



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102016583 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 13

(21) 申请号 200980112434. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 04. 07

G01N 33/53(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/043, 396 2008. 04. 08 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 10. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/039810 2009. 04. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02009/126652 EN 2009. 10. 15

(71) 申请人 美国博慧生物技术有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 王慧茹

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限

公司 11283

代理人 周建秋 王凤桐

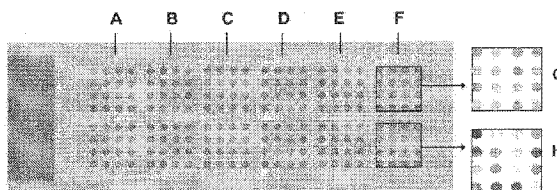
权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图 3 页

## (54) 发明名称

基于多糖的芯片及其应用

## (57) 摘要

本发明公开了基于多糖或基于糖类的用于快速鉴定人类、动物、植物和其它生物感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、炎症、毒性、肥胖症和 / 或其它病症的生物学标记和治疗性靶点 ( 尤其是多糖相关靶点 ) 的简单、有效的方法。因此, 可以基于这些治疗性靶点来开发用于诊断、预防和治疗此类疾病的新的方法和产品。



1. 一种鉴定多糖相关靶点的方法，该方法包括：

a) 将至少一种靶候选物附着或固定于至少一种芯片载体上，所述靶候选物包括：第一生物的健康或疾病的细胞、组织、器官或颗粒，第一病原体，第一多糖，第一凝集素，第一多糖识别系统，第一抗体，第一血清，第一草药，第一小分子或第一毒素，所述芯片载体包括固体载体；

b) 使至少一种检测候选物与附着或固定在所述至少一种芯片载体上的至少一种靶候选物相结合，所述检测候选物包括：第二抗体、第二血清、第二病原体、第二多糖、第二凝集素、第二多糖识别系统、第二草药、第二小分子或第二毒素；

c) 对所述至少一种检测候选物与附着或固定在所述至少一种芯片载体上的所述至少一种靶候选物的结合进行检测；以及

d) 如下步骤中的至少一种：1) 对附着或固定在所述至少一种芯片载体上并与所述至少一种检测候选物相结合的至少一种靶候选物进行鉴定；2) 对与所述鉴定的靶候选物相结合的至少一种检测候选物进行鉴定；或3) 对附着或固定在所述鉴定的靶候选物和所述鉴定的检测候选物上的多糖相关靶点进行鉴定。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中，所述固体载体包括载玻片、平板、膜、条、芯片或颗粒中的至少一种。

3. 根据前述权利要求中的任意一项所述的方法，其中，所述第一生物包括原核生物或真核生物；所述第一生物的健康或疾病的细胞、组织或器官来自于以下中的至少一种：体外培养的细胞、组织或器官，细胞系，原代细胞，新鲜组织，新鲜器官，组织切片，新鲜的、冷冻的或固定的组织或器官的涂片，组织、器官或部分器官的提取物、匀浆或溶解物。

4. 根据前述权利要求中的任意一项所述的方法，其中，所述第一和第二病原体各自独立地包括以下中的至少一种：病毒、细菌、寄生虫、真菌、类病毒、朊病毒、原生动物、或昆虫；并且所述病原体的类型包括以下类型中的至少一种：活的、死的、失活的、新鲜的、干燥的、固定的、冷冻的、全部的或部分的病原体，或者所述病原体的片段、切片、涂片、匀浆、溶解物和提取物。

5. 根据前述权利要求中的任意一项所述的方法，其中，所述第一和第二抗体或血清各自独立地包括至少一种免疫球蛋白分子或免疫球蛋白分子的免疫活性部分，该免疫球蛋白分子或免疫球蛋白分子的免疫活性部分对以下中的至少一种具有特异性：第二生物、第三病原体、第三多糖、糖复合物、糖蛋白、蛋白质、肽、重组抗原、自身抗原、或所述第一或第二生物的生物学标记。

6. 根据前述权利要求中的任意一项所述的方法，其中，所述第一和第二多糖各自独立地包括以下中的至少一种：多糖、寡糖或糖复合物的糖类部分、或在蛋白质或脂类部分中适合于氨基酸侧链的O-糖苷键或N-糖苷键连接的单糖；所述糖复合物包括糖蛋白、糖脂、蛋白多糖和糖磷酸鞘脂中的至少一种。

7. 根据前述权利要求中的任意一项所述的方法，其中，所述第一和第二多糖识别系统包括以下中的至少一种：动物凝集素、植物凝集素或病原体凝集素，含有糖类识别结构域的酶，多糖、细胞因子、伴侣蛋白或转运蛋白的抗体，微生物糖结合蛋白，糖胺多糖结合蛋白，或硫酸化糖胺多糖结合蛋白。

8. 根据前述权利要求中的任意一项所述的方法，其中，所述第一和第二草药各自独立地包括以下中的至少一种：藿香、八角枫、白头翁、白头翁、山萇蓉、紫金牛、紫菀、黄芪、茶叶、大麻、红花、肉桂、锡生藤、短萼黄连、延胡索、巴豆、洋金花、紫花曼陀罗、曼陀罗、石斛、常山、草麻黄、杜仲、大戟、一叶秋、一叶秋、连翘、地丁、皂荚、甘草、大风子、大风子、冬青、益母草、川芎、半边莲、黄柏、侧柏、侧柏、金钱松、山麻黄、葛根、蛇根木、從蛇根木、地黄、药用大黄、青海杜鹃、云木香、五味子、黄芩、百部、防己、槐树、槐花、栝楼、了哥王、板蓝根、丹参、蒲公英、人参、熟地黄、绞股蓝、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻、山茶萸、肉桂、熟附子、党参、刺五加、冬虫夏草、灵芝、何首乌、薏苡仁、桂枝、生姜、白芍、当归、防风、茯苓、杜仲、苍术、桔梗、乳香、没药、延胡索、桃仁、鹿茸、白术、薄荷、柴胡、连翘、白芷、陈皮、大枣、菊花、酸枣仁、山药、荞麦、或半夏。

9. 根据前述权利要求中的任意一项所述的方法，其中，所述第一和第二小分子各自独立地包括以下中的至少一种：多糖结合肽、糖链、脂肪烃、烃结构异构体、不饱和烃、醇、醛、酮、有机酸、酯、或含硫化合物。

10. 根据前述权利要求中的任意一项所述的方法，其中，所述第一和第二毒素各自独立地包括以下中的至少一种：蜂毒素、外毒素、内毒素、蓝藻毒素、坏死毒素、血毒素、真菌毒素、神经毒素、光毒素、毒性团、类毒素、毒液、或蓖麻毒素。

11. 一种药物递送工具，该药物递送工具用于诊断、预防或治疗携带治疗靶点的组织或器官的感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、炎症、毒素相关的生物学损伤、或其它疾病，其中，所述药物递送工具包括：前述权利要求中的任意一项所述的鉴定的多糖相关靶点、或它们的衍生物，其中，附着或固定在所述鉴定的多糖相关靶点上的所述鉴定的检测候选物与所述至少一种第一病原体或所述第一生物的所述至少一种健康的或疾病的组织相结合。

12. 一种疾病的药物靶点或生物学标记的鉴定方法，其中，该方法包括：对与前述权利要求中的任意一项所述的检测候选物和它们的衍生物相结合的药物靶点或生物学标记进行鉴定，其中，所述检测候选物结合于至少一种生物体的疾病组织，但是不与相匹配的健康组织或器官结合，以及一种由所鉴定的药物靶点或生物学标记构成的选择性药物递送工具，该药物递送工具用于诊断、预防或治疗以下疾病中的至少一种：靶向携带所述药物靶点和所述生物学标记的组织或器官的感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、炎症、毒素相关的生物学损伤、或其它疾病。

13. 一种用于药物递送工具的基于多糖的结合位点和它们的衍生物，所述药物递送工具用于诊断、预防或治疗靶向具有所述多糖结合位点作为细胞或组织结构的一部分的组织或器官的感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、炎症、毒素相关的生物学损伤或其它疾病，所述基于多糖的结合位点和它们的衍生物包括：与所述至少一种第一病原体和所述第一生物的所述至少一种健康的细胞、组织、器官或颗粒相结合的所述鉴定的靶候选物。

14. 一种抗多种病原体的疫苗，其中，该疫苗包括前述权利要求中的任意一项所述鉴定的多糖相关结合位点和它们的衍生物中的至少一种，或者共有所述多糖相关结合位点的两种不同病原体中的至少一种，其中，附着或固定于所述鉴定的多糖相关结合位点上

的所述鉴定的靶候选物或所述鉴定的检测候选物各自独立地与所述至少两种不同的病原体相结合。

15. 一种药物制剂，其中，该药物制剂用于诊断、预防、或治疗靶宿主中的感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、炎症、毒素相关的生物学损伤或其它疾病，所述药物制剂包括：附着或固定于前述权利要求中的任意一项所述的鉴定的多糖相关靶点上的所述鉴定的检测候选物或所述鉴定的靶候选物和它们的衍生物中的至少一种，其中，所述鉴定的检测候选物或所述鉴定的靶候选物和它们的衍生物包括至少一种小分子，所述小分子包括含硫化合物或大蒜产品、凝集素或草药或抗体、多糖和它们的羟基取代物。

16. 根据权利要求 15 所述的药物制剂，其中，所述鉴定的检测候选物或所述鉴定的靶候选物和它们的衍生物中的至少一种，被制成以下制剂形式：片剂、胶囊、定时释放和持续释放制剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、溶液、悬浮剂、糖浆剂、乳剂、喷雾剂、滴鼻剂、注射剂、输液、或与纳米颗粒偶联的形式。

17. 根据权利要求 15 所述的药物制剂，其中，所述鉴定的检测候选物或所述鉴定的靶候选物和它们的衍生物中的至少一种，被制成经以下形式给药的药物制剂向宿主施用：皮下给药、局部给药、口服给药、经鼻给药、肌肉内给药、静脉内给药、腹膜内给药、肌肉内给药、皮下给药、腔内给药、经皮给药、吸入给药、或肠胃外给药；并且施用的量使在宿主内产生治疗性疾病靶点的阻断、中和或饱和的至少一种功效，并不使所述宿主发生免疫作用。

18. 一种试剂盒，该试剂盒用于诊断与所述的至少一种鉴定的靶候选物或检测候选物相关的疾病，其中，所述试剂盒包括：前述权利要求中的任意一项所述的鉴定的检测候选物或鉴定的靶候选物、或它们的衍生物中的至少一种。

19. 一种抗感染性病原体的织物或表面，其中，该织物或表面包括以下的至少一种：  
1) 纤维，该纤维包括前述权利要求中的任意一项所述的鉴定的检测候选物或鉴定的靶候选物或它们的衍生物中的至少一种；或 2) 颗粒，该颗粒包括前述权利要求中的任意一项所述的鉴定的检测候选物或鉴定的靶候选物或它们的衍生物中的至少一种，其中，所述颗粒附着于包括布、面膜、帽子或眼罩在内的织物或表面。

20. 一种用于鉴定多糖相关靶点的芯片载体，其中，该芯片载体包括：

a) 至少一种附着于芯片载体的靶候选物，所述靶候选物包括：第一生物的健康或疾病的细胞、组织、器官或颗粒，第一病原体，第一多糖，第一凝集素，第一多糖识别系统，第一抗体，第一血清，第一草药，第一小分子，或第一毒素；以及

b) 至少一种结合于所述芯片载体的检测候选物，所述检测候选物包括：结合于至少一种靶候选物的第二抗体、第二血清、第二病原体、第二多糖、第二凝集素、第二多糖识别系统、第二草药、第二小分子、或第二毒素；其中，至少一种所述检测候选物和所述至少一种靶候选物是不同的；以及

c) 所述芯片载体被配置成允许进行以下之一的操作：1) 对附着或固定于所述至少一种芯片载体并与所述至少一种检测候选物相结合的所述至少一种靶候选物进行鉴定，2) 对与所述鉴定的靶候选物相结合的所述至少一种检测候选物进行鉴定，或 3) 对附着或固定于所述鉴定的靶候选物和所述鉴定的检测候选物的多糖相关靶点进行鉴定。

## 基于多糖的芯片及其应用

[0001] 优先权

[0002] 本发明要求 2008 年 4 月 8 日提交的题目为“基于多糖的分子拟态芯片及其应用”的美国临时专利申请 No.61/043,396 的优先权，该申请的说明书和公开的全部内容在此处引用作为参考。

### 技术领域

[0003] 本发明公开的内容主要涉及生物学、医学和流行病学领域，具体地，本发明涉及一种或多种用于诊断、预防和 / 或治疗人类、动物、植物和其它生物的感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、毒性、肥胖症和 / 或其它病症的方法。更具体地，本发明的公开内容涉及用于对上述病症的治疗性靶点进行鉴定的方法，及由此产生的应用。

### 背景技术

[0004] 糖类是生命体的重要组成成分，可作为结构成分和能量储存成分，还可作为稳定因子 (stabilization agent)、识别因子 (recognition agent)、信号因子 (signaling agent) 和通信因子 (communication agent)。近来发现，细胞表面的糖类主要涉及粘附作用及由此涉及的细胞间相互作用，因而对糖生物学的兴趣日益增加。分子生物学在这一领域中的应用，使科学家们能够操作糖类的表达并研究糖蛋白的功能。

[0005] 糖结构研究中的困难

[0006] 糖结构的可变性，部分是由于单糖单位以许多不同的方式相互结合，这与蛋白质的氨基酸或 DNA 的核苷酸通常以标准方式结合在一起是相反的。糖结构研究的复杂性，还在于缺乏其生物合成的直接模板，这与蛋白质的氨基酸序列由与它们相应的基因来决定情况相反。

