

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 35/74

A61P 9/00 C12Q 1/00

G01N 33/53



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01818014.0

[43] 公开日 2004 年 1 月 28 日

[11] 公开号 CN 1471402A

[22] 申请日 2001.10.25 [21] 申请号 01818014.0

[30] 优先权

[32] 2000.10.25 [33] AU [31] PR1016

[86] 国际申请 PCT/IB01/02005 2001.10.25

[87] 国际公布 WO02/34273 英 2002.5.2

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.25

[71] 申请人 阿瑟罗马斯塔特有限公司

地址 澳大利亚珀斯

[72] 发明人 G·庞 P·康威 R·克兰西

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 8 页

[54] 发明名称 用于诊断和治疗心血管疾病的组合物和方法

[57] 摘要

本发明公开了预防或治疗心血管疾病的方法，包括给予需要此类治疗的个体有效量的一种或多种药物，以相对于与所述疾病有关的 Th2 型 T-细胞应答的细胞因子分布型而言，对 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型进行增量调节。本发明还公开了用于该方法的组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 预防或治疗心血管疾病的方法, 该方法包括给予需要此类治疗的个体有效量的一种或多种药物, 以相对于与所述疾病有关的 Th2 型 T-细胞应答的细胞因子分布型而言, 对 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型进行增量调节。

2. 权利要求 1 的方法, 该方法包括使 Th2 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型转换为 Th1 型应答的特征性细胞因子分布型。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 该方法包括给予能够在个体中增量调节 Th1 型 T-细胞应答并抑制 Th2 型 T-细胞应答的药物。

4. 权利要求 1 或 2 的方法, 该方法包括给予能够在个体中增强 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子的作用并抑制 Th2 型应答的特征性细胞因子的作用的药物。

5. 权利要求 1 的方法, 该方法包括给予能够在个体中增量调节 Th1 型 T-细胞应答的药物。

6. 权利要求 1 的方法, 该方法包括给予能够在个体中增强 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子的作用的药物。

7. 权利要求 1 的方法, 该方法包括给予能够在个体中抑制 Th2 型 T-细胞应答的药物。

8. 权利要求 1 的方法, 该方法包括给予能够在个体中抑制 Th2 型 T-细胞应答的特征性细胞因子的作用的药物。

9. 权利要求 1-8 中任何一项的方法, 其中所述的一种或多种药物包括微生物或其组分、提取物、超声处理产物或分泌物, 或者为前述部分物质或全部物质的混合物。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述提取物包括微生物的细胞壁成分。

11. 权利要求 9 或 10 的方法, 其中所述微生物选自酵母和细菌。

12. 权利要求 11 的方法, 其中所述微生物为益生菌。

13. 权利要求 12 的方法, 其中所述益生菌选自乳杆菌属和分枝杆菌属。

14. 权利要求 13 的方法, 其中所述乳杆菌属能够在个体中抑制 Th2 应答并

降低胆固醇水平。

15. 权利要求 12 的方法，其中所述益生菌选自嗜酸乳杆菌、发酵乳杆菌和母牛分枝杆菌。

16. 权利要求 11 的方法，其中所述微生物选自干酪乳杆菌、植物乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和短双歧杆菌。

17. 权利要求 11-16 中任何一项的方法，其中所述微生物是活的微生物。

18. 权利要求 1-17 中任何一项的方法，该方法包括除给予所述个体用于增量调节 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型的药物外，还给予个体至少一种有效量的用于治疗药物活性物质。

19. 权利要求 18 的方法，其中所述的药物活性物质选自降脂药、抗高血压药和抗糖尿病药。

20. 权利要求 18 或 19 的方法，其中在给予个体所述药物活性物质之前、同时或之后给予所述用于增量调节 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型的药物。

21. 权利要求 1-20 中任何一项的方法，其中与疾病有关的 Th2 型 T-细胞应答由于细菌感染、细菌性抗原、多克隆激活剂、超抗原或自身抗原而加剧。

22. 权利要求 20 的方法，其中所述感染为肺炎衣原体、幽门螺旋杆菌或非典型性流感嗜血杆菌引起的感染，或者所述细菌性抗原来自肺炎衣原体、幽门螺旋杆菌或非典型性流感嗜血杆菌。

23. 权利要求 1-22 中任何一项的方法，其中所述心血管疾病选自具有稳定型或不稳定型临床疾病的动脉粥样硬化疾病。

24. 诊断或评价心血管疾病的易感性的方法，该方法包括评价个体的 T-细胞应答，其中 Th2 型 T-细胞应答的增量调节和/或 Th1 型 T-细胞应答的抑制为易感或存在所述疾病的指标。

25. 权利要求 24 的方法，该方法包括测定所述个体中是否存在 Th2 型 T-细胞应答的增量调节和 Th1 型 T-细胞应答的抑制。

26. 权利要求 24 的方法，其中所述评价包括测定 Th1 型 T-细胞应答的一种或多种特征性细胞因子的活性或产生是否受到抑制和/或 Th2 型 T-细胞应答的一

种或多种特征性细胞因子的活性或产生是否得到增强。

27. 权利要求 26 的方法,其中所述评价包括测定 Th1 型 T-细胞应答的一种或多种特征性细胞因子的活性或产生是否受到抑制以及 Th2 型 T-细胞应答的一种或多种特征性细胞因子的活性或产生是否得到增强。

28. 权利要求 26 或 27 的方法,其中所述细胞因子选自 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 和 IL-12。

29. 权利要求 24-28 中任何一项的方法,其中通过分析循环的 T-细胞来评价所述 T-细胞应答。

30. 诊断心血管疾病或评价个体是否易感心血管疾病的方法,该方法包括:  
(a)测定一种或多种受疾病影响的免疫球蛋白的水平从而获得试验数据;并  
(b)将试验数据与参比数据进行比较,籍此评价该个体是否易感心血管疾病或者患有心血管疾病。

31. 权利要求 30 的方法,该方法包括检测一种或多种 IgG 水平。

32. 权利要求 31 的方法,该方法包括检测总 IgG2 亚类的免疫球蛋白。

33. 权利要求 31 或 32 的方法,该方法包括检测 IgG2 亚类的特异性抗体的水平。

34. 权利要求 33 的方法,其中所述 IgG2 亚类的特异性抗体是肺炎衣原体、幽门螺旋杆菌或非典型性流感嗜血杆菌的特异性抗体。

35. 权利要求 31 的方法,其中总的 IgG2 亚类与 IgG2 亚类特异性抗体之比或总的 IgG2 亚类与 IgG2 亚类特异性抗体之比的改变是易感或存在所述疾病的指标。

36. 权利要求 30-35 中任何一项的方法,其中所述的心血管疾病选自具有稳定型或不稳定型临床疾病的动脉粥样硬化疾病。

## 用于诊断和治疗心血管疾病的组合物和方法

### 技术领域

本发明涉及诊断心血管疾病的方法和用于治疗或预防此类疾病的组合物。具体而言，本发明涉及用于诊断和治疗冠状动脉疾病的方法和组合物。

### 背景技术

动脉粥样硬化是涉及动脉的炎性过程，总的来说，该过程特别可使退行性血管疾病加重，特别是会使冠状动脉疾病加重。现有的证据支持这样一个概念，即 T 淋巴细胞可引起动脉粥样硬化斑块内的炎症。具体而言，据报道在所述斑块中有 2-10% 的单核细胞为 T 细胞，其中有三分之二为 CD4+ve，并且它们中有大部分表达 CD45RO、第 II 类 MHC 和 IL-2R(Lamon 等, Immunology Today 18(1997) 272-7)。致炎细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  和 INF- $\gamma$  是由斑块内的细胞分泌的，同样的还有细胞调节因子如 PDGF、MCP-1 和 M-CSF，以及蛋白水解酶如基质金属蛋白酶，例如胶原酶和明胶酶 B (Lamon 等, 1997)。

所述斑块中的 T 淋巴细胞和巨噬细胞之间重要但又复杂的关系可能部分上是由受体配体对通过巨噬细胞(和其他细胞)上的 CD40 将 CD40L 连接到活化的斑块内 T 细胞上介导的，由此对一系列的结果产生影响，包括斑块的重构、斑块破裂和抗原呈递(Lamon 等, 1997)。

最近，人们发现，具体的微生物同动脉粥样硬化的促进有关。尽管最近的综述表明持久性的感染一般与内膜炎症和动脉粥样硬化斑的生长有关，但最确定的微生物为肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*) (Saiku 等, Lancet 116(1998) 983-5; Shar 等, S Sfr Med J 82(1992) 158-61 ; Mejer 等, JAMA 281(1999) 427)。目前，还没有数据来阐明动脉粥样硬化发生的机理，即与流行病相关的微生物有助于动脉粥样硬化产生的过程。

