



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118291374 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 05

(21) 申请号 202410281234.1

A61K 47/69 (2017.01)

(22) 申请日 2024.03.12

A61K 47/51 (2017.01)

(71) 申请人 中山大学·深圳

A61K 35/28 (2015.01)

地址 518107 广东省深圳市光明新区光明
街道华夏路和润家园3栋501

A61K 35/51 (2015.01)

申请人 中山大学

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(72) 发明人 陈红波 韩雨航 程芳 范传强

(74) 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限公司 44102

专利代理师 赵崇杨

(51) Int. Cl.

C12N 5/0775 (2010.01)

C12N 5/00 (2006.01)

C07K 16/10 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

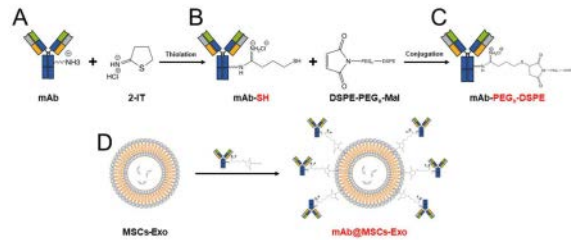
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

一种偶联新冠单抗的外泌体药物及其制备方法
和应用

(57) 摘要

本发明提供一种偶联新冠单抗的外泌体药物及其制备方法和应用。本发明将巯基化的靶向新冠病毒的单克隆抗体通过二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺连接子与间充质干细胞外泌体结合,得到了一种偶联新冠单抗的外泌体药物。所述药物不仅具有新冠病毒单克隆抗体的性质,能与新冠病毒结构蛋白相结合,对新冠病毒具有特异性免疫效果,还能抑制炎症因子在人体内的表达水平,能够同时实现阻断新冠病毒入侵和抑制肺部炎症的双重功能。



1. 一种偶联新冠单抗的外泌体,其特征在于,包括间充质干细胞外泌体与偶联在间充质干细胞外泌体表面的新冠病毒单克隆抗体;所述新冠病毒单克隆抗体通过二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺连接子插入连接到间充质干细胞外泌体磷脂双分子层膜表面。

2. 根据权利要求1所述外泌体,其特征在于,所述新冠病毒单克隆抗体为靶向新冠病毒结构蛋白的单克隆抗体。

3. 根据权利要求1所述外泌体,其特征在于,所述新冠病毒单克隆抗体为靶向新冠病毒Spike蛋白的单克隆抗体。

4. 根据权利要求1所述外泌体,其特征在于,所述新冠病毒单克隆抗体为Bebtelovimab。

5. 根据权利要求1所述外泌体,其特征在于,所述二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺连接子中的聚乙二醇的分子量为2000~8000。

6. 根据权利要求5所述外泌体,其特征在于,所述二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺连接子中的聚乙二醇的分子量为5000。

7. 根据权利要求1所述外泌体,其特征在于,所述间充质干细胞为人脐带间充质干细胞来源外泌体。

8. 权利要求1~7任一所述偶联新冠单抗的外泌体的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

S1. 将新冠病毒单克隆抗体与2-IT试剂孵育,得到巯基化的单克隆抗体;

S2. 将步骤S1所得的巯基化的单克隆抗体与二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺连接子孵育,得到连接有连接子的单克隆抗体中间产物;

