

(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
2014 年 2 月 6 日 (06.02.2014)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2014/019268 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/198 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/080517
- (22) 国际申请日: 2012 年 8 月 23 日 (23.08.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210272724.2 2012 年 8 月 1 日 (01.08.2012) 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)。万红贵 (WAN, Honggui) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区青石村 198 号 1602 室, Jiangsu 210009 (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)。
- (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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。
- (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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- (74) 代理人: 南京天华专利代理有限责任公司 (NANJING TIANHUA PATENT AGENT CO., LTD.); 中国江苏省南京市山西路 67 号世贸中心大厦 A1 座 23 层, Jiangsu 210009 (CN)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PROMOTING NERVE INJURY RESTORATION AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种促进神经损伤修复的药物组合物及其应用

(57) Abstract: A pharmaceutical composition for promoting nerve injury restoration and an application thereof. The pharmaceutical composition in each unit contains 0.5-8g of L-ornithine, 1-5g of aspartic acid, 3-10g of arginine, and 3-10g of vitamin B₆. The pharmaceutical composition can obviously promote the restoration of the spinal nerve function, and particularly has very good curative effect on acute myelitis.

(57) 摘要: 一种促进神经损伤修复的药物组合物及其应用, 每单位该药物组合物含有 L-鸟氨酸 0.5—8g, 天冬氨酸 1—5g, 精氨酸 3—10g, 维生素 B₆ 3—10g。该药物组合物可显著促进脊髓神经功能的修复, 尤其是对急性脊髓炎有很好疗效。

WO 2014/019268 A1

一种促进神经损伤修复的药物组合物及其应用

技术领域

本发明属于医药保健品领域，涉及一种促进神经损伤修复的药物组合物及其应用。

背景技术

20 世纪 60 年代，科学家首先证实哺乳动物的中枢神经系统具有某种内源性修复的特性，在成年大脑和脊髓的神经元轴突及主要分支在某种程度的损伤后可以修复，在成年鸟类、非灵长类和人类的大脑中新的神经元出生的现象称之为神经修复。神经修复药是指那些通过直接作用于人或动物脑内的神经干细胞促进神经元修复、具有能使脑内神经元增加的作用的药剂，该神经修复药可作为神经变性或伴随损伤引起的神经疾病的治疗药使用。

至今针对脊髓损伤治疗的药物有许多，但只有甲泼尼龙被肯定了治疗脊髓损伤的效果而大量应用。其余有很多药物还处于试验阶段，基于基础研究脊髓损伤机制的深入，不断有新药或老药被证明治疗实验性脊髓损伤有效，但由于种种原因却难以进入临床验证，故新药不少，却难以广泛应用于临床，大多数药物只针对脊髓损伤的某一环节产生作用，而脊髓损伤涉及多种损伤环节及机制，故这些新药效果有限，脊髓损伤后特有的治疗窗口期特点也影响了药物研制，目前治疗脊髓损伤趋向于联合应用各种药物，其疗效比单用一种药物方法要好。在促进神经修复因子的研究中，报告最早、唯一阐明分子结构的神经细胞调节因子是神经生长因子(NGF)。同时，研究较为集中的还有神经节苷脂，碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)，分别被证明有不同程度的促神经生长作用。目前以单因子的研究和应用为主，但上述因子对神经修复的作用非常有限，疗效不确定，价格昂贵，难以在临床推广应用。国外目前在临床上研究与应用的神经生长因子及神经管养因子的替代物与诱生剂等进展缓慢，至今没有一种可靠的促进神经修复的药物。因此，如何促进神经损伤后的修复，恢复其功能已日益成为研究的重点。

急性脊髓炎(acute myelitis)是指脊髓的一种非特异性炎性病变，多发生在感染之后，炎症常累及几个髓节段的灰白质及其周围的脊膜、并以胸髓最易受侵而产生横贯性脊髓损害症状。临床表现以病损平面以下的肢体瘫痪、传导束性感觉障碍和尿便障碍为特征。急性脊髓炎的早期治疗，精心护理，早期康复训练对于预后十分重要。而受累脊髓节段位置是影响疗效的主要因素之一。脊髓节段由较低节段逐步向上发展，治疗效果较差。目前治疗

主要包括：一是免疫抑制治疗，主要为皮质类固醇激素、免疫球蛋白等；其次为对症治疗，主要是营养神经、抗感染及支持疗法。但现有的治疗方法由于其副作用大，疗效不显著而限制了其应用。

