



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113735939 A

(43) 申请公布日 2021. 12. 03

(21) 申请号 202110873583.9

A61P 25/00 (2006.01)

(22) 申请日 2021.07.30

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(71) 申请人 英纳氏(珠海)药业有限公司

A61P 25/16 (2006.01)

地址 519000 广东省珠海市横琴区豆蔻路1
号粤澳合作中医药科技产业园科研总
部大楼301室-83(集中办公区)

(72) 发明人 李健雄

(74) 专利代理机构 武汉惠创知识产权代理事务
所(普通合伙) 42243

代理人 童思明

(51) Int. Cl.

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

A61K 38/08 (2019.01)

A61K 38/10 (2006.01)

权利要求书12页 说明书21页 附图2页

(54) 发明名称

一种组合多肽及其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种组合多肽及其应用,属于药物技术领域。该组合肽由多肽片段A和多肽片段B组合而成,多肽片段A为TAT穿膜肽,多肽片段B为由Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro、Lys-Ala-Pro及其片段和衍生物中的一种或多种组成且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽。多肽片段B与溶血活性寡肽纤维蛋白beta链的降解或代谢产物(P6A)相关,多肽片段A对多肽片段B具有提升作用,采用TAT穿膜肽对现有多肽进行进一步提升。这些肽类出乎意外地容易透过血脑屏障,通过静脉途径给药展示了很好的生物活性,从而在治疗神经系统疾病,尤其是脑损伤,脑卒中方面显示了广阔的前景。

1. 组合多肽,其特征在于,由多肽片段A和多肽片段B组合而成,多肽片段A为Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,多肽片段B为由Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro、Lys-Ala-Pro、Pro-Ala、Ala-Lys、Lys-Pro、Lys-Ala、Ala-Pro、Ala-Arg-Pro-Ala-Lys、Arg-Pro-Ala-Lys、Ala-Arg-Ala-Lys-Pro、Ala-Arg-Lys-Ala-Pro、Arg-Ala-Lys-Pro、Arg-Lys-Ala-Pro、Gly-Arg-Pro-Ala-Lys、Gly-Arg-Ala-Lys-Pro、Gly-Arg-Lys-Ala-Pro、Gln-Arg-Pro-Ala-Lys、Gln-Arg-Ala-Lys-Pro和Gln-Arg-Lys-Ala-Pro中的一种或多种组成且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽。

2. 根据权利要求1所述的组合多肽,其特征在于,多肽片段B为由Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro、Lys-Ala-Pro、Pro-Ala、Ala-Lys、Lys-Pro、Lys-Ala和Ala-Pro中的一种或多种组成且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽,包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-

Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Lys-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Ala-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Lys-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Ala-Pro-β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-

His,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

β -Ala-His-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Pro-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Lys-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Lys-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Pro-Pro-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Pro-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Lys-Pro-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Lys-Ala-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Ala-Lys-Pro-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Pro-Ala-Lys-Ala-Pro-β-Ala-Hi-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Args,

Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Lys-Ala-Pro-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Lys-Ala-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Lys-Ala-Pro-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His。

3.根据权利要求1所述的组合多肽,其特征在于,多肽片段B为由Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro和Lys-Ala-Pro中的一种或两种组成的六肽且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽,包括:

Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -

Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His -Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His -Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His -Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His -Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His -Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,

其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His。

4. 根据权利要求1所述的组合多肽,其特征在于,包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-

Arg,

其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His。

5. 根据权利要求1所述的组合多肽,其特征在于,包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His。

6. 根据权利要求1所述的组合多肽,其特征在于,包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,
 β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His。

7. 根据权利要求1所述的组合多肽,其特征在于,包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,
 β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His。

8. 根据权利要求1所述的组合多肽,其特征在于,包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His。

9. 权利要求1-8任一项所述的组合多肽及其盐在制备药物中的应用。

10. 根据权利要求9所述的应用,其特征在于,所述组合多肽及其盐在制备治疗缺血性脑卒中、出血性脑卒中、脑创伤、阿尔茨海默病、帕金森病或其它神经退行性疾病药物中的应用。

