



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117547596 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 13

(21) 申请号 202311550067.8

A61P 31/22 (2006.01)

(22) 申请日 2023.11.20

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

(71) 申请人 吉林越洋血浆蛋白研究院有限责任公司

地址 130015 吉林省长春市高新技术产业
开发区学苑街286号长吉图教育楼创
客吉林206室

(72) 发明人 杨宝田

(74) 专利代理机构 北京睿智保诚专利代理事务
所(普通合伙) 11732

专利代理师 马欢欢

(51) Int. Cl.

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

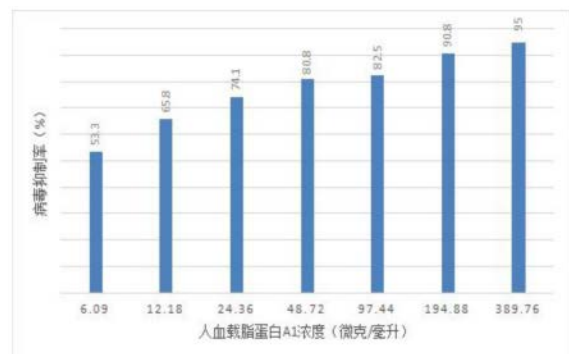
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

人血载脂蛋白A1制品在制备抗包膜病毒药
物中的应用

(57) 摘要

本发明提供了人血载脂蛋白A1制品在制备
抗包膜病毒药物中的应用,属于生物医药技术领
域。本发明通过实验证实了人血载脂蛋白A1制品
对HIV(艾滋病毒)等包膜病毒具有很强的抑制和
杀灭作用。当人血载脂蛋白A1的浓度为6.09 μ g/
mL、12.18 μ g/mL、24.36 μ g/mL、48.72 μ g/mL、
97.44 μ g/mL、194.88 μ g/mL、389.76 μ g/mL时,
对HIV病毒的抑制率分别为53.3%、65.8%、
74.1%、80.8%、82.5%、90.8%、95.0%,说明人
血载脂蛋白A1制品对艾滋病毒有很强的抑制和
杀灭作用,为抗包膜病毒药物的开发提供了新的
思路。



1. 人血载脂蛋白A1制品在制备抗包膜病毒药物中的应用。
2. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述包膜病毒包括HIV病毒和COVID-19病毒。
3. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述包膜病毒还包括单纯疱疹病毒、麻疹病毒、伪狂犬病毒、鸡痘病毒、猴免疫缺陷病毒和流感病毒。
4. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述药物的剂型为静脉滴剂。
5. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述人血载脂蛋白A1的使用浓度为6 ~ 400 $\mu\text{g/mL}$ 。

人血载脂蛋白A1制品在制备抗包膜病毒药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药技术领域,尤其涉及人血载脂蛋白A1制品在制备抗包膜病毒药物中的应用。

背景技术

[0002] 病毒是一种携带遗传信息能够入侵宿主细胞、威胁人类健康的一种主要的病原生物,病毒结构简单通常包括由DNA或RNA构成的核酸成分和包裹在外层的衣壳结构共同包装而成,目前已报道的一些常见DNA病毒有疱疹病毒、乙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、腺病毒、痘病毒等,当这些病毒侵染细胞后其DNA被释放到宿主胞浆中,这种成分可被宿主细胞内特定的受体识别进而启动机体的抗病毒免疫反应。

[0003] 载脂蛋白A1是血浆中蛋白质的一个主要亚类型,是高密度脂蛋白的主要组成成分,是临床常用的检测指标。载脂蛋白A1在小肠和肝脏内合成,少量在肾和性腺合成,通过肾脏降解。载脂蛋白A1主要功能为激活卵磷脂-胆固醇酰基转移酶,将组织内多余的胆固醇转运至肝脏处理,具有清除组织脂质和抗动脉粥样硬化的作用。因载脂蛋白A1临床意义明确,且在组织中的浓度最高,因此成为临床常用的检测指标。载脂蛋白A1参考值为1.0~1.6g/L。载脂蛋白A1可直接反映血浆高密度脂蛋白水平,与冠心病发病率呈负相关。因此,载脂蛋白A1是诊断冠心病的较敏感的指标之一。此外载脂蛋白A1升高也可见于慢性肝炎、长时间过量饮酒、妊娠状态、服用某些药物(如抗癫痫药物、避孕药、雌激素等)。载脂蛋白A1降低见于动脉粥样硬化(尤指引起阻塞者)、糖尿病、肝功能不全、应用黄体生成素等情况。但载脂蛋白A1用于抗包膜病毒未见报道。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供人血载脂蛋白A1制品在制备抗包膜病毒药物中的应用。