因此，人们需要有助于诊断以免疫应答为基础的心血管疾病例如冠状动脉疾病的改进的方法，还需要预防或治疗此类疾病的组合物。

## 发明概述

本发明的目的是克服或改进现有技术中存在的一个或多个问题，或者至少提供一种有用的替代途径。

本发明是基于发现了一种新的冠状动脉疾病发生的主要机理，与过敏反应(一种现代生活中“Th2型细胞因子”发生偏离的疾病)的情况类似，冠状动脉疾病，如动脉粥样硬化也是一种与“Th2偏离”有关的现代生活疾病。许多因素可以改变Th2型炎性反应对动脉粥样硬化的促进作用(如脂质水平、吸烟和高血压等)。尽管不希望受任何具体的作用机理的限制，但是申请人认为其原因可能是由于环境对肠道细菌的影响所致，从而使Th1促进微生物如乳酸菌(Lactobacilli)被其他与Th2应答有关的微生物所代替。

这一新的观察结果为诊断和治疗提供了一个独特的机会，由此可以检测并改善易发生动脉粥样硬化或动脉粥样高危个体。具体而言，用某些“常规”的细菌(益生菌)对肠道进行重建不失为一条有效的治疗途径。

本发明还包括对其他具体的微生物进行调整的诊断和治疗，这些微生物(如肺炎衣原体和幽门螺旋杆菌(*H. pylori*))一旦出现则会加剧Th2的偏离。“现代生活性动脉粥样硬化”可能是由于肠道菌群偏离引起细胞因子分布型发生改变所致，这样一个概念与在发达国家和发展中国家之间动脉粥样硬化的本质区别是在发达国家中发炎斑块的数目过多这一观点是相符的。

因此，从广泛的意义上讲，本发明涉及诊断或检测Th2介导的动脉粥样硬化如冠状动脉疾病的方法，该方法是基于对血液(可以与动脉壁的组织间隙发生交换的血液)中Th2应答的各种标志和指标进行测定，本发明还涉及能够用作治疗或预防剂的组合物，该组合物可以促进Th1型应答和/或抑制Th2型应答。

具体而言，一方面，本发明提供了预防或治疗心血管疾病的方法，该方法包括给予需要此类治疗的个体有效量的至少一种药物，相对于与疾病有关的Th2

型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型, 该药物能够对 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型进行增量调节。

所述 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型的增量调节可以通过增量调节个体的 Th1 型 T-细胞应答和/或抑制个体的 Th2 型 T-细胞应答来实现。或者, 增量调节可以通过增强 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子的活性和/或抑制 Th2 型应答的特征性细胞因子的活性来实现。

可以给予个体宿主一种或多种药物以达到所需的效果。这可以通过给予能够抑制 Th2 T 细胞应答的药物并由此获得 Th1 型 T 细胞应答的相对增量调节来达到, 或者通过给予可产生可检测到的 Th1 型 T 细胞应答升高的药物来达到。或者, 可以给予所述个体一种或多种能够可检测到地提高 Th1 型 T 细胞应答的药物以及一种或多种抑制 Th2 型 T 细胞应答的药物。优选给予至少一种能够增量调节 Th1 型 T 细胞应答和抑制 Th2 型 T 细胞应答的药物。

一般而言, 该方法包括使 Th2 型 T-细胞应答的特征性细胞因子转换为 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子。

因此, 在另一方面, 本发明提供了预防或治疗心血管疾病的方法, 该方法包括给予需要此类治疗的个体有效量的至少一种能够增量调节 Th1 型 T-细胞应答的药物和/或至少一种能够抑制与疾病有关的 Th2 型 T-细胞应答的药物。

在另一方面, 本发明提供了预防或治疗心血管疾病的方法, 该方法包括给予需要此类治疗的个体有效量的至少一种能够抑制与疾病有关的 Th2 型 T-细胞应答的特征性细胞因子活性的药物和/或至少一种能够增强 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子的作用的药物。

在另一方面, 本发明提供了改变心血管疾病患者体内细胞因子平衡的方法, 该方法包括给予需要此类治疗的个体有效量的至少一种能够增量调节 Th1 型 T-细胞应答的药物和/或至少一种能够抑制与疾病有关的 Th2 型 T-细胞应答的药物。

在再一方面, 本发明提供了改变心血管疾病患者体内细胞因子平衡的方法, 该方法包括给予需要此类治疗的个体有效量的至少一种能够抑制与疾病有关的

Th2 型 T-细胞应答的特征性细胞因子的作用的药物和/或至少一种能够增强 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子的作用的药物。

用于本发明方法中的优选的药物为微生物或其能够达到所需结果的组分、提取物或分泌物。例如，微生物可以是酵母、细菌和它们的混合物。优选微生物为细菌，更优选为益生菌。适合的益生菌选自乳酸菌属亚种和/或分枝杆菌属亚种。优选能够抑制 Th2 型应答并降低胆固醇的乳酸菌。特别优选嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*) 和母牛分枝杆菌 (*Mycobacterium vaccae*)。

可以理解，可以给予活的、灭活的或杀死的微生物。优选以活的微生物形式给予益生菌。

但是，本发明不限于使用微生物，可以理解，可以使用任何相对于 Th2 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型而言能够对 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型进行增量调节的药物。其他药物包括例如抗体及其结合片段。特别优选抗-CD40 抗体或其结合片段。另外，也可以使用 CD40 的其他配体。

所述细胞因子标志可以是与 Th1 或 Th2 型应答有关的任何特征性细胞因子。例如，对于 Th1 应答而言，所述细胞因子可以是干扰素- $\gamma$  或白介素-12，而对于 Th2 应答而言，所述细胞因子可以是白介素-4、白介素-10、TGF- $\beta$  和/或白介素-13。但是，可以理解，可以使用任何其他的细胞因子标志，只要该标志为 Th1 或 Th2 型应答的特异性或特征性标志即可。

上述的治疗方法可以与一种或多种用于治疗可以使心血管疾病恶化的情况的药用活性物质联合应用，如降脂药、抗高血压药和抗糖尿病药。

可以在给予所述药用活性物质之前、同时或之后给予所述用于改变 T-细胞应答或调节相关细胞因子活性的药物。

本发明的方法也可以有效用于由于细菌感染、细菌性抗原、多克隆激活剂 (如内毒素等)、超抗原 (如来自克隆细菌) 或自身抗原 (血管壁的斑块内) 而导致细胞因子失衡或适当的 T 细胞应答缺乏恶化的个体。与本发明特别相关的为肺炎衣原体、幽门螺旋杆菌或非典型性流感嗜血杆菌 (*non-typable Haemophilus influenzae*) 引起的感染或这些细菌的细菌性抗原。

因此，在另外一个方面，本发明提供了心血管疾病易感性的诊断或评价的方法，该方法包括评价个体的 T-细胞应答，其中 Th2 型应答的增量调节和/或 Th1 型应答的抑制为所述疾病易感性或存在所述疾病的指标。

在另一方面，本发明提供了诊断或评价心血管疾病易感性的方法，该方法包括评价个体的 T-细胞应答，其中 Th1 型应答的特征性细胞因子的产生或活性的抑制和/或 Th2 型应答的特征性细胞因子的产生或活性的增强为个体易感所述疾病或存在所述疾病的指标。

在另一方面，本发明提供了诊断心血管疾病或评价个体是否易感心血管疾病的方法，该方法包括：

- (a)测定一种或多种受疾病影响的免疫球蛋白的水平从而获得试验数据；并
- (b)将试验数据与参比数据进行比较，籍此评价该个体是否易感心血管疾病或者患有心血管疾病。

优选所述免疫球蛋白为 IgG，更优选为 IgG2 亚类。

优选所述免疫球蛋白为 IgG2 亚类的抗体，该抗体对病原菌如肺炎衣原体、幽门螺旋杆菌或非典型性流感嗜血杆菌具有特异性。对本领域技术人员而言，显而易见也可以使用其他特异性抗体。

优选将总的 IgG2 与 IgG2 亚类特异性抗体之比或总的 IgG2 亚类免疫球蛋白与 IgG2 亚类特异性抗体之比的改变用作心血管疾病易感性或心血管疾病存在的指标。

术语“心血管疾病”包括动脉粥样硬化和退行性血管疾病以及与冠状动脉发炎有关的任何心血管疾病，包括 1 至 3 支冠状动脉疾病。

一般地说，所述心血管疾病为退行性血管疾病，更通常为动脉粥样硬化。

具体地说，本发明的方法可以用于治疗患有动脉粥样硬化(经血管造影术确定)的个体，该类患者具有较少或广泛的冠状动脉粥样硬化但在临床上稳定的，该方法还可以用于治疗具有与近期心肌梗塞或不稳定型心绞痛有关的不稳定型临床疾病的动脉粥样硬化患者。