一种组合多肽及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域,特别涉及一种组合多肽及其应用。

背景技术

[0002] Nerinetide (NA-1) 是一种神经保护剂,可干扰突触后密度蛋白95 (PSD-95),通过终止细胞内NO自由基的产生来实现,在临床前缺血性脑卒中模型中可减少脑缺血再灌注的梗死面积,并改善其功能预后。针对成年的12小时治疗窗口内的大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者,随机接受单次剂量为2.6mg/kg的Nerinetide,最大剂量为270毫克或者接受生理盐水安慰剂。研究的主要终点是随机化90天后的功能预后良好,定义为修正的Rankin量表 (mRS) 评分为0-2分,次要终点是神经功能残疾、日常生活活动中的功能独立性、良好的功能结果 (mRS 0-1) 和死亡率。该实验共有1105例患者参与,其中Nerinetide组549人,安慰剂组556人。90天内mRS评分为0-2的患者比例为:Nerinetide组337人 (61.4%),安慰剂组329人 (59.2%)。两组间的次要结果相似。同时本研究发现接受阿替普酶的患者中,Nerinetide治疗导致阿替普酶效果受抑制。两组间严重不良事件发生率相同。(Michael D Hill et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020,395(10227),P878-887)。

[0003] Nerinetide是一条由NMDAR GluN2B亚单位的C端9个残基和核转运激活蛋白衍生的穿膜肽TAT组成的融合肽,可以结合PSD95的PDZ-1或PDZ-2结构域,从而抑制nNOS的NO的产生,所以也叫Tat-NR2B9c,其具体的氨基酸序列为:Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Leu-Ser-Ser-Ile-Glu- Ser-Asp-Val。后面序列Lys-Leu-Ser-Ser-Ile-Glu- Ser-Asp-Val为NR2B9c的序列,具体抑制nNOS的NO的产生。前面的部分Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg则是提升NR2B9c的生物利用度。

[0004] 肌肽 (L-Carnosine),是一种由β-丙氨酸和L-组氨酸两种氨基酸组成的二肽。肌肽具有很强的抗氧化能力,对人体有益。肌肽已被证实可清除在氧化应激过程中使细胞膜的脂肪酸过度氧化而形成的活性氧自由基 (ROS) 以及α-β不饱和醛。肌肽具有抗炎、抗糖化、抗氧化和螯合作用,可作为一种非处方食品补充剂,在预防和辅助治疗心血管疾病和神经退行性等慢性疾病方面具有良好的前景。在动物实验里,肌肽的神经保护机制可以防止永久性脑部缺血。肌肽还是一种重要的细胞内抗氧化剂。肌肽不仅无毒,而且具备强的抗氧化性,因此以它作为一种新型的食品添加剂与药用试剂已经引起广泛关注。肌肽参与细胞内的过氧化反应,除了具有抑制细胞膜的过氧化过程,还能抑制细胞内的相关的过氧化反应。1900年,俄国学者 Gulewitsch最早发现了肌肽,之后各国学者又在不同的肌肉组织中还提取分离了其它组氨酸二肽衍生物,如鹅肌肽 (Anserine),其是一种由β-丙氨酸和1-甲基-L-组氨酸两种氨基酸组成的二肽,以及鲸肌肽或蛇肌肽 (Balenine, 又称Ophidine),蛇肌肽则是由β-丙氨酸和3-甲基-L-组氨酸组成的二肽。不同动物的这些肌肽和肌肽衍生物的含量也不同,不同物种之间这几种组氨酸二肽的含量及比例也各不相同,具有一定的特

异性。除了在肌肉组织中存在组氨酸二肽以外,这些二肽还存在于别的组织中,如脑组织。这些肌肽衍生物具有水溶性和较强的而且具有显著的抗氧化、抗衰老、降尿酸等功能,在食品工业中已用作天然的抗氧化剂和降尿酸食疗,也同样具有一定的神经保护功能。

[0005] 尽管肌肽以及肌肽衍生物都有一定的脑保护作用,但是它们往往需要较大的剂量,单独使用肌肽、鹅肌肽和蛇肌肽等效果并不好。本发明人2021年申报的专利“一种合成多肽及其应用”(李健雄,中国专利申请号 202110266153.0)报道了一类含有肌肽等片段的全新多肽,本发明提供的新的组合肽同样还具有高生物活性。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种组合多肽,它是由具有溶血栓功能寡肽以及肌肽、鹅肌肽或蛇肌肽等链接组成,形成了一系列具有兼具肌肽,鹅肌肽或蛇肌肽的保护功能,和溶血栓功能寡肽的溶血栓功能这一特征的系列多肽化合物。多肽片段B(如Ala-Arg-Pro-Ala-Lys、Arg-Pro-Ala-Lys等)与溶血活性寡肽纤维蛋白beta链的降解或代谢产物(P6A)相关,多肽片段A对多肽片段B具有提升作用,采用TAT 穿膜肽Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg对申请号为CN202110266153.0的多肽进行进一步改进,同样具有搞的生物活性,按单个分子数来看,活性更是进一步提升。这些肽类出乎意外地容易透过血脑屏障,通过静脉途径给药展示了很好的生物活性,从而在治疗神经系统疾病,尤其是脑损伤,脑卒中方面显示了广阔的前景。所述技术方案如下:

一方面,本发明实施例提供了一种组合多肽,由多肽片段A和多肽片段B组合而成,多肽片段A为Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,多肽片段B为由Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro、Lys-Ala-Pro、Pro-Ala、Ala-Lys、Lys-Pro、Lys-Ala、Ala-Pro、Ala-Arg-Pro-Ala-Lys、Arg-Pro-Ala-Lys、Ala-Arg-Ala-Lys-Pro、Ala-Arg-Lys-Ala-Pro、Arg-Ala-Lys-Pro、Arg-Lys-Ala-Pro、Gly-Arg-Pro-Ala-Lys、Gly-Arg-Ala-Lys-Pro、Gly-Arg-Lys-Ala-Pro、Gln-Arg-Pro-Ala-Lys、Gln-Arg-Ala-Lys-Pro和Gln-Arg-Lys-Ala-Pro等中的一种或多种组成且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽。

[0007] 其中,多肽片段B为由Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro、Lys-Ala-Pro、Pro-Ala、Ala-Lys、Lys-Pro、Lys-Ala和Ala-Pro等中的一种或多种组成且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽;多肽片段B优选为由一个Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro或Lys-Ala-Pro组成且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽;多肽片段B优选为Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro和Lys-Ala-Pro中的一种和Pro-Ala、Ala-Lys、Lys-Pro、Lys-Ala和Ala-Pro中的一种组成五肽且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽。包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala- β -Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys- β -Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Pro- β -Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala- β -Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Pro- β -Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys- β -
Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro- β -
Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro- β -
Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala- β -Ala-
His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys- β -Ala-
His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Pro- β -Ala-
His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala- β -Ala-
His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Pro- β -Ala-
His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-
Pro-Ala,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Pro-
Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-
Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-
Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-
Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Pro-Pro-
Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-
Lys-Ala,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-

Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala- β -

Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Lys-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,
β-Ala-His-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Pro-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
 β -Ala-His-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg

Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-Pro-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-Lys-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-Pro-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Pro-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-Lys-Ala- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-

Arg-Arg,
Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-Ala-Pro-β-Ala-Hi-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Args,
Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His分别对应肌肽,鹅肌肽和蛇肌肽。

[0008] 其中,多肽片段B为由Pro-Ala-Lys、Ala-Lys-Pro和Lys-Ala-Pro中的一种(由两个Pro-Ala-Lys、两个Ala-Lys-Pro或两个Lys-Ala-Pro组成)或两种组成的六肽且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽,包括:

Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-

Arg-Arg-Arg,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-

β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro-

β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-

β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys-

β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro-

β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro-

β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro-

β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His -Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His -Lys-Ala-Pro-Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His -Lys-Ala-Pro-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro,

β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-

Ala-Lys-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Pro-
β-Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-
Lys-Ala-Pro,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-Lys-Ala-Pro-
β-Ala-His,

其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His分别对应肌肽,鹅肌肽和蛇肌肽。

[0009] 其中,本发明的组合多肽包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-Lys,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-Lys-β-
Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-β-
Ala-His,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-β-
Ala-His,

β-Ala-His-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
β-Ala-His-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-
Arg-Arg,

β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-
Arg-Arg,

β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-
Arg-Arg,

其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His分别对应肌肽,鹅肌肽和蛇肌肽。

[0010] 具体地,本发明的组合多肽包括(多肽片段B 为Pro-Ala-Lys且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽):

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-Lys,

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His,
 β -Ala-His-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Pro-Ala-Lys- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His分别对应肌肽,鹅肌肽和蛇肌

肽。

[0011] 具体地,本发明的组合多肽包括(多肽片段B 为Ala-Lys-Pro且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽):

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Ala-Lys-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro- β -Ala-His,
 β -Ala-His-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Ala-Lys-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His分别对应肌肽,鹅肌肽和蛇肌

肽。

[0012] 具体地,本发明的组合多肽包括(多肽片段B 为Lys-Ala-Pro且其C端和/或N端具有肌肽、鹅肌肽或者蛇肌肽):