[0007] 糖类也是二级基因产物，它们是通过细胞的亚细胞区中的许多酶协同作用而产生的。因此，糖类的结构可能依赖于不同的生物合成酶的表达、活性和易接近性。这意味着不可能与蛋白质研究中所广泛使用的一样，利用重组 DNA 技术来产生大量的糖，以用于结构和功能研究。

### 发明内容

[0008] 本发明的公开部分基于以下概念：细胞表面的多糖或糖类主要涉及细胞间的相互作用；至少某些形式的多糖或糖类是某些或所有生物在生命起始和进化过程中所共有的；以及糖类在不同的生理状态下会发生改变。由此，本发明的公开内容说明了一种简单有效的基于多糖或基于糖类的方法，以用于快速鉴定生物标记和治疗性靶点，尤其是涉及人类、动物、植物和其它生物的传染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、炎症、毒性、肥胖症和 / 或其它病症的多糖相关靶点。根据本发明公开内容的一个实施方式中的方法的特征在于以下操作：

[0009] 1) 将生物体的健康和疾病细胞和 / 或组织、病原体、多糖、凝集素、多糖识别系统、抗体和 / 或血清、草药、小分子和毒素 (所有这些在下文称为靶候选物), 附着和 / 或固定在用于芯片 (array) 或微芯片的至少一种固体载体上 (下文称为芯片载体);

[0010] 2) 使抗体或血清、病原体、多糖、凝集素、多糖识别系统、草药、小分子或毒素 (所有这些在下文称为“检测候选物”) 结合在一种或多种芯片载体上;

[0011] 3) 对检测候选物与位于所述一种或多种芯片载体上的所述靶候选物的结合进行检测;

[0012] 4) 在动物实验中和 / 或细胞或组织培养系统中, 对与附着在所述一种或多种芯片载体上的至少一种靶候选物具有阳性结合的检测候选物的生物学功能、致病机理、药理学、毒性进行检测;

[0013] 5) 将步骤 4) 中确定的涉及传染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、肥胖症和其它病症的检测候选物, 用于以下应用中: 诊断、预防和治疗这些病症; 药物的开发和递送; 疫苗研制以及流行病学和生物学 (尤其是发育和进化生物学) 领域;

[0014] 6) 对与至少一种检测候选物结合的生物体的健康和 / 或疾病组织和细胞的治疗性靶点或标记 (附着在所述一种或多种芯片载体) 进行鉴定;

[0015] 7) 将步骤 6) 中鉴定的所述治疗性靶点或标记、它们的衍生物 (包括但不限于: 类似物、促进物、拮抗物、变体 (variants)、突变体 (mutants)、片段、合成肽、重组抗原) 和任意其它形式的治疗性靶点, 用于以下应用中: 即, 与至少一种病因学和 / 或致病机理已知或未知的所述治疗性靶点相关的传染性疾病、自身免疫性疾病、过敏、癌症、肥胖症和其它病症的诊断、预防、治疗和药物递送中的应用。

[0016] 相应地, 在本发明公开内容的一个实施方式中, 提供了以下方法: 用于快速鉴定治疗性靶点的简单和有效的方法; 用于药物开发和药物递送系统的简单和有效的方法; 用于致病机理的研究以及人类、动物、植物和其它生物的传染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、毒性、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的病因筛选的简单和有效的方法; 用于开发高质量新型疫苗的简单和有效的方法; 用于有效控制大流行性疾病的简单和有效的方法; 用于凝集素、草药、毒素和小分子的功能、毒性、药理学和制药研究的简单和有效的方法; 用于开发自身免疫性疾病、过敏症、毒性、癌症、肥胖症和其它病症的动物模型的简单和有效的方法; 以及用于研究流行病学和生物学 (尤其是进化生物学) 的简单和有效的方法。通过具体的实施方式, 能够更清楚地了解本发明的多种其它目的、特征和有益效果。

#### 附图说明

[0017] 图 1 为显示芯片实例的图。

[0018] 图 2 为显示植物凝集素 WGA 和大豆凝集素 (SBA) 与成年鼠的组织切片相结合的图。

[0019] 图 3 为显示植物凝集素麦胚凝集素 (WGA) 和荆豆凝集素 I (UEA I) 与健康的新生乳鼠和成年鼠的小肠的组织切片相结合的图。

[0020] 图 4 为显示植物凝集素 WGA 与感染和未感染恒河猴轮状病毒 (rhesus rotavirus (RRV)) 的乳鼠的组织切片相结合的图。

[0021] 图 5 为显示抗 -RRV 多克隆抗体和凝集素 WGA 与 RRV 感染和未感染的乳鼠的组织切片相结合的图。

[0022] 图 6 为显示以配方药和盐水治疗的 RRV 感染的乳鼠的图。

### 具体实施方式

[0023] 本发明的公开内容易于形成多种不同形式的实施方式，此处，将详细地描述本发明公开内容的优选实施方式和替换性的实施方式。然而，应当理解的是，本发明的公开内容可以被认为是本发明原理的范例，而并不用以限制实施方式所说明的本发明和/或权利要求的精神和范围。

[0024] 芯片载体和附着或 / 和固定的材料和化学试剂

[0025] 在本发明的公开内容中，用于芯片或微芯片的固体载体（下文称为芯片载体）指可以用于附着生物材料和化学材料的物体，包括但不限于：载玻片 (slide)、平板 (plate)、膜、条 (strip)、芯片或颗粒等等不限。生物材料和化学材料可以附着或固定到至少一种芯片载体上。用于向固体载体上附着和固定生物材料和化学材料的方法，可以是物理方法、化学方法、生物方法和本领域已知的所有其它方法。

[0026] 用于初步筛选的材料和化学试剂

[0027] 根据公开的内容，所述生物材料和化学材料包括但不限于如下材料。

[0028] 生物体和病原体

[0029] 在本发明的公开内容中，术语“生物体”指独立的生命系统，包括但不限于：动物、植物、昆虫、真菌或微生物。基于细胞类型，生物体可以分为原核组和真核组。原核生物通常表示为两个不同的范围，称为细菌和古细菌 (Archaea)。真核生物包括但不限于：人类、动物、植物、真菌、粘菌 (slime mould)、藻类、细胞器、线粒体和（植物中的）色素体 (plastids)、病毒性真核生物起源 (viral eukaryogenesis) 等等。最近，由 Thomas Cavalier-Smith 提出了一种 Neomura 进化枝，将古细菌与真核生物归为一类。Cavalier-Smith 还提出 Neomura 由细菌进化而来，更确切地是由放线菌进化而来。

[0030] 微生物 (microorganism (也可拼写为 micro organism) 或 microbe) 是一种用显微镜可见的生物体（太小以至于通过人的肉眼不能见到）。本发明公开内容的一方面涉及微生物，包括但不限于：有益微生物、古细菌、疾病相关的病原性微生物和 / 或生命进化相关的生物体。更具体地，微生物包括但不限于：细菌、病毒、真菌、类病毒、朊病毒 (prions) 等等。

[0031] 此处所用“病原体”指病原性生物，包括但不限于：微生物、寄生虫、昆虫、植物等等不限。术语“感染性疾病”指外源物种有害地侵殖于宿主生物体。本方法所用的对感染性疾病具有特异性的病原体包括但不限于：病毒、细菌、寄生虫、真菌、类病毒、朊病毒、原生动物 (protozoa) 和昆虫。

[0032] 病原体的类型包括但不限于任意类型的病原体，例如，活的或者死的或灭活的病原体、新鲜的或干燥的病原体、固定的或冷冻的病原体、病原体的全部或部分或片段、病原体切片、病原体涂片、病原体匀浆、病原体溶解物、以及病原体提取物等等不限。

[0033] 抗体

[0034] 此处所用的术语“抗体”指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白 (Ig) 分子的免疫活性部分, 即含有特异性结合 (发生免疫反应) 抗原的抗原结合位点的分子。此类抗体包括但不限于: 多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、单链抗体、F.sub.ab、F.sub.ab' 和 F(ab')<sub>2</sub> 片段和 Fab 表达文库。通常, 获自人类的抗体分子涉及任意类别的 IgG、IgM、IgA、IgE 和 IgD, 这些类别由存在于分子中的重链的性质而彼此有所不同。特定的类别还有亚类, 例如 IgG.sub.1、IgG.sub.2 等等。此外, 在人类中, 重链可以是 κ 链或 λ 链。此处涉及的抗体包括所有的人类抗体种的这些类别、亚类、抗体片段和类型。在脊椎动物的血液或其它体液中, 发现天然存在的抗体。

[0035] 适合用于本发明的抗体可以特异性地抗任意生物体、任意病原体、任意感染剂、任意多糖、任意糖复合物 (glycoconjugates)、任意“生物体的自身抗原或任意生物标记”等等不限。还包括来自诊断为感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、毒性、癌症、肥胖症和其它病症的患者的血清。

[0036] 适合用于本方法的抗病毒的抗体优选包括但不限于抗以下病毒的任意类型的抗体或抗体片段: 抗双链 DNA 病毒、单链 DNA 病毒、双链 RNA 病毒、(+) 正义链 RNA 病毒、(-) 反义链 RNA 病毒、RNA 反转录病毒、DNA 反转录病毒、卫星病毒 (satellites)、肝炎三角形病毒 (hepatitis delta virus)、类病毒, 其中, 所述双链 DNA 病毒包括但不限于: 腺病毒 (adenoviridae)、疱疹病毒 (herpesviridae)、乳多孔病毒 (papovaviridae)、痘病毒 (poxviridae); 所述单链 DNA 病毒包括但不限于: 环状病毒 (circoviridae)、联体病毒 (geminiviridae)、细小病毒 (parvovirinae); 所述双链 RNA 病毒包括但不限于: 双 RNA 病毒 (biraaviridae)、新病毒 (reoviridae); (+) 正义链 RNA 病毒包括但不限于: 星状病毒科 (astroviridae)、杯状病毒科 (caliciviridae)、冠状病毒科 (coronaviridae)、黄病毒科 (flaviviridae)、微小 RNA 病毒科 (picomaviridae)、马铃薯 Y 病毒科 (potyviridae)、塔巴莫病毒科 (tabamoviridae)、烟草花叶病毒科 (togaviridae); 所述 (-) 反义链 RNA 病毒包括但不限于: 丝状病毒 (filoviridae)、副粘液病毒 (paramyxoviridae)、肺病毒 (pneumovirinae)、弹状病毒 (rhabdoviridae)、沙粒状病毒 (arenavirus)、布尼亚病毒 (bunyaviridae)、正粘液病毒 (orthomyxoviridae); 所述 RNA 反转录病毒包括但不限于: 逆转录病毒 (retroviridae); 所述 DNA 反转录病毒包括但不限于: 杆状 DNA 病毒 (badnavirus)、花椰菜花叶病毒 (caulimoviridae)、嗜肝 DNA 病毒 (hepadnaviridae) 所述卫星病毒包括但不限于: 烟草坏死病毒卫星病毒; 所述类病毒包括但不限于: 马铃薯纺锤块茎类病毒 (potato spindle tuber viroid) 和引发海绵状脑病 (spongiform encephalopathies) 的病毒。更具体地, 抗病毒的抗体包括但不限于抗以下病毒的任意类型的抗体: 呼肠弧病毒 (reovirus)、轮状病毒 (rotavirus)、巨细胞病毒 (cytomegalovirus)、流感病毒 (包括禽类 A 型流感病毒)、EB 病毒 (Epstein-Barr virus)、肝炎病毒、艾滋病病毒 (HIV)、人类嗜 T 细胞病毒 (HTLV)、乳头瘤病毒 (papilloma virus)、脊髓灰质炎病毒 (polio virus)、副流感病毒 (parainfluenza virus)、麻疹病毒 (measles virus)、腮腺炎病毒 (mumps virus)、呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus)、航运热病毒 (shipping fever virus)、东方型脑脊髓炎病毒和西方型脑脊髓炎病毒 (Western and Eastern encephalomyelitis virus)、日本 B 型脑脊髓炎病毒 (Japanese Bencephalomyelitis virus)、俄罗斯春夏型脑脊髓炎病毒 (Russian spring-summerencephalomyelitis virus)、猪瘟病毒 (hog cholera virus)、痘病毒

(pox virus)、狂犬病病毒 (rabies virus)、痘热病毒 (distemper virus)、口蹄疫病毒 (foot and mouth disease virus)、鼻病毒 (rhinovirus)、新城疫病毒 (Newcastle disease virus)、疫苗病毒 (vaccinia virus)、以及伪狂犬病病毒 (pseudorabies virus) 等等不限。

[0037] 适合用于本方法的抗细菌的抗体优选包括但不限于抗以下任意类型细菌的抗体或抗体片段：革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌，或杆菌（杆状的）、球菌（球状的）和螺旋状菌（曲壁状的）以及其它细菌。特定的细菌包括但不限于：霍乱菌 (cholera)、梅毒菌 (syphilis)、炭疽菌 (anthrax)、麻风 (leprosy) 和腺鼠疫菌 (bubonic plague)、立克次氏体 (rickettsias)、淋病奈瑟菌 (neisseriagonorrhoeae)、百日咳杆菌 (bordetella pertussis)、大肠杆菌 (escherichia coli)、沙门氏菌 (salmonella enterica)、霍乱弧菌 (vibrio cholerae)、绿脓假单胞菌 (pseudomonas aeruginosa)、鼠疫耶尔森氏菌 (yersinia pestis)、土拉弗朗西斯菌 (francisella tularensis)、流感嗜血杆菌 (haemophilus influenzae)、紫色硫细菌 (purple sulfur bacteria)、幽门螺旋杆菌 (helicobacter pylori)、空肠弯曲杆菌 (campylobacter jejuni)、炭疽芽孢杆菌 / 蜡状芽孢杆菌 / 苏云金芽孢杆菌 (bacillus anthracis/cereus/thuringiensis)、破伤风梭状芽孢杆菌 (clostridium tetani)、肉毒梭状芽孢杆菌 (clostridium botulinum)、葡萄球菌 (staphylococci)、链球菌 (streptococci)、肺炎球菌 (pneumococci)、肺炎链球菌 (streptococcus pneumoniae)、支原体 (mycoplasmas)、脆弱拟杆菌 (bacteroides fragilis)、结核分支杆菌 (mycobacterium tuberculosis)、麻风分支杆菌 (mycobacterium leprae)、白喉棒状杆菌 (corynebacterium diphtheriae)、梅毒密螺旋体 (treponema pallidum)、博氏疏螺旋体 (borrelia burgdorferi)、沙眼衣原体 (chlamydia trachomatis)、鹦鹉热衣原体 (chlamydia psittaci)、藻蓝蛋白 (phycocyanin)、藻红蛋白 (phycoerythrin)、线粒体、叶绿体等等不限。

