Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu			
[0108]	106	110	115	120
[0109]	Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln			
[0110]	121	125	130	135
[0111]	Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser			
[0112]	136	140	145	150
[0113]	Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly			
[0114]	151	155	160	165
[0115]	Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly			
[0116]	166	170	175	180
[0117]	Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe			
[0118]	181	185	190	195
[0119]	Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile			
[0120]	196	200	205	210
[0121]	Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu			
[0122]	211	215	220	225
[0123]	Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp			
[0124]	226	230	235	240
[0125]	Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp			
[0126]	241	245	250	255

[0127]	Leu	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Ser	Val	Lys	Arg	Val	Thr	Gln	Asp	Pro	
[0128]	256				260					265					270	
[0129]	Lys	Leu	Gln	Met	Gly	Lys	Lys	Leu	Pro	Leu	His	Leu	Thr	Leu	Pro	
[0130]	271				275					280					285	
[0131]	Gln	Ala	Leu	Pro	Gln	Tyr	Ala	Gly	Ser	Gly	Asn	Leu	Thr	Leu	Ala	
[0132]	286				290					295					300	
[0133]	Leu	Glu	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Leu	His	Gln	Glu	Val	Asn	Leu	Val	
[0134]	301				305					310					315	
[0135]	Val	Met	Arg	Ala	Thr	Gln	Leu	Gln	Lys	Asn	Leu	Thr	Cys	Glu	Val	
[0136]	316				320					325					330	
[0137]	Trp	Gly	Pro	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Met	Leu	Ser	Leu	Lys	Leu	Glu	
[0138]	331				335					340					345	
[0139]	Asn	Lys	Glu	Ala	Lys	Val	Ser	Lys	Arg	Glu	Lys	Ala	Val	Trp	Val	
[0140]	346				350					355					360	
[0141]	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Gly	Met	Trp	Gln	Cys	Leu	Leu	Ser	Asp	Ser	
[0142]	361				365					370					375	
[0143]	Gly	Gln	Val	Leu	Leu	Glu	Ser	Asn	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Thr	Trp	
[0144]	376				380					385					390	
[0145]	Ser	Thr	Pro	Val	Gln	Pro	Met	Ala	Leu	Ile	Val	Leu	Gly	Gly	Val	
[0146]	391				395					400					405	
[0147]	Ala	Gly	Leu	Leu	Leu	Phe	Ile	Gly	Leu	Gly	Ile	Phe	Phe	Cys	Val	
[0148]	406				410					415					420	
[0149]	Arg	Cys	Arg	His	Arg	Arg	Arg	Gln	Ala	Glu	Arg	Met	Ser	Gln	Ile	
[0150]	421				425					430					435	
[0151]	Lys	Arg	Leu	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys	Thr	Cys	Gln	Cys	Pro	His	Arg	
[0152]	436				440					445					450	
[0153]	Phe	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ile								
[0154]	451				445				458							
[0155]	SEQ. ID. NO. 3															
[0156]								Ile	Gly	Leu	Gly	Ile	Phe	Phe	Cys	Val
[0157]								412		415						420
[0158]	Arg	Cys	Arg	His	Arg	Arg	Arg	Gln	Ala	Glu	Arg	Met	Ser	Gln	Ile	
[0159]	421				425					430					435	
[0160]	Lys	Arg	Leu	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys	Thr	Cys	Gln	Cys	Pro	His	Arg	
[0161]	436				440					445					450	
[0162]	Phe	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ile								
[0163]	451				445				458							
[0164]	SEQ. ID. NO. 4															
[0165]										Gly	Lys	Lys	Val	Val	Leu	

[0166]		26	30
[0167]	Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln		
[0168]	31	35	40
[0169]	Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys		
[0170]	46	50	55
[0171]	SEQ. ID. NO. 5		
[0172]			Asp
[0173]	91	95	100
[0174]	Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln		
[0175]	106	110	115
[0176]	SEQ. ID. NO. 6		
[0177]		Lys Glu Glu Val Gln Leu	
[0178]		115	120
[0179]	Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln		
[0180]	121	125	130
[0181]	Gly Gln Ser Leu		
[0182]	136	139	

[0183] 制备起始抗 CD4 受体多克隆抗体的示例性过程可描述如下。在采血前 7-9 天,将期望抗原经 1-3 次静脉注射至兔,以增高兔血流中的多克隆抗体水平。一旦免疫后,采集血样以测试抗体水平。通常,可溶性抗原免疫反应在抗原第一次注射后 40-60 天内达到最高水平。第一个免疫周期结束后,兔具有 30 天的康复期,之后经另外的 1-3 次静脉注射进行再次免疫。

[0184] 为获得包含期望抗体的抗血清,从兔中收集免疫后的兔血液并置于 50ml 离心管中。用木质药匙将试管壁上所形成的产物凝块移除,将棒置于管中心的凝块中。然后将血液放置于冷却器中于 40℃ 的温度下过夜。第二天,将药匙上的凝块移除,将剩余液体在 13000 转/分下离心 10min。上清液体为目标抗血清。所获得的抗血清通常为黄色。向抗血清中加入 20wt% 的 NaN_3 至最终浓度为 0.02% 并在 -20℃ 的温度下于冷冻状态贮存至使用,或者不加入 NaN_3 而在 -70℃ 的温度下贮存至使用。为了从抗血清中分离目标抗 γ 干扰素抗体,下述固相吸附顺序很适合:

[0185] 将 10ml 兔抗血清用 0.15M 的 NaCl 稀释 2 倍,之后加入 6.26g Na_2SO_4 ,混合并在 4℃ 下孵育 12-16 小时。将沉淀物经离心移除,在 10ml 磷酸盐缓冲液中稀释并使用相同的缓冲液在环境温度下透析过夜。移除沉淀物后,将溶液加样至用磷酸盐缓冲液平衡后的 DEAE-纤维素柱。通过在 280nm 处对洗脱液的光密度进行测量来确定抗体馏分。

[0186] 使用亲和色谱法,通过将所获得的抗 CD4 抗原抗体附至色谱介质的不溶性基质上、并随后用浓的盐溶液洗脱,对所分离出的粗抗体进行纯化。

[0187] 将所得到的缓冲溶液用作顺势疗法稀释方法的起始溶液,所述顺势疗法稀释方法用来制备活性强化形式的抗体。抗原纯化的抗 CD4 受体多克隆兔抗体的初始基质溶液的优选浓度为 0.5-5.0mg/ml,优选 2.0-3.0mg/ml。

[0188] 还可通过类似于所述的用于 CD4 受体抗体的方法学,使用佐剂来获得抗 γ 干扰素

多克隆抗体。抗 γ 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的 γ 干扰素的整个分子获得：

[0189] SEQ ID NO :7

[0190] Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val
 [0191] 1 5 10 15
 [0192] Leu Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu
 [0193] 16 20 25 30
 [0194] Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val
 [0195] 31 35 40 45
 [0196] Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys
 [0197] 46 50 55 60
 [0198] Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe
 [0199] 61 65 70 75
 [0200] Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln
 [0201] 76 80 85 90
 [0202] Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe
 [0203] 91 95 100 105
 [0204] Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn
 [0205] 106 110 115 120
 [0206] Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
 [0207] 121 125 130 135
 [0208] Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly
 [0209] 136 140 145 150
 [0210] Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser
 [0211] 151 155 160 165
 [0212] Gln
 [0213] 166

[0214] 抗 γ 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的 γ 干扰素的整个分子获得：

[0215] SEQ ID NO :8

[0216] Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val
 [0217] 1 5 10 15
 [0218] Leu Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu
 [0219] 16 20 25 30
 [0220] Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val
 [0221] 31 35 40 45
 [0222] Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys
 [0223] 46 50 55 60
 [0224] Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe
 [0225] 61 65 70 75
 [0226] Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln

[0227]	76	80	85	90
[0228]	Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe			
[0229]	91	95	100	105
[0230]	Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn			
[0231]	106	110	115	120
[0232]	Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu			
[0233]	121	125	130	135
[0234]	Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly			
[0235]	136	140	145	150
[0236]	Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln Gly Arg Arg Ala Ser			
[0237]	151	155	160	165
[0238]	Gln			
[0239]	166			
[0240]	将 γ 干扰素片段用作抗原也在考虑之列。此类抗原的适合序列如下：			
[0241]	SEQ ID NO :9			
[0242]		Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val		
[0243]		7	10	15
[0244]	Leu Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu			
[0245]	16	20	25	30
[0246]	Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val			
[0247]	31	35	40	45
[0248]	Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile			
[0249]	46	50	55	
[0250]	SEQ ID NO :10			
[0251]	Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu			
[0252]	24	30		
[0253]	Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val			
[0254]	31	35	40	45
[0255]	Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys			
[0256]	46	50	55	60
[0257]	Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe			
[0258]	61	65	70	75
[0259]	Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln			
[0260]	76	80	85	90
[0261]	Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe			
[0262]	91	95	100	105
[0263]	Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn			
[0264]	106	110	115	120
[0265]	Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu			

[0266]	121	125	130	135
[0267]	Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly			
[0268]	136	140	145	150
[0269]	Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser			
[0270]	151	155	160	165
[0271]	Gln			
[0272]	166			
[0273]	SEQ ID NO :11			
[0274]		Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu		
[0275]		24		30
[0276]	Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val			
[0277]	31	35	40	45
[0278]	Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys			
[0279]	46	50	55	60
[0280]	Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe			
[0281]	61	65	70	75
[0282]	Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln			
[0283]	76	80	85	90
[0284]	Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe			
[0285]	91	95	100	105
[0286]	Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn			
[0287]	106	110	115	120
[0288]	Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu			
[0289]	121	125	130	135
[0290]	Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly			
[0291]	136	140	145	150
[0292]	Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln Gly Arg Arg Ala Ser			
[0293]	151	155	160	165
[0294]	Gln			
[0295]	166			
[0296]	SEQ ID NO :12			
[0297]		Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe		
[0298]		69		75
[0299]	Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln			
[0300]	76	80	85	90
[0301]	Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe			
[0302]	91	95	100	105
[0303]	Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn			
[0304]	106	110	115	120

[0305] Tyr Ser Val
 [0306] 121 123
 [0307] SEQ ID NO:13
 [0308] Met Asn Val Lys Phe Phe
 [0309] 100 105
 [0310] Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn
 [0311] 106 110 115 120
 [0312] Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
 [0313] 121 125 130 135
 [0314] Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro
 [0315] 136 140 145
 [0316] SEQ ID NO:14
 [0317] Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe
 [0318] 92 95 100 105
 [0319] Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn
 [0320] 106 110 115 120
 [0321] Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg
 [0322] 121 125 130
 [0323] SEQ ID NO:15
 [0324] Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
 [0325] 123 125 130 135
 [0326] Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala
 [0327] 136 140 145 147
 [0328] SEQ ID NO:16
 [0329] Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val
 [0330] 5 10 15
 [0331] Leu Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu
 [0332] 16 20 25 30
 [0333] Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val
 [0334] 31 35 40 45
 [0335] SEQ ID NO:17
 [0336] Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe
 [0337] 94 100 105
 [0338] Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp
 [0339] 106 110 114
 [0340] 抗 γ 干扰素多克隆抗体可使用具有以下序列之一的重组 γ 干扰素分子获得：
 [0341] SEQ ID NO:18
 [0342] Met Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu
 [0343] 24 30

[0344] Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val
 [0345] 31 35 40 45
 [0346] Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys
 [0347] 46 50 55 60
 [0348] Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe
 [0349] 61 65 70 75
 [0350] Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln
 [0351] 76 80 85 90
 [0352] Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe
 [0353] 91 95 100 105
 [0354] Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn
 [0355] 106 110 115 120
 [0356] Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
 [0357] 121 125 130 135
 [0358] Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly
 [0359] 136 140 145 150
 [0360] Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln Gly Arg Arg Ala Ser
 [0361] 151 155 160 165
 [0362] Gln
 [0363] 166
 [0364] SEQ ID NO :19
 [0365] Met Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu
 [0366] 24 30
 [0367] Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val
 [0368] 31 35 40 45
 [0369] Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys
 [0370] 46 50 55 60
 [0371] Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe
 [0372] 61 65 70 75
 [0373] Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln
 [0374] 76 80 85 90
 [0375] Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe
 [0376] 91 95 100 105
 [0377] Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn
 [0378] 106 110 115 120
 [0379] Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
 [0380] 121 125 130 135
 [0381] Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly
 [0382] 136 140 145 150

[0383] Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser
 [0384] 151 155 160 165
 [0385] Gln
 [0386] 166

[0387] 还可通过类似于所述的用于 CD4 受体抗体的方法学,使用佐剂来获得抗 α 干扰素多克隆抗体。抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 8 型 α 干扰素的整个分子获得:

[0388] SEQ ID NO:20

[0389] Met Ala Leu Thr Phe Tyr Leu Leu Val Ala Leu Val Val Leu Ser
 [0390] 1 5 10 15
 [0391] Tyr Lys Ser Phe Ser Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His
 [0392] 16 20 25 30
 [0393] Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg
 [0394] 31 35 40 45
 [0395] Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Glu
 [0396] 46 50 55 60
 [0397] Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Asp Lys Gln Phe Gln Lys Ala Gln
 [0398] 61 65 70 75
 [0399] Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu
 [0400] 76 80 85 90
 [0401] Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Leu Asp Glu Thr Leu Leu
 [0402] 91 95 100 105
 [0403] Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 [0404] 106 110 115 120
 [0405] Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met
 [0406] 121 125 130 135
 [0407] Tyr Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 [0408] 136 140 145 150
 [0409] Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Ser Cys Ala Trp Glu
 [0410] 151 155 160 165
 [0411] Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Ile Asn
 [0412] 166 170 175 180
 [0413] Leu Gln Lys Arg Leu Lys Ser Lys Glu
 [0414] 181 185 189

[0415] 抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 2 型 α 干扰素的整个分子获得:

[0416] SEQ ID NO:21

[0417] Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser
 [0418] 1 5 10 15
 [0419] Cys Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His

[0420]	16	20	25	30
[0421]	Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg			
[0422]	31	35	40	45
[0423]	Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly			
[0424]	46	50	55	60
[0425]	Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr			
[0426]	61	65	70	75
[0427]	Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe			
[0428]	76	80	85	90
[0429]	Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp			
[0430]	91	95	100	105
[0431]	Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala			
[0432]	106	110	115	120
[0433]	Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys			
[0434]	121	125	130	135
[0435]	Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr			
[0436]	136	140	145	150
[0437]	Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val			
[0438]	151	155	160	165
[0439]	Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu			
[0440]	166	170	175	180
[0441]	Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu			
[0442]	181	185	188	
[0443]	抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 17 型 α 干扰素的整个分子获得：			
[0444]	SEQ ID NO :22			
[0445]	Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser			
[0446]	1	5	10	15
[0447]	Tyr Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His			
[0448]	16	20	25	30
[0449]	Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly			
[0450]	31	35	40	45
[0451]	Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly			
[0452]	46	50	55	60
[0453]	Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Thr Gln			
[0454]	61	65	70	75
[0455]	Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu			
[0456]	76	80	85	90
[0457]	Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu			
[0458]	91	95	100	105

[0459] Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asn Leu Glu
 [0460] 106 110 115 120
 [0461] Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Met Glu Glu Thr Pro Leu Met
 [0462] 121 125 130 135
 [0463] Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 [0464] 136 140 145 150
 [0465] Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu
 [0466] 151 155 160 165
 [0467] Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Phe Ser Thr Asn
 [0468] 166 170 175 180
 [0469] Leu Gln Lys Ile Leu Arg Arg Lys Asp
 [0470] 181 185 189
 [0471] 抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 4 型 α 干扰素的整个分子获得：
 [0472] SEQ ID NO :23
 [0473] Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser
 [0474] 1 5 10 15
 [0475] Tyr Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His
 [0476] 16 20 25 30
 [0477] Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly
 [0478] 31 35 40 45
 [0479] Arg Ile Ser His Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly
 [0480] 46 50 55 60
 [0481] Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe Gln Lys Ala Gln
 [0482] 61 65 70 75
 [0483] Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu
 [0484] 76 80 85 90
 [0485] Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu
 [0486] 91 95 100 105
 [0487] Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 [0488] 106 110 115 120
 [0489] Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 [0490] 121 125 130 135
 [0491] Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 [0492] 136 140 145 150
 [0493] Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu
 [0494] 151 155 160 165
 [0495] Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Phe Ser Thr Asn
 [0496] 166 170 175 180
 [0497] Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp

[0498]	181	185	189
[0499]	抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 21 型 α 干扰素的整个分子获得：		
[0500]	SEQ ID NO :24		
[0501]	Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser		
[0502]	1	5	10 15
[0503]	Tyr Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His		
[0504]	16	20	25 30
[0505]	Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly		
[0506]	31	35	40 45
[0507]	Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly		
[0508]	46	50	55 60
[0509]	Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln		
[0510]	61	65	70 75
[0511]	Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu		
[0512]	76	80	85 90
[0513]	Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser Leu Leu		
[0514]	91	95	100 105
[0515]	Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu		
[0516]	106	110	115 120
[0517]	Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
[0518]	121	125	130 135
[0519]	Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile		
[0520]	136	140	145 150
[0521]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu		
[0522]	151	155	160 165
[0523]	Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Lys Ile		
[0524]	166	170	175 180
[0525]	Phe Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
[0526]	181	185	189
[0527]	抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 1/13 型 α 干扰素的整个分子获得：		
[0528]	SEQ ID NO :25		
[0529]	Met Ala Ser Pro Phe Ala Leu Leu Met Val Leu Val Val Leu Ser		
[0530]	1	5	10 15
[0531]	Cys Lys Ser Ser Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Glu Thr His		
[0532]	16	20	25 30
[0533]	Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Ser		
[0534]	31	35	40 45
[0535]	Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp Arg His Asp Phe Gly		
[0536]	46	50	55 60

[0537]	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Pro
[0538]	61				65					70					75
[0539]	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Leu	Ile	Gln	Gln	Ile	Phe	Asn	Leu
[0540]	76				80					85					90
[0541]	Phe	Thr	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Asp	Leu	Leu
[0542]	91				95					100					105
[0543]	Asp	Lys	Phe	Cys	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu
[0544]	106				110					115					120
[0545]	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
[0546]	121				125					130					135
[0547]	Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile
[0548]	136				140					145					150
[0549]	Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu
[0550]	151				155					160					165
[0551]	Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn
[0552]	166				170					175					180
[0553]	Leu	Gln	Glu	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu						
[0554]	181				185					189					
[0555]	抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 10 型 α 干扰素的整个分子获得：														
[0556]	SEQ ID NO :26														
[0557]	Met	Ala	Leu	Ser	Phe	Ser	Leu	Leu	Met	Ala	Val	Leu	Val	Leu	Ser
[0558]	1				5					10					15
[0559]	Tyr	Lys	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His
[0560]	16				20					25					30
[0561]	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Gly	Gln	Met	Gly
[0562]	31				35					40					45
[0563]	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Arg
[0564]	46				50					55					60
[0565]	Ile	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln
[0566]	61				65					70					75
[0567]	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu
[0568]	76				80					85					90
[0569]	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Leu	Leu
[0570]	91				95					100					105
[0571]	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu
[0572]	106				110					115					120
[0573]	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
[0574]	121				125					130					135
[0575]	Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile

[0576]	136	140	145	150
[0577]	Thr Leu Tyr Leu Ile Glu Arg Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu			
[0578]	151	155	160	165
[0579]	Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Phe Ser Thr Asn			
[0580]	166	170	175	180
[0581]	Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp			
[0582]	181	185	189	
[0583]	抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 5 型 α 干扰素的整个分子获得：			
[0584]	SEQ ID NO :27			
[0585]	Met Ala Leu Pro Phe Val Leu Leu Met Ala Leu Val Val Leu Asn			
[0586]	1	5	10	15
[0587]	Cys Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His			
[0588]	16	20	25	30
[0589]	Ser Leu Ser Asn Arg Arg Thr Leu Met Ile Met Ala Gln Met Gly			
[0590]	31	35	40	45
[0591]	Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly			
[0592]	46	50	55	60
[0593]	Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln			
[0594]	61	65	70	75
[0595]	Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu			
[0596]	76	80	85	90
[0597]	Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr Leu Leu			
[0598]	91	95	100	105
[0599]	Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu			
[0600]	106	110	115	120
[0601]	Ala Cys Met Met Gln Glu Val Gly Val Glu Asp Thr Pro Leu Met			
[0602]	121	125	130	135
[0603]	Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile			
[0604]	136	140	145	150
[0605]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu			
[0606]	151	155	160	165
[0607]	Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Ala Asn			
[0608]	166	170	175	180
[0609]	Leu Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu			
[0610]	181	185	189	
[0611]	抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 7 型 α 干扰素的整个分子获得：			
[0612]	SEQ ID NO :28			
[0613]	Met Ala Arg Ser Phe Ser Leu Leu Met Val Val Leu Val Leu Ser			
[0614]	1	5	10	15

[0615]	Tyr	Lys	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His
[0616]	16				20					25					30
[0617]	Ser	Leu	Arg	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly
[0618]	31				35					40					45
[0619]	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Glu	Phe	Arg
[0620]	46				50					55					60
[0621]	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	His	Gln	Phe	Gln	Lys	Thr	Gln
[0622]	61				65					70					75
[0623]	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu
[0624]	76				80					85					90
[0625]	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Leu	Leu
[0626]	91				95					100					105
[0627]	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu
[0628]	106				110					115					120
[0629]	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
[0630]	121				125					130					135
[0631]	Asn	Glu	Asp	Phe	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile
[0632]	136				140					145					150
[0633]	Thr	Leu	Tyr	Leu	Met	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu
[0634]	151				155					160					165
[0635]	Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn
[0636]	166				170					175					180
[0637]	Leu	Lys	Lys	Gly	Leu	Arg	Arg	Lys	Asp						
[0638]	181				185					189					
[0639]	抗 α 干扰素多克隆抗体可使用以下序列的人 14 型 α 干扰素的整个分子获得：														
[0640]	SEQ ID NO :29														
[0641]	Met	Ala	Leu	Pro	Phe	Ala	Leu	Met	Met	Ala	Leu	Val	Val	Leu	Ser
[0642]	1				5					10					15
[0643]	Cys	Lys	Ser	Ser	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asn	Leu	Ser	Gln	Thr	His
[0644]	16				20					25					30
[0645]	Ser	Leu	Asn	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu	Met	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Arg
[0646]	31				35					40					45
[0647]	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Glu
[0648]	46				50					55					60
[0649]	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln
[0650]	61				65					70					75
[0651]	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Met	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu
[0652]	76				80					85					90
[0653]	Phe	Ser	Thr	Lys	Asn	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Thr	Leu	Leu

[0654]	91	95	100	105
[0655]	Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu Glu			
[0656]	106	110	115	120
[0657]	Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met			
[0658]	121	125	130	135
[0659]	Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile			
[0660]	136	140	145	150
[0661]	Thr Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu			
[0662]	151	155	160	165
[0663]	Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Phe Ser Thr Asn			
[0664]	166	170	175	180
[0665]	Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp			
[0666]	181	185	189	

[0667] 还可通过类似于所述的用于 CD4 受体抗体的方法学,使用佐剂来获得抗 CD8 受体多克隆抗体。抗 CD8 受体多克隆抗体可使用以下序列的 CD8 受体的整个分子获得:

[0668] SEQ ID NO :30

[0669]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu			
[0670]	1	5	10	15
[0671]	Leu His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp			
[0672]	16	20	25	30
[0673]	Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val			
[0674]	31	35	40	45
[0675]	Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro			
[0676]	46	50	55	60
[0677]	Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln			
[0678]	61	65	70	75
[0679]	Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser			
[0680]	76	80	85	90
[0681]	Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe			
[0682]	91	95	100	105
[0683]	Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn			
[0684]	106	110	115	120
[0685]	Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala			
[0686]	121	125	130	135
[0687]	Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro			
[0688]	136	140	145	150
[0689]	Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg			
[0690]	151	155	160	165
[0691]	Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala			

[0692]	166	170	175	180
[0693]	Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val			
[0694]	181	185	190	195
[0695]	Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn			
[0696]	196	200	205	210
[0697]	Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly			
[0698]	211	215	220	225
[0699]	Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val			
[0700]	226	230	235	
[0701]	将 CD8 受体片段用作抗原也在考虑之列。此类抗原的适合序列如下：			
[0702]	SEQ ID NO :31			
[0703]			Pro Leu Ala Leu Leu	
[0704]			11	15
[0705]	Leu His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp			
[0706]	16	20	25	30
[0707]	SEQ ID NO :32			
[0708]		Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser		
[0709]		81	85	90
[0710]	Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu			
[0711]	91	95	100	
[0712]	SEQ ID NO :33			
[0713]	Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala			
[0714]	121	125	130	135
[0715]	Lys Pro Thr Thr Thr			
[0716]	136	140		
[0717]	SEQ ID NO :34			
[0718]	Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn			
[0719]	201	205	210	
[0720]	SEQ ID NO :35			
[0721]			Val Val Lys Ser Gly	
[0722]			221	225
[0723]	Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr val			
[0724]	226	230	235	
[0725]	可通过上述得到 CD4 受体抗体的方法,使用以下序列的肿瘤坏死因子 α 的整个分子来获得抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 多克隆抗体：			
[0726]	SEQ ID NO :36			
[0727]	Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu			
[0728]	1	5	10	15
[0729]	Ala Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys			

[0730]	16	20	25	30
[0731]	Leu Phe Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr			
[0732]	31	35	40	45
[0733]	Thr Leu Phe Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg			
[0734]	46	50	55	60
[0735]	Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln			
[0736]	61	65	70	75
[0737]	Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala			
[0738]	76	80	85	90
[0739]	His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu			
[0740]	91	95	100	105
[0741]	Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg			
[0742]	106	110	115	120
[0743]	Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr			
[0744]	121	125	130	135
[0745]	Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val			
[0746]	136	140	145	150
[0747]	Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr			
[0748]	151	155	160	165
[0749]	Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu			
[0750]	166	170	175	180
[0751]	Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr			
[0752]	181	185	190	195
[0753]	Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala			
[0754]	196	200	205	210
[0755]	Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln			
[0756]	211	215	220	225
[0757]	Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu			
[0758]	226	230	233	

[0759] 为获得抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 多克隆抗体,还可使用选自例如下述序列的肿瘤坏死因子的多肽片段:

[0760]	SEQ ID NO :37	
[0761]	Pro Ser Asp Lys Pro	
[0762]	84	88
[0763]	SEQ ID NO :38	
[0764]	Val Ala Asn Pro Gln	
[0765]	93	97
[0766]	SEQ ID NO :39	
[0767]	Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln	

[0768]		65		70		75
[0769]	Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala					
[0770]	76	80		85		90
[0771]	His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu					
[0772]	91	95		100		105
[0773]	Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg					
[0774]	106	110		115		120
[0775]	Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr					
[0776]	121	125		130		135
[0777]	Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val					
[0778]	136	140		145		150
[0779]	Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr					
[0780]	151	155		160		165
[0781]	Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu					
[0782]	166	170		175		180
[0783]	Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr					
[0784]	181	185		190		195
[0785]	Leu Gly Gly Val					
[0786]	196	199				
[0787]	SEQ ID NO :40					
[0788]	Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala					
[0789]	77	80		85		90
[0790]	His Val Val					
[0791]	91	93				
[0792]	SEQ ID NO :41					
[0793]	Phe Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr					
[0794]	32	35		40		45
[0795]	Thr Leu Phe Cys Leu Leu His Phe Gly					
[0796]	46	50		54		
[0797]	SEQ ID NO :42					
[0798]			Ile Gly Pro Gln Arg			
[0799]			56		60	
[0800]	Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu					
[0801]	61	65		70		73
[0802]	SEQ ID NO :43					
[0803]	Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr					
[0804]	123	125		130		135
[0805]	Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val					
[0806]	136	140		145		150

[0807] Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
 [0808] 151 155 160
 [0809] SEQ ID NO :44
 [0810] Pro Cys Gln Arg Glu
 [0811] 176 180
 [0812] Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp
 [0813] 181 185 190
 [0814] SEQ ID NO :45
 [0815] Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu
 [0816] 5 10 15
 [0817] Ala Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys
 [0818] 16 20 25 30
 [0819] Leu Phe Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr
 [0820] 31 35 40 45
 [0821] SEQ ID NO :46
 [0822] Val
 [0823] 150
 [0824] Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr
 [0825] 151 155 160 165
 [0826] Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys ser Pro Cys Gln Arg Glu
 [0827] 166 170 175 180
 [0828] Thr Pro Glu Gly
 [0829] 181 184
 [0830] SEQ ID NO 47
 [0831] Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala
 [0832] 77 80 85 90
 [0833] His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu
 [0834] 91 95 100 105
 [0835] Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg
 [0836] 106 110 115 120
 [0837] Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr
 [0838] 121 125 130 135
 [0839] Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val
 [0840] 136 140 145 150
 [0841] Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr
 [0842] 151 155 160 165
 [0843] Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu
 [0844] 166 170 175 180
 [0845] Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr

[0846]	181	185	190	195
[0847]	Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala			
[0848]	196	200	205	210
[0849]	Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln			
[0850]	211	215	220	225
[0851]	Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu			
[0852]	226	230	233	

[0853] 组胺是一种生物胺 (4(2-氨基乙基)-咪唑或 β -咪唑基乙基胺, 化学式为 $C_5H_9N_3$), 可通过上述得到 CD4 受体抗体的方法, 使用佐剂和工业上生产的组胺二盐酸盐作为免疫原 (抗原) 用于对兔进行免疫来获得抗组胺多克隆抗体。

[0854] 活性强化形式的抗细胞因子抗体或抗受体抗体可由初始溶液经顺势疗法强化来制备, 优选使用通过连续稀释来成比例降低浓度的如下方法: 将 1 份的各在先溶液 (preceding solution) (由初始溶液开始) 连续稀释于 9 份 (十倍稀释)、或连续稀释于 99 份 (百倍稀释)、或连续稀释于 999 份 (千倍稀释) 的中性溶剂中, 用浓度范围为约 0.5mg/ml 至约 5.0mg/ml 的处于溶剂 (优选水或水-乙醇混合物) 中的初始抗体溶液伴以外部作用来起始。所述外部作用优选包括每次稀释时的多次竖直振荡 (稀释增效法, dynamization)。优选将单独的容器用于后续各次稀释直至所需效力水平或稀释系数。这一方法在顺势疗法领域中被广泛接受。参见例如 V. Schwabe, "Homeopathic medicines", M., 1967, 第 14-29 页, 以引用的方式将其并入本文用于所述目的。

[0855] 例如, 为了制备第 12 百倍稀释液 (表示为 C12), 将 1 份浓度为 3.0mg/ml 的抗 CD4 受体抗体的初始基质溶液稀释于 99 份中性水溶剂或水-醇溶剂 (优选 15% 乙醇) 中, 并随后进行多次 (10 次以上) 竖直振荡以制成第 1 百倍稀释液 (表示为 C1)。第 2 百倍稀释液 (C2) 由第 1 百倍稀释液 C1 制备。将这一过程重复 11 次, 从而制得第 12 百倍稀释液 C12。因此, 第 12 百倍稀释液 C12 表示通过将 1 份浓度为 3.0mg/ml 的抗 γ 干扰素抗体的初始基质溶液在处于不同容器内的 99 份中性溶剂中连续稀释 12 次所获得的溶液, 相当于百倍顺势疗法稀释液 C12。以相应的稀释系数进行类似过程, 获得 C30、C50 和 C200 稀释液。可将中间稀释液在期望的生物模型中进行测试以检测活性。本发明组合物的优选活性强化形式为 C12、C30 和 C50 稀释液的混合物或 C12、C30 和 C200 稀释液的混合物。当将活性物质的多种顺势疗法稀释液 (主要为百倍稀释液) 的混合物用作生物活性液体组分时, 组合物的各组分 (如, C12、C30、C50、C200) 分别根据上述过程制备, 直至获得倒数第二份稀释液 (例如, 分别直至 C11、C29 和 C199), 然后根据混合物组成将 1 份的各组分加入一个容器中, 并与所需量的溶剂 (如, 用 97 份以进行百倍稀释) 进行混合。

[0856] 可将活性物质作为多种顺势疗法稀释液、例如十倍和 / 或百倍稀释液 (D20、C30、C100 或 C12、C30、C50 或 C12、C30、C200 等) 的混合物来使用, 其效力通过在合适的生物模型、例如本文实施例所述的模型中对稀释液进行测试, 从而以实验的方式确定。