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合成组织蛋白质；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酸循环，对于体内氨态氮的排出有重要作用，与门冬氨酸合用可以增强肝脏排毒功能，迅速降低血氨，促进肝细胞自身的修复和再生，因此，氨基酸在人体中的存在，不仅提供了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。如果人体缺乏或减少其中某一种，人体的正常生命代谢就会受到障碍，甚至导致各种疾病的发生或生命活动终止，具有营养神经，促进酶代谢，促进神经递质生成，细胞功能恢复。

B族维生素是水溶性维生素，包括维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、维生素B₁₂、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，维持皮肤和肌肉的健康，增进免疫系统和神经系统功能，促进细胞生长和分裂，有助于神经功能的修复。维生素B₁对神经组织和精神状态有良好的影响，能够保持精神警觉和情绪稳定，促进血液循环，辅助盐酸制造，血流形成，糖类代谢，有助于人体感知，并使脑功能发挥到最佳状态；对能量代谢、生长、食欲、学习能力均起着积极的作用。维生素B₁₂储于肝脏中，但是很容易通过尿液排除体外。维持身体正常生长和红血球生长，有助于维持神经系统健康。

B₆可能是所有维生素B族中最重要的一种。人体的肌肉里含有全身70%~80%的B₆。B₆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B₆的人会出现包括氨基酸代谢紊乱。维生素B₆是机体内许多重要酶系统的辅酶，参与氨基酸的脱羧作用、色氨酸的合成、含硫氨基酸的代谢和不饱和脂肪酸的代谢等生理过程，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B₆还是一种天然的利尿剂，利尿就能解毒，静脉输入维生素B₆ 5g，大约能利出尿液380ml左右。维生素B₆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B₆参与，在促进机体正常酶代谢方面起到十分重要的作用。维生素B₆能够保持神经递质γ-

氨基丁酸(GABA) 和谷氨酸(Glu) 的水平, 另外, 维生素 B₆ 在体内的半衰期短, 很快就排出体外。

脊髓损伤后内源性抗氧化剂, 如维生素 C, E 等明显减少或耗竭。维生素 C 兼有抗炎及抗氧化作用, 其相对分子质量较小能直接进入细胞内, 直接或间接清除氧自由基, 阻断脂质过氧化反应, 维生素 C 还能通过恢复维生素 E 的活性发挥抗氧化作用。它能促进胶原的生物合成, 利于组织创伤口的更快愈合; 促进氨基酸中酪氨酸和色氨酸的代谢, 延长肌体寿命; 增强肌体对外界环境的抗应激能力和免疫力。改善铁、钙和叶酸的利用; 改善脂肪和类脂特别是胆固醇的代谢, 预防心血管病。EPC-K1 是近来合成的维生素 C 与维生素 E 衍生物, 它能独立清除水溶性及脂溶性自由基。Kato 等在大鼠脊髓损伤模型中运用 EPC-K1 后能明显阻止脊髓损伤后脂质过氧化反应及清除自由基(水溶性+脂溶性), 从而达到保护损伤脊髓的作用。

发明内容

本发明的目的是提供一种促进神经损伤修复的药物组合物, 该药物组合物是针对脊髓疾病患者设计的一种以复方氨基酸和维生素的组合物, 它能促进神经修复, 使病变节段以下神经、肌肉等功能大部分或全部恢复正常, 生活基本上能自理。

本发明另一个目的是提供上述药物组合物的用途。

本发明的目的是通过下列技术方案实现的:

一种促进神经修复的药物组合物, 每单位该药物组合物含有: L-鸟氨酸 0.5~8g, 天冬氨酸 1~5g, 精氨酸 3~10g, 维生素 B₆ 3~10g, 其余可为辅料和/或其他成分。

所述的药物组合物, 每单位该药物组合物中还含有下列物质中的一种或多种: 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 B₁, 维生素 B₂, 泛酸, 生物素, 叶酸, 维生素 B₁₂, 维生素 C。

所述的药物组合物, 每单位该药物组合物中氨基酸的用量分别是: 异亮氨酸 3~10g, 亮氨酸 5~15g, 赖氨酸 3~10g, 蛋氨酸 0.5~3g, 苯丙氨酸 0.5~3g, 苏氨酸 3~10g, 色氨酸 0.5~3g, 缬氨酸 5~15g, 组氨酸 3~8g, 甘氨酸 3~8g, 丙氨酸 3~10g, 脯氨酸 3~8g, 天冬酰胺 0.1~3g, 半胱氨酸 0.1~3g, 谷氨酸 3~10g, 丝氨酸 0.5~5g, 酪氨酸 0.1~3g; B 族维生素的用量分别是: VitB₁ 1~2mg, VitB₂ 1~2mg, 泛酸 3~5mg, 生物素 0.1~0.2mg, 叶酸 0.1~0.4mg, VitB₁₂ 2~6μg; VitC 1~3g。

