



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103202849 A

(43) 申请公布日 2013.07.17

(21) 申请号 201210008007.9

(22) 申请日 2012.01.12

(71) 申请人 苏州九龙医院有限公司

地址 215021 江苏省苏州市工业园区万盛街
118 号

(72) 发明人 周巧霞 张经硕

(51) Int. Cl.

A61K 31/685(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页 附图2页

(54) 发明名称

多烯磷脂酰胆碱治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的药物新用途

(57) 摘要

本发明提供了一种多烯磷脂酰胆碱治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的药物新用途。采用临床上常用的保肝药多烯磷脂酰胆碱作为治疗肥胖、胰岛素抵抗（代谢综合征）的新药物。细胞实验证明，多烯磷脂酰胆碱使脂肪细胞 G1/S 期的比例显著增加，S 期细胞的比例显著降低，使脂肪细胞的生长停止在 G1 期，从而抑制其增殖，因此可降低肥胖的程度，可用于肥胖的治疗。同时，多烯磷脂酰胆碱使脂肪细胞细胞膜 GLUT4 表达增加，从而起到改善胰岛素抵抗的作用，可以用于胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的治疗。多烯磷脂酰胆碱是一种价格适中、副作用小、安全可靠的药物，可用于肥胖和胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的治疗。

1. 多烯磷脂酰胆碱治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的药物新用途。
2. 根据权利要求 1 所述多烯磷脂酰胆碱治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的药物用途,其特征在于:多烯磷脂酰胆碱具有治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的作用。

多烯磷脂酰胆碱治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的药物新用途

技术领域

[0001] 本发明属于生物技术领域,涉及一种已上市药物的新的药物作用,具体是多烯磷脂酰胆碱治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征（代谢综合征）的药物新用途。

背景技术

[0002] 肥胖症作为一种常见的慢性内分泌代谢疾病,发病率呈逐年上升的趋势,已成为全球性的公共健康难题。肥胖的病因十分复杂,涉及到遗传、环境、心理、行为等多种因素的相互作用。肥胖的发生是由于机体的能量摄入长期高于机体的能量消耗,多余的能量以脂肪形式贮存从而导致肥胖。

[0003] 肥胖症通常采用综合措施治疗,包括饮食疗法、运动疗法、行为疗法、外科疗法和药物疗法。药物疗法是前几种疗法效果不佳或复发率高时的常用选择。减肥药的种类很多,多数还处于临床或临床前研究阶段。其中主要有四类:①作用于中枢的拟儿茶酚胺和拟 5-羟色胺的食欲抑制剂。如西布曲明(Sibutramine);②增加能量消耗的药物。如中枢兴奋药、 β 3-肾上腺素受体激动剂和激素类药物;③作用于外周胃肠脂酶和胰脂酶的抑制剂,如赛尼可(Orlistat);④其他治疗肥胖的药物,包括胰岛素增敏剂和瘦素(leptin)。这些药物均因为不同程度的副作用而难以在临床上推广使用,因此,寻找一种安全有效的减肥药物是目前临床治疗所急需的。

[0004] 胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降,即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态。目前认为,IR不仅是 II 型糖尿病的发病基础,更是贯穿多种代谢相关疾病的主线,是这些疾病的共同病理生理基础。大量流行病学资料显示,胰岛素抵抗在糖尿病及心血管疾病发病之前就可存在,常常与肥胖、高血压、高脂血症相伴随。而肥胖是引起胰岛素抵抗最常见的原因,换句话说肥胖症者几乎都存在胰岛素抵抗。