[0038] 生物体的细胞、组织和器官

[0039] 此处使用的术语“疾病”指破坏机体功能的生物体异常情况，伴有特异的症状和征兆。在人类或动物中，“疾病”通常更广泛地用于指能够引起患者的不适、功能障碍、痛苦、社交问题 (social problems) 和 / 或死亡的任意情况，或者接触所述患者的那些人或动物的类似问题。广义而言，疾病有时包括残疾、失调、综合征、感染性疾病、单独的症状、异常行为、以及结构性的和功能性的非典型变异，而在其它内容中以及为了其它目的，这些可以被认为是可区别的范畴。疾病的类型包括但不限于：人类的、动物的、植物的和其它生物感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、毒性、肥胖症和 / 或其它病症。

[0040] 根据本发明的公开内容的真核生物的健康或正常以及疾病的细胞、组织和 / 或器官的类型可以是：任意类型的体外培养细胞，包括但不限于：本领域公知的多种细胞系和原代细胞；任意类型的获自新鲜组织的细胞；任意类型的新鲜的、冷冻的或固定的组织或器官的片段、切片或涂片；细胞或组织或器官或任意类型的部分器官的提取物或匀浆或溶解物，或任意其它类型的细胞、组织或器官的提取物或匀浆或溶解物。

[0041] 人类、动物或植物的健康和疾病细胞或组织或器官包括他们的部分或完整生命期间，从胚胎、胎儿、新生、幼年直到成年。人类和动物的健康和 unhealthy 组织或器官可以是（但不限于）：上皮组织和腺体；结缔组织；肌肉，包括平滑肌、骨骼肌和心肌；神经组织，包括中枢神经系统 (CNS) 和外周神经系统 (PNS)；软骨、骨和关节；细

胞外基质；血液和造血系统；骨髓；心血管系统，包括心脏、动脉、毛细血管和静脉；呼吸系统，包括肺、支气管树、肺泡小管和肺泡；消化系统，包括口腔、食道、胃、小肠（十二指肠、空肠和回肠）和大肠（盲肠、结肠、直肠、肛道和阑尾）、唾液腺、胰腺、肝、胆管和胆囊；泌尿系统，包括肾、输尿管、膀胱和尿道；雌性生殖系统，包括卵巢、输卵管、子宫和阴道；雄性生殖系统，包括睾丸、生殖管、阴茎、精囊、前列腺和尿道球腺；淋巴（免疫）系统，包括淋巴结、胸腺和脾；内分泌腺，包括松果体、垂体、甲状腺、副甲状腺和肾上腺；外皮 (integument)，包括皮肤和它的附属物、汗腺、皮脂腺、毛发和指甲。

#### [0042] 多糖和糖复合物

[0043] 术语“多糖”指聚糖或寡糖。寡糖是含有小数目（典型地 3-10 个）糖组分（单糖）的糖类聚合物。多糖通常由单糖通过 O- 或 N- 糖苷键与合适的蛋白质中的氨基酸侧链或脂部分的连接而组成。存在两种类型的糖基化：连接于天冬酰胺侧链的酰胺氮上的 N- 连接的糖基化，以及连接于丝氨酸和苏氨酸侧链的羟基氧上的 O- 连接的糖基化。其它的多糖包括但不限于：O-GlcNAc、GAG 链、糖胺多糖 (glycosaminoglycan)、鞘糖脂 (glycosphinglipid)。单糖包括但不限于：果糖、葡萄糖、甘露糖、岩藻糖、木糖、半乳糖、乳糖、N-乙酰半乳糖胺、N-乙酰葡萄糖胺和唾液酸。O- 连接的多糖和 N- 连接的多糖在真核生物中常见，尽管在原核生物中不常见，但也可以找到。可以发现多糖附着于蛋白质，成为糖蛋白 (glycoproteins) 或蛋白多糖 (proteoglycans)。它们通常位于细胞的外表面。

[0044] 唾液酸是描述 9 个碳原子的单糖神经氨酸 (neuraminic acid) 的 N- 取代或 O- 取代的衍生物的通用术语。这个组中的最常见成员的名称为 N-乙酰神经氨酸 (Neu5Ac 或 NANA) 和 2-酮代-3-脱氧辛酸 (Kdn)。唾液酸的其它成员包括但不限于：N-乙酰葡萄糖胺 (GlcNAc)、N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc)、N-乙酰甘露糖胺 (ManNAc) 和 N-羟乙酰神经氨酸 (Neu5Gc)。唾液酸广泛分布在动物组织和细菌中，尤其是在糖蛋白和神经节苷脂中。氨基基团含有乙酰基或羟乙酰基基团。羟基取代基可以很大程度地变换：已发现的有乙酰基、乳酰基、甲基、硫酸基团和磷酸基团。在人类和其它生物中，富含唾液酸的糖蛋白可以结合选择蛋白 (C 型凝集素)。

#### [0045] 糖复合物

[0046] 在本发明的公开内容中，术语“多糖”还指糖复合物的糖类部分，所述糖复合物包括但不限于：糖蛋白、糖脂、蛋白多糖和糖磷酸鞘脂 (glycophosphosphingolipids)，或其它已知或未知的糖复合物。糖复合物主要在外细胞壁和分泌液中发现。除了糖复合物本身，由于在细胞表面存在多种多糖结合的受体，因而糖复合物对于细胞间的相互作用很重要。[http://en.wikipedia.org/wiki/Glycobiology\\_note-Ma\\_2004](http://en.wikipedia.org/wiki/Glycobiology_note-Ma_2004)

[0047] 术语“蛋白多糖”表示特定类别的高度糖基化的糖蛋白。它们包括核心蛋白和一个或多个共价结合的糖胺多糖 (GAG) 链。这些糖胺多糖链是长的线性糖类聚合物，由于存在硫酸和糖醛酸基团，它们在生理条件下带有负电荷。蛋白多糖可以通过它们的糖胺多糖链来分类。这些链包括但不限于：硫酸软骨素 (chondroitin sulfate) 和硫酸皮肤素 (dermatan sulfate)；肝素和硫酸乙酰肝素；硫酸角质素。蛋白多糖也可以通过大小来分类。大的蛋白多糖的实例为聚集蛋白多糖 (aggrecan) 和多功能蛋白多糖 (versican)，聚

集蛋白多糖为软骨中的主要蛋白多糖，多功能蛋白多糖存在于许多成年组织中，这些成年组织包括但不限于血管和皮肤。小的富含亮氨酸重复的蛋白多糖 (SLRPs) 包括但不限于：核心蛋白多糖 (decorin)、二多糖 (biglycan)、纤维调节素 (fibromodulin) 和内腔蛋白 (lumican)。

[0048] 术语“糖脂”指结合糖类的脂类。在糖链与细胞膜的外质表面上的磷脂相结合时产生糖脂。它们从磷脂双层扩展到细胞外的含水环境中，可以作为特异化合物的识别位点，并帮助维持膜的稳定性，同时使细胞彼此附着以形成组织。糖脂包括但不限于：半乳糖脂、硫脂 (SQDG)、糖鞘脂 (glycosphingolipids)、脑苷脂 (cerebrosides)、半乳糖脑苷脂 (galactocerebrosides)、葡萄糖脑苷脂 (glucocerebrosides)、葡糖苷 (脂) 酰鞘氨醇 (glucobiscaranoates)、神经节苷脂 (gangliosides)、红细胞糖苷脂 (globosides)、硫苷脂 (sulfatide)、糖磷酸鞘脂 (glycophosphosphingolipids) 或任意其它已知或未知的糖脂。

[0049] 多糖识别系统

[0050] 多糖假定是先以简单的同型多糖 (直链淀粉、纤维素等等) 的形式合成，进化为复杂的杂合多糖。此种进化假定引发了涉及“多糖识别系统”的蛋白质 (凝集素) 的出现，所述识别系统可以识别各种结构分子、鉴定分子，可以引入生物信号以及促进感染性疾病。多糖的所述合成系统和所述识别系统相互依赖，并且认为仍然在进行共进化。

[0051] 多糖识别系统包括但不限于：凝集素 (包括动物凝集素、植物凝集素和病原体凝集素)、含有糖类识别结构域 (CRD) 的酶、抗多糖的抗体、抗细胞因子的抗体、抗伴侣蛋白的抗体和抗运输蛋白的抗体、结合微生物糖类的蛋白、结合糖胺多糖的蛋白或任意其它已知或未知的多糖识别系统。

[0052] 凝集素是糖结合蛋白，它们的糖部分是高度特异的。在本发明的公开内容中，凝集素包括但不限于：动物凝集素、植物凝集素、病原体凝集素和任意其它已知或未知的凝集素。凝集素是天然普遍存在的，典型地含有进化上保守的糖识别结构域。已知凝集素通过识别在病原体中独特的糖类或在宿主细胞上难以接近的糖类，而在免疫系统中发挥重要作用。来自病毒、细菌、原生动物和昆虫的病原体凝集素通过它们的唾液酸识别活性，从而涉及感染。

[0053] 动物凝集素包括但不限于：C 型凝集素、M 型凝集素、L 型凝集素、P 型凝集素、R 型凝集素、I 型凝集素、F 型凝集素、F 盒 H 型凝集素 (F-box H-type lectins)、半乳凝集素 (galectins)、穿透素 (pentraxin)、蜘蛛毒素 (spider toxin)、泰克凝集素 (tachylectin)、甲壳质结合蛋白、甲壳酶类凝集素、TIM 凝集素、钙联接蛋白-钙网织蛋白 (calnexin-calreticulin)、纤维胶原素 (ficolins)、富克凝集素 (fuclectin)、内凝集蛋白 (intelectins) 和任意其它类型的已知或未知的动物凝集素。

[0054] 植物凝集素包括但不限于： $\beta$ -棱柱 (prism) I 型凝集素、 $\beta$ -棱柱 II 型凝集素、 $\beta$ -三叶草凝集素、打结素 (knottin)、豆类凝集素 (legume lectin)、果糖特异性凝集素、甘露糖特异性凝集素、葡萄糖特异性凝集素、岩藻糖特异性凝集素、半乳糖特异性凝集素、N-乙酰半乳糖胺特异性凝集素和 N-乙酰葡萄糖胺特异性凝集素、以及任意其它类型的已知或未知的植物凝集素。

[0055] 病原体凝集素包括但不限于：细菌凝集素、病毒凝集素和真菌凝集素。细菌凝集素包括看限于：AB<sub>5</sub> 毒素、细菌神经毒素、葡萄球菌毒素、纤毛粘附素 (pili

adhensin)、蓝细菌凝集素 (cyanobacterial lectins)、1-Ca  $\beta$ - 三明治、2-Ca  $\beta$ - 三明治、 $\beta$ - 螺旋、毒素重复结构域。病毒凝集素包括但不限于：外壳蛋白、红细胞凝集素 (hemmagglutinin)、尾突起蛋白 (tailspike protein)、衣壳突起蛋白和纤维球形突起 (fiber knob)。真菌凝集素包括但不限于：Ig- 样凝集素、actinoporin- 样凝集素、 $\beta$ - 三叶草孔形成凝集素、半乳凝集素、6- 叶片  $\beta$ - 螺旋和 7- 叶片  $\beta$ - 螺旋、以及任意其它类型的已知或未知的病原体凝集素。

[0056] 动物多糖识别蛋白包括但不限于以下两组：凝集素和硫酸化的糖胺多糖 (SGAG) 结合蛋白。结构复杂的糖胺多糖 (GAG) 的生物合成是被调控的，形成了器官特异性和组织特异性的以及在生长和发育过程中暂时性的多种硫酸化模式。除抗体和 T- 细胞受体以外的通过免疫球蛋白 (Ig) 类结构域介导多糖识别的蛋白质称为“I 型凝集素”。具有唾液酸 (Sia) 结合特性和特征性氨基末端结构特征的 I 型凝集素的主要同源亚家族称为“Siglecs” (识别 Sia 的 Ig 超家族凝集素)。

[0057] 粘蛋白可以是含唾液酸的糖蛋白。粘蛋白被分泌到呼吸道和消化道的粘液中。粘蛋白基因编码粘蛋白单体，该单体合成为杆状的核粘蛋白 (apomucin) 核心，并通过特别丰富的糖基化进行翻译后修饰。在成熟的粘蛋白中发现两个不同区域：1) 氨基和羧基末端区域，该区域是轻度糖基化的，但是富含半胱氨酸，可能涉及在粘蛋白单体的内部和单体之间建立二硫键。2) 大的中央区，由 10-80 个残基序列的多重串联重复形成，在这些残基序列中，一半以上的氨基酸是丝氨酸或苏氨酸。该区域可以被数百个 O- 连接的寡糖所饱和。在粘蛋白中也可以找到 N- 连接的寡糖，但是数量较少。通过 cDNA 克隆，区别出至少 19 个人类粘蛋白基因 -MUC1、MUC2、MUC 3A、MUC 3B、MUC 4、MUC 5AC、MUC 5B、MUC 6-9、MUC 11-13 和 MUC 15-19。主要分泌的呼吸道粘蛋白是 MUC5AC 和 MUC5B，而 MUC2 大部分在肠中分泌，但是在呼吸道中也有分泌。在许多腺癌中粘蛋白的产生增加，包括胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌等等。在肺部疾病中粘蛋白也有过表达，例如哮喘、支气管炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或囊性纤维化 (cystic fibrosis)。