[0857] 在强化和浓度降低的过程中, 可将竖直振荡替代为外部暴露至超声、电磁场、或顺势疗法领域中接受的任何类似的外部作用过程。

[0858] 本发明的药物组合物优选可处于液体或固体单位剂型的形式。优选的液态载体为水或水-乙醇混合物。

[0859] 可通过用活性强化形式的活性组分水溶液或水-醇溶液的混合物对药学上可接受的固态载体进行浸渍,来制备本发明药物组合物的固体单位剂型。或者,可用各所需稀释液对载体进行连续浸渍。两种浸渍顺序都可接受。

[0860] 优选处于固体单位剂型的药物组合物由药学上可接受的载体的颗粒制备,所述颗粒预先用活性强化形式的抗至少一种细胞因子的抗体和活性强化形式的抗至少一种受体的抗体的水稀释液或水-醇稀释液饱和。固体剂型可为药学领域中已知的任何剂型,包括片剂、胶囊、锭剂及其它。作为非活性药物成分,可使用葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、淀粉、异麦芽糖、异麦芽酮糖醇及制药中使用的其它单糖、寡糖和多糖,还可使用上述非活性药物成分与其它药学上可接受的赋形剂的工艺混合物,所述赋形剂如异麦芽酮糖醇、交联聚维酮、甜蜜素(sodium cyclamate)、糖精钠、无水柠檬酸等,包括润滑剂、崩解剂、粘结剂和着色剂。优选的载体为乳糖和异麦芽酮糖醇。药物剂型可进一步包含标准的药物赋形剂,例如微晶纤维素、硬脂酸镁和柠檬酸。

[0861] 为制备固体口服剂型,将乳糖的 100-300 μm 颗粒用活性强化形式的抗体的水溶液或水-醇溶液、以 1kg 抗体溶液对 5kg 或 10kg 乳糖(1:5 至 1:10)的比例进行浸渍。为有效浸渍,使乳糖颗粒在沸腾床设备(如,Hüttlin GmbH 的“Hüttlin Pilotlab”)中的流化床中接受饱和和灌洗(saturation irrigation),随后经由加热的空气流在低于 40°C 的温度下进行干燥。将用活性强化形式抗体饱和的估计量的干燥颗粒(10-34 重量份)置于混合器内,并与 25-45 重量份的“非饱和”纯乳糖(用于在不降低治疗功效的情况下,降低成本、简化和加速工艺方法的目的)、以及 0.1-1 重量份的硬脂酸镁和 3-10 重量份的微晶纤维素一起进行混合。将所获得的片状物质进行均匀混合,并通过直接干压成型(如,在 Korsch-XL400 压片机中)进行压片,从而形成 150-500mg、优选 300mg 的圆丸。压片后,获得 300mg 的丸剂,所述丸剂用活性强化形式抗体的水-醇溶液饱和(3.0-6.0mg/丸),所述活性强化形式抗体处于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50 混合物或百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C200 的混合物的形式。

[0862] 尽管本发明并不受任何具体理论限制,但是认为,本文所述的活性强化形式抗体并不包含足够具有归因于此类分子形式的生物活性的量的分子形式抗体。本发明复合药物(药物组合物)的生物活性在所附的实施例中得以充分说明。

[0863] 为了治疗目的,本发明复合物优选每日给药 1-6 次,优选每日给药 2 次或 4 次,每次给药包括 1-3 单位复合剂型。

[0864] 参考所附的非限制性实施例对本发明进行进一步的说明。

[0865] 实施例

[0866] 实施例 1

[0867] 在体外,通过对标准配体 [^3H] 喷他佐辛与人重组 $\sigma 1$ 受体的结合,对以下物质的效力进行了研究,并通过放射性配体法对所述效力进行了评价:复方制剂,包含极低剂量的活性强化形式的经亲和纯化的抗 CD4 受体多克隆兔抗体(抗 CD4)和抗 γ 干扰素多克隆兔抗体(抗 IFN γ),所述抗体通过对初始基质溶液(浓度:2.5mg/ml)进行超级稀释(super-dilution)(100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍)获得,相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50 的混合物(比例为 1:1)(抗 CD4+抗 IFN γ);所述复方制剂的组分,活性强化形式的经抗原亲和纯化的抗 CD4 受体多克隆兔抗体,所述抗体通过对初始基质溶液进行超级稀释

(100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍) 获得, 相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50 的混合物 (“抗 CD4”), 以及活性强化形式的抗 γ 干扰素多克隆兔抗体, 所述抗体通过对初始基质溶液进行超级稀释 (100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍) 获得, 相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50 的混合物 (“抗 IFN γ ”)。将强化的蒸馏水 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物) 用作测试制剂的对照。

[0868] Sigma-1(σ 1) 受体为细胞内受体, 位于中枢神经系统细胞、大部分外周组织的细胞与免疫活性细胞中。这一受体通过控制胞内钙稳态 (homeostasis) 来对胞内信号事件进行调节, 从而活化相应的转录因子并转录尤其是对抗传染原和细胞因子的因子进行编码的整个基因家族。就此而言, 药物影响配体与 σ 1 受体相互作用效力的能力表明了在其药理学活性范围中的抗病毒和免疫调节组分的存在, 所述能力允许将这些药物作为对多种传染性疾病进行治疗和预防的有效制剂纳入考虑。

[0869] 在测试 (以测定总结合) 期间, 将 $20\ \mu\text{l}$ 的复方制剂 (抗 CD4+ 抗 IFN γ) 或 $10\ \mu\text{l}$ 的抗 CD4、或 $10\ \mu\text{l}$ 的抗 IFN γ 加入至孵育介质中。因此, 测试复方制剂时, 转移至测试盘 (test basin) 中的 ULD 抗 CD4+ 抗 IFN γ 的量与作为单一制剂测试的 ULD 抗 CD4 和 ULD 抗 IFN γ 的量相同, 这也允许将制剂的效力与其各单独的组分相比较。将 $20\ \mu\text{l}$ 与 $10\ \mu\text{l}$ 的强化水转移至孵育介质中。

[0870] 此外, 还转移了 $160\ \mu\text{l}$ (大约 $200\ \mu\text{g}$ 蛋白质) 的 Jurkat 细胞系的细胞膜匀浆 (人白血病 T 淋巴细胞系); 以及最终转移了 $20\ \mu\text{l}$ 氚标记的放射性配体 [^3H] 喷他佐辛 (15nm)。

[0871] 为了测量非特异性结合, 将 $20\ \mu\text{l}$ 未标记的配体氟哌啶醇 ($10\ \mu\text{M}$) 转移至孵育介质中, 代替制剂或强化水。

[0872] 在 50mM 的 Tris-HCl 缓冲液 ($\text{pH} = 7.4$) 中于 22°C 下孵育 120 分钟、并使用玻璃纤维过滤器 (GF/B, Packard) 过滤之后, 使用闪烁计数器 (Topcount, Packard) 和闪烁混合物 (Microscint0, Packard) 测量放射性。特异性结合 (测试或对照中) 由总结合 (测试或对照中) 与非特异性结合的差异计算得出。

[0873] 结果以对照 (使用蒸馏水作为对照) 中特异性结合抑制的百分比表示 (表 1)。

[0874] 表 1

测试组	每测试盘的量	对照中放射性配体特异性结合的%			对照中放射性配体特异性结合抑制的%
		第一次测试	第二次测试	平均	
抗CD4+抗IFN γ	$20\ \mu\text{l}$	50.8	49.1	49.9	50.1
抗CD4	$10\ \mu\text{l}$	74.0	76.2	75.1	24.9
抗IFN γ	$10\ \mu\text{l}$	158.9	149.8	154.3	-54.3
强化水	$20\ \mu\text{l}$	98.1	75.8	86.9	13.1
强化水	$10\ \mu\text{l}$	140.1	106.2	123.2	-23.2

[0876] 制剂和强化水对标准配体 [^3H] 喷他佐辛与人重组 σ 1 受体的结合的影响

[0877] 注意：对照中特异性结合的% = (测试组中的特异性结合 / 对照组中的特异性结合) * 100%；

[0878] 对照中特异性结合抑制的% = 100% - (测试组中的特异性结合 / 对照组中的特异性结合) * 100%。

[0879] 反映了高于 50% 抑制的结果表示测试化合物的显著性影响；25% - 50% 抑制表示轻度至中度的影响；低于 25% 的抑制被认为是测试化合物的非显著性影响，并属于本底水平的范畴。

[0880] 因此，这一测试模型的情况显示抗 CD4+ 抗 IFN γ 复方制剂相比其单独的组分（抗 CD4 和抗 IFN γ ）在抑制标准放射性配体 [3 H] 喷他佐辛与人重组 σ 1 受体的结合方面更为有效；转移至测试盘的 10 μ l 的抗 CD4 抗体抑制了标准放射性配体 [3 H] 喷他佐辛与人重组 σ 1 受体的结合，但影响强度次于抗 CD4+ 抗 IFN γ 复方制剂；转移至测试盘的 10 μ l 的抗 IFN γ 对标准放射性配体 [3 H] 喷他佐辛与人重组 σ 1 受体的结合没有影响；转移至测试盘的 10 μ l 或 20 μ l 的强化水对标准放射性配体 [3 H] 喷他佐辛与人重组 σ 1 受体的结合没有影响。

[0881] 实施例 2（单核细胞；逆转录酶；模式“治疗”）

[0882] 缩略语列表：

[0883] TCID₅₀ 表示 50% 组织培养感染剂量

[0884] 将在体外感染 HIV-1-LAI 菌株的人外周血的单核细胞用来对如下物质的抗逆转录病毒活性进行评价：复方药剂（下文称为复方药物），所述复方药剂以 1 : 1 的比例包含极低剂量的抗 CD4 多克隆兔抗体（顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物）和极低剂量的抗 γ 干扰素多克隆兔抗体（顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物）；形成部分所述复方药剂的组分，即极低剂量的抗 CD4 多克隆兔抗体（下文称为抗 CD4 的 ULDAB，顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物）和极低剂量的抗 γ 干扰素多克隆兔抗体（下文称为抗 γ 干扰素的 ULD AB，顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物）。将叠氮胸苷用作对照药物（Sigma-AZ169-100mg，批次：107K1578）。

[0885] 通过 ficcol-gipaque 密度梯度离心，从健康的血清阴性供体的血液中分离出人外周血的单核细胞。使用处于含有 10% 胎牛血清（通过在 56℃ 的温度内加热 45 分钟移除补体）、1% 抗生素溶液（包含 50 μ g/ml 青霉素、50 μ g/ml 链霉素和 100 μ g/ml 新霉素的 PSN Gibco）的 RPMI1640 培养基（DIFCO）中的 1mg/ml 植物凝集素 P 和 5ME/ml 人重组白细胞介素 -2，将细胞活化 3 天。

[0886] 为评价抗逆转录病毒活性，在用 100TCID₅₀ 剂量的 HIV-1-LAI 菌株（50mk1 的 HIV-1-LAI 菌株接种物）污染细胞 15-30 分钟后，将复合药剂引入孔内。在细胞感染后的第 7 天，选择用于评价药剂对抑制 HIV 复制的影响的上清液。

[0887] 在向含有 150 μ l 细胞培养物的孔中引入前，将药剂用 RPMI1640 培养基（DIFCO）稀释至终体积 50 μ l。将抗 CD4 的 ULD AB 和抗 IFN γ 的 ULD AB 在 RPMI1640 培养基（DIFCO）中稀释 8 倍（稀释度为 1/4）。所以，在复方药物测试期间，向实验孔中引入的抗 CD4 的 ULD AB 和抗 IFN γ 的 ULD AB 的量类似于作为单一组分测试的抗 CD4 的 ULD AB 和抗 IFN γ 的 ULD AB 的量，这使得能够对复方药物的效力与其单独组分的效力进行比较。将叠氮胸苷用 RPMI1640 培养基（DIFCO）稀释至浓度为 8nM。

[0888] 基于对 HIV 复制的抑制,来对药剂的效力进行定义,使用 HIV RT RetroSys 产品套装 (INNOVAGEN, 批次:10-059C) 基于人外周血的巨噬细胞的上清液中的 HIV- 逆转录酶的酶活性,对所述抑制进行评价。为计算抑制 HIV 复制的百分比,将未引入测试药剂的细胞上清液用作对照 (见表 2)。

[0889] 表 2 :药剂的抗逆转录病毒活性,使用在体外感染 HIV-1-LAI 菌株的人外周血的单核细胞

	药剂	在 RPMI 1640 培养基 (DIFCO) 中的 稀释度	HIV 逆转录酶的酶活性抑制 (与对照相比的%)
			第 7 天
[0890]	抗 IFN γ 的 ULD AB	1/8	0 $\pm$ 5
	抗 CD4 的 ULD AB	1/8	67 $\pm$ 22
	复方药物 (处于 1:1 比例的 抗 IFN γ 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB)	1/4	85 $\pm$ 1
	叠氮胸苷 (8nM)	—	58 $\pm$ 7

[0891] 因此,在这一实验模型条件下,显示出复方药物的抗逆转录病毒活性超过了其单独的组分 (抗 IFN γ 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB)。

[0892] 实施例 3 (巨噬细胞 ;逆转录酶 ;模式“预防”)

[0893] 缩略语列表 :

[0894] TCID50 表示感染了 50% 组织培养物的细胞的剂量

[0895] 将从在体外感染 HIV-1-LAI 菌株的人外周血的单核细胞中得到的巨噬细胞用来对如下物质的抗逆转录病毒活性进行评价:复方药剂 (下文称为复方药物),所述复方药剂以 1 : 1 的比例包含极低剂量的抗 CD4 多克隆兔抗体 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物) 和极低剂量的抗 γ 干扰素多克隆兔抗体 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物);形成部分所述复方药剂的组分,极低剂量的抗 CD4 多克隆兔抗体 (下文称为抗 CD4 的 ULD AB,顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物) 和极低剂量的抗 γ 干扰素多克隆兔抗体 (下文称为抗 IFN γ 的 ULD AB,顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物)。将叠氮胸苷用作对照药物 (Sigma-AZ169-100mg, 批次:107K1578)。

[0896] 通过 ficcol-gipaque 密度梯度离心,从两名健康的血清阴性供体的血液中分离出供体外周血的巨噬细胞 (由人外周血的单核细胞中得到)。在含有 10% 胎牛血清 (通过在 56°C 的温度内加热 45 分钟移除补体)、1% 抗生素溶液 (包含 50 μ g/ml 青霉素、50 μ g/ml 链霉素和 100 μ g/ml 新霉素的 PSN Gibco、15ng/ml GM-CSF (粒细胞巨噬细胞集落刺激因子) 的 RPMI1640 培养基 (DIFCO) 中,使人外周血的单核细胞生长 3 天。然后,将细胞置于培养板 (48 孔板,150000 细胞 / 孔) 中,连同 1ng/ml GM-CSF (粒细胞巨噬细胞集落刺激因子) 和 10ng/ml M-CSF (巨噬细胞集落刺激因子) 一起生长 7 天,使细胞能够完全分化为巨噬细胞。

[0897] 为评价抗逆转录病毒活性,在用 1000TCID50 剂量的 HIV-1-LAI 菌株 (100mk1 的 HIV-1-Ba-L 菌株接种物) 污染细胞 24 小时前及在污染后第 3 天、第 7 天、第 10 天、第 14 天、第 17 天,将复合药剂引入孔内。在细胞感染后的第 3 天、第 7 天、第 10 天、第 14 天、第

17 天,选择用于评价药剂对抑制 HIV 复制的影响的上清液。

[0898] 在向含有 750 μ l 细胞培养物的孔中引入前,将药剂用 RPMI1640 培养基 (DIFCO) 稀释至终体积 250 μ l。将抗 CD4 的 ULD AB 和抗 IFN γ 的 ULD AB 在 RPMI1640 培养基 (DIFCO) 中稀释 8 倍 (稀释度为 1/4)。所以,在复方药物测试期间,向实验孔中引入的抗 CD4 的 ULD AB 和抗 IFN γ 的 ULD AB 的量类似于作为单一组分测试的抗 CD4 的 ULD AB 和抗 IFN γ 的 ULD AB 的量,这使得能够对复方药物的效力与其单独组分的效力进行比较。将叠氮胸苷用 RPMI1640 培养基 (DIFCO) 稀释至浓度为 8nM。