[0005] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0006] 本发明提供了人血载脂蛋白A1制品在制备抗包膜病毒药物中的应用。

[0007] 优选的,所述病毒包括HIV病毒、COVID-19病毒和其它包膜病毒。

[0008] 优选的,所述病毒还包括单纯疱疹病毒、麻疹病毒、伪狂犬病毒、鸡痘病毒、猴免疫缺陷病毒和流感病毒。

[0009] 优选的,所述药物的剂型为静脉滴剂。

[0010] 优选的,所述人血载脂蛋白A1制品的使用浓度为6~400 μ g/mL。

[0011] 通过采用上述技术方案,本发明具有如下有益效果:本发明通过实验证实了人血载脂蛋白A1制品对HIV病毒和其它包膜病毒据有抑制和杀灭作用,当人血载脂蛋白A1的浓度为6.09 μ g/mL、12.18 μ g/mL、24.36 μ g/mL、48.72 μ g/mL、97.44 μ g/mL、194.88 μ g/mL、389.76 μ g/mL时,对HIV病毒的抑制率分别为53.3%、65.8%、74.1%、80.8%、82.5%、90.8%、95.0%,可见,人血载脂蛋白A1对该病毒有明显的抑制作用,为抗病毒药物的开发,提供了新的思路。

附图说明

[0012] 图1为不同浓度的人血载脂蛋白A1制品对HIV病毒的抑制率条形图。

具体实施方式

[0013] 本发明提供了人血载脂蛋白A1在制备抗包膜病毒药物中的应用。所述人血载脂蛋白A1的使用浓度为6~400 $\mu\text{g/mL}$,进一步优选为100~300 $\mu\text{g/mL}$,更优选为200 $\mu\text{g/mL}$ 。所述病毒包括HIV病毒、COVID-19病毒、单纯疱疹病毒、麻疹病毒、伪狂犬病毒、鸡痘病毒、猴免疫缺陷病毒和流感病毒。

[0014] 包膜病毒具有包裹在蛋白质衣壳外的一层包膜—病毒包膜,这层包膜主要利用宿主细胞的物质和能量合成,也包含有病毒自身的糖蛋白。病毒包膜具有抗原性,能帮助病毒进入宿主细胞,并维护病毒体结构的完整性。病毒入侵宿主细胞时,包膜表面上的糖蛋白识别并结合宿主细胞表面受体,病毒包膜与宿主细胞膜结合,最后病毒衣壳和病毒基因组进入宿主细胞,完成感染过程。人血载脂蛋白A1制品抗病毒的机理是,其能够破坏病毒的包膜而杀灭病毒。

[0015] 人血载脂蛋白A1制品只作用于包膜病毒,不作用于高等动物(包括人)的细胞膜。这是由于高等动物细胞膜中的胆固醇阻碍人血载脂蛋白A1制品的疏水面插入磷脂双分子层,由于微生物与高等动物细胞膜的膜外结构的区别:高等动物细胞膜外表面的唾液酸与膜的距离有80埃,它可能与抗菌肽的带正电区结合而阻止其接近细胞膜发挥杀伤作用。人血载脂蛋白A1能够与靶生物膜表面相互作用,依赖于两者的正负电学作用,引起膜的生物物理学性质的改变,进而杀灭病毒。

[0016] 本发明的人血载脂蛋白A1制品可以利用盐析法从血浆中提取。

[0017] 发现过程:血浆病毒灭活是通过物理或化学手段使病毒蛋白的结构受到破坏,让血浆中可能存在的病毒失去感染、致病和繁殖能力。目前通常在60 $^{\circ}\text{C}$ 条件下灭活10min来杀灭病毒,但是在此温度条件下,血浆蛋白也会变性,因此需要加入血浆保护剂。发明人对1000份血浆灭活时,加入了人血载脂蛋白A1制品作为保护剂,意外地发现人血载脂蛋白A1制品对包膜病毒具有杀灭作用。

[0018] 下面结合实施例对本发明提供的技术方案进行详细的说明,但是不能把它们理解为对本发明保护范围的限定。

[0019] 本发明实施例中使用的人血载脂蛋白A1制品是用盐析法制备。HIV-1/IIIB病毒购自MCE生命科学试剂服务商,MT-4细胞购自万物生物科技有限公司。

