(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
2017 年 6 月 29 日 (29.06.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/107863 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/198 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/110316

(22) 国际申请日: 2016 年 12 月 16 日 (16.12.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510969710.X 2015 年 12 月 21 日 (21.12.2015) CN
201611153606.4 2016 年 12 月 14 日 (14.12.2016) CN

(72) 发明人; 及
(71) 申请人: **岳茂兴 (YUE, Maoxing)** [CN/CN]; 中国北京市朝阳区安翔北路 9 号, Beijing 100101 (CN)。 **黄彤舸 (HUANG, Tongge)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市雨花台区玉兰山庄 36 幢 104, Jiangsu 210000 (CN)。

(74) 代理人: **南京天华专利代理有限责任公司 (NANJING TIANHUA PATENT AGENT CO., LTD.)**; 中国江苏省南京市鼓楼区山西路 67 号世贸中心大厦 A1 座 23 层, Jiangsu 210009 (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, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) **Title**: COMPOSITION FOR TREATING MOTOR NEURON DISEASES AND USE THEREOF

(54) **发明名称**: 一种用于治疗运动神经元病的组合物及其用途



图 1

(57) **Abstract**: Disclosed are a composition for treating motor neuron diseases and a use thereof. Each unit of the pharmaceutical composition contains 0.3 to 8 g of L-ornithine or an L-ornithine salt with an L-ornithine content equivalent to 0.3 to 8 g, 0.5 to 5 g of aspartic acid, and 2 to 20 g of vitamin B_6. The composition can ameliorate or even reverse the progression of motor neuron diseases, and can be used to prepare drugs or health care products for the treatment of motor neuron diseases. The composition has the advantages of being safe, having no side effects during long-term use, low cost of treatment, a good effect, and being suitable for clinical promotion.

(57) **摘要**: 一种用于治疗运动神经元病的组合物及其用途。每单位该组合物含有 L-鸟氨酸 0.3～8g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.3～8g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 0.5～5g，维生素 B_6 2～20g；该组合物能够改善甚至逆转运动神经元病的进展，可用于制备治疗运动神经元病的药物或保健品。该组合物长期使用安全无副作用，治疗费用低，效果好，适于临床推广。

WO 2017/107863 A1

(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))。

说 明 书

一种用于治疗运动神经元病的组合物及其用途

技术领域

本发明属于制药领域，涉及一种用于治疗运动神经元病的组合物及其用途。

背景技术

运动神经元病（motor neuron disease，MND），是一组病因尚未明确的选择性侵犯脊髓前角细胞、脑干运动神经元、皮质椎体细胞及椎体束的慢性进行性变性疾病，其病理特征为进行性上、下运动神经元的变性、坏死及凋亡。临床上兼有上和（或）下运动神经元受损表现，为肌无力、肌肉萎缩和椎体束征的不同组合，最终常因呼吸衰竭至死，感觉和括约肌功能一般不受影响。由于症状和体征的组合不同，形成不同类型的运动神经元病，包括肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis，ALS）、脊肌萎缩症（spinal muscular atrophy，SMA）、原发性侧索硬化（primary lateral sclerosis，PLS）和进行性延髓麻痹（progressive bulbar palsy，PBP）等，其中 ALS 是慢性运动神经元病的最常见类型，俗称“渐冻人症”。

目前对本病的病因及发病机制仍不明确。其中比较公认的有自由基氧化学说、兴奋性氨基酸毒性、神经营养因子障碍、自身免疫机制、病毒感染及环境因素等。各种假说均有一定的证据支持，当前较为集中的认识是在遗传背景基础上是氧化损害和兴奋性毒性作用共同损害了运动神经元，主要是影响了线粒体和细胞骨架的结构和功能。

“渐冻人症”目前尚无明确有效的治疗方法，患者的平均存活时间只有 2-5 年。被世界卫生组织列为五大绝症之一。在全球每 90 分钟就夺去 1 名“渐冻人”患者的生命，据统计，到 2010 年底，在我国大约有 20 多万渐冻人患者。

目前对于运动神经元病的治疗措施主要为了减轻症状、延缓病情的进展及提高患者的生存质量。对症用药主要有：力如太（又叫力鲁唑，Riluzole）——目前唯一一个美国食品药品监督局（FDA）批准的用于治疗 ALS 的药物，是一种抗谷氨酸毒性的药物，也是目前唯一一个证明对动物模型有效、临床有效的药物，其可以延缓病情发展，也仅仅能使患者的生存期延长半年左右。其他用药还有：甲钴安、维生素 B 族、维生素 E

及各种神经营养药物等。中医将其归属于“痿症”，病机为五脏虚损、精津不足、气血亏虚、肌肉筋脉失养、脾胃虚损。在治疗上辩证论治，针药并举，注重以调理脾胃功能，益脾补虚，调补心、肺、肝、肾四脏虚损。使患者症状得到改善，病情发展延缓，运动神经元病痛得到减轻。

目前尚无一种对运动神经元病安全有效且成本低廉的药物或保健品。

发明内容

本发明的目的是提供一种用于治疗运动神经元病的组合物。

本发明的另一目的是提供上述组合物的用途。

本发明还有一个目的是提供采用上述组合物治疗运动神经元病的方法。

本发明的目的是通过下列技术方案实现的：

一种用于治疗运动神经元病的组合物，每单位该组合物中含有下列用量比例关系的物质：

L-鸟氨酸 0.3~8g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.3~8g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 0.5~5g，维生素 B_6 2~20g；

优选 L-鸟氨酸 0.325~8g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.325~8g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 0.625~5g，维生素 B_6 3~20g；

进一步优选 L-鸟氨酸 0.5~8g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.5~8g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 1~5g，维生素 B_6 6~20g；

或者

进一步优选 L-鸟氨酸 0.325~0.65g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.325~0.65g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 0.625~1.25g，维生素 B_6 3~10g。

所述的组合物，其中每单位该组合物中还含有下列物质中的任意一种或多种：精氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，蛋氨酸，苯丙氨酸，苏氨酸，色氨酸，缬氨酸，组氨酸，甘氨酸，丙氨酸，脯氨酸，天冬酰胺，半胱氨酸，谷氨酸，丝氨酸，酪氨酸，维生素 B_1，维生素 B_2，维生素 B_3，泛酸，生物素，叶酸，维生素 B_{12}，维生素 C，KCl；

上述氨基酸可以采用氨基酸的各种可溶性盐或者其衍生物替代。

比如：赖氨酸采用赖氨酸醋酸盐替代，半胱氨酸采用 N-乙酰-L-半胱氨酸替代，酪氨酸采用 N-乙酰-L-酪氨酸替代；

上述任意一种或多种物质的用量对应以下用量比例关系：

各氨基酸的用量比例关系分别是：精氨酸 2.0~10g，异亮氨酸 2.0~10g，亮氨酸 3.0~15g，相当于赖氨酸含量为 1.5~10g 的赖氨酸醋酸盐，蛋氨酸 0.2~3g，苯丙氨酸 0.3~3g，苏氨酸 1.0~10g，色氨酸 0.3~3g，缬氨酸 2.5~15g，组氨酸 1.0~8g，甘氨酸 1.5~8g，丙氨酸 2.0~10g，脯氨酸 1.5~8g，天冬酰胺 0.1~3g，相当于半胱氨酸含量为 0.1~3g 的 N-乙酰-L-半胱氨酸，谷氨酸 1.0~10g，丝氨酸 0.5~5g，相当于酪氨酸含量为 0.1~3g 的 N-乙酰-L-酪氨酸；

维生素的用量比例关系分别是：维生素 B_1 1.0~4.0mg，维生素 B_2 1.0~4.0mg，维生素 B_3 10~40mg，泛酸 3.0~10mg，生物素 0.1~0.4mg，叶酸 0.1~0.8mg，维生素 B_{12} 2.0~12μg；维生素 C 1.0-6.0g；

KCl 的用量为 10%KCl 5~10ml；

优选：

各氨基酸的用量比例关系分别是：精氨酸 2.2~4.4g，异亮氨酸 2.2~4.4g，亮氨酸 3.4~6.8g，相当于赖氨酸含量为 1.8775~3.755g 的赖氨酸醋酸盐，蛋氨酸 0.3~0.6g，苯丙氨酸 0.4~0.8g，苏氨酸 1.15~2.3g，色氨酸 0.375~0.75g，缬氨酸 2.65~5.3g，组氨酸 1.175~2.35g，甘氨酸 1.575~3.15g，丙氨酸 2.075~4.15g，脯氨酸 1.775~3.55g，天冬酰胺 0.1375~0.275g，相当于半胱氨酸含量为 0.15~0.3g 的 N-乙酰-L-半胱氨酸，谷氨酸 1.425~2.85g，丝氨酸 0.925~1.85g，相当于酪氨酸含量为 0.175~0.35g 的 N-乙酰-L-酪氨酸；

维生素的用量比例关系分别是：维生素 B_1 1.0~4.0mg，维生素 B_2 1.0~4.0mg，维生素 B_3 10~40mg，泛酸 3.0~10mg，生物素 0.1~0.4mg，叶酸 0.1~0.8mg，维生素 B_{12} 2.0~12μg；维生素 C 1.0-6.0g；

KCl 的用量为 10%KCl 5~10ml；

或者优选：

各氨基酸的用量比例关系分别是：精氨酸 3.0~10g，异亮氨酸 3.0~10g，亮氨酸 5.0~15g，相当于赖氨酸含量为 3.0~10g 的赖氨酸醋酸盐，蛋氨酸 0.5~3g，苯丙氨酸 0.5~3g，苏氨酸 3.0~10g，色氨酸 0.5~3.0g，缬氨酸 5.0~15g，组氨酸 3.0~8.0g，甘氨酸 3.0~8.0g，丙氨酸 3.0~10g，脯氨酸 3.0~8.0g，天冬酰胺 0.1~3.0g，相当于半胱氨酸含量为 0.1~3.0g 的 N-乙酰-L-半胱氨酸，谷氨酸 3.0~10g，丝氨酸 0.5~5.0g，相当于酪氨酸含量为 0.1~3g 的 N-乙酰-L-酪氨酸；

维生素的用量比例关系分别是：维生素 B_1 2.0~4.0mg，维生素 B_2 2.0~4.0mg，维生

素 B_3 20~40mg，泛酸 6.0~10mg，生物素 0.2~0.4mg，叶酸 0.2~0.8mg，维生素 B_{12} 4.0~12μg；维生素 C 2.0-6.0g。

具体地说，所述的组合物，每单位该组合物中含有下列用量比例关系的物质：

异亮氨酸 2.2g，亮氨酸 3.4g，赖氨酸醋酸盐 2.65g（相当于赖氨酸 1.8775g），蛋氨酸 0.3g，苯丙氨酸 0.4g，苏氨酸 1.15g，色氨酸 0.375g，缬氨酸 2.65g，精氨酸 2.2g，组氨酸 1.175g，甘氨酸 1.575g，丙氨酸 2.075g，脯氨酸 1.775g，天冬氨酸 0.625g，天冬酰胺 0.1375g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.2g（相当于半胱氨酸 0.15g），谷氨酸 0 或 1.425g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于 L-鸟氨酸 0.325g），丝氨酸 0.925g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.215g（相当于酪氨酸 0.175g），维生素 B_6 3.0~5.0g，10%KCl 0 或 5~10ml，维生素 C 0 或 2.0~6.0g；或者

异亮氨酸 4.4g，亮氨酸 6.8g，赖氨酸醋酸盐 5.3g（相当于赖氨酸 3.775g），蛋氨酸 0.6g，苯丙氨酸 0.8g，苏氨酸 2.3g，色氨酸 0.75g，缬氨酸 5.3g，精氨酸 4.4g，组氨酸 2.35g，甘氨酸 3.15g，丙氨酸 4.15g，脯氨酸 3.55g，天冬氨酸 1.25g，天冬酰胺 0.275g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.4g（相当于半胱氨酸 0.3g），谷氨酸 0 或 2.85g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.83g（相当于 L-鸟氨酸 0.65g），丝氨酸 1.85g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.43g（相当于酪氨酸 0.35g），维生素 B_6 3.0~10g，10%KCl 0 或 5~10ml，维生素 C 0 或 2.0~6.0g。

上述任一组合物还可以含有适量的 5%葡萄糖氯化钠注射液（5%GNS）或 0.9%氯化钠注射液（0.9%NS）或 10%葡萄糖注射液。

对于含有葡萄糖的该组合物还可加入胰岛素，胰岛素的用量为每一个单位（1u）胰岛素比 3~5g 葡萄糖，优选每一个单位（1u）胰岛素比 4g 葡萄糖。

更进一步，作为上述组合物的优选方案，该组合物的具体配方为：

0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+复方氨基酸注射液 250ml 或 500ml；或者

0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+复方氨基酸注射液 250ml 或 500ml+维生素 C 2.0 g；或者

0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+复方氨基酸注射液 250ml 或 500ml+ 10%氯化钾 5ml；或者

0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+复方氨基酸注射液 250ml 或 500ml+维生素 C 2.0 g+10%氯化钾 5ml；或者

5%葡萄糖氯化钠注射液 250 ml+胰岛素注射液 4u+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+维生素 C

2.0 g+10%氯化钾 5ml+复方氨基酸注射液 250ml；或者

10%葡萄糖注射液 250 ml+胰岛素注射液 8u+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+维生素 C 2.0 g+10%氯化钾 5ml+复方氨基酸注射液 250ml；

其中：

上述复方氨基酸注射液，每 1000ml 中含有：异亮氨酸 8.80g，亮氨酸 13.60g，赖氨酸醋酸盐 10.60g（相当于赖氨酸 7.51g），蛋氨酸 1.20g，苯丙氨酸 1.60g，苏氨酸 4.60g，色氨酸 1.50g，缬氨酸 10.60g，精氨酸 8.80g，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 7.10g，天冬氨酸 2.50g，天冬酰胺 0.55g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.80g（相当于半胱氨酸 0.60g），谷氨酸 5.70g，L-鸟氨酸盐酸盐 1.66g（相当于 L-鸟氨酸 1.30g），丝氨酸 3.70g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.86g（相当于酪氨酸 0.70g）。