优选通过测定循环 T 细胞来评价 T 细胞应答。但是，可以理解，也可以通过测定具体的 T 细胞应答的任何特征性细胞因子标志来评价 T 细胞应答，如对

于 Th1 型应答，测定干扰素- $\gamma$ 或白介素-12，对于 Th2 型应答，则测定白介素-4 和/或白介素-13。

本发明的范围也包括用于在此所述的方法的组合物。而且，本发明还具体包括在此所述的药物在生产用于给予个体以预防或治疗心血管疾病的药物或治疗用组合物中的用途。

另外，本发明也提供了用于本发明的诊断或评价方法中的试剂盒。试剂盒可以包括例如一种或多种用于进行测定的试剂，如抗体、缓冲剂、对照和使用说明。

下面将参照本发明的多个优选的非限定性实施方案对本发明的特点和优点进行描述。

#### 附图概述

图 1 说明发酵乳杆菌(*L. fermentum*)对全血中 IL-4 分泌的抑制作用；

图 2A 和 2B 分别说明嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)对 IL-4 分泌的抑制作用和对 IFN- $\gamma$ 分泌的增强作用；

图 3A 和 3C 分别说明与正常个体相比，患有冠状血管疾病的肺炎衣原体血清阴性和血清阳性个体的 IL-4 分泌；

图 4A 和 4D 分别说明与正常个体相比，患有冠状血管疾病的个体的 IL-4 和 IFN- $\gamma$ 的分泌；

图 5 说明发酵乳杆菌 KLD 对进食高胆固醇饮食的小鼠的动脉粥样硬化的影响；

图 6 说明用抗-CD40 的单克隆抗体处理全血培养物对 IL-4 的产生的抑制作用。

#### 本发明优选实施方案的详述

人们观察到，大量动脉粥样硬化的存在导致血液中 IL-4 水平升高，同时伴随 IFN- $\gamma$ 水平下降。这种细胞因子平衡的改变是向 Th2 型应答发生偏移的指标，可以用于动脉粥样硬化的诊断中。该观察结果也为目的在于使 T 细胞应答向

Th1 型应答发生转变的治疗方法提供了坚实的基础,因此,对于预防和/或治疗具有相似发病机理的冠状动脉疾病和其他心血管疾病(包括动脉粥样硬化)是有益的。

包括在此的可能的治疗用制剂的一个示例为包括益生菌(如乳酸菌)的制剂,它们可以趋使细胞因子平衡恢复为 Th1 型应答,并因此减缓心血管疾病的进展、预防心血管疾病的发作或逆转心血管疾病。但是,其他药物和组合物,如在下面描述的能使 Th2 型应答转换为 Th1 型应答的细菌佐剂也可以用于在此所述的疾病的治疗中。

检测循环的 T 细胞中是否存在 Th2 偏离的任何直接或间接的方法,如监测这种偏离的下游作用,如肺炎衣原体或幽门螺旋杆菌(但不限于这些病原体)的抗体产生中发生的 IgG 亚类改变或 IgG 亚类特异性抗体改变,均可用作冠状动脉疾病的指标。例如,当细胞因子分布型向 Th2 偏移时, IgG2 含量相对较低。所以,总 IgG2 亚类免疫球蛋白或 IgG2 亚类特异性抗体,如肺炎衣原体或幽门螺旋杆菌的特异性抗体之比发生改变(或为低水平)表示发生了“促进动脉粥样硬化的”细胞因子的偏离。

情况确是如此,可以通过检测免疫球蛋白如 IgG2 亚类抗体的水平,并与参比水平或之比比较,从而评价个体是否易感心血管疾病(如动脉粥样硬化)或者已患有该种疾病。适合的参比水平或之比通常是基于由健康个体获得的相应的值,一般而言,包括根据常规的方法学由代表性群体获得的平均值。

此外,属于本发明范围的预防、治疗或逆转动脉粥样硬化的方法还包括能够使细胞因子平衡向 Th1 型应答方向偏移或改变的任何治疗方法,如给予益生菌(特别是乳酸菌属)。例如,嗜酸乳杆菌可以减量调节脾 T 细胞(即循环细胞)分泌 IL-4 并增量调节脾 T 细胞分泌 INF- $\gamma$ , 并因此可以用于治疗动脉粥样硬化和其他此类心血管疾病。其他治疗方法包括给予抑制 Th2 细胞因子分泌或抑制这些因子的作用的任何因子,和/或能够促进 Th1 型细胞因子如 INF- $\gamma$  的分泌或活性的任何治疗方法。

对于本领域技术人员而言,显而易见,本发明还包括下列治疗方法,即可以特异性调节循环 T 细胞分泌的细胞因子的水平或分布型的任何治疗方法,上

述 T 细胞特别对抗原(如肺炎衣原体或幽门螺旋杆菌)或非特异性活化因子(如多克隆活化剂、内毒素或超抗原)有活性。

而且,也可以采用联合治疗方法,将益生菌或其他能够使细胞因子平衡向 Th1 型应答方向改变的药物与旨在改变“危险因素”的现有治疗方法(如降脂药、抗高血压药等)联合。多种其他因素(如血脂、糖尿病、高血压、吸烟)均可以引起动脉粥样硬化,因此本发明还包括将改变细胞因子平衡的治疗方法与治疗所述疾病诱因的方法联合。

一般而言,由个体获得样品,评价 T-细胞的细胞因子分布型和/或 T-细胞应答。该样品可以是全血样本、全血的细胞组分、分离的细胞或者为如适合测定的活组织切片样本。

微生物可以选自细菌和酵母株,包括酵母属亚种,如酿酒酵母和酵母菌。优选所述细菌为益生菌。另外,可以使用所述微生物的组分、超声处理产物、提取物或分泌物或混合物。提取物包括例如细胞壁组分。所述微生物的组分可以包括抗原,如由本领域技术人员已知的酶处理方法获得的抗原性肽等。

细菌可以选自(但不限于)乳酸菌属、乳酸菌、分枝杆菌属和双歧杆菌属。还更优选使用嗜酸乳杆菌、发酵乳杆菌或母牛分枝杆菌,或其能够诱导 Th1 细胞应答的组分、提取物、超声处理产物、分泌物或其混合物。特别优选嗜酸乳杆菌、发酵乳杆菌或母牛分枝杆菌,它们可以以活的形式使用,也可以以灭活的制剂形式使用,只要它们能够诱导所需的 Th1 型 T-细胞应答即可。

优选以活的制剂形式使用嗜酸乳杆菌和发酵乳杆菌。也可以使用其他的细菌(无论它们是否具有益生作用),例如公知的辅助细菌,如干酪乳杆菌、植物乳杆菌、鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*)、短双歧杆菌等。

可以根据心血管疾病的性质和严重程度、是否给予用于预防或治疗的药物以及所涉及的微生物的类型来调整给予个体的微生物或提取物等的剂量。本领域的技术人员可以容易地确定治疗参数以及所需的剂量。

优选微生物或含微生物的组合物为片剂或胶囊剂。但是,对于本领域技术人员而言,很明显也可以以液体或其他固体制剂形式提供微生物。具体而言,所

述微生物也可以以食物的形式提供，如以酸奶形式或其他乳制品形式，或者以类似的非乳制品形式，如豆制品形式提供。

通常以一定的间隔、通常为每天经口给予微生物等，一般而言，所述治疗可以持续数月或更长时间。优选以每天  $\log_3$  至  $\log_{12}$  的剂量给予微生物。当以活的全菌的形式给予时，益生菌的剂量可以为约  $1 \times 10^8 - 1 \times 10^{12}$  个微生物。

但是，在本发明的方法中也可以使用其他能够增量调节 Th1 型 T-细胞应答的特征性细胞因子分布型的药物。本领域的技术人员根据在此给出的教导，通过常规试验可以容易地确定此类其他药物。此类药物可以包括例如抗体及其结合片段。

就此而言，发明人发现，动脉粥样硬化患者血液 T-细胞分泌的 IL-4 的量与冠状动脉疾病的程度有关。这种相关性与发明人关于 T-细胞介导的炎症反应是由 CD40L 通过一系列结构性和循环的细胞(包括血小板)上的 CD40 连接到 CD4+ T-细胞上引起的这一观察结果相符。具体而言，由于 CD40L 是通过血小板上表达的 CD40 连接到激活的 CD4+ T-细胞上的，因此血小板似乎是产生 IL-4 的重要因素。

因此，给予能够抑制 CD40L 与 CD40(如抗体、特别是抗-CD40 抗体或其结合片段)连接的药物可以改变患者的 Th2 型应答的特征性细胞因子分布型。结合片段是指保留了抗体的结合能力的抗体片段，分别包括通过木瓜蛋白酶或胃蛋白酶进行蛋白酶剪切获得的 Fab 和 (Fab')<sub>2</sub> 片段。另外，也可以给予本领域人员已知的 CD40 的其他配体或其肽片段，以相对于 Th2 型 T 细胞应答而言对 Th1 型 T 细胞应答进行所需的增量调节。根据所附的实施例中公开的方法可以容易地鉴定适当的配体和药物。可以通过静脉、肌内或皮下或其他适当的途径给予此类药物。

可以将此类药物和其他药物(如微生物提取物和超声处理产物等)配成药用组合物用于对所需个体给药，该组合物中可以加入药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。一般而言，此类活性药物的剂量与其常规的治疗方案相符，通常要考虑年龄、体重、所治疗的疾病的性质和个体的整体健康状况，这是本领域技术人员可以理解的。