[0020] 实施例1WST-1法测定人血载脂蛋白A1对HIV-1/IIIB病毒的抑制率

[0021] 抑制率测定在P3生物安全柜中进行,收集培养至对数生长期的MT-4细胞,计数细胞总数和活细胞数,用含10%FBS的RPMI1640培养液调整细胞浓度至 $1 \times 10^5 \text{ cell/mL}$;取100 μL 细胞悬液至96孔板中,加入100TCID₅₀的HIV-1/IIIB病毒(50 μL /孔),再加入预先稀释好的不同浓度人血载脂蛋白A1样品(50 μL /孔),使其终浓度分别为6.09 $\mu\text{g/mL}$ 、12.18 $\mu\text{g/mL}$ 、24.36 $\mu\text{g/mL}$ 、48.72 $\mu\text{g/mL}$ 、97.44 $\mu\text{g/mL}$ 、194.88 $\mu\text{g/mL}$ 、389.76 $\mu\text{g/mL}$,每个样品平行设置4个复孔,同时设空白对照、细胞对照、病毒对照和阳性对照(AZT,60nmol/L)各4个复孔;于37 $^{\circ}\text{C}$,5%CO₂培养箱中培养96h后,加入10 μL /孔WST-1(5mmol/L)溶液,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育4h,450nm测定吸光值。

[0022] 计算公式:抑制率(IR) = (As-Av) / (Ac-Av)

[0023] As:样品吸光值均值;

[0024] Av:病毒对照组吸光值均值;

[0025] Ac:细胞对照组吸光值均值;

[0026] 测定结果显示,60nmol/LAZT对HIV-1/IIIB病毒的抑制率为71%,不同浓度的人血载脂蛋白A1对HIV-1/IIIB病毒的抑制率结果如图1所示。由图1可知,人血载脂蛋白A1可有效抑制HIV-1/IIIB病毒,人血载脂蛋白A1制品在浓度为6.09 μ g/mL、12.18 μ g/mL、24.36 μ g/mL、48.72 μ g/mL、97.44 μ g/mL、194.88 μ g/mL、389.76 μ g/mL时,对HIV-1/IIIB病毒的抑制率分别为53.3%、65.8%、74.1%、80.8%、82.5%、90.8%、95.0%;人血载脂蛋白A1浓度为24.36 μ g/mL时,与60nmol/L的阳性药物AZT的抑制率相当。

[0027] 由以上实施例可知,本发明提供了人血载脂蛋白A1在制备抗包膜病毒药物中的应用,人血载脂蛋白A1可有效抑制和杀灭包膜病毒。

[0028] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

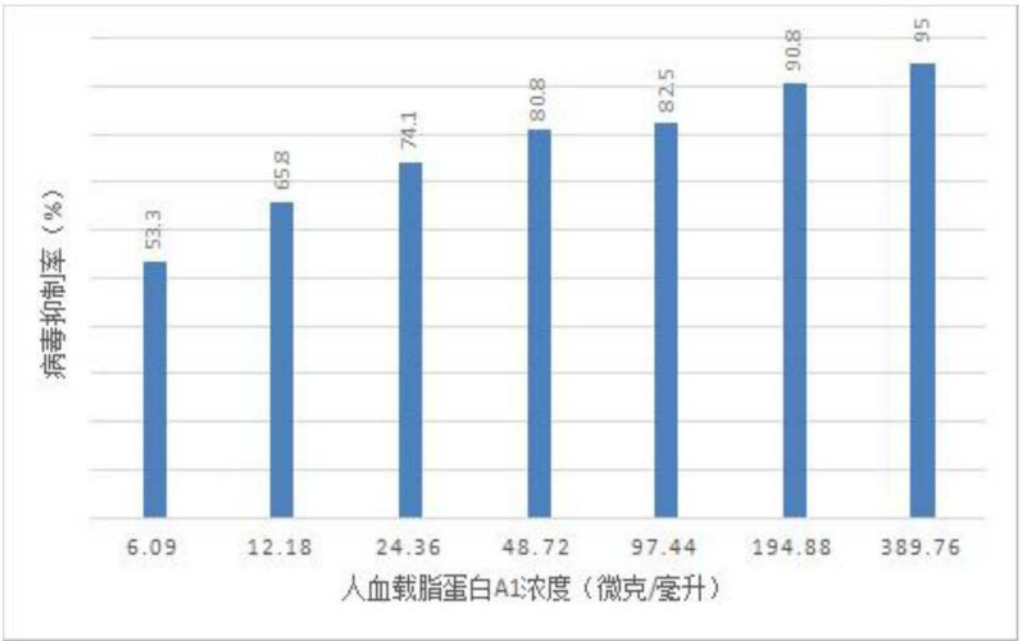


图1