上述的任一组合物的剂型为药学上允许的任意剂型或保健品允许的任意剂型；该组合物的剂型优选为注射剂、口服液、片剂、颗粒剂、胶囊剂、冲剂。相应的剂型可以含有适合该剂型的常用辅料，如水、硬脂酸镁、糊精等，这些辅料均是本领域技术人员所公知的。

上述的任一组合物在制备治疗运动神经元病的药物或保健品中的应用。

其中：所述运动神经元病包括肌萎缩侧索硬化、脊肌萎缩症、原发性侧索硬化、进行性延髓麻痹，优选肌萎缩侧索硬化。

一种治疗运动神经元病的方法，该方法采用注射或口服的方式给予患者上述组合物；所述注射方式优选静脉注射。

所述的方法中每个疗程为采用注射或口服的方式给予患者上述组合物 10-40 天，优选 15-30 天；一个疗程结束后，可以根据治疗需要在休息适当时间（如 10-15 天）后继续进行下一个疗程或者不进行下一个疗程。

进一步，对于吞咽困难、呛咳、或者进食困难的患者可补充葡萄糖注射液及胰岛素。

需要说明的是，根据临床观察，维生素 B_6 每天的用量小于 1.0g 治疗效果不明显。另外，直接静脉推注未稀释的维生素 B_6 治疗效果不明显。

本发明所述的每单位组合物中各物质的含量也可以采用质量份等方式表述，不影响该组合物中各物质含量的比例关系。所述的每单位一般指病人一日使用的剂量，可根据病情作适当的调整。在制备成不同剂型时可以将每日使用的剂量制成一个包装如一瓶或一袋注射液，也可以根据使用情况制成若干个基本单元如以片剂的形式制成若干片，等等。

本发明中各氨基酸优选 L 型氨基酸。

本发明组合物对运动神经元病的治疗机制探讨：

静息电位是指细胞在未受刺激时（静息状态下）存在于细胞膜内、外两侧的电位差。众所周知，静息电位存在于神经和肌肉纤维内。J.Bernstein 于 1902 年首次提出神经细胞膜两边的 K^+分布的不相等以及膜对钾离子的选择通透性是静息电位的产生原因。静息神经细胞对 K^+是高通透的，对 Na^+则很低，正是这种选择性通透使膜内外形成 K^+浓度梯度而产生跨膜电位差。可见细胞膜内、外离子的不均匀分布以及在安静状态下对不同离子的通透性不同是静息电位产生的前提条件。细胞外的 Na^+浓度高于细胞内，而细胞内 K^+浓度远高于细胞外，因此在细胞膜的两侧存在离子浓度差；另外，还会存在电位差。离子的扩散动力就取决于浓度差和电位差，细胞在安静状态下，只是对 K^+有通透性，对 Na^+和其他离子的通透性很小。K^+在浓度差的动力下向膜外扩散，由于 K^+是正离子，向外扩散形成的外正内负的电位差又会阻止 K^+的进一步扩散，当促使 K^+外流的浓度差动力和阻止 K^+外流的电位差阻力相等时，K^+的外流停止，此时的跨膜电位称为 K^+平衡电位。影响静息电位水平的因素主要有：①细胞外 K^+浓度可影响静息电位的大小，如细胞外 K^+浓度升高，细胞内 K^+浓度差降低，K^+外流的量减少，静息电位减少；②膜对 K^+和 Na^+的相对通透性可影响静息电位的大小，如膜对 K^+的通透性增大，则静息电位增大，如膜对 Na^+的通透性增大，则静息电位将减小；③钠泵活动的水平对静息电位有影响。

动作电位，是指可兴奋细胞受到刺激时，在静息电位的基础上产生的一次迅速可扩布性的电位变化。动作电位产生的机制为：细胞外的 Na^+浓度比细胞内高，Na^+顺着浓度差就有内流的趋势，细胞在安静状态下，对 Na^+的通透性小，Na^+内流的量也就很少。当细胞受到刺激后，细胞膜上少量的 Na^+通道被激活开放，Na^+顺着浓度差和电位差内流，膜内的负电位值逐渐变小，发生去极化，当去极化到达一定的程度时，膜上钠通道大量被激活开放，大量的 Na^+内流，从而爆发动作电位。使膜对 Na^+通透性突然增大的临界膜电位，称为阈电位。阈电位比静息电位小约 10-20mv，神经细胞的阈电位约为-55mv。刺激必须是膜内负电位值减少到阈电位时，才能爆发动作电位。由于 Na^+是顺着浓度差和电位差进行的扩散，Na^+内流速度很快，膜内负电位值迅速变小、消失，并且进一步转为正电位，膜内形成的正电位对 Na^+内流形成电场阻力，阻止 Na^+内流 ，促使 Na^+内流的力量（浓度差）与阻止 Na^+内流的力量（电场阻力）相等时，Na^+内流停止，这时动作电位达到最大幅值，即为 Na^+的电-化学平衡电位，形成动作电位的上升支，钠通道开放时间短，很快失活关闭，这时细胞膜对 K^+的通透性增大，大量 K^+顺着浓度差和电位差迅速外

流，使膜内电位从正值变为负值，出现复极化，恢复到静息状态水平，形成动作电位的下降支。简言之，动作电位的上升支就是Na^+内流形成的电-化学平衡电位，动作电位的下降支就是K^+外流形成的电-化学平衡电位。细胞在发生动作电位后，膜电位基本恢复到静息状态水平，但是离子分布没有恢复，细胞外有过多的K^+，细胞内有过多的Na^+，这时将激活细胞膜上的钠泵，通过钠泵的作用，将细胞外过多K^+的泵入细胞内，同时将细胞内过多的Na^+泵出细胞外，恢复原来的静息状态水平，为下一次兴奋做好准备。

氨基酸是构成生物体蛋白质并同生命活动有关的最基本的物质，是在生物体内构成蛋白质分子的基本单位，与生物的生命活动有着密切的关系。它在抗体内具有特殊的生理功能，是生物体内不可缺少的营养成分之一。其在人体内通过代谢可以发挥下列一些作用：①合成蛋白质及核酸；②变成酸、激素、抗体、肌酸等含氮物质；③转变为碳水化合物和脂肪；④氧化成二氧化碳和水及尿素，产生能量。

L-鸟氨酸是非蛋白氨基酸，在生物体内主要参与尿素循环，对体内氨态氮的排出有重要作用。在尿素循环中，氨甲酰磷酸合成酶Ⅰ是尿素循环中的酶，存在于线粒体中，以氨为氮源，需要 N-乙酰谷氨酸，生成的氨甲酰磷酸用来合成尿素；氨甲酰磷酸合成酶Ⅱ存在于胞质溶胶中，利用谷氨酰胺作为氮源，不需要 N-乙酰谷氨酸，合成的氨甲酰磷酸用来合成嘧啶。由氨甲酰磷酸合成酶Ⅰ催化的第一步反应是尿素循环的限速步骤。氨甲酰磷酸合成酶Ⅰ被 N-乙酰谷氨酸别构酶活化。该代谢物是由谷氨酸和乙酰 CoA 在 N-乙酰谷氨酸合成酶催化下合成。当氨基酸降解速率增加时，作为转氨作用的结果，谷氨酸的浓度也随之增加，谷氨酸浓度的增加促进了 N-乙酰谷氨酸的合成，结果活化了氨甲酰磷酸合成酶，使尿素合成速率加快。因此氨基酸降解产生的过量氮，就被有效的排出体外。由于精氨酸是 N-乙酰谷氨酸合成酶的激活剂，因此精氨酸浓度的增高，也会加速尿素的合成。

天冬氨酸通过脱氨生成草酰乙酸而促进三羧酸循环，故而天冬氨酸是三羧酸循环中的重要成分。并且天冬氨酸还在鸟氨酸循环和核苷酸合成中起重要作用，是多种氨基酸及嘌呤、嘧啶碱基的合成前体。它对细胞亲和力很强，可作为钾、镁离子载体，向心肌输送电解质，促进细胞去极化，维持心肌收缩能力，同时可降低心肌耗氧量，在冠状动脉循环障碍引起缺氧时，对心肌有保护作用。也就是说天冬氨酸能直接参与尿素循环并参与三羧酸循环及肝细胞内核酸的合成，有利于修复被损伤的肝细胞。此外，由于天冬氨酸对肝细胞内三羧酸循环代谢过程的间接促进作用，并提供能量代谢的中间产物，促进了肝细胞的能量生成，使被损伤的肝细胞的各项功能得以迅速恢复。所以 L-鸟氨酸和

天冬氨酸合用可以刺激肝尿素循环活性和促进谷氨酰胺合成，大大增强肝脏排毒功能，迅速降低血氨，促进肝细胞自身的修复和再生。因此，氨基酸在人体内的存在，不仅能提供合成蛋白质的重要原料，而且对于促进生长，进行正常代谢，维持生命提供了物质基础。

B 族维生素是水溶性维生素，包括维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 B_6、维生素 B_{12}、烟酸、泛酸、叶酸等，是推动体内代谢，把糖、脂肪、蛋白质等转化成热量时不可缺少的物质。它们具有协同作用，调节新陈代谢，增进免疫系统促进细胞生长和分裂。维生素 B_6 可能是所有维生素 B 族中最重要的一种。维生素 B_6 又名吡哆素，包括吡哆醇、吡哆醛和吡哆胺 3 种化合物。在动物组织中吡哆醇可转化为吡哆醛或吡哆胺，且维生素 B_6 多以吡哆醛和吡哆胺形式存在与动物组织中。吡哆醛和吡哆胺，吡哆醛磷酸和吡哆胺磷酸都可以互变，最后都以活性较强的吡哆醛磷酸和吡哆胺磷酸形式存在于组织中，参加转氨作用。一般人体的肌肉里含有全身 70%～80%的维生素 B_6。维生素 B_6 在蛋白、脂质和碳水化合物的代谢中发挥着关键的作用。所以，大量损耗维生素 B_6 的人会出现包括氨基酸代谢紊乱。维生素 B_6 是氨基酸的代谢与合成的重要辅酶，并参与不饱和脂肪酸的代谢等生理过程，是机体内许多重要酶系统的辅酶，是动物正常发育、细菌和酵母繁殖所必需的营养成分。另外，维生素 B_6 还是一种天然的利尿剂，利尿就能解毒，静脉输入维生素 B_6 5g，大约能利出尿液 380ml 左右。维生素 B_6 是人体氨基酸代谢、神经递质 γ-氨基丁酸(GABA) 和谷氨酸(Glu)的辅酶，现已知肝脏有 60 多种酶需要维生素 B_6 参与，在促进机体正常酶代谢方面起到十分重要的作用，且维生素 B_6 在体内的半衰期短，很快就排出体外。并且吡哆醛磷酸还有一特殊的功能，其可以促进氨基酸和钾进入细胞的速率。

钾是体内最重要的无机阳离子之一，在机体电解质中的含量仅次于钠，其中 98%存在于细胞内，存在于细胞外液的仅占 2%，血清钾浓度为 3.5-5.5mmol/L。细胞内外钾浓度相差悬殊是靠细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶耗能转运来维持的。钾是全身所有器官功能作用的重要物质基础，参与全身所有的器官作用。其生理功能有：①参与细胞内糖和蛋白质的代谢；②维持细胞内的渗透压和调节酸碱平衡；③维持细胞膜静息电位，静息膜电位主要取决于细胞膜对 K^+的通透性和细胞膜内外 K^+的浓度差；④维持神经肌肉的兴奋性，高钾使神经肌肉兴奋性增高，低钾使兴奋性降低；⑤维持正常心肌收缩运动的协调。

例如：乙酰胆碱的突触传递过程。乙酰胆碱是脊椎动物神经肌肉接头（运动终板）上的兴奋性神经递质。乙酰胆碱是在胆碱能神经元的轴突末梢轴浆中合成。胆碱和乙酰

辅酶 A 在胆碱乙酰基转移酶的作用下生成乙酰胆碱。神经细胞不能合成胆碱，主要靠血循环供给，借助细胞膜上的专一性载体——胆碱转运体摄取到细胞中。肝脏中合成的胆碱酯、胶质细胞中储备的胆碱以及神经末梢释放的乙酰胆碱水解产生的胆碱也可以成为乙酰胆碱合成中胆碱的来源。并且乙酰胆碱合成后被包装在突触小泡内，每个小泡约有 10^3-10^4 分子的乙酰胆碱，就在突触前轴突质膜附近有大量这样的突触小泡。动作电位的到达，激发突触前膜大大增加对 Ca^{2+}的通透性，Ca^{2+}顺其离子浓度梯度流入轴浆。由于细胞内 Ca^{2+}的增加，促进了突触小泡与质膜的融合，从而增加乙酰胆碱释放到突触间隙。通过这种机制，在对 1 个动作电位所引起的反应中，可有几百个突触小泡排出乙酰胆碱到一个典型的神经肌肉突触接头的突触间隙。结果是局部的乙酰胆碱浓度大大增加，足以使突触后细胞的质膜中的 1 种蛋白质即乙酰胆碱受体“感觉到”。这种神经递质结合到许多受体分子上，激发突触后细胞发生动作电位。乙酰胆碱随后为突触间隙中的 1 种称为乙酰胆碱酯酶迅速降解成乙酸和胆碱，同时突触后膜迅速恢复至静息电位。并且在这一过程中，乙酰胆碱的作用同时增加了膜对 Na^+和 K^+的通透性。由于突触后膜的电化学梯度比 K^+的大一些，结果 Na^+的向内流动导致去极化，使跨膜电位崩溃。只要有足够数目的受体分子结合了神经递质，这种跨膜电位的局部扰动就足以在受体所在的神经膜或肌膜上引发出 1 个新的动作电位。因而在一定时刻被占据受体的数目支配了 Na^+的内向流动量，以及由此决定的膜电位变化的大小。结合于突触后膜的乙酰胆碱酯酶迅速催化乙酰胆碱水解，递质-受体复合物的数目很快减少，膜复极化，准备接待新的动作电位触发突触前膜释放更多量子单位的乙酰胆碱。