S3. 将步骤S2所得的连接有连接子的单克隆抗体中间产物与间充质干细胞外泌体孵育,除去未结合的中间产物后,即得所述偶联新冠单抗的外泌体。

9. 权利要求1~7任一所述偶联新冠单抗的外泌体在制备防治新冠病毒的药物中的应用。

10. 根据权利要求9所述应用,其特征在于,所述防治包括阻断病毒入侵和/或抑制肺部炎症。

一种偶联新冠单抗的外泌体药物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药技术领域,更具体地,涉及一种偶联新冠单抗的外泌体药物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2,SARS-CoV-2)引起的疾病被命名为新型冠状病毒(coronavirus disease 2019,COVID-19),是一种具有强传染性,高易感性,长潜伏期的传染病。新冠病毒(SARS-CoV-2)有四种主要的结构蛋白:刺突蛋白(Spike protein,S蛋白),核衣壳蛋白(Nucleocapsid,N蛋白),膜蛋白(Membrane protein,M蛋白)和包膜蛋白(Envelope protein,E蛋白)。而单克隆抗体可与病原体(如病毒)特异性结合并发挥中和作用,从而消除病原体的感染能力。现有已知多种新冠病毒单克隆抗体,例如,Bamlanivimab(LY-CoV555)是由加拿大AbCellera生物公司和美国国家过敏症和传染病研究所疫苗研究中心发现的,并与美国Lilly公司联合开发的一种针对新冠病毒引起的肺炎患者恢复期血浆中S蛋白的中和抗体,其结合S蛋白的RBD,在暴露于SARS-CoV-2的巨噬细胞和免疫细胞系中进行的中和反应证明其能阻断病毒感染。对猕猴在病毒感染前24h给予Bamlanivimab进行预防效果的测试,结果表明感染后的症状总体上是轻微的,该预防显著减少了感染后呼吸道的病毒载量和复制,证明了其抗病毒效果。Etesevimab(LY-CoV016)由上海君实生物公司与中国科学院微生物研究所共同开发并被美国Lilly公司引进的一种重组全人源单克隆中和抗体,以高亲和力特异性结合SARS-CoV-2S蛋白RBD,并能有效阻断RBD与ACE2的结合。一项在恒河猴中进行的新冠病毒攻毒试验结果显示,Etesevimab在预防及治疗新冠病毒感染方面均具有良好疗效。Bebtelovimab(LY-CoV1404)是一种针对SARS-CoV-2棘蛋白的中和IgG1单抗,维持了针对目前已知和报道的所有变异毒株的结合和中和活性。

[0003] 但是,有研究发现,新冠病毒侵入人体后,还会引发免疫系统的过度反应(炎症反应),释放大量细胞因子,攻击肺部正常组织,甚至引发全身细胞因子风暴,是导致危重患者死亡的重要原因之一。其中,白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)是参与炎症的主要细胞因子。阻断IL-6与IL-1 β ,有望减轻过度的免疫反应,避免“细胞因子风暴”,对重症或危重新冠病毒引起的肺炎患者的治疗有积极意义。然而单用新冠病毒单抗药物并不能调节肺部免疫反应,缓解已产生的炎症损伤,因此目前还缺少能够同时实现阻断新冠病毒入侵和抑制肺部炎症的双重功能的治疗药物。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于克服现有技术中存在的上述缺陷和不足,提供一种偶联新冠单抗的外泌体。

[0005] 本发明的第二个目的在于提供所述偶联新冠单抗的外泌体外泌体的制备方法。

[0006] 本发明的最后一个目的在于提供所述偶联新冠单抗的外泌体外泌体的应用。

[0007] 本发明的上述目的是通过以下技术方案给予实现的：

[0008] 本发明提供一种偶联新冠单抗的外泌体，包括间充质干细胞外泌体与偶联在间充质干细胞外泌体表面的新冠病毒单克隆抗体；所述新冠病毒单克隆抗体通过二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺 (DSPE-PEGn-Mal) 连接子插入连接到间充质干细胞外泌体磷脂双分子层膜表面。

[0009] 本发明所述外泌体由靶向新冠病毒的单克隆抗体与外泌体偶联而构成，对新冠病毒具有特异性免疫效果，同时还能抑制炎症因子在人体内的表达水平，能够同时实现阻断新冠病毒入侵和抑制肺部炎症的双重功能。

[0010] 进一步地，所述新冠病毒单克隆抗体为靶向新冠病毒结构蛋白的单克隆抗体。

[0011] 进一步地，所述新冠病毒单克隆抗体为靶向新冠病毒Spike蛋白的单克隆抗体。

[0012] 优选地，所述新冠病毒单克隆抗体为Bebtelovimab。

[0013] 优选地，所述二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺中的聚乙二醇的分子量为2000~8000。

[0014] 优选地，所述二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺中的聚乙二醇的分子量为5000。

[0015] 进一步地，所述外泌体为人脐带间充质干细胞来源外泌体。

[0016] 本发明还提供所述偶联新冠单抗的外泌体的制备方法，包括如下步骤：

[0017] S1. 将新冠病毒单克隆抗体与2-IT试剂孵育，得到巯基化的单克隆抗体；

[0018] S2. 将步骤S1所得的巯基化的单克隆抗体与二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺连接子孵育，得到连接有连接子的单克隆抗体中间产物；