[0899] 基于对 HIV 复制的抑制,来对药剂的效力进行定义,使用 HIV RT RetroSys 产品套装 (INNOVAGEN, 批次:10-059C) 基于人外周血中的上清巨噬细胞的上清液中的 HIV- 逆转录酶的酶活性,对所述抑制进行评价。为计算抑制 HIV 复制的百分比,将未引入测试药剂或叠氮胸苷的细胞上清液作为对照 (见表 3 和表 4)。

[0900] 表 3:药剂的抗逆转录病毒活性,使用在体外感染 HIV-1-Ba-L 菌株的人外周血的巨噬细胞 (1 号供体)

药剂	在 RPMI 1640 培养基 (DIFCO) 中的稀释度	HIV 逆转录酶的酶活性抑制 (与对照相比%)		
		第 14 天	第 17 天	第 21 天
[0901] 抗 IFN γ 的 ULD AB	1/8	24 $\pm$ 4	24 $\pm$ 4	0 $\pm$ 0
抗 CD4 的 ULD AB	1/8	53 $\pm$ 13	37 $\pm$ 7	0 $\pm$ 0
复方药物 (处于 1:1 比例的抗 IFN γ 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB)	1/4	69 $\pm$ 1	74 $\pm$ 9	37 $\pm$ 3
叠氮胸苷 (8nM)	—	97 $\pm$ 1	97 $\pm$ 0	98 $\pm$ 2

[0902] 表 4:药剂的抗逆转录病毒活性,使用在体外感染 HIV-1-Ba-L 菌株的人外周血的巨噬细胞 (2 号供体)

药剂	在 RPMI 1640 培养基 (DIFCO) 中的稀释度	HIV 逆转录酶的酶活性抑制 (与对照相比%)		
		第 14 天	第 17 天	第 21 天
[0903] 抗 IFN γ 的 ULD AB	1/8	39 $\pm$ 20	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
抗 CD4 的 ULD AB	1/8	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
复方药物 (处于 1:1 比例的抗 IFN γ 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB)	1/4	50 $\pm$ 5	42 $\pm$ 4	30 $\pm$ 6
叠氮胸苷 (8nM)	—	82 $\pm$ 2	54 $\pm$ 1	41 $\pm$ 1

[0904] 所以,在这一实验模型条件下显示出:

[0905] 1. 复方药剂的抗逆转录病毒活性超过了其单独组分 (抗 IFN γ 的 ULD AB 和抗 CD4

的 ULD AB) 的抗逆转录病毒活性。

[0906] 2. 与其单独组分 (抗 IFN γ 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB) 的抗逆转录病毒活性对比, 复方药剂的抗逆转录病毒活性在整个实验周期内得以持续。

[0907] 3. 只有复方药剂在经感染的人外周血的巨噬细胞 (从不同的血清阴性的供体获得) 的体外模型中显示出抗逆转录病毒活性, 该证据证明了与其组分 (抗 IFN γ 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB) 相比, 复方药剂具有更显著的抗逆转录病毒作用, 仅在从一名血清阴性供体中得到的、经感染的人外周血的巨噬细胞的体外模型中记录到所述组分的抗逆转录病毒活性。

[0908] 实施例 4 (单核细胞 ; 逆转录酶 ; 治疗方案)

[0909] 缩略语列表

[0910] TCID₅₀ 表示 50% 组织培养感染剂量

[0911] 将在体外感染 HIV-1-LAI 菌株的人外周血单核细胞用来对复方产品的抗逆转录病毒活性评价, 所述复方产品由比例为 1 : 1 : 1 : 1 的极低剂量的抗 α 干扰素多克隆兔抗体、极低剂量的抗 γ 干扰素多克隆兔抗体、极低剂量的抗 CD4 多克隆兔抗体和极低剂量的抗 CD8 多克隆兔抗体组成 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物, 下文称为复方产品)。将叠氮胸苷用作对照产品 (Sigma-AZ169-100mg, 批次 : 107K1578)。

[0912] 通过聚蔗糖-泛影葡胺 (Ficoll-Hypaque) 密度梯度离心, 从健康的血清阴性供体的血液中分离出人外周血的单核细胞。使用处于补充有 10% 胎牛血清 (通过在 56°C 下加热 45 分钟移除补体)、1% 抗生素溶液 (包含 50 μ g/ml 青霉素、50 μ g/ml 链霉素和 100 μ g/ml 新霉素的 PSN Gibco) 的 RPMI1640 培养基 (DIFCO) 中的 1 μ g/ml 植物凝集素 P 和 5IU/ml 人重组白细胞介素 -2, 将细胞激发 3 天。

[0913] 为评价产品的抗逆转录病毒活性, 在用 100TCID₅₀ 剂量的 HIV-1-LAI 菌株 (50 μ L 的 HIV-1-LAI 菌株接种物) 感染细胞 15-30 分钟后, 将产品放置入孔内。在细胞感染后的第 7 天, 收集用于评价产品抑制 HIV 复制的作用的上清液。

[0914] 在向含 150 μ L 细胞培养物的孔中放置前, 将复方产品用 RPMI1640 培养基 (DIFCO) 以 4 倍稀释 (以 1/4 的稀释度) 稀释至终体积 50 μ L。将叠氮胸苷用 RPMI1640 培养基 (DIFCO) 稀释至浓度为 8nM。

[0915] 基于对 HIV 复制的抑制, 确定产品的效力, 使用由 INNOVAGEN 生产的 HIV RT RetroSys 试剂盒 (批次 : 10-059C) 基于人外周血单核细胞的上清液中的 HIV- 逆转录酶活性, 对产品的抑制进行评价。将未接种测试产品或叠氮胸苷的细胞上清液作为对照, 以计算抑制 HIV 复制的百分比 (见表 5)。

[0916] 表 5 : 复方产品的抗逆转录病毒活性, 使用在体外感染 HIV-1-LAI 菌株的人外周血单核细胞

	产品	RPMI 1640 培养基 (DIFCO)稀释比例	HIV 逆转录酶活性的抑制 (与对照相比%)
			第 7 天
[0917]	复方产品 (处于 1:1:1:1 比例的 极低剂量的抗 $IFN\alpha$ 抗体、极低 剂量的抗 $IFN\gamma$ 抗体、极低剂量的 抗 $CD4$ 抗体和极低剂量的抗 $CD8$ 抗体)	1/4	81±11
	叠氮胸苷 (8nM)	—	58±7

[0918] 因此,这一实验模型证明:以 1 : 1 : 1 : 1 比例包含极低剂量的抗 α 干扰素多克隆兔抗体、极低剂量的抗 γ 干扰素多克隆兔抗体、极低剂量的抗 $CD4$ 多克隆兔抗体和极低剂量的抗 $CD8$ 多克隆兔抗体的复方产品 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物) 具有抗逆转录病毒活性。

[0919] 实施例 5 (单核细胞 ;核衣壳蛋白 p24 ;预防和治疗方案)

[0920] 将在体外感染 HIV-1-LAI 菌株的人外周血的单核细胞用来对极低剂量的抗 α 干扰素多克隆兔抗体 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物)、极低剂量的抗 γ 干扰素多克隆兔抗体 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物) (ULD $IFN\gamma$)、极低剂量的抗 $CD4$ 受体多克隆兔抗体 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物) 和极低剂量的抗 $CD8$ 受体多克隆兔抗体 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物) (抗 $IFN\alpha + IFN\gamma + CD4 + CD8$ 的 ULD Ab) 的抗逆转录病毒活性进行评价。

[0921] 通过聚蔗糖 - 泛影葡胺密度梯度离心,从健康的血清阴性供体的血液分离出人外周血的单核细胞。用 $1\mu\text{g/mL}$ 的植物凝集素 P 和 5IU/mL 的人重组白细胞介素 -2 将细胞激发 3 天。

[0922] 为评价抗逆转录病毒活性,在用 100TCID₅₀ 剂量的 HIV-1-LAI 菌株 ($50\mu\text{L}$ 的 HIV-1-LAI 菌株接种物) 感染细胞 24 小时前或在感染 15 分钟后,将产品放置入含有 $100\mu\text{L}$ 活化后的单核细胞的孔内。在加入至孔中之前,将 $IFN\alpha + IFN\gamma + CD4 + CD8$ 的 ULD Ab ($12.5\mu\text{L}$) 或参比叠氮胸苷 (1000nM) 与 RPMI1640 培养基 (DIFCO) 进行混合,以实现终探针体积 (final probe volume) $50\mu\text{L}$ 。

[0923] 在细胞感染后的第 7 天收集上清液。通过 HIV 复制的抑制来测量产品的活性,通过人外周血单核细胞的上清液中的核心核衣壳蛋白 p24 的水平,使用 Retrotek Elisa 试剂盒来对所述抑制进行评价。

[0924] 结果显示,将 $IFN\alpha + IFN\gamma + CD4 + CD8$ 的 ULD Ab 在 HIV-1-LAI 菌株感染细胞 24 小时前加入孔中时,对 HIV 复制的抑制为 $94\pm 6\%$;而在感染细胞 15 分钟后加入孔中时,对 HIV 复制的抑制为 $46\pm 13\%$ 。1000nM 剂量的叠氮胸苷在 HIV-1-LAI 菌株感染细胞 24 小时前和感染 15 分钟后加入孔中时,对 HIV 复制的抑制分别为 $99\pm 0\%$ 和 $99\pm 1\%$ 。

[0925] 因此,这一实验模型证明:极低剂量的多克隆兔抗体 ULD Ab $IFN\alpha + IFN\gamma + CD4 + CD8$ (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物) 具有抗逆转录病毒活性。

[0926] 实施例 6

[0927] 基于俄罗斯社会发展卫生部 (Ministry of health of social development of Russia, 圣彼得堡) 的 FSBI“流行性感冒的 SRI”,以两个阶段对如下物质在流行性感冒感染

的 Balb/c 系雌性小鼠中的效力进行了研究：联合使用的极低剂量的抗 α 干扰素抗体（顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物，下文称为抗 IFN α 的 ULD AB）和极低剂量的抗 CD4 抗体（顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物，下文称为抗 CD4 的 ULD AB）；以及单独的抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB。在第一阶段，研究了抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB 的效力；在第二阶段，研究了以 1 : 1 比例联合使用的抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB（下文称为复合药剂）的效力。在复合药剂的测试期间和抗 IFN α 的 ULD AB、抗 CD4 的 ULD AB 的测试期间，均将奥塞米韦用作对照药物。

[0928] 通过以 10LD50 的剂量经鼻引入流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 来模拟感染过程。

[0929] 在感染前的 5 天和感染后的 10 天内，将抗 IFN α 的 ULD AB、抗 CD4 的 ULD AB 和复合药剂以每天两次、每次 0.2ml/ 小鼠的剂量（日剂量 0.4ml/ 小鼠）经胃引入小鼠中（各组中 $n = 20$ ）。此外，将抗 IFN α 的 ULD AB、抗 CD4 的 ULD AB 和复合药剂加入到相应实验组的动物的饮水器中（允许自由摄取）。

[0930] 从感染前 1 小时起始，将参比药物奥塞米韦以每天两次、每次 10mg/kg 的剂量（日剂量 20mg/kg）经胃引入至小鼠中（ $n = 20$ ）。在感染后的 5 天中引入奥塞米韦。在感染前的 4 天中和感染后的前 6 天，用蒸馏水代替奥塞米韦以每天两次、每次 0.2ml/ 小鼠的剂量（日剂量 0.4ml/ 小鼠）经胃引入至这一实验组的小鼠中。将蒸馏水以每天两次、每次 0.2ml/ 小鼠的剂量（日剂量 0.4ml/ 小鼠）经胃引入至对照组的小鼠（ $n = 20$ ）中。在整个实验期间，这两个实验组动物的饮水器中均供给蒸馏水（允许自由摄取）。

[0931] 通过动物的存活率对药剂的效力进行评价。抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB 的抗病毒活性研究（第一阶段）的结果见表 6，复合药剂的抗病毒活性研究（第二阶段）的结果见表 7。使用非参数卡方检验来计算实验组与对照组（蒸馏水）之间的差异的统计学显著性。

[0932] 表 6：在通过以 10LD50 剂量经鼻引入流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 感染的雌性 Balb/c 小鼠的流感感染模型中，抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB 的抗病毒活性（感染后第 10 天）

No.	实验组	存活率，%	接受药剂组和接受蒸馏水组的存活率%之间的差异
		10LD50	
[0933]	1 抗 IFN α 的 ULD AB	25	+5%
	2 抗 CD4 的 ULD AB	30	+10%
	3 奥塞米韦	80*	+60%
	4 蒸馏水	20	—

[0934] *——与对照组相比， $p < 0.05$

[0935] 表 7：在通过以 10LD50 剂量经鼻引入流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 感染的雌性 Balb/c 小鼠的流感感染模型中，含有抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB 的复合药剂的抗病毒活性（感染后第 10 天）

No.	实验组	存活率, %	接受药剂组和接受蒸馏水组的存活率%之间的差异
		10LD50	
[0936]	1 复合药剂 (比例为 1:1 的抗 IFN α 的 ULD AB+抗 CD4 的 ULD AB)	30*	+25%
	2 奥塞米韦	70*	+65%
	3 蒸馏水	5	—

[0937] *——与对照组相比, $p < 0.05$

[0938] 结果显示, 第一阶段中的以 10LD50 剂量的流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 感染的小鼠存活率高于第二阶段: 接受蒸馏水组的存活率分别为 20% 和 5%; 对照药物奥塞米韦组的存活率分别为 80% 和 70%。该证据证明, 在研究的第二阶段, 通过以 10LD50 的剂量经鼻引入流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 诱发了更明显的致死作用。

[0939] 然而, 与对照组相比, 复合药剂使得以 10LD50 剂量感染流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 的实验动物存活率提高 25%。然而, 接受抗 IFN α 的 ULD AB 组的存活率仅比对照组高 5%, 而接受抗 CD4 的 ULD AB 组的存活率仅比对照组高 10%。

[0940] 因此, 作为所进行的研究的结果显示出: 尽管作为复合药剂组成部分的抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB 的剂量比作为单独药剂的抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB 的剂量低 2 倍, 但是抗 IFN α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB 的联合使用 (复合药剂) 比起单独的组分具有更显著的抗病毒活性。

[0941] 实施例 7

[0942] 基于俄罗斯社会发展卫生部 (圣彼得堡) 的 FSBI “流行性感冒的 SRI”, 以两个阶段对如下物质在流行性感冒感染的 Balb/c 系雌性小鼠中的效力进行了研究: 联合使用的极低剂量的抗肿瘤坏死因子 α 抗体 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物, 下文称为抗 TNF α 的 ULD Ab) 和极低剂量的抗 CD4 抗体 (顺势疗法稀释液 C12+C30+C50 的混合物, 下文称为抗 CD4 的 ULD Ab); 以及单独的抗 TNF α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD AB。在第一阶段, 研究了抗 TNF α 的 ULD Ab 和抗 CD4 的 ULD Ab 的效力; 在第二阶段, 研究了以 1:1 比例联合使用的抗 TNF α 的 ULD AB 和抗 CD4 的 ULD Ab (下文称为复合药剂) 的效力。在复合药剂的测试期间和抗 TNF α 的 ULD AB、抗 CD4 的 ULD AB 的测试期间, 均将奥塞米韦用作对照药物。

[0943] 通过以 10LD50 的剂量经鼻引入流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 来模拟感染过程。

[0944] 在感染前的 5 天和感染后的 10 天内, 将抗 TNF α 的 ULD Ab、抗 CD4 的 ULD Ab 和复合药剂以每天两次、每次 0.2ml/ 小鼠的剂量 (日剂量 0.4ml/ 小鼠) 经胃引入小鼠中 (各组中 $n = 20$)。此外, 将抗 TNF α 的 ULD AB、抗 CD4 的 ULD AB 和复合药剂加入到相应实验组的动物的饮水器中 (允许自由摄取)。

[0945] 从感染前 1 小时起始, 将参比药物奥塞米韦以每天两次、每次 10mg/kg 的剂量 (日剂量 20mg/kg) 经胃引入至小鼠中 ($n = 20$)。在感染后的 5 天内引入奥塞米韦。在感染前的 4 天内和感染后的开始 6 天内, 用蒸馏水代替奥塞米韦以每天两次、每次 0.2ml/ 小鼠的