药物形式包括适合于注射的水溶液和适合于现场制备注射溶液的粉剂。此类可注射组合物必须具有一定的流动性以可以用于注射，并且通常而言具有稳定性以使得在生产后可以储存。载体可以是含有乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油中的一种或多种及其适合的混合物的溶剂或分散介质。通过使用包衣物(如卵磷脂)、在为分散液的情况下维持所需的颗粒大小和加入表面活性剂来保持流动性。

一般而言，可以通过将所需量的活性物质加至含有上述各种组分的适当溶剂中来制备注射溶液。一般地讲，可以通过将所述活性物质加至含有分散介质和其他组分的载体中来制备分散液。如果是制备注射用溶液的粉剂，那么优选的方法是真空干燥和冷冻干燥方法，藉此可以得到活性组分的粉末。

用于口服给药时，可以将药物在口服可接受的适当的载体中配制。具体而言，可以用惰性稀释剂、可同化的食用载体配制活性组分，或者将活性组分包囊于硬壳或软壳的明胶胶囊中。另外，还可以将活性组分直接加至上述的食品中。而且，可以以咀嚼片剂、锭剂、胶囊剂、酞剂、混悬剂、糖浆剂等的形式使用活性组分。

本发明的组合物中也可以加入一种或多种适当的防腐剂，如山梨酸。在许多情况下，组合物中还可以包括等渗剂如糖或氯化钠。

片剂、锭剂、小丸、胶囊剂等也可以含有一种或多种下列物质：粘合剂，如黄耆胶、阿拉伯树脂、玉米淀粉或明胶；赋形剂，如磷酸二钙；崩解剂，如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等；润滑剂，如硬脂酸镁；甜味剂，如蔗糖、乳糖或糖精，或矫味剂。如果剂型为胶囊，那么除一种或多种上述组分外，还可以含有液体载体。可以存在用作包衣物或用于改变剂量单位的外形的其他组分。例如，可以用虫胶、糖或两者对片剂、小丸或胶囊进行包衣。另外，也可以将活性组分制成任何适当的缓释制剂。

药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂包括任何合适的常规已知溶剂、分散介质和等渗的制剂或溶液。此类组分和药物活性物质的介质的应用是公知的。只要常规的介质或物质与活性组分相容，便可以将它们用于本发明的治疗和预防组合物中。需要时，也可以将其他的活性组分加至组合物中。

可以理解，考虑到准备采用的给药方式，组合物中的药物的量应足以向个体递送适当的有效剂量。

在本文中，单位剂量形式是指适于以单位剂量的形式向待治疗个体给药的物理上可分的单位，每单位中含有计算出的可产生所需治疗或预防作用的预定量的活性组分以及相应的载体、稀释剂和/或赋形剂。

可以在进行抗生素治疗或用其他活性药物进行治疗之前、同时或之后，将所述药物和一种或多种抗生素或一种或多种用于治疗心血管疾病或使所述疾病恶化的病症的其他药学活性物质联合给药。

## 实施例

### 实施例 1: 乳杆菌属抑制 IL-4 分泌

为了测定乳杆菌属是否能够调节 IL-4 的产生，将增加剂量的发酵乳杆菌(得自澳大利亚悉尼的新南威尔士大学微生物学和免疫学学院的培养物保藏中心的 VRI 002 株)加至培养基中，该培养基中含有等体积的得自正常健康个体的肝素化全血和不含 AIM-V 血清的培养基。对照培养物则仅含有培养基。用 Con A(5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )刺激所有的培养物。温育 24 小时后，通过捕获 IL-4 ELISA 测定 IL-4 的分泌量。如图 1 所示，发酵乳杆菌以剂量依赖方式抑制 IL-4 的分泌，剂量为  $2 \times 10^5$  个细菌/培养物时抑制响应最大。该数据表明，发酵乳杆菌可以有效对与 Th2 型应答有关的 IL-4 介导的炎性反应进行减量调节。

### 实施例 2: 益生菌对 Th1/Th2 型细胞因子应答的作用

为了测定益生菌是否可以对 Th2 型细胞因子应答产生减量调节并对 Th1 型细胞因子应答产生增量调节，用进食针将各种剂量的嗜酸乳杆菌(得自澳大利亚悉尼的新南威尔士大学微生物学和免疫学学院的培养物保藏中心的 VRI 001 株)对 C57/B16 小鼠进行胃内给药，每日给药，连续两周，此后用在 0.2mL 磷酸盐缓冲液中的 8 $\mu\text{g}$  卵清蛋白(OVA)和氢氧化铝腹膜内给药致敏。随后继续给予嗜酸乳杆菌十次，每两天给药一次，连续两周，然后将小鼠处死。通过过筛分离脾脏淋巴细胞，用 PBS 洗涤，将其以  $10 \times 10^6$  个细胞/ml 培养基的浓度重新悬浮。

然后将每份 1mL 的细胞悬浮液分配至 24 孔平底微量滴定板的各孔中，用 OVA(5 µg/mL)刺激。温育 4 天后，收集上清液，采用标准 ELISA 方法，用 IL-4 或 IFN-γ 单克隆抗体对测定 IL-4 和 IFN-γ 的产生量。

简言之，用捕获抗-IL-4 抗体对 24 孔微量滴定板的各孔进行包被。于室温下温育 1 小时后，洗涤各孔并向各孔中加入生物素化的抗-IL-4 抗体。再温育 1 小时，洗涤各孔，向各孔中加入链霉抗生物素-过氧化物酶结合物。温育 30 分钟后，洗涤各孔，然后加入 TMB 底物。在 ELISA 读板仪上于 450/620nm 处读取光密度。根据标准曲线，采用插入法对未知样品中的 IL-4 进行定量。采用类似的方法测定 IFN-γ。

结果示于图 2A 和图 2B 中。由图 2A 可以看出，给予嗜酸乳杆菌以剂量依赖的方式抑制 IL-4 产生，而图 2B 则表明 IFN-γ 的产生增加。因此，全血中 IL-4 分泌量的增加与冠状动脉疾病患者中疾病的严重程度有关。

### 实施例 3: 个体的选择和测试

3.1 个体。根据血管造影术研究，对 John Hunter Hospital(纽卡斯，澳大利亚)提供的个体进行选择。记录危险因素(脂质、高血压、糖尿病、吸烟、家族史)。分为下列各组:(a) 很轻的冠状动脉粥样硬化(n=100); (b) 伴有稳定型临床疾病的广泛的冠状动脉粥样硬化(涉及三个主要血管的 > 50%)(n=100)，和(c) 伴有不稳定型临床疾病的广泛的冠状动脉粥样硬化(n=100)(近期有心肌梗塞或不稳定型心绞痛)。

在血管造影术后从选择的个体取血(20ml)进行抗体和 T 细胞研究。在 John Hunter Hospital(纽卡斯，澳大利亚)进行的血管造影术研究的数目约为 30-40 个/周，其分布约为 10-15% 具有正常的动脉或具有较轻的疾病，20-30% 具有三支动脉疾病，这其中约三分之一具有不稳定型临床疾病，三分之二具有稳定型临床疾病。

3.2 抗-衣原体肺炎抗体。通过微量免疫荧光试验测定肺炎衣原体特异性抗原的免疫球蛋白 IgG(Chlamydia-cel Pn 试剂盒, CeLLabs Pty Ltd, 澳大利亚)，从而测定抗体。采用特异性 IgG 亚类抗血清测定 IgG 亚类抗体。

3.3 T-细胞增殖. 在 96 孔圆底微量滴定板上一式三份对全血淋巴细胞培养物进行测定。用不含 AIM-V 血清的培养基以 1: 1(v/v)稀释肝素化血液, 所述培养基中含有含量逐渐增加的根据下面所述方法制备的肺炎衣原体原体 (EB) (0.1、1.0、10 $\mu$ g/ml)。另外再用沙眼衣原体(*C. trachomatis*)或 EB 抗原(0.1、1.0、10 $\mu$ g/ml)作为“不相关”抗原对照对所有的个体进行刺激。于 37 $^{\circ}$ C、在 5% CO<sub>2</sub> 环境中培养 5 天后, 加入氘标胸腺嘧啶脱氧核苷(0.5 $\mu$ Ci/培养物), 再培养 6 小时, 然后收获并计数。

3.4 细胞因子的产生. 采用基于细胞因子的全血测定方法检测 EB 活性 T 细胞。在 96 孔圆底微量滴定板中用 AIM-V 培养基以 1: 1(v/v)稀释肝素化血液, 所述培养基中含有各种浓度的 EB 抗原, 或者不含有该抗原。为了测定产生的 IL-4, 用捕获单克隆抗 IL-4 抗体(Endogen, CSL)预包被部分孔。将培养物在 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 环境中培养 24-48 小时, 然后收集血浆上清液, 用于 IL-2、IL-10 和 IFN- $\gamma$ 测定(Endogen 试剂盒, CSL)。根据测定试剂盒中的说明, 洗涤并加入显色抗-IL-4 抗体后, 直接测定各孔中捕获的 IL-4 的含量和各标准品的含量。已经对用于测定抗原活性 T 细胞和细胞因子产生分布型的全血测定法进行了验证使其可以用于被幽门螺旋杆菌感染的患者的研究中。