[0019] S3. 将步骤S2所得的连接有连接子的单克隆抗体中间产物与间充质干细胞外泌体孵育，除去未结合的中间产物后，即得所述偶联新冠单抗的外泌体。

[0020] 进一步地，步骤S1中的孵育为在20~25℃下惰性气体中进行孵育。

[0021] 进一步地，步骤S2中的孵育温度为20~25℃。

[0022] 进一步地，步骤S3中的孵育温度为37℃。

[0023] 进一步地，步骤S3中的孵育时间为2h。

[0024] 进一步地，步骤S3中除去未结合的中间产物的方法为：用截留分子量为300kDa的超滤管超滤除去中间产物。

[0025] 本发明还提供一种所述偶联新冠单抗的外泌体在制备防治新冠病毒的药物中的应用。

[0026] 进一步地，所述防治包括阻断病毒入侵和/或抑制肺部炎症。

[0027] 与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：

[0028] 本发明将巯基化的靶向新冠病毒的单克隆抗体通过二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺连接子与外泌体结合，得到了一种偶联新冠单抗的外泌体药物。所述药物不仅具有新冠病毒单克隆抗体的性质，能与新冠病毒结构细胞相结合，对新冠病毒具有特异性免疫效果，还能抑制炎症因子在人体内的表达水平，能够同时实现阻断新冠病毒入侵和抑制肺部炎症的双重功能。

附图说明

[0029] 图1为偶联新冠单抗的外泌体药物(mAb@MSCs-Exo)的构建示意图。(A) mAb的氨基巯基化；(B) 巯基化mAb与DSPE-PEGn-Mal反应；(C) mAb-PEGn-DSPE示意图；(D) mAb-PEGn-DSPE与外泌体孵育得到目标产物mAb@MSCs-Exo。

[0030] 图2为制备方法的初步验证。(A) 在用2-IT对BSA进行巯基化修饰后,与不同分子量连接子DSPE-PEG2000-Mal、DSPE-PEG5000-Mal、DSPE-PEG8000-Mal共孵育,跑SDS-PAGE胶后考马斯亮蓝染色,脱色后蛋白条带情况；(B-C) 将不同分子量连接子Linker2k、Linker5k和Linker8k在37°C条件下与外泌体共孵育后,NTA显示的外泌体粒径和颗粒浓度数据。

[0031] 图3为验证制备方法能将抗体偶联到细胞膜表面,及验证连接子分子量对抗体偶联效率的影响。(A) 在对IgG巯基修饰后,用不同分子量连接子Linker2k、Linker5k和Linker8k偶联IgG和细胞,激光共聚焦显微镜拍摄以反应IgG和细胞偶联情况以及偶联效果。Ctrl组为未经任何处理的细胞,IgG-SH组为向细胞中添加了巯基修饰的IgG,IgG-Linker2k组为向细胞中添加了巯基修饰的IgG和Linker2k,IgG-Linker5k组为向细胞中添加了巯基修饰的IgG和Linker5k,IgG-Linker8k组为向细胞中添加了巯基修饰的IgG和Linker8k；(B) 流式分析偶联上IgG抗体的细胞比例；(C) 偶联上IgG抗体的细胞比例的统计图。

[0032] 图4为验证制备方法能将抗体偶联到外泌体表面,及验证连接子分子量对抗体偶联效率的影响。(A) 在对IgG巯基修饰后,用不同分子量连接子Linker2k、Linker5k和Linker8k偶联IgG和Exo,Western blot检测IgG和Exo的偶联情况。Exo的标志蛋白TSG101、CD9作为内参；(B) 纳米流式分析偶联上IgG抗体的外泌体比例；(C) 激光共聚焦照片显示MSCs-Exo(红色)与IgG抗体(绿色)共定位；(D) 透射电镜照片显示,外泌体表面的IgG抗体能通过胶体金二抗标记显现出来。

[0033] 图5为偶联新冠单抗的外泌体药物(Bebtelovimab@MSCs-Exo)的效果验证。

具体实施方式

[0034] 以下结合说明书附图和具体实施例来进一步说明本发明,但实施例并不对本发明做任何形式的限定。除非特别说明,本发明采用的试剂、方法和设备为本技术领域常规试剂、方法和设备。

[0035] 除非特别说明,以下实施例所用试剂和材料均为市购。

[0036] 来源:新冠病毒单克隆抗体Bebtelovimab购自苏州博奥龙科技有限公司,规格:1mg,货号:BDAB0150。IgG、牛血清白蛋白均购自北京索莱宝科技有限公司,IgG规格:10mg,货号:SP031;牛血清白蛋白规格:50g,货号:A8020。DSPE-PEGn-Mal购自重庆渝德医药,规格:100mg,货号:YS-D220。2-IT购自毕得医药,规格:1g,货号:BD303643。