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro- β -Ala-His,
 β -Ala-His-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
Lys-Ala-Pro- β -Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg,
其中,His为His、1-Methyl-His或者3-Methyl-His分别对应肌肽,鹅肌肽和蛇肌

肽。

[0013] 优选地,本发明的组合多肽包括:

Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg- β -Ala-His-Lys-Ala-Pro,
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys- β -Ala-His;
其中,His仅为His。

[0014] 另一方面,本发明还提供了前述组合多肽及其盐在制备药物(尤其是治疗神经系统疾病药物)中的应用。

[0015] 具体地,前述组合多肽及其盐在制备治疗缺血性脑卒中、出血性脑卒中、脑创伤、阿尔茨海默病、帕金森病或其它神经退行性疾病药物等中的应用。优选地,前述组合多肽在制备治疗缺血性脑卒中药物中的应用。

[0016] 其中,前述药物为注射剂、口服给药、舌下给药、喷雾给药或肛门给药等,优选为注射剂。具体地,注射剂为粉针剂或者注射液。进一步地,前述药物采用静脉的方式给药。前述药物也可以作为活性成分制备其它剂型,以便于相应的医疗应用。作为神经保护用药,开发的制剂可以包括口服给药和舌下给药制剂,作为脑卒中现场急救用药,开发的制剂可以包括喷雾给药,肛门给药等制剂,便于没有行动能力的患者得到救治。

[0017] 进一步地,前述药物中包括药学上可接受的稀释剂或/和载体等。

[0018] 又一方面,本发明还提供了通过固相合成制备本发明各类组合多肽的方法,但其中的一些肽用液相合成更加方便。多肽药物成盐是改善药物分子理化性质、提高其成药性的常见手段之一,前述药物可以是任何形式的盐。

[0019] 为了确定本专利提供的合成肽在神经系统疾病方面的应用,本发明用 SD 大鼠作为实验对象,采用脑中动脉阻断法(MCAO)制备脑缺血大鼠模型,缺血 1-2 小时后静脉注射药物,22-24 小时对每只动物做行为学观察和评分。行为学观察之后,将实验大鼠进行安乐死并取出其大脑,脑组织切片,TTC 染色后进行量化分析,计算脑梗死体积%。

[0020] 本发明的组合肽创造性地把溶血肽,肌肽、鹅肌肽或蛇肌肽等组合起来,并通过与 TAT 肽结合起来,不仅提升生物活性,也改善透过血脑屏障,本发明展示了我们新发现的组合肽出可以通过静脉注射透过血脑屏障,进入大脑,有效地在治疗神经系统疾病中发挥作用。该类合成肽优选地应用于治疗缺血性脑卒中、出血性脑卒中、脑创伤、阿尔茨海默病、帕金森病及其他神经退行性疾病。本发明只需要 3mg/kg 的合成多肽静脉注射剂量,可达到显著的治疗效果。

附图说明

[0021] 图1是模型组的脑组织的切片图;
图2是S1组的脑组织的切片图;
图3是S2组的脑组织的切片图;
图4是S4组的脑组织的切片图;
图5是S5组的脑组织的切片图;
图6是S6组的脑组织的切片图;
图7是假手术组的脑组织的切片图。

具体实施方式

[0022] 为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合附图对本发明作进一步地详细描述。

[0023] 实例1:Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro的合成:

1.在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-Pro-OH偶联得到Fmoc-Pro-CTC树脂。

[0024] 2.用20%哌啶脱除Fmoc-Pro-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0025] 3.称取3倍过量的Fmoc-Ala-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0026] 4.重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Lys到Tyr依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0027] 5.合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0028] 6.取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0029] 7.纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检,得到纯度大于95%的目标多肽。

[0030] 实例2:Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Ala-Lys-

Pro的合成:

1.在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-Pro-OH偶联得到Fmoc-Pro-CTC树脂。

[0031] 2.用20%哌啶脱除Fmoc-Pro-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0032] 3.称取3倍过量的Fmoc-Lys(Boc)-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0033] 4.重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Ala到Tyr依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0034] 5.合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0035] 6.取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0036] 7.纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检,得到纯度大于95%的目标多肽。

[0037] 实例3:Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Pro-Ala-Lys的合成:

1.在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-Lys(Boc)-OH偶联得到Fmoc-Lys(Boc)-CTC树脂。