一般神经元产生的静息电位、动作电位、发生器电位和突触电位都有赖于血脑屏障主动转运形成的离子梯度，而且神经冲动的传递和准确再现也有赖于血脑屏障对神经元和神经纤维的屏蔽作用。有资料显示，运动神经元病患者脑脊液中的谷氨酸水平比 80%对照组高 3 倍。且细胞外过高的谷氨酸浓度，会过度刺激其受体，对中枢神经系统产生明显的毒性作用。但是使用本发明后发现，部分病人脑脊液中的谷氨酸水平明显下降，运动神经元得到修复，患者症状明显得到改善。原因有以下一种或几种：①本发明中，体内过高的谷氨酸和本发明中的半胱氨酸以及甘氨酸可以生成谷胱甘肽，清除体内的自由基，减轻运动神经元病患者的症状。②在肝脏中，过高的谷氨酸在谷氨酸脱氢酶（辅酶是 NAD^+或 $NADP^+$）的作用下氧化脱氨基生成 α -酮戊二酸和氨，过多的氨可以与谷氨酸结合生成谷氨酰胺，谷氨酰胺和本发明中的天冬氨酸在氨甲基酰磷酸合成酶 II 作用下合成嘧啶核苷酸，并且谷氨酰胺也可以和本发明中的甘氨酸以及天冬氨酸合成嘌呤核苷

酸，而且在肝脏胞液中谷氨酸与本发明中的甘氨酸和天冬氨酸参与嘌呤核苷酸从头合成，为体内核苷酸提供来源。嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的合成，促进蛋白质合成，修复受损的神经元细胞，并且谷氨酸氧化脱氨基生成的多余氨由L-鸟氨酸激活肝细胞内尿素循环排出体外。③生成的谷氨酰胺能直接通过血脑屏障，分解成氨和谷氨酸，虽然在胞外过高的谷氨酸浓度对中枢神经系统产生明显的毒性作用，但是胞内谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统含量最丰富的兴奋性神经递质，参与神经系统多种重要功能的调节，对神经发育、突触可塑性的维持、神经元回路的形成及学习过程中起着关键性的作用。④维生素 B_6 不但是一种天然的利尿剂，利尿就能解毒，而且吡哆醛磷酸可以促进氨基酸和钾进入细胞的速率，本发明中大剂量的维生素 B_6 促进了氨基酸进入神经元细胞的速率，为神经元的修复提供了原料和能量，加快了受损神经元细胞的修复。并且 K^+ 快速进入神经元细胞促进了细胞内糖和蛋白质的代谢、调节了细胞内的渗透压和酸碱平衡、使细胞膜静息电位增大、使神经肌肉兴奋性增高、使正常心肌收缩运动的得到协调。

总而言之，由于本发明中含有各种各样的氨基酸，其能够为血液提供新鲜的营养，通过氨基酸代谢以及血液循环能促进了受损神经细胞的再生，改善其代谢微环境，增强了神经元存活能力，本发明提供了机体新陈代谢的底物与强劲的动能，缓解了患者的病情，甚至能够逆转病情。并且鸟氨酸和天冬氨酸可以刺激肝尿素循环活性，通过尿素循环可将氨基酸代谢过程中产生的大量的氨排出体外。生物体内无论是神经调节还是激素调节，最终都是通过酶起作用。所以本发明中添加的大剂量维生素 B_6 为人体氨基酸代谢、神经递质γ-氨基丁酸(GABA) 和谷氨酸(Glu)的提供了充足的辅酶。虽然运动神经元病患者脑脊液中的谷氨酸水平偏高，但是使用本发明后，脑脊液中的谷氨酸可以转化为谷氨酰胺和谷胱甘肽。①人体通过谷氨酰胺可以从脑、肌肉等组织向肝或肾转运氨。谷氨酰胺没有毒性，是人体迅速解除氨毒的一种方式，在本病中也是迅速解除胞外过高的谷氨酸浓度对中枢神经系统产生的明显毒性作用，同时储藏和运输氨。当运至肝脏中，谷氨酰胺将氨释放出来以合成尿素；当运至肾脏中，谷氨酰胺将氨释放出来直接随尿排出；运至各种组织中可用于合成氨基酸和嘌呤、嘧啶等含氮物质。也就是说本发明可以促进谷氨酰胺的合成，解除胞外过高的谷氨酸浓度对中枢神经系统产生的明显毒性作用，并且谷氨酰胺能直接通过血脑屏障，为脑神经细胞的修复提供部分氨基酸、嘌呤和嘧啶。②谷胱甘肽的合成可以有效的清除体内的自由基，减轻运动神经元病患者的症状。且本发明中的氨基酸也为神经营养因子提供能量以及原料，修复受损的神经细胞。虽然在此过程中氨基酸代谢产生的大量氨，但是由于L-鸟氨酸的存在，L-鸟氨酸作为尿素循

环的反应底物，迅速激活肝细胞内的尿素循环，将机体产生的有害氨通过尿素排除体外，保证了机体正常的代谢。由于本发明中含有天冬氨酸，其是多种氨基酸及嘌呤、嘧啶碱基的合成前体，并且它对细胞亲和力很强，可作为钾、镁离子载体，向心肌输送电解质，促进细胞去极化，维持心肌收缩能力。其不但可以为神经营养因子提供能量以及原料，修复受损的神经细胞，而且可以促进 K^+进入神经元细胞，维持心肌收缩能力。并且和L-鸟氨酸联合使用，可以刺激肝尿素循环活性大大增强肝脏排毒功能，迅速降低血氨，促进肝细胞自身的修复和再生，从而增强了人体自身免疫能力，从本质上治疗运动神经元病，且本发明没任何毒副作用、治疗费用低，是运动神经元病患者首选药物。

本发明的有益效果：

本发明提供的组合物能够缓解甚至逆转运动神经元病的发病过程，基本上能够改善运动神经元病患者的临床症状，甚至能正常生活，具有较好的治疗效果，而且该组合物原料为食源性物质，长期服用没有毒副作用，治疗费用低，对运动神经元病患者来说基本没有经济负担，适合临床推广使用。

附图说明

图 1 是病例 1 肌电图报告单。

图 2 是病例 3 在北大第三医院确诊 ALS 诊断证明书。

图 3 是病例 4 肌电图报告单。

图 4 是病例 5 肌电图报告单。

具体实施方式

以下通过实施例对本发明作进一步的阐述。

一、药物组合物制备实施例

一般性说明：实施例中各组合物制剂的工艺按相应制剂的常规工艺配制即可。

实施例 1

一种药物组合物，将相当于 L-鸟氨酸 2.5g 的 L-鸟氨酸盐酸盐约 3.19g，天冬氨酸 1.5g 以及维生素 B_6 10g，加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml 中即可。

实施例 2

一种药物组合物，将 L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于 L-鸟氨酸 0.325g），天冬氨酸

0.625g 以及维生素 B_6 3.0g，加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml 中即可。

实施例 3

一种药物组合物，将L-鸟氨酸盐酸盐0.83g（相当于L-鸟氨酸0.65g），天冬氨酸1.25g，维生素 B_6 5.0g，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 4

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 250ml[含有异亮氨酸 2.2g，亮氨酸 3.4g，赖氨酸醋酸盐 2.65g（相当于赖氨酸 1.8775g），苯丙氨酸 0.4g，苏氨酸 1.15g，色氨酸 0.375g，精氨酸 2.2g，组氨酸 1.175g，甘氨酸 1.575g，丙氨酸 2.075g，脯氨酸 1.775g，天冬氨酸 0.625g，天冬酰胺 0.1375g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.2g（相当于半胱氨酸 0.15g），L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于 L-鸟氨酸 0.325g），丝氨酸 0.925g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.215g（相当于酪氨酸 0.175g）]，以及维生素 B_6 3.0g，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 5

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 250ml[含有异亮氨酸 2.2g，亮氨酸 3.4g，赖氨酸醋酸盐 2.65g（相当于赖氨酸 1.8775g），蛋氨酸 0.3g，苯丙氨酸 0.4g，苏氨酸 1.15g，色氨酸 0.375g，缬氨酸 2.65g，精氨酸 2.2g，组氨酸 1.175g，甘氨酸 1.575g，丙氨酸 2.075g，脯氨酸 1.775g，天冬氨酸 0.625g，天冬酰胺 0.1375g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.2g（相当于半胱氨酸 0.15g），谷氨酸 1.425g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于 L-鸟氨酸 0.325g），丝氨酸 0.925g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.215g（相当于酪氨酸 0.175g）]，以及维生素 B_6 3.0g，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 6

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 250ml[含有异亮氨酸 2.2g，亮氨酸 3.4g，赖氨酸醋酸盐 2.65g（相当于赖氨酸 1.8775g），蛋氨酸 0.3g，苯丙氨酸 0.4g，苏氨酸 1.15g，色氨酸 0.375g，缬氨酸 2.65g，精氨酸 2.2g，组氨酸 1.175g，甘氨酸 1.575g，丙氨酸 2.075g，脯氨酸 1.775g，天冬氨酸 0.625g，天冬酰胺 0.1375g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.2g（相当于半胱氨酸 0.15g），谷氨酸 1.425g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于

L-鸟氨酸 0.325g），丝氨酸 0.925g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.215g（相当于酪氨酸 0.175g）], 以及维生素 B_6 5.0g，维生素 C 2.0g，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 7

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 250ml[含有异亮氨酸 2.2g，亮氨酸 3.4g，赖氨酸醋酸盐 2.65g（相当于赖氨酸 1.8775g），蛋氨酸 0.3g，苯丙氨酸 0.4g，苏氨酸 1.15g，色氨酸 0.375g，缬氨酸 2.65g，精氨酸 2.2g，组氨酸 1.175g，甘氨酸 1.575g，丙氨酸 2.075g，脯氨酸 1.775g，天冬氨酸 0.625g，天冬酰胺 0.1375g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.2g（相当于半胱氨酸 0.15g），谷氨酸 1.425g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于 L-鸟氨酸 0.325g），丝氨酸 0.925g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.215g（相当于酪氨酸 0.175g）], 以及维生素 B_6 3.0g，10%KCl 5ml，维生素 C 2.0g，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 8

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 250ml[含有异亮氨酸 2.2g，亮氨酸 3.4g，赖氨酸醋酸盐 2.65g（相当于赖氨酸 1.8775g），蛋氨酸 0.3g，苯丙氨酸 0.4g，苏氨酸 1.15g，色氨酸 0.375g，缬氨酸 2.65g，精氨酸 2.2g，组氨酸 1.175g，甘氨酸 1.575g，丙氨酸 2.075g，脯氨酸 1.775g，天冬氨酸 0.625g，天冬酰胺 0.1375g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.2g（相当于半胱氨酸 0.15g），谷氨酸 1.425g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于 L-鸟氨酸 0.325g），丝氨酸 0.925g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.215g（相当于酪氨酸 0.175g）], 以及维生素 B_6 3.0g，10%KCl 5ml，维生素 C 2.0g，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 9

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 250ml[含有异亮氨酸 2.2g，亮氨酸 3.4g，赖氨酸醋酸盐 2.65g（相当于赖氨酸 1.8775g），蛋氨酸 0.3g，苯丙氨酸 0.4g，苏氨酸 1.15g，色氨酸 0.375g，缬氨酸 2.65g，精氨酸 2.2g，组氨酸 1.175g，甘氨酸 1.575g，丙氨酸 2.075g，脯氨酸 1.775g，天冬氨酸 0.625g，天冬酰胺 0.1375g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.2g（相当于半胱氨酸 0.15g），谷氨酸 1.425g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于 L-鸟氨酸 0.325g），丝氨酸 0.925g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.215g（相当于酪氨酸 0.175g）],

以及维生素 B_6 5.0g，10%KCl 5ml，维生素 C 2.0g，胰岛素注射液 4u，加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250 ml 中。

实施例 10

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 500ml[含有异亮氨酸 4.4g，亮氨酸 6.8g，赖氨酸醋酸盐 5.3g（相当于赖氨酸 3.775g），蛋氨酸 0.6g，苯丙氨酸 0.8g，苏氨酸 2.3g，色氨酸 0.75g，缬氨酸 5.3g，精氨酸 4.4g，组氨酸 2.35g，甘氨酸 3.15g，丙氨酸 4.15g，脯氨酸 3.55g，天冬氨酸 1.25g，天冬酰胺 0.275g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.4g（相当于半胱氨酸 0.3g），谷氨酸 2.85g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.83g（相当于 L-鸟氨酸 0.65g），丝氨酸 1.85g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.43g（相当于酪氨酸 0.35g）]，以及维生素 B_6 3.0g，10%KCl 5ml，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 11

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 500ml[含有异亮氨酸 4.4g，亮氨酸 6.8g，赖氨酸醋酸盐 5.3g（相当于赖氨酸 3.775g），蛋氨酸 0.6g，苯丙氨酸 0.8g，苏氨酸 2.3g，色氨酸 0.75g，缬氨酸 5.3g，精氨酸 4.4g，组氨酸 2.35g，甘氨酸 3.15g，丙氨酸 4.15g，脯氨酸 3.55g，天冬氨酸 1.25g，天冬酰胺 0.275g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.4g（相当于半胱氨酸 0.3g），谷氨酸 2.85g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.83g（相当于 L-鸟氨酸 0.65g），丝氨酸 1.85g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.43g（相当于酪氨酸 0.35g）]，以及维生素 B_6 5.0g，10%KCl 5ml，维生素 C 3.0g，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 12

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 500ml[含有异亮氨酸 4.4g，亮氨酸 6.8g，赖氨酸醋酸盐 5.3g（相当于赖氨酸 3.775g），蛋氨酸 0.6g，苯丙氨酸 0.8g，苏氨酸 2.3g，色氨酸 0.75g，缬氨酸 5.3g，精氨酸 4.4g，组氨酸 2.35g，甘氨酸 3.15g，丙氨酸 4.15g，脯氨酸 3.55g，天冬氨酸 1.25g，天冬酰胺 0.275g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.4g（相当于半胱氨酸 0.3g），谷氨酸 2.85g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.83g（相当于 L-鸟氨酸 0.65g），丝氨酸 1.85g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.43g（相当于酪氨酸 0.35g）]，维生素 B_6 3.00g，维生素 C 2.0g，加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 13