[0058] 草药和传统中草药

[0059] 此处所用的草药指具有价值特性 (例如药用性质、香味、气味等等) 的植物。在本发明的公开内容中，传统的中草药包括但不限于本草纲目 (繁体汉字：本草綱目；简体汉字：本草纲目；拼音：běncǎo Gāngmù；韦氏拼音法 (Wade-Giles)：Pen-ts' ao Kang-mu) (也称为 Compendium of Materia Medica) 中列出的草药，本草纲目是由明代李时珍撰写的中药著作。它是一部归纳明代本草的著作。该著作中列出了所有的认为具有药用性质的植物、动物、矿物和其它物质。

[0060] 特别地，基本的传统中草药包括但不限于：藿香 (*Agastache rugosa*)、八角枫 (*Alangium chinense*)、白头翁 (*Anemone chinensis*, 同名 *Pulsatilla chinensis*)、山萇蓉 (*Anisodus tanguticus*)、紫金牛 (*Ardisia japonica*)、紫菀 (*Aster tataricus*)、黄芪或北芪 (*Astragalus propinquus*, 同名 *Astragalus membranaceus*)、茶树或茶叶 (*Camellia sinensis*)、大麻 (*Cannabis sativa*)、红花 (*Carthamus tinctorius*)、肉桂 (*Cinnamomum cassia*)、锡生藤或亞乎奴 (*Cissampelos pareira*)、短萼黄连 (*Coptis chinensis*)、延胡索 (*Corydalis ambigua*)、巴豆 (*Croton tiglium*)、芫花 (*Daphne genkwa*)、洋金花 (*Datura metel*)、紫花

曼陀罗 (*Datura stramonium*, 同名 *Datura tatula*)<sup>[13]</sup>、石斛或石斛兰 (*Dendrobium nobile*)、常山 (*Dichroa febrifuga*)<sup>[14]</sup>、草麻黄 (*Ephedrasinica*)、杜仲 (*Eucommia ulmoides*)、大戟 (*Euphorbia pekinensis*)<sup>[15]</sup>、一叶秋 (*Flueggea suffruticosa*, 曾名 *Securinega suffruticosa*)、连翘 (*Forsythia suspensa*)、地丁 (*Gentiana loureiroi*)、皂荚 (*Gleditsia sinensis*)、甘草 (*Glycyrrhiza uralensis*)、大风子 (*Hydnocarpus anthelmintics*, 同名 *H.anthelminthica*)、冬青 (*Ilex purpurea*)、益母草 (*Leonurus japonicus*)、川芎 (*Ligusticum wallichii*)<sup>[18]</sup>、半边莲 (*Lobelia chinensis*)、黄柏 (*Phellodendron amurense*)、侧柏 (*Platycladus orientalis*, 曾名 *Thuja orientalis*)、金钱松 (*Pseudolarix amabilis*)、山麻黄 (*Psilopogonum sinense*)、葛根 (*Pueraria lobata*)、蛇根木或從蛇根木或印度蛇木 (*Rauwolfia serpentina*)、地黄或干地黄 (*Rehmannia glutinosa*)、药用大黄 (*Rheum officinale*)、青海杜鹃 (*Rhododendron tsinghaiense*)、云木香 (*Saussurea costus*)、五味子 (*Schisandra chinensis*)、黄芩 (*Scutellaria baicalensis*)、百部 (*Stemona tuberosa*)、防己 (*Stephania tetrandra*)、槐或槐树或槐花 (*Styphnolobium japonicum*, 曾名 *Sophora japonica*)、栝楼 (*Trichosanthes kirilowii*)、了哥王 (*Wikstroemia indica*)、板蓝根 (*Isatis indigotica*)、云南白药、丹参 (*Eclipta prostrate herb*)、蒲公英 (*Taraxacum mongolicum herb*)、人参 (*Ginseng*)、熟地黄 (*Rehmannia glutinosa/foxglove root prep.*)、绞股蓝 (*Panto Teapills*)、山药 (*Dioscorea opposite/Chinese yam rhizome*)、牡丹皮 (*Paeonia suffruticosa/peony tree root-bark*)、茯苓 (*Poria cocos fungus/mushroom filaments*)、泽泻 (*Alisma plantago aquatica/water plantain rhizome*)、山茱萸 (*Cornus officinalis/dogwood tree fruit*)、肉桂 (*Cinnamomum cassia/cinnamon bark*)、熟附子 (*Aconitum carmichaeli root prep.*)、党参 (*Codonopsis root*)、刺五加 (*Eleuthro root*)、冬虫夏草 (*Cordyceps*)、灵芝 (*Reshi/Mushroom of Immortality*)、何首乌 (*Polygonum multiflorum root*)、薏苡仁 (*Coix lachrymal jobi/Seeds of Jobs Ears seed*)、桂枝 (*Cinnamomum cassia/cinnamon twig*)、生姜 (*Zingiber officinalrhizome.Ginger root*)、白芍 (*Paeonia lactiflora/white peony root*)、当归 (*Angelica sinensis root*)、防风 (*Ledebouriella divaricata root*)、茯苓 (*Pori α cocos fungus*)、杜仲 (*Eucommia ulmoides bark*)、苍术 (*Atractylodes lancea rhizome e*)、桔梗 (*Platycodon grandiflorum/ballon flower root*)、乳香 (*Boswellia carterii*)、没药 (*Commiphora myrrha/myrrh resin*)、延胡索 (*Corydalis yanhusuo/fumewort rhizome*)、桃仁 (*Prunus persica/peach seed*)、鹿茸 (*Deer antler*)、白术 (*Atractylodes macrocephala*)、薄荷 (*Mentha halocalyx/field mint hearb*)、柴胡 (*Bupleurum chinense root*)、连翘 (*Forsythisia suspense fruit*)、白芷 (*Angelica dahurica root*)、陈皮 (*Citrus reticulate/citrus peel*)、大枣 (*Ziziphus jujube/Chinese date fruit*)、菊花 (*Chrysanthemum morifolium flower*)、酸枣仁 (*Ziziphus spinosa/sour jujube seed*)、山药 (*Dioscorea opposite/Chinese yam rhizome*)、荞麦 (*Buckwheat*)、半夏 (*Pinellia ternata rhizome*)。

[0061] 无机离子和小分子

[0062] 本发明公开内容中的无机离子包括矿物质营养素，包括但不限于：硼元素、铜元素、锰元素、锌元素、钼元素、硫元素、铁元素、钙元素、钾元素、硝酸盐、磷酸盐、氯化物等等不限。

[0063] 本发明公开内容中的小分子包括但不限于：结合多糖的肽，糖链（也称为脂肪

族糖，且具有共同的化学式  $C_nH_{n+2}$ ；具有相同的烃化学式但是具有不同结构的结构异构体；不饱和烃，其中，糖链含有多重键；醇（携带直接与碳原子相连的一个或多个羟基的脂肪族碳水化合物）；醛（酮的次级醇）；有机酸（由醛基氧化产生）；酯（由醇和酸的缩合反应产生）；或者任意其它已知或未知的小分子。

#### [0064] 毒素

[0065] 本发明公开内容中的毒素包括但不限于：蜂毒素 (apitoxin)、外毒素 (exotoxin)、内毒素 (endotoxins)、蓝藻毒素 (cyanotoxins)、坏死毒素 (necrotoxins)、血毒素 (hemotoxin)、真菌毒素 (mycotoxin)、神经毒素 (neurotoxin)、光毒素 (phototoxin)、毒性团 (toxicophore)、类毒素 (toxoid)、毒液 (venom)、蓖麻毒素 (ricinis)、或任意其它已知或未知的毒素。

[0066] 所述毒素是由活的细胞或生物体产生的有毒物质，在非常低的浓度即有活性。毒素可以是小分子、肽或蛋白质，且能够在接触机体组织时或被机体组织吸收时，由于与生物大分子（例如酶或细胞受体）相互作用而引起疾病。毒素的严重程度有很大的不同，通常从较小的和急性的（如蜂螫伤）到几乎立即致命的（如肉毒杆菌毒素）。生物毒素在目的和机制方面有很大的不同，且可以是高度复杂的（鸡心螺 (cone snail) 的毒液含有几十种小蛋白质，各自靶向特异的神经通路或受体）或相对较小的蛋白质。

#### [0067] 初级筛选

[0068] 如上所述的用于初级筛选的材料和化学试剂，可以用作此初级筛选方法的靶试剂或检测试剂。在下文中它们被称为“靶候选物”或“检测候选物”。

#### [0069] 靶候选物

[0070] 如上所述，靶候选物可以根据需要以多种组合附着或固定于载体上。所述靶候选物和检测候选物的组合包括但不限于表 1 中列出的那些。

#### [0071] 表 1 靶候选物和检测候选物结合的组合

#### [0072]

检测候选物 \ 靶候选物	抗体	多糖	凝集素 /GRS	病原体	草药	小分子	毒素	细胞/组织
抗体		+	+	+	+	+	+	+
多糖	+		+	+	+	+	+	+
凝集素/GRS	+	+		+	+	+	+	+
病原体	+	+	+		+	+	+	+
草药	+	+	+	+		+	+	+
小分子	+	+	+	+	+		+	+
毒素	+	+	+	+	+	+		+
细胞/组织	+	+	+	+	+	+	+	

[0073] 注：多糖包括多糖和聚糖复合物。GRS = 多糖识别系统。

[0074] 在表 1 中，所述组织包括但不限于生物体的多种健康和疾病的细胞和组织，草药包括但不限于如上所述的传统中草药。标记“+”表示两种候选物结合。

[0075] I 型：靶候选物包括：多糖、病原体和健康组织。多糖至少包括但不限于：果糖、葡萄糖 (Glc)、甘露糖 (Man)、岩藻糖 (Fuc)、木糖 (Xyl)、半乳糖 (Gal)、乳糖、葡萄糖胺 (GlcN)、半乳糖胺 (GalN)、甘露糖胺 (ManN)、N-乙酰葡萄糖胺 (GlcNAc)、

N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc)、N-乙酰甘露糖胺 (ManNAc)、N-乙酰神经氨酸 (Neu5Ac)、N-羟乙酰神经氨酸 (Neu5Gc)、2-酮代-3-脱氧 nononic 酸 (Kdn)、葡萄糖醛酸 (GlcA)、半乳糖醛酸 (GalA)、甘露糖醛酸 (ManA)、以及艾杜糖醛酸 (IdoA)。健康组织包括但不限于：来自至少一个健康生物体的多种细胞或组织，所述健康生物体包括但不限于：人类、动物、植物、或其他生物体。

[0076] 结合于 I 型靶候选物的检测候选物包括但不限于：多糖、抗体、凝集素（包括植物凝集素或其它多糖识别系统）、草药、小分子或毒素，依需要而定。

[0077] II 型：靶候选物包括：多糖（如 I 型中所述）、病原体和疾病组织。疾病组织包括但不限于：来自至少一种生物体的多种细胞或组织，该生物体患有感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、毒性、肥胖症或其它病症中的至少一种。检测候选物与 I 型中所述的相同。

[0078] III 型：靶候选物包括：多糖、病原体、健康和疾病组织（如 I 型和 II 型中所述）。检测候选物与 I 型中所述的相同。

[0079] IV 型：靶候选物包括：以下中的至少一种：包括但不限于抗体、凝集素（包括植物凝集素或其它多糖识别系统）、草药、小分子和毒素（依需要而定）。检测候选物包括但不限于：多糖；病原体和生物体的健康或疾病的细胞或组织或器官的提取物、匀浆、或溶解物，依需要而定。

[0080] V 型：靶候选物包括任意两种如 IV 型中所述的靶候选物。检测候选物与 IV 型中所述的相同。

[0081] VI 型：靶候选物包括任意三种如 IV 型中所述的靶候选物。检测候选物与 IV 型中所述的相同。

[0082] VII 型：靶候选物包括任意四种如 IV 型中所述的靶候选物。检测候选物与 IV 型中所述的相同。

[0083] VIII 型：靶候选物包括：抗体、凝集素（包括植物凝集素或其它多糖识别系统）、草药、小分子和毒素。检测候选物与 IV 型中所述的相同。

[0084] 本发明还包括靶候选物和检测候选物的依需要而定的其它组合。

[0085] 检测候选物与靶候选物的结合

[0086] 本发明公开内容的一个方面涉及使检测候选物与携带至少一种上述靶候选物组合的芯片载体相结合。所述检测候选物可以是纯的或具有缀合部分（例如生物素、荧光或任意其它本领域已知的可检测物）。如需要，在本领域已知的检测候选物/载体结合的多种方法中，可以使用第二试剂或第三试剂。

[0087] 检测候选物与位于芯片载体上的靶候选物的结合模式包括但不限于如下所述。

[0088] I-III 型测试

[0089] I 型、II 型和 III 型芯片是用于快速鉴定一种生物体中的抗原的有用工具，所述生物体模拟了至少另一种生物体（尤其是致病生物或感染因子）抗原；以及检测治疗性靶点的性质。实例包括：

[0090] a. 结合于至少一种病原体的多糖：所述多糖是所述病原体的可能结合位点，且任意具有所述多糖作为细胞或组织结构的一部分的生物体的健康和/或疾病组织，均可以是所述病原体的靶点。所述病原体可能引起这些组织或器官相关的病症。