所述的药物组合物，该药物组合物含有维生素 B 族中的任意一种或多种与维生素 C 的组合，以维生素 C 和维生素 B₆ 复方尤佳。

所述的药物组合物，该药物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。

所述的药物组合物，该药物组合物的剂型为药剂学上任意一种剂型，优选剂型为颗粒剂、片剂、胶囊剂或注射剂。

所述的药物组合物在制备促进神经修复的药物和/或保健品中的应用。

所述的应用，促进神经修复的药物为脊髓损伤治疗药物。

所述的应用，其中脊髓损伤疾病为急性脊髓炎。

本发明的有益效果：

本发明药物组合物以氨基酸和维生素为原料，经科学配伍，既能为患者提供营养支持，增强机体免疫力，又能营养神经，促进酶代谢，促进神经递质生成，细胞功能恢复。与现有治疗脊髓损伤性疾病的药物相比具有疗效确切，副作用小等优点。对于临床继发脊髓炎病人在综合治疗基础上采用复方氨基酸联用大剂量 B₆ 新疗法确有利尿、解毒、抗氧化、减少渗出、促进机体酶代谢、保护大脑及神经系统功能的功效。维生素 B₁ 和 B₆ 作为多种神经介质合成的辅酶，又具有特殊的神经调节功能，同时口服易吸收，毒副作用极低，鉴于上述特点，将其开发研制成为一类新型的神经疾病神经营养和保护药物具有广阔的应用前景。

本发明组合物的药理学实验及临床观察情况：

实验一：药物组合物对大鼠脊髓损伤后神经修复和运动功能的影响

1. 实验材料及方法

1) 造模及给药方法：选用 60 只清洁级标准成年健康 Wistar 大鼠，雌雄不限，体重 250~300g，1%戊巴比妥钠（50mg/kg）腹腔注射麻醉，俯卧位固定，无菌条件下显露 T9~T10 椎板棘突，切除椎板，暴露硬脊膜，重物坠落法（10g×4cm）制作脊髓损伤模型。脊髓损伤模型制作成功的标准为打击后脊髓组织水肿，硬膜下充血，出血，且术后 24h 行为学检查 BBB（Basso-Beattie-Bresnahan）评分≤1 分。术后及时止血、缝合，加强保暖和防感染等护理，每天按摩膀胱两次，并且碘伏消毒会阴部，直至膀胱功能恢复。取造模成功大鼠 60 只随机分为 2 组：生理盐水组，药物组合物治疗组，治疗组术后于腹腔给予药物组合物注射液 2mL/kg，每日 1 次，连续 4 周。生理盐水组腹腔注射同体积生理盐水。本实验采用本发明组合物按实施例 3 制备。

2) 斜板试验：将大鼠头朝左横放在改良 Rivlin 斜板上，从水平位置起逐渐增大角度，

以动物能够在板上停留 5s 而不跌落的最大角度作为评分标准, 重复 3 次取其平均值作为最终结果。2 组分别在术后 1d、2d、3d、1w、2w、3w 和 4w 进行。

3) BBB 运动评分: 采用双盲法对 2 组大鼠进行运动功能评分, 将动物置于平坦不滑, 光线充足的桌面上观察后肢各关节活动状况, 并对其运动功能评分, 大鼠在损伤前评分一次, 然后在造模后的 1d、2d、3d、1w、2w、3w 和 4w 分别评分, 共检测 3 次, 取均值, 评分主要体现运动功能的恢复, 正常大鼠可评最高分 (21 分), 损伤最严重的大鼠为 0 分。

4) 组织取材及切片制备: 两组大鼠分别于术后 3 个时间点(1, 48, 72 h), 麻醉动物, 经左心室灌注肝素生理盐水约 200 mL 直至流出澄清液, 再使用 4%多聚甲醛约 200 mL 灌注固定, 取损伤为中心的长约 8 mm 脊髓组织, 用 4%多聚甲醛固定 24h, 常规石蜡包埋, 连续切片, 每个样本切片 25 张, 片厚 5 μ m, 常规苏木精-伊红染色。

5) 免疫组织化学染色: 采用 Super Picture 免疫组织化学染色检测 NF 表达。NF-抗的工作浓度为 1:400, 即用型第 2 代免疫组化广谱试剂盒 Super PicTure (Mouse /Rabbit KIT), Zymed 分装。DAB 显色试剂盒(DAB -0031)。光学显微镜下观察染色结果, 免疫阳性细胞呈棕黄色或棕褐色着色。每张切片在 400 倍光学显微镜下选 10 个不同视野, 采用病理图像分析仪, Leica QWin 图像分析软件, 对同一批染色的切片, 先根据染色的灰度定下同一标准, 根据染色的底色计算出神经丝蛋白 (NF) 的平均灰度值。灰度值可间接反映细胞蛋白的表达活性, 灰度值越大, 表达活性越低, 灰度值越小, 表达活性越高。