3.5 由肺炎衣原体制备原体. 使由 P Saikku 教授(University of Helsinki, 芬兰)提供的适应 HeLa 细胞 229 的肺炎衣原体 Kajaani 株在含有 RPMI 1640 培养基的培养瓶中、于 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 湿化环境中在 HeLa 细胞中生长, 所述培养基中补充有 5%胎牛血清(FCS)和链霉素。3 天后, 由培养的细胞中分离衣原体原体。用无菌刮刀使细胞由培养瓶剥离, 洗涤并悬浮于磷酸盐缓冲液(PBS)中, 超声使包含体破裂。离心去除细胞碎片, 于 30,000g 超速离心收集 EB 材料。将该 EB 材料悬浮于 PBS 中并铺层于 30-60% Nycodenz 溶液(Nycomed, Norway)上。离心后, 收集 60%梯度以上的 EB 材料, 洗涤并用 1%甲醛灭活 24 小时。充分洗涤, 将 EB 材料悬浮于 PBS 中, 测定蛋白浓度(Pierce 蛋白试剂盒)。将由 Saikku 教授和其同事处获得的 EB 抗原用作对照。用类似的方法从沙眼衣原体(仍由 P Saikku 教授提供样品)制备原体抗原。

3.6 特异性克隆的蛋白. 使用 Saikku 博士和 Makela 博士(芬兰, 见上)提供的肺炎衣原体克隆抗原进行细胞因子平衡测定(见上)。所述克隆抗原包括枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)中产生的重组蛋白 MOMP、OMP2 和 HSP60。测定浓度为 1 $\mu$ g/ml。

具体而言, 自冠状动脉粥样硬化患者收集肝素化全血, 这些患者为肺炎衣原体血清阳性(n=17)或血清阴性(n=27)。如上所述于 37 $^{\circ}$ C 培养过夜后, 通过捕获 ELISA 测定分泌的 IL-4, 同时测定血浆上清液中的 IFN- $\gamma$ 。

如图 3A 和 3B 所示, 与有轻度或 1 支血管疾病的个体相比, 在有 2 至 3 支冠状动脉疾病的个体中检测到了较高的 IL-4 水平。在正常个体中, 未检测到 IL-4 或 IL-4 的水平很低。与血清阴性个体、特别是具有 1 支血管疾病的个体相比, 在肺炎衣原体血清阳性的个体中, 具有 1-3 支血管疾病的个体分泌更多的 IL-4, 这表明 IL-4 分泌的增加与感染状态有关。但是, 在所有研究的个体中, IL-4 分泌并不依赖于培养物中肺炎衣原体抗原的刺激, 这表明 IL-4 的自发产生是由体内激活的 T-细胞所致, 这些激活的 T 细胞对培养物中其他抗原刺激不再发生应答。将由 44 名患者获得的数据结合观察发现其结果相似, 即全血培养物中分泌的 IL-4 水平与疾病的程度有关而与抗原刺激无关。

#### 实施例 4: T 淋巴细胞的自发激活

截然不同的是, IL-4 和 IFN- $\gamma$  的分泌产生呈相反关系(参见图 4A 和 4B)。但是, IFN- $\gamma$  水平与疾病的严重性之间无相关性, 这表明动脉粥样硬化中的炎症反应受 CD4<sup>+</sup> Th2 辅助细胞介导的炎症反应驱动, 同时增量调节 IL-4。

具体而言, 细胞因子自发产生的结果表明, 在具有“正常”冠状血管造影的个体和具有 2 或 3 支血管疾病(表示“高负荷”动脉粥样硬化)的个体之间存在显著差异, 那些定义为轻度或较少冠状动脉粥样硬化的个体 IL-4 的产生量处于中等。就 IFN- $\gamma$  而言, 在正常个体和“检测有动脉粥样硬化”的个体之间存在差异, 正常个体 IFN- $\gamma$  水平较高。较轻患者和严重动脉粥样硬化患者的 IFN- $\gamma$  水平间的差异不像 IL-4 的差异那么显著。总而言之, 这些结果清楚地表明, Th1-Th2 平衡的偏移与动脉粥样硬化的量有关。

由此可以得出结论，具有倾向于对 T 细胞的刺激物产生 Th2 型细胞因子应答的“系列因素(set)”的个体血管壁中过量的动脉粥样硬化集聚是由于 Th2 型 T 细胞相关的炎性途径激活所致。由于在此测定的细胞因子是由全血培养物中的 T 细胞自发分泌的，因此激活在体内就已经发生了。刺激物包括多克隆激活剂(如由肠道菌群产生的内毒素)、超抗原(如，来自克隆细菌)、自身抗原(包括斑块或血管壁内的抗原)或特异性抗原，特别是来自与宿主具有克隆或寄生关系的微生物(如肺炎衣原体、幽门螺旋杆菌、非典型性流感嗜血杆菌等)的抗原。后者与是“与具体的微生物无关的慢性感染”而不是具有独特的抗原作用的肺炎衣原体是动脉粥样硬化进展的“危险因素”这一观点相符(Groyston JT, Kuo Coulson AS 等, *Circulation*(1995) 92: 3397-3400; Bachmaier K, Neu N 等, *Science*(1999) 283: 1335-1339; Mejer D, Derby LE 等, *JAMA*(1999) 18: 272-277)。另外，图 3A 和 3B 中的数据表明，用肺炎衣原体抗原刺激的培养物中“Th2 偏移”具有增大的倾向与免疫系统的“Th2 系列”、特别是微生物可以增强向 Th2 型应答的转换并因此进一步发展为动脉粥样硬化斑这一观察结果相符。循环细胞可与动脉粥样硬化斑中的细胞发生相互交换。因此，慢性感染可以使具有显著动脉粥样硬化的个体的 Th2 偏离更加严重。但是，目前由衣原体感染或未感染的个体获得的数据表明 Th2 细胞因子的基本“系列因素”与衣原体感染无关(如上所述，尽管感染可能使偏离更加严重)。

该项研究支持下面这样一个结论：T 淋巴细胞自发激活的类型通常与动脉粥样硬化、特别是冠状动脉粥样硬化的量有关。

#### 实施例 5: 给予乳杆菌对进食高胆固醇饮食的小鼠动脉粥样硬化的影响

通过测定小鼠主动脉窦(根)脂肪纹的形成来评价高胆固醇饮食对动脉粥样硬化进展的影响。

食物含有下列组分：

|        | g/100 g |
|--------|---------|
| 蔗糖     | 51.3    |
| 酪蛋白(酸) | 20.0    |

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 菜籽油                 | 1.00  |
| 可可脂                 | 15.00 |
| 纤维素                 | 5.10  |
| DL-甲硫氨酸             | 0.30  |
| AIN93G 矿物质          | 3.50  |
| AIN93G 维生素          | 1.00  |
| 氯化胆碱 50% w/w        | 1.00  |
| 胆酸钠                 | 0.50  |
| 胆固醇                 | 1.00  |
| DL $\alpha$ -生育酚乙酸酯 | 0.26  |

简言之, 给予 C57/B16 雄性小鼠(8 周龄)高胆固醇食物(HCD)或不含胆固醇的正常食物, 并使其可以自由饮水。使各组小鼠(n= 10)进食 HCD 一周, 然后根据给药方案给予含有发酵乳杆菌(VRI 002)的食物。每周经口-胃给予 3 次 200 $\mu$ l 洗涤过的来自重新悬浮的过夜培养物的细菌悬浮液样本, 终浓度为 log 9.5 - log 10.5 个微生物。对照小鼠则仅给予 200 $\mu$ l 盐水。5 周后, 用 0.1mL 在不完全弗氏佐剂中乳化的 5mg/mL 杀死的结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MT, Difco)经皮下注射对两组小鼠进行免疫。该免疫步骤的原理是基于这样一个近期报道, 该报道表明用杀死的细菌进行免疫使免疫系统激活可以导致主动脉窦加速形成脂肪纹(George J 等, *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1999, 19: 505-510)。

在用 HCD 和益生菌进行处理后 7 周, 将所有的小鼠处死。通过心脏穿刺取血。将心脏全部取出, 剥离含有主动脉窦(根)的上面部分, 在 10%福尔马林的 PBS 溶液中固定。在福尔马林/PBS 中固定过夜后, 将组织浸于 OCT 培养基中并冷冻, 然后在恒冷切片机中切片。取 6-7 片(8-10 $\mu$ m 厚), 用油红 O 染色。由不知情的观察者对每一切片的损伤区打分。根据形成的脂肪纹, 采用 0-5 的损伤评分系统。如图 5A 所示, 仅进食 HCD 的小鼠比用乳杆菌处理的小鼠形成更多的脂肪纹。采用 MT 对小鼠进行免疫获得了类似的结果(参见图 5B), 尽管