[0038] 2.用20%哌啶脱除Fmoc-Lys(Boc)-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0039] 3.称取3倍过量的Fmoc-Ala-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应完全后用DMF洗涤干净。

[0040] 4.重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Pro到Tyr依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0041] 5.合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0042] 6.取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0043] 7.纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检,得到纯度大于95%的目标多肽。

[0044] 实例4:Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His的合成:

1.在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-His(Trt)-OH偶联得到Fmoc-His(Trt)-CTC树脂。

[0045] 2.用20%哌啶脱除Fmoc-His(Trt)-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0046] 3.称取3倍过量的Fmoc-Ala-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0047] 4.重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Lys到Tyr依次偶联具有N端Fmoc保

护且侧链带保护的氨基酸。

[0048] 5.合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0049] 6.取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0050] 7.纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检。

[0051] 实例5:Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Ala-Lys-Pro-β-Ala-His的合成:

1.在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-His(Trt)-OH偶联得到Fmoc-His(Trt)-CTC树脂。

[0052] 2.用20%哌啶脱除Fmoc-His(Trt)-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0053] 3.称取3倍过量的Fmoc-Ala-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0054] 4.重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Lys到Tyr依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0055] 5.合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0056] 6.取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0057] 7.纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检。

[0058] 实例6:Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Ala-Pro-β-Ala-His的合成:

1.在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-His(Trt)-OH偶联得到Fmoc-His(Trt)-CTC树脂。

[0059] 2.用20%哌啶脱除Fmoc-His(Trt)-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0060] 3.称取3倍过量的Fmoc-Ala-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0061] 4.重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Lys到Tyr依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0062] 5.合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0063] 6.取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0064] 7.纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检。

[0065] 实例7:β-Ala-His-Lys-Ala-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg的合成:

1.在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-Arg

(pbf)-OH偶联得到Fmoc-Arg(pbf)-CTC树脂。

[0066] 2. 用20%哌啶脱除Fmoc-Arg(pbf)-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0067] 3. 称取3倍过量的Fmoc-Arg(pbf)-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0068] 4. 重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Arg到Ala依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0069] 5. 合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0070] 6. 取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0071] 7. 纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检,得到纯度大于95%的目标多肽。

[0072] 实例7的方法也可以用于如下多肽的合成:

β-Ala-His-Ala-Lys-Pro-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg;

β-Ala-His-Pro-Ala-Lys-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg。

[0073] 实例8:Pro-Ala-Lys-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg的合成:

1. 在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-Arg(pbf)-OH偶联得到Fmoc-Arg(pbf)-CTC树脂。

[0074] 2. 用20%哌啶脱除Fmoc-Arg(pbf)-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0075] 3. 称取3倍过量的Fmoc-Arg(pbf)-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0076] 4. 重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Arg到Pro依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0077] 5. 合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0078] 6. 取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0079] 7. 纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检,得到纯度大于95%的目标多肽。

[0080] 实例9:Ala-Lys-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg的合成:

1. 在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-Arg(pbf)-OH偶联得到Fmoc-Arg(pbf)-CTC树脂。

[0081] 2. 用20%哌啶脱除Fmoc-Arg(pbf)-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0082] 3. 称取3倍过量的Fmoc-Arg(pbf)-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶

解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0083] 4.重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Arg到Ala依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0084] 5.合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0085] 6.取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0086] 7.纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检,得到纯度大于95%的目标多肽。

[0087] 实例10:Lys-Ala-Pro-β-Ala-His-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg的合成:

1.在活化剂系统(HoBT,DIC)的存在下,由固相载体2-CTC树脂和Fmoc-Arg(pbf)-OH偶联得到Fmoc-Arg(pbf)-CTC树脂。

[0088] 2.用20%哌啶脱除Fmoc-Arg(pbf)-CTC上的Fmoc保护基,脱除干净后用DMF洗涤干净。

[0089] 3.称取3倍过量的Fmoc-Arg(pbf)-OH,与三倍过量的活化剂,加入少量DMF充分溶解,溶解完之后加入至洗涤干净的树脂中,反应1h后用DMF洗涤干净。

[0090] 4.重复第二步骤与第三步骤,按照主链顺序从Arg到Lys依次偶联具有N端Fmoc保护且侧链带保护的氨基酸。

[0091] 5.合成完毕之后进行裂解,裂解试剂配比为TFA:EDT:Tis:TA:苯甲醚:H₂O=80:5:1:5:5:4(体积比),按1g肽树脂需10ml裂解试剂配比,室温下裂解约2h(120r/min),裂解之后用冰甲基叔丁基醚沉淀,下层沉淀即为粗品。