[0037] 实施例1偶联新冠单抗的外泌体药物(mAb@MSCs-Exo)的构建方法

[0038] 将靶向新冠病毒Spike蛋白的单克隆抗体(monoclonal antibody,mAb)Bebtelovimab偶联到人脐带来源的间充质干细胞外泌体(mesenchymal stems cells derived exosomes,MSCs-Exo)的磷脂双分子层膜表面,从而制备得到偶联新冠单抗的外泌体药物(mAb@MSCs-Exo)的具体流程如图1所示。

[0039] 具体构建策略如下:

[0040] S1.将8mg的单克隆抗体与100g 2-IT试剂在室温、惰性气体条件下共孵育,得到巯基化的单克隆抗体;2-IT试剂的处理能够在mAb的赖氨酸侧链形成脒基团,从而暴露出游离的巯基,实现mAb上的氨基巯基化(图1A);

[0041] S2.将连接子二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺(DSPE-PEGn-Ma1)与S1中得到的产物(巯基化mAb)在室温孵育24小时,基于马来酰亚胺和巯基的Michael加成反应,连接子能通过形成的稳定的硫醚键连接到mAb上(图1B),得到关键中间产物mAb-PEGn-DSPE(图1C);

[0042] S3.将mAb-PEGn-DSPE与外泌体在37°C下共孵育2h,连接子DSPE-PEGn-Ma1上的磷脂端可以通过高温条件引起的自组装和结构松弛插入外泌体的磷脂双分子层,从而与外泌体进行结合;孵育结束后,未结合的mAb-PEGn-DSPE用截留分子量为300kDa的超滤管超滤除去,超滤管内管留下的即为目标产物mAb@MSCs-Exo(图1D)。

[0043] 实施例2mAb@MSCs-Exo构建方法的初步验证

[0044] 为了验证实施例1中的构建方法是否可行,本实施例分两步进行初步验证:第一步,连接子DSPE-PEGn-Ma1能否通过马来酰亚胺和巯基的特异性反应与带有活性巯基基团的抗体偶联;第二步,连接子DSPE-PEGn-Ma1的脂质端能否插入外泌体的磷脂双分子层膜中。

[0045] 采用牛血清蛋白(BSA)代替抗体进行制备方法的初步验证实验,同时选择了不同分子量的连接子DSPE-PEG2000-Ma1、DSPE-PEG5000-Ma1、DSPE-PEG8000-Ma1(下文分别简称Linker2k、Linker5k、Linker8k),从而初步筛选出偶联效率最高的连接子。

[0046] 具体包括如下步骤:

[0047] S1.将2-IT试剂与BSA在室温与惰性气体的条件下共孵育,将BSA上的氨基巯基化,然后分别与不同分子量的连接子DSPE-PEG2000-Ma1、DSPE-PEG5000-Ma1、DSPE-PEG8000-Ma1在室温条件下共孵育,孵育完成后用非还原型loading制样,跑SDS-PAGE胶,考马斯亮蓝染色后观察条带。结果如图2A所示,不同分子量的连接子均能够与带有巯基的BSA偶联,且BSA的条带上移呈连接子分子量依赖性,即连接子的分子量越大,BSA条带上移的程度越大。

[0048] S2.验证连接子DSPE-PEGn-Ma1的脂质端能否插入外泌体的磷脂双分子层膜中。

[0049] 将不同分子量的连接子Linker2k、Linker5k、Linker8k在37°C下与外泌体共孵育,NTA的结果显示,连接子能够通过脂质端的插入连接到外泌体上,连接上连接子的外泌体其粒径均有不同程度的增大,对照Exo的中位粒径为123.9nm,连接Linker2k的Exo的中位粒径为142.7nm,连接Linker5k的Exo的中位粒径为144.1nm,连接Linker8k的Exo的中位粒径为156.9nm(图2B)。外泌体颗粒浓度测定结果显示,连接Linker5k的Exo颗粒浓度最高(图2C)。

[0050] 实施例3在细胞层面对制备方法的验证

[0051] 因为细胞具有和外泌体相似的磷脂双分子层膜,因此首先在细胞层面验证本发明的制备方法能将IgG抗体偶联到磷脂双分子层膜上,且Linker5k的偶联效率最高。验证过程如下:

[0052] 将8mg的小鼠IgG抗体与100g 2-IT试剂在室温、惰性气体条件下共孵育,使得IgG修饰上活性巯基(IgG-SH),然后分别与相同物质的量的不同分子量的连接子Linker2k、Linker5k和Linker8k在室温条件下共孵育,孵育结束后,将上述混合物置于100kDa的超滤管中,在3000×g,4°C的条件下超滤10min以去除未连接的连接子和多余的2-IT试剂,得到