[0091] b. 结合于多种病原体的多糖：所述病原体和所述多糖是用于结合位点疫苗、受体 / 配体疫苗、或抗多种病原体疫苗的候选物。

[0092] c. 结合于至少一种病原体和至少一种生物体健康和 / 或疾病组织的检测候选物：所述病原体和组织共用一个治疗性靶点。

[0093] 如果所述检测候选物是抗病原体的抗体，则所述病原体和所述抗体可能引起自身免疫性疾病、过敏症、毒性相关的生物性损伤或靶向组织或器官的其它疾病。所述抗体是以下应用的候选物：用于相关病症的诊断、抗体预防和治疗、药物递送工具。例如，抗轮状病毒 (RV) 抗体结合于 N-乙酰-D-葡萄糖胺，N-乙酰-D-葡萄糖胺在健康小鼠的心脏、肺和小肠中表达 (图 2 和图 3)，并且在炎症性细胞 (图 4) 或增殖的细胞 (图 5) 中表达。因此，抗-RV 抗体可以是炎症诱导剂，从而引起这些组织或器官的自身免疫性疾病或癌症。

[0094] 如果所述检测候选物是多糖、植物凝集素 (即结合甘露糖的凝集素) 或其它多糖识别系统、草药、小分子或毒素，则所述检测候选物可能引起自身免疫性疾病、过敏症、毒性相关的生物性损伤、或靶向组织或器官的其它疾病；或者所述检测候选物可用于相关病症的诊断、预防、治疗、药物和药物递送工具的可能候选物。例如，特异性识别 N-乙酰-D-葡萄糖胺的麦胚凝集素 (WGA) 可以引起表达 N-乙酰-D-葡萄糖胺的组织或器官的病症。

[0095] d. 结合于至少一种病原体、至少一种生物体的健康和 / 或疾病组织和至少一种多糖的候选物：所述多糖是所述病原体和所述组织共用的治疗性靶点的可能表位。所述多糖和它的衍生物可能引起与所述治疗性靶点相关的病症，或是用作相关病症的诊断、预防、治疗、药物和药物递送工具的可能候选物。

[0096] IV-VIII 型芯片

[0097] IV 型、V 型、IV 型、VII 型和 VIII 型芯片是用于快速筛选用于诊断、预防和治疗涉及治疗性靶点和 / 或病原体的病症的病因、药物和药物递送工具的有用工具。实例包括：

[0098] a. 结合多糖的 IV-VIII 型芯片的靶候选物：所述靶候选物可能引起以多糖作为表位的治疗性靶点相关的病症；并且所述靶候选物可以用于所述治疗性靶点相关病症的诊断、预防、治疗、药物和药物递送工具。

[0099] b. 结合于病原体 (即病毒) 的 IV-VIII 型芯片的靶候选物：所述靶候选物是用于所述病原体相关的病症的诊断、预防、治疗、药物和药物递送工具的可能候选物。

[0100] c. 与生物体的健康或疾病细胞或组织或器官的提取物或匀浆或溶解物相结合的 IV-VIII 型芯片的靶候选物：所述靶候选物是用于所述的生物体细胞或组织或器官相关的病症的诊断、预防、治疗、药物和药物递送工具的可能候选物。

[0101] d. 结合于至少两种不同的抗不同病原体的抗体 (即，抗 RSV 抗体和康流感病毒抗体) 的多糖：所述病原体是结合位点疫苗、或多种病原体疫苗的候选物。

[0102] e. 结合多种抗不同病原体的抗体 (即抗 RSV 抗体和抗流感病毒抗体) 的病原体 (即 RSV)：所述病原体是结合位点疫苗、或受体 / 配体疫苗或多种病原体疫苗的候选物。

[0103] 本发明还包括含有依需要而定的其它靶候选物和检测候选物的组合的其它芯

片。

[0104] 治疗性靶点的纯化和鉴定

[0105] 在一个实施方式中的生物学靶是生物多聚物，例如蛋白质或核酸，它们的活性可以通过外部刺激来调控。该定义依赖于上下文，可以指药理学活性药物化合物的生物学靶、或激素（如胰岛素）的受体靶。暗示一个分子被信号“击中”且它的行为由此发生改变。生物学靶是最常见的蛋白质，例如酶、离子通道和受体。术语“生物学靶”通常用于药学研究，用来描述机体的天然蛋白质，它们的活性通过药物来调控，以得到所需的治疗效果。在本文中，所述生物学靶通常指药物靶点。生物标记是用作生物学状态指示剂的物质。其特征在于作为指示剂而客观地测量和评价正常的生物学过程、致病过程或对治疗性干涉的药理学反应。在本发明的公开内容中，涉及生物体病症的治疗性靶点包括但不限于：生物学靶、药物靶、生物标记和病原体结合位点。

[0106] 在另一个实施方案中，用于鉴定功能上重要的治疗性靶点的简单方法包括使用选择性的候选物（即，抗体，优选抗病原体的单克隆抗体）。该方法可以省去在蛋白质纯化领域常规使用的目的抗原筛选工作的繁杂劳动。根据本发明的公开内容，如上所述的人类、动物或植物的可用的相关细胞、组织和/或器官的浆液、溶解物或提取物，可以用于以本领域普通技术人员所熟知的多种方式对治疗性靶点的纯化。

[0107] 在本发明公开内容中还包括以本领域普通技术人员所熟知的多种方式，对治疗性靶点的序列或结构、与治疗性靶点和给定候选物的结合相关的主要分子、治疗性靶点的衍生物进行鉴定。

[0108] 根据本发明公开内容的治疗性靶点可以是但不限制于：糖蛋白；多糖（glycan）；多肽；多糖（polysaccharides）；寡糖；脂类、糖脂；糖类；凝集素、选择蛋白；粘蛋白；血细胞凝集素、胶原、角质素、受体（包括病毒受体、toll样受体）；细胞成分；癌基因产物；哺乳动物细胞（包括肿瘤细胞）的片段，或任意其它物质。

[0109] 根据本发明公开内容的一个实施方式的治疗性靶点的特征是，依赖于此处所述的靶的特征，治疗性靶点可以是预防性的或致病性的。

[0110] 细胞或组织培养分析和动物实验

[0111] 在一个实施方式中，可以对在初级筛选中显示阳性结合的候选物进行下述操作。

[0112] 细胞或组织培养分析

[0113] 根据本发明公开内容的一个实施方式，细胞或组织培养分析可以用来确定选定候选物或者至少两个选定候选物的组合的功能特征和致病特征。即靶候选物或检测候选物是否为病原体的结合位点，或靶候选物或检测候选物是否能够诱导显著的生物学病症。细胞或组织培养分析还可以用于确定通过芯片的初级筛选而确定的选定候选物或至少两种候选物的组合的药理学、动力学和毒性作用。实例包括：

[0114] a. 本领域已知的对感染性病原体敏感的细胞系，以及原代的健康细胞或组织或器官（即病毒感染性疾病的靶），可以与多种剂量的选定候选物或至少两种选定候选物的组合一起培养一段时间，该时间足够使所述候选物与存在于所述细胞或组织或器官上的该候选物的靶向相结合，应当洗去未结合靶的游离候选物，用所述病原体（即病毒株）处理所述细胞或组织或器官一段时间，该时间足够使所述病原体进入所述靶细胞。可以通

过本领域普通技术人员所熟知的多种方法来检测所述病原体的感染（即测定培养上清中的病毒株滴度）。

[0115] 可选择地，同样的细胞或组织培养系统可以与给定剂量的感染性病原体一起培养一段时间，该时间足够使所述病原体进入所述靶细胞，应当洗去培养液中残余的游离病原体，并且将所述细胞或组织或器官与多种剂量的选定候选物或至少两种选定候选物的组合一起培养。可以按如上所述检测所述病原体的感染。

[0116] 在所述靶是所述病原体的结合位点的情况下，或者所述靶是涉及所述病原体的进入或感染的因子的情况下，所述选定候选物或至少两种选定候选物的组合可以阻断所述靶，并防止所述病原体进入或感染所述细胞或组织或器官。由此，在感染之前和之后，以所述选定候选物或至少两种选定候选物的组合处理的所述细胞或组织或器官，不会感染或者轻微感染所述病原体。该方法还可以用于快速开发与感染性疾病相关的药物和药物递送系统。

[0117] b. 如上所述的同样的细胞或阻止培养系统，可以单独与多种剂量的选定候选物或至少两种选定候选物的组合一起培养一段时间。候选物和至少两种候选物的组合对细胞增殖、信号转导、凋亡、坏死、以及细胞或组织或器官的其它功能的作用，可以通过本领域普通技术人员所熟知的多种方法来检测。

[0118] 该方法可以用于至少两种选定候选物的组合的功能性研究和致病机理研究，以及用于自身免疫性疾病、过敏症、炎症、毒性、癌症、肥胖症和其它病症的病因筛选；用于选定候选物的毒性、药理学和药用研究；用于快速开发与那些病症相关的基于靶点的药物和药物递送系统。

[0119] c. 本领域已知的疾病细胞系（即衍生自肿瘤组织的细胞系），以及原代的疾病细胞或组织或器官（即肿瘤细胞或组织），可以与多种剂量的选定候选物或至少两种选定候选物的组合一起培养一段时间。候选物和至少两种候选物的组合对细胞增殖、信号转导、凋亡、坏死、以及疾病细胞或组织或器官的其它功能的作用，可以通过本领域普通技术人员所熟知的多种方法来检测。

[0120] 该方法可以用于选定候选物或至少两种选定候选物的组合的致病机理研究，以及用于自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的病因筛选；用于选定候选物或至少两种选定候选物的组合的毒性、药理学和药用研究；用于快速开发与那些病症相关的基于靶点的药物和药物递送系统。

[0121] 动物实验

[0122] 本发明公开内容的另一个主题是动物实验在确定选定靶或至少两种选定候选物的组合的功能性特征和致病性特征中的应用。即治疗性靶点是否是病原体的结合位点，或治疗性靶点是否在生物体中诱导显著的生物学病症。可以使用多种年龄的动物（即胚胎、胎儿、新生、幼年和成年）来评估在胚胎或胎儿期强表达而随着生长表达减少的治疗性靶点的特征。

[0123] 所述动物实验还可以用于确定通过所述初级筛选确定的候选物或至少两种候选物的组合的药理学和毒性作用，以及用于快速开发与感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、毒性、肥胖症和其它病症相关的基于靶点的药物和药物递送系统。

[0124] 每天检查所有涉及的动物的病症、死亡等症状。在确定的时间点（即处理后 1

天、3天、5天、7天、14天、21天、28天），收集所述动物的血液和靶，以及对照器官或组织（在初级筛选中确定）。通过本领域普通技术人员所熟知的多种方法（即组织学改变），用所述收集的样品来评估候选物或至少两种候选物的组合，对炎症、致病性、毒性、细胞增殖、信号转导、凋亡、坏死、以及所述动物的靶组织或器官的其它功能的作用。还可以将以候选物处理的动物与未用候选物处理的对照动物进行比较，以检测病原体和 / 或候选物与靶组织和 / 或靶器官的结合。实例包括：

[0125] a. 可以将选定候选物或至少两种选定候选物的组合施用于动物（即小鼠）一段时间，该时间足够使所述候选物或至少两种候选物的组合与所述动物的靶相结合或相互作用。然后使所述动物受到病原体（即病毒）的攻击。在所述靶是与所述病原体的进入相关的结合位点或因子的情况下，所述候选物或至少两种候选物的组合可以阻断或影响所述结合位点，并能够防止所述病原体进入所述动物的靶细胞。由此，所述动物不会感染或者轻微感染所述病原体。

[0126] 可以使用相同的动物模型，通过在病原体攻击以后向动物施用选定候选物或至少两种候选物的组合，来确定所述选定候选物或至少两种候选物的组合对相关疾病的治疗性效果。本领域普通技术人员可以用低剂量的所述候选物或至少两种候选物的组合来处理动物（例如小鼠），该低剂量的范围能产生有效的阻断且不过量；可以在第二天进行病毒的接种。也可以在病毒接种后的一天施用选定候选物或至少两种候选物的组合。本领域普通技术人员能够进行剩余的实验，包括评估感染的症状、测定病毒滴度。

[0127] b. 可选择地，可以用多种剂量的选定候选物或至少两种选定候选物的组合处理相同的动物。选定候选物或至少两种选定候选物的组合可以由静脉内施用、腹膜内施用、肌肉内施用、皮下施用、腔内施用、经皮施用、吸入施用、或以其它方式施用。选定候选物或至少两种选定候选物的组合可以向妊娠动物使用，并在该母亲产下的新生或幼年动物中检测。

[0128] 如果选定候选物或至少两种选定候选物的组合的单独施用，能在动物中诱导显著的生物学病症，那么将所述靶和所述候选物鉴定为病原体，所述动物可以用作该病症的试验模型。

[0129] c. 可以使用收集自以候选物单独处理的动物的组织，来检测在体内候选物与细胞或组织或器官的结合。在本发明公开内容中可用的结合候选物，也可以用于体内成像，其中，例如，将以可检测部分标记的选定候选物施用于人类或动物，优选施用于血流中，并检测该宿主中所述标记的候选物的存在和定位。所述候选物可以用在人类和 / 或动物中可检测的任意部分来标记，可以通过核磁共振、放射线、荧光或其它本领域已知的检测手段来检测。

[0130] d. 在动物中还优选使用候选物结合和检测方法的体内和体外方法的组合。例如，可以将具有标记部分的选定候选物施用于动物，所述候选物可以在体内与它靶结合或相互作用，然后将所述动物割破，收集组织或器官样品，并在体外用本领域已知的检测手段来检测结合的候选物。

[0131] e. 胚胎培养系统

[0132] 可以使用生物体胚胎（即鸡或斑马鱼）培养系统来检测候选物对病原体（即病毒）的抑制作用。本领域普通技术人员可以使用低剂量的至少一种选定候选物或至少

两种选定候选物的组合来处理中期胚胎，该剂量在产生有效阻断或作用而不过量的范围内；可以在第二天进行病原体接种。也可以在病原体接种之后的一天施用候选物。本领域普通技术人员可以进行剩余的实验，包括收集含病原体的液体、检测病原体滴度。以候选物或至少两种候选物的一种组合处理的胚胎培养物与未以候选物处理的对照组相比较，具有较低的病原体滴度，表示具有有效的预防或治疗作用。