[0005] 目前将胰岛素抵抗、中心性肥胖、糖耐量降低或糖尿病、高血压、血脂代谢紊乱等多种疾病的组合,统称为“代谢综合征”或“胰岛素抵抗综合征”,并且认为胰岛素抵抗是促使糖尿病、高血压、高血脂等疾病发生发展的最重要和最根本原因。而胰岛素抵抗与葡萄糖转运体 4(GLUT4) 蛋白功能有关。GLUT4 是一种膜蛋白,分子量约 45-55ku,其基本结构由 12 个跨膜片段(M1-M12) 组成。GLUT4 仅存在于胰岛素敏感的骨骼肌、心肌和脂肪细胞中。在没有胰岛素刺激时主要位于细胞内的储存囊泡内。当胰岛素与受体结合后,激发一系列级联效应,导致 GLUT4 向细胞外膜移动并发生结构改变,将葡萄糖转运至细胞内后恢复原来结构。这一过程很容易被逆转,当循环胰岛素水平下降时,GLUT4 通过吞饮作用从细胞外清除并回到储存囊泡中。因此胰岛素敏感组织可迅速对循环胰岛素水平做出反应,保持血糖平衡。

[0006] 目前能够降低胰岛素抵抗的药物主要有双胍类药物二甲双胍、血管紧张素转换酶抑制剂、胰岛素增敏剂等,但三者均存在不同程度的不良反应。

[0007] 本发明是在细胞分子水平对多烯磷脂酰胆碱进行深入研究的结果,旨在提供一种治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征(代谢综合征)的药物新用途。

[0008] 发明人经国内外专利文献检索和公开发表的期刊论文检索,未发现多烯磷脂酰胆碱用于肥胖和胰岛素抵抗(代谢综合征)的治疗,也未发现与本发明相关的报道或文献。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供常用保肝药物(多烯磷脂酰胆碱)一种新的用途,即多烯磷脂酰胆碱治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征(代谢综合征)的药物新用途,或者说提供了多烯磷脂酰胆碱一种新的治疗适应症。

[0010] 肥胖是脂肪细胞数量增多和体积增大的结果。SW872 脂肪细胞是从人的脂肪肉瘤细胞建立的一种新的脂肪细胞系,是体外研究糖、脂代谢和相关药物作用机制的重要细胞模型。因此,选择了 SW872 细胞作为研究用细胞模型。本发明证实了多烯磷脂酰胆碱能显著抑制脂肪细胞的增殖,因而可降低肥胖的程度。

[0011] 多烯磷脂酰胆碱使脂肪细胞 G1/S 期的比例显著增加, S 期细胞的比例显著降低,显示药物多烯磷脂酰胆碱使脂肪细胞停止在 G1 期,从而起到减肥的作用。

[0012] 胰岛素抵抗与葡萄糖转运体 4(GLUT4) 蛋白功能有关。多烯磷脂酰胆碱作用于脂肪细胞,能使其细胞膜 GLUT4 蛋白表达显著增加,且呈剂量相关性,证明了多烯磷脂酰胆碱能明显改善胰岛素抵抗,可以用于胰岛素抵抗综合征(代谢综合征)的治疗。

[0013] 本发明首次提供了多烯磷脂酰胆碱用于肥胖和胰岛素抵抗综合征(代谢综合征)治疗的新用途。

[0014] 本发明的目的是开发常用保肝药物多烯磷脂酰胆碱用于治疗肥胖和胰岛素抵抗综合征(代谢综合征)的新用途。多烯磷脂酰胆碱具有价格适中、毒副作用小的优点。

附图说明

[0015] 图 1:多烯磷脂酰胆碱的分子结构图。

[0016] 图 2:不同浓度多烯磷脂酰胆碱对脂肪细胞的抑制率

[0017] 图 3:多烯磷脂酰胆碱对脂肪细胞生长周期的影响

[0018] 图 4:多烯磷脂酰胆碱对脂肪细胞细胞膜 Glut4 蛋白表达量的影响

具体实施方式:

[0019] 下面结合附图和实施例对本发明进行详细说明,应理解,这些实施方式仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明讲述的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0020] 实施例 1:多烯磷脂酰胆碱显著抑制脂肪细胞的增殖。