目标产物。

[0053] 接着,用BCA法对连接了不同分子量连接子的IgG-SH进行蛋白质的浓度定量:向铺有同样细胞数量的共聚焦皿中分别加入相同蛋白量的IgG-Linker2k、IgG-Linker5k和IgG-Linker8k,37°C培养箱中孵育2h。孵育结束后,用WGA594染料(红色)标记细胞膜,FITC荧光(绿色)标记IgG,DAPI染料(蓝色)标记细胞核,激光共聚焦下观察拍照。结果由图3A显示,在没有连接子的情况下,IgG-SH并不能插入细胞膜,因此看不到绿色荧光在细胞膜上的定位,只有在连接子DSPE-PEGn-Mal存在的情况下,才能看到代表IgG的绿色荧光在细胞膜上的定位,这证明了本发明的制备方法能将抗体偶联到磷脂双分子层膜上。同时本发明通过激光共聚焦照片也观察到,使用Linker5k时,抗体的偶联效率最高。

[0054] 为了进一步验证这一结论,本发明使用流式细胞术对偶联效率进行量化,偶联操作同上。流式细胞术的实验结果如图3B和图3C所示,与Ctrl组相比,IgG-Linker2k组63.58%的细胞至少偶联了一个抗体,IgG-Linker5k组99.63%的细胞至少偶联了一个抗体,IgG-Linker8k组17.51%的细胞至少偶联了一个抗体,并且使用Linker5k连接子的抗体偶联效率显著高于其他组别。以上实验证明在细胞层面,本发明的制备方法能够成功地将IgG抗体偶联到磷脂双分子层膜上,并且Linker5k的偶联效率最好。

[0055] 实施例4在外泌体层面对制备方法的验证

[0056] 最后,在外泌体层面再次验证实施例3中细胞实验的结果,即验证本发明的构建方法能将IgG抗体偶联到外泌体的磷脂双分子层膜表面,且Linker5k的偶联效率最高。

[0057] 与实施例3中细胞实验类似的,将2-IT试剂与小鼠IgG抗体按实施例3的比例在室温、惰性气体条件下共孵育,使得IgG修饰上活性巯基(IgG-SH),然后分别与相同物质的量的不同分子量的连接子Linker2k、Linker5k和Linker8k在室温条件下共孵育,孵育结束后,将上述混合物置于100kDa的超滤管中,在3000×g,4°C的条件下超滤10min,以去除未连接的和多余的2-IT试剂。

[0058] 接着,用BCA法对连接了不同分子量连接子的IgG-SH进行蛋白质的浓度定量:先向5个1.5mL EP管中分别加入等量的外泌体悬液,该悬液中含有 3.325×10^{10} 个外泌体颗粒,然后再分别加入相同蛋白量的IgG-Linker2k、IgG-Linker5k和IgG-Linker8k,37°C培养箱中孵育2h。孵育结束后,用超速离心的方法去除未连接的IgG-SH,再用等体积的PBS重悬沉淀。通过蛋白质免疫印迹法和纳米流式验证连接情况。

[0059] SDS-PAGE胶结果显示(图4A):当不存在连接子时,如第三泳道所示,只能看到外泌体的标志蛋白条带和微量IgG抗体的蛋白条带,这与第二泳道的IgG对照相比,IgG的量少得多,本发明猜测这是由于没去除干净未连接的IgG-SH引起的;而加入了连接子的样品,如第四至第六泳道所示,既能看到外泌体的标志蛋白条带又能看到IgG抗体的轻重链蛋白条带,并且随着连接子分子量的增大,IgG抗体的轻重链蛋白条带上移的程度越大;这证明本发明的构建方法能将抗体偶联到外泌体表面。

[0060] 为了量化不同连接子的偶联效率,本发明用FITC荧光标记IgG后进行纳米流式实验,结果如图4B所示,与Ctrl组相比,IgG-SH组荧光阳性率为2.8%,IgG-Linker2k组荧光阳性率为20.0%,IgG-Linker5k组荧光阳性率为20.2%,IgG-Linker8k组荧光阳性率为12.2%,连接子Linker5k显示出了最高的偶联效率。因此,在接下来的实验中,本发明都将选择使用连接子DSPE-PEG5000-Mal(Linker5k)。为了将抗体与外泌体的偶联结果可视化,