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 1000ml（含有：相当于 L-鸟氨酸 3.5g 的 L-鸟氨酸盐酸盐，天冬氨酸 2.50g，精氨酸 8.80g，异亮氨酸 8.80g，亮氨酸 13.60g，相当于赖氨酸 7.51g 的赖氨酸醋酸盐，蛋氨酸 1.20g，苯丙氨酸 1.60g，苏氨酸 4.60g，色氨酸 1.50g，缬氨酸 10.60g，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 7.10g，天冬酰胺 0.55g，相当于半胱氨酸 0.60g 的 N-乙酰-L-半胱氨酸，谷氨酸 5.70g，丝氨酸 3.70g，相当于酪氨酸 0.70g 的 N-乙酰-L-酪氨酸），以及维生素 B_6 8.0g 和维生素 C 3.0g，维生素加入到 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 14

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 1000ml（含有：相当于 L-鸟氨酸 4.5g 的 L-鸟氨酸盐酸盐，天冬氨酸 2.80g，精氨酸 8.30g，异亮氨酸 6.50g，亮氨酸 12.00g，相当于赖氨酸 7.51g 的赖氨酸醋酸盐，蛋氨酸 1.60g，苯丙氨酸 1.40g，色氨酸 1.80g，缬氨酸 10.60g，组氨酸 4.80g，甘氨酸 6.20g，丙氨酸 8.50g，脯氨酸 7.10g，天冬酰胺 0.55g，谷氨酸 5.70g，丝氨酸 3.70g，相当于酪氨酸 0.70g 的 N-乙酰-L-酪氨酸），以及维生素 B_6 10g，维生素 B_1 3mg，维生素 B_2 3mg，维生素 B_3 40mg，泛酸 8mg，生物素 0.4mg，叶酸 0.6mg，维生素 B_{12} 10μg；维生素 C 4.0g。

维生素可直接加入到复方氨基酸注射液中，也可加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液或 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 15

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 1000ml（含有：异亮氨酸 8.80g，亮氨酸 13.60g，赖氨酸醋酸盐 10.60g（相当于赖氨酸 7.51g），蛋氨酸 1.20g，苯丙氨酸 1.60g，苏氨酸 4.60g，色氨酸 1.50g，缬氨酸 10.60g，精氨酸 8.80g，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 7.10g，天冬氨酸 2.50g，天冬酰胺 0.55g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.80g（相当于半胱氨酸 0.60g），谷氨酸 5.70g，L-鸟氨酸盐酸盐 1.66g（相当于 L-鸟氨酸 1.30g），丝氨酸 3.70g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.86g（相当于酪氨酸 0.70g）），以及维生素 B_6 10g。

维生素可直接加入到复方氨基酸注射液中，也可加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml 或 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 16

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 1000ml（含有：异亮氨酸 8.80g，亮氨酸 13.60g，赖氨酸醋酸盐 10.60g（相当于赖氨酸 7.51g），蛋氨酸 1.20g，苯丙氨酸 1.60g，苏氨酸 4.60g，色氨酸 1.50g，缬氨酸 10.60g，精氨酸 8.80g，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 7.10g，天冬氨酸 2.50g，天冬酰胺 0.55g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.80g（相当于半胱氨酸 0.60g），谷氨酸 5.70g，L-鸟氨酸盐酸盐 1.66g（相当于 L-鸟氨酸 1.30g），丝氨酸 3.70g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.86g（相当于酪氨酸 0.70g）），以及维生素 B_6 10g 和 10%KCl 5ml。

维生素可直接加入到复方氨基酸注射液中，也可加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml 或 0.9%氯化钠注射液 250ml 中。

实施例 17

一种保健品口服液，其组分为复方氨基酸口服液 1000ml（含有：异亮氨酸 8.80g，亮氨酸 13.60g，赖氨酸醋酸盐 10.60g（相当于赖氨酸 7.51g），蛋氨酸 1.20g，苯丙氨酸 1.60g，苏氨酸 4.60g，色氨酸 1.50g，缬氨酸 10.60g，精氨酸 8.80g，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 7.10g，天冬氨酸 2.50g，天冬酰胺 0.55g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.80g（相当于半胱氨酸 0.60g），谷氨酸 5.70g，L-鸟氨酸盐酸盐 1.66g（相当于 L-鸟氨酸 1.30g），丝氨酸 3.70g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.86g（相当于酪氨酸 0.70g）），以及维生素 B_6 10g 和维生素 C 4.0g。维生素可直接加入到复方氨基酸口服液中，也可以分别包装，一起服用。每日可服用 250ml~1000ml。

实施例 17

一种保健品片剂，其组分为含有下列复方氨基酸（含有：蛋氨酸 0.5g，苯丙氨酸 0.5g，苏氨酸 1.5g，色氨酸 0.5g，缬氨酸 3.0g，精氨酸 3.0g，甘氨酸 1.8g，丙氨酸 2.2g，脯氨酸 2.0g，天冬氨酸 0.8g，天冬酰胺 0.5g，谷氨酸 1.5g，L-鸟氨酸盐酸盐 3.0g，丝氨酸 1.2g），以及维生素 B_6 3.0g，按片剂常规工艺增加适当辅料制成片剂若干片。

制剂使用说明：以上含复方氨基酸不同剂量（如 250ml、500ml、1000ml）的注射液制剂，可根据病人身体耐受情况及体重选用，原则是病人有胃肠道不适症状时选用小

剂量，病人身体耐受较好及体重较重时选用较大剂量，一般情况下采用含复方氨基酸250ml的即可有较好效果。另外，在正规输液治疗后为巩固或维持疗效，可以服用口服制剂。

上述各制剂例中的物质含量通常为病人每日使用的剂量，可根据病情需要适当调整。

二、临床治疗实施例

（一）临床观察统计

本院已收治运动神经元病（肌萎缩侧索硬化）患者48例，临床治疗情况如下：

1、病人入选情况：

1.1 一般情况：48例病人，年龄40~77岁，男性多于女性，入院时签署本疗法知情同意书。

1.2 诊断标准：

经国内知名医院（如协和医院、上海华山医院、北京大学第三医院等）诊断为运动神经元病或者进一步明确分型为肌萎缩侧索硬化（ALS）者并经我院比照世界神经病学联盟肌萎缩侧索硬化临床诊断标准(EEC，2000)及中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南（2012）进行复核确诊，以及在外院未明确诊断经我院根据世界神经病学联盟肌萎缩侧索硬化临床诊断标准(EEC，2000)及中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南（2012）诊断的病人，其中临床确认ALS的36人，临床拟诊ALS的8人，临床可能ALS的4人。

1.3、排除标准（以下条件出现任一情况即排除）：

对研究药物过敏者；病人不能合作者；有严重的心、脑血管疾病及肝肾功能不全等疾病；正在使用与试验药物配合配伍禁忌或影响试验药物疗效的药物。

1.4、终止标准：

严重的不良反应；病人的症状恶化，改用其它方法治疗；患者因各种原因要求停药。

2、治疗方案

每日给予下列药物组合物静脉输液（静滴）一次，30天为一个疗程：

0.9%氯化钠注射液250 ml+维生素B6 3.0 ~5.0g+复方氨基酸注射液250~500ml。

必要时分别或同时增加：维生素C 2.0 g、10%氯化钾5ml配入上述药物组合物中进行静脉输液。

0.9% 氯化钠注射液可根据病人情况替换为5%葡萄糖氯化钠注射液250 ml或10%

葡萄糖注射液 250 ml。

对吞咽困难、呛咳、或者进食困难的患者可补充葡萄糖注射液及胰岛素注射液，胰岛素注射液的用量按每一个单位（1u）胰岛素比 4g 葡萄糖计算。

加强病人心理疏导、生活护理和对症治疗。

注：临床采用的复方氨基酸注射液，按 1000ml 计算含有：异亮氨酸 8.80g，亮氨酸 13.60g，赖氨酸醋酸盐 10.60g（相当于赖氨酸 7.51g），蛋氨酸 1.20g，苯丙氨酸 1.60g，苏氨酸 4.60g，色氨酸 1.50g，缬氨酸 10.60g，精氨酸 8.80g，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 7.10g，天冬氨酸 2.50g，天冬酰胺 0.55g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.80g（相当于半胱氨酸 0.60g），谷氨酸 5.70g，L-鸟氨酸盐酸盐 1.66g（相当于 L-鸟氨酸 1.30g），丝氨酸 3.70g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.86g（相当于酪氨酸 0.70g）。

3、疗效观察指标

3.1、无效：经过一个疗程治疗后无作用或症状持续恶化；

3.2、有效：经过一个疗程治疗后患者病情得到控制，不再继续发展或发展速度较治疗前明显降低；

3.3、显效：经过一个疗程或未满一个疗程治疗后患者病情出现好转，出现下列任意一种情形：

3.3.1 一个或多个部位肌力恢复，或者增高的肌张力逐步降低；

3.3.2 由需呼吸机辅助呼吸变为可脱离呼吸机自由呼吸，或者由长期需呼吸机辅助呼吸变为能间隙采用呼吸机辅助呼吸；

3.3.3 呛咳、流涎、吞咽困难、肌肉跳动感、患病部位活动程度等症状明显改善；

3.3.4 萎缩的肌肉逐渐生长起来；

3.3.5 ALSFRS-R（肌萎缩侧索硬化症功能评分量表）评分数值增加。

注：

ALSFRS-R（肌萎缩侧索硬化症功能评分量表）作为 ALS 严重程度的评估方法，该量表简便、容易操作、应用广泛，其敏感度、可靠性和稳定性已经得到广泛确认，为国内外常用的评价肌萎缩侧索硬化症病情发展及预后的评分量表，ALSFRS-R 由 12 项组成：1.语言；2.唾液分泌；3.吞咽；4.书写；5. 切割食物，使用餐具；6.穿衣及卫生自理；7.在床上翻转及整理被褥；8.行走；9.爬楼梯；10. 呼吸困难；11.端坐呼吸；12.呼吸功能不全。每项评分从 0 分到 4 分。功能评分从 0 分（严重受损）到 48 分（正常）。评分由培训后熟练掌握的专门人员执行。由于 ALS 为进展性疾病，未能有效治疗情况

下，其 ALSFRS-R 呈进行性下降，通常 6 个月下降 5~6 分，12 个月下降 10 分左右。

4、治疗效果

48 例病人经一个月疗程治疗，大部分病人在治疗 2 周后开始出现效果，一个疗程结束后分析其治疗效果，显示无效 4 例、有效 23 例、显效 21 例。

注：小部分病人使用复方氨基酸注射液的剂量较大时（如 500ml/日）会出现恶心等胃部不适症状，减小剂量（如 250ml/日）后不适症状消失，体质较弱的病人易出现。

（二）具体病例

本院已收治运动神经元病患者 40 多例，采用“复方氨基酸联用大剂量维生素 B_6 疗法”治疗均取得了较好的治疗效果，现摘录部分病例如下：

病例 1：

患者杨某某，男性，70 岁。起病时间为 2014 年 04 月，至入院时病程 12 月。患者以构音障碍及双上肢乏力起病，于 2014 年 04 月上海复旦大学附属华山医院诊断为运动神经元病，肌电图（2014-04，华山医院）：运动神经元损害肌电图改变，累及上下肢体、腹直肌、舌肌及斜方肌，首先考虑脊髓前角细胞损害。使用营养神经及口服力鲁肽（$1^{\#}$，bid）治疗，但疗效欠佳。先后于 2015 年 04 月 28 日至 2015 年 05 月 19 日和 2015 年 11 月 30 日至 2015 年 12 月 10 日于武进医院住院接受新疗法治疗。入院时患者进行性四肢肌肉萎缩伴乏力，平地行走困难易跌倒，不能上楼梯，四肢有肉跳感及麻木感；言语含糊，饮水、进食呛咳；呼吸困难，需无创呼吸机持续辅助呼吸。入院前 8 个月来，体重减轻 20.5 kg。舌肌萎缩、纤颤；双手骨间肌、四肢肌肉萎缩；双手握力Ⅳ$^-$级，双上肢近端肌力Ⅴ$^-$级，双下肢肌肉Ⅴ$^-$级，巴彬斯基征阳性，腱反射亢进。进一步详细诊断为运动神经元病（肌萎缩侧索硬化症）。患者入院时无法完成肺功能检查。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 500ml/日，静滴，1 次/日；5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml+维生素 B_6 3.0g +维生素 C 2.0g ，每日 1 次，静滴。

患者连续用药 5 天后，呼吸急促、吞咽困难等临床症状明显好转；连续用药 15 天后，患者口干、消瘦、感觉肉跳、双手麻木、全身肌肉萎缩、乏力、饮水呛咳、气喘等症状都有十分明显的好转，感双上肢近端肌肉和双下肢肌力力量明显增加，可以自由行走。再继续用本疗法治疗 1 周后，感呛咳、气喘、乏力、视物模糊好转。出院时可脱离无创呼吸机。体重增加 2 kg。双下肢肌力由Ⅴ$^-$增加为Ⅴ级。2015-12-08 可进行肺功能检测，示中度肺功能障碍。

末次出院后一直未再继续使用本疗法治疗。第 3 次随访得知已患者病情较出院时有

所加重，需有创呼吸机辅助呼吸（2016-10）和插管喂食（2016-10）。说明本疗法虽然能够逆转病情，但如果长时间不维持治疗，病情仍然会继续发展。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2015-12-01	2015-12-09	
总 T 细胞（%）	80.01 ↑	74.70	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	47.12 ↑	45.15 ↑	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	30.41 ↑	30.28 ↑	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	1.55	1.36	0.71-2.78
NK 细胞（%）	8.21	9.53	8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	10.80	13.97	5.00-18.00

通过对比治疗前后的淋巴细胞分群检测结果可以发现，患者的免疫功能也得到了改善。

ALSFRS-R 评分：

	首次入院	末次出院	第 1 次随访	第 2 次随访	第 3 次随访
时间	2015-04-28	2015-12-10	2016-03-10	2016-07-02	2016-10-20
评分	23	24	24	24	21