[0021] 采用 MTT 法,将脂肪细胞按 1×10^4 个细胞/孔接种于 96 孔,用 DMEM+10%胎牛血清培养,隔日换液,待细胞达 60-70%汇合,加不同浓度的多烯磷脂酰胆碱,使其终浓度为 0.54mmol/L, 2.70mmol/L, 13.50mmol/L, 同时设空白对照组,作用 12, 24, 48, 72 小时(每组 12 复孔)后,与 5g/L 的 MTT 共孵育 4h,吸去孔内培养液,每孔加 150u1 二甲基亚砜,置摇床

上震荡 20min 使沉淀完全溶解,在酶联免疫监测仪上 570nm 处测得各孔的吸光度值。通过对吸光度值的分析统计可得出不同浓度的药物多烯磷脂酰胆碱在不同时间段对细胞增殖的抑制率(图 2),可以看到多烯磷脂酰胆碱显著抑制脂肪细胞的增殖,因此可降低肥胖的程度,可用于肥胖的治疗。

[0022] 实施例 2:多烯磷脂酰胆碱使脂肪细胞的生长停止在 G1 期,从而抑制其增殖。

[0023] 脂肪细胞按 1×10^4 个细胞/孔接种于 6 孔板,用 DMEM+10%胎牛血清培养培养,隔日换液,待细胞达 60-70%汇合,加不同浓度的多烯磷脂酰胆碱,使其终浓度为 0.54mmol/L, 2.70mmol/L, 13.50mmol/L,同时设空白对照组,作用 24 小时后, PBS 冲洗, 0.25%胰酶消化, 4℃ 1000rpm 离心 5min 后收集,细胞沉淀用 70%乙醇 4℃固定 24 小时, PBS 洗 2 次,重悬于含有 50g/L 的 RNase A 和 50mg/L 碘化吡啶的 PBS 中,悬液在 37℃孵育 30min, 200 μm 尼龙过滤网滤过后,流式细胞仪分析。可以看到多烯磷脂酰胆碱使脂肪细胞 G1/S 期的比例显著增加, S 期的细胞比例显著降低,使脂肪细胞的生长停止在 G1 期,从而抑制其增殖(图 3)。

[0024] 实施例 3:多烯磷脂酰胆碱使脂肪细胞细胞膜 GLUT4 蛋白表达显著增加,且呈剂量相关性。

[0025] 脂肪细胞按 1×10^4 个细胞/孔接种于 24 孔板(预先放置无菌小玻片),用 DMEM+10%胎牛血清培养培养,隔日换液,待细胞达 60-70%汇合,加不同浓度的多烯磷脂酰胆碱,使其终浓度为 0.54mmol/L, 2.70mmol/L, 13.50mmol/L,同时设空白对照组,作用 24 小时; 0.25 胰酶消化细胞, PBS 洗涤离心,加入 GLUT4 抗体,室温避光孵育 30 分钟, PBS 洗涤细胞,加入 FITC 标记的 GLUT4 二抗,室温避光孵育 30 分钟,洗涤细胞 2 次,将细胞重悬于 PBS 液中,混匀,上流式细胞仪测定,以不加 GLUT4 一抗作为阴性对照。可以看到多烯磷脂酰胆碱能使脂肪细胞细胞膜 GLUT4 蛋白表达显著增加,且呈剂量相关性(图 4),说明多烯磷脂酰胆碱通过增加脂肪细胞细胞膜 GLUT4 蛋白表达从而提高基础状态糖转运,改善胰岛素抵抗,可以用于胰岛素抵抗综合征(代谢综合征)的治疗。