本发明使用了激光共聚焦拍照和透射电子显微镜拍照的方法。激光共聚焦照片结果如图4C所示,可见MSCs-Exo(红色)与IgG抗体(绿色)共定位。透射电镜照片结果如图4D所示,当本发明用胶体金二抗标记IgG抗体时,能在外泌体表面看到若干黑点,表明IgG抗体成功偶联在外泌体表面。

[0061] 实施例5偶联新冠单抗的外泌体药物(Bebtelovimab@MSCs-Exo)的功能验证

[0062] 按照实施例1的制备方法,选用Bebtelovimab为目标单克隆抗体,连接子选用分子量为5000的DSPE-PEG_n-Mal,即DSPE-PEG₅₀₀₀-Mal,制备得到Bebtelovimab@MSCs-Exo,并对其防治病毒的功能进行验证。

[0063] 验证步骤如下:

[0064] S1.通过非竞争性ELISA实验,检测Bebtelovimab@MSCs-Exo与Spike蛋白的结合活性。结果如图5A所示,与MSCs-Exo对照组相比,Bebtelovimab@MSCs-Exo组在450nm波长下的吸光度(OD)值明显升高,表明本发明构建的Bebtelovimab@MSCs-Exo具有与Spike蛋白结合的活性。

[0065] S2.将治疗剂量的外泌体与LPS刺激的巨噬细胞共孵育,qPCR检测Bebtelovimab@MSCs-Exo能否抑制其他炎症因子如IL-6、IL-1 β 的mRNA水平。结果如图5B所示,Bebtelovimab@MSCs-Exo能够显著降低巨噬细胞内炎症因子IL-6、IL-1 β 的mRNA水平。表明治疗剂量的Bebtelovimab@MSCs-Exo可以通过影响炎性巨噬细胞并促进其向修复表型的极化来发挥炎症治疗效果。

[0066] 综上所述,根据本发明所提供的制备方法所制备的Bebtelovimab@MSCs-Exo具有与新冠病毒Spike蛋白结合以及降低炎症因子mRNA水平的功能,进而能够同时实现阻断新冠病毒入侵和抑制肺部炎症的双重功能。