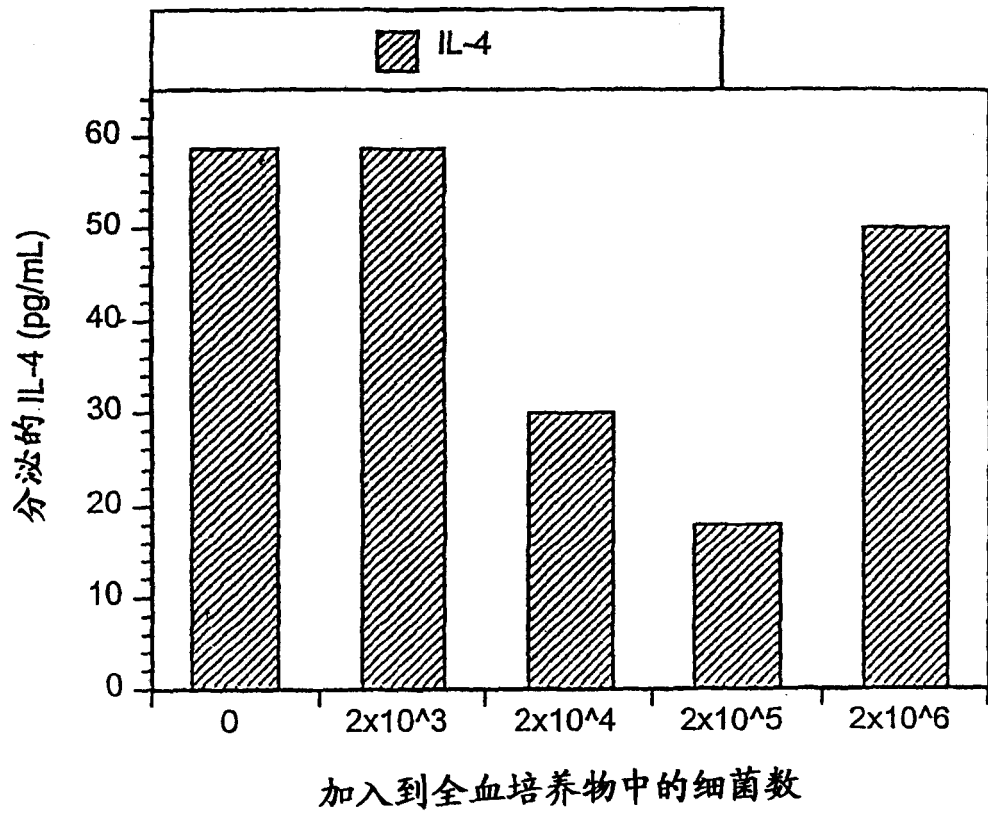
在这些小鼠中损伤的数目较未免疫的组少，这表明免疫可以限制动脉粥样硬化形成。

#### 实施例 6: 冠状动脉疾病患者全血培养物中 IL-4 产生的量受抗-CD40 单克隆抗体的抑制

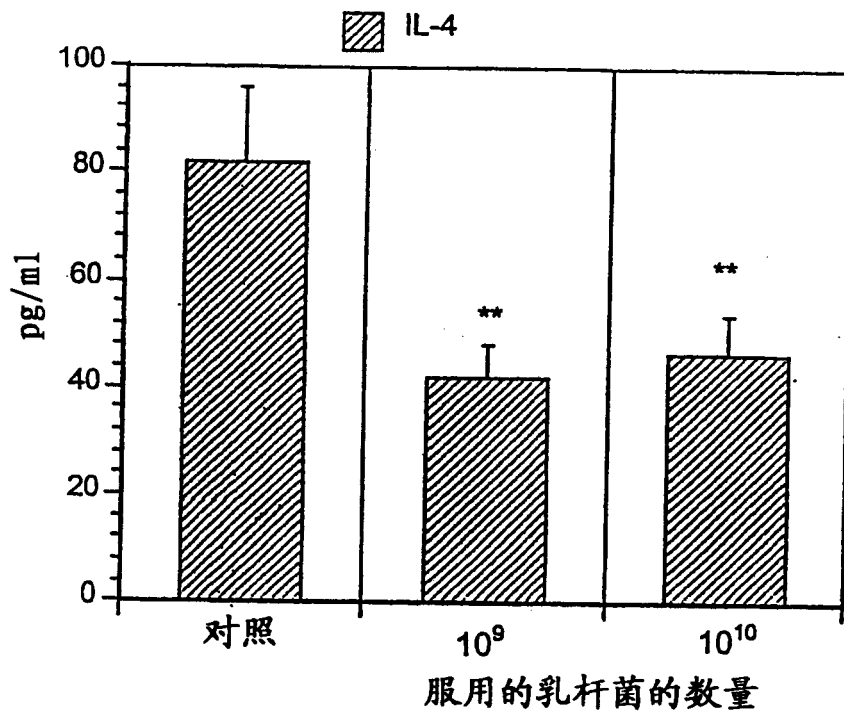
由冠状动脉疾病患者收集肝素化血液并在用抗 IL-4 抗体包被的 96 孔平底培养板中用等体积的含有梯度浓度抗 CD40L 抗体的不含血清的 AIM-V 培养基(总体积为 300  $\mu$ L)培养。对照培养物仅含有培养基或者小鼠 IgG1 同型对照物。培养 24 小时后，经捕获 ELISA 测定法检测分泌的 IL-4 的量。如图 6 所示，与对照相比，抗-CD40 抗体以剂量依赖的方式抑制 IL-4 的产生( $p < 0.05$ , 9 名患者)，而加入小鼠 IgG1 同型对照物或抗-CD40L 抗体(数据未示出)没有作用。该结果表明，CD40 对于全血培养物中 IL-4 的产生至关重要。