剂量（日剂量 0.4ml/ 小鼠）经胃引入至这一实验组的小鼠中。将蒸馏水以每天两次、每次 0.2ml/ 小鼠的剂量（日剂量 0.4ml/ 小鼠）经胃引入至对照组的小鼠（n = 20）中。在整个实验期间，这两个实验组动物的饮水器中均供给蒸馏水（允许自由摄取）。

[0946] 通过动物的存活率对药剂的效力进行评价。抗 TNF α 的 ULD Ab 和抗 CD4 的 ULD Ab 的抗病毒活性研究（第一阶段）的结果见表 8，复合药剂的抗病毒活性研究（第二阶段）的结果见表 9。使用非参数卡方检验来计算实验组与对照组（蒸馏水）之间的差异的统计学显著性。

[0947] 表 8：在通过以 10LD50 剂量经鼻引入流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 感染的雌性 Balb/c 小鼠的流感感染模型中，抗 TNF α 的 ULD Ab 和抗 CD4 的 ULD Ab 的抗病毒活性（感染后第 10 天）

No.	实验组	存活率，%	接受药剂组和接受蒸馏水组的存活率%之间的差异
		10LD50	
1.	抗 TNF α 的 ULD Ab	25	+5%
2.	抗 CD4 的 ULD Ab	30	+10%
3.	奥塞米韦	80*	+60%
4.	蒸馏水	20	—

[0949] *——与对照组相比，p < 0.05

[0950] 表 9：在通过以 10LD50 剂量经鼻引入流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 感染的雌性 Balb/c 小鼠的流感感染模型中，含有抗 TNF α 的 ULD Ab 和抗 CD4 的 ULD Ab 的复合药剂的抗病毒活性（感染后第 10 天）

No.	实验组	存活率，%	接受药剂组和接受蒸馏水组的存活率%之间的差异
		10LD50	
1.	复合药剂（比例为 1:1 的抗 TNF α 的 ULD Ab+抗 CD4 的 ULD Ab）	30*	+25%
2.	奥塞米韦	70*	+65%
3.	蒸馏水	5	—

[0952] *——与对照组相比，p < 0.05

[0953] 结果显示，第一阶段中的以 10LD50 剂量的流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 感染的小鼠存活率高于第二阶段：接受蒸馏水组的存活率分别为 20% 和 5%；对照药物奥塞米韦组的存活率分别为 80% 和 70%。该证据证明，在研究的第二阶段，通过以 10LD50 的剂量经鼻引入流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 诱发了更明显的致死作用。

[0954] 然而，与对照组相比，复合药剂使得以 10LD50 剂量感染流感病毒 A/ 加利福尼亚 /07/2009sw1 (H1N1) 的实验动物存活率提高 25%。然而，接受抗 TNF α 的 ULD Ab 组的存活率仅比对照组高了 5%，而接受抗 CD4 的 ULD Ab 组的存活率仅比对照组高了 10%。

[0955] 因此，作为所进行的研究的结果显示出：尽管作为复合药剂组成部分的抗 TNF α 的 ULD Ab 和抗 CD4 的 ULD AB 的剂量比作为单独药剂的抗 TNF α 的 ULD Ab 和抗 CD4 的 ULD AB 的剂量低 2 倍，但是抗 TNF α 的 ULD Ab 和抗 CD4 的 ULD Ab 的联合使用（复合药剂）比起单独的组分具有更显著的抗病毒活性。

[0956] 实施例 8

[0957] 在研究中使用的药物组合物（片剂）包含：活性强化形式的极低剂量（ULD）的抗 γ 干扰素抗体（Ab IFN γ ）、抗 CD4 抗体（Ab CD4）、抗组胺抗体（Ab His），以各抗体的顺势疗法稀释液 C12、C30、C200 混合物（Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His）的水 - 醇溶液的形式浸渍至乳糖上。

[0958] 在当前进行的双盲安慰剂 - 对照的研究中，招募年龄在 18-60 岁、伴随有中毒、卡他征象的患有病毒性 URI 的男性和女性。该研究囊括了体温在 37.8°C 以上（只要在疾病发作时记录到该温度）、到开始治疗起疾病持续时间不超过 48 小时、没有严重并发症的患者。进行快速测试（Express test）以检测流感病毒抗原。将具有阳性测试结果的患者从研究中排除。在开始所有程序之前，患者签署参与该研究的知情同意书。向患者发放病历，在其中记录每天两次的体温、伴随治疗（concomitant therapy）等。患者在第一天以每天 8 片的剂量、在第 2-5 天以每天 3 片的剂量接受 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His 或安慰剂。如果需要的话，患者允许服用退热剂。不允许摄入抗病毒剂、免疫调节剂、抗组胺剂和抗生素。在治疗开始前和最后一次随访时，收集血样和尿样用于评价实验室参数，旨在监测所进行的治疗的安全性。整个治疗期是 5 天，跟进观察期持续 2 天。因此，各患者参与研究的持续时间是 7 天。

[0959] 将体温下降到 37.0°C 以下的时间视为治疗效力的标准；此外，比较了退热剂摄入量。

[0960] 截止到进行分析时，78 名患者完成了治疗（40 名患者接受 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His，38 名患者接受安慰剂）。图 1 表示体温下降至 37.0°C 以下的患者的比例。该图显示出，与安慰剂组相比，从治疗开始的第二天结束时给予 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His 在患者体温方面下降了 17.4%（ $p < 0.05$ ）。而且，该组中的退热剂摄入量显著低于抗 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His 组（到治疗第 2 天结束时，退热剂的摄入为 3.5 ± 0.25 ；安慰剂组为 3.9 ± 0.32 ， $P < 0.05$ ）。早在治疗的第 2 天早上，就可看到 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His 优于安慰剂组，并在整个治疗期间得以维持。

[0961] 将参与研究并在预定期限内完成治疗的所有 78 名患者的数据纳入安全性分析中；没有记录到患者退出（discharge）。在整个观察期间看到了良好的药物耐受性。没有记录到与 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His 给予相关的不良事件。在治疗开始时和结束时进行的血液测试均未显示出不同于与正常情况的任何病理学偏离。在研究的第 1 天和最后一天进行的尿液分析，在所有的患者中也未显示出病理学变化。

[0962] 当将上述数据与在 2005 年进行的、在流感和其它病毒性 URI 中给予 Ab IFN γ 的临床效力和安全性的双盲安慰剂对照的随机性研究（Influenza RI, RAMS, Saint-Petersburg, 2005）中获得的结果进行比较，显示出 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His 比起 Ab IFN γ 更加有效地降低了体温（图 1、表 10 和表 11）。

[0963] 表 10：在给予 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His/ 安慰剂的背景下，体温下降至 37.0°C 以下的患者的比例

		第一天 早晨	第一天 晚上	第二天 早晨	第二天 晚上	第三天 早晨	第三天 晚上	第四天 早晨
[0964]	抗 GIAb+抗 Cd4 Ab+抗HAb Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His, n=40	患者总数	40	40	40	40	40	40
		正常体温患者数	19	20	24	28	27	31
		具有正常体温的 患者的比例, %	47.5	50.0	60.0	70.0	67.5	77.5
	安慰剂 n=38	患者总数	38	38	38	38	38	38
		正常体温患者数	18	17	19	20	24	27
		具有正常体温的 患者的比例, %	47.4	44.7	50.0	52.6	63.2	71.1
	Ab IFN γ * n=30	患者总数	30	30	30	30	30	30
		正常体温患者数	0	3	14	12	19	25
		具有正常体温的 患者的比例, %	0	10.0	46.7	40.0	63.3	83.3
	安慰剂* n=30	患者总数	30	30	30	30	30	30
		正常体温患者数	0	0	10	7	15	28
		具有正常体温的 患者的比例, %	0	0	33.3	23.3	50.0	93.3

[0965] 表 10 :续

		第四天 晚上	第五天 早晨	第五天 晚上	第六天 早晨	第六天 晚上	第七天 早晨
[0966]	抗 GIAb+抗 Cd4 Ab+抗HAb Ab IFN γ +Ab CD4 +Ab His, n=40	患者总数	40	40	40	40	40
		正常体温患者数	33	36	38	40	40
		具有正常体温的 患者的比例, %	82.5	90.0	95.0	100.0	100.0
	安慰剂 n=38	患者总数	38	38	38	38	38
		正常体温患者数	24	29	30	37	38
		具有正常体温的 患者的比例, %	63.2	76.3	78.9	97.4	100.0
	Ab IFN γ * n=30	患者总数	30	30	30	30	30
		正常体温患者数	29	29	30	30	29
		具有正常体温的 患者的比例, %	96.7	96.7	100	100	96.7
	安慰剂* n=30	患者总数	30	30	30	30	30
		正常体温患者数	28	28	30	30	30
		具有正常体温的 患者的比例, %	93.3	93.3	100	100	100

[0967] * 根据在 2005 年进行的、在流行性感冒和其它病毒性 URI 中给予 Ab IFN γ

的临床效力和安全性的双盲安慰剂对照的随机性研究的结果 (Influenza RI, RAMS, Saint-Petersburg, 2005)。

[0968] 表 11 :各治疗组的患者的体温平均值, °C, M±SD

	第一天 早晨	第一天 晚上	第二天 早晨	第二天 晚上	第三天 早晨	第三天 晚上	第四天 早晨
Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His, n=40	37.5± 0.54	37.7± 0.56	37.2± 0.67	37.1± 0.53	36.8± 0.43	36.8± 0.49	36.7± 0.31
安慰剂 n=38	37.6± 0.71	37.6± 0.63	37.2± 0.48	37.1± 0.49	36.9± 0.41	36.9± 0.36	36.8± 0.49
Ab IFN γ n=30	38.1± 0.62	38.0± 0.58	37.4± 0.80	37.3± 0.61	37.1± 0.50	37.0± 0.47	36.8± 0.35
安慰剂 *n=30	38.0± 0.48	38.0± 0.50	37.4± 0.60	37.4± 0.47	37.0± 0.37	37.0± 0.42	36.8± 0.23

[0970] 表 11 :续

	第四天 晚上	第五天 早晨	第五天 晚上	第六天 早晨	第六天 晚上	第七天 早晨
Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His, n=40	36.6± 0.33	36.6± 0.25	36.6± 0.23	36.6± 0.22	36.6± 0.15	36.6± 0.18
安慰剂 n=38	36.7± 0.37	36.6± 0.32	36.6± 0.21	36.6± 0.28	36.5± 0.18	36.5± 0.18
Ab IFN γ n=30	36.6± 0.32	36.6± 0.21	36.5± 0.26	36.6± 0.21	36.6± 0.26	36.6± 0.26
安慰剂* n=30	36.6± 0.34	36.6± 0.28	36.6± 5.42	36.6± 0.21	36.5± 0.24	36.6± 0.18

[0972] * 根据在 2005 年进行的、在流行性感冒和其它病毒性 URI 中给予 Ab IFN γ 的临床效力和安全性的双盲安慰剂对照的随机性研究的结果 (Influenza RI, RAMS, Saint-Petersburg, 2005)。

[0973] 实施例 9

[0974] 在研究中使用的药物组合物 (片剂) 包含 :活性强化形式的极低剂量 (ULD) 的抗 γ 干扰素抗体 (Ab IFN γ)、抗 CD4 抗体 (Ab CD4)、抗组胺抗体 (Ab His), 以各抗体的顺势疗法稀释液 C12、C30、C200 混合物 (Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His) 的水 - 醇溶液的形式浸渍至乳糖上。

[0975] 在当前进行的 Ab IFN γ + Ab CD4 + Ab His 和 Tamiflu® (F. Hoffmann-La Roche Ltd, 瑞士, 奥塞米韦) 的开放标签比较性对照临床研究中, 招募年龄在 18-60 岁、伴随有中毒、卡他征象的患有流行性感冒的男性和女性。该研究囊括了体温在 37.8°C 以上 (只要在疾病发作时记录到该温度)、到开始治疗时疾病持续时间不超过 48 小时、没有严重并发症的患者。进行快速测试以检测流感病毒抗原。将具有阳性测试结果的患者纳入研究中。在

开始所有程序之前,患者签署参与该研究的知情同意书。向患者发放病历,在其中记录每天两次的体温、伴随治疗等。根据患者的信息活页,患者在第一天以每天8片的剂量、在第2-5天以每天3片的剂量接受Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His ;或者以75mg2TID的剂量接受Tamiflu。如果需要的话,允许患者服用退热剂。不允许摄入抗病毒剂、免疫调节剂、抗组胺剂和抗生素。在治疗开始前和最后一次随访时,收集血样和尿样用于评价实验室参数,旨在监测所进行的治疗的安全性。整个治疗期是5天,跟进观察期持续2天。因此,各患者参与研究的持续时间是7天。

[0976] 将体温下降到37.0℃以下的时间视为治疗效力的标准;此外,比较了退热剂摄入量。

[0977] 到进行分析时,17名患者完成了治疗(6名患者处于Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His 组中,11名患者处于奥塞米韦组中)。

[0978] 在治疗过程中,各组中体温下降至37.0℃以下的患者的比例没有显著差异。早在治疗的第四天,两组患者实际上已经恢复(见图2)。早在治疗的第二天,记录到了两组患者中的1/3体温正常化。平均退热剂摄入量也无显著差异,到治疗的第四天早晨,接受Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His 的组为 7.6 ± 0.8 ,接受奥塞米韦组为 7.4 ± 0.90 。

[0979] 将参与研究并在预定期限内结束治疗的所有17名患者的数据纳入安全性分析中;没有记录到患者退出。在整个观察期间看到了良好的药物耐受性。没有与记录到Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His 给予相关的不良事件。在治疗开始时和结束时进行的血液测试均未显示出不同于与正常情况的任何病理学偏离。在研究的第1天和最后一天进行的尿液分析,在所有的患者中也未显示出病理学变化。

[0980] 当将上述数据与在2005年进行的、在流感和其它病毒性URI中给予Ab IFN γ 的临床效力和安全性的双盲安慰剂对照的随机性研究(Influenza RI, RAMS, Saint-Petersburg, 2005)中获得的结果进行比较,显示出Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His 比起Ab IFN γ 更加有效地降低了体温(图2、表12和表13)。

[0981] 表12:在给予Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His/奥塞米韦的背景下,体温下降至37.0℃以下的患者的比例

[0982]

		第一天 早晨	第一天 晚上	第二天 早晨	第二天 晚上	第三天 早晨	第三天 晚上	第四天 早晨	第四天 晚上
Ab IFN γ +Ab CD4 +Ab His, n=6	患者总数	6	6	6	6	6	6	6	6
	正常体温患者数	0	0	2	3	4	4	6	5
	具有正常体温的 患者的比例, %	0	0	33.3	50.0	66.7	66.7	100.0	83.3
奥塞米韦 n=11	患者总数	11	11	11	11	11	11	11	10
	正常体温患者数	0	1	4	5	5	6	10	8
	具有正常体温的 患者的比例, %	0	9.1	36.4	45.5	45.5	54.5	90.9	80.0
Ab IFN γ * n=30	患者总数	30	30	30	30	30	30	30	30
	正常体温患者数	0	3	14	12	18	19	25	29
	具有正常体温的 患者的比例, %	0	10.0	46.7	40.0	60.0	63.3	83.3	96.7
安慰剂* n=30	患者总数	30	30	30	30	30	30	30	30
	正常体温患者数	0	0	10	7	16	15	28	28
	具有正常体温的 患者的比例, %	0	0	33.3	23.3	53.3	50.0	93.3	93.3

[0983] 表 12 :续

[0984]

		第五天 早晨	第五天 晚上	第六天 早晨	第六天 晚上	第七天 早晨	第七天 晚上	第八天 早晨
Ab IFN γ +Ab CD4 +Ab His, n=6	患者总数	6	6	5	5	4	4	N/A
	正常体温患者数	6	6	5	5	4	4	N/A
	具有正常体温的 患者的比例, %	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	N/A
奥塞米韦 n=11	患者总数	10	10	9	7	5	4	3
	正常体温患者数	9	9	9	7	5	4	3
	具有正常体温的 患者的比例, %	90.0	90.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Ab IFN γ * n=30	患者总数	30	30	30	30	30	30	30
	正常体温患者数	29	30	29	30	29	30	30
	具有正常体温的 患者的比例, %	96.7	100	96.7	100	96.7	100	100
安慰剂* n=30	患者总数	30	30	30	30	30	30	30
	正常体温患者数	28	30	30	30	30	30	30
	具有正常体温的 患者的比例, %	93.3	100	100	100	100	100	100