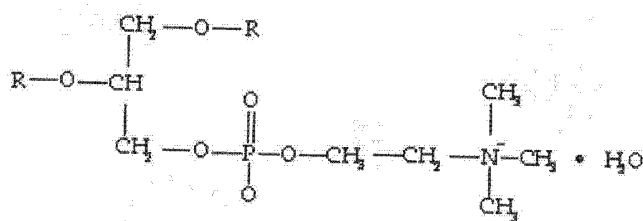


图 1

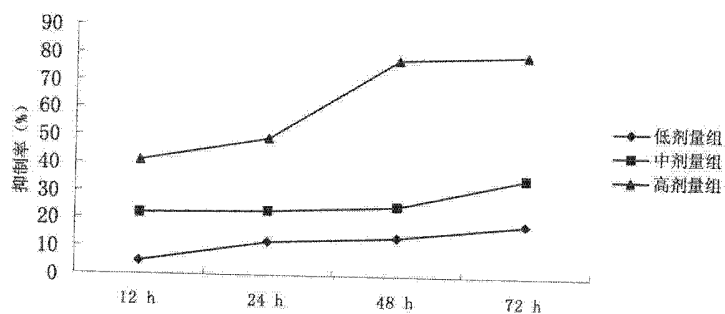


图 2

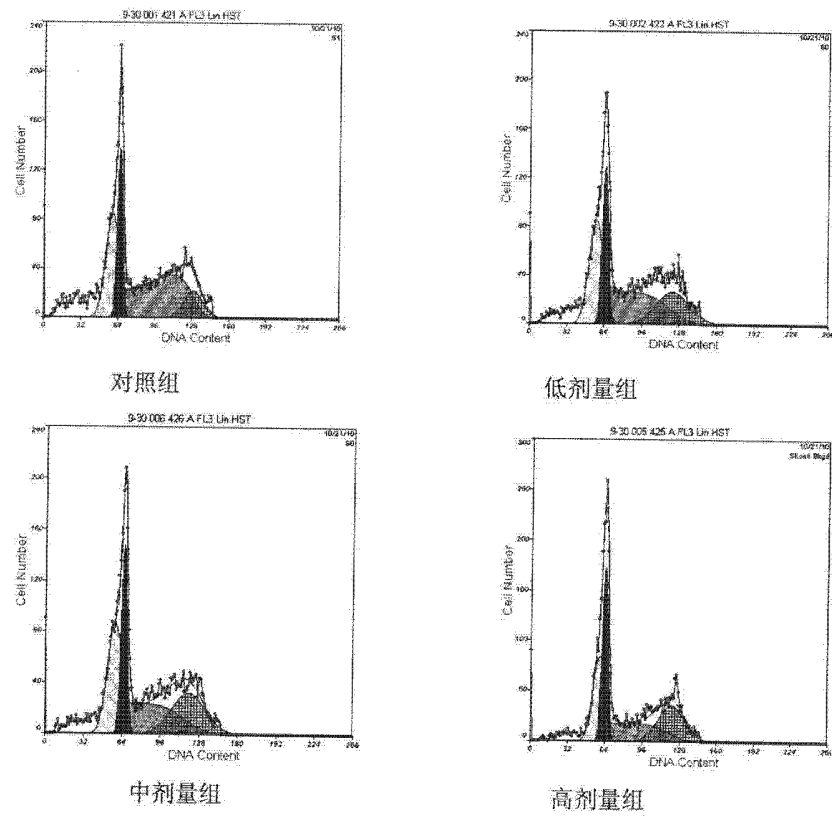


图 3

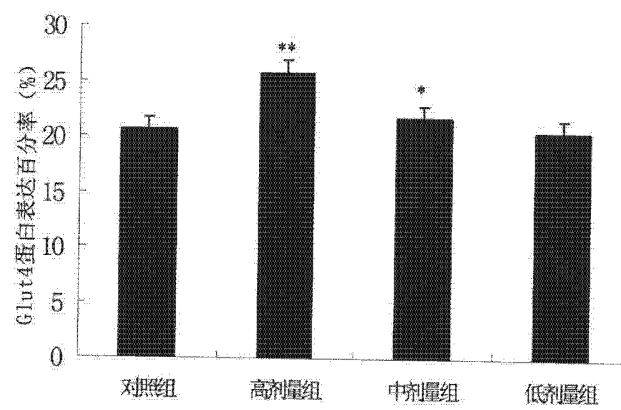


图 4