

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 3 月 4 日 (04.03.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/037212 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/616 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 27/00* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/112143

(22) 国际申请日: 2020 年 8 月 28 日 (28.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

PCT/CN2019/103677

2019 年 8 月 30 日 (30.08.2019) CN

(71) 申请人: 中国科学院动物研究所
(INSTITUTE OF ZOOLOGY, CHINESE ACADEMY

OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北辰西路1号院5号, Beijing 100101 (CN)。

(72) 发明人: 黄仕强(NG, Shyh Chang); 中国北京市朝阳区北辰西路1号院5号, Beijing 100101 (CN)。
马诗琳(MA, Shi Lin); 中国北京市朝阳区北辰西路1号院5号, Beijing 100101 (CN)。

(74) 代理人: 北京彩和律师事务所(BEIJING CAIHE LAW FIRM); 中国北京市海淀区大柳树路17号富海国际港1602室, Beijing 100081 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

(54) Title: COMPOSITION USED FOR COMBATING METABOLIC DISEASES AND USES OF COMPOSITION

(54) 发明名称: 用于对抗代谢疾病的组合物及其用途

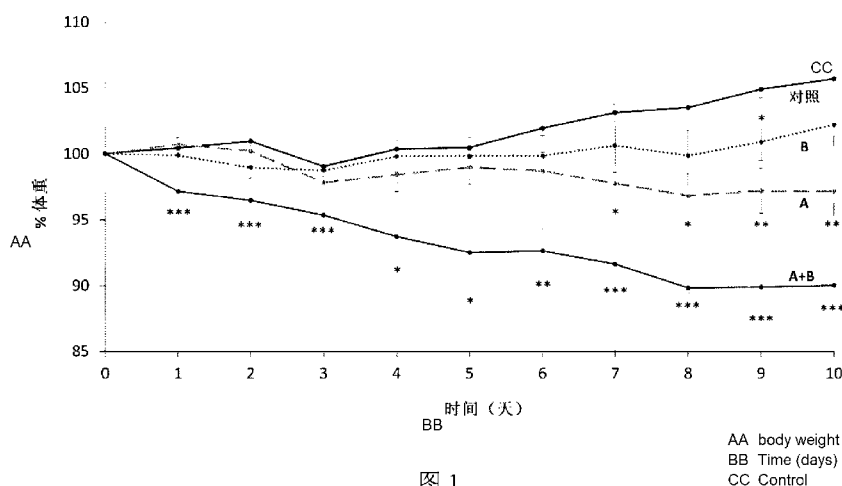


图 1

(57) Abstract: A composition used for combating metabolic diseases and uses of (or a method for) the composition. The pharmaceutical composition comprises therapeutic agent A or a pharmaceutically acceptable salt thereof; therapeutic agent B or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and at least one pharmaceutically acceptable excipient, where therapeutic agent A is a non-steroidal anti-inflammatory medicament, and therapeutic agent B is a fatty acid oxidation inhibitor. The pharmaceutical composition effectively treats or prevents obesity, non-alcoholic fatty liver, polycystic ovary syndrome, type 2 diabetes, and metabolic syndrome diseases caused by insulin resistance.

(57) 摘要: 一种用于抵抗代谢疾病的组合物及其用途(或方法)。药物组合物包含治疗剂A或其药学上可接受的盐; 治疗剂B或其药学上可接受的盐; 以及至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中, 所述治疗剂A是非甾体抗炎药, 所述治疗剂B是脂肪酸氧化抑制剂。该药物组合物可以有效治疗或预防肥胖、非酒精性脂肪肝、多囊卵巢综合征、2型糖尿病和胰岛素抵抗所导致的代谢综合征疾病。

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。
- 包括经修改的权利要求 (条约第19条(1))。

用于对抗代谢疾病的组合物及其用途

技术领域

本发明涉及小分子药物领域，具体地，涉及一种用于降低代谢综合征风险的组合物及其用途。

背景技术

代谢综合征是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病例状态，它并不是单一的一种疾病，而是一组复杂的代谢紊乱症候群：腹部脂肪堆积、高血脂、高甘油三酯、高胆固醇、高血压、高血糖等。代谢综合征的中心环节是肥胖和胰岛素抵抗，其主要组成成分为肥胖症尤其是中心性肥胖，代谢综合征受试者具有糖尿病、心脑血管疾病、脂肪肝、多囊卵巢综合征的危险因素，心血管事件的患病率及死亡风险约为非代谢综合征受试者的 2-3 倍。

肥胖和 2 型糖尿病在全世界流行率发生（参见国家糖尿病数据组，美国糖尿病，美国：国立糖尿病和消化疾病研究所，国立卫生研究院，1994；Mokdad 等人，*Diabetes Care* 23（9）：1278-1283（2000）；Mokdad 等人，*JAMA* 284（13）：1650-1651（2000）；Mokdad 等人，*JAMA* 286（10）：1195-1200（2001）；Mokdad 等人，*JAMA* 289（1）：76-79（2003））。在 2000 年，估计有 290 万人死于与糖尿病相关的原因（Roglic 等人，*Diabetes Care* 28：2130-2135，2005），估计全球糖尿病负担将在未来 25 年内增加一倍（King 等人，*Diabetes Care* 21：1414-1431，1998；Amos 等人，*Diabet Med* 14 Suppl 5：S1-85，1997；Wild 等人，*Diabetes Care* 27：1047-1053，2004），与肥胖症的增加并行。2 型糖尿病(T2DM)是一种日益普遍的疾病，由于并发症的频率高，导致预期寿命显著降低。由于与糖尿病相关的微血管并发症，2 型糖尿病是目前工业化世界中成人发病的视力丧失、肾功能衰竭和截肢的最常见原因。此外，2 型糖尿病的存在与心血管疾病风险增加有关。

在疾病持续很长时间后，大多数 2 型糖尿病受试者最终会因口服治疗失败而成为胰岛素依赖性，需要每日注射和多次每日葡萄糖测量。UKPDS（英国前瞻性糖尿病研究）证明，二甲双胍、磺脲类药物或胰岛素的强化治疗仅导致血糖控制的有限改善（HbA1c~0.9%的差

异)。此外，即使在强化治疗组内的受试者中，血糖控制随时间显著恶化，这归因于 β 细胞功能的恶化。重要的是，强化治疗与大血管并发症（即心血管事件）的显著减少无关。

因此，对于在血糖控制方面、在疾病改善性质方面以及在降低心血管发病率和死亡率同时显示出改善的安全性谱的方面中具有良好功效的方法、药物和药物组合物存在未满足的医学需求。

在目前的研究中，肥胖所引发的炎症起着至关重要的作用，尤其是血糖水平升高与胰腺 β 细胞中 Cox-2 激活之间的联系已得到了充分证实。高葡萄糖诱导的前列腺素 E2 (PGE2) 通过抑制 β 细胞的增殖以及诱导 β 细胞的凋亡，从而导致 β 细胞量的减少 (Oshima, H.等人, 2006)。吲哚美辛 (Indomethacin) 是一种非选择性环氧合酶抑制剂，其可预防 C57BL/6J 小鼠的 HFD (高脂饮食) 诱导的肥胖和胰岛素抵抗 (Fjaere E.等人, 2014)。已经证实，使用塞来昔布 (Celecoxib) 非甾体类抗炎药 (NSAID) 治疗可以部分恢复转化临床前模型以及肥胖 T2DM 受试者两者中的胰岛素敏感性 (Gonzalez-Ortiz 等人, 2005)。高血糖激活胰腺 β 细胞中的 Cox-2 并导致 β 细胞功能障碍。NS-398 (一种选择性 Cox-2 抑制剂) 的治疗可能通过减少 PGE2 介导的 β 细胞凋亡来逆转 β 细胞功能障碍 (Tian, V.F.等人, 2014)。由于肥胖所引发的炎症导致非酒精性肝脂肪变性，这是胰岛素抵抗的病理标志。非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是与 T2DM 共存的病症。塞来昔布在 HFD 诱导的 Wistar 大鼠 NASH 模型中能逆转脂肪性肝炎以及炎症 (Chen, J.等人, 2011)。过量表达 NAG-1/GDF-15 (NSAID 激活的基因-1) 已显示通过增加肥胖 C57BL/6J 小鼠的产热、脂解和氧化代谢来改善血糖参数并防止肥胖的发展 (Chrysovergis, K.等人, 2014)。可诱导形式的 Cox-2 的激活在细胞功能障碍的起始中起着至关重要的作用，包括：脂肪细胞功能障碍，胰岛 β 细胞功能障碍和巨噬细胞功能障碍。细胞功能障碍有助于胰岛素抵抗和全身葡萄糖耐受不良的发展。C57BL/6J 肥胖小鼠中的 Cox-2 缺失降低了血糖水平 (Fujita 等人, 2007)。更重要的是，在相同的转化临床前模型中，选择性 Cox-2 抑制剂塞来昔布能轻微地降低 HbA1c 水平，改善葡萄糖耐量并提高胰岛素水平 (Fujita, H.等人, 2007)。基于临床前和临床数据，用抗炎疗法治疗 2 型糖尿病的复杂病理生理学的潜在炎性成分是部分缓解和管理 2 型糖尿病的策略之一。

此外，许多出版物已经支持脂肪细胞和炎症对胰岛素抗性发展的重要性。例如，脂肪细胞中的 JNK-1 缺乏抑制了由于 JNK 依赖性而导致的肝脏中高脂肪饮食诱导的胰岛素抵抗 (Sabio, C.等人, 2008)，脂肪细胞特异性的 Glut4 缺失或 MCP-1 过表达导致全身胰岛素抵抗 (Qi, L.等人, 2009)，TNF- α 缺乏改善了饮食诱导肥胖和 Lep^{ob/ob} 模型肥胖中的胰岛素敏

感性 (Hotamisiligi, GS 等人, 1995)。升高的 IL-1 β , IL-6 和 CRP 预示着 T2DM 的发展 (Visser, M.等人, 1999), 并且 TLR4 敲除小鼠免受炎症和胰岛素抵抗 (Shi, H.等人, 2006)。目前的降血糖药物完全不涉及炎症抑制剂, 因此缺乏足够的功效和缺乏足够的总体临床益处。这是由于它们不能抑制引发和维持系统性胰岛素抗性的复杂病理生理学的促炎成分。

炎症不仅是 2 型糖尿病的病理生理学, 而且是临床相关的合并症的重要组成部分。更重要的是, 促炎信号有助于引发和维持与 2 型糖尿病相关的并发症, 如糖尿病视网膜病变, 皮肤溃疡, 冠心病 (CHD), 中风, 脂肪肝, 多囊卵巢综合征, 慢性肾病 (CKD), 糖尿病周围神经病变和糖尿病血管病变等。促炎信号决定糖尿病相关并发症的严重程度和持续时间。促炎生物标记的升高与葡萄糖代谢受损之间存在直接关联。因此, 要达到有效的临床管理, 重要的是联合调控炎症和代谢, 统一治疗包括 2 型糖尿病在内的代谢疾病, 包括所有具有强烈促炎成分的复杂病理生理学的代谢综合征疾病, 而不是把每个代谢疾病当作个体疾病来治疗。目前单用 NSAID 药物无法全面抑制众多的炎症因子与炎症通路, 而单用降血糖药物也无法全面恢复糖脂代谢。例如, 为了在 2 型糖尿病、脂肪肝、多囊卵巢综合征或肥胖受试者中获得足够的治疗效果, 有必要用联合调控炎症和代谢的药物组合治疗, 不仅可以纠正血糖与血脂稳态受损, 还可以减轻临床相关的代谢性合并症, 更重要的是可以降低糖尿病相关并发症的严重程度。因此, 不应仅使用一种药物治疗代谢综合征受试者, 而有必要使用抗炎药物与抗代谢疾病药物组合来治疗受试者。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术中存在的缺陷, 即市面上的所有药物都不能很好地有效治疗或预防肥胖、2 型糖尿病和胰岛素抵抗所导致的代谢综合征疾病, 从而提供一种不仅可以纠正葡萄糖稳态受损, 还可以减轻临床相关的合并症, 更重要的是可以降低糖尿病相关并发症的严重程度的药物组合物。

为了实现上述目的, 在一个方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其包含治疗剂 A 或其药学上可接受的盐; 治疗剂 B 或其药学上可接受的盐; 以及至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中, 所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药, 所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。

在一个实施方式中, 在所述药物组合物中, 所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 包含在单个剂型中。

在另一个实施方式中，在所述药物组合物中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 以单独的剂型存在。

在一个实施方式中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐，布洛芬，吲哚美辛，氟比布洛芬、苯氧基布洛芬，萘普生，萘丁美酮，吡罗昔康，保泰松，双氯灭痛，芬洛芬，酮基布洛芬，酮咯酸，四氯芬那酸，舒林酸和托美丁中的至少一种。

在另一个实施方式中，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪、乙莫克舍、氨基肉碱或肉碱的膦酰基氧衍生物。

在一些实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗剂 A 或其药学上可接受的盐；治疗剂 B 或其药学上可接受的盐；以及至少一种药学上可接受的赋形剂，其中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。

在一些实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗剂 A 或其药学上可接受的盐；治疗剂 B 或其药学上可接受的盐；以及至少一种药学上可接受的赋形剂，其中，所述治疗剂 A 选自阿司匹林，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。

在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1，3: 1，4: 1，5: 1，6: 1，7: 1，8: 1，9: 1，或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，该药物剂型为口服剂型。在一些实施例中，该药物剂型为注射剂型。

在另一个方面，本发明还提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的受试者中治疗 1 型糖尿病，2 型糖尿病，葡萄糖耐量降低，空腹血糖受损，高血糖，餐后高血糖，超重，肥胖和代谢综合征；或改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖，餐后血浆葡萄糖和/或糖化血红蛋白 HbA1c；或减缓、延迟或逆转从葡萄糖耐量降低，空腹血糖受损，胰岛素抵抗和/或代谢综合征到 2 型糖尿病的进展；或治疗糖尿病并发症如白内障，以及微血管和大血管疾病如肾病，视网膜病，神经病，组织缺血，动脉硬化，心肌梗塞，中风和外周动脉闭塞性疾病；或减轻体重或促进减轻体重；或治疗胰腺 β 细胞变性和/或胰腺 β 细胞功能下降，和/或恢复胰腺 β 细胞功能，和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能；或治疗导致肝脏脂肪异常积聚的疾病或病症；或维持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗；或治疗动脉粥样硬化和动脉粥样硬化并发症；或治疗青光眼和青光眼并发症；治疗血脂异常/高脂血症和血脂异常/高脂血症并发症，或治疗生殖相关代谢疾病的药物中的用途（或方法）

或治疗方法，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。

在一个实施方式中，所述受试者是诊断有选自超重、肥胖、内脏肥胖和腹部肥胖中的一种或多种病症的个体。

在另一个实施方式中，所述受试者是诊断有一种或多种以下病症的个体：

- (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL，特别是大于 125mg/dL；
- (b) 餐后血浆葡萄糖浓度等于或大于 140mg/dL；和
- (c) HbA1c 值等于或大于 6.5%，特别是等于或大于 8.0%。

在另一个实施方式中，所述受试者是存在一种或多种以下病症的个体：

- (a) 肥胖、内脏肥胖和/或腹部肥胖；
- (b) 甘油三酯血液浓度 $\geq 150\text{mg/dL}$ ；
- (c) 女性受试者的 HDL-胆固醇血液水平 $< 40\text{mg/dL}$ ，男性受试者的 HDL-胆固醇血液水平 $< 50\text{mg/dL}$ ；
- (d) 收缩压 $\geq 130\text{mmHg}$ ，舒张压 $\geq 85\text{mmHg}$ ；
- (e) 空腹血糖水平 $\geq 110\text{mg/dL}$ ；和
- (f) LDL-胆固醇血液水平 $\geq 130\text{mg/dL}$ 。

在另一个实施方式中，所述受试者是禁用二甲双胍单独治疗和/或对治疗剂量的二甲双胍不耐受的个体。

在另一个实施方式中，所述受试者是用一种或多种选自由以下组成的组中的抗糖尿病药物治疗后仍血糖控制不足的个体：

- (a) 双胍类；
- (b) 磺酰脲类；
- (c) 氯茴苯酸类；
- (d) 噻唑烷二酮类；
- (e) α -葡萄糖苷酶抑制剂；
- (f) 胰岛素和胰岛素类似物；
- (g) 二肽基肽酶 IV 抑制剂；
- (h) SGLT2 抑制剂；
- (i) PPAR α 调制剂；
- (j) 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽激动剂；

- (k) β -3 激动剂;
- (l) GLP1 和 GLP1 类似物;
- (m) PPAR γ 调节剂; 和
- (n) HMG-CoA 还原酶抑制剂。

根据本发明的药物组合物在血糖控制方面表现出非常好的功效，特别是在空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白（HbA1c）减少方面，并且同时可以有效治疗或预防肥胖、非酒精性脂肪肝、多囊卵巢综合征、2 型糖尿病和胰岛素抵抗所导致的代谢综合征疾病。

在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。

在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自阿司匹林，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。

在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 同时给药。在一些实施例中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 包含在单个剂型中。在一些实施例中，该单个药物剂型为口服剂型。

在一些实施例中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 分别给药。在一些实施例中，所述治疗剂 A 在所述治疗剂 B 之前给药。在一些实施例中，所述治疗剂 A 在所述治疗剂 B 之后给药。在一些实施例中，治疗剂 A 和治疗剂 B 分别通过口服给药。在一些实施例中，治疗剂 A 和治疗剂 B 分别通过注射给药。

本发明的其它特征和优点将在随后的具体实施方式部分予以详细说明。

附图说明

附图是用来提供对本发明的进一步理解，并且构成说明书的一部分，与下面的具体实施方式一起用于解释本发明，但并不构成对本发明的限制。在附图中：

图 1 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 10 天后，导致饮食诱导肥胖（DIO）小鼠的体重变化的结果。

图 2 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 诱导 DIO 小鼠中脂肪减少的结果。

图 3 示出了与 DIO 对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中性腺脂肪垫脂肪细胞形态的结果。

图 4 示出了与 DIO 对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中脂肪肝与肝脏细胞形态的结果。

图 5 示出了与 DIO 对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中心脏肌肉细胞形态的结果。

图 6 示出了与 DIO 对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中骨骼肌细胞形态的结果。

图 7 示出了与 DIO 对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中肾脏毒性指标血清肌酸酐（CREA）和血尿素氮（BUN）的结果。

图 8 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 4 周后，导致糖尿病患者 DIO 小鼠的体重变化的结果。

图 9 示出了各组 DIO 小鼠中与高脂血症相关的指标血清胆固醇总量的对比。

图 10 示出了各组 DIO 小鼠中与高脂血症相关的指标血清 LDL-胆固醇的对比。

图 11 示出了各组 DIO 小鼠中与脂肪肝相关的指标血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）的对比。

图 12 示出了各组 DIO 小鼠中与氮代谢功能相关的指标血清白蛋白/球蛋白比例的对比。

图 13 示出了各组 DIO 小鼠中与氮代谢功能相关的指标血清总蛋白的对比。

图 14 示出了糖尿病患者 DIO 小鼠中葡萄糖耐受的结果。

图 15 示出了糖尿病患者 DIO 小鼠中胰岛素敏感性的结果。

图 16 示出了在施用各种治疗剂组合后的 DIO 小鼠体重的对比。

图 17 示出了在施用各种治疗剂组合后的 DIO 小鼠空腹血糖含量的对比。

图 18 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 诱导普通野生型小鼠中体重变化的结果。

图 19 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 诱导普通野生型小鼠中脂肪减少的结果。

图 20 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 诱导多囊卵巢综合征大鼠中体重变化的结果。

图 21 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中的空腹血糖量的对比。

图 22 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中与脂肪肝相关的指标血清天冬氨酸转氨酶 (AST) 与总胆固醇的对比。

图 23 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中与肝脏氮代谢功能相关的指标血清总蛋白的对比。

图 24 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中与肾脏功能相关的指标血清肌酸酐(creatinine)的对比。

图 25 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中与心脏病相关的指标血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶 (CK)、心肌型肌酸激酶同工酶 MB (CKMB)、 α -羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 的对比。

图 26 示出了多囊卵巢综合征大鼠中胰岛素敏感性的结果。

图 27 示出了多囊卵巢综合征大鼠中发情周期的结果。

图 28 示出了多囊卵巢综合征大鼠中血清激素 ELISA 的结果。

图 29 示出了多囊卵巢综合征大鼠中骨骼肌蛋白 Western blot 分析的结果。

图 30 示出了多囊卵巢综合征大鼠中左心室壁厚度分析的结果。

图 31 示出了多囊卵巢综合征大鼠中心肌纤维化分析的结果。

图 32 示出了多囊卵巢综合征大鼠中血常规分析的结果。

图 33 示出了药物治疗剂 A+B 对 NASH 小鼠中体重变化的结果。

图 34 示出了 NASH 小鼠食量测试的结果。

图 35 示出了 NASH 小鼠肝脏重量测试的结果。

图 36 示出了 NASH 小鼠肝脏切片分析的结果。

图 37 示出了 NASH 小鼠心脏切片分析的结果。

图 38 示出了各组小鼠中与肝脏损伤相关的两项指标的对比。

图 39 示出了各组小鼠中与高脂血症相关的指标的对比。

图 40 示出了各组小鼠中与各器官损伤相关的指标的对比。

图 41 示出了各组小鼠中空腹血糖的结果。

图 42 示出了 NASH 小鼠中葡萄糖耐受的结果。

图 43 示出了 NASH 小鼠中胰岛素敏感性的结果。

图 44 示出了 NASH 小鼠中骨骼肌蛋白 Western blot 分析的结果。

图 45 示出了 NASH 小鼠中转录组学测序分析的结果。

图 46 示出了体外人类原代骨骼肌细胞施药后 24 小时的蛋白 Western blot 分析的结果。

图 47 示出了体外人类原代骨骼肌细胞被诱导胰岛素抵抗且施药后 7 天的蛋白 Western blot 分析的结果。

图 48 示出了由高脂肪高糖饲料诱导的 PCOS 多囊卵巢综合征大鼠中骨骼肌转录组学测序分析的结果。

图 49 示出了 NASH 小鼠中血清样本的胰岛素酶联免疫吸附试验结果与胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 结果。

图 50 示出了 NASH 小鼠中血清样本的脂联素酶联免疫吸附试验结果。

图 51 示出了对照组 1 和对照组 3 小鼠中血清样本的液相质谱分析相对比结果。

具体实施方式

以下对本发明的具体实施方式进行详细说明。应当理解的是，此处所描述的具体实施方式仅用于说明和解释本发明，并不用于限制本发明。

在本文中所披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值，这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说，各个范围的端点值之间、各个范围的端点值和单独的点值之间，以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围，这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

本发明在很大程度上是基于发明人对非甾体抗炎药（治疗剂 A）和脂肪酸氧化抑制剂（治疗剂 B）在联合应用中所得到的意想不到的效果。发明人惊奇地发现，当对具有糖尿病、心脑血管疾病、脂肪肝、或多囊卵巢综合征的受试者同时施予治疗剂 A 和治疗剂 B 后，受试者的多项指标都得到改善，而且该药物组合还能达到多种症状逆转的效果。发明人还惊奇地发现，该药物组合的作用机制并非局限于调节炎症反应和代谢。每天施用该药物组合还可特异地使得 p38 和 AMPK 信号通路及相关代谢变化周而复始，形成兴奋效应循环，犹如效仿运动。短期施药后（60 分钟内），本发明提供的药物治疗剂 A+B 通过脂肪酸氧化(FAO)、脂肪酸代谢物(acyl-metabolites)、腺苷三磷酸(ATP)，联合调控 p38 和 AMPK 信号通路的机制模型，使得 p38 和 AMPK 信号通路同时骤增，从而促进脂肪水解和脂肪酸氧化等分解代谢(catabolism)。而长期施药后（3-24 小时），本发明提供的药物治疗剂 A+B 通过炎症因子(Inf cytokines)、脂肪酸氧化(FAO)、线粒体活性氧(mtROS)、糖酵解(glycolysis)，联合调控 p38 和 AMPK 信号通路的机制模型，使得 p38 和 AMPK 信号通路同时骤降，从而促进合成代谢(anabolism)和肌肉修复。该专利申请因此一方面提供了一种新颖有效的药物组合物，另一方

面提供了使用该药物组合物的治疗方法。

药物组合物

在一个方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗剂 A 或其药学上可接受的盐；治疗剂 B 或其药学上可接受的盐；以及至少一种药学上可接受的赋形剂，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。

术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内、适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。治疗剂 A 和治疗剂 B 可以形成稳定的药学上可接受的酸或碱盐，并且在这样的情况下，施用作为盐的化合物可能是恰当的。酸加成盐的示例包括乙酸盐，己二酸盐，抗坏血酸盐，苯甲酸盐，苯磺酸盐，碳酸氢盐，硫酸氢盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，胆碱，柠檬酸盐，环己基氨基磺酸盐，二亚乙基二胺，乙磺酸盐，富马酸盐，谷氨酸盐，乙醇酸盐，半硫酸盐，2-羟乙基磺酸盐，庚酸盐，己酸盐，盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，羟基马来酸盐，乳酸盐，苹果酸盐，马来酸盐，甲磺酸盐，葡甲胺，2-萘磺酸盐，硝酸盐，草酸盐，双羟萘酸盐，过硫酸盐，苯基乙酸酯，磷酸盐，二磷酸盐，苦味酸盐，新戊酸盐，丙酸盐，奎尼酸盐，水杨酸盐，硬脂酸盐，琥珀酸盐，氨基磺酸盐，磺胺酸盐，硫酸盐，酒石酸盐，甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)，三氟乙酸盐和十一酸酯。碱盐的示例包括铵盐；碱金属盐例如钠、锂和钾盐；碱土金属盐例如铝、钙和镁盐；与有机碱的盐例如二环己基胺盐和 N-甲基-D-葡糖胺；以及与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。

在一个实施方式中，所述药物组合物中的治疗剂 A 和治疗剂 B 可以以治疗有效量存在。如本文所用，术语“治疗有效量”是指化合物或组合物的量足以显著且正性地改变待治疗的症状和/或病情（例如提供正性临床反应）。用于药物组合物中的活性成分的有效量将随所治疗的特定病情、病情的严重程度、治疗的持续时间、同时疗法的性质、所采用的特定活性成分、所利用的特定可药用赋形剂、以及主治医师的知识和专业知识内的类似因素而变化。

如本文所用，术语“治疗”是指用于获得有益或期望的临床结果的方法。术语“治疗”是指抑制、预防或阻止病理（疾病、障碍或病症）的发展或进展和/或引起病理的减轻、缓解或消退。本领域技术人员将理解，可以使用各种方法和测定来评估病理学的发展，并且类似地，可以使用各种方法和测定来评估病理学的减轻、缓解或消退。

如本文所用，术语“预防”是指防止疾病、障碍或病症在可能有疾病风险但尚未被诊断为患有该疾病的受试者中发生。在人口研究中可以证明预防（以及有效预防的剂量）。例如，相对于未治疗的对照人口，预防给定疾病或医学病症的有效量是减少治疗人口中发生率的有效量。

如本文所用，术语“受试者”可以包括哺乳动物，优选患有病理特征的任何年龄的人。优选地，该术语还可以包括有发展病理特征风险的个体。

治疗剂 A 和治疗剂 B

根据本发明，治疗剂 A 是非甾体抗炎药。如本文所用，术语“非甾体抗炎药（NSAID）”是一类不含有甾体结构的抗炎药，主要可以分成三类：即乙酰水杨酸盐类，包括阿司匹林（acetyl salicylic acid）；非乙酰基水杨酸盐类，包括水杨酸镁、水杨酸钠、水杨酸胆碱镁、二氟尼柳、双水杨酸酯；非水杨酸盐类，包括布洛芬、吲哚美辛、氟比布洛芬、苯氧基布洛芬、萘普生、萘丁美酮、吡罗昔康、保泰松、双氯灭痛、芬洛芬、酮基布洛芬、酮咯酸、四氯芬那酸、舒林酸、托美丁等。而本发明中的治疗剂 A 可以选自这些非甾体抗炎药中的任一种。优选地，治疗剂 A 可以选自水杨酸盐，布洛芬，吲哚美辛，氟比布洛芬、苯氧基布洛芬，萘普生，萘丁美酮，吡罗昔康，保泰松，双氯灭痛，芬洛芬，酮基布洛芬，酮咯酸，四氯芬那酸，舒林酸和托美丁中的至少一种。更优选地，治疗剂 A 可以是水杨酸盐，例如阿司匹林或水杨酸镁等。