[0985] *根据在流行性感冒和其它病毒性 URI 中给予 Ab IFN γ 的临床效力和安全性的双盲安慰剂对照的随机性研究的结果 (Influenza RI, RAMS, Saint-Petersburg, 2005)。

[0986] 表 13 :各治疗组的患者的体温平均值, °C, M±SD

	第一天 早晨	第一天 晚上	第二天 早晨	第二天 晚上	第三天 早晨	第三天 晚上	第四天 早晨	第四天 晚上
Ab IFN γ +Ab CD4 +Ab His, n=6	38.5± 0.49	38.1± 0.62	37.2± 1.01	37.2± 0.67	36.5± 0.61	36.8± 0.47	36.5± 0.37	36.6± 0.46
奥塞米韦 n=11	38.1± 0.82	37.3± 0.71	37.3± 0.72	36.9± 0.53	36.9± 0.47	36.7± 0.46	36.8± 0.37	36.5± 0.38
Ab IFN γ * n=30	38.1± 0.62	38.0± 0.58	37.4± 0.80	37.3± 0.61	37.1± 0.50	37.0± 0.47	36.8± 0.35	36.6± 0.32
安慰剂* n=30	38.0± 0.48	38.0± 0.50	37.4± 0.60	37.4± 0.47	37.0± 0.37	37.0± 0.42	36.8± 0.23	36.6± 0.34

[0988] 表 13 :续

	第五天 早晨	第五天 晚上	第六天 早晨	第六天 晚上	第七天 早晨	第七天 晚上	第八天 早晨
Ab IFN γ +Ab CD4 +Ab His, n=6	36.5± 0.26	36.6± 0.28	36.4± 0.35	36.5± 0.20	36.4± 0.26	36.5± 0.22	ND
奥塞米韦 n=11	36.7± 0.25	36.5± 0.21	36.6± 0.21	36.3± 0.19	36.5± 0.10	36.6± 0.12	36.5± 0.14
Ab IFN γ * n=30	36.6± 0.21	36.5± 0.26	36.6± 0.21	36.6± 0.26	36.6± 0.26	36.5± 0.27	36.5± 0.23
安慰剂 *n=30	36.6± 0.28	36.6± 5.42	36.6± 0.21	36.5± 0.24	36.6± 0.18	36.5± 0.19	36.4± 0.21

[0990] *根据在流行性感冒和其它病毒性 URI 中给予 Ab IFN γ 的临床效力和安全性的双盲安慰剂对照的随机性研究的结果 (Influenza RI, RAMS, Saint-Petersburg, 2005)。

[0991] 实施例 10

[0992] 在研究中使用的药物组合物 (片剂) 包含 :活性强化形式的极低剂量 (ULD) 的抗 γ 干扰素抗体 (Ab IFN γ)、抗 CD4 抗体 (Ab CD4)、抗组胺抗体 (Ab His), 以各抗体的顺势疗法稀释液 C12、C30、C200 混合物 (Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His) 的水 - 醇溶液的形式浸渍至乳糖上。

[0993] 在当前的 Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His 在病毒性 URI 中的效力和安全性的双盲安慰剂 - 对照研究 (实施例 8) 及当前的 Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His 在流行性感病冒中的效力和安全性开放标签比较性研究 (实施例 9) 中, 另外对基于急性感染过程背景发展出的并发症的数目进行了评价, 所述并发症包括细菌性并发症 (细菌性肺炎、气管炎、耳炎、肾小球性肾炎等)。

[0994] 如果机体防御系统工作正常, 感染过程可受到遏制或限制, 因此, 不会导致明显的临床症状的发展, 即, 适当的防御反应使得传染原快速失活、身体受损功能恢复并且复原。在对传染原高度敏感并缺乏适当的特异性和非特异性防御机制 (免疫低下患者) 的受试者

中可见到不同的情况。在此类情况下,越来越多的复制后的传染原及其与上皮细胞、免疫细胞相互作用的产物以及受损细胞进入血液中,引起了严重病程的发展、并发症的发展和潜在的预后不良。

[0995] 与安慰剂相比,将 Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His 用于流行性感冒和病毒性 URI 中可在相当程度上降低细菌性并发症的频率(表 14),并因此减少抗菌治疗。看起来该药物在恢复阶段抑制了继发性免疫缺陷的发展,发挥免疫调节作用并增强机体的自然防御。Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His 降低细菌性并发症发展频率的能力强于 Ab IFN γ 。

[0996] 表 14 :细菌性并发症的频率

	药物	患者数	细菌性并发症			
			耳炎 n/%	气管炎 n/%	肺炎 n/%	总数 n/%
[0997]	Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His (病毒性 URI)	40	0/0	1/2.5	0/0	1/2.5
	安慰剂(病毒性 URI)	38	3/7.9	7/18.4	0/0	10/26.3
	Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His (流行性感冒)	6	0/0	0/0	0/0	0/0
	奥塞米韦(流行性感冒)	11	0/0	2/18.2	1/9.1	3/27.2
	Ab IFN γ (流行性感冒和 病毒性 URI) *	30	1/3.3	2/6.7	0/0	3/10.0
	安慰剂(流行性感冒和病 毒性 URI) *	30	4/13.3	5/16.7	0/0	9/30

[0998] *根据在流行性感冒和其它病毒性 URI 中给予 Ab IFN γ 的临床效力和安全性的双盲安慰剂对照的随机性研究的结果(Influenza RI, RAMS, Saint-Petersburg, 2005)。

[0999] 实施例 11

[1000] 使用如下片剂以研究药物组合物用于治疗如下患者的活性:对于第一组患者,使用浸渍了药物组合物的 300mg 片剂,所述药物组合物包含通过初始基质溶液极度稀释 100^{12} 、 100^{30} 、 100^{50} 倍得到的、极低剂量(ULD)的、经亲和纯化的活性强化形式的抗人 γ 干扰素多克隆兔抗体(抗 IFN γ)和抗 CD4 多克隆兔抗体(抗 CD4)的水-醇溶液(相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30、C50)(6mg/片);对于第二组患者,使用浸渍了药物组合物的 300mg 片剂,所述药物组合物包含通过初始基质溶液极度稀释 100^{12} 、 100^{30} 、 100^{50} 倍得到的、极低剂量(ULD)的、经亲和纯化的活性强化形式的抗人 γ 干扰素多克隆兔抗体(抗 IFN γ)、抗 CD4 多克隆兔抗体(抗 CD4)和抗组胺多克隆兔抗体(抗 His)的水-醇溶液(相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30、C50)(6mg/片);对于第三组患者,使用浸渍了药物组合物的 300mg 片剂,所述药物组合物包含通过初始基质溶液极度稀释 100^{12} 、 100^{30} 、 100^{50} 倍得到的、极低剂量(ULD)的、经亲和纯化的活性强化形式的抗人 γ 干扰素(抗 IFN γ)多克隆兔抗体的水-醇溶液(相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30、C50)(3mg/片)。

[1001] 在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的患者参与的开放标签比较性临床试验的过程中,于当地艾滋病和传染性疾病预防和抗击中心(Local Centre for Prevention and Fight Against AIDS and Infectious Diseases)中对药物组合物 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 和 ULD 抗

IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 的抗逆转录病毒活性进行了评价。该研究囊括了 97 名年龄在 18-48 岁的患者 (65 名男性和 32 名女性), 这些患者在血浆中具有 ≥ 150 拷贝 /ml 的 HIV-1RNA 病毒载量, 且 CD4 淋巴细胞计数 ≥ 250 细胞 / μ l (或 $\geq 0.25 \times 10^9$ /L)。97 名研究参与者中的 34 人为首次接受治疗的患者。97 名患者中的 63 人已接受一年或两年的抗逆转录病毒治疗 (ART)。将患有肝硬化、病毒性肝炎 C、恶化期中的严重伴发病、孕妇、以及经静脉服用麻醉品的患者从研究中排除。所述试验在秋冬时期进行, 在该时期时, 流行性感冒和急性呼吸道病毒性感染常出现季节性增多。

[1002] 在对应于 ARVI 预防的方案中, 将 75 名研究参与者随机分入给予研究药物组合物 (第一组和第二组) 或参比药物组合物 (第三组) 的三个组中——给予 6 周、每天一次、每次一片:

[1003] • 第一组患者 (n = 25) 给予 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 (1A 亚组: 首次接受治疗的患者, n = 12) 或给予 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ART (1B 亚组, n = 13):

[1004] • 第二组患者 (n = 23) 给予 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His (2A 亚组: 首次接受治疗的患者, n = 11) 或给予 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His+ART (2B 亚组, n = 12):

[1005] • 第三组患者 (n = 27) 给予 ULD 抗 IFN γ (3A 亚组: 首次接受治疗的患者, n = 11) 或给予 ULD 抗 IFN γ +ART (3B 亚组, n = 16)。

[1006] 对照组 (第四组, n = 22) 包括根据之前的处方持续接受单独的 ART 的患者 (ART 组)。

[1007] 在基线时和在治疗 6 个星期后, 对所有患者中的病毒载量、CD4/CD8 淋巴细胞计数、CD4/CD8 免疫调节指数进行分析。使用 COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR 试剂盒 (用于自动 PCR- 分析仪 COBAS AMPLICOR 的 1.5 版本, Roche, 瑞士), 以检测血浆中的 HIV-1RNA 拷贝。在流式细胞荧光计 FACSCount (Becton Dickinson, 美国) 上, 使用含有 FITC PE 荧光染料标记的抗 CD3 抗体、抗 CD4 抗体、抗 CD8 抗体的 FACSCount Reagent 试剂盒对外周血循环淋巴细胞进行表型分型。

[1008] 在表 15 中将病毒载量 (HCV RNA 的拷贝数) 的数据表示为中值 (Me) 和第一与第三四分点之间的范围 [Q1-Q3]。研究结果表明, 用 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 治疗 6 个星期降低了 58% 的首次接受治疗的患者 (1A 亚组的 12 人中的 7 人) 中的 RNA HIV-1 拷贝数, 平均病毒载量下降 16.9%。复合的 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 和 ART 显示出了相当的效力, 在 62% 的患者 (1B 亚组的 13 人中的 8 人) 中 HIV-1RNA 拷贝数下降, 平均病毒载量比基线下降 18.2%。在接受了 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 的患者中得到了相似的结果: 在 55% 的 HIV 感染后的首次接受治疗的患者 (2A 亚组的 11 人中的 6 人) 和 67% 的接受复合的 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 和 ART 的患者 (2B 亚组的 12 人中的 8 人) 中记录到了抗病毒活性, 平均病毒载量分别下降 17.3% 和 18.9%。相比于对照组中的治疗结果, 在前两组中观察到的抗逆转录病毒活性较高。ULD 抗 IFN γ 单一治疗 6 周使 36% 的首次接受治疗的患者 (3A 亚组的 11 人中的 4 人) 中的 HIV-1RNA 拷贝数下降。平均病毒载量下降 9.5%。复合的 ULD 抗 IFN γ 和 ART 改善了治疗效力: 在 50% 的患者 (3B 亚组的 16 人中的 8 人) 中记录到了病毒载量下降, 平均病毒载量下降 14.2%。在仅服用 ART 的患者中 (第四组), 在 32% 的患者 (22 名患者中的 7 名) 检测到了病毒载量下降, 并且平均病毒载量下降 13.3%。

[1009] 对研究期间的循环淋巴细胞亚群的评价 (表 16) 显示出, 与对照组相比, 在首次

接受治疗的患者中,在 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 和 ULD 抗 IFN γ 单一治疗 (1A 亚组、2A 亚组和 3A 亚组) 或联用 ART (1B 亚组、2B 亚组和 3B 亚组) 中,在治疗 6 周后 CD4 淋巴细胞数更加显著地增高。在 6 周治疗 (与 ART 联用或不联用) 后,所有研究组中的 CD8 淋巴细胞数量均保持不变。在治疗过程中的 CD4⁺ 淋巴细胞计数的积极动态引起 CD4/CD8 免疫调节指数增高,在接受 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His (与 ART 联用或不联用,即,第一组和第二组) 以及 ULD 抗 IFN γ + ART (3B 亚组) 亚组的患者中最显著。

[1010] 在研究期间,没有记录到药物相关的不良反应事件,这是其良好耐受性的证据。在血分析和尿分析中无病理学变化 (包括肾功能不全和肝功能不全的标记) 确证了治疗的安全性。

[1011] 因此,本研究证明了 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 和 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 药物组合物的抗逆转录病毒活性,可能通过在 CD4 受体功能活性方面的变化介导;所述抗逆转录病毒活性阻止了 HIV 进入细胞中,并且由于活化了抗病毒蛋白的 mRNA 转录,还抑制了 HIV 在细胞内的复制。这显示出,与以同等剂量接受 ULD 抗 IFN γ 治疗 6 周或根据之前的处方持续接受单独的 ART 的患者相比,在以每天 1 片的剂量接受 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 和 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 的 6 周过程结束时,病毒载量更加显著地下降。与 ART 复合的 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 或 ULD 抗 IFN γ 药剂略微增强了 ART 的抗病毒活性,表现为在较大比例患者中于治疗 6 周后平均病毒载量降低。

[1012] 已经证明了在 HIV 感染后的患者 (由于 CD4 细胞数量减少) 中,ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 和 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 对 CD4/CD8 淋巴细胞比例的影响,当与 ART 联用时最显著。考虑到服用 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 和 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 的患者中同时发生病毒载量下降,可假定 CD4 细胞数的增高与以健康 (未感染) 细胞为代价的种群补充 (population recruitment) 相关。将 ART 与 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 或 ULD 抗 IFN γ 联用比单独使用 ART 能够更加有效地恢复 CD4/CD8 免疫调节指数。

[1013] 所观察到的包含 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 和 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4+ 抗 His 在内的药物组合物的抗逆转录病毒活性,使得能够将其用于治疗 and 预防首次接受治疗的 HIV⁺ 感染患者和接受 ART 的患者中的 HIV 感染。

[1014] 表 15:各疗法的病毒载量动态

[1015]

病毒载量，拷贝/ml		病毒载量的平均下降，%
ULD 抗 IFN γ +抗 CD4（Me [Q1-Q3]）		
基线	5769 [368-62584]	16.9
治疗 6 周后	4575 [337-58526]	
ART 和 ULD 抗 IFN γ +抗 CD4（Me [Q1-Q3]）		
基线	5238 [385-59695]	18.2
治疗 6 周后	4408 [320-50197]	
ULD 抗 IFN γ +抗 CD4+抗 H（Me [Q1-Q3]）		
基线	5638 [385-61742]	17.3
治疗 6 周后	4754 [278-57426]	
ART 和 ULD 抗 IFN γ +抗 CD4+抗 H（Me [Q1-Q3]）		
基线	5189 [350-59798]	18.9
治疗 6 周后	46108 [269-47987]	
ULD 抗 IFN γ （Me [Q1-Q3]）		
基线	5813 [150-33356]	9.5
治疗 6 周后	5786 [150-38359]	
ART 和 ULD 抗 IFN γ （Me [Q1-Q3]）		
基线	4680 [274-9838]	14.2
治疗 6 周后	4652 [272-8874]	
ART（Me [Q1-Q3]）		
基线	5547 [385-58996]	13.3
治疗 6 周后	5308 [338-57709]	

[1016] 表 16 :研究组患者中的循环淋巴细胞亚群水平

[1017]