[0092] 6.取上步的粗肽溶解,在制备型HPLC上用0.1%TFA/乙腈纯化。

[0093] 7.纯化完之后进行冻干,冻干结束后取出粉末进行分装质检,得到纯度大于95%的目标多肽。

[0094] 实例11:对比多肽的合成见专利申请号:202110266153.0(李健雄,中国专利,2021)。

[0095] 实例12:动物实验方法

小动物监护仪:深圳市荣显达科技有限公司,VT200。

[0096] SD大鼠:中国食品药品鉴定研究院,180-200g。

[0097] 线栓:迈越生物(M8507)。

[0098] TTC染色液:源叶生物(R24053)。

[0099] 动物模型操作步骤:

对实验用SD大鼠进行称重,使用水合氯醛麻醉。麻醉后对大鼠四肢进行固定,仰卧,连接小动物监护仪,对大鼠体温、血压和心率等重要生理指标进行监护。对大鼠颈部进行脱毛,用75%酒精棉球消毒后对实验大鼠颈部进行长度2cm左右的正中切口,通过钝性分开大鼠颌下腺,分离过程中尽量避免对腺体的破坏,然后钝性分离出实验大鼠左侧的颈总动脉(CCA),沿着CCA向上小心分离出颈内动脉(ICA)和颈外动脉(ECA)。分离过程中避免损伤迷走神经。使用两个动脉夹分别将CCA和ICA夹闭,剪断ECA远端并将硅胶线栓从ECA“端

口”插入，插到ICA动脉夹处短暂松一下动脉夹并迅速将线栓头端插过动脉夹后再次夹闭ICA，然后轻轻松开ICA上的动脉夹并不断使线栓插入，直到线栓黑标插过ECA和ICA的分叉，线栓头端堵住大脑中动脉后用缝合线将ECA“端口”和线栓紧紧系紧，以防止大鼠醒后线栓“退出”或出血。松开并拿掉CCA和ICA上的动脉夹，使组织恢复原位，并滴加适量的青霉素以防伤口感染。使用医用带线缝合针进行缝合，封好之后再次用碘伏消毒。观察小动物监护仪判断实验大鼠指标是否正常，然后将大鼠放在小动物电热毯上使其保持体温直至苏醒放置动物笼中。

[0100] 给药流程：

将待测药物配成3mg/mL的溶液。在结扎后1-2h尾静脉给药。

[0101] 给药时将大鼠用固定器固定，利用1mL注射器按照3mg/kg剂量吸取待测药物，然后对大鼠进行尾静脉推注，注射时缓缓推注以降低实验大鼠的心肺负荷。

[0102] 动物分为不同的试验小组，每组六只。

[0103] 模型组：结扎后尾静脉给等量的生理盐水；

药物组S1 Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Leu-Ser-Ser-Ile-Glu-Ser-Asp-Val，

S2 Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro，

S4 β-Ala-His-Lys-Ala-Pro，

S5 Pro-Ala-Lys-β-Ala-His，

S6 Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-βAla-His，

S1-2和4-6，结扎后尾静脉给药；

假手术组：分离颈内动脉（ICA）和颈外动脉（ECA）后不做结扎处理，尾静脉给等量的生理盐水。

[0104] TTC染色和量化分析：

行为学观察之后，将实验大鼠进行安乐死并取出其大脑。将脑组织横切成6片2mm厚的切片，再移至TTC染色液中，37℃孵箱中避光孵育10min，拍照。然后将TTC染色后的脑组织和剩余的少量未进行TTC染色的脑组织-20℃保存。

[0105] 使用Image J软件对TTC染色后的照片做量化分析。

[0106] 脑梗死体积%=(总梗死面积*切片厚度)/(总脑切片面积*切片厚度)*100%。

[0107] 实验结果：

1、TTC量化结果如表1所示：

表1：TTC量化结果

编号	1	2	3	4	5	6	average	STDEV
模型组	0.41	0.40	0.39	0.42	0.38	0.34	0.39	0.03
S1	0.19	0.22	0.15	0.15	0.11	0.13	0.16	0.04
S2	0.34	0.25	0.22	0.12	0.14	0.10	0.20	0.09
S4	0.23	0.16	0.14	0.17	0.12	0.12	0.16	0.04
S5	0.12	0.14	0.11	0.18	0.09	0.23	0.15	0.05
S6	0.16	0.13	0.11	0.19	0.14	0.18	0.15	0.03
假手术组	0.05	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.01