根据本发明，治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂，其中包括，但不限于，乙莫克舍（Etomoxir）、米屈肼（Meldonium）、奥芬尼辛（Oxfenicine）、哌克昔林（Perhexiline）、雷诺嗪（Ranolazine）、取代哌嗪（substituted piperazines）、曲美他嗪（Trimetazidine）和肉碱的衍生物。优选地，治疗剂 B 可以是曲美他嗪（Trimetazidine）、氨基肉碱（aminocarnitines，例如 WO85/04396 中描述的）、肉碱的膦酰基氧衍生物（phosphinyloxy derivatives of carnitine，例如 EP0574355B1 中描述的）、或肉碱与其它化合物的复杂产物（例如 JP5127093B2/US6369073B1 中描述的）。更优选地，治疗剂 B 可以是曲美他嗪。

根据本发明，在本发明的药物组合物中，对治疗剂 A 和治疗剂 B 的组合方式没有特别限制。也就是说，在本发明的药物组合物中，治疗剂 A 和治疗剂 B 可以包含在单个剂型中，或者也可以以单独的剂型存在，从而使得在后续使用本发明的药物组合物时，治疗剂 A 和治疗剂 B 可以同时、分开或依次施用于受试者，例如可以将治疗剂 A 和治疗剂 B 同时施用

于受试者(比如放在同一个剂型中施用), 可以将治疗剂 A 施用于受试者然后立即将治疗剂 B 施用于受试者, 或可以在将治疗剂 A 施用于受试者后的 1 小时, 2 小时, 3 小时, 4 小时, 5 小时, 6 小时, 7 小时, 或 8 小时之内内将治疗剂 B 施用于受试者。在一些实施例中, 可以将治疗剂 B 施用于受试者然后立即将治疗剂 A 施用于受试者, 或可以在将治疗剂 B 施用于受试者后的 1 小时, 2 小时, 3 小时, 4 小时, 5 小时, 6 小时, 7 小时, 或 8 小时之内将治疗剂 A 施用于受试者。

施用方式

本发明的药物组合物可以是适合于口服施用(例如作为片剂, 锭剂, 硬或软胶囊, 水性或油性悬液, 乳液, 可分散的粉末或颗粒, 糖浆或酏剂)、局部施用(例如作为乳膏, 软膏, 凝胶, 或水性或油性溶液或悬液)、通过吸入施用(例如作为细碎粉末或液体气溶胶)、通过吹入施用(例如作为细碎粉末)或肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉或肌肉内施用的无菌水性或油性溶液, 或作为用于直肠施用的栓剂)的形式。在一个优选的实施方式中, 本发明的药物组合物通过口服施用。

本发明的药物组合物可通过常规程序使用本领域公知的常规药物赋形剂获得。用于片剂制剂的合适的可药用赋形剂包括, 例如惰性稀释剂, 如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙; 造粒和崩解剂, 如玉米淀粉或藻酸; 粘合剂, 如淀粉; 润滑剂, 如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石; 防腐剂, 如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯; 和抗氧化剂, 如抗坏血酸。片剂制剂可以是未包衣的或包衣的, 包衣或是为了修改它们在胃肠道内的崩解和随后的活性成分吸收, 或是为了改善它们的稳定性和/或外观, 这两种情况下都可以使用本领域公知的常规包衣剂和方法。

本发明的药物组合物在施用剂量和频率方面没有严格的限制, 可以根据许多因素而变化, 例如年龄、体重、总体健康、饮食、性别、待施用药物、施用途径(或方法)和所治疗病症的严重性以及主治医师的判断。在一般情况下, 本发明的药物组合物可以以每天一次或多次施用, 例如每天一次, 每天两次, 每天三次或更多, 并且, 也可以以每两天一次, 每三天一次, 每周一次或其它的频率施用。就每日剂量而言, 治疗剂 A 的量可以为每天 0.1mg 至 5000mg, 或优选 10mg 至 3000mg, 更优选 80mg 至 2000mg, 或甚至更优选 500mg 至 1500mg, 治疗剂 B 的量可以为每天 0.1mg 至 1000mg, 或优选 10mg 至 1000mg, 更优选 100mg 至 500mg, 或甚至更优选 35mg 至 300mg, 因此, 可以根据上述不同的施用频率和方式来合理达到上述用量的施用, 例如每天一次施用 5mg 至 500mg 的治疗剂 A, 或每天两次

施用 10mg 至 250mg 的治疗剂 A 等。

在一些实施例中，该药物组合物包含水杨酸盐（比如 100，200，300，400，500，或 600mg 水杨酸盐），和曲美他嗪（比如 10，20，30，40，50，60，70，80，90，或 100mg 曲美他嗪）。在一些实施例中，该药物组合物包含阿司匹林（比如 100，200，300，400，500，或 600mg 阿司匹林），和曲美他嗪（比如 10，20，30，40，50，60，70，80，90，或 100mg 曲美他嗪）。在一些实施例中，水杨酸盐（比如阿司匹林）和曲美他嗪的重量比为 1:1 至 10:1，包括 2:1，3:1，4:1，5:1，6:1，7:1，8:1，9:1，或 10:1。

用途（或方法）

在另一方面，本发明还提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的受试者中治疗 2 型糖尿病，葡萄糖耐量降低，空腹血糖受损，高血糖，餐后高血糖，1 型糖尿病，超重，肥胖和代谢综合征；或改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖，餐后血浆葡萄糖和/或糖化血红蛋白 HbA1c；或减缓、延迟或逆转从葡萄糖耐量降低，空腹血糖受损，胰岛素抵抗和/或代谢综合征到 2 型糖尿病的进展；或治疗糖尿病并发症如白内障，以及微血管和大血管疾病如肾病，视网膜病，神经病，组织缺血，动脉硬化，心肌梗塞，中风和外周动脉闭塞性疾病；或减轻体重或促进减轻体重；或治疗胰腺 β 细胞变性和/或胰腺 β 细胞功能下降，和/或恢复胰腺 β 细胞功能，和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能；或治疗导致肝脏脂肪异常积聚的疾病或病症；或维持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗；或治疗动脉粥样硬化和动脉粥样硬化并发症；或治疗青光眼和青光眼并发症；或治疗血脂异常/高脂血症和血脂异常/高脂血症并发症的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的受试者中治疗 2 型糖尿病，糖耐量异常，空腹血糖受损，1 型糖尿病，肥胖，脂肪性肝炎，动脉粥样硬化，青光眼，血脂异常/高脂血症，和高血糖症中的一种或多种病症的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了在有需要的受试者中治疗 2 型糖尿病，糖耐量异常，空腹血糖受损，1 型糖尿病，肥胖，脂肪性肝炎，动脉粥样硬化，青光眼，血脂异常/高脂血症，和高血糖症中的一种或多种病症的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所

述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1，3: 1，4: 1，5: 1，6: 1，7: 1，8: 1，9: 1，或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的受试者中治疗 1 型糖尿病或 2 型糖尿病的药物中用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了在有需要的受试者中治疗 1 型糖尿病或 2 型糖尿病的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1，3: 1，4: 1，5: 1，6: 1，7: 1，8: 1，9: 1，或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的受试者中治疗导致肝脏脂肪异常积聚的疾病或病症的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了在有需要的受试者中治疗导致肝脏脂肪异常积聚的疾病或病症的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1，3: 1，4: 1，5: 1，6: 1，7: 1，8: 1，9: 1，或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的受试者中治疗生殖相关代谢疾病的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了在有需要的受试者中治疗生殖相关代谢疾病的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中，所述治疗

剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。生殖相关代谢疾病包括，但不限于，多囊卵巢综合征（PCOS）、妊娠糖尿病、子痫前期、复发性自然流产、胎儿生长受限、卵巢功能不全、卵巢早衰和男性不育。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体中治疗多囊卵巢综合征（PCOS）的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种治疗多囊卵巢综合征（PCOS）的方法，包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体（比如患有多囊卵巢综合征的病人）中恢复骨骼肌胰岛素敏感性和蛋白合成代谢（或缓解肌肉炎症、胰岛素抵抗、肌肉衰减综合征和/或代谢综合征）的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种在有需要的患病个体（比如患有多囊卵巢综合征的病人）中恢复骨骼肌胰岛素敏感性和蛋白合成代谢（或缓解肌肉炎症、胰岛素抵抗、肌肉衰减综合征和/或代谢综合征）的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，

所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体（比如患有多囊卵巢综合征或 NASH 的患者）中改善（包括逆转）心肌纤维化、心室肥厚、心脏衰竭等心血管疾病的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种在有需要的患病个体（比如患有多囊卵巢综合征或 NASH 的患者）中改善（包括逆转）心肌纤维化、心室肥厚、心脏衰竭等心血管疾病的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1，3: 1，4: 1，5: 1，6: 1，7: 1，8: 1，9: 1，或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体（比如患有多囊卵巢综合征或 NASH 的患者）中逆转胰岛素抵抗、肌肉衰减综合征和代谢综合征的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种在有需要的患病个体（比如患有多囊卵巢综合征或 NASH 的患者）中逆转胰岛素抵抗、肌肉衰减综合征和代谢综合征的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1，3: 1，4: 1，5: 1，6: 1，7: 1，8: 1，9: 1，或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体中治疗非酒精性脂肪肝（NAFLD）或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种治疗非酒精性脂肪肝（NAFLD）或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）

的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体（比如患有非酒精性脂肪肝（NASH）的患者）中遏制体重增加（或逆转高脂血症）的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种治疗在有需要的患病个体（比如患有非酒精性脂肪肝（NASH）的患者）中遏制体重增加（或逆转高脂血症）的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体（比如患有非酒精性脂肪肝（NASH）的患者）中逆转肝脏肿大（或肝脏损伤）的药物中的用途（或方法），其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种治疗在有需要的患病个体（比如患有非酒精性脂肪肝（NASH）的患者）中逆转肝脏肿大（或肝脏损伤）的用途（或方法），包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体(比如患有非酒精性脂肪肝(NASH)的患者)中增加葡萄糖耐受(或逆转胰岛素抵抗，恢复骨骼肌和肝脏胰岛素敏感性，缓解肌肉炎症)的药物中的用途(或方法)，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种治疗在有需要的患病个体(比如患有非酒精性脂肪肝(NASH)的患者)中增加葡萄糖耐受(或逆转胰岛素抵抗，恢复骨骼肌和肝脏胰岛素敏感性，缓解肌肉炎症)的用途(或方法)，包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐(例如阿司匹林)，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A(例如水杨酸盐，比如阿司匹林)和所述治疗剂 B(例如曲美他嗪)的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A(例如水杨酸盐，比如阿司匹林)和所述治疗剂 B(例如曲美他嗪)的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的患病个体(比如患有非酒精性脂肪肝(NASH)的患者)中促进血管生成(或促进神经肌肉组织敏感性)的药物中的用途(或方法)，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种治疗在有需要的患病个体(比如患有非酒精性脂肪肝(NASH)的患者)中促进血管生成(或促进神经肌肉组织敏感性)的用途(或方法)，包括向患病个体施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐(例如阿司匹林)，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A(例如水杨酸盐，比如阿司匹林)和所述治疗剂 B(例如曲美他嗪)的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A(例如水杨酸盐，比如阿司匹林)和所述治疗剂 B(例如曲美他嗪)的重量比为 6: 1。

在一些实施例中，本发明提供了治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的个体(比如患有非酒精性脂肪肝(NASH)的患者)中调节 p38 和 AMPK 信号通路的药物中的用途(或方法)，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，本发明提供了一种调节 p38 和 AMPK 信号通路的用途(或方法)，包括向所需个体(比如患有非酒精性脂肪肝(NASH)的患者)施用治疗剂 A 和治疗剂 B，其中所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。在一些实施例中，所述治疗剂 A

选自水杨酸盐（例如阿斯匹林），所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1，3: 1，4: 1，5: 1，6: 1，7: 1，8: 1，9: 1，或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。

由于治疗剂 A 和治疗剂 B 的定义以及施用频率、方式和剂量等可以与前述相同。

在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A 选自阿司匹林，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 1: 1 至 10: 1，包括 2: 1，3: 1，4: 1，5: 1，6: 1，7: 1，8: 1，9: 1，或 10: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A（例如水杨酸盐，比如阿司匹林）和所述治疗剂 B（例如曲美他嗪）的重量比为 6: 1。在一些实施例中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 同时给药(比如口服用药)。在一些实施例中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 包含在单个剂型中。在一些实施例中，该单个药物剂型为口服剂型。在一些实施例中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 分别给药(比如口服用药)。

治疗疗程可包括 1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12 个月或更长。在一些实施例中，治疗剂 A 可按每天一次，每天两次，每天三次或更多，并且，也可以以每两天一次，每三天一次，每周一次或其它的频率施用。在一些实施例中，治疗剂 B 可按每天一次，每天两次，每天三次或更多，并且，也可以以每两天一次，每三天一次，每周一次或其它的频率施用。当治疗剂 A 和治疗剂 B 分别给药时，二者的给药频率可以相同，也可以不同。

根据本发明，所述有需要的受试者可以分为很多种，例如已经诊断为患有或有风险患有各类代谢综合征的受试者，或者指示各类代谢综合征的各项指数超出正常范围的受试者，或者对某些抗糖尿病药物不耐受、不可用、或使用后效果不佳的受试者等。因此，在一个实施方式中，所述受试者可以是诊断有选自超重、肥胖、内脏肥胖和腹部肥胖中的一种或多种病症的个体。在另一个实施方式中，所述受试者可以是诊断有一种或多种以下病症的个体：(a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL，特别是大于 125mg/dL；(b) 餐后血浆葡萄糖浓度等于或大于 140mg/dL；和 (c) HbA1c 值等于或大于 6.5%，特别是等于或大于 8.0%。在另一个实施方式中，所述受试者可以是存在一种或多种以下病症的个体：(a) 肥胖、内脏肥胖和/或腹部肥胖；(b) 甘油三酯血药浓度 $\geq$ 150mg/dL；(c) 女性受试者的 HDL-胆固醇血液

水平 $<40\text{mg/dL}$ ；男性受试者的 HDL-胆固醇血液水平 $<50\text{mg/dL}$ ；(d) 收缩压 $\geq 130\text{mmHg}$ ，舒张压 $\geq 85\text{mmHg}$ ；(e) 空腹血糖水平 $\geq 110\text{mg/dL}$ ；和 (f) LDL-胆固醇血液水平 $\geq 130\text{mg/dL}$ 。在另一个实施方式中，所述受试者可以是禁用二甲双胍单独治疗和/或对治疗剂量的二甲双胍不耐受的个体。在另一个实施方式中，所述受试者可以用一种或多种选自以下组成的组中的抗糖尿病药物治疗后仍血糖控制不足的个体：(a) 双胍类；(b) 磺酰脲类；(c) 氯茴苯酸类；(d) 噻唑烷二酮类；(e) α -葡萄糖苷酶抑制剂；(f) 胰岛素和胰岛素类似物；(g) 二肽基肽酶 IV 抑制剂；(h) SGLT2 抑制剂；(i) PPAR α 调制剂；(j) 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽激动剂；(k) β -3 肾上腺素受体激动剂；(l) GLP1 和 GLP1 类似物；(m) PPAR γ 调节剂；和 (n) HMG-CoA 还原酶抑制剂。

在一些实施例中，所述受试者为人，比如年龄为 20，30，40，50，60，70，或 80 以上。以下将通过实施例对本发明进行详细描述。

实施例

在以下实施例中，所有动物（例如小鼠）程序均基于机构动物护理和使用委员会批准的动物护理指南。对于组织学，将组织样品固定在 10% 中性福尔马林或 Bouin 溶液中并包埋在石蜡中。

此外，本发明的对照组和试验组在实施例中均采用腹膜内注射，注射体积以 $4\mu\text{l/g}$ 体重开始，并根据剂量调整，其中使得试验组中的治疗剂 A（在以下实施例中均使用阿司匹林（商品名为 Aspirin））在 PBS 中稀释为剂量在 0.3mg/kg 至 120mg/kg 体重之间，且治疗剂 B（在以下实施例中均使用曲美他嗪（商品名为 Trimetazidine））在 PBS 中稀释为剂量在 0.05mg/kg 至 500mg/kg 体重之间，而对照组中通常仅使用等量治疗剂 A 或等量治疗剂 B，或仅使用等量 PBS 溶剂作为空白对照。

对于各图表中的结果，数据表示为平均值 $\pm$ 均方误差（SEM），并且使用 Student's t-检验（双尾分布，双样本不等方差）用于计算 p 值。统计显著性显示为 $p>0.05$ （无意义，n.s.）， $p<0.05$ （一个星号，即*）、或 $p<0.01$ （两个星号，即**）、或 $p<0.001$ （三个星号，即***）。使用 Microsoft Excel 执行测试，其中测试类型始终设置为双样本等方差。

实施例 1

选取二十只各方面身体状态相似的杰克逊实验室的 6 周大饮食诱导肥胖（Jackson Lab's Diet-Induced Obese, DIO）雄性小鼠，并将其分为四组，每组的小鼠数量均为 5 只，对于试

验组，对每只小鼠每天有效施用 30mg/kg 的治疗剂 A 和 5mg/kg 的治疗剂 B；对于对照组 1，对每只小鼠每天有效施用 30mg/kg 的治疗剂 A；对于对照组 2，对每只小鼠每天有效施用 5mg/kg 的治疗剂 B；而对于对照组 3，对每只小鼠每天仅施用等量的 PBS 溶剂为空白对照，共持续 10 天。每天记录每只小鼠的体重，并根据每只小鼠的体重绘制体重随时间变化的图，如图 1 所示。

图 1 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 对诱导肥胖 DIO 小鼠中体重变化的结果。可以看出，本发明的药物组合物在 10 天内能够有效降低 DIO 小鼠的约 10% 以上体重，而对照组 1-3 均对小鼠的体重几乎没有明显的影响，由此可以认为本发明提供的治疗剂 A 和治疗剂 B 在组合使用时对于体重降低的治疗效果具备协同效应。

实施例 2

选取已经完成实施例 1 后的试验组和对照组 3 中的小鼠，对其进行解剖，并观察试验组和对照组 3 中的小鼠的各处脂肪的堆积情况，然后进行对比，解剖后各处脂肪堆积的拍摄图像示于图 2 中。

图 2 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 诱导 DIO 小鼠中脂肪减少的结果。可以看出，在对照组 3 的小鼠中有多处明显的脂肪堆积，例如脂肪肝、内脏脂肪和皮下脂肪等，而试验组的小鼠中的脂肪堆积明显减少，由此可以认为本发明提供的药物组合物具有明显降低体内脂肪含量的效果。

实施例 3

同样选取已经完成实施例 1 后的试验组和对照组 1、2、3 中的小鼠，对解剖的小鼠进行显微镜观察，并对比性腺脂肪垫的脂肪粒形态和尺寸，显微镜下的脂肪粒形态的图示于图 3 中。

图 3 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中性腺脂肪垫的结果。可以看出，相比于对照组 1、2、3 中的脂肪粒，试验组中的脂肪粒尺寸明显减小，也就是说治疗剂 A+B 有诱导脂肪减少的治疗效果。

实施例 4

同样选取已经完成实施例 1 后的试验组和对照组 1、2、3 中的小鼠，对解剖的小鼠进行显微镜观察，并对比肝脏细胞的形态和脂肪粒尺寸，显微镜下的肝脏细胞形态的图示于图 4 中。

图 4 示出了与对照组相比,在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中肝脏的结果。可以看出,相比于对照组 1、2、3 中的肝脏细胞,试验组中的肝脏细胞脂肪粒数量减少,且尺寸明显减小,炎症细胞减少,也就是说治疗剂 A+B 有诱导脂肪肝的脂肪与炎症减少的治疗效果。

实施例 5

同样选取已经完成实施例 1 后的试验组和对照组 1、2、3 中的小鼠,对解剖的小鼠进行显微镜观察,并对比心脏肌肉的形态,显微镜下的心肌形态的图示于图 5 中。

图 5 示出了与对照组相比,在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中心肌细胞形态的结果。可以看出,试验组和对照组 1、2、3 中的肌肉图像中的颜色和形态基本一致,也就是说,治疗剂 A+B 并没有导致心肌毒性。

实施例 6

同样选取已经完成实施例 1 后的试验组和对照组 1、2、3 中的小鼠,对解剖的小鼠进行显微镜观察,并对比骨骼肌肉的形态,显微镜下的骨骼肌形态的图示于图 6 中。

图 6 示出了与对照组相比,在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中骨骼肌细胞形态的结果。可以看出,试验组和对照组 1、2、3 中的肌肉图像中的颜色和形态基本一致,也就是说,治疗剂 A+B 并没有导致肌肉损失和肌肉毒性。

实施例 7

同样选取已经完成实施例 1 后的试验组和对照组 1、2、3 中的小鼠,对解剖的小鼠血清进行血生化测试,并对比肾脏毒性指标血清肌酸酐(CREA)和血尿素氮(BUN)。两项指标的对比示于图 7 中。

图 7 示出了与对照组相比,在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中血清肌酸酐(CREA)和血尿素氮(BUN)的结果。可以看出,试验组和对照组 1、2、3 中的血清肌酸酐(CREA)和血尿素氮(BUN)量基本一致,没有显著差异,也就是说,治疗剂 A+B 并没有导致肾脏毒性。

实施例 8

根据实施例 1 中的相同方法对糖尿病患者 DIO 小鼠进行体重变化测试,不同的是,每组均使用 12 只小鼠,并且治疗的时间提升至 4 周。每天记录每只小鼠的体重,并根据每只小鼠的体重绘制体重随时间变化的图,如图 8 所示。

图 8 示出了与对照组相比,在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治

疗剂 A+B 诱导糖尿病患者 DIO 小鼠中体重变化的结果。可以看出，本发明的药物组合物在 3 周内能够有效且稳定降低糖尿病患者 DIO 小鼠的约 20%以上体重，而对照组 1-3 均对小鼠的体重几乎没有很明显的影响，由此可以认为本发明提供的治疗剂 A 和治疗剂 B 在组合使用时对于糖尿病患者体重降低的治疗效果具备协同效应。

图 9 示出了各组 DIO 小鼠中与高脂血症相关的指标血清胆固醇总量的对比。

图 10 示出了各组 DIO 小鼠中与高脂血症相关的指标血清 LDL-胆固醇的对比。

图 11 示出了各组 DIO 小鼠中与脂肪肝相关的指标血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）的对比。

图 12 示出了各组 DIO 小鼠中与氮代谢功能相关的指标血清白蛋白/球蛋白比例的对比。

图 13 示出了各组 DIO 小鼠中与氮代谢功能相关的指标血清总蛋白的对比。

实施例 9-13

对已经完成实施例 8 的治疗的各组小鼠进行后续测试，实施例 9-10 检测了与肥胖和高脂血症相关的两项指标：总胆固醇和 LDL-胆固醇，实施例 11 检测了与脂肪肝疾病相关的指标丙氨酸转氨酶（ALT），且实施例 12-13 检测了与氮代谢功能相关的两项指标：白蛋白/球蛋白比例和总蛋白。各组的各项指标的对比分别示于图 9-13 中。

图 9-13 分别示出了各组小鼠中与代谢综合征例如肥胖和高脂血症、脂肪肝疾病以及氮代谢功能相关的各项指标的对比。可以看出，在 4 周的治疗剂 A+B 施用后，与空白对照组 3 相比，试验组小鼠中的各项指标均表现出明显降低，而在对照组 1 的治疗剂 A 或对照组 2 的治疗剂 B 的单独使用中均没有实现明显的治疗或恢复效果，由此可见，本发明提供的药物组合物在治疗或改善与肥胖和高脂血症、脂肪肝疾病以及氮代谢功能相关的疾病中具备明显的医学用途。

实施例 14

同样地，还对已经完成实施例 8 的治疗的各组小鼠进行葡萄糖耐受的测试，在试验组和对照组 1-3 中，对禁食过夜的小鼠进行腹膜内葡萄糖注射（2mg/g 体重），从而进行试验。在之后的每 15-30 分钟，用 Lifescan One Touch 血糖仪在各时间点处测试小鼠体内的葡萄糖含量（mM），并根据葡萄糖含量和时间绘制折线图，结果示于图 14 中。

图 14 示出了糖尿病患者 DIO 小鼠中葡萄糖耐受的结果。可以看出，与对照组 1-3 相比，试验组小鼠的体内葡萄糖含量没有大幅升高至很高的葡萄糖含量，并且后续也很快降低至一个较低的葡萄糖含量，因此可以看出，在经过 4 周本发明的药物组合物治疗后的小鼠在葡萄

糖耐受方面表现出优异的性能。

实施例 15

同样地，还对已经完成实施例 8 的治疗的各组小鼠进行胰岛素敏感性的测试，在试验组和对照组 1-3 中，通过用 27G 注射器针头在腹膜内给予 5 小时禁食大鼠 0.75U 胰岛素/kg 体重的胰岛素（Humulin）。在之后的每 15-30 分钟，用 Lifescan One Touch 血糖仪在各时间点处测试小鼠体内的葡萄糖含量（mM），并根据葡萄糖含量和时间绘制折线图，结果示于图 15 中。

图 15 示出了糖尿病患者 DIO 小鼠中胰岛素敏感性的结果。可以看出，与对照组 1-3 相比，试验组小鼠的体内葡萄糖含量始终保持在一个较低的葡萄糖含量且变化较大，因此可以看出，在经过 4 周本发明的药物组合物治疗后的小鼠在胰岛素敏感性方面表现出优异的性能。

实施例 16

使用不同的治疗剂组合：（1）空白对照；（2）30mg/kg A；（3）5mg/kg B；（4）30mg/kg A + 5mg/kg B；（5）3mg/kg A+5mg/kg B；（6）0.3mg/kg A+5mg/kg B；（7）30mg/kg A+0.5mg/kg B；（8）30mg/kg A+0.05mg/kg B 对 DIO 小鼠进行 10 天的治疗，在治疗结束后，测量每种治疗剂组合的组中的体重（%），结果如图 16 所示。

图 16 示出了在施用各种治疗剂组合后的 DIO 小鼠体重的对比。可以看出，在施用一般常用剂量的情况下不能达到预期的治疗效果，相比之下，在第（4）组中 30mg/kg A + 5mg/kg B 的治疗剂组合的情况下，可以在体重减少方面表现出优异的性能。

实施例 17

使用不同的治疗剂组合：（1）空白对照；（2）30mg/kg A；（3）5mg/kg B；（4）30mg/kg A + 5mg/kg B；（5）3mg/kg A+5mg/kg B；（6）0.3mg/kg A+5mg/kg B；（7）30mg/kg A+0.5mg/kg B；（8）30mg/kg A+0.05mg/kg B 对 DIO 小鼠进行 10 天的治疗，在治疗结束后，测量每种治疗剂组合的组中的空腹血糖含量（mM），结果如图 17 所示。

图 17 示出了在施用各种治疗剂组合后的 DIO 小鼠空腹血糖含量的对比。可以看出，在施用一般常用剂量的情况下不能达到预期的治疗效果，相比之下，在第（4）组中 30mg/kg A + 5mg/kg B 的治疗剂组合的情况下，可以在降低空腹血糖含量方面表现出优异的性能。

实施例 18

选取各方面身体状态相似的普通野生型 C57BL/6 小鼠，对于试验组，对每只小鼠每天有效施用 30mg/kg 的治疗剂 A 和 5mg/kg 的治疗剂 B；对于空白对照组，对每只小鼠每天仅