观察期	CD4. cl/mcl (M±SE)	CD4/CD8 (M±SE)
ULD 抗 IFN γ +抗 CD4 (n=12)		
基线	516±33	0.46±0.09
治疗 6 周后	712±24	0.58±0.07*
ART 和 ULD 抗 IFN γ +抗 CD4 (n=13)		
基线	499±41	0.50±0.08
治疗 6 周后	728±29	0.60±0.06*
ULD 抗 IFN γ +抗 CD4+抗 H (n=11)		
基线	509±45	0.49±0.06
治疗 6 周后	706±27	0.58±0.08*
ART 和 ULD 抗 IFN γ +抗 CD4+抗 H (n=12)		
基线	521±37	0.48±0.09
治疗 6 周后	734±22	0.62±0.10*
ULD 抗 IFN γ (n=11)		
基线	513±98	0.38±0.19
治疗 6 周后	563±26	0.44±0.12
ART 和 ULD 抗 IFN γ (n=16)		
初始	491±49	0.55±0.06
治疗 6 周后	623±45	0.67±0.05*
ART (n=22)		
初始	510±29	0.44±0.06
治疗 6 周后	595±35	0.50±0.12

[1018] * 与基线相比差异显著, $p < 0.05$

[1019] 实施例 12

[1020] 使用如下片剂以研究药物组合物用于治疗如下患者的活性:对于第一组患者,使用浸渍了药物组合物的 300mg 片剂,所述药物组合物包含的由通过将初始基质溶液极度稀释 100^{12} 、 100^{30} 、 100^{50} 倍得到的、极低剂量 (ULD) 的、经亲和纯化的活性强化形式的抗人 γ 干扰素多克隆兔抗体 (抗 IFN γ) 和抗 CD4 多克隆兔抗体 (抗 CD4) 的水-醇溶液 (相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30、C50) (6mg/片);对于第二组患者,使用浸渍了药物组合物的 300mg 片剂,所述药物组合物包含通过将初始基质溶液极度稀释 100^{12} 、 100^{30} 、 100^{50} 倍得到的、极低剂量 (ULD) 的、经亲和纯化的活性强化形式的抗人 γ 干扰素多克隆兔抗体 (抗 IFN γ)、抗 CD4 多克隆兔抗体 (抗 CD4) 和抗组胺多克隆兔抗体 (抗 His) 的水-醇溶液 (相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30、C50) (6mg/片);对于第三组患者,使用浸渍了药物组合物的 300mg 片剂,所述药物组合物包含通过将初始基质溶液极度稀释 100^{12} 、 100^{30} 、 100^{50} 倍

得到的、极低剂量 (ULD) 的、经亲和纯化的活性强化形式的抗人 γ 干扰素 (抗 IFN γ) 多克隆兔抗体的水 - 醇溶液 (相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30、C50) (3mg/片)。

[1021] 在比较性平行组研究的过程中,对包含 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 + 抗 His 和 ULD 抗 IFN γ 的三种药物组合物在治疗慢性病毒性肝炎 C 方面的效力进行评价。招募了年龄在 27-52 岁之间的 18 名患者 (14 名男性和 4 名女性)。通过血清标记物 (抗 HVC 和 HCV RNA) 证实了肝炎 C 诊断。研究中所囊括的全部患者都具有第二基因型或第三基因型 HCV、具有低疾病活性的慢性肝炎 C 的轻微缓慢进展过程 (血清转氨酶 < 3 倍正常值或 $< 100\text{U/I}$); 所有患者之前均未接受专门的抗病毒治疗。将如下患者从研究中排除: 在 HIV、RW、抗 HCA、HBsAg 或 HBcorAg Ab 的血清学分析中具有阳性性结果的患者; 患有肝硬化、处于恶化阶段的严重伴发病、地中海贫血症或其它血红蛋白病、酒精和 / 或药剂 / 药物依赖的患者; 器官移植后不间断服用免疫抑制药剂的患者; 以及孕妇和哺乳期妇女。根据如下方案向三个研究组的患者给予药物组合物: 24 周, 每天三次、每次一片: 第一组患者 ($n = 5$) —— ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4; 第二组患者 ($n = 4$) —— ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 + 抗 His; 第三组患者 ($n = 4$) —— ULD 抗 IFN γ 。对照组由五名未接受专门治疗的、具有持续的病毒血症和稳定正常的转氨酶水平 ($< 20\text{U/I}$) 的患者构成。在研究过程中, 进行定期检查、病毒载量控制和实验室打分 (laboratory rate), 记录伴随治疗以及不期望的不良事件。通过 HCV RNA 病毒载量和丙氨酸 - 转氨酶 (ALT) 活性在第 24 周时评价治疗效力。

[1022] 病毒载量的数据 (HCV RNA 的拷贝数) 在表中表示为中值 (Me) 和第一与第三四分点之间的范围 [Q1-Q3], 证明了到 24 周治疗结束时第 1 组 - 第 3 组的患者中的积极治疗效果。ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 药物组合物的摄入使得第一组的五人中的两人的 HCV RNA 拷贝数降低, 且病毒载量平均下降 75%。在给予 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 + 抗 His 药物组合物的患者中获得了相似的结果: 在所有患者 (第二组四名受试者中的四人) 中记录到了其抗病毒活性, 病毒载量平均下降 70%。此外, 治疗结束时在两名患者 (第一组中的一人和第二组中的一人) 中记录到了病毒的完全清除。单组分 ULD 抗 IFN γ 的抗病毒活性稍低, 且在第三组四名患者中的三人中记录到 HCV RNA 拷贝数降低, 病毒载量平均下降 55%。在对照组中, 没有显示除病毒载量的积极变化。

[1023] 至 24 周治疗结束时, 所研究药物组合物的抗病毒活性伴随有第 1 组 - 第 3 组患者中记录到的 ALT 水平的积极变化。在 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 组的两名患者、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 + 抗 His 组中的一名患者以及 ULD 抗 IFN γ 组的一名患者中发现 ALT 水平正常化。由于在 24 周研究期结束时病毒载量增高, 在对照组的一名患者中 ALT 水平超过正常上限 ($> 20\text{U/I}$)。

[1024] 在研究期间, 没有记录到药物相关的不良反应事件, 这是其良好耐受性的证据。在血分析和尿分析中无病理学变化 (包括肾功能不全和肝功能不全的标记) 确证了治疗的安全性。

[1025] 因此, 对于包含 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 + 抗 His 和 ULD 抗 IFN γ 的药物组合物对慢性肝炎 C 患者的效力和安全性进行了研究。记录到抗病毒作用最强的是 ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 + 抗 His, 这通过两名患者中至 24 周治疗结束时的病毒清除和病毒载量的积极动态得以证实。ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4、ULD 抗 IFN γ + 抗 CD4 + 抗 His 和 ULD 抗 IFN γ 的抗病毒效力伴随有慢性肝炎 C 活性的下降, 这通过在 24 周治疗过

程结束时的一些患者 ALT 水平降低甚至正常化得以证实。

[1026] 表 17 :研究组中的病毒载量动态

[1027]	HCV RNA, 拷贝/ml		病毒载量的平均下降, %
	ULD 抗 IFN γ +抗 CD4 (Me [Q1-Q3])		
	基线	66200 [450-181400]	75
	治疗 24 周	12500 [50-30560]	
	ULD 抗 IFN γ +抗 CD4+抗 His (Me [Q1-Q3])		
	基线	58900 [600-124500]	70
	治疗 24 周	15600 [50-45700]	
	ULD 抗 IFN γ (Me [Q1-Q3])		
	基线	84700 [350-172800]	55
	治疗 24 周	22400 [150-58500]	
	对照组 (Me [Q1-Q3])		
	基线	79500 [300-155600]	—
治疗 24 周	87900 [450-164300]		

[0001]

SEQUENCE LISTING

<110> Epshtein, Oleg Ilich

<120> 复合药物组合物以及对传染性疾病进行治疗和预防的方法

<130> 841-040-PCT

<140> PCT/IB2011/002470

<141> 2011-07-15

<150> RU2010133041

<151> 2010-08-06

<150> RU2010133043

<151> 2010-08-06

<150> RU2010133047

<151> 2010-08-06

<150> RU2010133050

<151> 2010-08-06

<150> RU2010133051

<151> 2010-08-06

<150> RU2010133052

<151> 2010-08-06

<150> RU2010133053

<151> 2010-08-06

<150> RU2011127226

<151> 2011-07-04

<160> 47

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 458

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> 1..458

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 1

Met	Asn	Arg	Gly	Val	Pro	Phe	Arg	His	Leu	Leu	Leu	Val	Leu	Gln	Leu
1				5					10					15	
Ala	Leu	Leu	Pro	Ala	Ala	Thr	Gln	Gly	Lys	Lys	Val	Val	Leu	Gly	Lys
			20					25					30		
Lys	Gly	Asp	Thr	Val	Glu	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gln	Lys	Lys	Ser
		35					40					45			
Ile	Gln	Phe	His	Trp	Lys	Asn	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys	Ile	Leu	Gly	Asn
	50					55					60				

[0002]

Gln	Gly	Ser	Phe	Leu	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Lys	Leu	Asn	Asp	Arg	Ala	65	70	75	80
Asp	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Trp	Asp	Gln	Gly	Asn	Phe	Pro	Leu	Ile	Ile	85	90	95	
Lys	Asn	Leu	Lys	Ile	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Tyr	Ile	Cys	Glu	Val	Glu	100	105	110	
Asp	Gln	Lys	Glu	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Val	Phe	Gly	Leu	Thr	Ala	Asn	115	120	125	
Ser	Asp	Thr	His	Leu	Leu	Gln	Gly	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Leu	Glu	130	135	140	
Ser	Pro	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Ser	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Pro	Arg	Gly	145	150	155	160
Lys	Asn	Ile	Gln	Gly	Gly	Lys	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Gln	Leu	Glu	Leu	165	170	175	
Gln	Asp	Ser	Gly	Thr	Trp	Thr	Cys	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Gln	Lys	Lys	180	185	190	
Val	Glu	Phe	Lys	Ile	Asp	Ile	Val	Val	Leu	Ala	Phe	Gln	Lys	Ala	Ser	195	200	205	
Ser	Ile	Val	Tyr	Lys	Lys	Glu	Gly	Glu	Gln	Val	Glu	Phe	Ser	Phe	Pro	210	215	220	
Leu	Ala	Phe	Thr	Val	Glu	Lys	Leu	Thr	Gly	Ser	Gly	Glu	Leu	Trp	Trp	225	230	235	240
Gln	Ala	Glu	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Lys	Ser	Trp	Ile	Thr	Phe	Asp	Leu	245	250	255	
Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Ser	Val	Lys	Arg	Val	Thr	Gln	Asp	Pro	Lys	Leu	260	265	270	
Gln	Met	Gly	Lys	Lys	Leu	Pro	Leu	His	Leu	Thr	Leu	Pro	Gln	Ala	Leu	275	280	285	
Pro	Gln	Tyr	Ala	Gly	Ser	Gly	Asn	Leu	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Ala	Lys	290	295	300	
Thr	Gly	Lys	Leu	His	Gln	Glu	Val	Asn	Leu	Val	Val	Met	Arg	Ala	Thr	305	310	315	320
Gln	Leu	Gln	Lys	Asn	Leu	Thr	Cys	Glu	Val	Trp	Gly	Pro	Thr	Ser	Pro	325	330	335	
Lys	Leu	Met	Leu	Ser	Leu	Lys	Leu	Glu	Asn	Lys	Glu	Ala	Lys	Val	Ser	340	345	350	
Lys	Arg	Glu	Lys	Ala	Val	Trp	Val	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Gly	Met	Trp	355	360	365	
Gln	Cys	Leu	Leu	Ser	Asp	Ser	Gly	Gln	Val	Leu	Leu	Glu	Ser	Asn	Ile	370	375	380	
Lys	Val	Leu	Pro	Thr	Trp	Ser	Thr	Pro	Val	Gln	Pro	Met	Ala	Leu	Ile	385	390	395	400
Val	Leu	Gly	Gly	Val	Ala	Gly	Leu	Leu	Leu	Phe	Ile	Gly	Leu	Gly	Ile	405	410	415	
Phe	Phe	Cys	Val	Arg	Cys	Arg	His	Arg	Arg	Arg	Gln	Ala	Glu	Arg	Met	420	425	430	
Ser	Gln	Ile	Lys	Arg	Leu	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys	Thr	Cys	Gln	Cys	Pro	435	440	445	
His	Arg	Phe	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ile							450	455		

[0003]

<210> 2
 <211> 434
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..434
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 2

```

Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr
1      5      10      15
Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser
20      25      30
Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly
35      40      45
Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp
50      55      60
Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser
65      70      75      80
Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu
85      90      95
Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly
100     105     110
Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser
115     120     125
Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr
130     135     140
Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys
145     150     155     160
Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val
165     170     175
Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly
180     185     190
Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu
195     200     205
Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser
210     215     220
Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys
225     230     235     240
Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu
245     250     255
His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn
260     265     270
Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val
275     280     285
Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys
290     295     300

```

[0004]

```

Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu
305                      310                      315                      320
Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val
                      325                      330                      335
Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly
                      340                      345                      350
Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr
                      355                      360                      365
Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu
                      370                      375                      380
Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His
385                      390                      395                      400
Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser
                      405                      410                      415
Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser
                      420                      425                      430
Pro Ile

```

```

<210> 3
<211> 47
<212> PRT
<213> 智人

```

```

<220>
<221> 来源
<222> 1..47
<223> /mol_type="蛋白"
      /生物="智人"

```

```

<400> 3

```

```

Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg
1      5      10      15
Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys
      20      25      30
Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile
      35      40      45

```

```

<210> 4
<211> 36
<212> PRT
<213> 智人

```

```

<220>
<221> 来源
<222> 1..36
<223> /mol_type="蛋白"

```

[0005]

/生物="智人"

<400> 4

```

Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr
1          5          10          15
Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser
          20          25          30
Asn Gln Ile Lys
          35

```

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> 1..15

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 5

```

Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln
1          5          10          15

```

<210> 6

<211> 25

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> 1..25

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 6

```

Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp
1          5          10          15
Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu
          20          25

```

<210> 7

[0006]

<211> 166
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..166
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 7

```

Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu
1          5          10          15
Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu
20        25        30
Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn
35        40        45
Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp
50        55        60
Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe
65        70        75        80
Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile
85        90        95
Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg
100       105       110
Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val
115       120       125
Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser
130       135       140
Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg
145       150       155       160
Gly Arg Arg Ala Ser Gln
165

```

<210> 8
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..166
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 8

```

Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu
1          5          10          15

```

[0007]

```

Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu
      20                25                30
Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn
      35                40                45
Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp
      50                55                60
Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe
      65                70                75                80
Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile
      85                90                95
Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg
      100               105               110
Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val
      115               120               125
Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser
      130               135               140
Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln
      145               150               155               160
Gly Arg Arg Ala Ser Gln
      165

```

<210> 9

<211> 49

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> 1..49

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 9

```

Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu Gly Ser Leu Gly Cys Tyr
1      5      10      15
Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe
      20      25      30
Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly
      35      40      45
Ile

```

<210> 10

<211> 143

<212> PRT

<213> 智人

[0008]

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..143
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 10

```

Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn
1          5          10          15
Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile
          20          25          30
Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln
          35          40          45
Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln
          50          55          60
Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys
65          70          75          80
Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr
          85          90          95
Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
          100          105          110
Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys
          115          120          125
Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser Gln
          130          135          140

```

<210> 11
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..143
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 11

```

Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn
1          5          10          15
Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile
          20          25          30
Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln
          35          40          45
Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln
          50          55          60
Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys
65          70          75          80

```

[0009]

```

Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr
      85                      90                      95
Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
      100                      105                      110
Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys
      115                      120                      125
Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln Gly Arg Arg Ala Ser Gln
      130                      135                      140

```

<210> 12
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..55
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 12

```

Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys
1      5      10      15
Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met
      20      25      30
Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu
      35      40      45
Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val
50      55

```

<210> 13
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..46
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 13

```

Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe
1      5      10      15
Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys
      20      25      30

```

[0010]

Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro
 35 40 45

<210> 14
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..39
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 14

Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser
 1 5 10 15
 Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val
 20 25 30
 Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg
 35

<210> 15
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..25
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 15

Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln
 1 5 10 15
 Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala
 20 25

<210> 16
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 智人

[0011]

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..41
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 16

Ser	Tyr	Ile	Leu	Ala	Phe	Gln	Leu	Cys	Ile	Val	Leu	Gly	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Cys	Tyr	Cys	Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu	Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys
			20					25					30		
Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val							
		35					40								

<210> 17
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..21
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 17

Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe	Asn	Ser	Asn	Lys
1				5					10					15	
Lys	Lys	Arg	Asp	Asp											
			20												