[0133] 本发明还包括按需要的其它细胞或组织培养和动物实验。

[0134] 治疗性靶点的特性或特征

[0135] 基于上述细胞或组织培养和动物实验的结果，治疗性靶点的特性或特征和应用包括但不限于：

[0136] A型：治疗性靶点是病原体的结合位点，而不是致病性位点（所述治疗性靶点不会在生物体中诱导显著生物学病症）。

[0137] 所述治疗性靶点可以由有效疫苗和无显著副作用的有效被动免疫所诱导的抗体的受体，并且应该是疫苗开发和抗体预防和治疗的目标。所述治疗性靶点还是结合位点疫苗的良好免疫原候选物。所述治疗性靶点的促进剂和其它衍生物是用于与所述靶点相关的疾病（即病毒感染）的预防、治疗和药物递送工具的良好候选物。

[0138] 能够与如上所述的治疗性靶点结合的候选物，可以直接作用于相关病症的预防、治疗和药物递送工具的药物。

[0139] B型：治疗性靶点是病原体的结合位点和致病性位点（所述治疗性靶点在生物体内诱导显著的生物学病症）。

[0140] 此类治疗性靶点可以由有效疫苗或没有显著副作用的有效被动免疫所诱导的抗体的受体。所述疫苗和抗体预防和治疗应当安全地施用。即，当寻求病原体结合位点的有效阻断时，试图使任何额外的游离抗体达到最小。所述治疗性靶点的拮抗物和其它衍生物是用于与抗原相关的疾病（即病毒感染）的预防、治疗和药物递送工具的良好候选物。能够与如上所述的治疗性靶点结合的候选物，可以引起炎症、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、肥胖症和其它病症。这些候选物可以用于作用于这些病症的诊断、治疗和药物递送工具，可以以低剂量施用或与所述治疗性靶点的拮抗物或抑制剂结合施用。这些候选物还可以用于开发相关病症的动物模型。

[0141] C型：治疗性靶点不是病原体的结合位点，而是致病性位点（诱导显著的副作用、毒性或病症）。

[0142] 在疫苗开发中应当避免使用该型的治疗性靶点。

[0143] 能够与该型治疗性靶点结合的候选物可以是生物毒性的诱因，也是具有高死亡率的疾病（即禽流感和依波拉病毒感染）、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的致病机理。这些候选物可以用于这些病症的诊断，应当避免直接用这些候选物治疗这些病症。然而，这些候选物可以与所述治疗性靶点的拮抗剂或抑制剂结合使用，而作用于相关病症的治疗药物和药物递送工具。另一方面，这些候选物可以用于开发相关病症的动物模型。

[0144] D型：靶点既不是病原体结合位点，也不是致病位点。

[0145] 该型的治疗性靶点可以引起疫苗的无效，应当避免用于疫苗开发。能够与此类型治疗性靶点结合的候选物应当避免用于生物体的所有应用，但是如果此类结合是器官

和 / 或组织特异性的, 那么该候选物可以用作药物递送工具。

[0146] 用于预防和治疗感染的基于结合位点的新的治疗的实现, 可以基于以下机制:

1) 与所述病原体结合位点竞争。 2) 阻断所述病原体结合位点。 3) 修饰所述病原体结合位点的化学特性。

[0147] 用于预防和治疗感染、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、炎症、肥胖症和其它病症的基于致病位点的新的治疗的实现, 基于以下机制: 1) 抑制所述致病位点; 2) 与所述致病诱导物中和或竞争; 以及 3) 修饰所述致病位点的化学特性。

[0148] 详细的说明会使治疗性靶点的多种其它特性或特征更容易理解。

[0149] 基于多糖的芯片的用途

[0150] 根据本发明公开内容, 基于多糖的芯片和由基于多糖的芯片确定的治疗性靶点, 具有此处描述的几种用途, 包括适合于人类、动物、植物和其它生物的用途, 例如: 1) 快速鉴定治疗性靶点; 2) 感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、毒性、癌症、肥胖症和其它病症的致病机理研究和病因筛选; 3) 开发自身免疫性疾病、过敏症、毒性、癌症、肥胖症和其它病症的动物模型; 4) 开发高品质的新疫苗 (即基于结合位点的疫苗); 5) 大流行疾病的有效控制 (即基于结合位点的预防和治疗); 6) 植物凝集素、草药、毒素和小分子的功能研究、毒性研究、药理学研究和制药研究; 7) 与治疗性靶点相关的药物和药物递送系统的快速开发; 8) 治疗性靶点、它们的衍生物和所述治疗性靶点的任意其它形式, 在与至少一种治疗性靶点相关的感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、肥胖症和其它病症的诊断、预防、治疗和药物递送中的应用; 9) 流行病学和生物学 (尤其是进化生物学) 的研究; 以及 10) 公开的本发明的详细说明和 PCT/US2007/018258, 可以使分子拟态芯片的许多其它用途更容易理解。

[0151] 多糖相关的治疗性靶点与感染性疾病

[0152] 在本发明公开内容的一个实施方式中, 提供了用于了解 PCT/US2007/018258 中所述的感染性疾病的病因学、致病机理、治疗和预防的有用工具。

[0153] 另外, 可以基于 HIV 的新的器官趋向性 (即小鼠肠) 来开发 HIV 感染的小动物模型。小动物包括但不限于小鼠、大鼠、豚鼠、兔等等。以有活力的或失活的 HIV 感染动物, 然后检测趋向器官 (即小鼠肠) 中的 HIV。

[0154] 多糖相关的治疗性靶点与炎症、自身免疫性疾病和过敏症

[0155] 在本发明公开内容的另一个实施方式中, 提供了用于了解 PCT/US2007/018258 中所述的自身免疫性疾病的病因学、致病机理、治疗和预防的有用工具。

[0156] 另外, 用如 PCT/US2007/018258 所述的类似方法, 本发明公开内容所述的抗体和其它候选物也可以用于炎症、癌症、自身免疫性疾病和过敏症的诊断、预防和治疗。

[0157] 多糖相关的治疗性靶点与癌症、肥胖症和其它病症

[0158] 在本发明公开内容的又一个实施方式中, 提供了用于了解 PCT/US2007/018258 中所述的癌症、肥胖症和其它病症的病因学、致病机理、治疗和预防的有用工具。

[0159] 另外, 用如 PCT/US2007/018258 所述的类似方法, 本发明公开内容所述的抗体和其它候选物也可以用于炎症、自身免疫性疾病、过敏症以及其他病症的诊断、预防和治疗。

[0160] 疫苗接种和被动免疫和新型疫苗的机制

[0161] 在本发明公开内容的另一个实施方式中，提供了用于了解 PCT/US2007/018258 中所述的疫苗接种和被动免疫的机制以及开发新型高品质疫苗的有用工具。

[0162] 另外，本发明公开内容中所述的候选物可以用于开发结合位点疫苗，以及抗多种病原体的疫苗。评估由疫苗诱导的抗体的结合位点特性对于疫苗是否优良至关重要。

[0163] 基于治疗性靶点的预防和治疗

[0164] 本发明公开内容还延伸到开发相关病症的预防、诊断和治疗的新方法的策略，可基于鉴定出的治疗性靶点而获得，但不限制适合于人类、动物、植物和其它生物的方法。

[0165] 如 PCT/US2007/018258 和本发明的公开内容所述，与存在于生物体（包括人类或动物）中的治疗性靶点相关的候选物（包括抗体），可以用于感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的诊断、预防（基于治疗性靶点的预防）和治疗（基于治疗性靶点的治疗）。另外，此类候选物还可以用作治疗感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的药物递送工具。

[0166] 另一个策略是使用 PCT/US2007/018258 所述的类似方法以及本发明的公开内容，将治疗性靶点的衍生物用于感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的诊断、预防和治疗。

[0167] 另外，治疗性靶点的衍生物还可以用作治疗感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的药物递送工具。

[0168] 本发明公开内容的另一个主题是与生物体共有致病性靶点的致病剂的灭活颗粒或片段或提取物在如 PCT/US2007/018258 中所述以及本发明的公开内容中的相关的感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的预防和治疗中的应用。

[0169] 另外，病原体的灭活颗粒或片段或提取物，还可以用作治疗感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏症、癌症、炎症、肥胖症和其它病症的药物递送工具。

[0170] 本发明公开内容的另一个主题是引起自身免疫性疾病的致病治疗性靶点和 / 或它的相关候选物和 / 或它的衍生物在诊断自身免疫性疾病、癌症和其它相关病症中的应用。含有病原体或通过本发明公开内容的方法获得的治疗性靶点和 / 或抗所述病原体或治疗性靶点的抗体的试剂盒，可以通过本领域普通技术人员所熟知的多种方法来制备。此类试剂盒可以用于检测在生物样品中针对抗原的抗体的存在。

[0171] 根据本发明的公开内容，可以根据已知方法（例如通过混合制药上可接受的载体）制备制药上有用的组合物，该组合物含有所述治疗性靶点和 / 或它的衍生物或所述治疗性靶点的任意其它相关候选物。此类组合物可以含有有效量的所述抗原或抗原的其它形式，和 / 或它的相关候选物、或所述治疗性靶点的任意其它相关候选物，以形成制药上可接受的适合于有效施用的组合物。根据本发明公开内容的治疗性靶点和 / 或它的衍生物或所述治疗性靶点的任意其它相关候选物的使用剂量方案，可以根据多种因素来选择，包括所述抗原的定位和密度、患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医疗条件；要治疗的病情的严重性；施用途径；患者的肝肾功能；以及由此使用的特殊物质。实现本发明公开内容所述的物质的浓度在产生效果但没有毒性的范围内的最佳精确度，需要基于所使用物质对靶位点可利用性的动力学的方案。这包括考虑本发明公开内容所使用

的物质的分布、平衡和排除。

[0172] 本发明公开内容的一个实施方式还提供在预防和治疗新方法中使用的适合于局部给药、口腔内吸收和肠胃外给药的药物制剂。该组合物含有所述治疗性靶点和/或它的相关候选物和/或它的衍生物或任意其它形式的鉴定为活性成分的治疗性靶点,该组合物可以以广泛多变的治疗剂型在传统的用于给药的载体中进行施用。例如,治疗性靶点和/或它的相关候选物和/或它的衍生物或任意其它形式的治疗性靶点,可以以口服剂型施用,例如片剂、胶囊(各包括定时释放和持续释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂(elixirs)、酊剂(tinctures)、溶液、悬浮剂、糖浆剂和乳剂、滴鼻剂、注射剂、输液、或与纳米颗粒偶联的形式。

[0173] 所述药物组合物可以通过多种途径提供给生物体,例如皮下给药、闭合或不闭合的局部给药、口服给药、肌肉内给药、静脉内给药(推注或输液)、腹膜内给药、肌肉内给药、皮下给药、腔内给药或经皮给药、吸入给药、或制药领域内的普通技术人员所熟知的其它使用形式。

[0174] 含有多糖、凝集素或草药和小分子的制剂

[0175] 本发明的公开内容的另一个主题是用于预防或治疗靶宿主的感染性疾病、癌症、自身免疫性疾病、过敏症、炎症、毒性相关的生物学损伤或其它疾病的基于结合位点的药物制剂。所述药物制剂包括:鉴定的检测候选物或鉴定的靶候选物以及和它们的衍生物中的至少一种。所述药物制剂包括:鉴定的检测候选物或鉴定的靶候选物和它们的衍生物至少一种,所述药物制剂为:

[0176] 1) 多糖,包括唾液酸和它的羟基取代物,所述多糖与多糖相关的病原体结合位点或多糖相关的治疗性靶点具有相同或相似的三维结构:以与所述病原体结合位点或所述治疗性靶点竞争;2) 凝集素,包括但不限于植物凝集素或草药或抗体,所述凝集素可以与多糖相关的病原体结合位点或多糖相关的治疗性靶点结合:以阻断所述病原体结合位点或所述治疗性靶点;以及3) 小分子,包括但不限于含硫化合物或产物:修饰所述多糖相关的病原体结合位点或所述多糖相关的治疗性靶点的化学性质。

[0177] 多糖、凝集素、草药、抗体和小分子的种类如上文所述。含硫化合物或产物包括:硫的无机化合物和有机化合物。硫的无机化合物包括但不限于硫酸根( $\text{SO}_4^{2-}$ )、硫酸盐。

[0178] 硫的有机化合物或产物包括但不限于:磺酸盐、磺酰、磺磺(sulfurate)、硫化物和含硫氨基酸。磺酸盐的通式为 $\text{RSO}_2\text{O}^-$ ,其中R为某些有机基团。它们是具有通式 $\text{RSO}_2\text{OH}$ 的磺酸的共轭碱。通常,对含有此类功能基团的化合物、离子盐、或类似共价化合物、酯类,使用相同的名称。含硫化合物或产物还包括大蒜产品,包括但不限于大蒜粉、大蒜油和大蒜提取物(大蒜素(Allicin)、蒜(*Allium sativum*)、阿焦稀(Ajoene)等等)。

[0179] 磺酰基是由磺酸除去羟基而获得的有机基团或功能性基团。磺酰基可以写作具有通式 $\text{R-S}(=\text{O})_2\text{-R}'$ ,其中,在硫和氧之间有两个双键。磺酰基的名称典型地以-syl结尾,例如称为对苯甲磺酰氯(toluenesulfonyl chloride,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ ) tosyl chloride(甲苯磺酰氯),或称为甲基磺酰氯(methylsulfonyl chloride,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ )的 mesyl chloride(甲磺酰氯)。磺酰基可以被氢化锂铝( $\text{LiAlH}_4$ )还原成烃。