施用等量 PBS 溶剂，共持续 13 天。每天记录每只小鼠的体重，并根据每只小鼠的体重绘制体重随时间变化的图，如图 18 所示。

图 18 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 诱导普通野生型 C57BL/6 小鼠中体重变化的结果。可以看出，本发明的药物组合物在 13 天内能够有效降低普通野生型 C57BL/6 小鼠的约 10%以上体重，而对照组对小鼠的体重几乎没有明显的影响，由此可以认为本发明提供的治疗剂 A 和治疗剂 B 在组合使用时对于普通野生型 C57BL/6 小鼠的体重降低的治疗效果也具备协同效应。

实施例 19

选取已经完成实施例 18 后的试验组和对照组中的小鼠，对其进行解剖，并观察试验组和对照组中的小鼠的各处脂肪的堆积情况，然后进行对比，解剖后各处脂肪堆积的拍摄图像示于图 19 中。

图 19 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 诱导普通野生型 C57BL/6 小鼠中脂肪减少的结果。可以看出，在对照组的小鼠中有多处明显的脂肪堆积，例如内脏脂肪和性腺脂肪等，而试验组的小鼠中的脂肪堆积明显减少，由此可以认为本发明提供的药物组合物具有明显降低体内脂肪含量的效果。

实施例 20

选取二十四只各方面身体状态相似的 8 周大 Sprague Dawley 雌性大鼠，并将其分为两组，每组的大鼠数量均为十二只，每只都每天喂高脂肪高糖饲料(HFHSD, D11092103; Research Diet Inc) 和每天皮下注射 60mg/kg 的脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone; DHEA; Sigma Aldrich)以便模拟多囊卵巢综合征 (PCOS) 的发生 (Zhang et al., Reproduction 2016)。对于试验组，对每只大鼠每天有效施用 30mg/kg 的治疗剂 A 和 5mg/kg 的治疗剂 B；对于对照组，对每只大鼠每天有效施用等量的 PBS 溶剂为空白对照，共持续三周。每天记录每只大鼠的体重，并根据每只大鼠的体重绘制体重随时间变化的图，如图 20 所示。

图 20 示出了与对照组相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中药物治疗剂 A+B 诱导多囊卵巢综合征大鼠中体重变化的结果。可以看出，本发明的药物组合物在 3 周内能够有效且稳定避免多囊卵巢综合征大鼠的约 10%以上体重增加，由此可以认为本发明提供的治疗剂 A 和治疗剂 B 在组合使用时对于多囊卵巢综合征患者肥胖发生的预防效果具备协同效应。

图 21 示出了各组 PCOS 多囊卵巢综合征大鼠中的空腹血糖量的对比。

图 22 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中与脂肪肝相关的指标血清天冬氨酸转氨酶 (AST) 与总胆固醇的对比。

图 23 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中与肝脏氮代谢功能相关的指标血清总蛋白的对比。

图 24 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中与肾脏功能相关的指标血清肌酸酐(creatinine)的对比。

图 25 示出了各组多囊卵巢综合征大鼠中与心脏病相关的指标血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶 (CK)、心肌型肌酸激酶同工酶 MB (CKMB)、 α -羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 的对比。

实施例 21-25

对已经完成实施例 20 的治疗的各组大鼠进行后续测试，实施例 21 检测了与糖尿病相关的指标空腹血糖，实施例 22 检测了与脂肪肝疾病相关的指标血清天冬氨酸转氨酶 (AST) 与总胆固醇，实施例 23 检测了与肝脏氮代谢功能相关的指标血清总蛋白，实施例 24 检测了与肾脏功能相关的指标血清肌酸酐(creatinine)，且实施例 25 检测了与心脏病相关的指标血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶 (CK)、心肌型肌酸激酶同工酶 MB (CKMB)、 α -羟丁酸脱氢酶 (HBDH)。各组的各项指标的对比分别示于图 21-25 中。

图 21-25 分别示出了各组大鼠中与多囊卵巢综合征相关例如糖尿病、肥胖、高脂血症、脂肪肝疾病、心脏病相关的各项指标的对比。可以看出，在 3 周的治疗剂 A+B 施用后，与空白对照组相比，试验组大鼠中的各项指标均表现出明显降低，由此可见，本发明提供的药物组合物在预防或改善多囊卵巢综合征以及相关的糖尿病、肥胖、高脂血症、脂肪肝疾病及心脏病相关的疾病中具备明显的医学用途。

实施例 26

同样地，还对已经完成实施例 20 的治疗的各组大鼠进行胰岛素敏感性的测试，在试验组和对照组中，通过用 27G 注射器针头在腹膜内给予 5 小时禁食大鼠 0.75U 胰岛素/kg 体重的胰岛素 (Humulin)。在之后的每 15-30 分钟，用 Lifescan One Touch 血糖仪在各时间点处测试小鼠体内的葡萄糖含量 (mM)，并根据葡萄糖含量和时间绘制折线图，结果示于图 26 中。

图 26 示出了多囊卵巢综合征大鼠中胰岛素敏感性的结果。可以看出，与对照组相比，试验组大鼠的体内葡萄糖含量始终保持在一个较低的葡萄糖含量且变化较大，因此可以看出，在经过 3 周本发明的药物组合物治疗后的大鼠在胰岛素敏感性方面表现出优异的性能。

实施例 27

同样地，还对实施例 20 的各组大鼠进行阴道细胞学分析，连续 11 天评价发情周期各个阶段，包括 D 间情期, P 发情前期, E 发情期, M 动情后期, 并根据发情周期阶段和时间绘制折线图，结果示于图 27 中。

图 27 示出了多囊卵巢综合征大鼠中发情周期的结果。可以看出，与正常对照组 (Control) 相比，多囊卵巢综合征大鼠 (DHEA+HFHSD) 的发情周期异常，12/12 大鼠均出现非周期的现象。试验组大鼠 (DHEA+HFHSD + A+B) 的发情周期则较为正常，4/12 大鼠的发情周期完全恢复正常，因此可以看出，在经过 3 周本发明的药物组合物治疗后的多囊卵巢综合征大鼠有部分能完全恢复正常的发情周期。

实施例 28

同样地，还对实施例 20 的各组大鼠进行血清激素 ELISA 分析，包括雄激素(T)、雌激素(E2)和促卵泡激素(FSH)，结果示于图 28 中。

图 28 示出了多囊卵巢综合征大鼠中血清激素 ELISA 的结果。可以看出，与多囊卵巢综合征大鼠对照组 (Control) 相比，试验组大鼠 (A+B) 的雄激素(T)和雌激素(E2)都没显著变化，但是 4/12 大鼠的促卵泡激素(FSH)有显著增加。因此可以看出，在经过 3 周本发明的药物组合物治疗后的多囊卵巢综合征大鼠有部分能恢复正常的发情周期，是因为促卵泡激素(FSH)回升，而不是通过雄激素(T)和雌激素(E2)的调控。

实施例 29

同样地，还对实施例 20 的各组大鼠进行骨骼肌蛋白 Western blot 分析，包括 phospho-Akt (S473)、Akt、phospho-p38、肌肉蛋白重链(Myosin Heavy Chain, MHC)、GAPDH，结果示于图 29 中。

图 29 示出了多囊卵巢综合征大鼠中骨骼肌蛋白 Western blot 分析的结果。可以看出，与多囊卵巢综合征大鼠对照组 (PCOS) 相比，试验组大鼠 (PCOS+A+B) 的 phospho-Akt (S473)、Akt、肌肉蛋白重链(Myosin Heavy Chain, MHC) 都有显著增加，phospho-p38 则显著下降。因此可以看出，在经过 3 周本发明的药物组合物治疗后的多囊卵巢综合征大鼠能恢复正常的骨骼肌胰岛素敏感性和蛋白合成代谢，缓解肌肉炎症、胰岛素抵抗、肌肉衰减综合征和代谢综合征。

实施例 30

同样地，还对实施例 20 的各组大鼠进行心脏切片分析，包括室壁厚度和 Masson

trichrome 三色染色的纤维化分析, 结果示于图 30 和图 31 中。

图 30 示出了多囊卵巢综合征大鼠中左心室壁厚度分析的结果。可以看出, 与多囊卵巢综合征大鼠对照组 (Control) 相比, 试验组大鼠 (A+B) 的左心室壁厚度有显著降低 ($P<0.001$)。因此可以看出, 在经过 3 周本发明的药物组合物治疗后的多囊卵巢综合征大鼠能显著改善心室肥厚、心脏衰竭等心血管疾病。

图 31 示出了多囊卵巢综合征大鼠中心肌纤维化分析的结果。可以看出, 与多囊卵巢综合征大鼠对照组 (Control) 相比, 试验组大鼠 (A+B) 的心肌纤维化面积有显著降低 ($P<0.05$)。因此可以看出, 在经过 3 周本发明的药物组合物治疗后的多囊卵巢综合征大鼠能显著改善心肌梗塞导致的心肌纤维化、心室肥厚、心脏衰竭等心血管疾病。

实施例 32

同样地, 还对实施例 20 的各组大鼠进行血常规分析, 结果示于图 32 中。

图 32 示出了多囊卵巢综合征大鼠中血常规分析的结果。可以看出, 与多囊卵巢综合征大鼠对照组 (Control) 相比, 试验组大鼠 (A+B) 的各个血常规指标都没有显著变化 ($P>0.05$)。因此可以看出, 在经过 3 周本发明的药物组合物治疗后的多囊卵巢综合征大鼠没有出现显著的毒性反应。

实施例 33

选取二十六只各方面身体状态相似的杰克逊实验室的 6 周大 ob/ob 肥胖 (Jackson Lab B6.Cg-Lepob/J, Stock No: 000632) 雄性小鼠, 每只都每天喂高脂肪高糖饲料 (HFSD, D11092103; Research Diet Inc), 共持续 45 天以便模拟脂肪肝 (NASH) 的发生 (Kristiansen et al., 2016; doi: 10.4254/wjh.v8.i16.673)。45 天后继续喂高脂肪高糖饲料, 并将其分为两组, 每组的小鼠数量均为 13 只, 对于试验组, 对每只小鼠每天有效施用 30mg/kg 的治疗剂 A 和 5mg/kg 的治疗剂 B; 对于对照组, 对每只小鼠每天仅施用等量的 PBS 溶剂为空白对照, 共持续 37 天。每天记录每只小鼠的体重, 并根据每只小鼠的体重绘制体重随时间变化的图, 如图 33 所示。

图 33 示出了药物治疗剂 A+B 对 NASH 小鼠中体重变化的结果。可以看出, 相对于 NASH 对照组, 本发明的药物组合物在 5 天内能够有效降低 NASH 小鼠的约 3% 以上体重 ($P<0.001$), 在 37 天内能够有效降低 NASH 小鼠的约 20% 体重 ($P=3.8e-10$)。而 1-3 均对小鼠的体重几乎没有明显的影响, 由此可以认为本发明提供的药物治疗剂 A+B 能有效遏制体重增加。

实施例 34

同样地，还对已经完成实施例 33 的治疗的各组小鼠进行三天食量的测试，结果示于图 34 中。

图 34 示出了 NASH 小鼠食量测试的结果。可以看出，与 NASH 对照组相比，试验组小鼠的食量不但没降低，反而略微高一些 ($P=0.109$)。因此可以看出，在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的 NASH 小鼠的食欲没有显著变化。

实施例 35

同样地，还对已经完成实施例 33 的治疗的各组小鼠进行解剖，并检测肝脏重量，结果示于图 35 中。

图 35 示出了 NASH 小鼠肝脏重量测试的结果。可以看出，与 NASH 对照组相比，试验组小鼠的肝脏重量显著降低 ($P<0.001$)，肝脏体积也明显降低。因此可以看出，在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的 NASH 小鼠能逆转肝脏肿大。

实施例 36

同样地，还对已经完成实施例 33 的治疗的各组小鼠进行解剖、组织固定切片、hematoxylin-eosin 和 Picro-Sirius red (Sigma-Aldrich) 染色并进行显微镜观察与专家打分，肝脏分析切片结果示于图 36 中，心脏分析切片结果示于图 37 中。

图 36 示出了 NASH 小鼠肝脏切片分析的结果。可以看出，与 NASH 对照组相比，试验组小鼠的脂肪肝分级和脂肪肝活动评都显著降低 ($P<0.01$)，也就是说治疗剂 A+B 有诱导脂肪肝的脂肪与炎症减少的治疗效果。同时可以看出，与 NASH 对照组相比，试验组小鼠的肝脏纤维化面积 (%) 和纤维化分期也都显著减少 ($P<0.01$)，也就是说治疗剂 A+B 有诱导脂肪肝的纤维化减少的治疗效果。在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的小鼠即使继续食用大量的高脂肪高糖饲料也能逆转 NASH 脂肪肝与肝脏纤维化。

图 37 示出了 NASH 小鼠心脏切片分析的结果。可以看出，与 NASH 对照组相比，试验组小鼠的心脏纤维组织面积显著减少 ($P<0.01$)，也就是说治疗剂 A+B 有诱导心脏纤维化减少的治疗效果。在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的小鼠即使继续食用大量的高脂肪高糖饲料也能逆转心脏纤维化、心脏衰竭等心血管疾病。

实施例 38

同样地，对已经完成实施例 33 的治疗的各组小鼠进行血生化测试，实施例 38 检测了与肝脏损伤相关的指标：丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST)，实施例 39 检测了

与高脂血症相关的指标：甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (CHOL)、HDL-胆固醇 (HDL-C) 和 LDL-胆固醇 (LDL-C)，实施例 40 检测了与各器官损伤相关的指标：白蛋白/球蛋白 (Albumin/Globulin) 比例、尿素(Urea)、肌酸酐(Creatinine)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶 (CK)、心肌型肌酸激酶同工酶 MB (CKMB)和 α -羟丁酸脱氢酶 (HBDH)。各组的各项指标的对比分别示于图 38-40 中。

图 38 示出了各组小鼠中与肝脏损伤相关的两项指标的对比。与 NASH 对照组相比，试验组小鼠的丙氨酸转氨酶 (ALT, $P<0.001$) 和天冬氨酸转氨酶 (AST, $P=0.02$) 都显著降低。在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的小鼠即使继续食用大量的高脂肪高糖饲料也能逆转肝脏损伤。

图 39 示出了各组小鼠中与高脂血症相关的指标的对比。与 NASH 对照组相比，试验组小鼠的甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (CHOL, $P<0.01$)、HDL-胆固醇 (HDL-C) 和 LDL-胆固醇 (LDL-C, $P=0.016$) 都降低。在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的小鼠即使继续食用大量的高脂肪高糖饲料也能逆转高脂血症。

图 40 示出了各组小鼠中与各器官损伤相关的指标的对比。与 NASH 对照组相比，试验组小鼠的白蛋白/球蛋白 (Albumin/Globulin) 比例、尿素(Urea)、肌酸酐(Creatinine)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶 (CK)、心肌型肌酸激酶同工酶 MB (CKMB)、 α -羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 都无显著变化 ($P>0.05$)。在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的小鼠各个器官都没有出现任何毒性反应。

实施例 41

同样地，对实施例 33 的各组小鼠进行空腹血糖测试，每隔 3-7 天用 Lifescan One Touch 血糖仪测试禁食过夜的小鼠体内的葡萄糖含量 (mM)，并根据葡萄糖含量和时间绘制折线图，结果示于图 41 中。

图 41 示出了各组小鼠中空腹血糖的结果。可以看出，与 NASH 对照组相比，A+B 试验组小鼠的体内葡萄糖含量不但没有大幅升高，反而在 14 天内显著的降低至一个较低的葡萄糖含量 ($P<0.001$)。因此可以看出，在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的小鼠在血糖控制方面表现出显著的改善，防止了 2 型糖尿病发生。

实施例 42

同样地，还对实施例 33 的各组小鼠进行葡萄糖耐受的测试，在试验组和对照组中，对禁食过夜的小鼠进行腹膜内等量的葡萄糖注射 (2mg/g 体重)，从而进行试验。在之后的每

15-30 分钟，用 Lifescan One Touch 血糖仪在各时间点处测试小鼠体内的葡萄糖含量 (mM)，并根据葡萄糖含量和时间绘制折线图，结果示于图 42 中。

图 42 示出了 NASH 小鼠中葡萄糖耐受的结果。可以看出，与 NASH 对照组相比，A+B 试验组小鼠的体内葡萄糖含量没有大幅升高至很高的葡萄糖含量，并且后续也很快降低至一个较低的葡萄糖含量 ($P < 0.001$)。因此可以看出，在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的 NASH 小鼠在葡萄糖耐受方面恢复了正常。

实施例 43

同样地，对实施例 33 的各组小鼠进行胰岛素敏感性的测试，在试验组和对照组中，通过用 27G 注射器针头在腹膜内给予 6 小时禁食大鼠同等量的胰岛素 (Humulin, 0.75U/kg 体重)。在之后的每 15-30 分钟，用 Lifescan One Touch 血糖仪在各时间点处测试小鼠体内的葡萄糖含量 (mM)，并根据葡萄糖含量和时间绘制折线图，结果示于图 43 中。

图 43 示出了 NASH 小鼠中胰岛素敏感性的结果。可以看出，与对照组相比，试验组小鼠的体内葡萄糖含量始终保持在一个较低的葡萄糖含量且 60 分钟后变化较大 ($P < 0.01$)。因此可以看出，在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的 NASH 小鼠在胰岛素敏感性方面恢复了正常，逆转了胰岛素抵抗。

实施例 44

同样地，对实施例 33 的各组小鼠进行 6 小时禁食后注射胰岛素 (Humulin, 0.75U/kg 体重)，15 分钟后进行骨骼肌与肝脏样本取材和蛋白 Western blot 分析，包括 phospho-Irs1(S307)、phospho-Akt (S473)、Akt、phospho-p38、GAPDH，结果示于图 44 中。

图 44 示出了 NASH 小鼠中骨骼肌蛋白 Western blot 分析的结果。可以看出，与 NASH 小鼠对照组 (Control) 相比，试验组小鼠 (A+B) 的骨骼肌 phospho-Irs1 (S307)、phospho-Akt (S473)、Akt 都有显著增加，phospho-p38 则显著下降。也可以看出，与 NASH 小鼠对照组 (Control) 相比，试验组小鼠 (A+B) 的肝脏 phospho-Akt (S473) 与 phospho-Irs1 (S307) 都有显著增加。因此可以看出，在经过 40 天本发明的药物组合物治疗后的 NASH 小鼠能恢复正常的骨骼肌与肝脏胰岛素敏感性，缓解肌肉炎症、全身胰岛素抵抗和代谢综合征。

实施例 45

选取六只各方面身体状态相似的杰克逊实验室的 6 周大 ob/ob 肥胖 (Jackson Lab B6.Cg-Lepob/J, Stock No: 000632) 雄性小鼠，每只都每天喂高脂肪高糖饲料 (HFSD, D11092103; Research Diet Inc)，共持续 45 天以便模拟脂肪肝 (NASH) 的发生 (Kristiansen et al., 2016; doi:

10.4254/wjh.v8.i16.673)。45 天后继续喂高脂肪高糖饲料，并将其分为两组，每组的小鼠数量均为 3 只，对于试验组，对每只小鼠每天有效施用 30mg/kg 的治疗剂 A 和 5mg/kg 的治疗剂 B；对于对照组，对每只小鼠每天仅施用等量的 PBS 溶剂为空白对照，共持续 7 天。实验结束后，进行骨骼肌与肝脏样本取材、RNAseq 转录组学测序分析和 GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) 分析，并取出最显著的基因标签与标记物，如图 45 所示。

图 45 示出了 NASH 小鼠中转录组学测序分析的结果。可以看出，相对于 NASH 对照组 (C)，本发明的药物组合物 (F) 在 7 天内能够有效上调 NASH 小鼠骨骼肌与肝脏的 VEGF 信号通路 ($P<0.001$, $FDR<0.001$)，骨骼肌的 Axon Guidance (神经轴突引导, $P<0.001$, $FDR<0.001$) 和 Ephrin 信号通路 ($P<0.001$, $FDR=0.0068$)，和肝脏 IGF (类胰岛素) 信号通路 ($P=0.0039$, $FDR=0.07$)。由此可以认为本发明提供的药物治疗剂 A+B 能有效促进血管生成、神经肌肉组织、胰岛素敏感性，犹如效仿运动 (Hoier & Hellsten 2014 doi:10.1111/micc.12117; Stark et al. 2015 doi:10.1083/jcb.201502036; Lavin et al. 2020 doi:10.3389/fphys.2020.00653; Sarvas et al. 2015 doi:10.14814/phy2.12277)。

实施例 46

利用体外人类原代骨骼肌细胞，将其分为四组，每组六个时间点，对于试验组施用 100mg/L 的治疗剂 A 和 2mg/L 的治疗剂 B；对于对照组 1 施用 100mg/L 的治疗剂 A；对于对照组 2 施用 2mg/L 的治疗剂 B；而对于对照组 3 施用等量的 DMSO 溶剂为空白对照，共持续 24 小时，之后对每个时间点的样本进行蛋白 Western blot 分析，如图 46 所示。

图 46 示出了体外人类原代骨骼肌细胞蛋白 Western blot 分析的结果。

图 46A 示出了在短期施药后 (60 分钟内)，与对照组 1-3 相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中，药物治疗剂 A+B 能快速和显著地上调 phospho-p38、phospho-AMPK、phospho-ACC 和 PGC1a。相对于对照组 3，对照组 1 和对照组 2 单用治疗剂 A 或单用治疗剂 B 虽然也能上调 phospho-p38、phospho-AMPK、phospho-ACC 和 PGC1a，但效果都比较弱或比较慢，且时间不统一。由此可见，在短期施药后，本发明提供的药物治疗剂 A+B 比起单用治疗剂 A 或单用治疗剂 B 能更有效促进 p38 和 AMPK 信号通路及下游靶标，从而促进脂肪水解和脂肪酸氧化等分解代谢。在长期施药后 (3-24 小时)，与对照组 1-3 相比，在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中，药物治疗剂 A+B 能显著地下调 phospho-p38、phospho-AMPK、phospho-ACC 和 PGC1a。相对于对照组 3，对照组 1 和对照组 2 单用治疗剂 A 或单用治疗剂 B 虽然也能在 24 小时内下调 phospho-p38、phospho-

ACC 和 PGC1a, 但效果都比较弱或比较慢, 且时间不统一。由此可见, 在长期施药后, 本发明提供的药物治疗剂 A+B 比起单用治疗剂 A 或单用治疗剂 B 能更有效抑制 p38 和 AMPK 信号通路及下游靶标, 从而促进合成代谢。

图 46B 示出了短期施药后 (60 分钟内), 本发明提供的药物治疗剂 A+B 通过脂肪酸氧化(FAO)、脂肪酸代谢物(acyl-metabolites)、腺苷三磷酸(ATP), 联合调控 p38 和 AMPK 信号通路的机制模型。由此可见, 药物治疗剂 A+B 能在短期施药后使得 p38 和 AMPK 信号通路同时骤增, 从而促进脂肪水解和脂肪酸氧化等分解代谢(catabolism)。

图 46C 示出了长期施药后 (3-24 小时), 本发明提供的药物治疗剂 A+B 通过炎症因子(Inf cytokines)、脂肪酸氧化(FAO)、线粒体活性氧(mtROS)、糖酵解(glycolysis), 联合调控 p38 和 AMPK 信号通路的机制模型。由此可见, 药物治疗剂 A+B 能在长期施药后使得 p38 和 AMPK 信号通路同时骤降, 从而促进合成代谢(anabolism)和肌肉修复。

因此, 每天施用药物治疗剂 A+B 可特异地使得 p38 和 AMPK 信号通路及相关代谢变化周而复始, 形成兴奋效应循环, 犹如效仿运动。

实施例 47

利用体外人类原代骨骼肌细胞, 将其分为六组, 对于对照组 1 施用 7 天等量的 DMSO 溶剂为空白对照, 对于对照组 2 施用 7 天等量的牛血清白蛋白 (BSA) 为脂肪溶剂对照, 对于对照组 3 施用 7 天棕榈酸 (Pal) 和 TNFa 为高脂肪和炎症诱导胰岛素抵抗对照, 对于对照组 4 施用 7 天棕榈酸 (Pal) 和 TNFa 并在第 4 天施用 100mg/L 的治疗剂 A, 对于对照组 5 施用 7 天棕榈酸 (Pal) 和 TNFa 并在第 4 天施用 2mg/L 的治疗剂 B, 对于试验组施用 7 天棕榈酸 (Pal) 和 TNFa 并在第 4 天施用 100mg/L 的治疗剂 A 和 2mg/L 的治疗剂 B; 之后对每组样本进行蛋白 Western blot 分析, 如图 47 所示。

图 47 示出了体外人类原代骨骼肌细胞被诱导胰岛素抵抗且施药后 7 天的蛋白 Western blot 分析的结果。在 7 天试验后, 与对照组 3 相比, 在使用根据本发明实施方式的药物组合物的试验组中, 药物治疗剂 A+B 能更显著地上调胰岛素敏感性指标 phospho-Akt、phospho-S6 和肌球蛋白重链 (MHC) 且下调细胞衰老指标 H3K9me3, 恢复到对照组 1-2 的水平。相对于对照组 3, 对照组 4 和对照组 5 单用治疗剂 A 或单用治疗剂 B 虽然也能上调胰岛素敏感性指标 phospho-Akt、phospho-S6 和肌球蛋白重链, 但效果都比较弱。相对于对照组 3, 对照组 4 单用治疗剂 A 能下调细胞衰老指标 H3K9me3, 恢复到对照组 1 的水平, 但对照组 5 单用治疗剂 B 却不能。由此可见, 本发明提供的药物治疗剂 A+B 比起单用治疗剂 A 或单用治疗剂

B 能在胰岛素抵抗情况下更有效促进胰岛素敏感性和逆转细胞衰老。

实施例 48

同样地，还对实施例 20 的各组大鼠进行骨骼肌 RNAseq 转录组学测序分析和 GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) 分析，并取出最显著的基因标签与标记物，如图 48 所示。

图 48 示出了由高脂肪高糖饲料诱导的 PCOS 多囊卵巢综合征大鼠中骨骼肌 RNAseq 转录组学测序分析的结果。可以看出，与 PCOS 大鼠对照组 (M2) 相比，A+B 试验组大鼠(M1) 的 IRS1 和 IRS2 胰岛素受体通路靶标 ($P<0.0001$, $FDR=4.9e-5$)、Rapamycin-sensitive 雷帕霉素敏感的 PI3K-Akt-mTOR 通路靶标 ($P<0.0001$, $FDR=2.6e-5$)、Mitochondria 线粒体基因都有显著增加。也可以看出，与多囊卵巢综合征大鼠对照组 (M2) 相比，A+B 试验组大鼠(M1) 的炎症相关的 Interferon 干扰素靶标 ($P<0.0001$, $FDR<0.0001$)、纤维化相关的 Collagen 胶原蛋白通路靶标 ($P<0.0001$, $FDR=3.5e-5$) 和间充质细胞分裂靶标 ($P<0.0001$, $FDR<0.0001$) 都有显著下降。因此可以看出，本发明的药物组合物治疗后的多囊卵巢综合征大鼠能恢复正常的胰岛素(insulin/IGF-IRS-PI3K-mTOR)敏感性和线粒体代谢，缓解 inflammaging 炎症衰老和纤维化，从而逆转胰岛素抵抗、肌肉衰减综合征和代谢综合征。

实施例 49

同样地，对实施例 33 的各组小鼠的血清样本进行空腹胰岛素(insulin)的酶联免疫吸附试验 (ELISA, Abcam)，并计算胰岛素抵抗指数 HOMA-IR，如图 49 所示。

图 49 示出了 NASH 小鼠中血清样本的胰岛素酶联免疫吸附试验结果与胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 结果。可以看出，相对于 NASH 对照组，本发明的药物组合物 A+B 能够有效降低血清空腹胰岛素($P<0.05$)与胰岛素抵抗指数 ($P<0.05$)。由此可以认为本发明提供的药物治疗剂 A+B 能有效的促进 NASH 患者的胰岛素敏感性和缓解胰岛素抵抗与高胰岛素血症，犹如效仿运动 (van der Windt et al. 2018, doi: 10.3727/105221617X15124844266408)。