尽管前面已参照优选的实施方案对本发明进行了描述，但是本领域的技术人员可以理解，在不偏离本发明的范围的情况下，可以对本发明进行多种改变和修改。

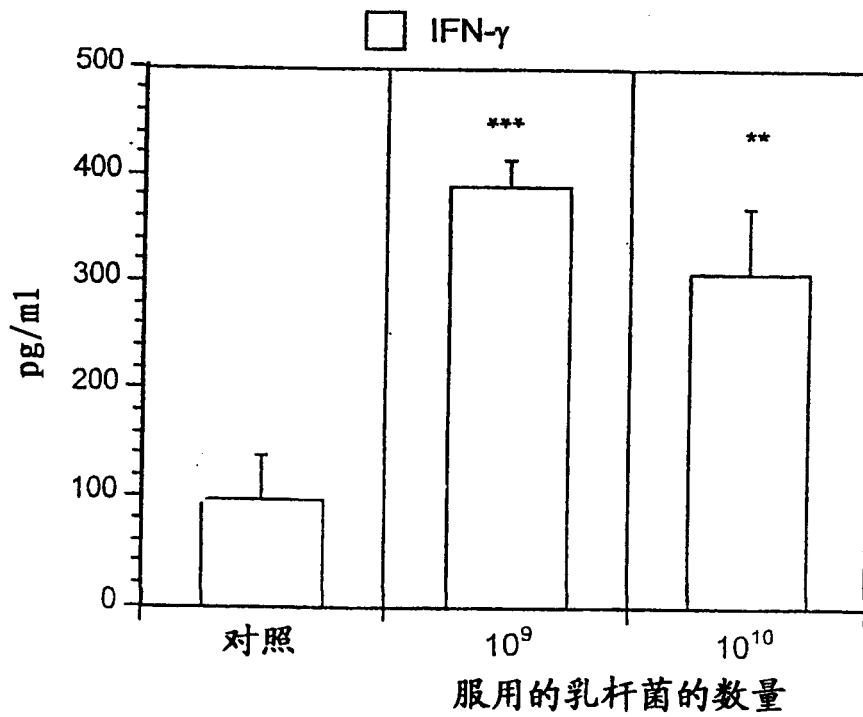
图1



### 图2A



### 图2B

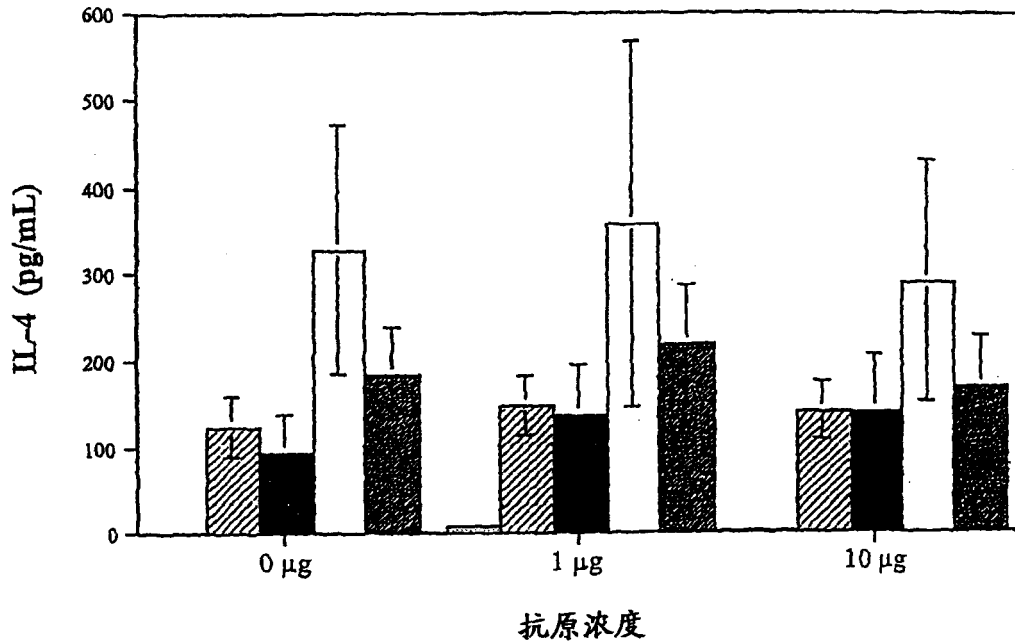


\*\* , p < 0.01

\*\*\* , p < 0.001

### 图3A

肺炎衣原体阴性个体

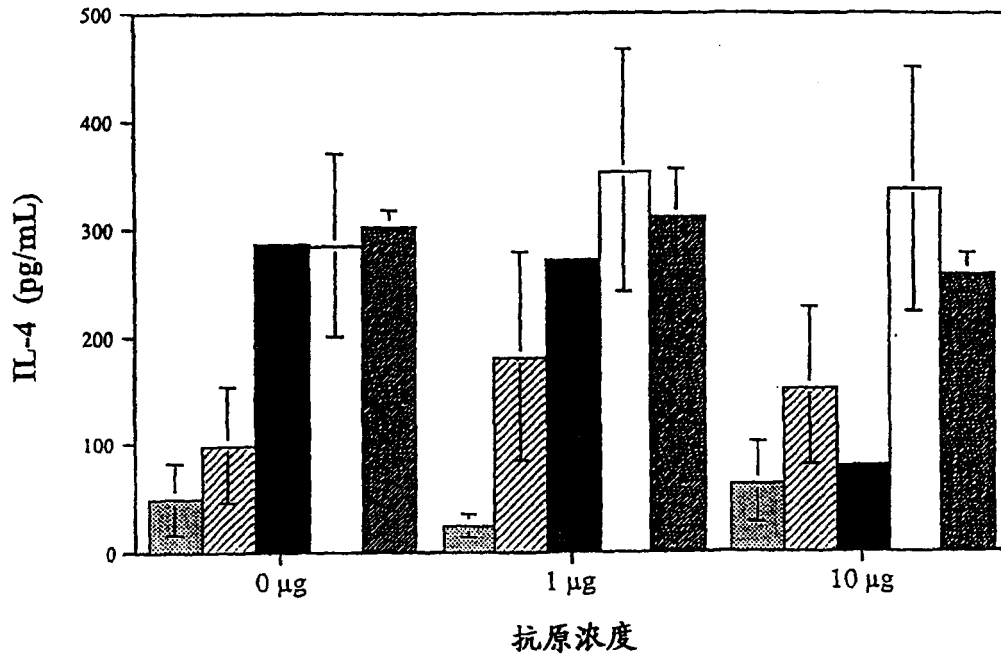


个体的总数 (n = 27)

- 正常 (n=1)
- ▨ 轻度 (n=10)
- 1支血管C.A.D (n=5)
- 2支血管C.A.D (n=2)
- 3支血管C.A.D (n=9)

### 图3B

肺炎衣原体阳性个体

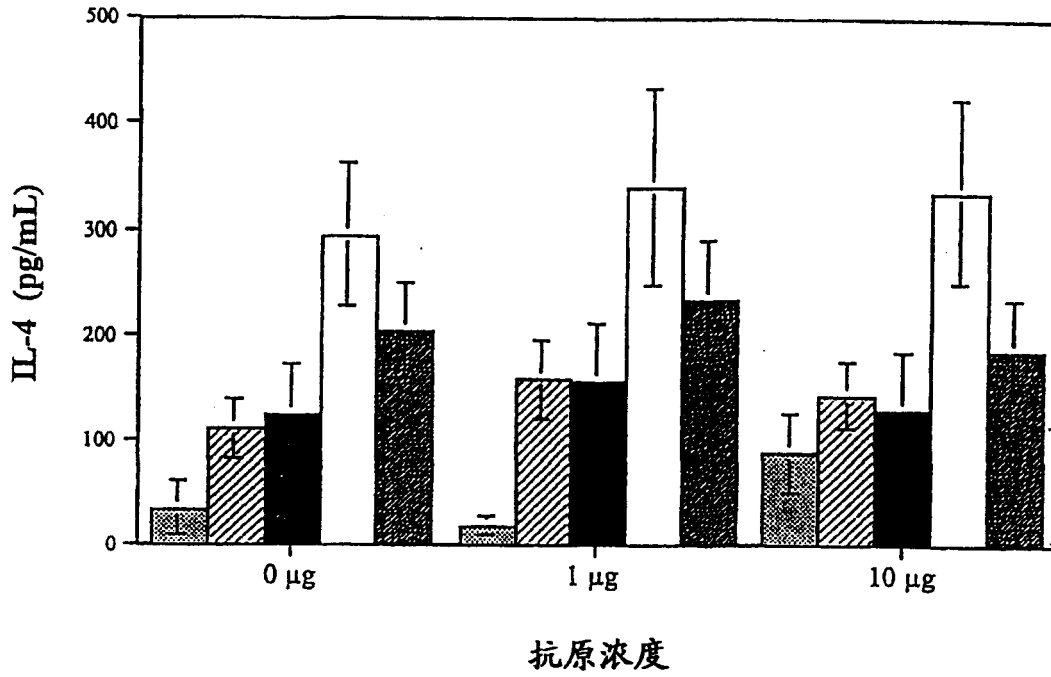


个体的总数 (n=17)

- 正常 (n=3)
- ▨ 轻度 (n=5)
- 1支血管C.A.D (n=1)
- 2支血管C.A.D (n=6)
- 3支血管C.A.D (n=2)