[0180] 抗感染性病原体的织物或表面

[0181] 本发明公开内容的另一个主题是抗感染性病原体的织物 (fabric) 或抗感染性病原体的表面, 它们可以通过将至少一种鉴定的检测候选物或鉴定的靶候选物合并到纤维中或纤维上的步骤而产生; 或以下方法而产生: 在支持材料上提供至少一种鉴定的检测候选物或鉴定的靶候选物, 并制成颗粒, 然后将所述颗粒附着到表面上 (包括但不限于布、面膜 (mask)、帽子或防护眼镜 (goggle))。

[0182] 实施例

[0183] 1. 芯片载体

[0184] 图 1 显示芯片的一个实例。A、B、C、D、E 和 F 代表不同种类的附着在所述芯片上的靶候选物; G 代表组织化学染色的实例; 以及 H 代表荧光染色的实例。

[0185] 2. 使用植物凝集素进行初级筛选潜在治疗性靶点

[0186] 图 2 和图 3 显示了使用植物凝集素作为检测候选物而进行的潜在的生物学治疗性靶点的筛选。使用的植物凝集素购自 Vector Laboratories (California, USA), 并包括: 特异性识别 N-乙酰-D-葡萄糖胺的麦胚凝集素 (WGA)、特异性识别  $\alpha$ -Focus 的荆豆凝集素 I (UEA I) 和特异性识别 N-乙酰-D-半乳糖胺的大豆凝集素 (SBA)。所有的凝集素以生物素标记, 并以荧光 (若丹明 (Rhodamine)) 标记其它类型的 WGA。用于生物素标记的凝集素的第二试剂是偶联抗生物素蛋白链菌素 (streptavidin) 的荧光 (德克萨斯红 (Texas Red))。

[0187] 将 bulb/c 成年鼠的心脏、肺、肝、肾和脾的组织切片分别以生物素标记的凝集素 WGA 和 SBA 培育 1 小时 (图 2); 将 bulb/c 新生乳鼠和成年鼠的小肠组织切片分别以 WGA 和 UEA I 培育 (图 3); 以及将感染或未感染恒河猴轮状病毒 (RRV) 的 bulb/c 乳鼠的肝和小肠组织切片分别以 WGA 培育 (图 4)。清洗后, 加入抗生物素蛋白链菌素-德克萨斯红, 并培育 30 分钟, 然后清洗并以荧光显微镜检测。明亮染色 (白色) 的区域显示阳性结合, 而未明亮染色 (灰色区) 的区域为阴性结合。

[0188] 如图 2 所示, 以 WGA 的结合来表示的 N-乙酰-D-葡萄糖胺, 在 bulb/c 小鼠的心脏、肺的一部分区域 (而不是全部) 的表达很强; 在脾的特定细胞中适度表达; 且在肝和肾不表达 (图 2A)。以 SBA 的结合来表示的 N-乙酰-D-半乳糖胺在 bulb/c 小鼠的脾特定细胞中适度表达, 且在心脏、肺、肝和肾中不表达 (图 2B)。如图 3 所示, 以 WGA 和 UEA I 的结合来表示的 N-乙酰-D-葡萄糖胺 (而不是  $\alpha$ -Focus) (图 3B) 在第 2 天和第 4 天的新生乳鼠的小肠中表达很强, 而在成年鼠的小肠中表达较弱。基于初级筛选的结果, N-乙酰-D-葡萄糖胺和 N-乙酰-D-半乳糖胺是相关疾病的潜在的生物学标记。它们是否是病原体的结合位点, 可以通过使所述病原体和 WGA 或 SBA 与芯片相结合来检测, 所述芯片包括人、动物和植物的健康组织切片或如上所述的多种细胞系。

[0189] 该方法可以容易地扩展到将对其它多糖特异性的其它凝集素结合到上述芯片上, 以检测存在于人类、动物和其它生物中的其它多糖相关的潜在的生物学标记。

[0190] 3. 多糖相关的生物学标记的鉴定

[0191] 图 4 显示通过使 WGA 与健康 and 疾病组织的切片相结合来鉴定多糖相关的生物学标记的实例。

[0192] 两组 bulb/c 乳鼠, 在出生后第 2 天通过口服给药 30  $\mu$ l 盐水 (未感染组) 和 30  $\mu$ l

浓度为  $1 \times 10^7$  pfu/ml 的 RRV (RRV 感染组) 来处理。该病毒性感染的病程为在 RRV 感染后 1 周内, 乳鼠腹泻灰白粪便、不爱进食、且体重没有健康小鼠增加的快; 30-40% 患有严重疾病的乳鼠出现黄疸。到了第 2 周, 所有的乳鼠都出现黄疸、不爱进食、且体重不增加; 80% 患有严重疾病的乳鼠死亡。病毒通常在 5 天内清除, 在第 5 天检测不到病毒。在处理后的不同天数处死乳鼠, 获取血清样品、肠和肝的速冻和甲醛固定的组织样品。

[0193] 如图 4 所示, 以 WGA 的结合表示, 从来自感染 RRV 一周以内的乳鼠的肝和小肠中筛选出具有 N-乙酰-D-葡萄糖胺的强表达的炎症细胞或增殖细胞 (图 4B)。未感染 RRV 的健康乳鼠的肝和小肠的该多糖的表达为阴性 (图 4A)。因此, 多糖 N-乙酰-D-葡萄糖胺是炎症相关的潜在的生物学标记。因为许多癌症是从炎症开始的, 因此多糖 N-乙酰-D-葡萄糖胺可以作为癌症相关的潜在的生物学标记。这可以通过比较 WAG 与附着于芯片上的健康和癌症组织切片的结合来检测。

[0194] 类似地, 涉及癌症和其它疾病的其它生物学标记可以通过 WGA 和对其它多糖有特异性的其它凝集素与芯片的结合, 而容易地鉴定, 所述芯片包括如上所述的人类和动物的健康和癌症组织或其它疾病组织的切片、或多种肿瘤细胞系。

[0195] 4. 潜在的疾病诱导物的鉴定

[0196] 图 5 显示通过抗轮状病毒 (RV) 多克隆抗体和凝集素 WGA 与感染和未感染 RRV 的乳鼠的组织切片的结合, 来鉴定潜在的疾病诱导物的实例。生物素标记的抗-RV 多克隆抗体购自 Meridian Life Science, Inc (Mine, USA)。简言之, 将若丹明 (Rhodamine) 标记的 WGA 和生物素标记的抗-RV 抗体与上述来自感染和未感染的乳鼠的小肠组织切片一起培育 1 小时。清洗后, 加入偶联辣根的过氧化物酶 (streptavidin-conjugated horseradish peroxidase, HRP) 的抗生物素蛋白链菌素, 培育 30 分钟, 然后清洗, 加入 HRP 的底物 DAB 并培育 15 分钟, 然后清洗, 并以常规和荧光显微镜进行检测。染色成褐色的区域显示抗体的阳性结合, 染色成亮红色的区域显示 WGA 的阳性结合, 未明亮染色的区域 (暗区域) 为阴性结合。

[0197] 如图 5 所示, 在感染 RRV 的乳鼠 (感染 RRV 后第 5 天) 的小肠中, 抗-RV 抗体与表达 N-乙酰-D-葡萄糖胺的增殖中的杯形细胞相结合 (图 5B)。在急性感染期, 病毒通常在 1 周内清除, 抗病毒抗体的水平从 1 周开始提高, 在 2-3 周达到峰值水平。因为抗-RV 抗体结合于表达 N-乙酰-D-葡萄糖胺的增殖中的细胞, 因此这些抗体甚至可以在病毒清除之后引起炎症。这些炎症随后导致宿主防御系统的增殖性反应, 进一步暴露所述多糖靶点。因此, 抗-RV 抗体可以是炎症性诱导物, 并且可以引起表达 N-乙酰-D-葡萄糖胺的组织或器官的自身免疫性疾病。如果增殖性炎症长时间持续, 则可能发展成自身免疫性疾病。如果增殖性炎症最终导致无法控制的细胞生长, 则可能发展成癌症。由于这些原因, 抗-RV 抗体可以是自身免疫性疾病和癌症的诱导剂。这可以通过比较抗-RV 抗体和 WGA 与附着于芯片的健康和疾病组织的切片的结合, 来进一步检测。

[0198] 类似地, 其它潜在的疾病诱导物可以通过抗其它病原体的其它抗体和 WGA 或对其它多糖有特异性的其它凝集素与芯片载体的结合, 而容易地鉴定, 所述芯片载体包括如上所述的人类和动物的疾病组织切片、或多种肿瘤细胞系。

[0199] 5. 用于预防和治疗病毒感染和过敏症的药物制剂

[0200] 药物制剂包括可商购的合成 N-乙酰神经氨酸 (NeuSAc) (JunKang Biotech Co., Ltd, 广州, 中国) 和大蒜油产品 (Nature's Bounty, INC, New York, USA), 按照如下所述, 测试该药物制剂对预防和治疗病毒感染和过敏症的效果。

[0201] 5.1. 轮状病毒感染的预防

[0202] 三组 bulb/c 乳鼠在出生后第 1 天, 通过以下方式的口服给药来处理, 1) 20  $\mu$ l 盐水 (盐水处理的对照组, n = 21); 2) 20  $\mu$ l 浓度为 1-5  $\mu$ g/g 体重的大蒜油; 以及 3) 20  $\mu$ l 含 Neu5Ac (0.5-2  $\mu$ g/g 体重) 和大蒜油 (1-5  $\mu$ g/g) 的制剂 (药物处理组, n = 20), 然后如上所述, 在第 2 天以 RRV 感染。小鼠在 RRV 感染后养 3 周。

[0203] 与以盐水预处理得对照乳鼠相比较, 以大蒜油产品或含有 Neu5Ac 和大蒜油产品的制剂预处理的乳鼠未被感染。在图 6A 中显示以盐水和所述制剂预处理的代表性的 2 周大乳鼠, 在图 6B (盐水预处理) 和图 6C (配方药或药物预处理) 中显示 4 天大乳鼠的小肠的代表性组织学发生改变。在表 2 中总结了统计分析的结果。

[0204] 表 2

[0205]

测试的受试者	病原体或疾病	盐水		制剂		优势率 (OR)	95%CI	P 值
		*有效	无效 (%)	有效	无效 (%)			
bulb/c 小鼠	RRV	4	17(81)	18	2(10)	0.03	0.03-0.47	<0.0001
鸡	NDC	1	9(90)	7	3(30)	0.05	0.13-0.88	0.02
鸡胚	H1N1	1**	10(91)	9	1(10)	0.01	0.02-0.71	0.0003
人类	流感	1	14(93)	15	1(6.3)	0.005	0.01-0.45	<0.0001
人类	过敏症	2	13(87)	14	1(6.7)	0.07	0.01-0.52	<0.0001

[0206] \*\*: 病毒滴度低于 1 : 16 被计为有效。

[0207] 5.2 新城疫病毒 (NDV) 感染的预防和治疗

[0208] 两组 SPF 鸡 (4 周, ~ 2kg) 通过滴鼻和口服给药 2ml 盐水 (盐水处理的对照组, n = 10) 或 2ml 浓度各为 1mg/ml 的 Neu5Ac 和大蒜油的制剂 (药物处理组, n = 10) 进行预处理, 然后在第 2 天以高致病性 NDV 感染。在病毒感染后的第 3 天分别向各组的 200ml 饮用水中添加一次 20ml 盐水或所述制剂。该病毒性疾病的病程为在感染 NDV 的 1 周内, 鸡腹泻、不爱进食、且 50% 的鸡死亡。鸡在 NDV 感染后养 8 天。

[0209] 在感染 NDV 后的第 8 天, 10 只以盐水处理的鸡中有 7 只死亡 (70%), 另外 2 只鸡患腹泻且不进食; 10 只以所述制剂处理的鸡中有 1 只死亡 (10%), 另外 2 只患病。所述制剂使 NDV 感染的总死亡率, 从 70% 降低到 10% (优势率 (Odd Ratio) = 0.05, 95% CI = 0.02-0.96, P = 0.02)。如表 2 中所示, 所述制剂使 NDV 感染的总患病率 (死亡 + 患病 = 无效) 从 90% 降低到 30%。

[0210] 5.3 鸡胚的流感病毒感染的预防和治疗

[0211] 两组鸡胚通过注射 100  $\mu$ l 盐水 (盐水处理的对照组, n = 12) 或 100  $\mu$ l 的 Neu5Ac 和大蒜油浓度均为 0.5mg/ml 的上述制剂 (药物处理组, n = 12) 进行预处理, 然后第 2 天向尿囊接种流感病毒菌株 H1N1。在接种病毒后, 每天向尿囊中分别注射一次 100  $\mu$ l 的盐水或所述制剂, 在接种病毒 48 小时后收集尿囊液, 通过血细胞凝集试验来测定该液体

中的病毒滴度。

[0212] 12个以盐水处理的鸡胚中有10个的病毒滴度为1:256,而12个以盐水处理的鸡胚中有9个的病毒滴度低于1:16,在表2中病毒滴度低于1:16被计为有效。在尿囊液中的病毒滴度为0的鸡胚(盐水处理的1个和制剂处理的2个)不包括在统计分析之内,以排除潜在的病毒接种的失败。如表2中所示,所述制剂显著抑制了鸡胚的H1N1感染。

[0213] 5.4 人类流感的治疗

[0214] 两组患有流感的人受试者通过每天2次、每次滴鼻和口服给药15ml盐水(盐水处理的对照组, n = 15)或15ml的Neu5Ac和大蒜油浓度均为1mg/ml的所述制剂(药物处理组, n = 16)处理2-3天。流感的症状包括发热、头痛、疲劳、咳嗽、咽喉痛、流鼻涕或鼻塞、身体痛或腹泻。该病的病程通常为1周。每天观察受试者的流感症状,观察7天。与盐水处理的受试者相比较,以所述制剂处理的15个受试者的症状显著减轻,且病程缩短(从5-7天缩短到3-4天)。在表2中这些受试者被计为有效。