实施例 50

同样地，对实施例 33 的各组小鼠的血清样本进行脂联素(adiponectin)的酶联免疫吸附试验 (ELISA, Abcam)，如图 50 所示。

图 50 示出了 NASH 小鼠中血清样本的脂联素酶联免疫吸附试验结果。可以看出，相对于 NASH 对照组，本发明的药物组合物 A+B 能够有效上调血清脂联素($P<0.001$)。由此可以认为本发明提供的药物治疗剂 A+B 能通过脂联素有效促进糖脂代谢和抑制炎症，犹如效仿运动 (Simpson & Singh 2008, doi: 10.1038/oby.2007.53)。

实施例 51

根据实施例 8 中的相同方法对小鼠进行分组和施药，不同的是 1 小时后对各组小鼠的血清样本进行液相质谱(LC-MS, Waters XBridge C18 柱子与 Xevo G2-XS)分析，并取出最显著的小分子标记物，如图 51 所示。

图 51 示出了对照组 1 和对照组 3 小鼠中血清样本的液相质谱分析相对比结果。可以看出，相对于对照组 3（空白对照），药物 A（对照组 1）在血清里能够有效形成多种水杨酸衍生物 (salicylate derivatives)，多数的保留时间介于 5-5.5 分钟之间，跟乙酰水杨酸类似 (<https://mona.fiehnlab.ucdavis.edu/spectra/display/EQ357853>)。由此可以认为任何一种水杨酸衍生物都能效仿 A 药物在肥胖机体内的药效。

综合以上的实施例，可以容易地看出，相比于本发明的药物组合物中的单独成分的使用，根据本发明的药物组合物在血糖控制方面表现出非常好的协同功效，特别是在空腹血浆葡萄糖和餐后血浆葡萄糖减少方面，并且同时可以有效治疗或预防肥胖、脂肪肝、2 型糖尿病和胰岛素抵抗所导致的代谢综合征疾病。

以上详细描述了本发明的优选实施方式，但是，本发明并不限于上述实施方式中的具体细节，在本发明的技术构思范围内，可以对本发明的技术方案进行多种简单变型，这些简单变型均属于本发明的保护范围。

另外需要说明的是，在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征，在不矛盾的情况下，可以通过任何合适的方式进行组合，为了避免不必要的重复，本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

此外，本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合，只要其不违背本发明的思想，其同样应当视为本发明所公开的内容。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物，其包含治疗剂 A 或其药学上可接受的盐；治疗剂 B 或其药学上可接受的盐；以及至少一种药学上可接受的赋形剂，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中，在所述药物组合物中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 包含在单个剂型中。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中，在所述药物组合物中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 以单独的剂型存在。
4. 根据权利要求 1-3 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐，布洛芬，吲哚美辛，氟比布洛芬、苯氧基布洛芬，萘普生，萘丁美酮，吡罗昔康，保泰松，双氯灭痛，芬洛芬，酮基布洛芬，酮咯酸，四氯芬那酸，舒林酸和托美丁中的至少一种。
5. 根据权利要求 1-4 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪、乙莫克舍、氨基肉碱或肉碱的膦酰基氧衍生物。
6. 根据权利要求 1-5 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。
7. 根据权利要求 1-6 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 A 选自阿司匹林 (acetyl salicylic acid)。
8. 根据权利要求 1-7 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 的重量比为 1: 1 至 10: 1，优选 6: 1。
9. 治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的受试者中治疗 2 型糖尿病，葡萄糖耐量降低，空腹血糖受损，高血糖，餐后高血糖，1 型糖尿病，超重，肥胖，非酒精性脂肪肝，非酒精性脂肪肝炎和代谢综合征；或改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖，餐后血浆葡萄糖和/或糖化血红蛋白 HbA1c；或减缓、延迟或逆转从葡萄糖耐量降低，空腹血糖受损，胰岛素抵抗和/或代谢综合征到 2 型糖尿病的进展；或治疗糖尿病并发症如白内障，以及微血管和大血管疾病如肾病，视网膜病，神经病，组织缺血，动脉硬化，心肌梗塞，中风和外周动脉闭塞性疾病；或减轻体重或促进减轻体重；或治疗胰腺 β 细胞变性和/或胰腺 β 细胞功能下降，和/或恢复胰腺 β 细胞功能，和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能；或治疗导致肝脏脂肪异常积聚的疾病或病症；或维持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗；或治疗动脉粥样硬化和动脉粥样硬化并发症；或治疗青光眼和青光眼并发症；或治疗血

脂异常/高脂血症和血脂异常/高脂血症并发症的药物中的用途（或方法），或治疗生殖相关代谢疾病，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。

10. 根据权利要求 9 所述的用途（或方法），其中，所述受试者是诊断有选自超重、肥胖、内脏肥胖和腹部肥胖中的一种或多种病症的个体。

11. 根据权利要求 9 或 10 所述的用途（或方法），其中，所述受试者是诊断有一种或多种以下病症的个体：

- (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL，特别是大于 125mg/dL；
- (b) 餐后血浆葡萄糖浓度等于或大于 140mg/dL；和
- (c) HbA1c 值等于或大于 6.5%，特别是等于或大于 8.0%。

12. 根据权利要求 6 所述的用途（或方法），其中，所述受试者是存在一种或多种以下病症的个体：

- (a) 肥胖、内脏肥胖和/或腹部肥胖；
- (b) 甘油三酯血液浓度 $\geq 150\text{mg/dL}$ ；
- (c) 女性受试者的 HDL-胆固醇血液水平 $< 40\text{mg/dL}$ ，男性受试者的 HDL-胆固醇血液水平 $< 50\text{mg/dL}$ ；
- (d) 收缩压 $\geq 130\text{mmHg}$ ，舒张压 $\geq 85\text{mmHg}$ ；
- (e) 空腹血糖水平 $\geq 110\text{mg/dL}$ ；和
- (f) LDL-胆固醇血液水平 $\geq 130\text{mg/dL}$ 。

13. 根据权利要求 9-11 所述的用途（或方法），其中，所述受试者是禁用二甲双胍单独治疗和/或对治疗剂量的二甲双胍不耐受的个体。

14. 根据权利要求 9-12 所述的用途（或方法），其中，所述受试者是用一种或多种选自以下组成的组中的抗糖尿病药物治疗后仍血糖控制不足的个体：

- (a) 双胍类；
- (b) 磺酰脲类；
- (c) 氯茴苯酸类；
- (d) 噻唑烷二酮类；
- (e) α -葡萄糖苷酶抑制剂；
- (f) 胰岛素和胰岛素类似物；
- (g) 二肽基肽酶 IV 抑制剂；

- (h) SGLT2 抑制剂;
- (i) PPAR α 调制剂;
- (j) 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽激动剂;
- (k) β -3 激动剂;
- (l) GLP1 和 GLP1 类似物;
- (m) PPAR γ 调节剂; 和
- (n) HMG-CoA 还原酶抑制剂。

15. 根据权利要求 9-13 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 选自水杨酸盐, 所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。

16. 根据权利要求 9-14 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 选自阿司匹林。

17. 根据权利要求 9-15 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 的重量比为 1: 1 至 10: 1, 优选 6: 1。

18. 根据权利要求 9-16 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 同时给药。

19. 根据权利要求 17 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 包含在单个剂型中。

20. 根据权利要求 9-16 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 分别给药。

21. 根据权利要求 20 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 在所述治疗剂 B 之前给药。

22. 根据权利要求 20 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 在所述治疗剂 B 之后给药。

23. 根据权利要求 9-22 所述的用途 (或方法), 其中, 所述治疗剂 A 和治疗剂 B 通过口服或注射给药。

经修改的权利要求

国际局收到日：2021年2月8日（08.02.2021）

1. 一种药物组合物，其包含治疗剂 A 或其药学上可接受的盐；治疗剂 B 或其药学上可接受的盐；以及至少一种药学上可接受的赋形剂，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中，在所述药物组合物中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 包含在单个剂型中。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中，在所述药物组合物中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 以单独的剂型存在。
4. 根据权利要求 1-3 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐，布洛芬，吲哚美辛，氟比布洛芬、苯氧基布洛芬，萘普生，萘丁美酮，吡罗昔康，保泰松，双氯灭痛，芬洛芬，酮基布洛芬，酮咯酸，四氯芬那酸，舒林酸和托美丁中的至少一种。
5. 根据权利要求 1-4 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪、乙莫克舍、氨基肉碱或肉碱的膦酰基氧衍生物。
6. 根据权利要求 1-5 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 A 选自水杨酸盐，所述治疗剂 B 选自曲美他嗪。
7. 根据权利要求 1-6 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 A 选自阿司匹林(acetyl salicylic acid)。
8. 根据权利要求 1-7 所述的药物组合物，其中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 的重量比为 1: 1 至 10: 1，优选 6: 1。
9. 治疗剂 A 和治疗剂 B 在制备用于在有需要的受试者中治疗超重，肥胖，非酒精性脂肪肝，非酒精性脂肪肝炎和代谢综合征；或治疗导致肝脏脂肪异常积聚的疾病或病症；或治疗动脉粥样硬化和动脉粥样硬化并发症；或治疗青光眼和青光眼并发症；或治疗血脂异常/高脂血症和血脂异常/高脂血症并发症的药物中的用途，其中，所述治疗剂 A 是非甾体抗炎药，所述治疗剂 B 是脂肪酸氧化抑制剂。
10. 根据权利要求 9 所述的用途，其中，所述受试者是诊断有选自超重、肥胖、内脏肥胖和腹部肥胖中的一种或多种病症的个体。
11. 根据权利要求 9 或 10 所述的用途，其中，所述治疗剂 A 选自阿司匹林。
12. 根据权利要求 9-11 的任一项所述的用途，其中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 的重量比为 1: 1 至 10: 1，优选 6: 1。

13. 根据权利要求 9-12 的任一项所述的用途，其中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 同时给药。
14. 根据权利要求 13 所述的用途，其中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 包含在单个剂型中。
15. 根据权利要求 9-12 的任一项所述的用途，其中，所述治疗剂 A 和所述治疗剂 B 分别给药。
16. 根据权利要求 15 所述的用途，其中，所述治疗剂 A 在所述治疗剂 B 之前给药。
17. 根据权利要求 15 所述的用途，其中，所述治疗剂 A 在所述治疗剂 B 之后给药。
18. 根据权利要求 9-17 的任一项所述的用途，其中，所述治疗剂 A 和治疗剂 B 通过口服或注射给药。

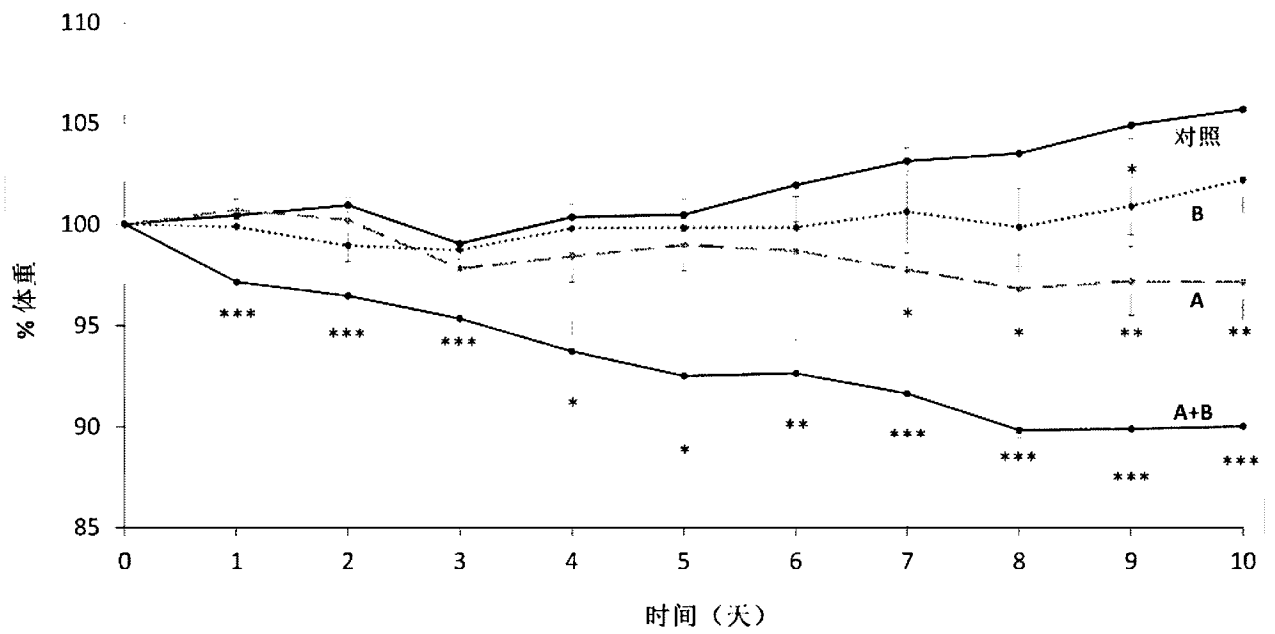


图 1

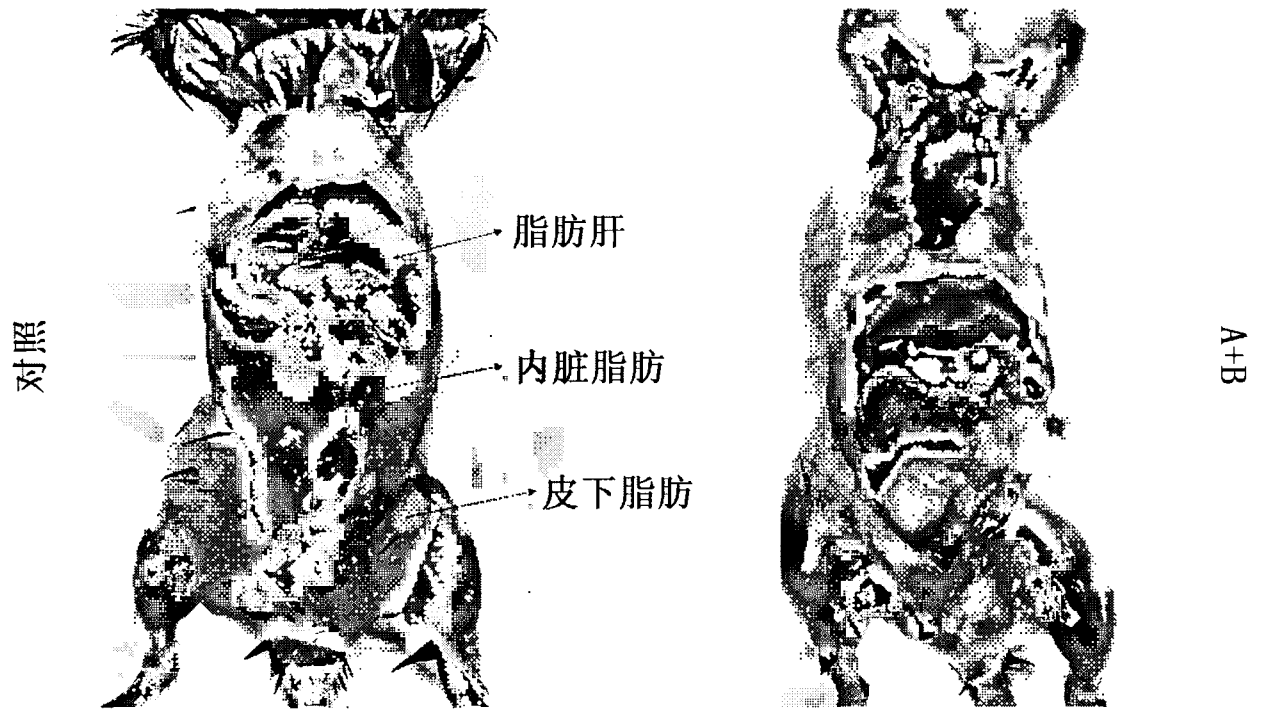


图 2

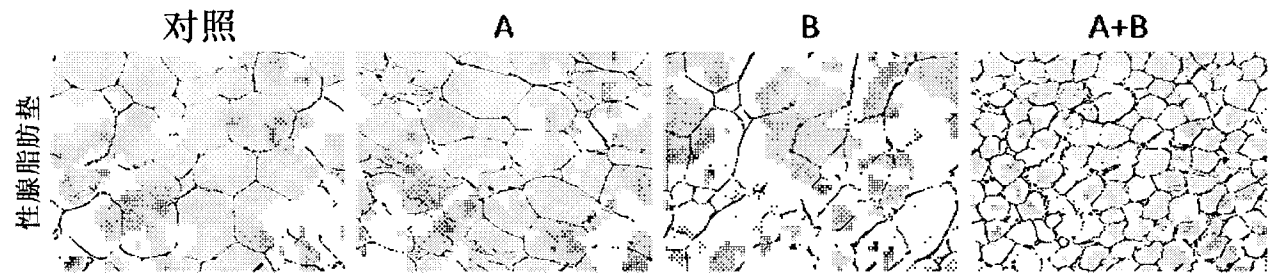


图 3

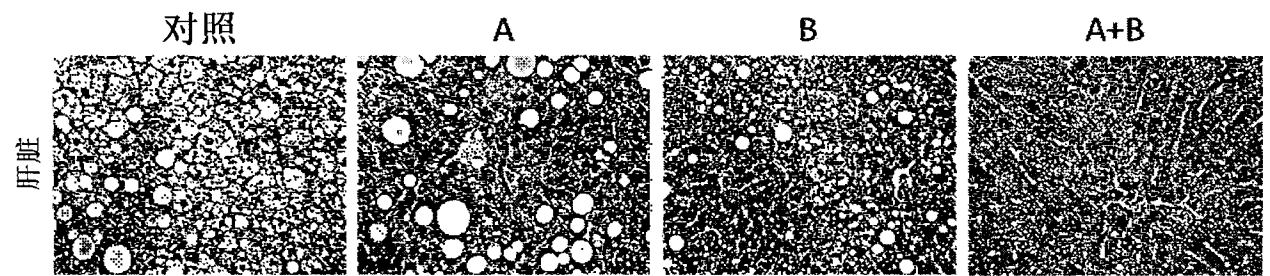
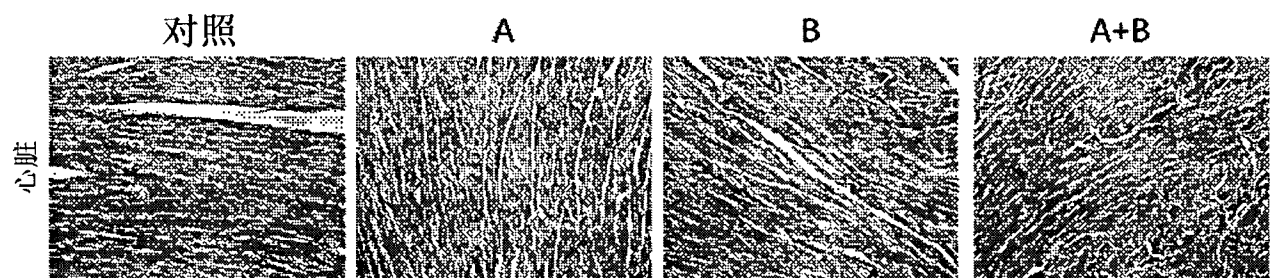


图 4



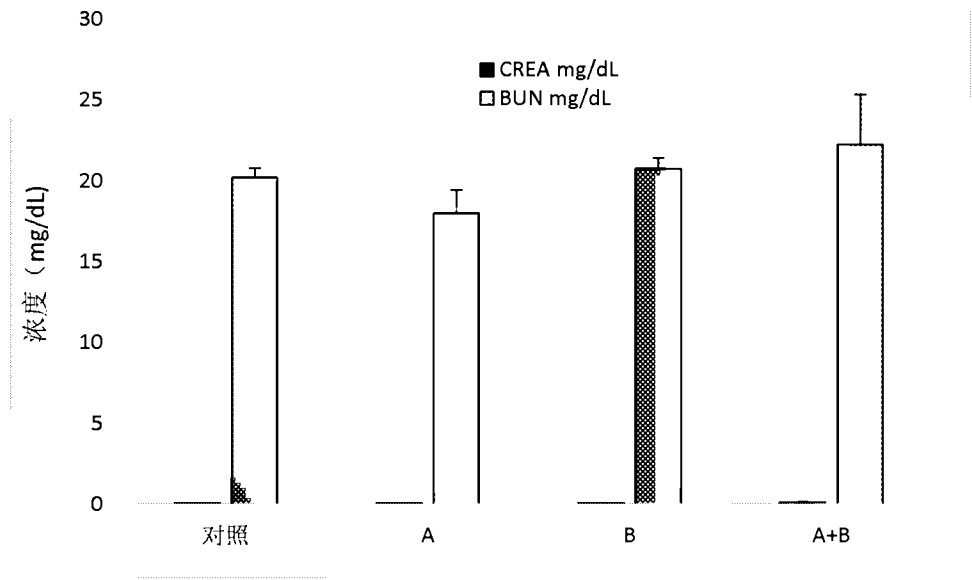


图 7

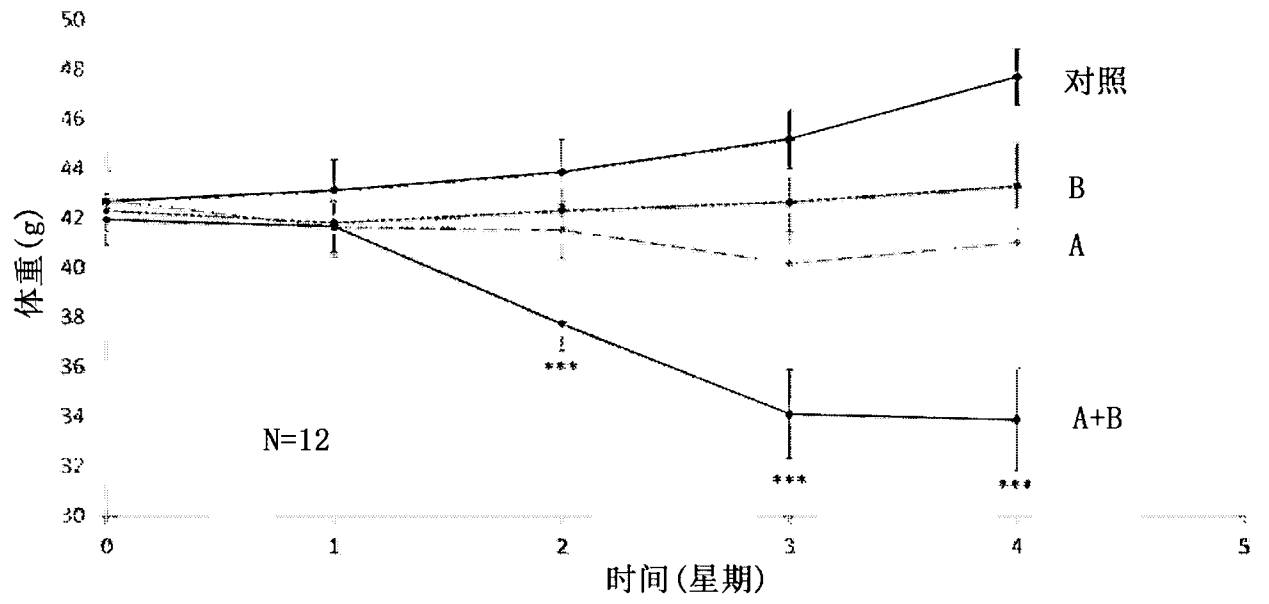


图 8

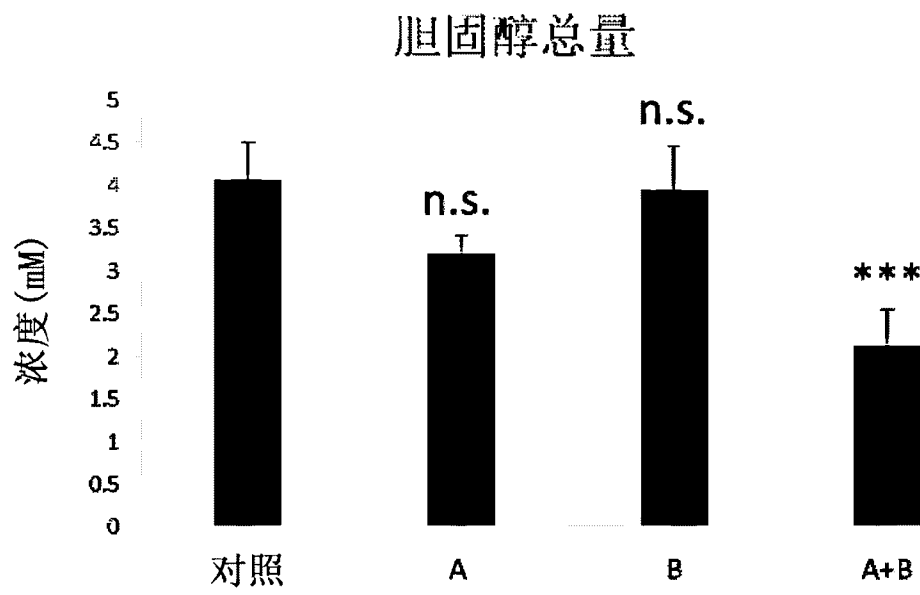


图 9

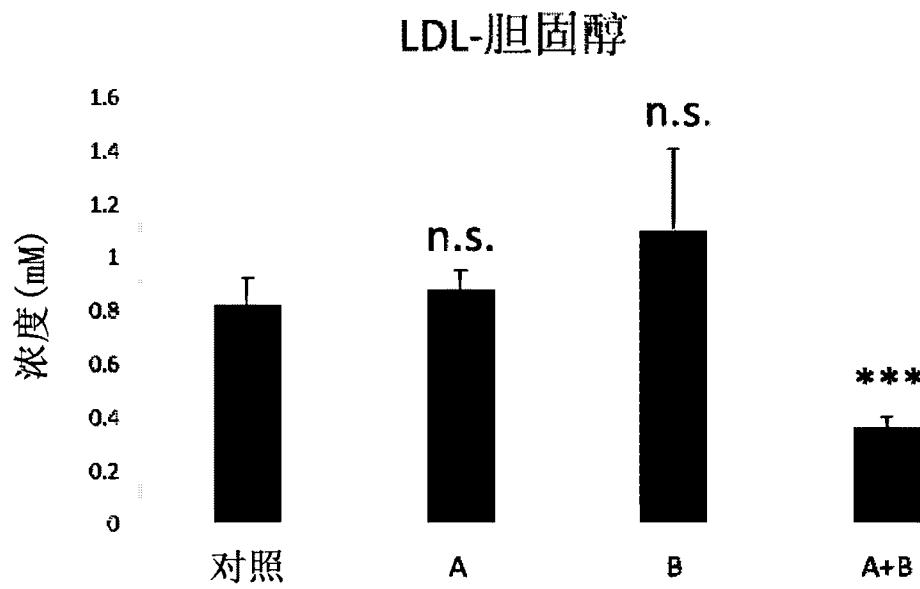


图 10

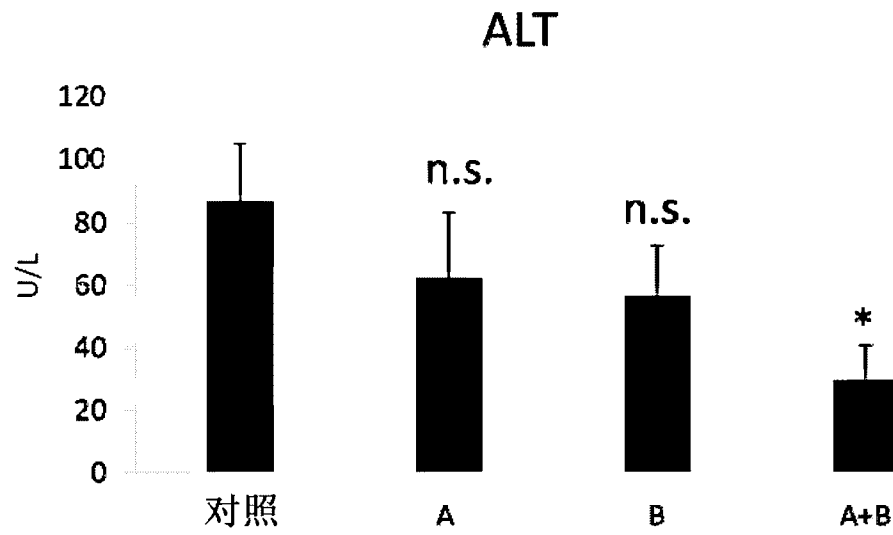


图 11

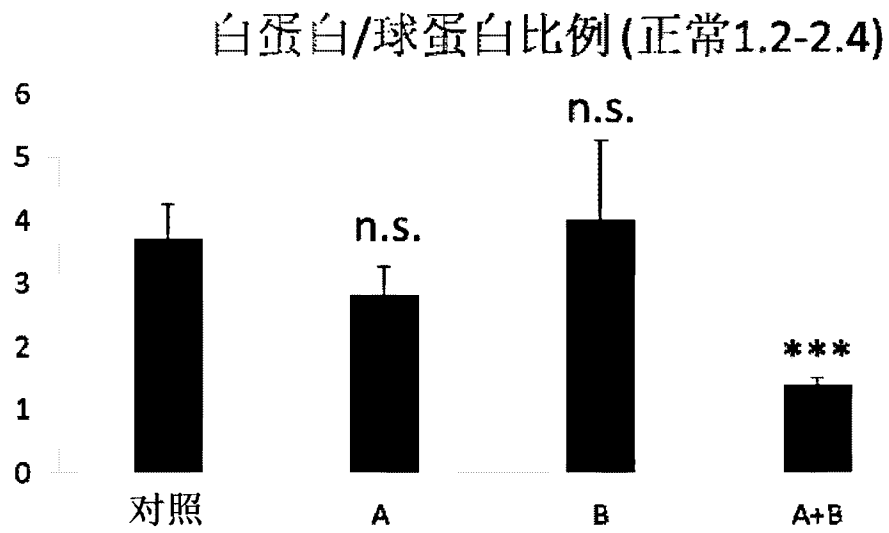
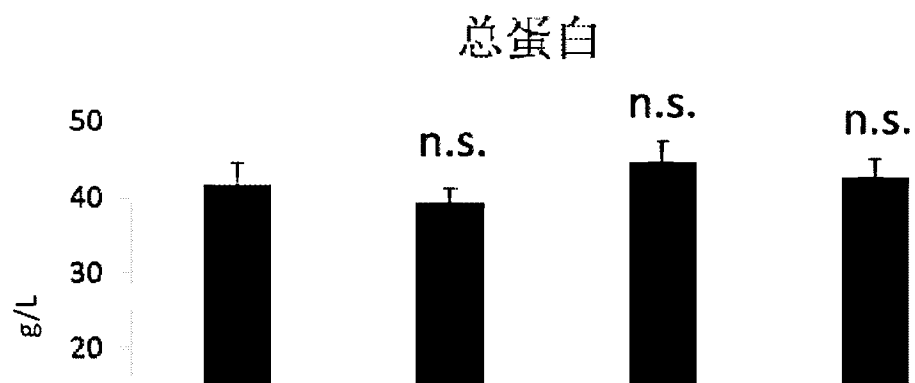