S1: Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Leu-Ser-Ser-Ile-Glu-Ser-Asp-Val;

S2: Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro;

S4: β-Ala-His-Lys-Ala-Pro;

S5: Pro-Ala-Lys-β-Ala-His;

S6: Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His。

[0108] 从表1的结果可见,模型组的脑缺血大鼠,梗死体积 0.39 ± 0.03 ;注射3mg/kg Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-β-Ala-His-Lys-Ala-Pro (S2)的脑缺血大鼠,梗死体积 0.20 ± 0.09 ,与Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Leu-Ser-Ser-Ile-Glu-Ser-Asp-Val (S1即NA1)的结果 0.16 ± 0.04 ,以及β-Ala-His-Lys-Ala-Pro (S4)的结果 0.16 ± 0.04 相比,没有统计学区别。与模型组比较,S2有明显的生物活性且S2与S1以及S4没有统计学区别,其中,NA1 (Nerinetide)是一种神经保护剂 (Michael Tymianski and Jonathan D. Garman. Model systems and treatment regimes for treatment of neurological disease. 2015, US Patent, US8940699B2),可干扰突触后密度蛋白95 (PSD-95),通过终止细胞内NO自由基的产生来实现,在临床前缺血性脑卒中模型中可减少动物实验性(猕猴)脑缺血再灌注的梗死面积,并改善其功能预后,因此是一个很好的阳性对照产品。Hill博士研究了静脉注射新型神经肽NA-1 (2.6mg/kg)用于血管内血栓切除术的急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者的疗效和安全性,结果表明使用NA1治疗可改善患者预后。(Michael D Hill et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. Published online February 20, 2020)。S2是S4与TAT多肽的结合,从分子水平来讲,S2的单个分子活性得到提高。

[0109] 同样地从表1的结果可见,注射生理盐水的脑缺血大鼠,梗死体积 0.39 ± 0.03 ;注射3mg/kg Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Pro-Ala-Lys-β-Ala-His (S6)的脑缺血大鼠,梗死体积 0.15 ± 0.03 ,与Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Lys-Leu-Ser-Ser-Ile-Glu-Ser-Asp-Val (S1即NA1)的结果 0.16 ± 0.04 ,以及Pro-Ala-Lys-β-Ala-His (S5)的结果 0.15 ± 0.05 相比,也没有统计学区别。与假手术组比较,S6有明显的生物活性且S6与S1以及S5没有统计学区别。S6是S5与TAT多肽的结合,这也表明从分子水平来讲,S6的单个分子活性得到提高。