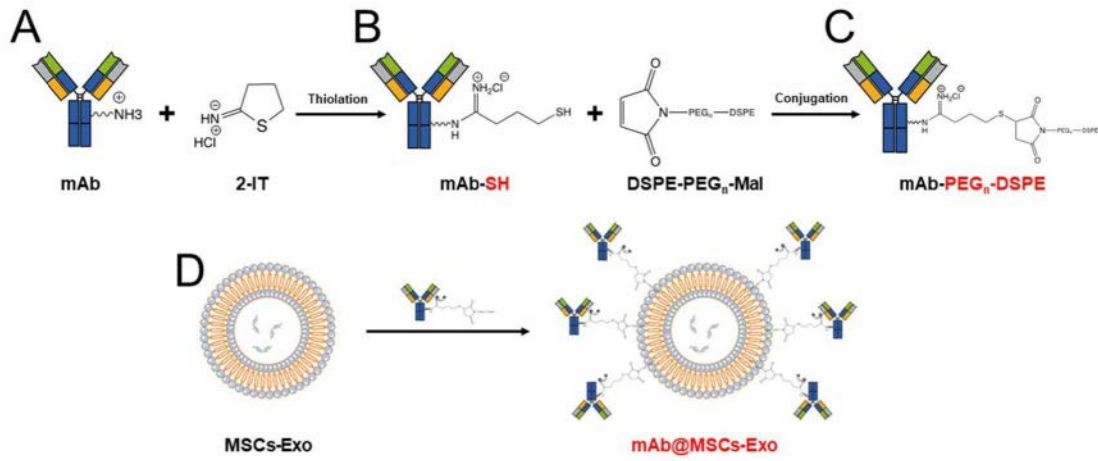


图1

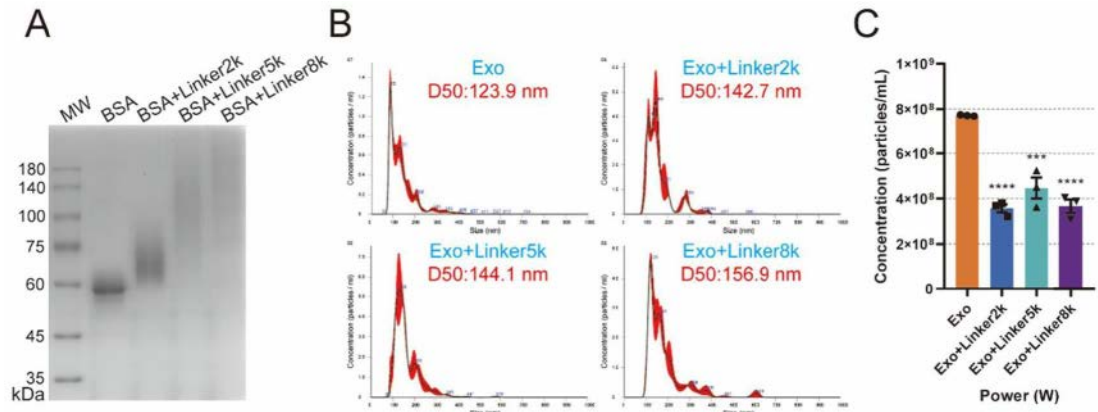


图2

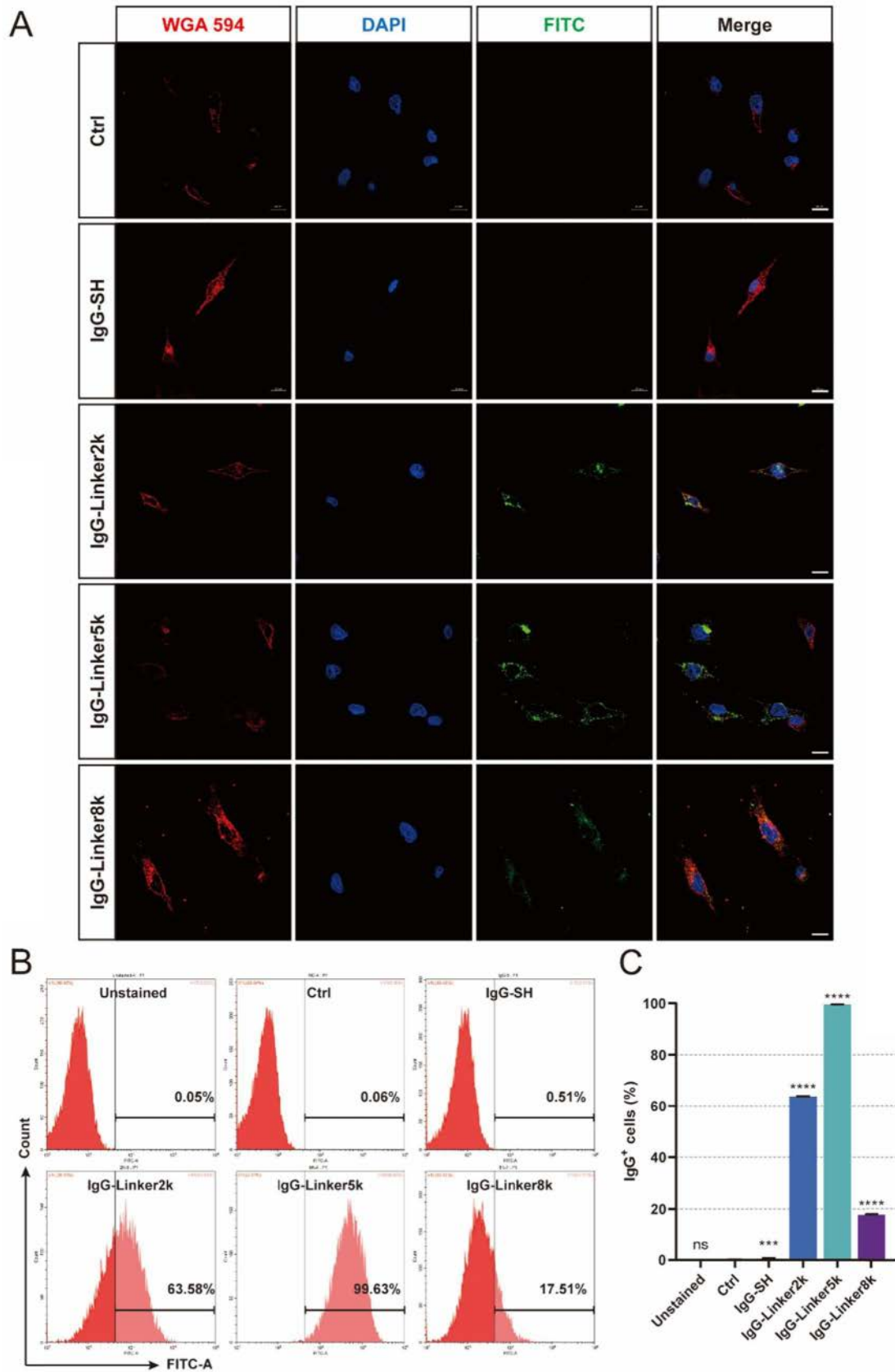