图 12



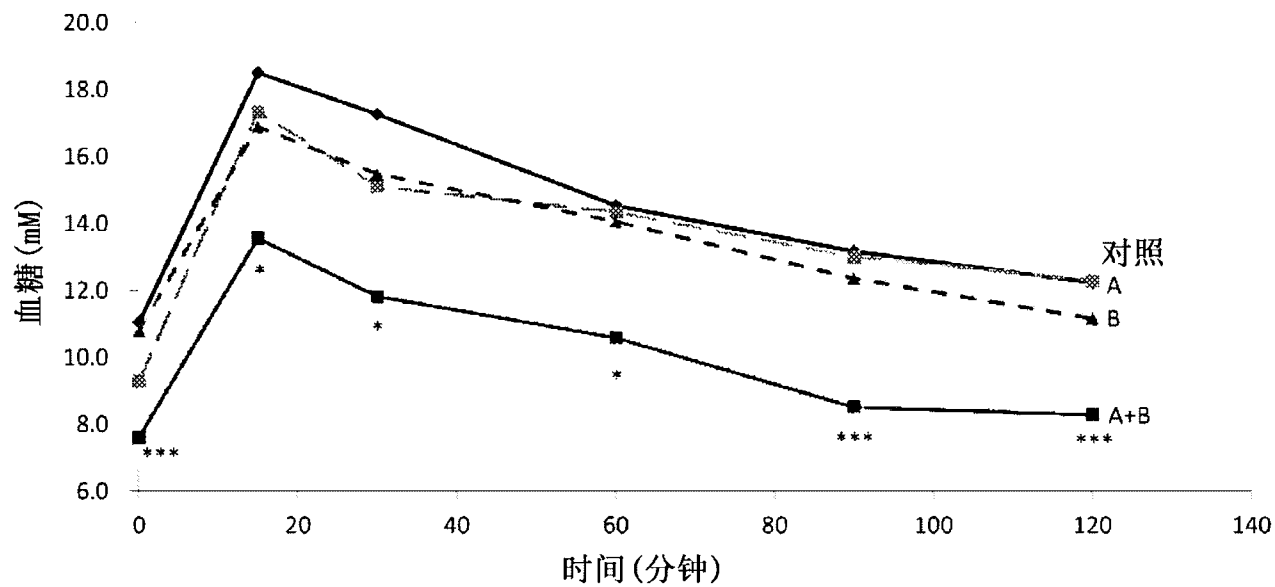
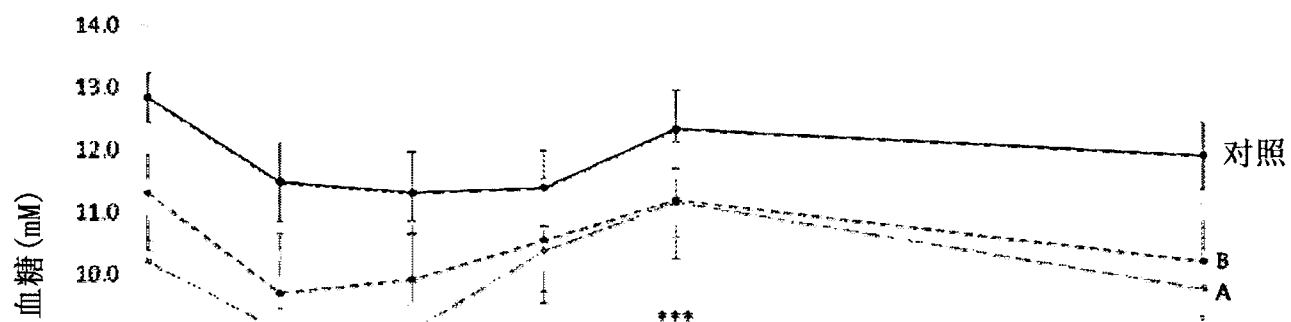