[0110] 以上所述仅为本发明的较佳实施例,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

> MCAO模型组

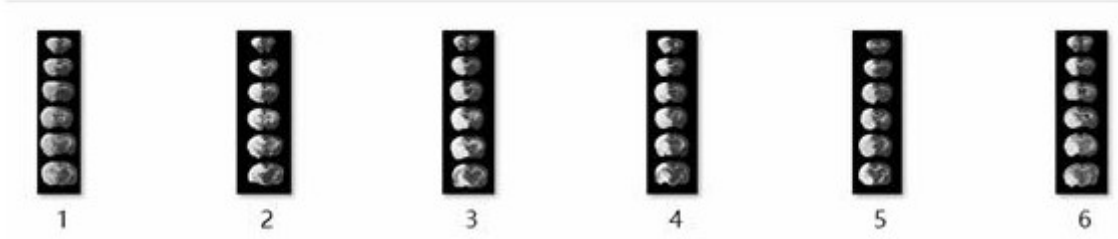


图1

> S1

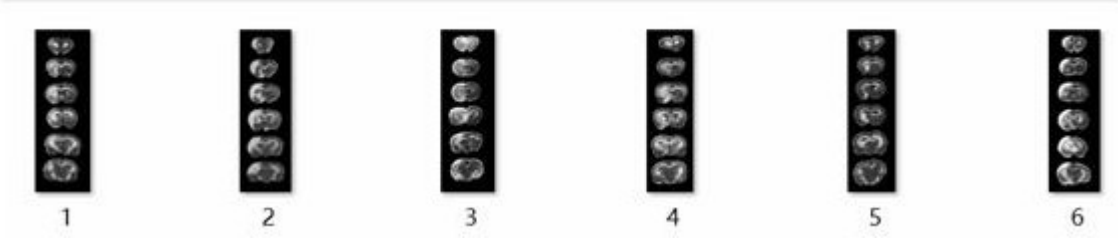


图2

> S2

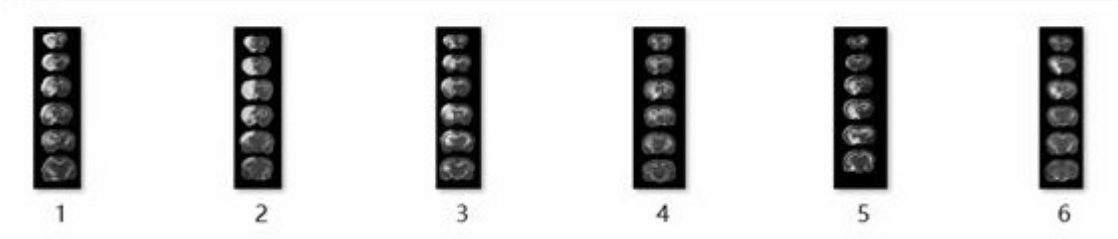


图3

> S4

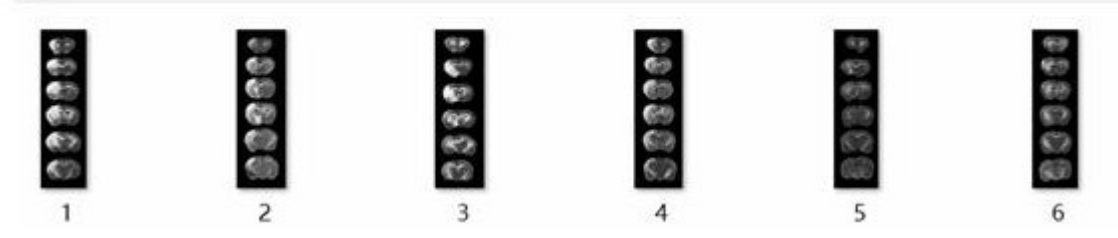


图4

> S5

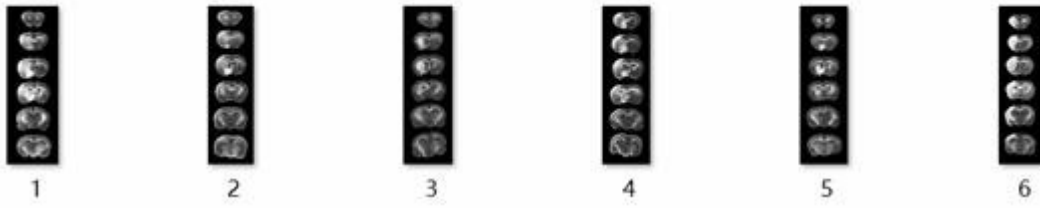


图5

> S6

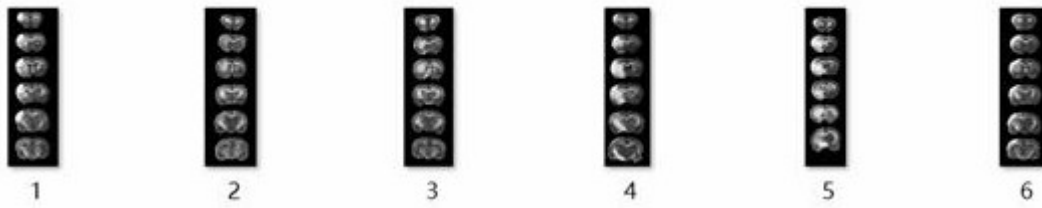


图6

> 假手术组

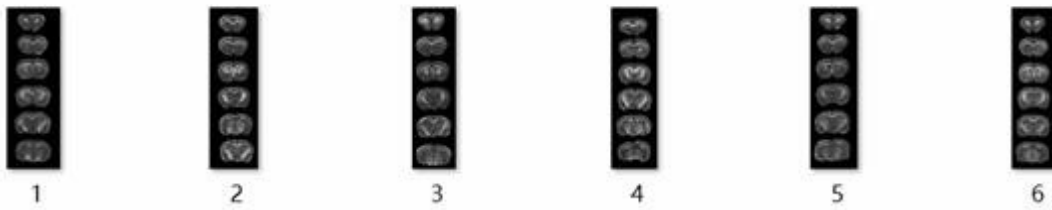


图7