图3

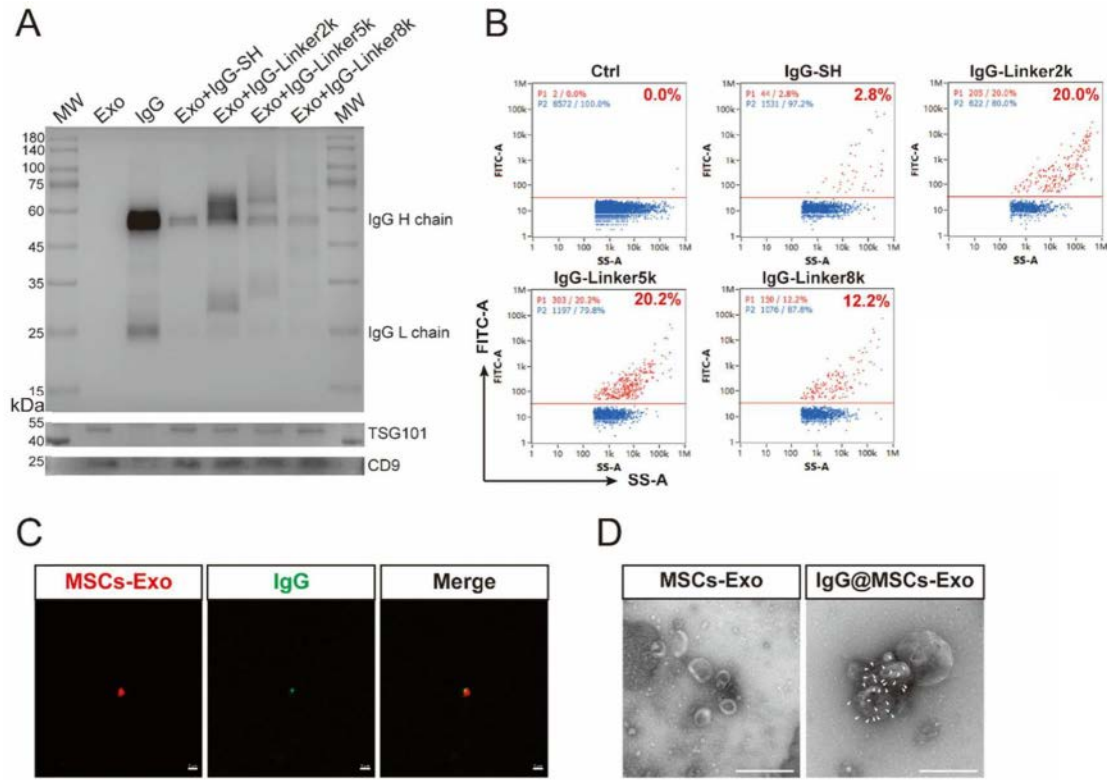


图4

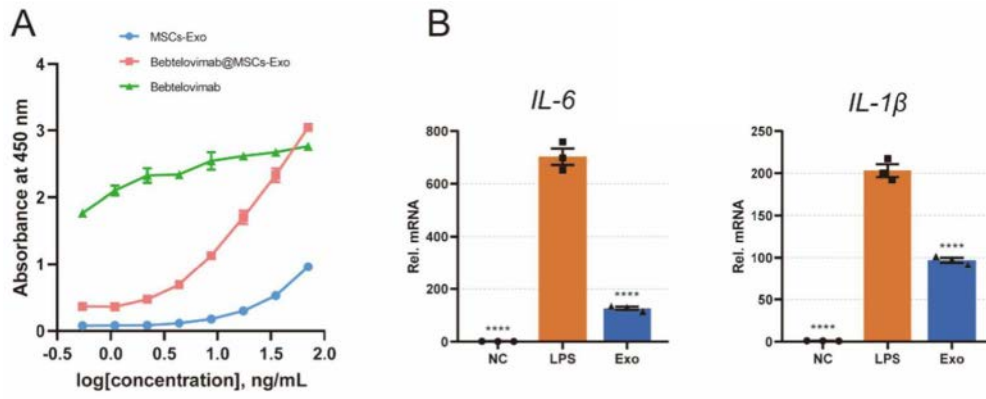


图5