<110> Epshtein, Oleg Ilich

<210> 18
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..144
 <223> /mol_type="蛋白"
 /注意="重组人IFN γ"
 /生物="人工序列"

<400> 18

[0012]

```

Met Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe
1      5      10      15
Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly
20     25     30
Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser
35     40     45
Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp
50     55     60
Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val
65     70     75     80
Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu
85     90     95
Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His
100    105    110
Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly
115    120    125
Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln Gly Arg Arg Ala Ser Gln
130    135    140

```

<210> 19

<211> 144

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<222> 1..144

<223> /mol_type="蛋白"
/注意="重组人IFN γ"
/生物="人工序列"

<400> 19

```

Met Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe
1      5      10      15
Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly
20     25     30
Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser
35     40     45
Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp
50     55     60
Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val
65     70     75     80
Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu
85     90     95
Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His
100    105    110
Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly
115    120    125
Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser Gln

```

[0013]

130

135

140

<210> 20
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..189
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 20

Met	Ala	Leu	Thr	Phe	Tyr	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Val	Val	Leu	Ser	Tyr
1				5					10					15	
Lys	Ser	Phe	Ser	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu
			20					25					30		
Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser
		35					40					45			
Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Glu	Phe	Pro	Gln	Glu
	50					55					60				
Glu	Phe	Asp	Asp	Lys	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu
65					70					75				80	
His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser
				85					90					95	
Ser	Ala	Ala	Leu	Asp	Glu	Thr	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Ile	Glu	Leu
			100						105				110		
Asp	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu	Ser	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Val	Gly
		115					120					125			
Val	Ile	Glu	Ser	Pro	Leu	Met	Tyr	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg
	130					135						140			
Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser
145					150					155				160	
Ser	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser
				165					170					175	
Leu	Ser	Ile	Asn	Leu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Ser	Lys	Glu			
			180					185							

<210> 21
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..188

[0014]

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 21

```

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1          5          10          15
Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20          25          30
Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser
35          40          45
Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50          55          60
Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65          70          75          80
Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
85          90          95
Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100         105         110
Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
115         120         125
Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
130         135         140
Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145         150         155         160
Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165         170         175
Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180         185

```

<210> 22

<211> 189

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> 1..189

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 22

```

Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser Tyr
1          5          10          15
Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20          25          30
Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser
35          40          45
Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu

```

[0015]

```

      50              55              60
Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu
65              70              75              80
His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser
      85              90              95
Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu
      100             105             110
Tyr Gln Gln Leu Asn Asn Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly
      115             120             125
Met Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg
      130             135             140
Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser
145             150             155             160
Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser
      165             170             175
Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Ile Leu Arg Arg Lys Asp
      180             185

```

<210> 23
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..189
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 23

```

Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser Tyr
1      5      10      15
Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
      20      25      30
Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser
      35      40      45
His Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu
      50      55      60
Glu Phe Asp Gly His Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu
65      70      75      80
His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser
      85      90      95
Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu
      100     105     110
Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly
      115     120     125
Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg
      130     135     140
Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser
145     150     155     160

```

[0016]

Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser
 165 170 175
 Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp
 180 185

<210> 24
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..189
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 24

Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser Tyr
 1 5 10 15
 Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
 20 25 30
 Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser
 35 40 45
 Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
 50 55 60
 Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu
 65 70 75 80
 His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser
 85 90 95
 Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu
 100 105 110
 Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly
 115 120 125
 Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys
 130 135 140
 Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser
 145 150 155 160
 Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ile Phe Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 180 185

<210> 25
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> 智人

[0017]

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..189
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 25

```

Met Ala Ser Pro Phe Ala Leu Leu Met Val Leu Val Val Leu Ser Cys
1          5          10          15
Lys Ser Ser Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu
          20          25          30
Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser
          35          40          45
Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
          50          55          60
Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu
65          70          75          80
His Glu Leu Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser
          85          90          95
Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu
          100          105          110
Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg
          115          120          125
Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys
          130          135          140
Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser
145          150          155          160
Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser
          165          170          175
Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
          180          185
  
```

<210> 26
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..189
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 26

```

Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser Tyr
1          5          10          15
Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
          20          25          30
  
```

[0018]

```

Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Gly Gln Met Gly Arg Ile Ser
      35          40          45
Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu
      50          55          60
Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu
65      70          75          80
His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser
      85          90          95
Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu
      100         105         110
Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly
      115         120         125
Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg
      130         135         140
Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Ile Glu Arg Lys Tyr Ser
145      150         155         160
Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser
      165         170         175
Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp
      180         185

```

<210> 27

<211> 189

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> 1..189

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 27

```

Met Ala Leu Pro Phe Val Leu Leu Met Ala Leu Val Val Leu Asn Cys
1      5          10          15
Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
      20          25          30
Ser Asn Arg Arg Thr Leu Met Ile Met Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser
      35          40          45
Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
      50          55          60
Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu
65      70          75          80
His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser
      85          90          95
Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu
      100         105         110
Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Met Met Gln Glu Val Gly
      115         120         125

```

[0019]

```

Val Glu Asp Thr Pro Leu Met Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg
   130                      135                      140
Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser
145                      150                      155                      160
Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser
   165                      170                      175
Leu Ser Ala Asn Leu Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
   180                      185

```

<210> 28
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..189
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 28

```

Met Ala Arg Ser Phe Ser Leu Leu Met Val Val Leu Val Leu Ser Tyr
1      5      10
Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
   20      25      30
Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser
   35      40      45
Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Glu Phe Arg Phe Pro Glu Glu
   50      55      60
Glu Phe Asp Gly His Gln Phe Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu
65      70      75      80
His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser
   85      90      95
Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu
  100      105      110
Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly
  115      120      125
Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Phe Ile Leu Ala Val Arg
  130      135      140
Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser
145      150      155      160
Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser
  165      170      175
Phe Ser Thr Asn Leu Lys Lys Gly Leu Arg Arg Lys Asp
  180      185

```

<210> 29

[0020]

<211> 189
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..189
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 29

```

Met Ala Leu Pro Phe Ala Leu Met Met Ala Leu Val Val Leu Ser Cys
1          5          10          15
Lys Ser Ser Cys Ser Leu Gly Cys Asn Leu Ser Gln Thr His Ser Leu
          20          25          30
Asn Asn Arg Arg Thr Leu Met Leu Met Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
          35          40          45
Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu
          50          55          60
Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu
65          70          75          80
His Glu Met Met Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser
          85          90          95
Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu
          100          105          110
Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly
          115          120          125
Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys
          130          135          140
Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser
145          150          155          160
Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser
          165          170          175
Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp
          180          185

```

<210> 30
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..233
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 30

[0021]

```

Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala
1      5      10      15
Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe
20      25      30
Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu Phe
35      40      45
Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro
50      55      60
Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser
65      70      75      80
Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro
85      90      95
Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu
100     105     110
Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser
115     120     125
Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly
130     135     140
Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
145     150     155     160
Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro
165     170     175
Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu
180     185     190
Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu
195     200     205
Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly
210     215     220
Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
225     230

```

<210> 31
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..5
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 31

```

Pro Ser Asp Lys Pro
1      5

```

<210> 32

[0022]

<211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..5
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 32

Val Ala Asn Pro Gln
 1 5

<210> 33
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..135
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 33

Arg	Asp	Leu	Ser	Leu	Ile	Ser	Pro	Leu	Ala	Gln	Ala	Val	Arg	Ser	Ser	1	5	10	15
Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	Pro	Val	Ala	His	Val	Val	Ala	Asn	Pro	20	25	30	
Gln	Ala	Glu	Gly	Gln	Leu	Gln	Trp	Leu	Asn	Arg	Arg	Ala	Asn	Ala	Leu	35	40	45	
Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Glu	Leu	Arg	Asp	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Pro	Ser	50	55	60	
Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gln	Val	Leu	Phe	Lys	Gly	Gln	Gly	65	70	75	80
Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val	Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	85	90	95	
Val	Ser	Tyr	Gln	Thr	Lys	Val	Asn	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Pro		100	105	110	
Cys	Gln	Arg	Glu	Thr	Pro	Glu	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Pro	Trp	Tyr	Glu	115	120	125	
Pro	Ile	Tyr	Leu	Gly	Gly	Val										130	135		

<210> 34

[0023]

<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 来源
<222> 1..17
<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 34

Val	Arg	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	Pro	Val	Ala	His	Val
1				5					10					15	
Val															

<210> 35
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 来源
<222> 1..23
<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 35

Phe	Leu	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Thr	Thr	Leu
1				5					10					15	
Phe	Cys	Leu	Leu	His	Phe	Gly									
				20											

<210> 36
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 来源
<222> 1..18
<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 36

[0024]

Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser
1 5 10 15
Pro Leu

<210> 37
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 来源
<222> 1..38
<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 37

Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val
1 5 10 15
Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His
20 25 30
Thr Ile Ser Arg Ile Ala
35

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 来源
<222> 1..15
<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 38

Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp
1 5 10 15

<210> 39
<211> 41
<212> PRT
<213> 智人

<220>

[0025]

<221> 来源
 <222> 1..41
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 39

Ser	Met	Ile	Arg	Asp	Val	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu	Ala	Leu	Pro	Lys	Lys
1				5					10					15	
Thr	Gly	Gly	Pro	Gln	Gly	Ser	Arg	Arg	Cys	Leu	Phe	Leu	Ser	Leu	Phe
			20					25					30		
Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Thr							
		35					40								

<210> 40
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..35
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 40

Val	Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr
1				5					10					15	
Lys	Val	Asn	Leu	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Pro	Cys	Gln	Arg	Glu	Thr
			20					25					30		
Pro	Glu	Gly													
		35													

<210> 41
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..157
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 41

Val	Arg	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	Pro	Val	Ala	His	Val
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0026]

```

1           5           10           15
Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg
                20                25                30
Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu
                35                40                45
Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe
                50                55                60
Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile
65                70                75                80
Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala
                85                90                95
Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys
                100               105               110
Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys
                115               120               125
Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe
                130               135               140
Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
145                150                155

```

<210> 42
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..235
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 42

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1           5           10           15
His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
                20                25                30
Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
                35                40                45
Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
                50                55                60
Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65                70                75                80
Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
                85                90                95
Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
                100               105               110
Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
                115               120               125
Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

```

[0027]

```

      130              135              140
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
145              150              155              160
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
      165              170              175
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
      180              185              190
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His
      195              200              205
Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
      210              215              220
Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
225              230              235

```

<210> 43
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..20
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 43

```

Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val
1              5              10              15
Ser Pro Leu Asp
      20

```

<210> 44
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 来源
 <222> 1..20
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"

<400> 44

```

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
1              5              10              15
Thr Phe Val Leu

```

[0028]

20

<210> 45
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 来源
<222> 1..20
<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 45

Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys
1				5				10					15		
Pro	Thr	Thr	Thr												
				20											

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 来源
<222> 1..10
<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 46

Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn
1				5				10	

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 来源
<222> 1..15
<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

[0029]

<400> 47

Val	Val	Lys	Ser	Gly	Asp	Lys	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg	Tyr	Val
1				5					10					15

在给予Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His/安慰剂的背景下，体温下降至37℃以下的患者的比例(%)

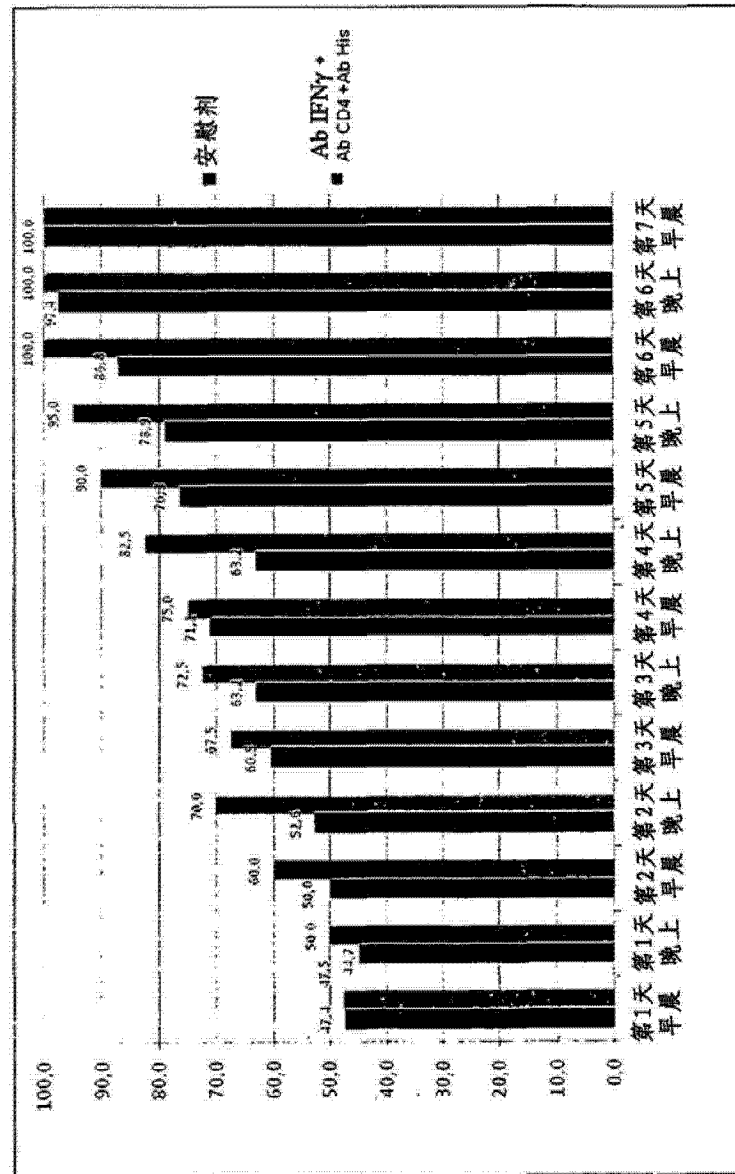


图 1

在Ab IFN γ +Ab CD4+Ab His/Tamiflu®的背景下，体温下降至37℃以下的患者的比例

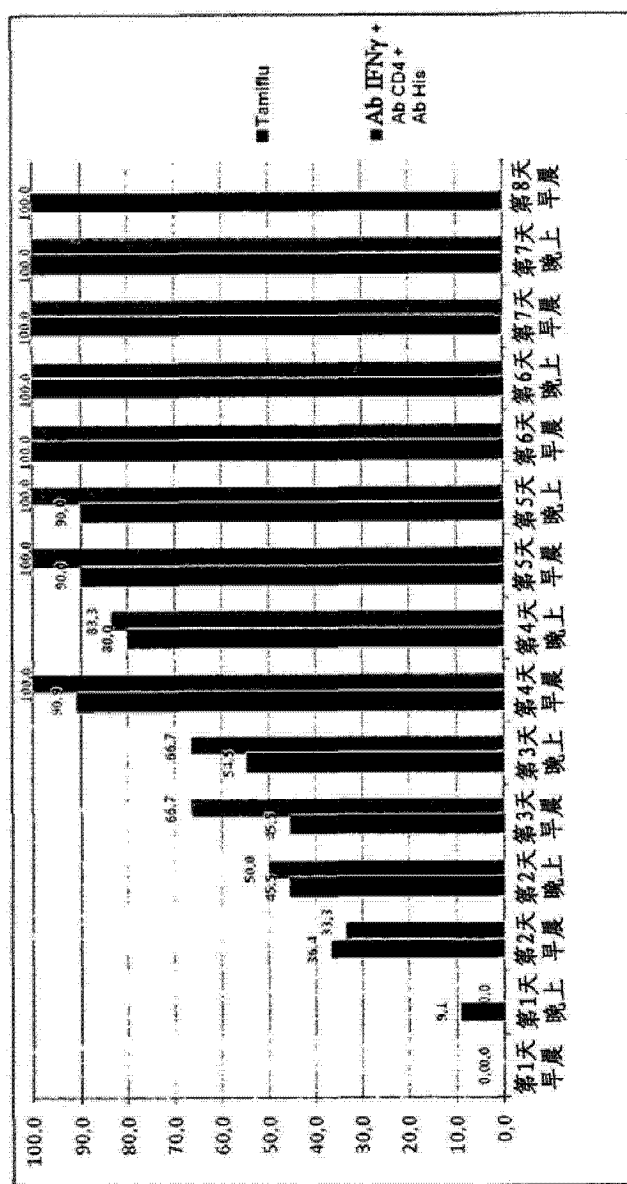


图 2