[0215] 5.5 人类过敏症的治疗

[0216] 两组患有季节性过敏症的人类受试者通过每天每次滴鼻给药1-2ml盐水(盐水处理的对照组, n = 15)或1-2ml的Neu5Ac和大蒜油浓度均为1mg/ml的所述制剂(药物处理组, n = 15)处理2-3天。过敏症的症状包括鼻充血、流鼻涕、打喷嚏和鼻痒。每天观察所述受试者的过敏症状,观察3天。与盐水处理的受试者相比较,以所述制剂处理的14个受试者的过敏症状显著减轻。在表2中这些受试者被计为有效。

[0217] 也可以进行除上述以外的其它实施方式。因此,所述术语和表达仅用于通过实例来描述本发明,而不是限制本发明。可预见的是,在不偏离此处所述和权利要求中所述的本发明的精神和范围的情况下,其他人可以有与上述不同理解。此处引用的所有专利、专利出版物和其它参考文献在此处以其整体的方式引入作为参考。

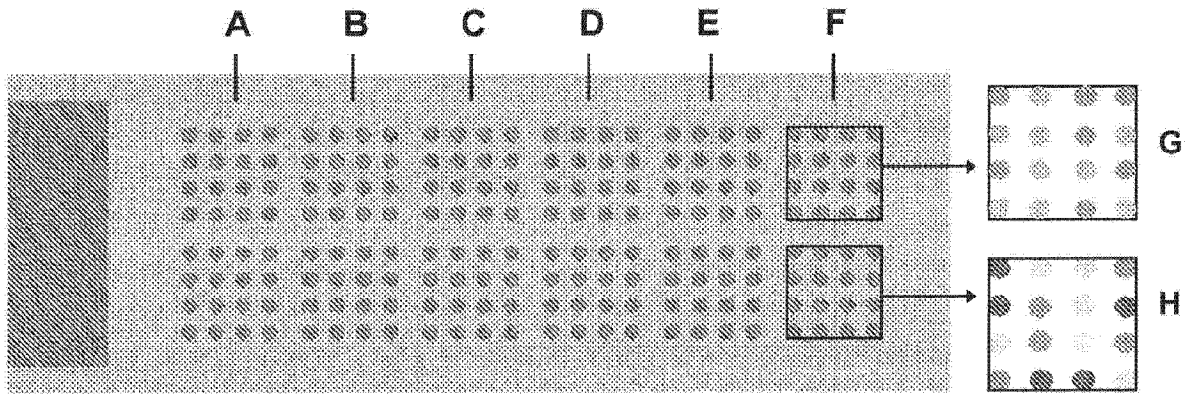


图 1

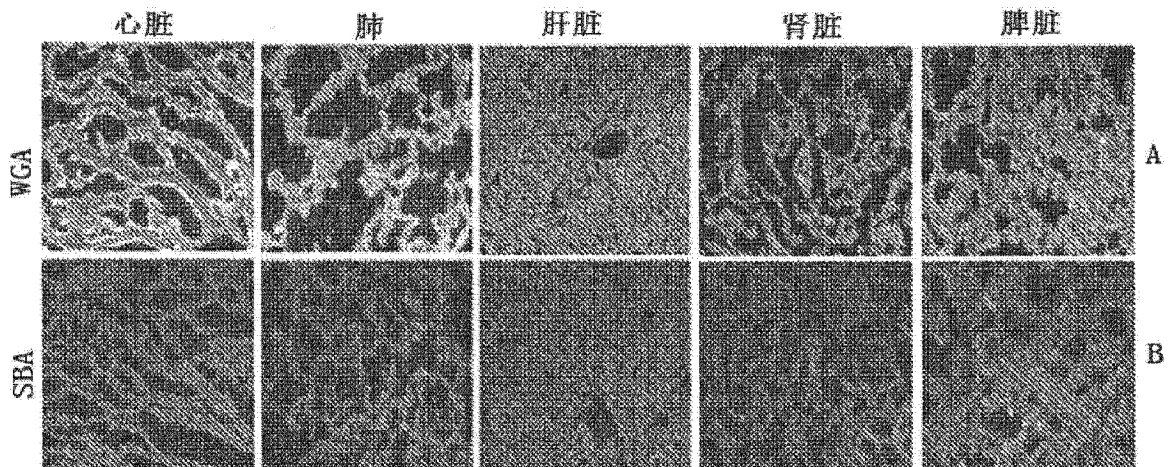


图 2

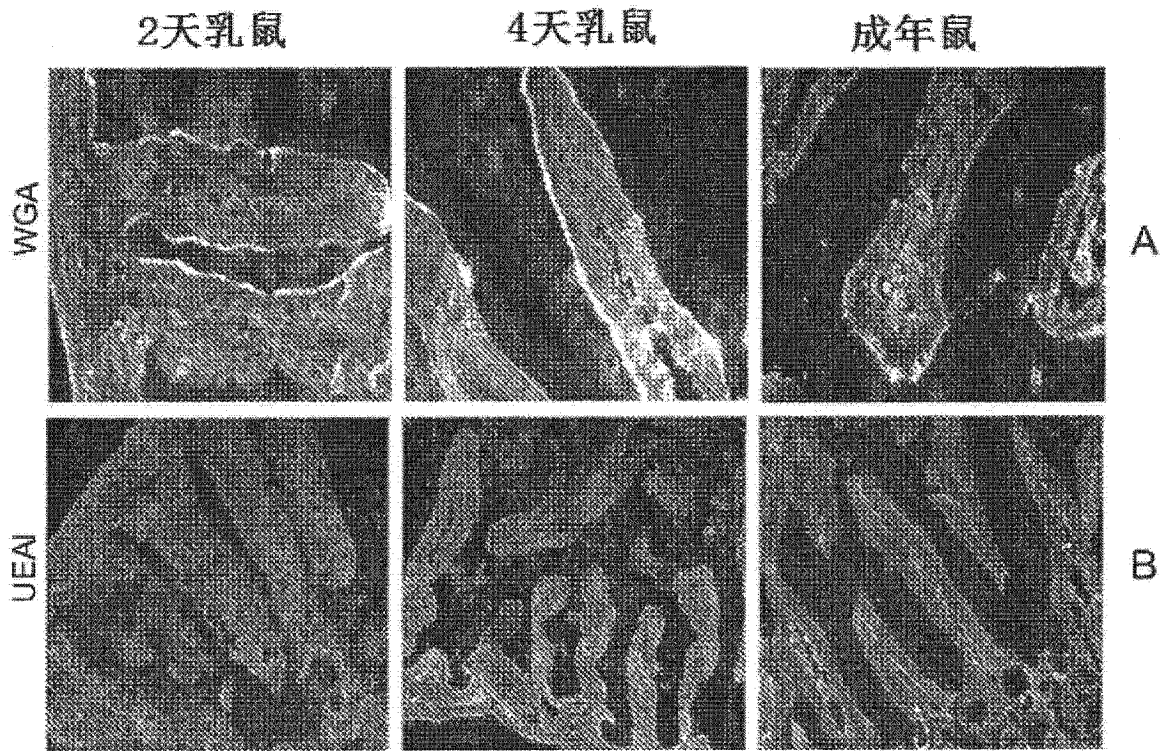


图3

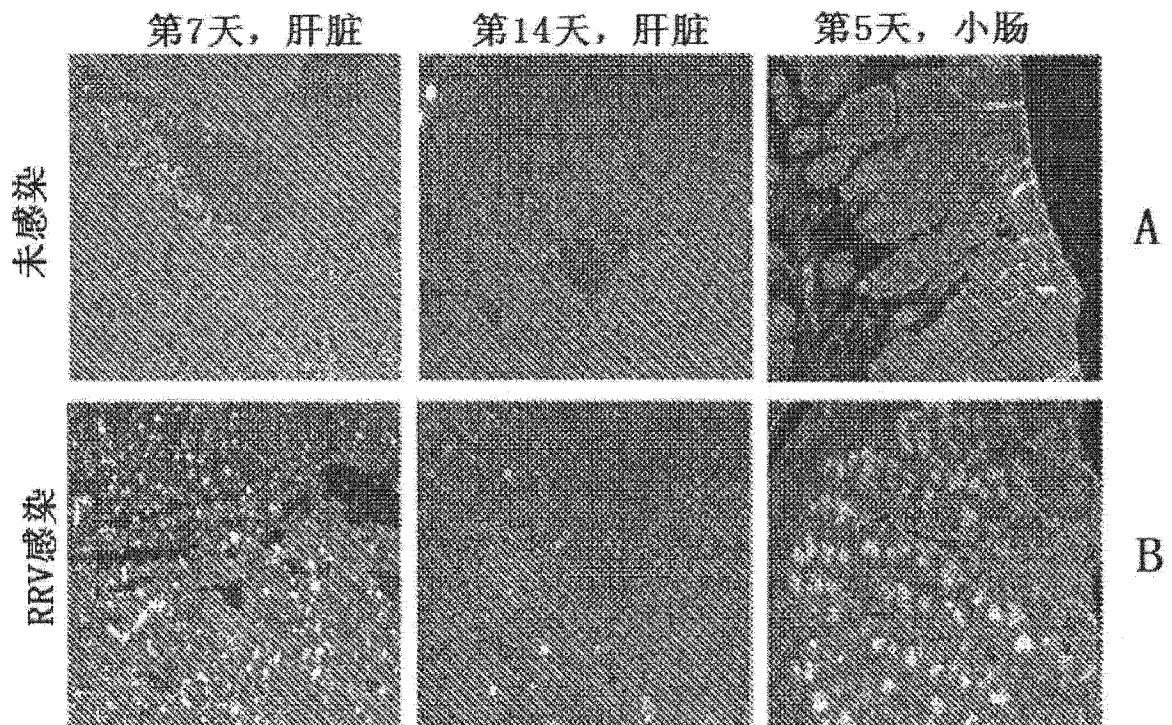


图4

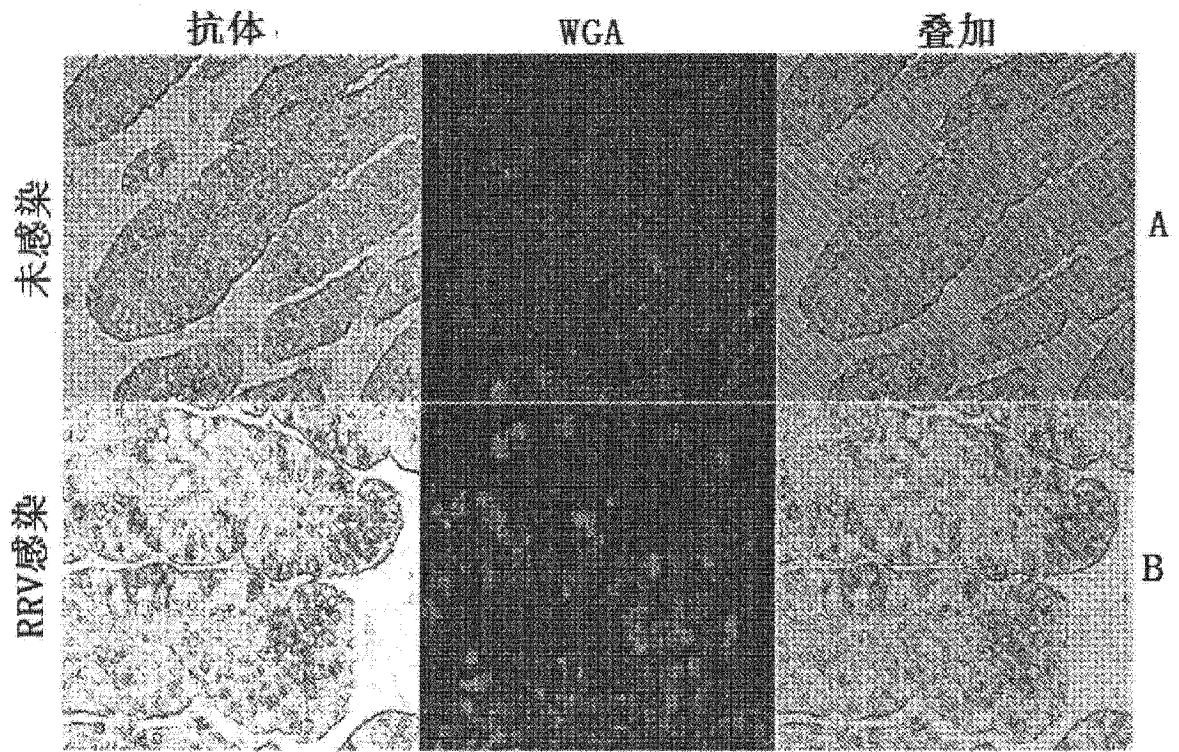


图 5

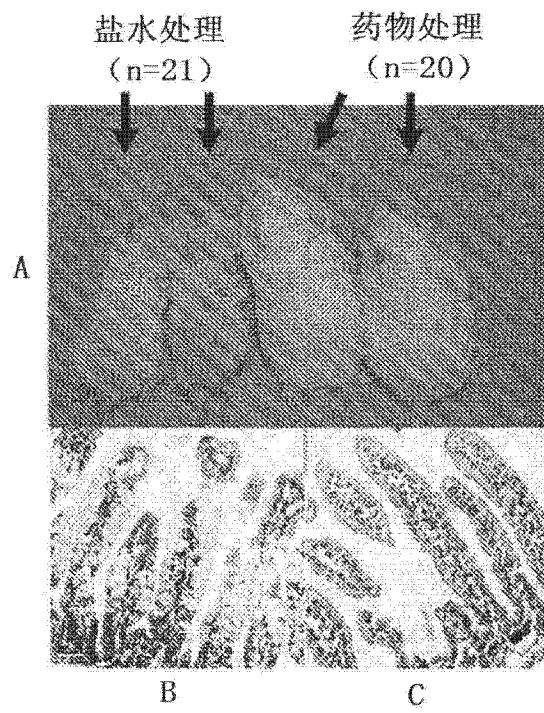


图 6