图 14



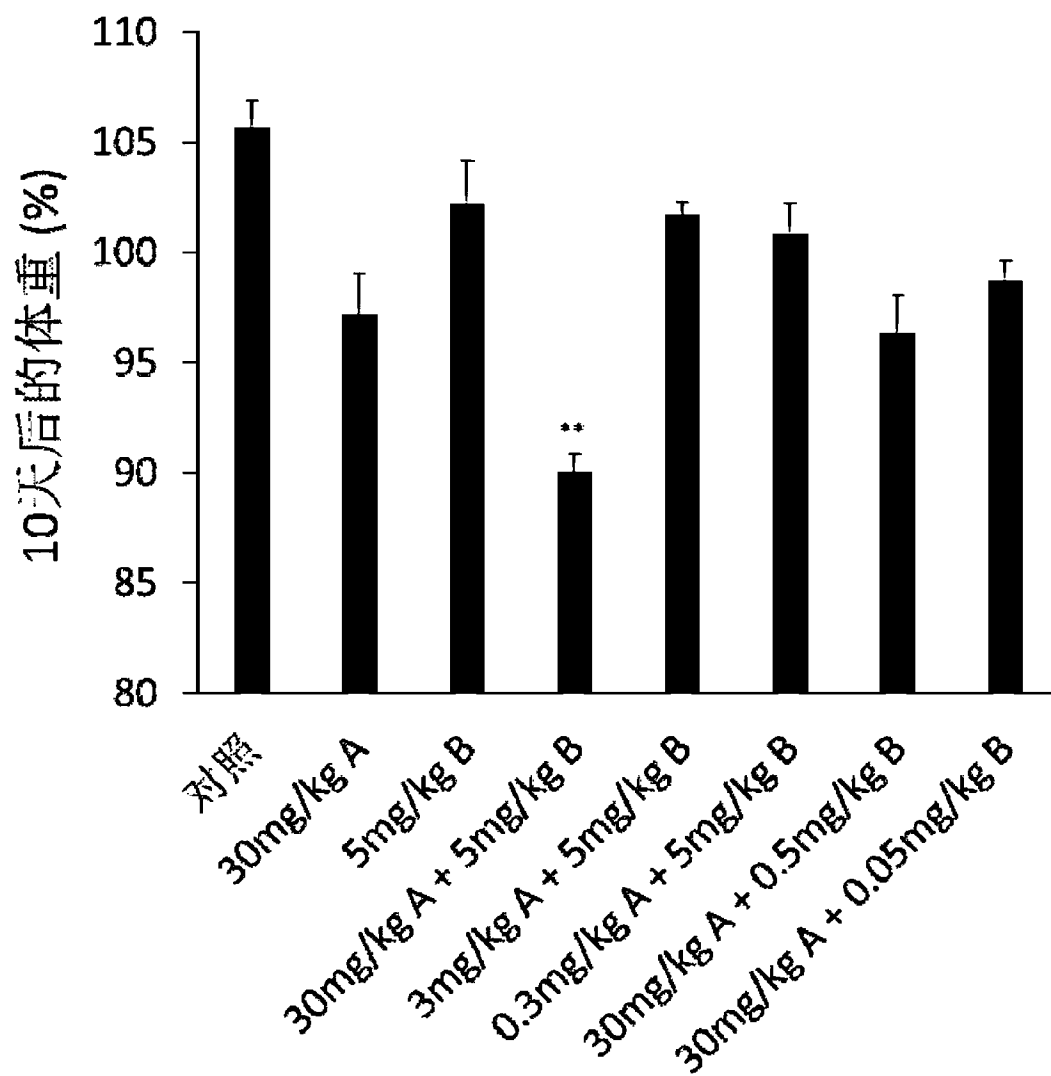


图 16

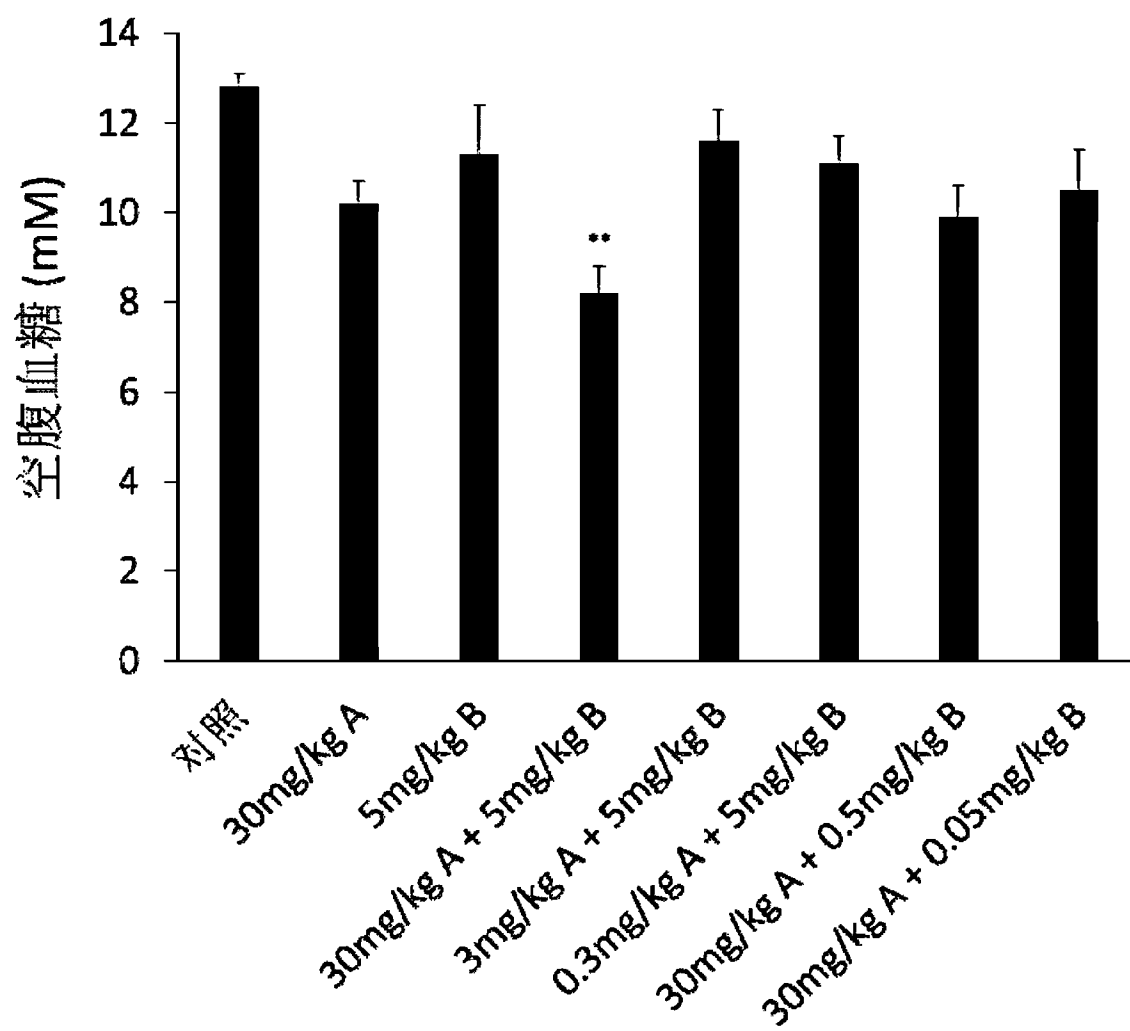


图 17

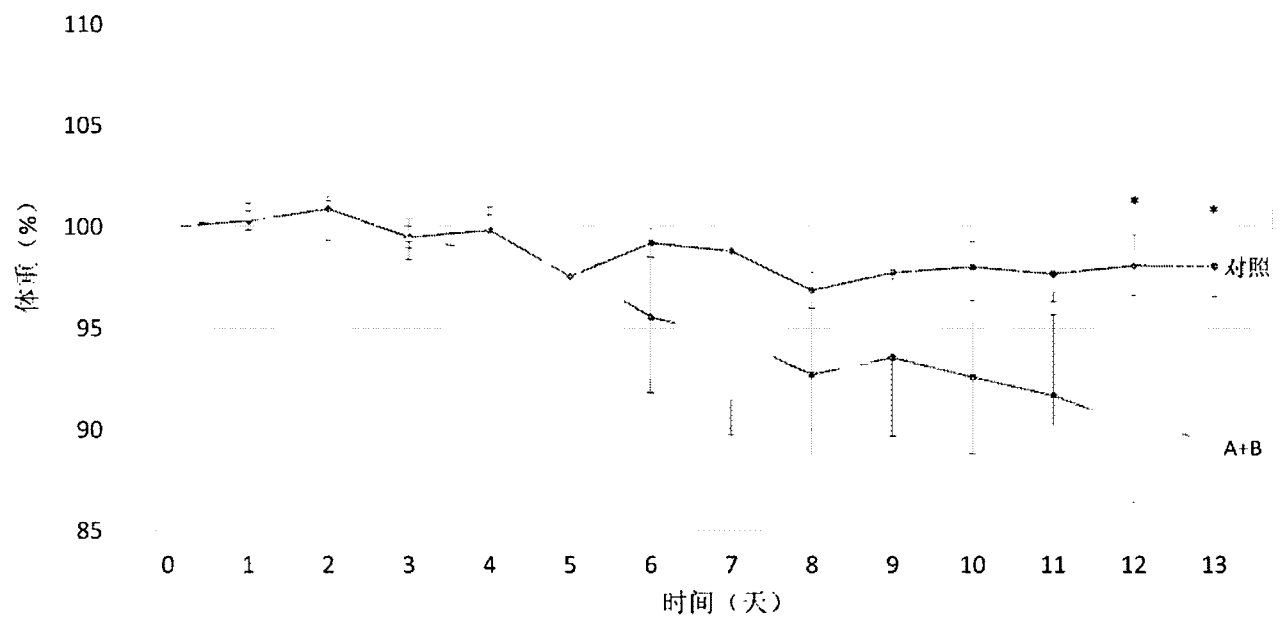


图 18

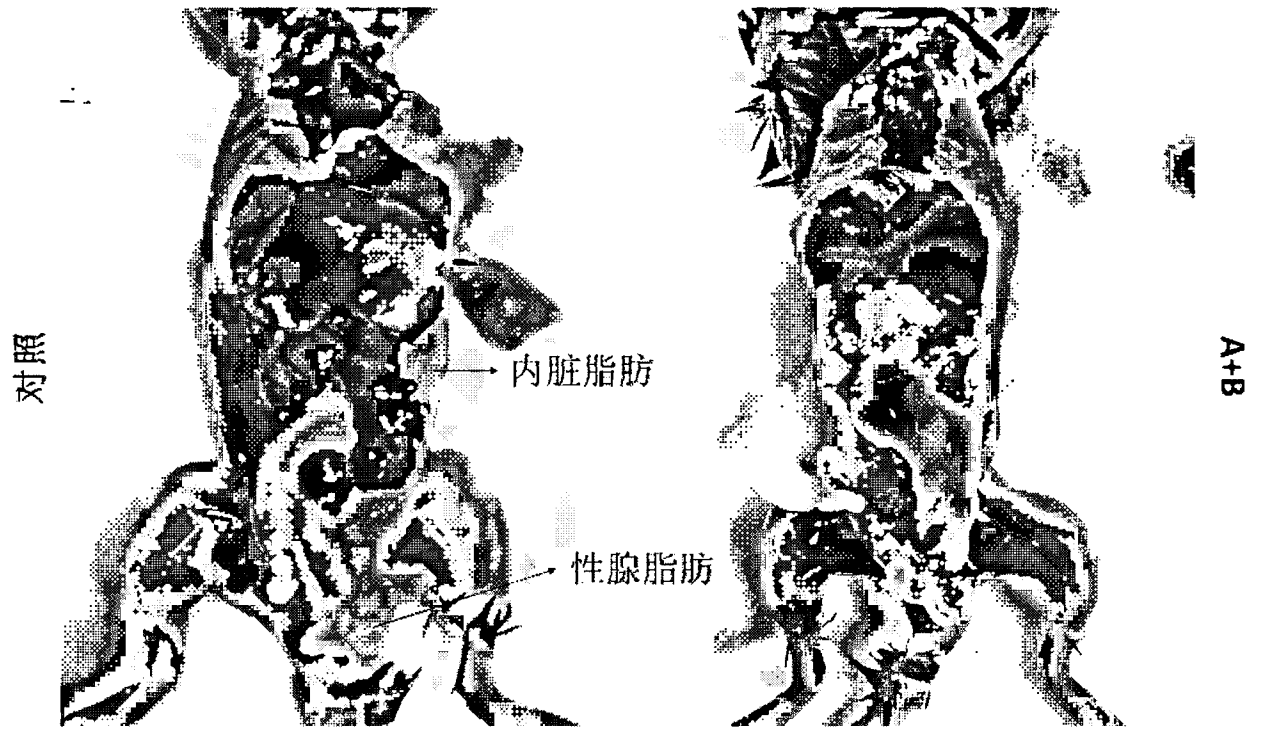


图 19

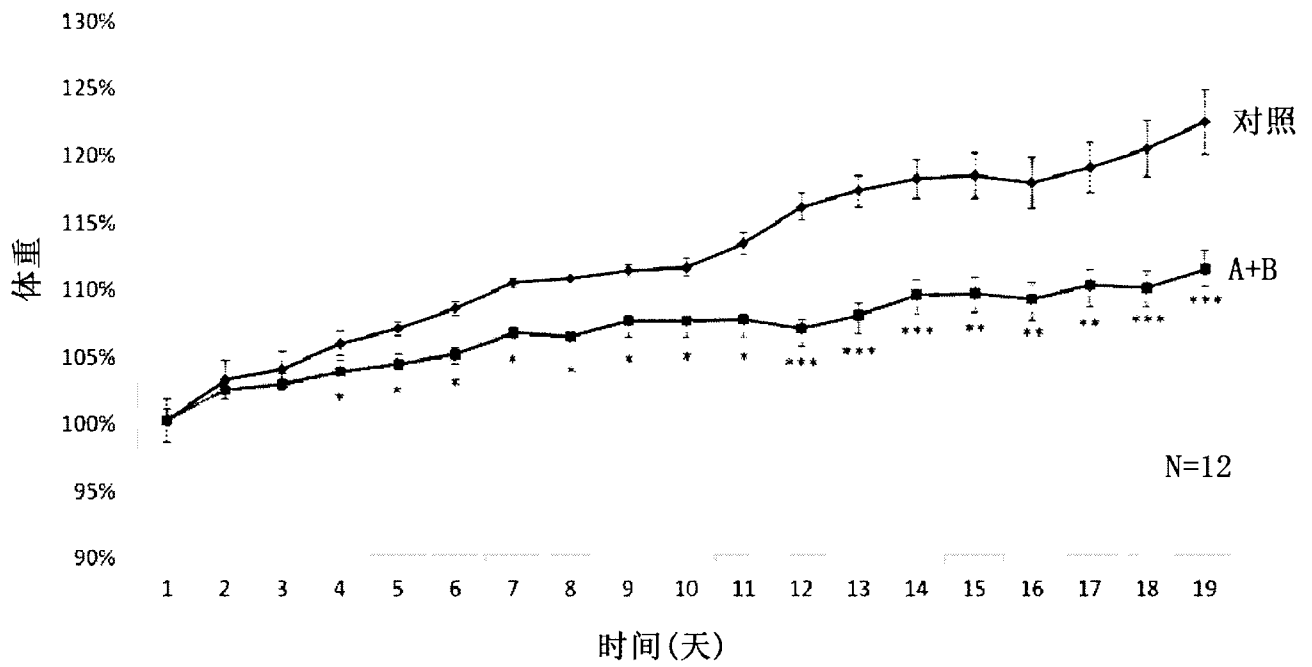


图 20

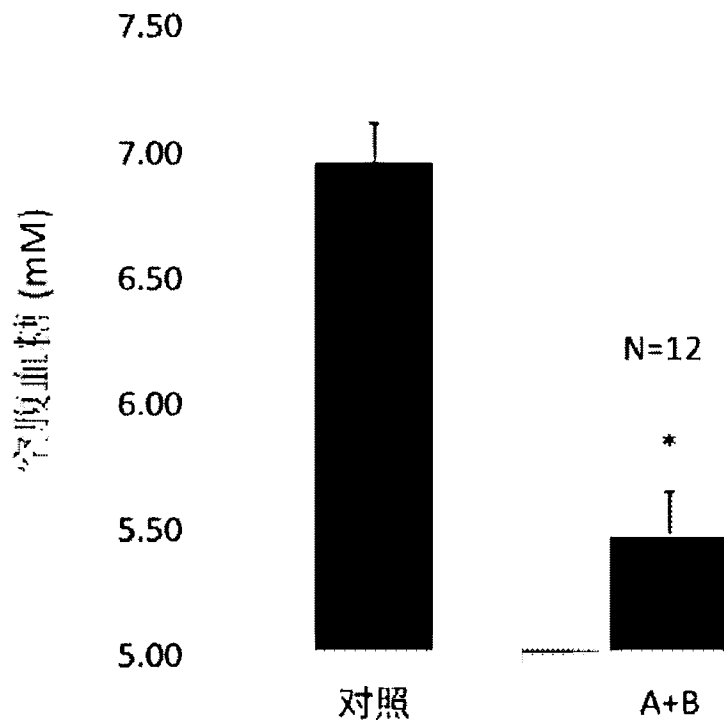


图 21

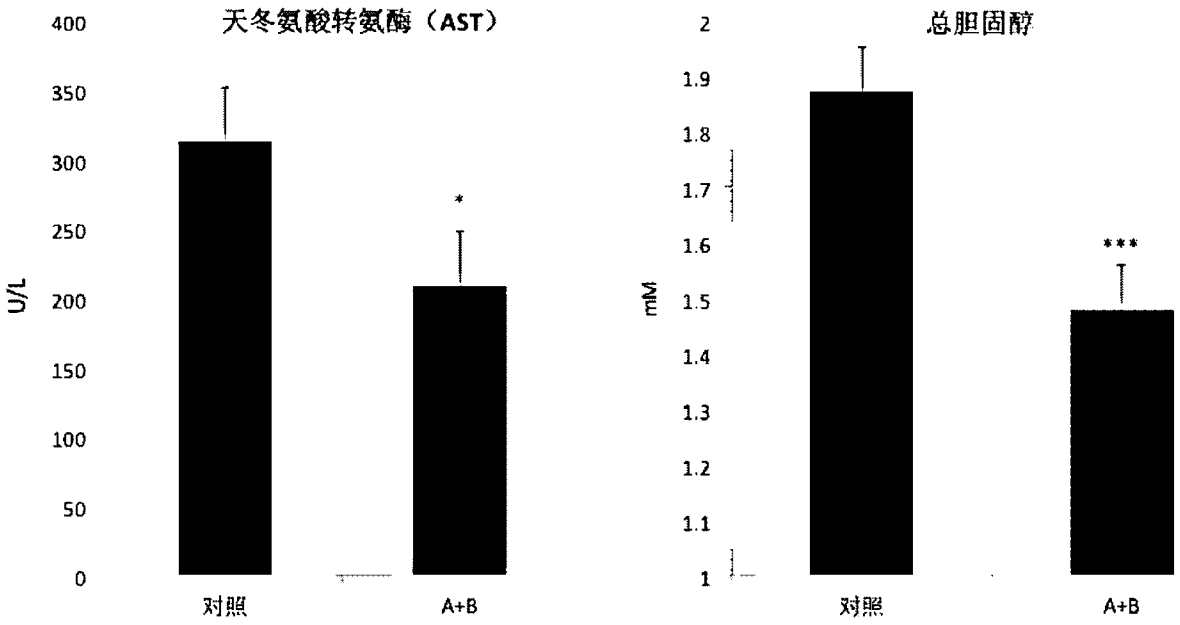


图 22

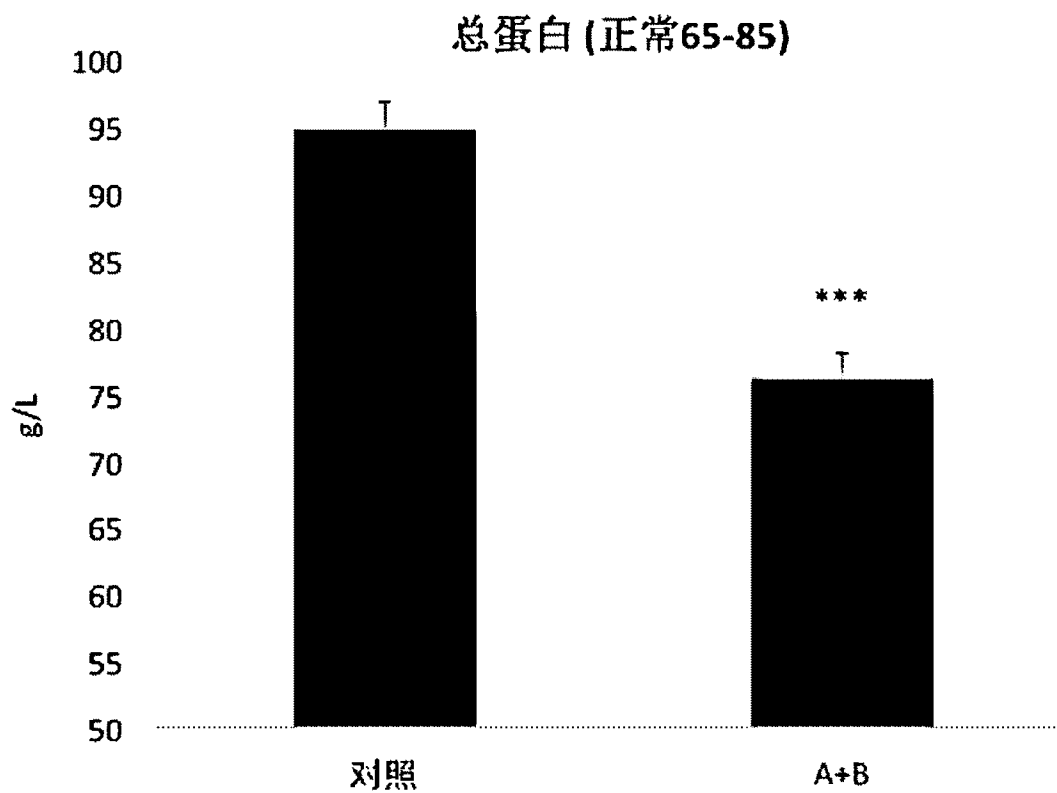


图 23

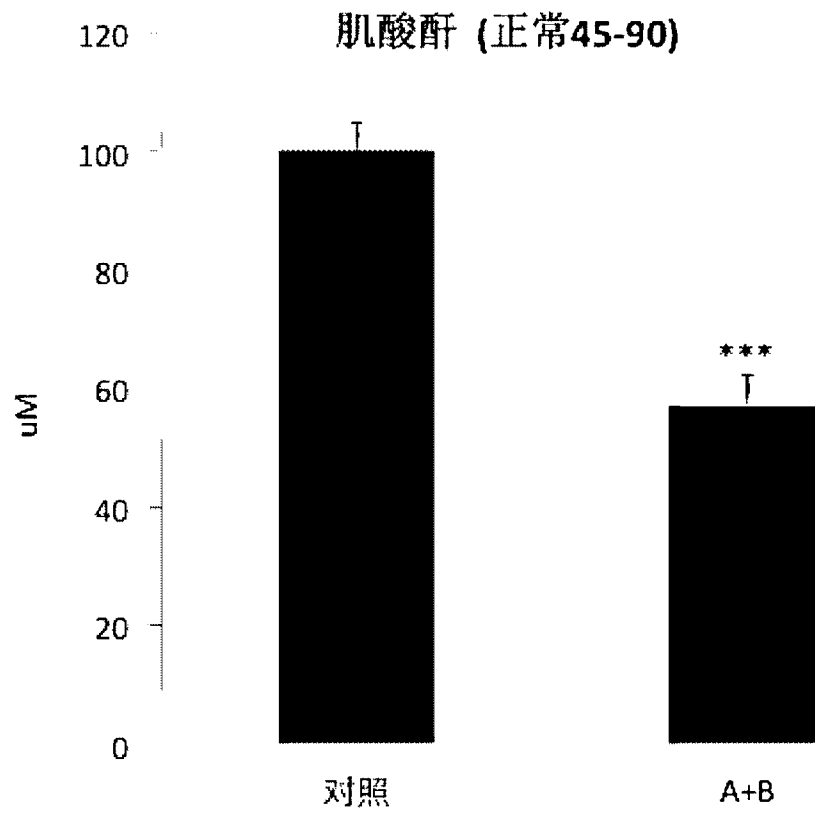


图 24

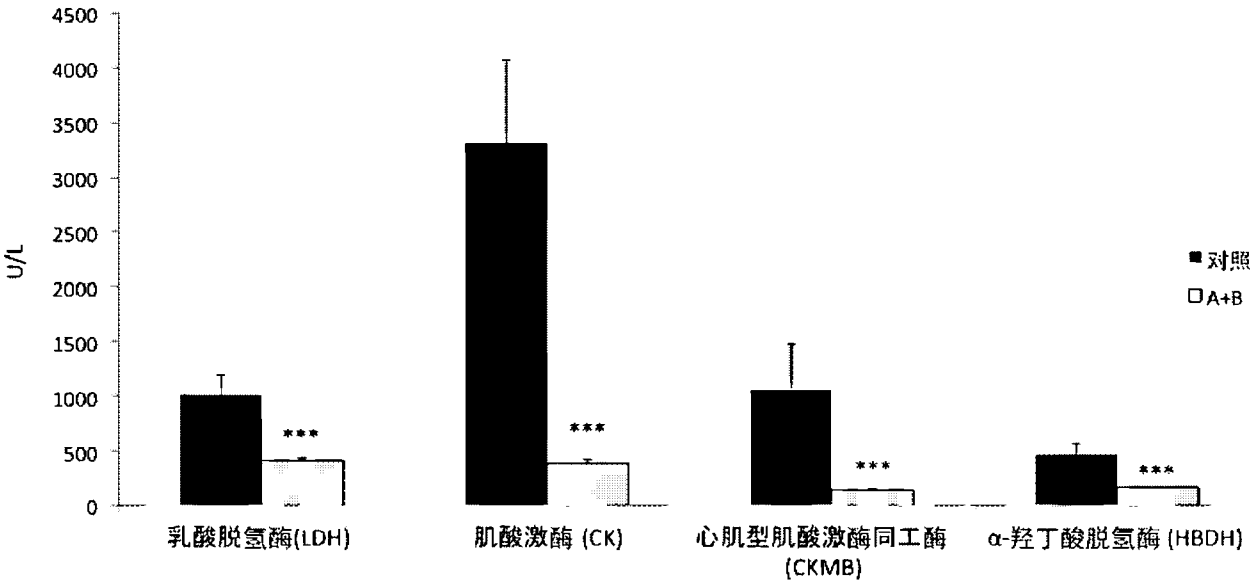