病例 2：

患者刘某，男性，52 岁。起病时间为 2013 年 09 月，至入院时病程 24 月。患者以左手指活动障碍起病，于 2013 年 09 月复旦大学附属华山医院诊断为运动神经元病，并行肌电图（2016-09，华山医院）检查。于 2015 年 09 月 14 日至 2015 年 09 月 30 日于武进医院诊断为运动神经元病（肌萎缩侧索硬化症）并住院接受本疗法治疗。入院时患者饮水、进食偶有呛咳，讲话费力，含糊；抬头无力，进行性四肢乏力，左手及上肢肌肉明显消瘦，并进行性加重，能平地慢行，易跌倒。舌肌萎缩，纤颤，双手骨间肌，四肢肌肉萎缩，左手握力Ⅰ级，左上肢近端肌力Ⅲ级，右手握力Ⅳ级，右上肢近端肌力Ⅳ级，双下肢肌肉Ⅳ级，巴彬斯基征阳性。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 500ml/日，静滴， 1 次/日；5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml+维生素 B_6 3.0g +维生素 C 2.0g ，每日 1 次，静滴。

患者入院时只能行走 200 米，治疗 2 周后能独立行走 3 公里，乏力症状好转，左手及上肢肌肉肌力明显增加。出院时左手握力由Ⅰ级增加为Ⅲ级，双下肢肌力由Ⅳ级增加为Ⅴ级。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2015-09-15	2015-09-29	
总 T 细胞（%）	74.36	71.74	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	48.71 ↑	39.35	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	20.57	22.98	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	2.37	1.71	0.71-2.78
NK 细胞（%）	4.34 ↓	11.85	8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	20.68 ↑	15.23	5.00-18.00

通过对比治疗前后的淋巴细胞分群检测结果可以发现，患者的免疫功能也得到了改善。

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院	随访
时间	2015-09-14	2015-09-30	2016-08-5
评分	38	39	39

病例 3：

患者郝某某，男性，60 岁。起病时间为 2013 年 08 月，至入院时病程 27 个月。患者以右臂乏力起病，于北京大学第三医院（2014-06）、中国中医科学院广安门医院（2014-06-22）诊断为运动神经元病（肌萎缩侧索硬化症），并行肌电图（2014-06-18，北京大学第一附属医院，141515；北京大学第三医院）、肺功能和颈部 MRI（2014-06-10，首都医科大学宣武医院，00063326）检查，先后使用神经保护、干细胞移植、中药、针灸推拿等治疗方法，但疗效欠佳。于 2015 年 11 月 03 日至 2015 年 11 月 18 日于武进医院住院接受本疗法治疗。入院时患者进行性双上肢乏力，抬头、耸肩无力，双手小指不能完成并指动作。舌肌纤颤，双上肢、骨间肌及肩部肌肉萎缩；双侧三角肌肌力III-级，肱二头肌肌力III级， 握力稍减弱；双侧肱二头肌反射（+），双侧肱三头肌反射（+）；双侧 Hoffmann 征（+）。入院前肌电图示：右母短展肌、双肱二头肌、右胸锁乳突肌呈神经源性损害；左小指展肌、T10 脊旁肌轻收缩运动单位电位时限正常波幅增高。肺功能检查（2015-05-15，北京大学第三医院，16724）：通气功能正常，小气道功能正常。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 500ml/日，静滴，1 次/日；5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml+维生素 B_6 5.0g+维生素 C 2.0g ，每日 1 次，静滴。

连续治疗 10 天，右小指可完成并指动作，诉右肩活动度增加。右肘部萎缩肌肉生长了起来。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2015-11-04	2015-11-17	

总 T 细胞（%）	80.47↑	79.61↑	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	61.67↑	59.56↑	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	16.21↓	17.69↓	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	3.80↑	3.37↑	0.71-2.78
NK 细胞（%）	8.97	13.97	8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	8.83	5.75	5.00-18.00

患者免疫功能变化有好转趋势

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院	第 1 次随访	第 2 次随访	第 3 次随访
时间	2015-11-03	2015-11-18	2016-02-10	2016-05-12	2016-11-13
评分	43	43	43	42	36

病例 4：

患者虞某某，男性，41 岁。起病时间为 2007 年 03 月，至入院时病程 104 个月。患者以双腿乏力起病，于上海市中西医结合医院（2007-03-29）、南京医科大学附属常州第二人民医院（2008-03-25）、复旦大学附属中山医院（2008-04-10）和南京脑科医院（2015-05-21）诊断为运动神经元病，并行肌电图（2007-03-30，上海市中西医结合医院，0707431；2008-03-25，常州市第二人民医院，14107）、颅颈 MRI（2006-12-29，常州市武进人民医院，08339）检查。曾口服丁苯酞（0.1，tid）、中药治疗，但疗效欠佳。于 2015 年 11 月 05 日至 2015 年 11 月 19 日于武进医院诊断为运动神经元病（肌萎缩侧索硬化症）并住院接受本疗法治疗。入院时患者进行性四肢乏力伴肉跳感，以左侧尤甚。走路不稳，上楼费力；双手麻木，手指不能完成并指动作，双臂不能抬臂过头顶；抬头、耸肩无力；言语不清，饮水呛咳，偶感气喘。舌肌、双手骨间肌及四肢肌肉萎缩，舌肌纤颤；双上肢近端肌力III级，双手握力Ⅳ级，双下肢肌力Ⅳ级；肌张力不高；双侧膝反射减弱。入院前肌电图： EMG：上下肢被检肌和腹直肌以及胸锁乳突肌见纤颤正尖波；轻收缩部分被检肌见 MUP 偏宽大或见巨大电位或波形差；重收缩募集减少。NCV：左侧尺神经深支运动传导 CMAP 波幅降低；余运动和感觉神经传导速度和波幅正常范围。运动神经 F 波潜伏期正常范围或未引出。神经源性损害肌电图，累及上下肢和腹直肌以及斜方肌和胸锁乳突肌，舌肌也有轻度慢性损害改变。脊髓前角细胞和舌下神经运动核损害可首先考虑。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 500ml/日，静滴， 1 次/日；5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml+维生素 B_6 5.0g +维生素 C 2.0g ，每日 1 次，静滴。

治疗 2 周后乏力症状有所改善，感肩部较前有力，双肩能抬过头部。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2015-11-06	2015-11-18	
总 T 细胞（%）	62.79	72.08	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	37.91	43.62 ↑	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	23.88	26.91	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	1.59	1.62	0.71-2.78
NK 细胞（%）	16.33	18.81	8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	17.23	7.83	5.00-18.00

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院	第 1 次随访	第 2 次随访	第 3 次随访
时间	2015-11-05	2015-11-19	2016-02-19	2016-05-21	2016-11-13
评分	32	33	33	33	32

病例 5：

患者黄某某，男性，52 岁。起病时间为 2014 年 03 月，至入院时病程 20 个月。患者以双腿乏力起病，于复旦大学附属华山医院（2014-08-14）、首都医科大学宣武医院（2014-12-22）和北京大学第三医院诊断为运动神经元病（进行性肌萎缩），并行肌电图（2014-08-14，华山医院，H302091； 2014-12-26，宣武医院，50916）、组织活检[2014-12-30，宣武医院，左股四头肌，N12（626955）]、CSF 及血清免疫参数分析（2014-08-15，华山医院，20354）、CSF 鞘蛋白相关抗体（2014-12-23，宣武医院，41602678）、血清鞘蛋白相关抗体（2014-08-19，华山医院，1952）和血液、尿液毒物分析（2014-12-26，军事医学科学院附属 307 医院）等多项辅助检查。曾接受多种治疗：辅酶 Q10（10mg p.o. tid）、丁苯酞（0.2 p.o. bid）、力鲁肽（1# p.o. bid）、大剂量激素冲击及中药治疗，但疗效欠佳。于 2015 年 11 月 13 日至 2015 年 11 月 29 日于武进医院住院接受本疗法治疗。入院时患者进行性四肢乏力，阵发性抽搐伴疼痛。耸肩无力，双下肢完全失去行走能力，有肉跳感。舌肌纤颤、无萎缩；肩部、双下肢肌肉均匀性萎缩。双侧上肢肌力Ⅴ-级，握力稍减弱，双下肢肌力 0 级，无肌张力，腰肌力量减弱；膝反射（－）；深感觉减弱。入院前肌电图：EMG：上下肢被检肌和腹直肌以及斜方肌和胸锁乳突肌见纤颤正尖波或见束颤电位；轻收缩部分被检肌见 MUP 偏宽大或见巨大电位伴或补办多相电位和不规则波增多；重收缩募集减少。NCV：双侧肺总神经运动传导 CMAP

波幅降低；余运动和感觉神经传导速度和波幅正常范围。运动神经 F 波潜伏期正常范围或未引出。神经源性损害肌电改变，累及上下肢肌和腹直肌以及斜方肌和胸锁乳突肌。脊髓前角细胞损害可首先考虑。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 500ml/日，静滴， 1 次/日；5%葡萄糖氯化钠注射液 250ml+维生素 B_6 5.0g +维生素 C 2.0g ，每日 1 次，静滴。

治疗 10 天后已经能够自行站立 6 分钟了，双下肢肌肉的肌力和肌肉营养比较治疗前明显改善。足部肌肉有收缩动作，膝跳反射减弱，双下肢肌张力较入院时增加。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2015-11-14	2015-11-27	
总 T 细胞（%）	78.87↑	69.28	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	52.38↑	41.16	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	22.85	24.73	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	2.29	1.66	0.71-2.78
NK 细胞（%）	9.68	22.75	8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	9.04	7.06	5.00-18.00

通过对比治疗前后的淋巴细胞分群检测结果可以发现，患者的免疫功能也得到了改善。

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院	第 1 次随访	第 2 次随访	第 3 次随访
时间	2015-11-13	2015-11-29	2016-02-22	2016-06-04	2016-11-14
评分	35	36	36	30	28

病例 6：

患者黄某某，男性，50 岁。起病时间为 2014 年 04 月，至入院时病程 29 个月。患者以右腿乏力起病，于同济大学附属东方医院（2016-04-05）、上海中医药大学附属曙光医院（2016-06-17）和上海交通大学医学院附属新华医院（2016-04-22）诊断为运动神经元病（下运动神经元综合征，脊肌萎缩症可能），并行肌电图（2016-04-05，同济大学附属东方医院，147591；2016-04-22，上海交通大学医学院附属新华医院，40621；2016-06-17，上海中医药大学附属曙光医院，24172；2016-04-25，上海交通大学医学院附属新华医院，40621）、颅颈胸腰 MRI（2016-04-07，同济大学附属东方医院，M13155250、M13155249、M13155247、M13155248）检查。曾口服多种药物（泛癸利酮胶囊，$2^{\#}$ p.o. tid；维生素 E-10 胶丸，$1^{\#}$ p.o. tid；维生素 B1 片，$1^{\#}$ p.o. tid；甲钴胺片，$1^{\#}$ p.o. tid）及中药治疗，但疗效不理想。于 2016 年 09 月 29 日至 2016 年 10 月 27 日于武进医院住院接受本疗法治疗。入院时患者

进行性四肢乏力伴活动欠灵活，双下肢为重，双腿偶有肉跳感 ，爬楼梯困难，易摔到。双下肢能床上水平抬高 10 cm。左侧髂腰肌肌力Ⅴ-级，臀大肌肌力Ⅴ-级，双侧股四头肌、胫前肌及小腿后肌群肌力Ⅳ级。肌张力稍降低。咽反射（+），双侧肱二头肌减反射（++），双侧膝反射（+），踝反射（+）。神经源性疾病肌电图（上海中医药大学附属曙光医院）：累及四肢检肌、腹直肌、脊旁肌，均有失神经改变；斜方肌有插入电位延长，并有巨大电位。考虑 MND 可能。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 250 ml+0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 5.0 g，静脉滴注，每日一次。

住院治疗 4 周后，患者感下肢乏力有所缓解，出院时双下肢能床上水平抬高 30 cm（较入院时增加 20 cm）。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间			参考范围
	2016-10-03	2016-10-11	2016-10-27	
总 T 细胞（%）	81.80↑	80.60↑	82.47↑	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	39.07	42.48↑	41.27	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	35.51↑	32.06↑	35.00↑	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	1.10	1.33	1.18	0.71-2.78
NK 细胞（%）	8.16	5.85↓	7.61↓	8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	8.68	9.99	8.58	5.00-18.00

血肌红蛋白测定：

检查项目	检查时间			参考范围
	2016-09-30	2016-10-10	2016-10-26	
肌红蛋白（ng/ml）	107.10↑	222.30↑	145.20↑	28.00-72.00

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院
时间	2016-09-29	2016-10-27
评分	40	41

病例 7：

患者朱某某，男性，50 岁。起病时间为 2015 年 08 月，至入院时病程 13 个月。患者以左腿乏力及左足趾活动障碍起病，于苏州大学附属第一医院（2015-09-24）和浙江省中医院（2016-03-01）诊断为运动神经元病，并行肌电图（2015-09-24，苏州大学一

附院，9755；2016-03-01，浙江省中医药，160367-05705；2016-05-30，苏州大学一附院，11332；）检查。曾口服多种药物[甲钴胺，0.5 mg p.o. tid；呋喃硫胺，25 mg p.o. tid；强的松，20 mg p.o. qd（每 5 天减 1 片）；银杏内酯，1# p.o. tid]进行治疗，但疗效不理想。于 2016 年 09 月 28 日至 2016 年 10 月 28 日于武进医院诊断为运动神经元病（肌萎缩侧索硬化症）并住院接受本疗法治疗。入院时四肢乏力明显伴肉跳感，双下肢为甚，行走困难易跌倒，左足趾明显强制性过伸，活动受限。双侧肱二头肌萎缩，双侧股四头肌、胫骨前肌及小腿后侧肌群萎缩。髂腰肌肌力Ⅳ级，双侧股四头肌肌力Ⅳ级，左侧小腿后侧肌群肌力Ⅲ级，右侧小腿后侧肌群肌力Ⅳ级，双侧胫前肌肌力Ⅲ级。右足跖曲、背曲无力。四肢肌张力低，左足趾肌张力增高。肱二头肌反射消失。患者胞妹同病。入院前肌电图示：1.右腓总神经运动神经传导诱发电位波幅降低；2.双胫神经运动神经传导远端潜伏期延长，诱发电位波幅降低；3.左腓总神经运动神经传导呈微小运动反应；4.右小指展肌静息下可见束颤电位，轻收缩呈正常大小 MUP，大力收缩呈近干扰相；5.左股四头肌、右胫前肌、左胫前肌肌电图检查呈神经源性肌电改变；6.右侧股四头肌静息下可见自发电位发放，轻收缩见部分宽大 MUP。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 250 ml+5%葡萄糖氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 5.0 g+维生素 C 2.0 g+胰岛素 4U+10%KCl 5 ml，静脉滴注，每日一次。