### 图4A

IL-4 产生量 -44 名患者



- 正常 4名患者
- ▨ 轻度 15名患者
- 1支血管C.A.D 6名患者
- 2支血管C.A.D 8名患者
- ▩ 3支血管C.A.D 11名患者

### 图4B

IFN $\gamma$  产生量-44名患者

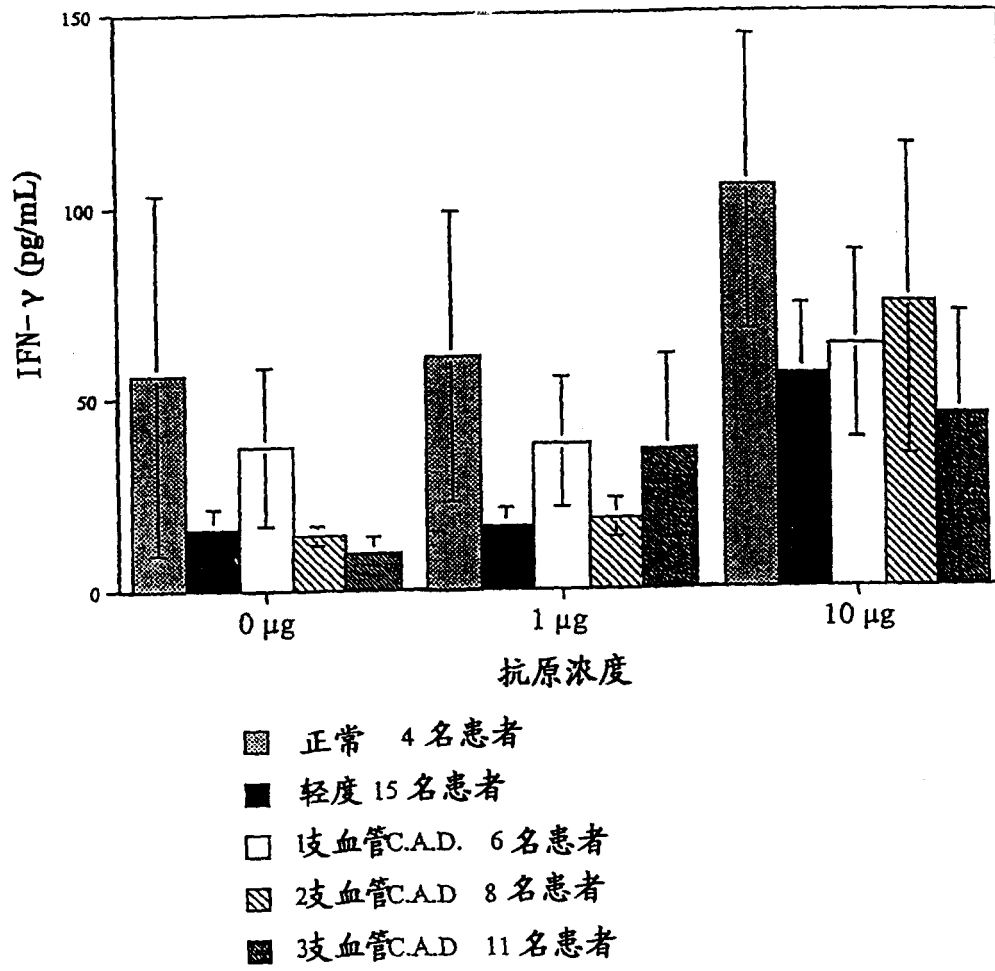


图5A

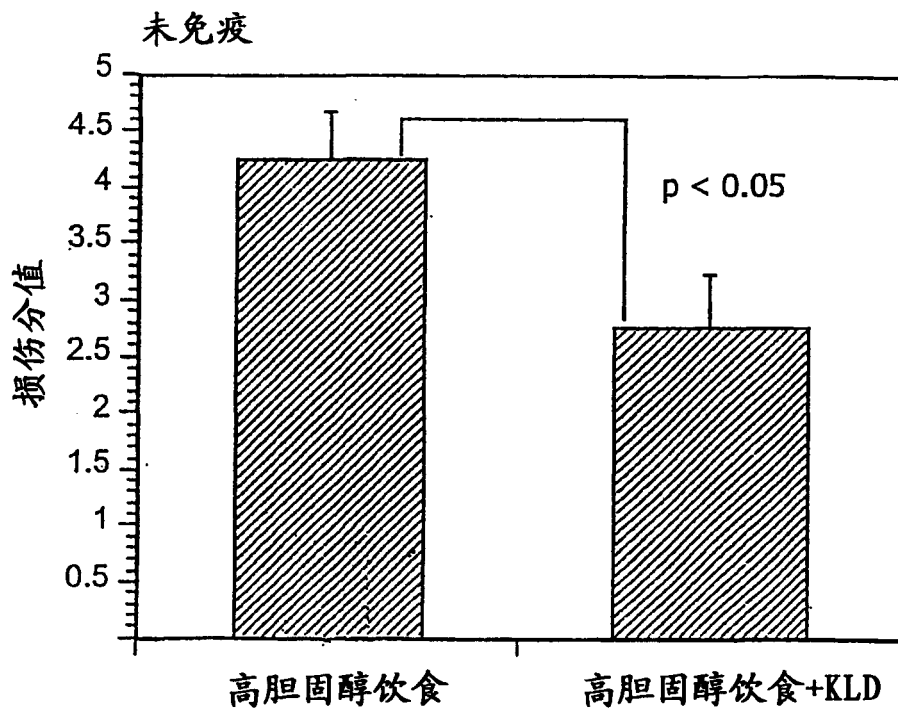


图5B

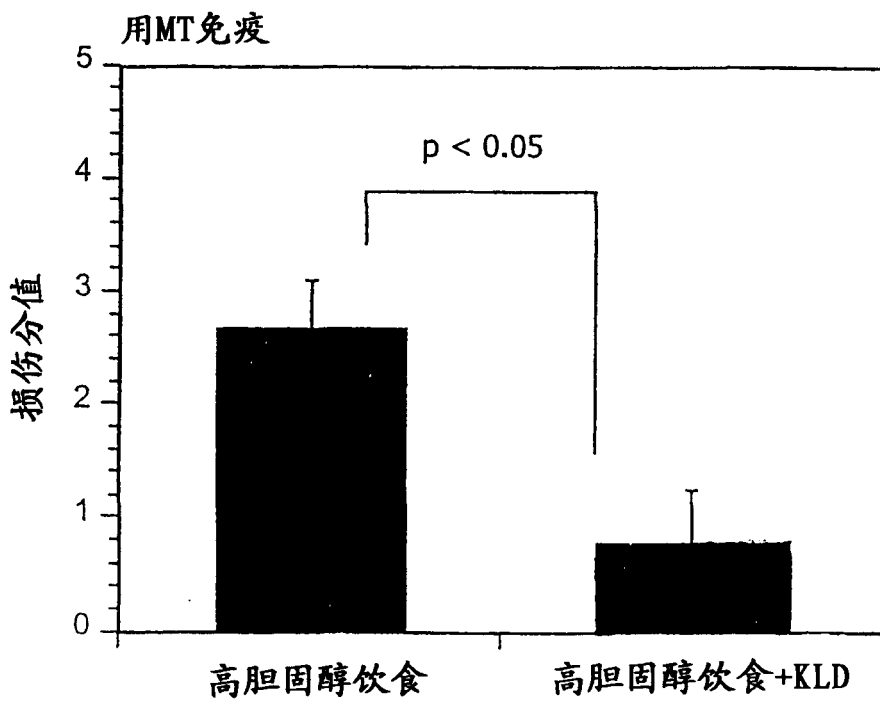
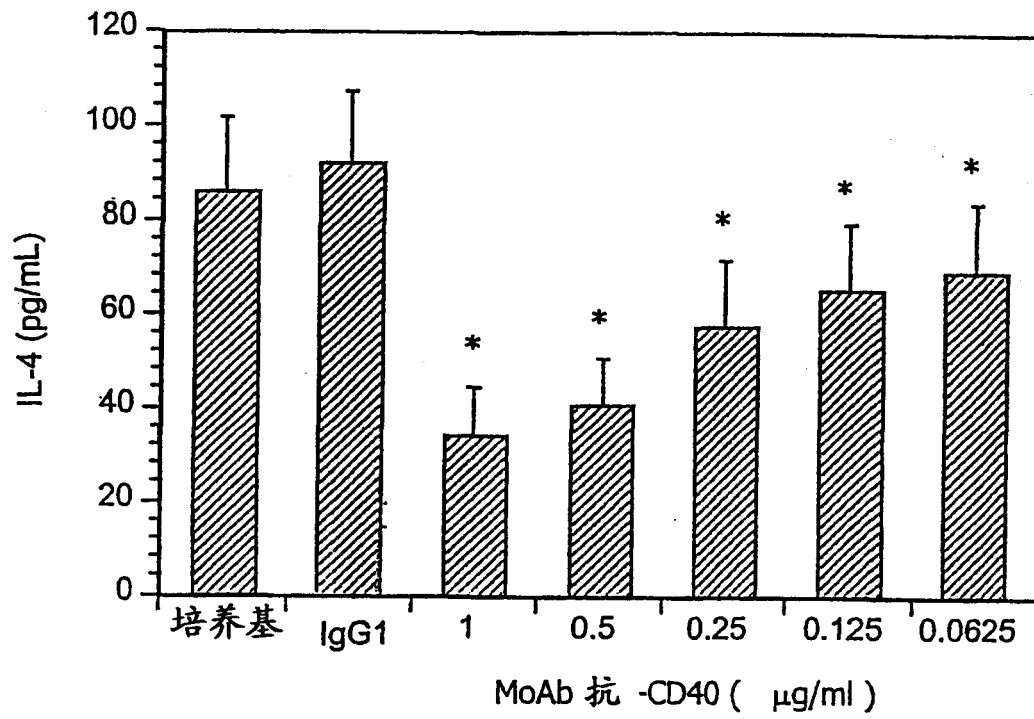


图6



\* ,  $p < 0.05$  (成对t试验,  $n = 9$ )

|         |  |         |            |
|---------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | 用于诊断和治疗心血管疾病的组合物和方法  |         |            |
| 公开(公告)号 | <a href="#">CN1471402A</a>   | 公开(公告)日 | 2004-01-28 |
| 申请号     | CN01818014.0   | 申请日     | 2001-10-25 |
| [标]发明人  | G·庞<br>P·康威<br>R·克兰西   |         |            |
| 发明人     | G·庞<br>P·康威<br>R·克兰西   |         |            |
| IPC分类号  | G01N33/50 A61K35/66 A61K35/74 A61K36/06 A61K45/00 A61K45/06 A61P3/06 A61P3/10 A61P9/00 A61P9/10 A61P9/12 A61P43/00 G01N33/53 G01N33/569 G01N33/68 C12Q1/00 |         |            |
| CPC分类号  | A61K36/062 A61K35/745 A61K35/747 A61K35/741 A61K36/06 G01N33/6854 A61K45/06 A61P29/00 A61K2300/00  |         |            |
| 优先权     | 2000PR1016 2000-10-25 AU   |         |            |
| 外部链接    | <a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>   |         |            |

摘要(译)

本发明公开了预防或治疗心血管疾病的方法，包括给予需要此类治疗的个体有效量的一种或多种药物，以相对于与所述疾病有关的Th2型T-细胞应答的细胞因子分布型而言，对Th1型T-细胞应答的特征性细胞因子分布型进行增量调节。本发明还公开了用于该方法组合物。