图 25

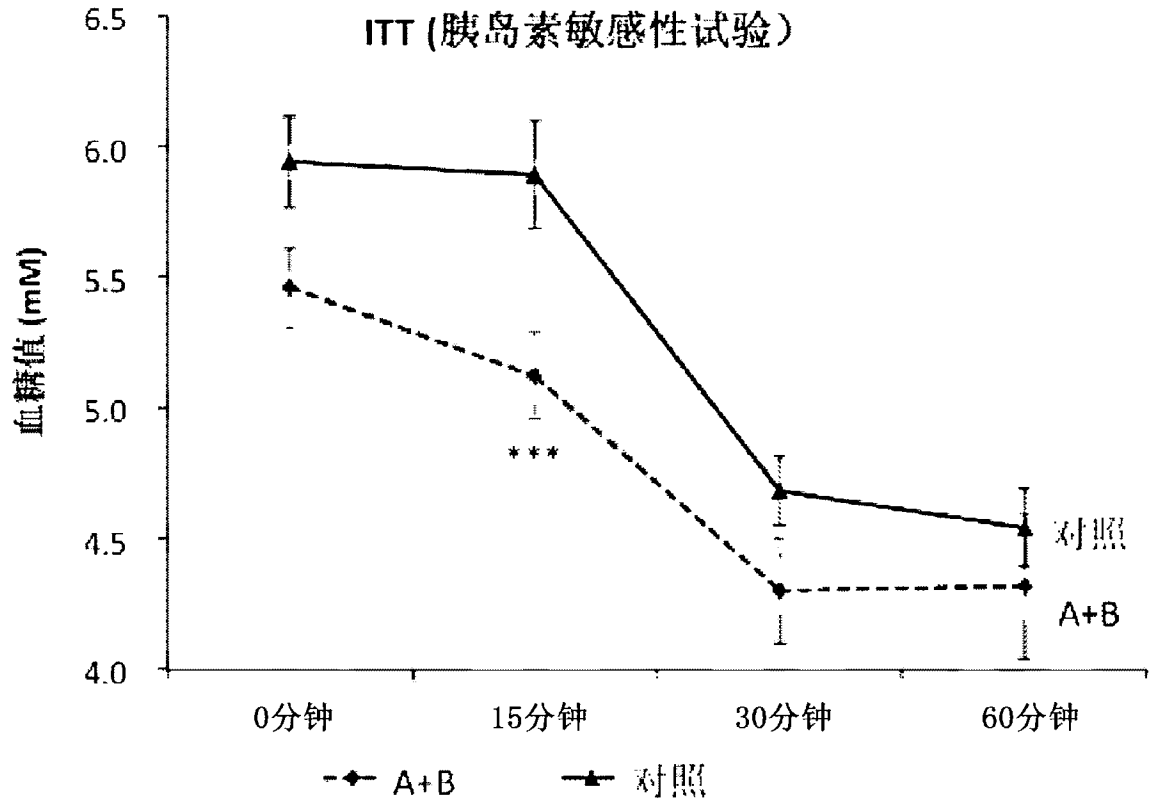


图 26

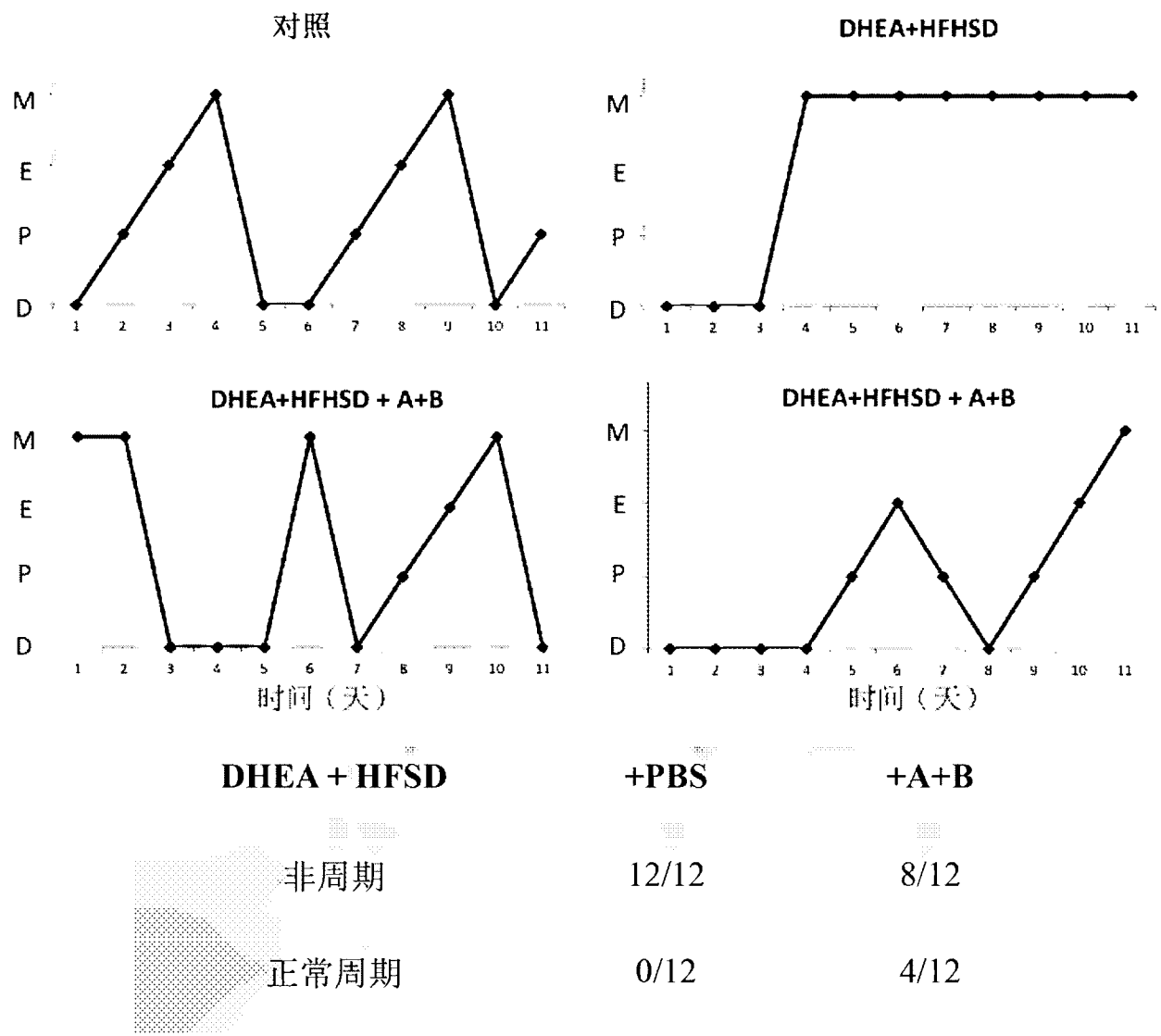


图 27

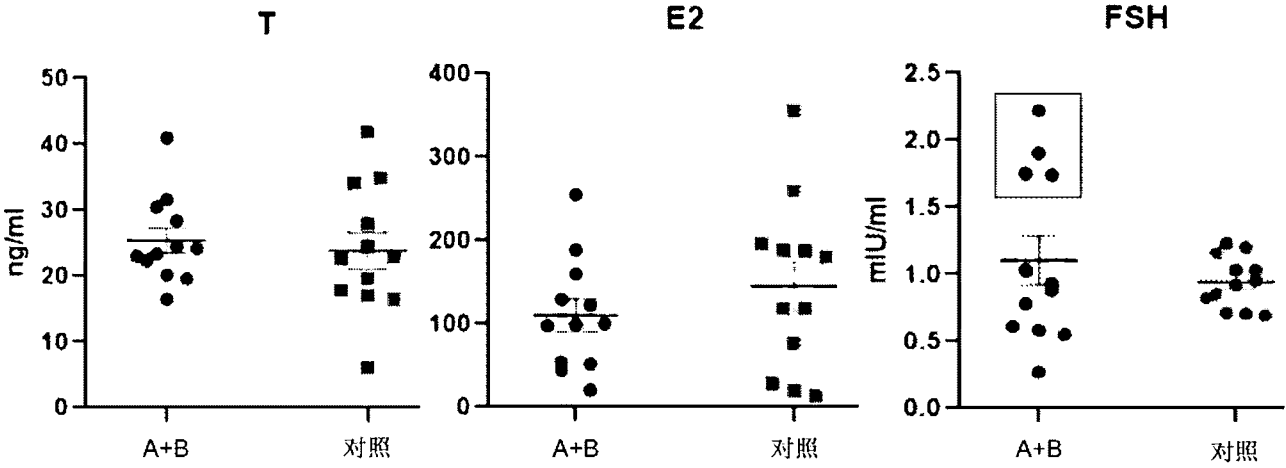


图 28

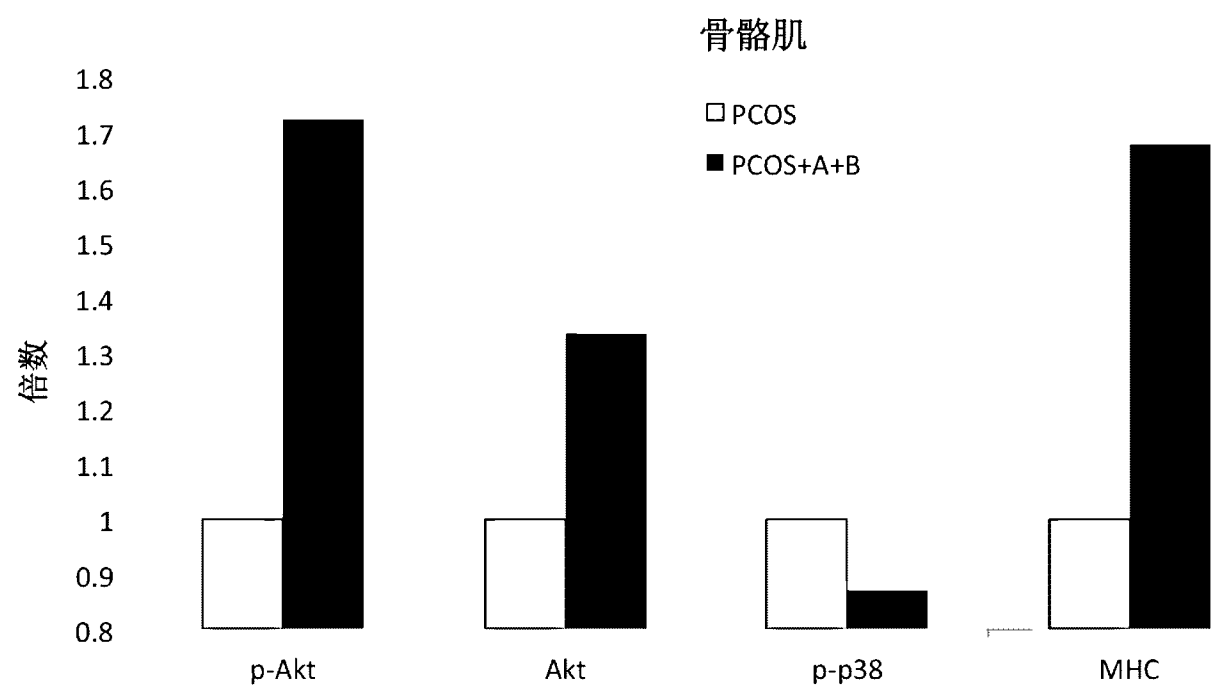


图 29

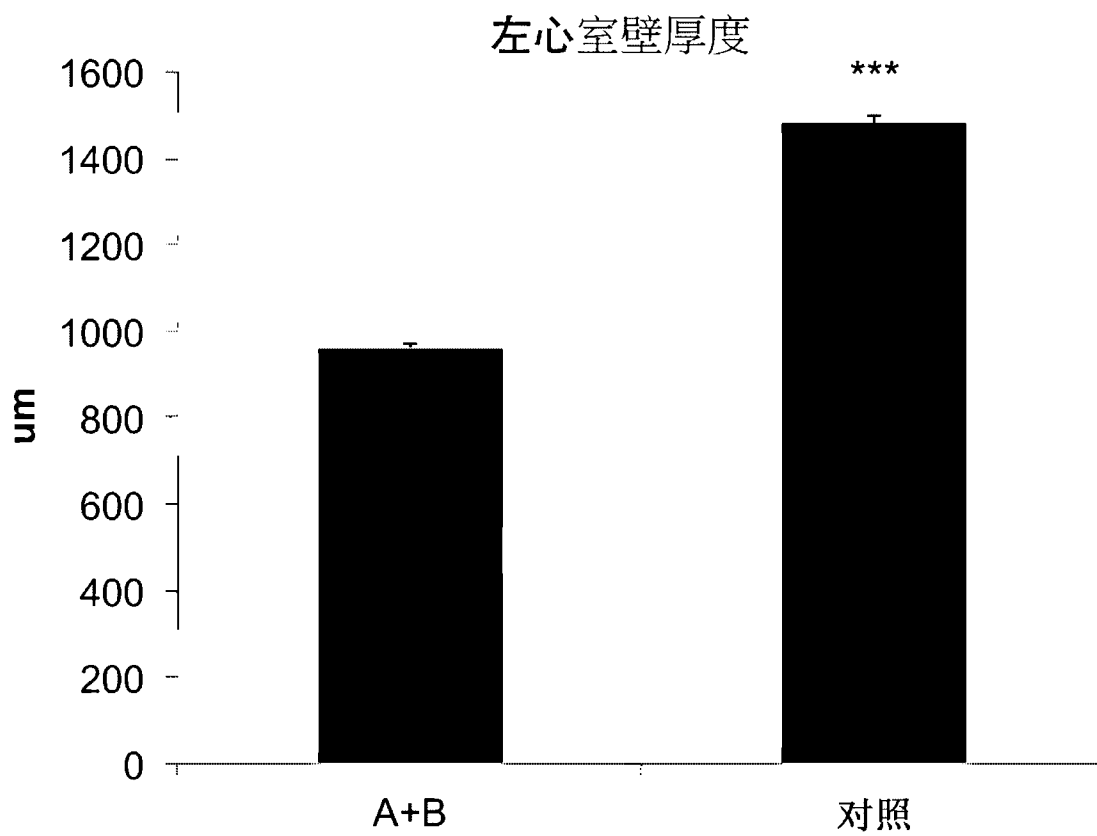


图 30

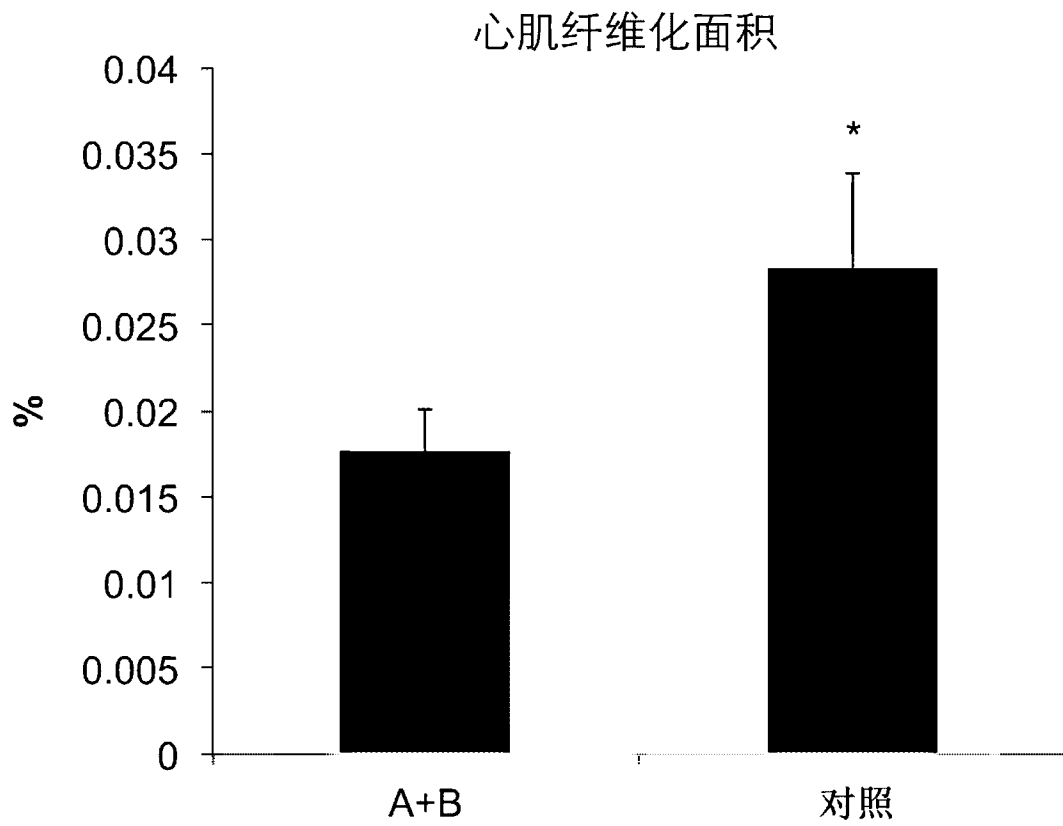


图 31

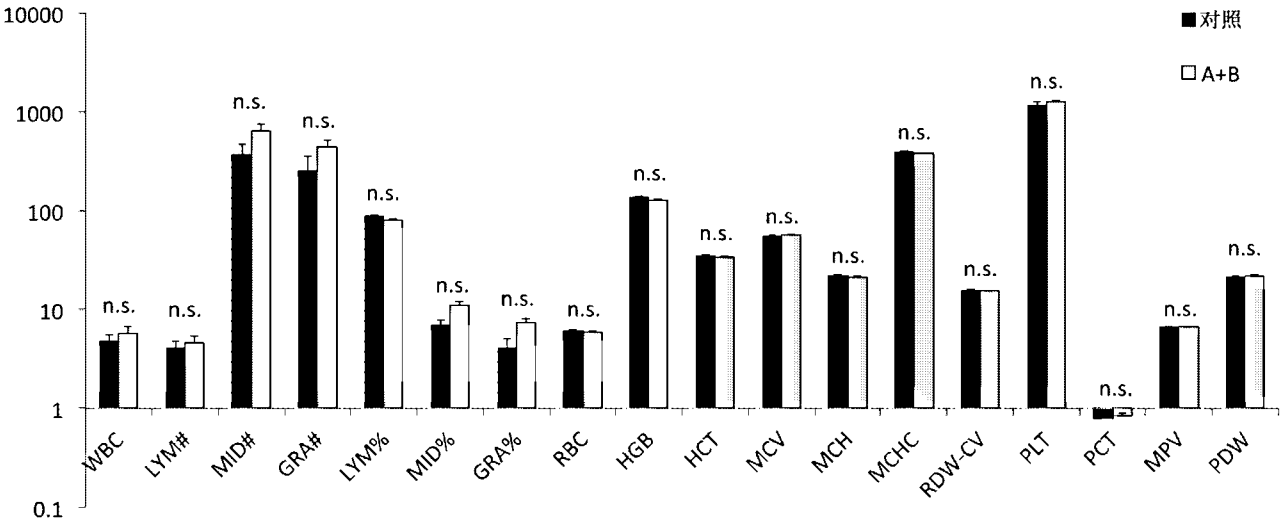


图 32

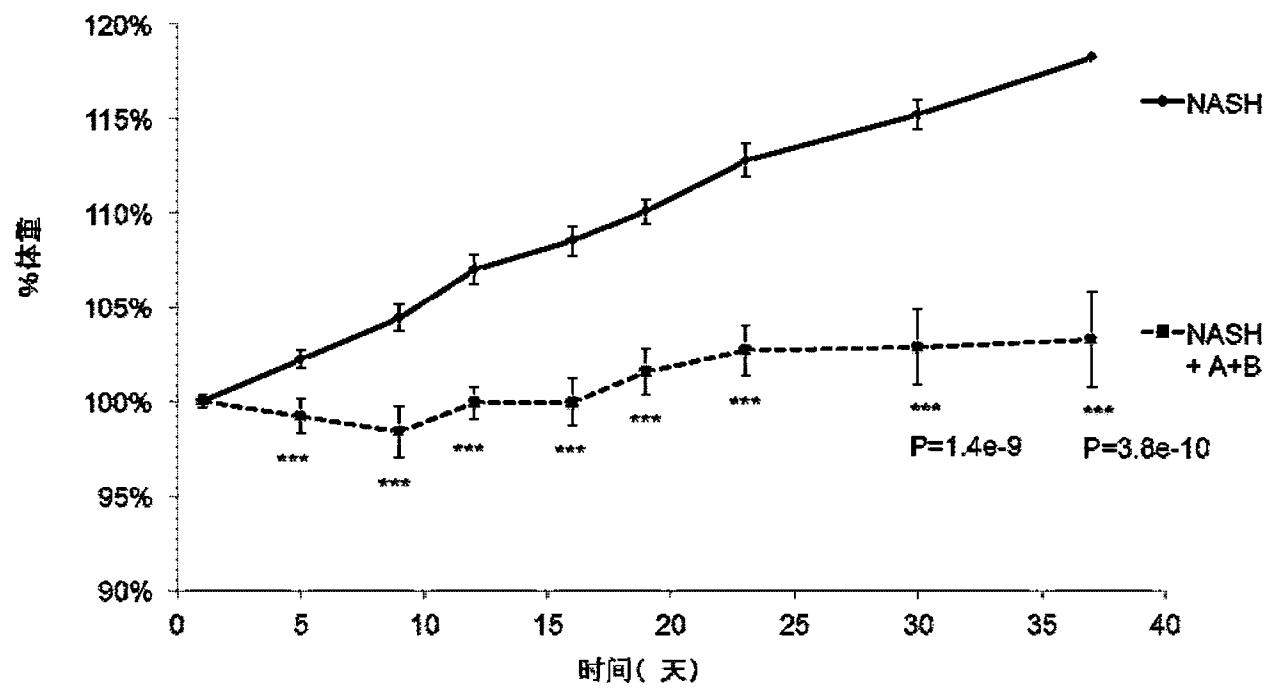


图 33

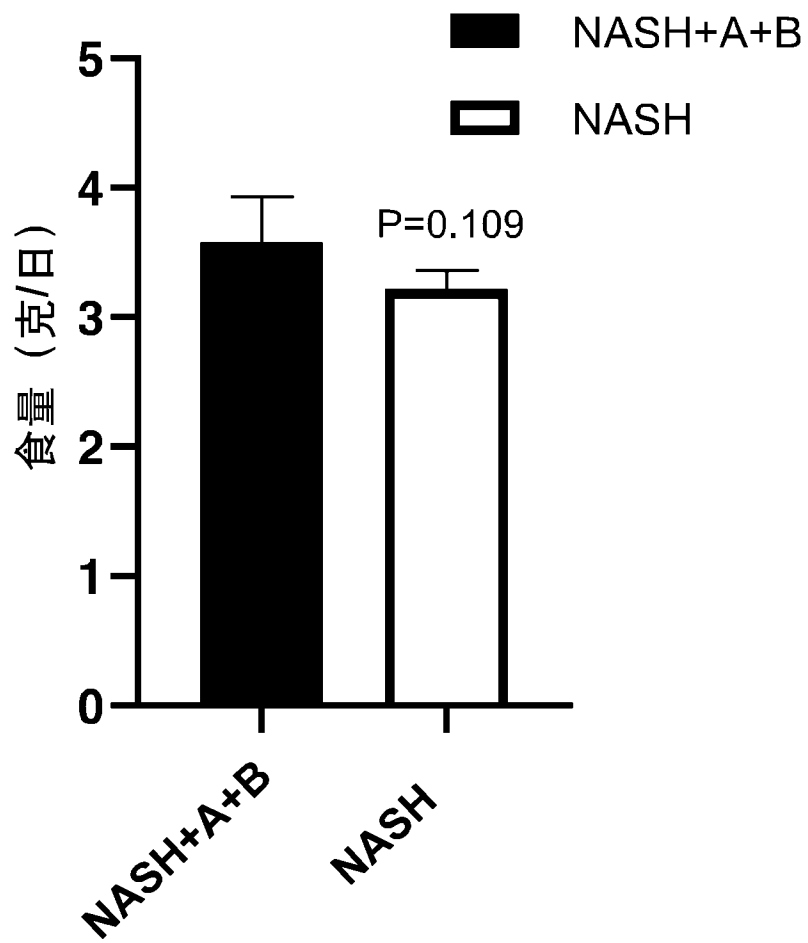
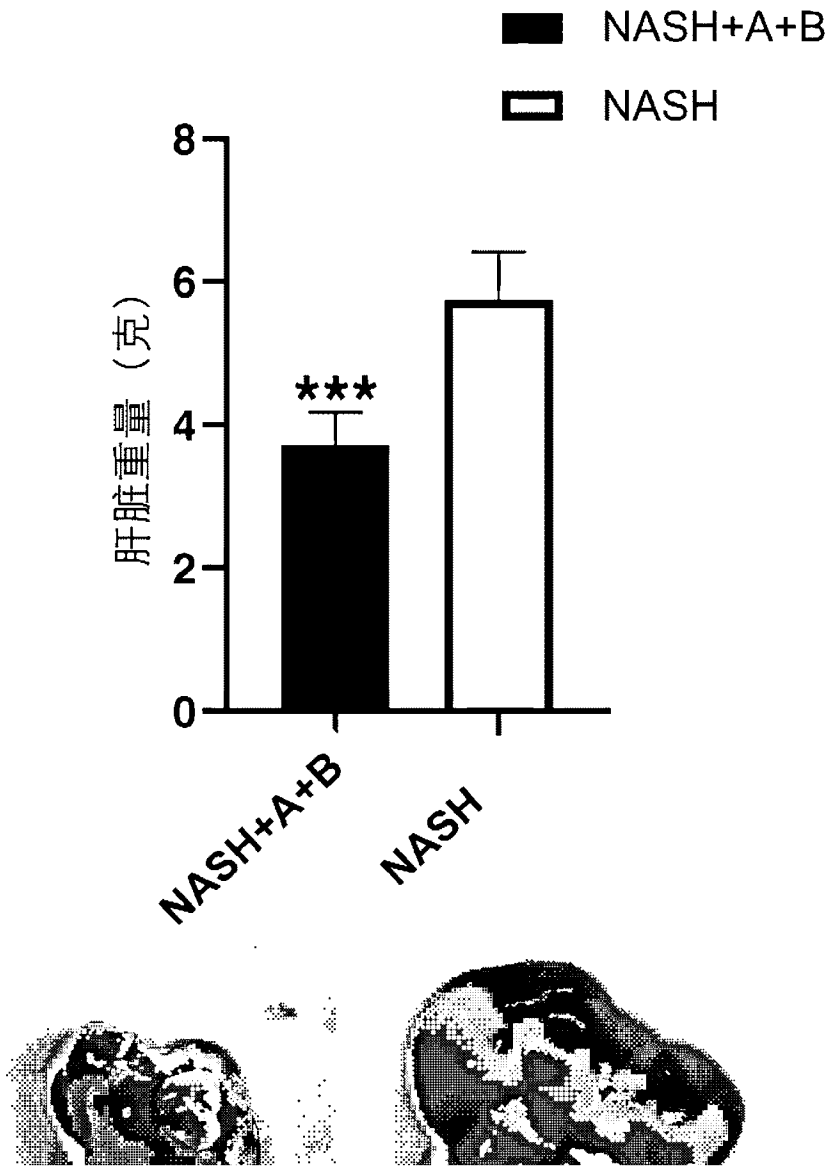