经过规律本疗法治疗 30 天后，患者四肢乏力症状缓解，左足趾强制性过伸消失。体重较入院时增加 1 kg。左足肌张力增高现象明显缓解，活动灵敏度增加。出院本院复查肌电图示：1.上下肢被检肌肉见纤颤正尖波；2.轻收缩双侧第一背侧骨间肌，右侧胫前肌、桡侧腕屈肌 MUP 偏宽大；3.双侧腓内肌、右侧股内肌 MUP 偏宽；4.右侧股内肌，左侧胫前肌 MUP 波形差；5.双侧正中神经运动传导远端潜伏期延长；6.左侧正中神经、双侧腓总神经及左侧胫神经运动传导 CMAP 波幅降低；7.左侧腓总神经运动传导速度减慢；8.右侧尺神经感觉传导 SANP 波幅降低。对比出入院肌电图，原仅呈现微小运动反应的左腓总神经已能测出相应运动电位波，大部分受累神经传导波幅增高。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间			参考范围
	2016-9-30	2016-10-10	2016-10-27	
总 T 细胞（%）	76.24	74.58	80.23 ↑	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	40.96	43.79 ↑	48.91 ↑	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	20.82	20.11	21.35	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	1.97	2.18	2.29	0.71-2.78
NK 细胞（%）	16.00	18.56	11.31	8.10-35.60

B 淋巴细胞（%）	5.34	5.47	6.51	5.00-18.00

肌红蛋白测定：

检查项目	检查时间			参考范围
	2016-09-29	2016-10-09	2016-10-26	
肌红蛋白（ng/ml）	78.15↑	59.90	100.90↑	28.00~72.00

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院
时间	2016-09-28	2016-10-28
评分	33	34

病例 8：

患者徐某某，男性，66 岁。起病时间为 2015 年 05 月，至入院时病程 17 个月。患者以构音障碍起病，于复旦大学附属华山医院（2016-03-28）诊断为运动神经元病。行肌电图（2016-02-16，江苏省人民医院，C20160181；2016-03-28，复旦大学附属华山医院，58927）、颅颈腰骶 MRI（2015-06-09，鼓楼医院，颅 MRI+MRA；2015-09，东南大学附属中大医院，颅 MRI+MRA，颈、胸、腰骶，964151XGT）及肺功能（2016-02-04，江苏省中医院，KSXUGT16020402）检查。曾口服力鲁肽治疗，但疗效欠佳。于 2016 年 10 月 17 日至 2016 年 11 月 13 日于武进医院诊断为运动神经元病（肌萎缩侧索硬化症）并住院接受本疗法治疗。入院时言语含糊伴流涎，吞咽困难，饮水、进食呛咳，四肢乏力以左侧尤甚，左下肢肉跳感，行走不稳，以上症状进行性加重。舌肌萎缩明显，纤颤；左手握力Ⅳ级，左上肢近端肌力Ⅳ级，双侧胫前肌肌力Ⅳ级，双足跖曲、背曲弱；四肢肌张力稍减低；肱二头肌反射消失。入院前肌电图：EMG:左舌肌见纤颤，右舌肌未查；左侧第一背侧骨间肌、桡侧腕屈肌、舌肌，右侧桡侧腕屈肌见正锐波；右侧胸锁乳突肌见束颤波；上下肢部分被检肌见插入电位延长，轻收缩见 MUP 偏宽大伴或不伴多相电位和不规则波增多；冲收缩募集减少。NCV：被检运动和感觉神经传导速度和波幅正常范围。运动神经 F 波潜伏期正常范围。Blink：双侧眶上切迹刺激眼轮匝肌记录 R1 和 R2 潜伏期正常范围。神经源性损害肌电改变，累及舌肌为主，上肢部分肌和胸锁乳突肌也有轻度累及。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 300 ml+0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0 g+维生素 C 2.0 g，静脉滴注，每日一次。

经过规律本疗法治疗 30 天后，患者述四肢乏力明显改善，左下肢活动灵活度增加；流涎减少。出院复查肌电图：EMG：双侧舌肌见纤颤波；右侧胫前肌及双侧舌肌见正锐波；轻收缩部分被检肌见 MUP 偏宽或部分偏宽大；重收缩募集减少。NUV：被检运动和感觉神经传导速度和波幅正常范围。神经源性损害肌电改变，累及舌肌为主，上下肢和斜方肌也有轻度累及。脊髓前角细胞和舌下神经运动核损害可首先考虑。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2016-10-19	出院	
总 T 细胞（%）	49.90↓	暂缺	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	42.04↑		25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	6.66↓		18.10-29.60
CD4/CD8 比值	6.31↑		0.71-2.78
NK 细胞（%）	33.87		8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	13.28		5.00-18.00

血肌红蛋白测定：

检查项目	检查时间		参考范围
	2016-10-18	2016-11-07	
肌红蛋白（ng/ml）	34.06	56.7	28.00~72.00

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院
时间	2016-10-17	2016-11-13
评分	34	34

病例 9：

患者王某某，男性，53 岁。起病时间为 2015 年 09 月，至入院时病程 13 个月。患者以右手指乏力起病，于东南大学附属中大医院（2016-10-11）诊断为运动神经元病。行肌电图（2016-10-10，东南大学附属中大医院，000875）和颅颈 MRI（2016-02-2，天长市中医院）检查。曾予口服力鲁肽（1# p.o. bid）及改善循环、营养神经等治疗，但疗效欠佳且病情迅速发展。于 2016 年 10 月 12 日至 2016 年 11 月 08 日于武进医院诊断为运动神经元病（肌萎缩侧索硬化症）并住院接受本疗法治疗。入院时进行性四肢乏力，以左侧尤甚，行走缓慢且易跌倒，上肢不能梳头及提重物，肩部上抬无力伴肉跳感；言语较含糊。双手骨间肌萎缩、畸形，双侧肱二头肌萎缩；右手握力Ⅰ~Ⅱ级，左手握力

III级，左上肢近端肌力Ⅰ级，右上肢近端肌力Ⅳ级，髂腰肌肌力Ⅳ级，双侧小腿后侧肌群肌力Ⅳ级，双侧胫前肌肌力Ⅳ级，双足跖曲、背曲稍弱；四肢肌张力低；肱二头肌反射消失。入院前肌电图（2016-10-10，东南大学附属中大医院）：EMG：右侧三角肌、右侧胫前肌安静时可见大量自发电位，小力收缩运动单位电位时限增宽，大力收缩募集呈单纯相。左侧胸锁乳突肌小力收缩运动单位电位时限增宽，搭理收缩募集减少。右侧T11、T10 安静时可见大量自发电位。NCV：1.右侧正中神经运动末端潜伏期正常高限，传导速度正常，CMAP 波幅降低，F 波未引出；感觉传导速度正常，SNAP 波幅正常。2.右侧尺神经运动末端潜伏期延长，传导速度正常，CMAP 波幅降低，F 波未引出；感觉传导速度正常，SNAP 波幅正常。广泛神经源性损害。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 250 ml+0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0 g+维生素 C 2.0g+10%KCl 10 ml，静脉滴注，每日一次。

经过规律本疗法治疗 20 余天后，患者述感双下肢乏力好转，行走较入院时有力。余好转不明显，但病程进展速度显著下降，病情得到一定程度的控制。出院时肌电图（2016-11-04）：EMG：上下肢被检肌和舌肌见纤颤正尖波；亲手所部分被检肌见 MUP 偏宽大或部分宽大；重收缩募集减少。NCV：右侧郑重神经和尺神经传导 CMAP 波幅降低；余运动和感觉神经传导速度和波幅正常范围。神经源性损害肌电改变，累及上下肢肌和舌肌，斜方肌也有轻度累及。脊髓前角细胞和舌下神经运动核损害可首先考虑。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2016-10-14	出院	
总 T 细胞（%）	61.57	暂缺	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	42.80↑		25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	16.52↓		18.10-29.60
CD4/CD8 比值	2.59		0.71-2.78
NK 细胞（%）	15.63		8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	19.69↑		5.00-18.00

血肌红蛋白测定：

检查项目	检查时间		参考范围
	2016-10-13	出院	
肌红蛋白（ng/ml）	50.08	暂缺	28.00~72.00

ALSFRS-R 评分：

	回忆性评估			入院	出院
时间	2015-09	2016-03	2016-09	2016-10-13	2016-11-08
评分	47	36	28	27	27

病例 10：

患者田某，女性，51 岁。起病时间为 2012 年 10 月，至入院时病程 39 个月。患者以双下肢乏力起病，于首都医科大学宣武医院（2014-04-16，病历号：605437）、北京大学第三医院（2014-11-02，住院号：4770669）诊断为意义未确定的单克隆丙球蛋白病；肌肉病。于多家医疗机构诊疗期间进行多项相关检查，包括颈腰 MRI（2014-02-25，空军总医院）；血清蛋白电泳、免疫球蛋白定量、免疫固定电泳、尿本周氏蛋白、大腿肌肉 MRI、左股四头肌肌肉活检、肌电图、氨基酸及肉碱谱检查、尿有机酸谱、血尿毒物分析等（2014-03-26 至 2014-04-10 宣武医院住院期间）；PET/CT（2014-04-21，解放军总医院）；免疫球蛋白固定电泳、肌电图、右股二头肌肌肉活检、骨髓活检；TB 淋巴细胞亚群测定、CA125、本周氏蛋白定性、癌胚抗原、风湿三项、免疫七项、脑脊液常规、肿瘤特异性生长因子、全身+局部骨成像、白血病/淋巴瘤免疫分型等（2014-11-02 至 2014-11-06 北京大学第三医院住院期间）；单基因遗传病基因检测报告（2015-03-10，深圳华大临床检验中心）；KAP+LAM（2015-05-22，北京协和医院）。曾接受激素治疗、B 族维生素、中药、干细胞移植、营养神经等治疗，但疗效欠佳。于 2016 年 01 月 18 日至 2016 年 01 月 30 日于武进医院诊断为运动神经元病（进行性肌萎缩）并住院接受本疗法治疗。患者入院时进行性加重的四肢乏力伴肌肉明显萎缩，双下肢不能独立行走，偶有大腿肌肉跳动感，咳嗽咳痰力量减弱，抬头耸肩无力，呼吸困难，需无创呼吸机间断性辅助呼吸。双侧肱二头肌萎缩，双手握力Ⅴ级，双上肢近端肌力Ⅰ级。双下肢无浮肿，双大腿股四头肌肌肉萎缩明显。髂腰肌Ⅱ级，双侧股四头肌肌力 0 级，双侧小腿后侧肌群肌力Ⅱ级。双侧侧胫前肌肌力Ⅱ级。左侧踇背伸肌肌力Ⅱ级，右侧踇背伸肌肌力Ⅱ级，肌张力低。痛温觉存在，腱反射未引出。入院前两次肌电图均为肌源性损害。左股四头肌病例活检（2014-04-01，首都医科大学宣武医院）示：神经源性损害。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 500 ml，静脉滴注，每日一次；0.9%氯化钠注射液 500 ml+维生素 B_6 5.0 g，静脉滴注，每日一次。

经过规律本疗法治疗后，乏力症状稍有好转，颈部及四肢肌力稍增加，双侧斜方肌及臀大肌萎缩明显好转，肌肉较入院时饱满。入院治疗 10 天后能搀扶后站立及行走，

可以独立行走（拖行）约 5 米。双侧股四头肌肌力由 0 级增加为Ⅰ级。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2016-01-19	2016-01-29	
总 T 细胞（%）	49.60 ↓	62.68	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	26.49	39.38	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	21.16	21.48	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	1.25	1.79	0.71-2.78
NK 细胞（%）	29.20	18.48	8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	19.55 ↑	18.04 ↑	5.00-18.00

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院	第 1 次随访	第 2 次随访	第 3 次随访
时间	2016-01-18	2016-01-30	2016-04-30	2016-08-02	2016-11-10
评分	33	34	34	33	32

病例 11：

患者陶某某，男性，64 岁。起病时间为 2014 年 03 月，至入院时病程 31 个月。患者以构音障碍、吞咽困难起病，于复旦大学附属华山医院（2015-06-26）、北京协和医院（2016-04-25）和浙江省台州医院（2015-06-18）诊断为运动神经元病（肌萎缩侧索硬化症），行肌电图（2015-06-18，浙江省台州医院）。曾予口服力鲁肽（$1^{\#}$ p.o. bid，自 2015 年 04 起持续口服）、中药等治疗，但疗效欠佳。于 2016 年 10 月 18 日至 2016 年 12 月 05 日于武进医院住院接受本疗法治疗。入院时进行性言语含糊、四肢乏力，耸肩、抬头无力，伴明显流涎及吞咽困难。体重下降约 10 kg。四肢及舌肌肌肉萎缩；左上肢近端肌力Ⅳ级，双侧胫前肌肌力Ⅳ级；跖曲、背曲弱；四肢肌张力稍低；肱二头肌腱反射（-）。入院前肌电图示广泛神经源性损害。

具体治疗方案：复方氨基酸注射液 300 ml+维生素 B_6 3.0 g+维生素 C 2.0 g+0.9%氯化钠注射液 250 ml，静脉滴注，每日一次；消旋山莨菪碱片 10 mg（口服）。

经过规律本疗法治疗后，患者感流涎明显减少，吞咽困难较入院时明显改善，全身乏力症状缓解。出院时复查肌电图：EMG：双上肢部分被检肌和斜方肌见纤颤正尖波；轻收缩部分肌见 MUP 偏宽大或部分偏宽大；冲收缩募集减少。NCV：右侧正中神经和尺神经运动传导 CMAP 波幅降低；余运动和感觉神经传导速度和波幅正常范围。神经源性损害肌电改变，累计双上肢和斜方肌以及胸锁乳突肌，双下肢肌也有轻度累及。脊

髓前角细胞损害可首先考虑。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2016-10-20	2016-11-18	
总 T 细胞（%）	64.29	64.34	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	45.57↑	43.26↑	25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	17.51↓	19.82	18.10-29.60
CD4/CD8 比值	2.60	2.18	0.71-2.78
NK 细胞（%）	23.62	27.25	8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	10.68	6.58	5.00-18.00

血肌红蛋白测定：

检查项目	检查时间		参考范围
	2016-10-19	2016-11-17	
肌红蛋白（ng/ml）	42.79	95.79↑	28.00~72.00

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院
时间	2016-10-18	2016-12-05
评分	36	37

病例 12：

患者朱某某，男性，77 岁。起病时间为 2015 年 11 月，至入院时病程 8 个月。患者以构音障碍、舌活动欠灵活起病，于南京医科大学附属常州市第二人民医院（2016-05）诊断为运动神经元病，行肌电图（2016-05，常州市第二人民医院；2016-06-06，上海交通大学医学院附属仁济医院，2042）和颅颈 MRI（2016-05，常州市第二人民医院）检查。曾予口服力鲁肽（1# p.o. bid）、维生素 B1（1# p.o. tid）、维生素 E（1# p.o. tid）等治疗，但疗效欠佳。于 2016 年 07 月 28 日至 2016 年 08 月 25 日于武进医院诊断为运动神经元病（进行性延髓麻痹）并住院接受本疗法治疗。入院时患者入院时言语不清，伴明显流涎。2011 年脑梗后遗留左侧上下肢麻木和行走拖行及活动障碍。舌肌萎缩，纤颤；左小腿后侧肌群肌力Ⅳ级，四肢肌张力稍低；咽反射迟钝。入院前肌电图：EMG：所检小部分肌肉放松时出现不同程度正尖、纤颤电位，重收缩运动单位电位略减小。CV：双侧腓神经 MCV、SCV 波幅降低，余所检神经 SCV、MCV 均在正常范围。RNS：分别刺激左右面神经、右尺神经、右腓神经、眼轮匝肌、小指展肌、趾短伸肌记录为明显特征性改变。

具体治疗方法：复方氨基酸注射液 250 ml，静脉滴注，每日一次；0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0 g +10%KCl 5 ml，静脉滴注，每日一次。

经过规律本疗法治疗后，患者感流涎明显减少，四肢乏力症状好转。

PCR 检测淋巴细胞分群：

检查项目	检查时间		参考范围
	2016-07-28	出院	
总 T 细胞（%）	68.09	暂缺	61.10-77.0
辅助性 T 细胞（%）	39.68		25.80-41.60
抑制性 T 细胞（%）	18.07↓		18.10-29.60
CD4/CD8 比值	2.20		0.71-2.78
NK 细胞（%）	18.42		8.10-35.60
B 淋巴细胞（%）	12.53		5.00-18.00

ALSFRS-R 评分：

	入院	出院	第 1 次随访
时间	2016-07-28	2016-08-25	2016-11-14
评分	27	28	28

权 利 要 求 书

1、一种用于治疗运动神经元病的组合物，其特征是每单位该组合物中含有下列用量比例关系的物质：

L-鸟氨酸 0.3~8g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.3~8g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 0.5~5g，维生素 B_6 2~20g；

优选 L-鸟氨酸 0.325~8g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.325~8g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 0.625~5g，维生素 B_6 3~20g；

进一步优选 L-鸟氨酸 0.5~8g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.5~8g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 1~5g，维生素 B_6 6~20g；

或者

进一步优选 L-鸟氨酸 0.325~0.65g 或者相当于 L-鸟氨酸含量为 0.325~0.65g 的 L-鸟氨酸盐，天冬氨酸 0.625~1.25g，维生素 B_6 3~10g。

2、根据权利要求 1 所述的组合物，其特征在于每单位该组合物中还含有下列物质中的任意一种或多种：精氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，蛋氨酸，苯丙氨酸，苏氨酸，色氨酸，缬氨酸，组氨酸，甘氨酸，丙氨酸，脯氨酸，天冬酰胺，半胱氨酸，谷氨酸，丝氨酸，酪氨酸，维生素 B_1，维生素 B_2，维生素 B_3，泛酸，生物素，叶酸，维生素 B_{12}，维生素 C，KCl；

上述氨基酸可以采用氨基酸的各种可溶性盐或者其衍生物替代。

3、根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于赖氨酸采用赖氨酸醋酸盐替代，半胱氨酸采用 N-乙酰-L-半胱氨酸替代，酪氨酸采用 N-乙酰-L-酪氨酸替代；所述任意一种或多种物质的用量对应以下用量比例关系：

各氨基酸的用量比例关系分别是：精氨酸 2.0~10g，异亮氨酸 2.0~10g，亮氨酸 3.0~15g，相当于赖氨酸含量为 1.5~10g 的赖氨酸醋酸盐，蛋氨酸 0.2~3g，苯丙氨酸 0.3~3g，苏氨酸 1.0~10g，色氨酸 0.3~3g，缬氨酸 2.5~15g，组氨酸 1.0~8g，甘氨酸 1.5~8g，丙氨酸 2.0~10g，脯氨酸 1.5~8g，天冬酰胺 0.1~3g，相当于半胱氨酸含量为 0.1~3g 的 N-乙酰-L-半胱氨酸，谷氨酸 1.0~10g，丝氨酸 0.5~5g，相当于酪氨酸含量为 0.1~3g 的 N-乙酰-L-酪氨酸；

维生素的用量比例关系分别是：维生素 B_1 1.0~4.0mg，维生素 B_2 1.0~4.0mg，维生素 B_3 10~40mg，泛酸 3.0~10mg，生物素 0.1~0.4mg，叶酸 0.1~0.8mg，维生素 B_{12}

2.0~12μg；维生素 C 1.0-6.0g；

KCl 的用量为 10%KCl 5~10ml；

优选：

各氨基酸的用量比例关系分别是：精氨酸 2.2~4.4g，异亮氨酸 2.2~4.4g，亮氨酸 3.4~6.8g，相当于赖氨酸含量为 1.8775~3.755g 的赖氨酸醋酸盐，蛋氨酸 0.3~0.6g，苯丙氨酸 0.4~0.8g，苏氨酸 1.15~2.3g，色氨酸 0.375~0.75g，缬氨酸 2.65~5.3g，组氨酸 1.175~2.35g，甘氨酸 1.575~3.15g，丙氨酸 2.075~4.15g，脯氨酸 1.775~3.55g，天冬酰胺 0.1375~0.275g，相当于半胱氨酸含量为 0.15~0.3g 的 N-乙酰-L-半胱氨酸，谷氨酸 1.425~2.85g，丝氨酸 0.925~1.85g，相当于酪氨酸含量为 0.175~0.35g 的 N-乙酰-L-酪氨酸；

维生素的用量比例关系分别是：维生素 B_1 1.0~4.0mg，维生素 B_2 1.0~4.0mg，维生素 B_3 10~40mg，泛酸 3.0~10mg，生物素 0.1~0.4mg，叶酸 0.1~0.8mg，维生素 B_{12} 2.0~12μg；维生素 C 1.0-6.0g；

KCl 的用量为 10%KCl 5~10ml；

或者优选：

各氨基酸的用量比例关系分别是：精氨酸 3.0~10g，异亮氨酸 3.0~10g，亮氨酸 5.0~15g，相当于赖氨酸含量为 3.0~10g 的赖氨酸醋酸盐，蛋氨酸 0.5~3g，苯丙氨酸 0.5~3g，苏氨酸 3.0~10g，色氨酸 0.5~3.0g，缬氨酸 5.0~15g，组氨酸 3.0~8.0g，甘氨酸 3.0~8.0g，丙氨酸 3.0~10g，脯氨酸 3.0~8.0g，天冬酰胺 0.1~3.0g，相当于半胱氨酸含量为 0.1~3.0g 的 N-乙酰-L-半胱氨酸，谷氨酸 3.0~10g，丝氨酸 0.5~5.0g，相当于酪氨酸含量为 0.1~3g 的 N-乙酰-L-酪氨酸；

维生素的用量比例关系分别是：维生素 B_1 2.0~4.0mg，维生素 B_2 2.0~4.0mg，维生素 B_3 20~40mg，泛酸 6.0~10mg，生物素 0.2~0.4mg，叶酸 0.2~0.8mg，维生素 B_{12} 4.0~12μg；维生素 C 2.0-6.0g。

4、根据权利要求 3 所述的组合物，其特征在于每单位该组合物中含有下列用量比例关系的物质：

异亮氨酸 2.2g，亮氨酸 3.4g，赖氨酸醋酸盐 2.65g（相当于赖氨酸 1.8775g），蛋氨酸 0.3g，苯丙氨酸 0.4g，苏氨酸 1.15g，色氨酸 0.375g，缬氨酸 2.65g，精氨酸 2.2g，组氨酸 1.175g，甘氨酸 1.575g，丙氨酸 2.075g，脯氨酸 1.775g，天冬氨酸 0.625g，天冬酰胺 0.1375g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.2g（相当于半胱氨酸 0.15g），谷氨酸 0 或 1.425g，

L-鸟氨酸盐酸盐 0.415g（相当于 L-鸟氨酸 0.325g），丝氨酸 0.925g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.215g（相当于酪氨酸 0.175g），维生素 B_6 3.0~5.0g，10%KCl 0 或 5~10ml，维生素 C 0 或 2.0~6.0g；或者

异亮氨酸 4.4g，亮氨酸 6.8g，赖氨酸醋酸盐 5.3g（相当于赖氨酸 3.775g），蛋氨酸 0.6g，苯丙氨酸 0.8g，苏氨酸 2.3g，色氨酸 0.75g，缬氨酸 5.3g，精氨酸 4.4g，组氨酸 2.35g，甘氨酸 3.15g，丙氨酸 4.15g，脯氨酸 3.55g，天冬氨酸 1.25g，天冬酰胺 0.275g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.4g（相当于半胱氨酸 0.3g），谷氨酸 0 或 2.85g，L-鸟氨酸盐酸盐 0.83g（相当于 L-鸟氨酸 0.65g），丝氨酸 1.85g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.43g（相当于酪氨酸 0.35g），维生素 B_6 3.0~10g，10%KCl 0 或 5~10ml，维生素 C 0 或 2.0~6.0g。

5、根据权利要求 1-4 所述的任一组合物，其特征在于该组合物还含有适量的 5%葡萄糖氯化钠注射液或 0.9%氯化钠注射液或 10%葡萄糖注射液。

6、根据权利要求 5 所述的任一组合物，其特征在于含有葡萄糖的该组合物还可加入胰岛素，胰岛素的用量为每一个单位（1u）胰岛素比 3~5g 葡萄糖，优选每一个单位（1u）胰岛素比 4g 葡萄糖。

7、根据权利要求 5 所述的任一组合物，其特征在于该组合物的具体配方为：

0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+复方氨基酸注射液 250ml 或 500ml；或者

0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+复方氨基酸注射液 250ml 或 500ml+维生素 C 2.0 g；或者

0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+复方氨基酸注射液 250ml 或 500ml+ 10%氯化钾 5ml；或者

0.9%氯化钠注射液 250 ml+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+复方氨基酸注射液 250ml 或 500ml+维生素 C 2.0 g+10%氯化钾 5ml；或者

5%葡萄糖氯化钠注射液 250 ml+胰岛素注射液 4u+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+维生素 C 2.0 g+10%氯化钾 5ml+复方氨基酸注射液 250ml；或者

10%葡萄糖注射液 250 ml+胰岛素注射液 8u+维生素 B_6 3.0g 或 5.0g+维生素 C 2.0 g+10%氯化钾 5ml+复方氨基酸注射液 250ml；

其中：

所述复方氨基酸注射液，按 1000ml 计算含有：异亮氨酸 8.80g，亮氨酸 13.60g，赖氨酸醋酸盐 10.60g（相当于赖氨酸 7.51g），蛋氨酸 1.20g，苯丙氨酸 1.60g，苏氨酸

4.60g，色氨酸 1.50g，缬氨酸 10.60g，精氨酸 8.80g，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 7.10g，天冬氨酸 2.50g，天冬酰胺 0.55g，N-乙酰-L-半胱氨酸 0.80g（相当于半胱氨酸 0.60g），谷氨酸 5.70g，L-鸟氨酸盐酸盐 1.66g（相当于 L-鸟氨酸 1.30g），丝氨酸 3.70g，N-乙酰-L-酪氨酸 0.86g（相当于酪氨酸 0.70g）。

8、根据权利要求 1-7 所述的任一组合物，其特征在于该组合物的剂型为药学上允许的任意剂型或保健品允许的任意剂型；该组合物的剂型优选为注射剂、口服液、片剂、颗粒剂、胶囊剂、冲剂。

9、权利要求 1-7 所述的任一组合物在制备治疗运动神经元病的药物或保健品中的应用。

10、根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于所述运动神经元病包括肌萎缩侧索硬化、脊肌萎缩症、原发性侧索硬化、进行性延髓麻痹，优选肌萎缩侧索硬化。

11、一种治疗运动神经元病的方法，其特征在于该方法采用注射或口服的方式给予患者权利要求 1-7 所述的任一组合物；所述注射方式优选静脉注射。

12、根据权利要求 11 所述的方法，其特征在于每个疗程为采用注射或口服的方式给予患者权利要求 1-7 所述的任一组合物 10-40 天，优选 15-30 天；一个疗程结束后，可以根据治疗需要在休息适当时间后继续进行下一个疗程或者不进行下一个疗程