图 34



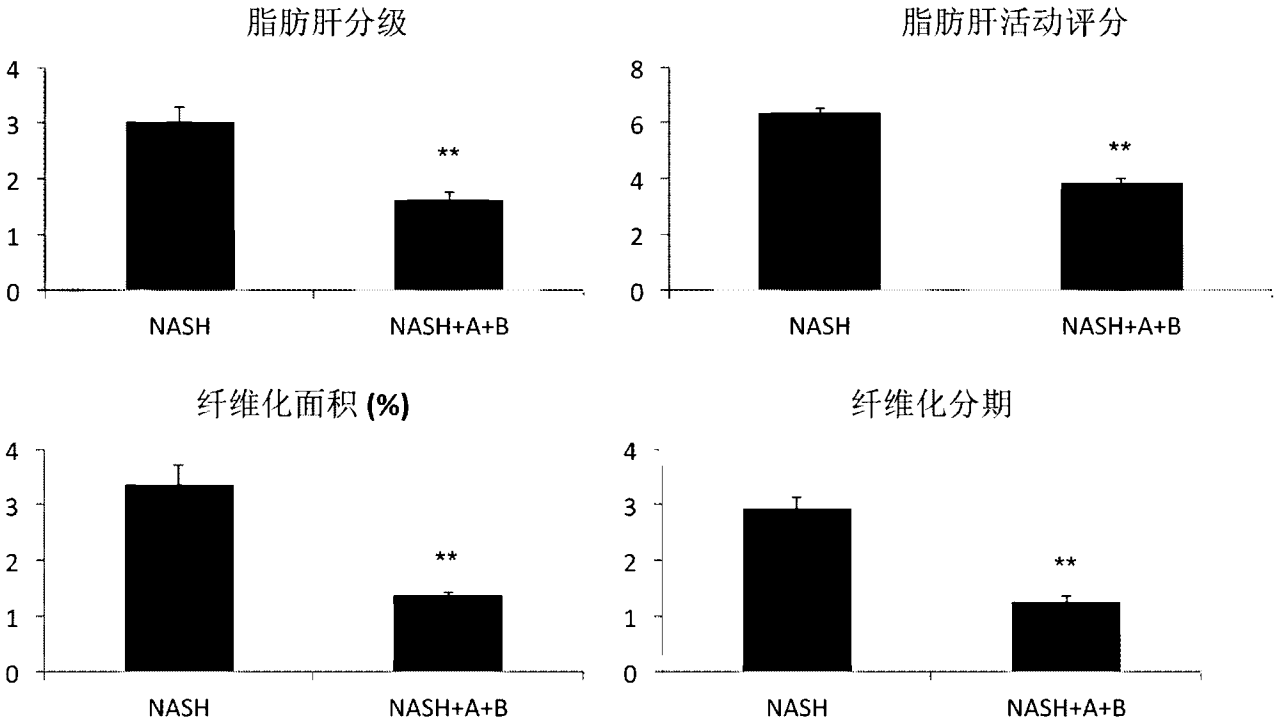


图 36

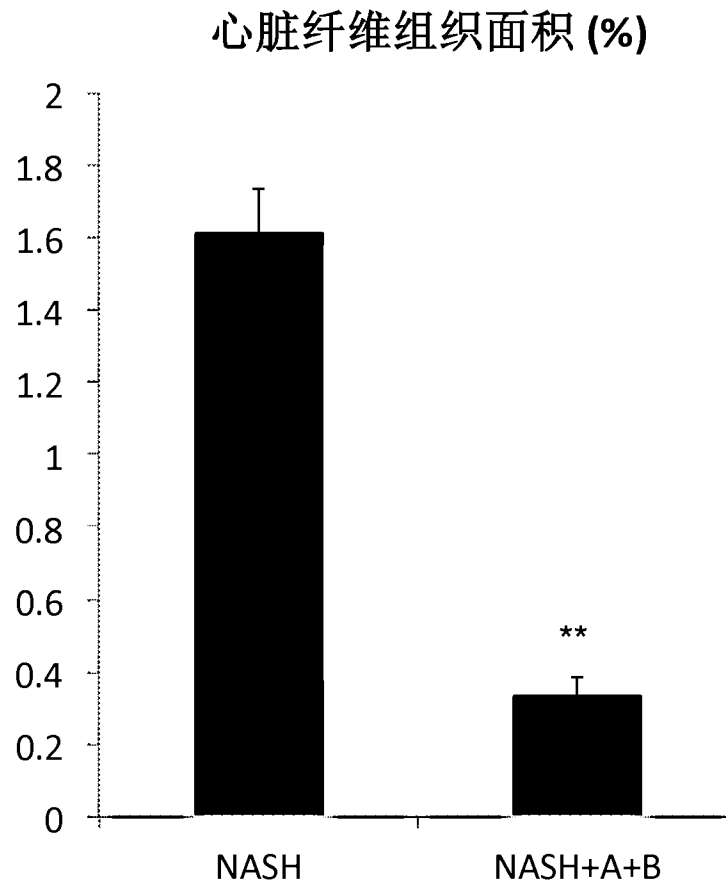


图 37

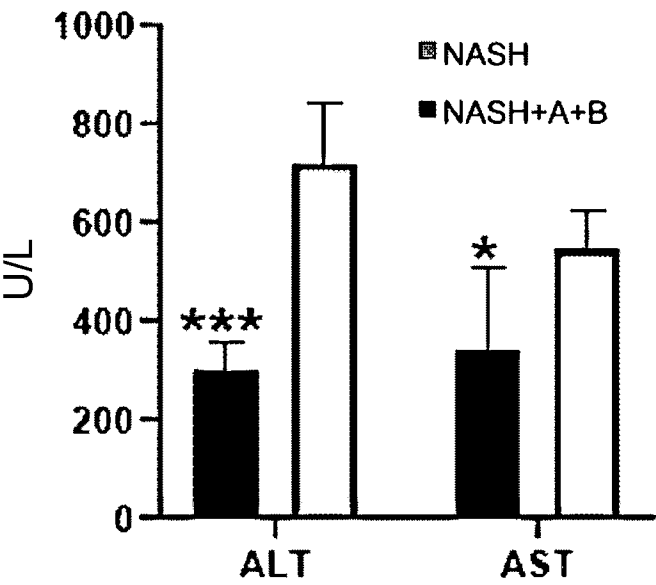


图 38

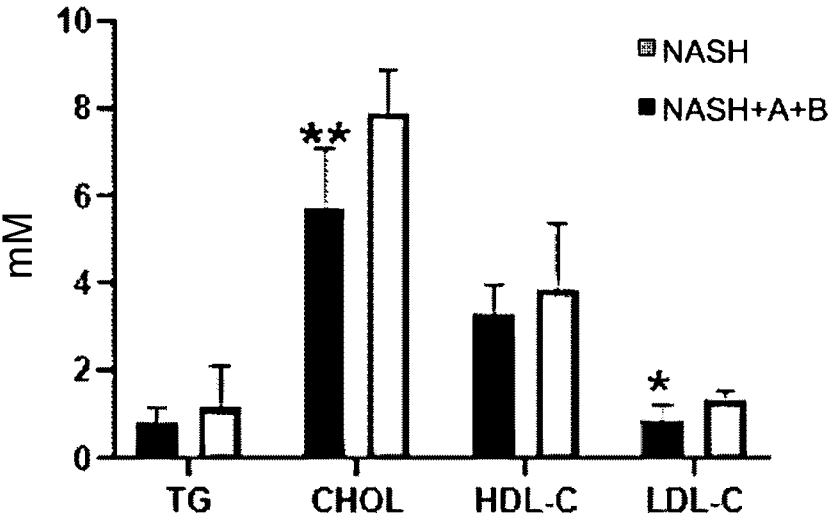


图 39

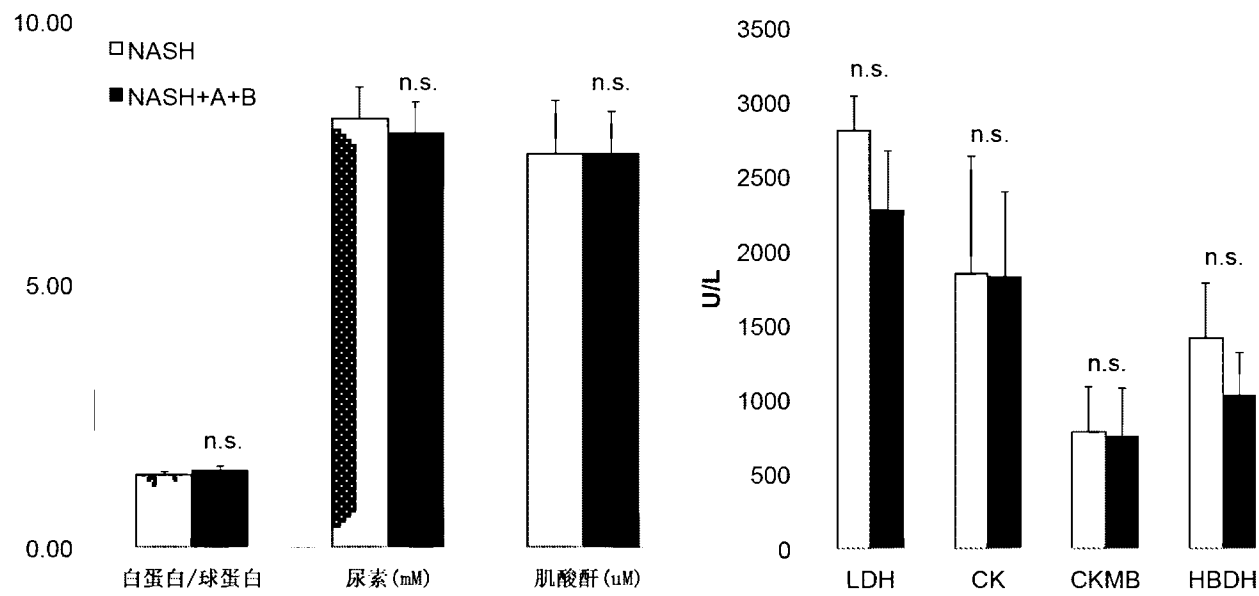


图 40

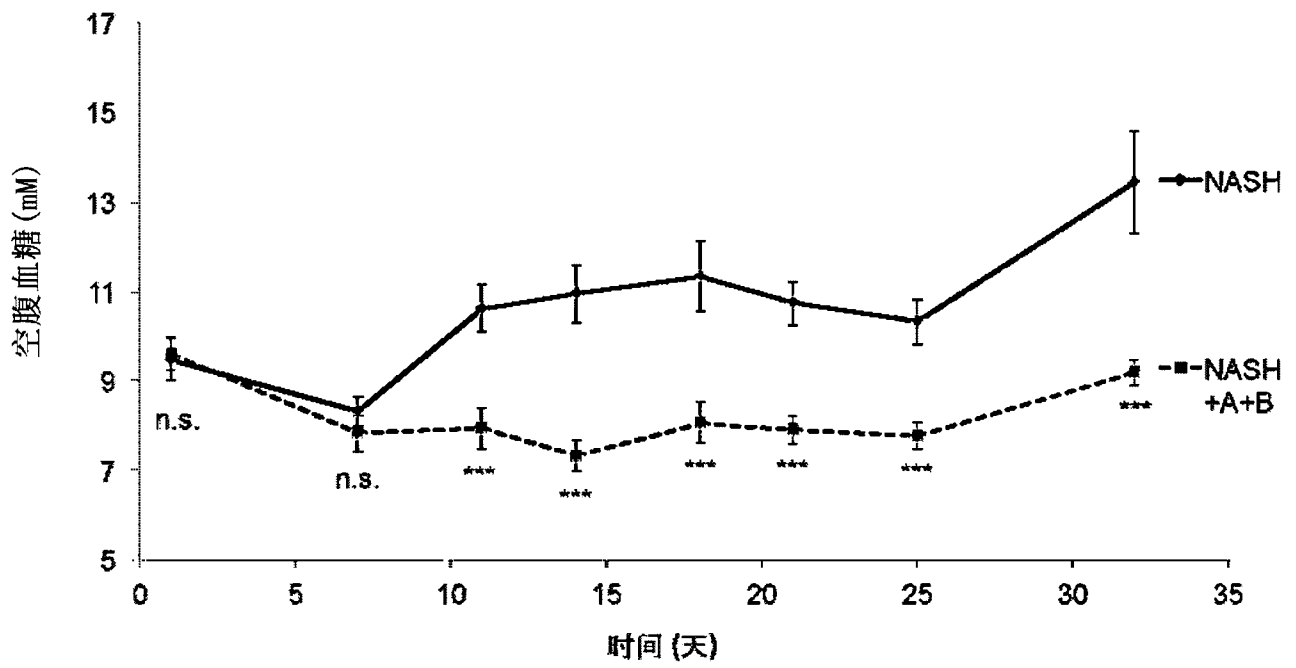


图 41

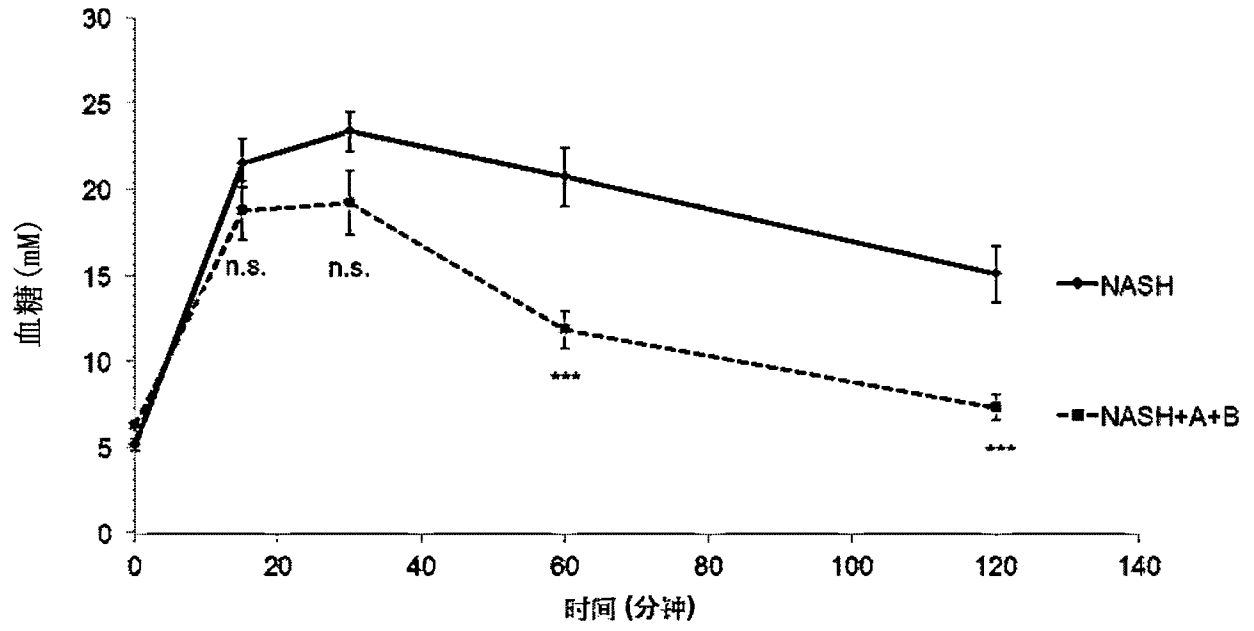


图 42

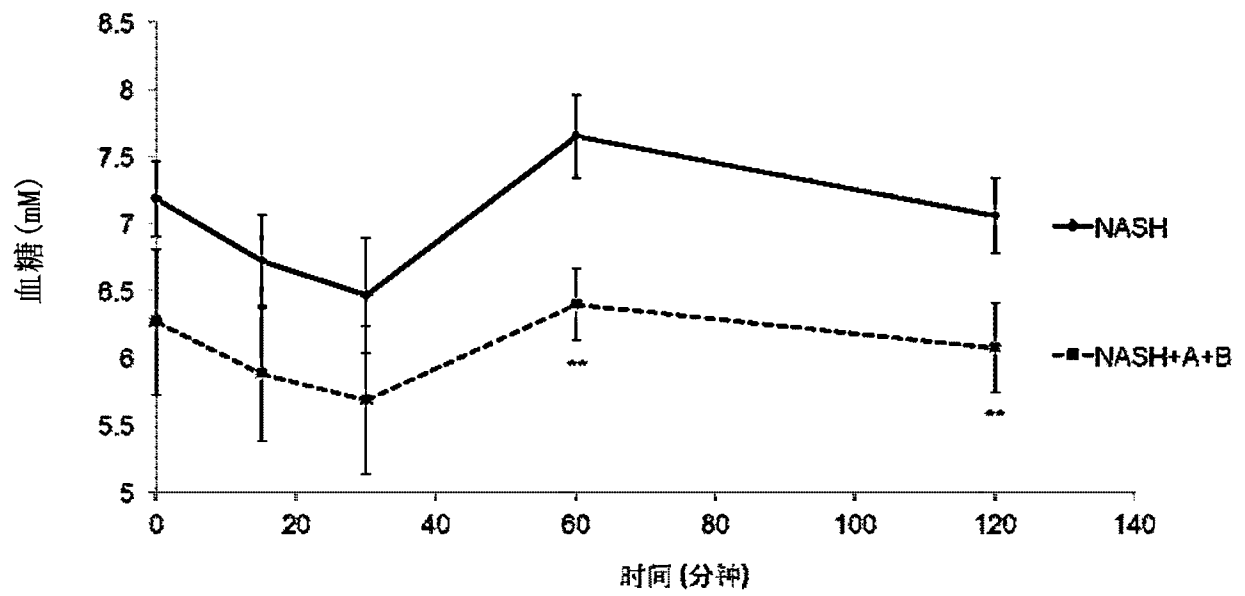


图 43

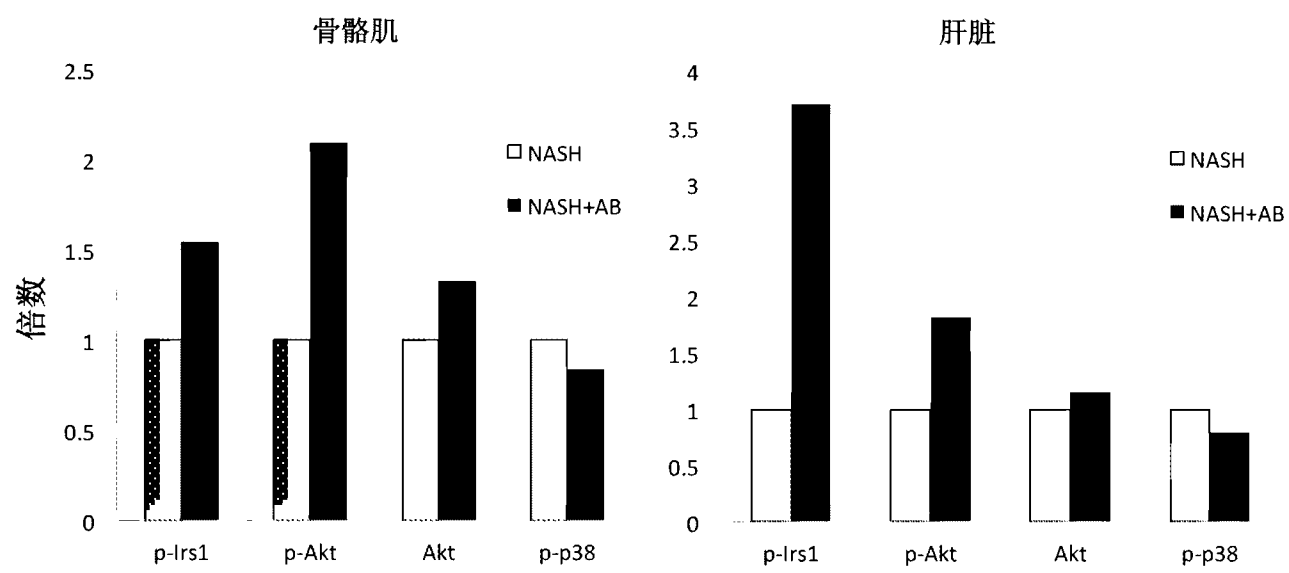


图 44

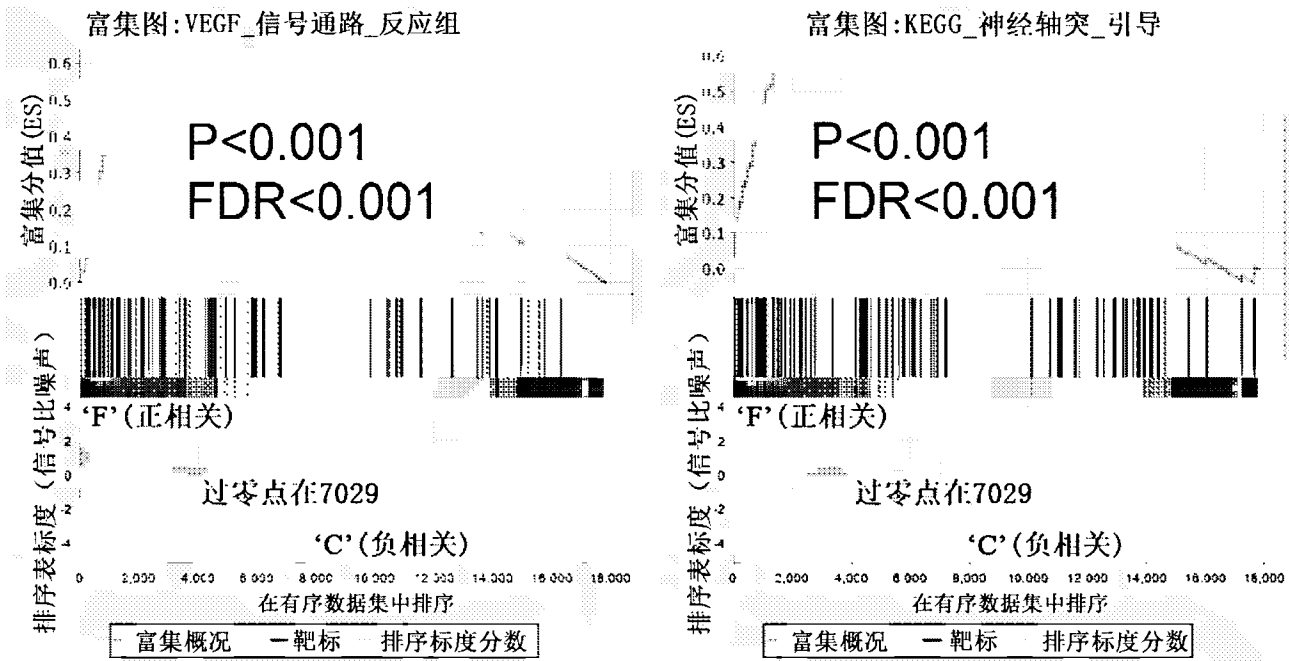
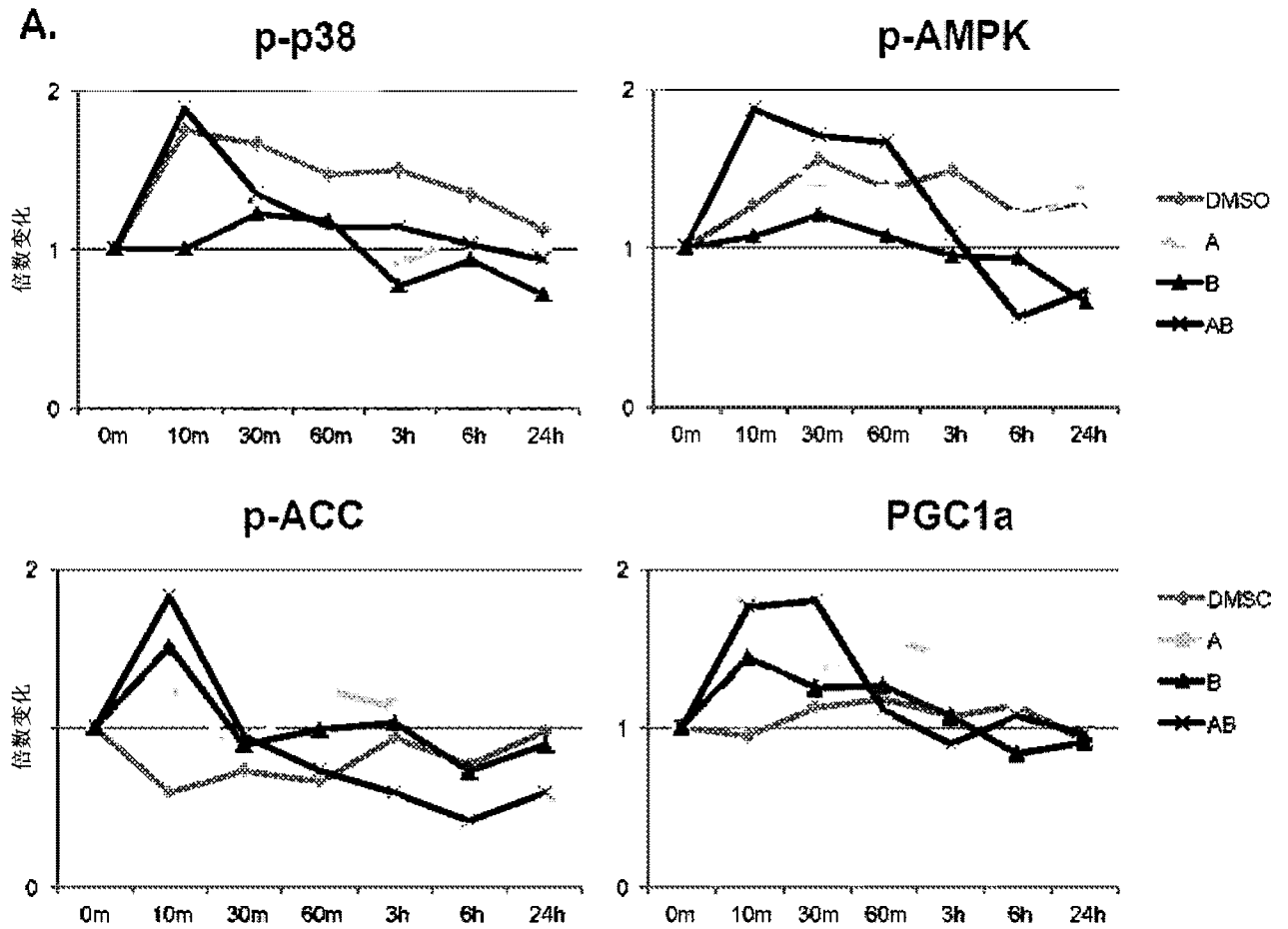
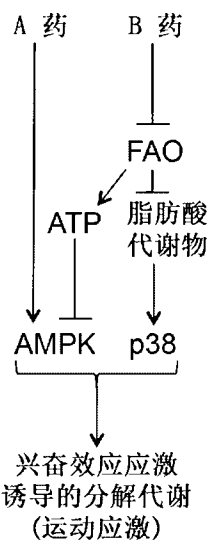


图 45



B. 急性: 0-60分钟



C. 慢性: 1-24小时

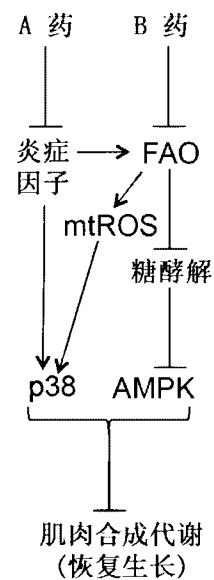


图 46

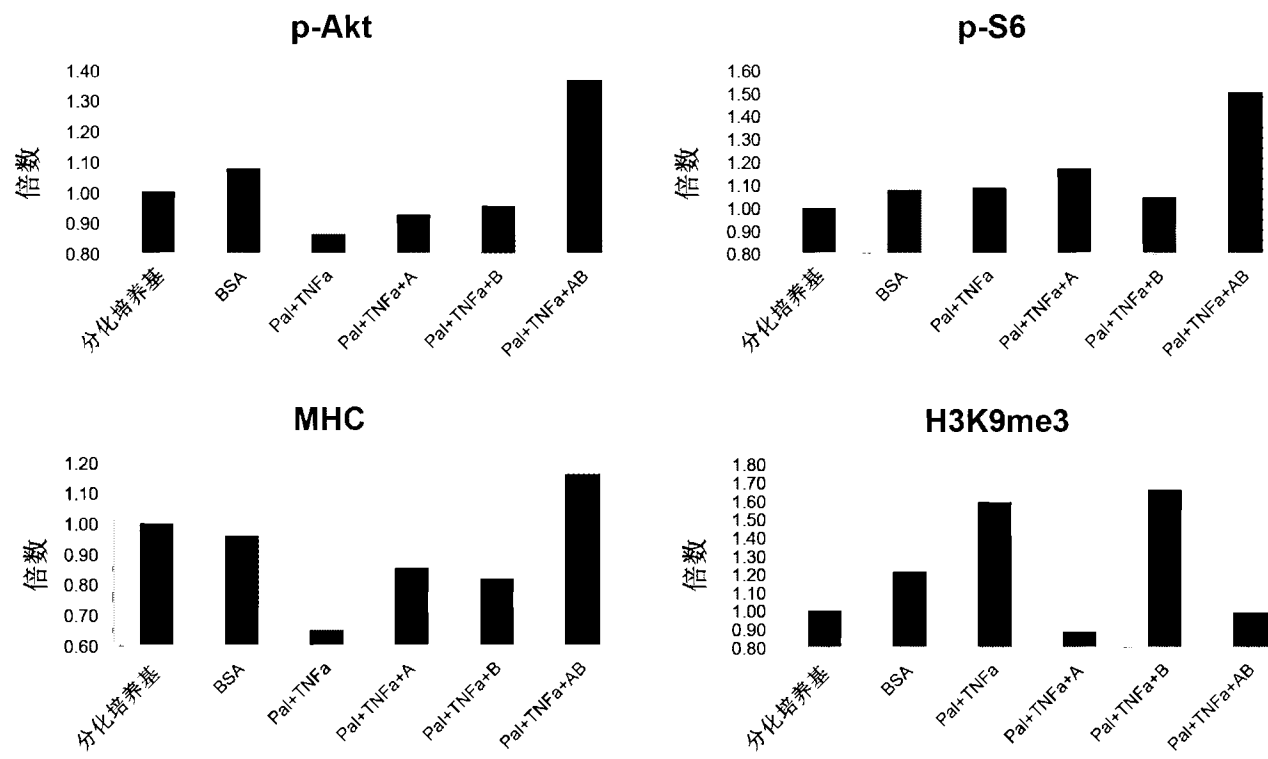


图 47

A+B后上升: InsR-Irs1/2-Akt-mTOR-线粒体(IR逆转)



A+B后下降: 干扰素, 纤维化

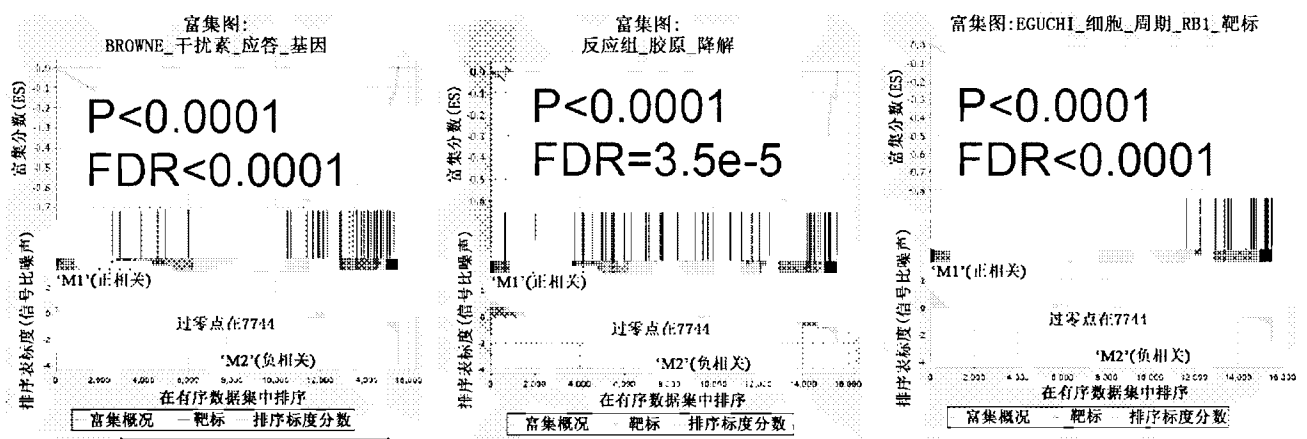


图 48

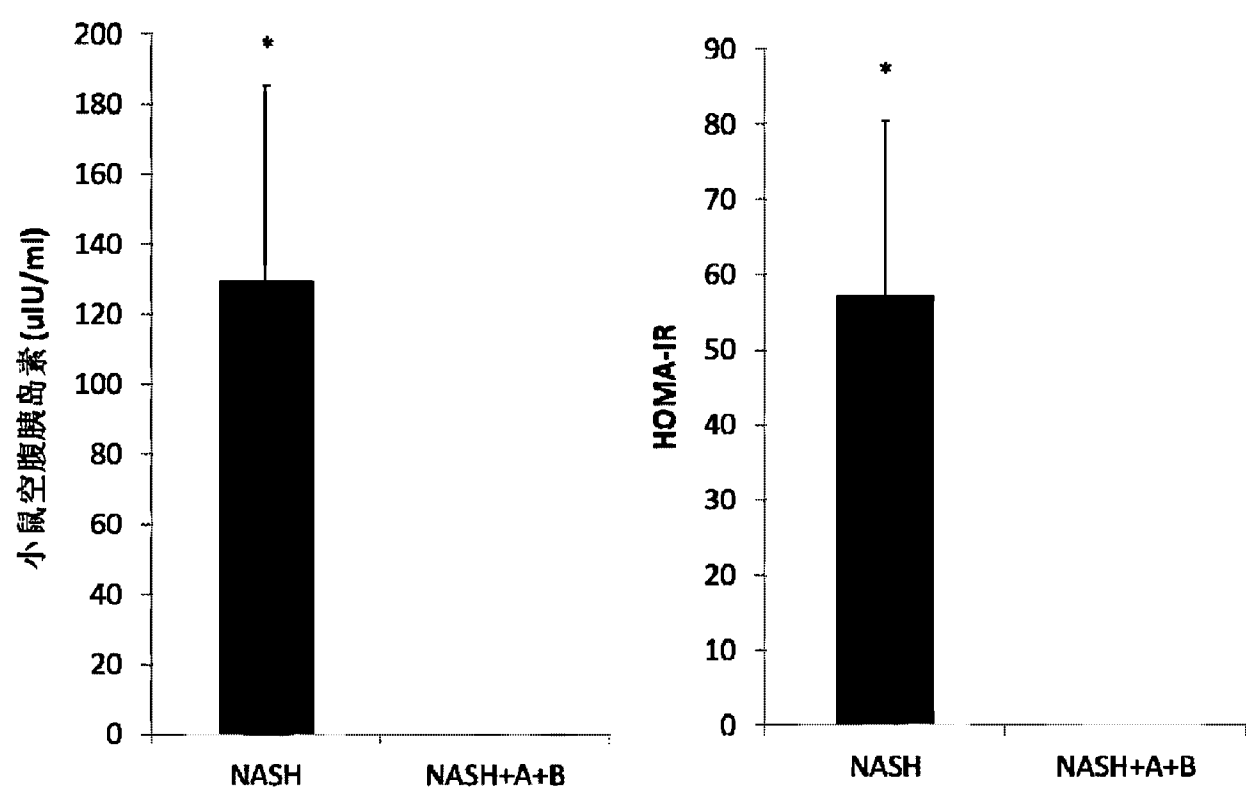


图 49

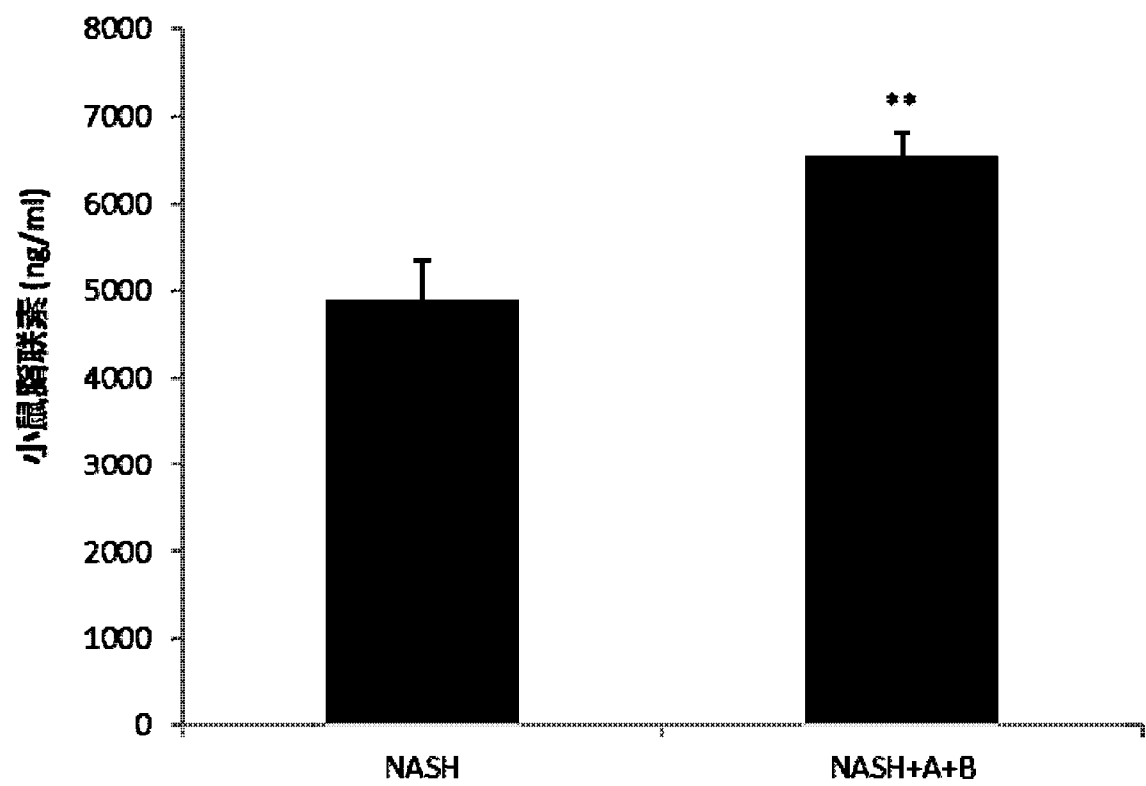


图 50

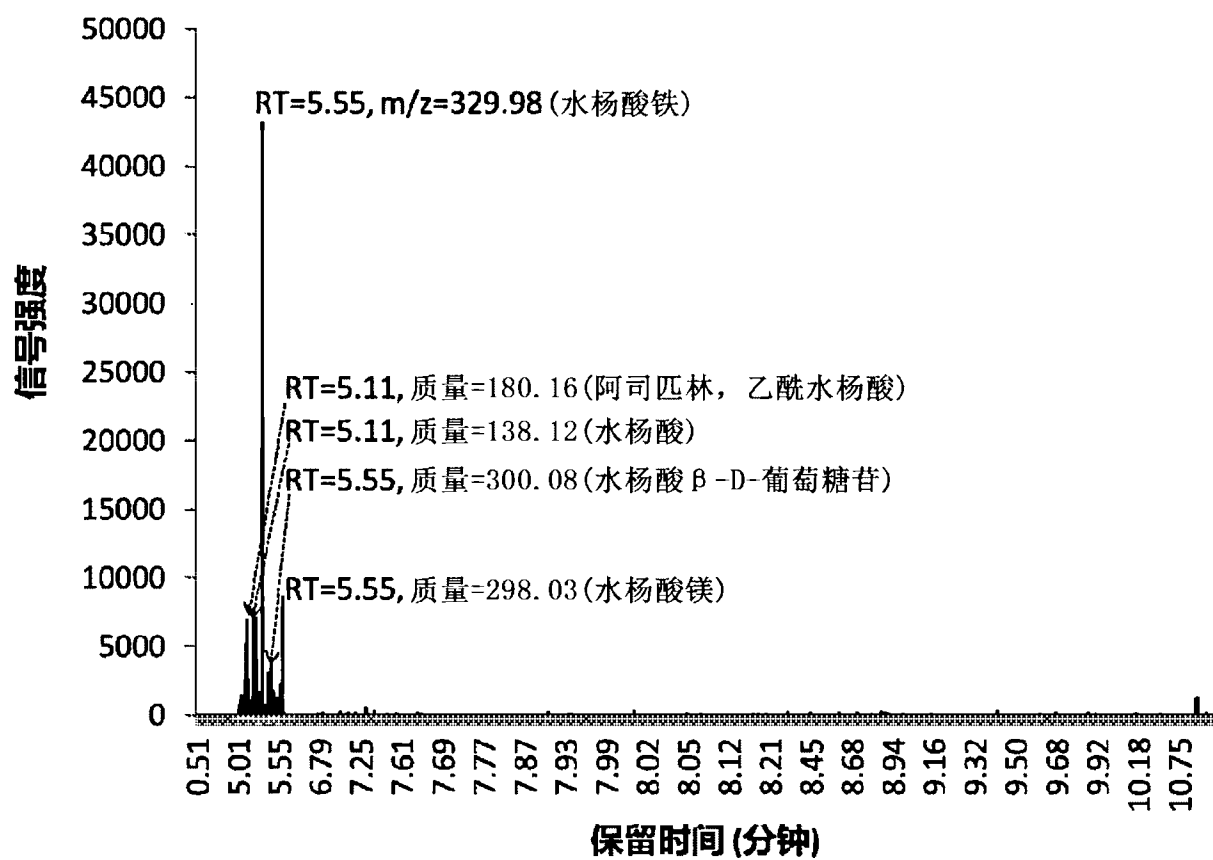


图 51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/112143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/616(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 27/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, DWPI, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI, Web of Science: 黄仕强, 马诗琳, 非甾体, 非甾类, 抗炎, 乙酰水杨酸, 阿司匹林, 阿斯匹林, 布洛芬, 吲哚美辛, 萘普生, 蔡丁美酮, 吡罗昔康, 脂肪酸氧化, 抑制, 曲美他嗪, 乙莫克舍, 雷诺嗪, 米曲唑, 奥芬尼辛, 哌克昔林, 肉碱, 肉毒碱, 糖尿病, 并发症, 血糖, 肥胖, 代谢综合征, 代谢综合症, NSAID?, acetyl salicylic, aspirin, anti-inflammation, fatty acid oxidation, FOX, inhibitor, trimetazidine, etomoxir, meldonium, oxfenicine, perhexiline, ranolazine, carnitine?, diabetes, diabetic, nephropathy, retinopathy, hyperglycemia, obesity, metabolic syndrome

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101702884 A (SYMCOPEIA COMPANY) 05 May 2010 (2010-05-05) description, paragraph [0050]	1-23
A	CN 103384529 A (NESTEC LTD.) 06 November 2013 (2013-11-06) entire document	1-23
A	US 2011275649 A1 (PALMETTO PHARMACEUTICALS LLC.) 10 November 2011 (2011-11-10) entire document	1-23
PX	王振国 (WANG, Zhenguo). "曲美他嗪联合阿司匹林治疗冠心病合并心力衰竭患者的临床疗效 (non-official translation: Clinical Effect of Trimetazidine Combined with Aspirin on Treatment for Patients with Coronary Artery Disease and Heart Failure)" <i>山西医药杂志 (Shanxi Medical Journal)</i> , Vol. 48, No. 24, 31 December 2019 (2019-12-31), pp. 3043-3044	1-9, 15-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2020

Date of mailing of the international search report

02 December 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/112143

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	吕煜 等 (LU, Yu et al.). "曲美他嗪联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛82例的临床研究 (non-official translation: Clinical Study of Trimetazidine Combined with Aspirin on Treatment of Unstable Angina: Report of 82 Cases)" <i>中国伤残医学 (Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine)</i> , Vol. 22, No. 10, 31 December 2014 (2014-12-31), pp. 143-144	1-8
Y	吕煜 等 (LU, Yu et al.). "曲美他嗪联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛82例的临床研究 (non-official translation: " <i>中国伤残医学 (Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine)</i> , Vol. 22, No. 10, 31 December 2014 (2014-12-31), pp. 143-144	9-23
X	SALAM Omar M.E. Abdel et al. . "Pharmacological Investigation of Trimetazidine in Models of Inflammation, Pain and Gastric Injury in Rodents." <i>Pharmacology</i> , Vol. 75, 09 September 2005 (2005-09-09), pp. 122-132	1-8
Y	SALAM Omar M.E. Abdel et al. . "Pharmacological Investigation of Trimetazidine in Models of Inflammation, Pain and Gastric Injury in Rodents." <i>Pharmacology</i> , Vol. 75, 09 September 2005 (2005-09-09), pp. 122-132	9-23,
Y	高远 等 (GAO, Yuan et al.). "2型糖尿病与炎症的研究进展 (non-official translation: Research Progress in the Relationship Between Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Almost perfect #, a space is missing between Type and 2)" <i>中华临床医师杂志 (Chinese Journal of Clinicians)</i> , Vol. 4, No. 9, 30 September 2010 (2010-09-30), pp. 1635-1638	1-23
Y	HUNDAL Ripudaman S. et al. . "Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes." <i>The Journal of Clinical Investigation.</i> , Vol. 109, No. 10, 31 May 2002 (2002-05-31), pp. 1321-1326	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/112143

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101702884	A	05 May 2010	CA	2679975	A1	18 September 2008
				GB	2462947	A	03 March 2010
				GB	0917645	D0	25 November 2009
				US	2011048980	A1	03 March 2011
				WO	2008111956	A2	18 September 2008
				WO	2008111956	A3	11 December 2008
CN	103384529	A	06 November 2013	MX	2013007189	A	12 July 2013
				WO	2012087742	A3	04 October 2012
				BR	112013016021	A2	11 December 2018
				WO	2012087742	A2	28 June 2012
				AU	2011349715	A1	04 July 2013
				CA	2821807	A1	28 June 2012
				CN	103384529	B	12 August 2015
				ZA	201305498	B	28 January 2015
				EP	2654777	A4	09 July 2014
				US	2013316029	A1	28 November 2013
				EP	2654777	A2	30 October 2013
				RU	2013133994	A	27 January 2015
				JP	2014501759	A	23 January 2014
US	2011275649	A1	10 November 2011	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/112143

A. 主题的分类

A61K 31/616(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 27/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, DWPI, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI, Web of Science: 黄仕强, 马诗琳, 非甾体, 非甾类, 抗炎, 乙酰水杨酸, 阿司匹林, 阿斯匹林, 布洛芬, 吲哚美辛, 蔡普生, 蔡丁美酮, 吡罗昔康, 脂肪酸氧化, 抑制, 曲美他嗪, 乙莫克舍, 雷诺嗪, 米曲肼, 奥芬尼辛, 哌克昔林, 肉碱, 肉毒碱, 糖尿病, 并发症, 血糖, 肥胖, 代谢综合征, 代谢综合征, NSAID?, acetyl salicylic, aspirin, anti-inflammation, fatty acid oxidation, FOX, inhibitor, trimetazidine, etomoxir, meldonium, oxfenicine, perhexiline, ranolazine, carnitine?, diabetes, diabetic, nephropathy, retinopathy, hyperglycemia, obesity, metabolic syndrome

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 101702884 A (西姆科皮亚公司) 2010年 5月 5日 (2010 - 05 - 05) 说明书第[0050]段	1-23
A	CN 103384529 A (雀巢产品技术援助有限公司) 2013年 11月 6日 (2013 - 11 - 06) 全文	1-23
A	US 2011275649 A1 (PALMETTO PHARMACEUTICALS LLC.) 2011年 11月 10日 (2011 - 11 - 10) 全文	1-23
PX	王振国. "曲美他嗪联合阿司匹林治疗冠心病合并心力衰竭患者的临床疗效." 山西医药杂志., 第48卷, 第24期, 2019年 12月 31日 (2019 - 12 - 31), 第3043-3044页	1-9, 15-23
X	吕煜等. "曲美他嗪联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛82例的临床研究." 中国伤残医学., 第22卷, 第10期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 第143-144页	1-8

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 11月 18日

国际检索报告邮寄日期

2020年 12月 2日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

金武

电话号码 86-(10)-53961850

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	吕煜等. "曲美他嗪联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛82例的临床研究." 中国伤残医学., 第22卷, 第10期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 第143-144页	9-23
X	SALAM Omar M.E. Abdel等. "Pharmacological Investigation of Trimetazidine in Models of Inflammation, Pain and Gastric Injury in Rodents." Pharmacology., 第75卷, 2005年 9月 9日 (2005 - 09 - 09), 第122-132页	1-8
Y	SALAM Omar M.E. Abdel等. "Pharmacological Investigation of Trimetazidine in Models of Inflammation, Pain and Gastric Injury in Rodents." Pharmacology., 第75卷, 2005年 9月 9日 (2005 - 09 - 09), 第122-132页	9-23
Y	高远等. "2型糖尿病与炎症的研究进展." 中华临床医师杂志., 第4卷, 第9期, 2010年 9月 30日 (2010 - 09 - 30), 第1635-1638页	1-23
Y	HUNDAL Ripudaman S.等. "Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes." The Journal of Clinical Investigation., 第109卷, 第10期, 2002年 5月 31日 (2002 - 05 - 31), 第1321-1326页	1-23

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/112143

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101702884	A	2010年 5月 5日	CA	2679975	A1	2008年 9月 18日
				GB	2462947	A	2010年 3月 3日
				GB	0917645	D0	2009年 11月 25日
				US	2011048980	A1	2011年 3月 3日
				WO	2008111956	A2	2008年 9月 18日
				WO	2008111956	A3	2008年 12月 11日
CN	103384529	A	2013年 11月 6日	MX	2013007189	A	2013年 7月 12日
				WO	2012087742	A3	2012年 10月 4日
				BR	112013016021	A2	2018年 12月 11日
				WO	2012087742	A2	2012年 6月 28日
				AU	2011349715	A1	2013年 7月 4日
				CA	2821807	A1	2012年 6月 28日
				CN	103384529	B	2015年 8月 12日
				ZA	201305498	B	2015年 1月 28日
				EP	2654777	A4	2014年 7月 9日
				US	2013316029	A1	2013年 11月 28日
				EP	2654777	A2	2013年 10月 30日
				RU	2013133994	A	2015年 1月 27日
				JP	2014501759	A	2014年 1月 23日
US	2011275649	A1	2011年 11月 10日	无			