13、根据权利要求 12 所述的方法，其特征在于对于吞咽困难、呛咳、或者进食困难的患者可补充葡萄糖注射液及胰岛素。

说 明 书 附 图



图 1

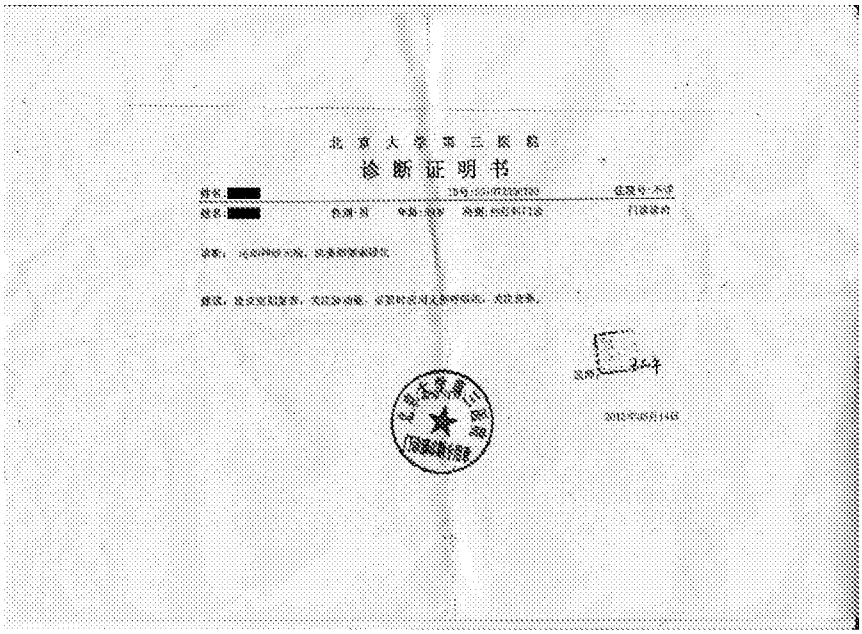

北京大学第三医院
诊断证明书

图 2

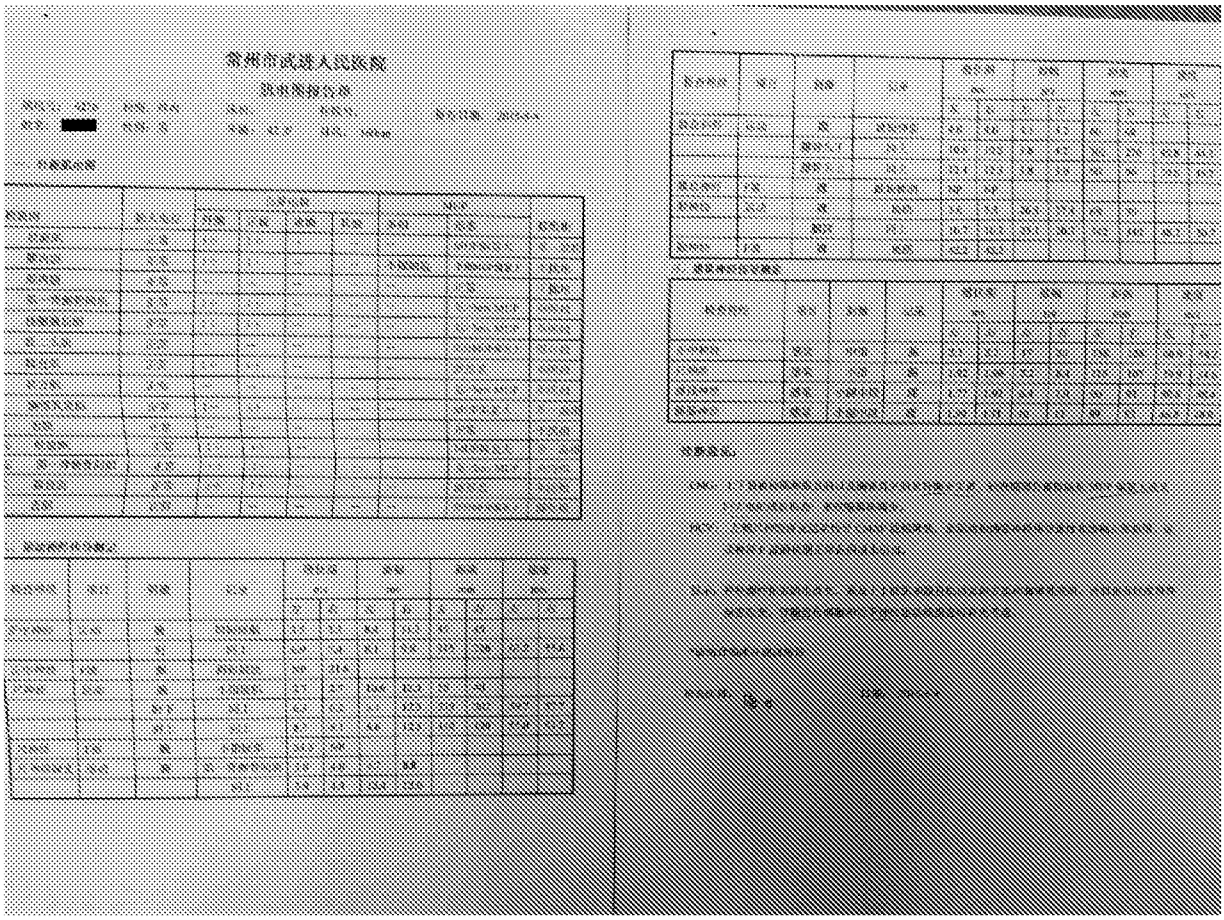


图 3

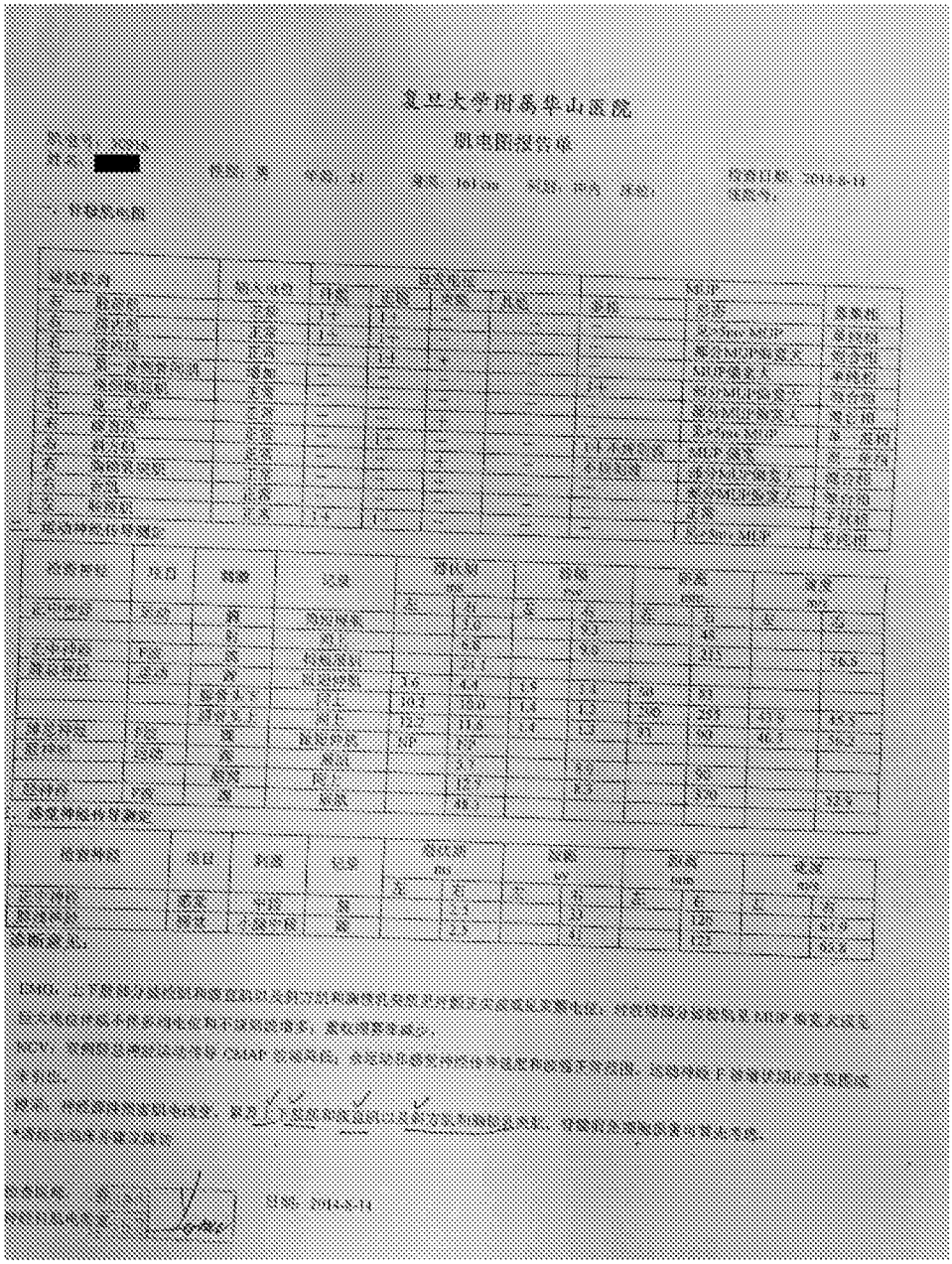


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/110316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/198 (2006.01) i; A61K 31/4415 (2006.01) i; A61K 31/401 (2006.01) i; A61P 25/00 (2006.01) i; A61P 25/28 (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)
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN: motor neuron disease; YUE, Maoxing; HUANG, Tongke; ornithine, diaminovaleric acid, diaminopentanoic acid, hepamerz, cetoglutarate, ornicetil, ornecetil, aspartic acid, pyridoxine, vitamin b6

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102772407 A (YUE, Maoxing et al.), 14 November 2012 (14.11.2012), claims 1-9, and embodiments 1-6	1-13
X	CN 101912394 A (YUE, Maoxing et al.), 15 December 2010 (15.12.2010), claims 1-6, and embodiments 1-6	1-8
X	CN 104055773 A (WAN, Honggui et al.), 24 September 2014 (24.09.2014), claims 1-7, and embodiments 1-12	1-8
A	WO 0243507 A2 (THE HEALTH REREARCH INSTITUTE et al.), 06 June 2002 (06.06.2002), claims 1-42	1-13
A	US 2015250884 A1 (YU, B.M.), 10 September 2015 (10.09.2015), claims 1-23	1-13

☐ 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	Date of mailing of the international search report
09 January 2017 (09.01.2017)	**25 January 2017 (25.01.2017)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **HE, Yibo** Telephone No.: (86-10) **010-62413746**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/110316

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claims 11-13 relate to a method for treating a motor neuron disease, which belongs to a method for the treatment of a disease, and do not comply with the requirements of PCT Rule 39.1(iv). Therefore, the search report is provided on the basis that the subject matter of claims 11-13 is amended as follows: the application of any composition of claims 1-7 carried out in preparing the drugs for treating the motor neuron disease.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/110316

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102772407 A	14 November 2012	WO 2014019268 A1	06 February 2014
		US 20150335627 A1	26 November 2015
		CN 102772407 B	17 September 2014
		EP 2881112 A1	10 June 2015
CN 101912394 A	15 December 2010	None	
CN 104055773 A	24 September 2014	WO 2016000637 A1	07 January 2016
		CN 104055773 B	25 May 2016
WO 0243507 A2	06 June 2002	US 7232575 B2	19 June 2007
		US 2007020343 A1	25 January 2007
		US 7534450 B2	19 May 2009
		WO 0243507 A3	06 March 2003
		US 2007224290 A1	27 September 2007
		AU 3652702 A	11 June 2002
		AU 2002236527 A8	13 October 2005
		US 2002155170 A1	24 October 2002
US 2015250884 A1	10 September 2015	WO 2015138486 A1	17 September 2015
		CA 2940454 A1	17 September 2015
		AU 2015229521 A1	01 September 2016
		TW 201538155 A	16 October 2015

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/110316

A. 主题的分类

A61K 31/198(2006.01)i；A61K 31/4415(2006.01)i；A61K 31/401(2006.01)i；A61P 25/00(2006.01)i；A61P 25/28(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））

CNPAT,CNKI,WPI,EPODOC,STN:鸟氨酸,天冬氨酸,天门冬氨酸,维生素B6,运动神经元病,岳茂兴,黄彤舸,ornithine, diaminovaleric acid,diaminopentanoic acid,hepamerz,cetoglutarate,ornicetil,ornecetil,aspartic acid, pyridoxine,vitamin b6

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
X	CN 102772407 A (岳茂兴等) 2012年 11月 14日 (2012-11-14) 权利要求1-9，实施例1-6	1-13
X	CN 101912394 A (岳茂兴等) 2010年 12月 15日 (2010-12-15) 权利要求1-6，实施例1-6	1-8
X	CN 104055773 A (万红贵等) 2014年 9月 24日 (2014-09-24) 权利要求1-7，实施例1-12	1-8
A	WO 0243507 A2 (THE HEALTH REREARCH INSTITUTE等) 2002年 6月 6日 (2002-06-06) 权利要求1-42	1-13
A	US 2015250884 A1 (YU, BENJAMIN M) 2015年 9月 10日 (2015-09-10) 权利要求1-23	1-13

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2017年 1月 9日	2017年 1月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	贺伊博
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)010-62413746

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/110316

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 11-13
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求11-13涉及一种治疗运动神经元病的方法，其属于疾病的治疗方法，不符合PCT第39.1(iv)条的规定。因此，本检索报告是基于权利要求11-13的主题名称修改为：权利要求1-7所述任一组合物在制备治疗运动神经元病的药物中的应用作出的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/110316

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	102772407	A	2012年 11月 14日	WO	2014019268	A1	2014年 2月 6日
				US	20150335627	A1	2015年 11月 26日
				CN	102772407	B	2014年 9月 17日
				EP	2881112	A1	2015年 6月 10日
CN	101912394	A	2010年 12月 15日		无		
CN	104055773	A	2014年 9月 24日	WO	2016000637	A1	2016年 1月 7日
				CN	104055773	B	2016年 5月 25日
WO	0243507	A2	2002年 6月 6日	US	7232575	B2	2007年 6月 19日
				US	2007020343	A1	2007年 1月 25日
				US	7534450	B2	2009年 5月 19日
				WO	0243507	A3	2003年 3月 6日
				US	2007224290	A1	2007年 9月 27日
				AU	3652702	A	2002年 6月 11日
				AU	2002236527	A8	2005年 10月 13日
				US	2002155170	A1	2002年 10月 24日
US	2015250884	A1	2015年 9月 10日	WO	2015138486	A1	2015年 9月 17日
				CA	2940454	A1	2015年 9月 17日
				AU	2015229521	A1	2016年 9月 1日
				TW	201538155	A	2015年 10月 16日