2. 主要观察指标: 大鼠运动功能、脊髓病理组织学观察、NF 染色阳性细胞灰度测定。

3. 实验结果

1) 各组大鼠脊髓组织学观察

造模 72h 后, 病理检查结果表明, 对照组大鼠脊髓组织结构紊乱, 有较多片状出血及出血坏死后形成的囊腔, 神经细胞肿胀较明显, 并有大量炎细胞聚集, 有的神经细胞无法辨认, 灰白质界限不清, 中央管部分消失或偏位, 脊髓边缘粘连。用药组大鼠脊髓组织结构一般清晰, 出血、坏死程度较轻, 形成囊腔少, 神经细胞肿胀不明显, 炎细胞浸润数量较少, 神经细胞丰富, 白质区水肿, 脊髓皮质区边缘不清。

2) NF 的表达

脊髓损伤后脊髓组织神经细胞的 NF 表达随时间发展逐渐增强, 在脊髓前角运动神经元最早出现, 而在脊髓后角神经元出现较晚。在形态学方面, 神经元的胞体和胞核均有增大。药物组合物治疗组在伤后 1 h 即可见 NF 表达增加, 至 72 h 仍可见其高表达, 在各时间点药物组合物治疗组的 NF 表达水平平均高于生理盐水组, 药物组合物治疗组的 NF 灰度值与生理

盐水组相比较, 差异有显著性($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组不同时间损伤区周围脊髓 NF 染色阳性细胞灰度值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	1h	48h	72h
生理盐水组	231.42 ± 6.04	193.37 ± 4.20	189.41 ± 4.86
药物治疗组	190.32 ± 4.28*	185.34 ± 5.71*	175.80 ± 6.65*

* 与生理盐水组比较 $P < 0.05$

3) 各组大鼠行为学变化

两组大鼠造模前 BBB 评分均为 21 分, 造模后见双下肢全瘫, 全部出现尿潴留, 脊髓休克表现, 前 3 天评分较低, 但随着时间的延长, 大鼠脊髓功能逐渐恢复, 其后肢肌力不断增强, 伤后 7 天两组都有所升高, 治疗组与生理盐水组相比有显著性差异 ($P < 0.05$)。术后斜板试验结果表明, 损伤后 3 天起, 斜板最大角度两组均有上升, 但差异性不明显, 7 天后用药组和对照组比较有明显差异性 $P < 0.05$ (见表 2, 表 3)。说明药物组合物注射液能明显促进受伤后脊髓神经功能的恢复。

表 2 各组大鼠受伤后不同时间段斜板试验结果 ($\bar{x} \pm s$) °

损伤后时间	对照组	用药组
1d	26.48 ± 2.96	30.82 ± 2.32
2d	28.42 ± 1.98	32.68 ± 3.23
3d	30.28 ± 2.43	36.53 ± 2.35
1w	33.74 ± 2.82	41.81 ± 4.32*
2w	35.50 ± 5.36	45.94 ± 4.76*
3w	42.67 ± 5.24	53.65 ± 5.26*
4w	45.31 ± 5.12	56.79 ± 6.25*

注: * 与对照组比较 $P < 0.05$

表 3 各组大鼠受伤后 BBB 评分结果

损伤后时间	对照组	用药组
1d	0	0
2d	1.24 ± 0.82	1.42 ± 0.57
3d	3.03 ± 0.81	4.07 ± 1.42
1w	5.29 ± 1.68	8.38 ± 1.33*

2w	8.24 ± 1.58	11.34 ± 1.65 *
3w	10.59 ± 1.86	15.81 ± 2.63 *
4w	12.68 ± 1.69	18.23 ± 2.85 *

注：* 与对照组比较 $P < 0.05$

实验二：临床观察实验

1、病例选入标准

按 2002 年横贯性脊髓炎联合研究小组(transv workinggr. up, 即 TMCwG)提出的急性脊髓炎诊断标准:

(1)由于脊髓损伤所导致的进行性的感觉、运动、尿便障碍;

(2)有双侧受累的症状或体征(不一定要双侧对称);

(3)有确切的感觉平面;

(4)通过影像学检查除外脊髓受压;

(5)脑脊液中细胞增多证明炎症反应, 如果没有炎症反应, 有 MRI 上的表现并且细胞数在 $(2 \sim 7) \times 10^6/L$ 也符合诊断;

(6)病情进展在 4h 至 21d 达高峰;

(7)排除以下诊断: 脊髓血管病, 血清学检查或临床证实为结缔组织病, 梅毒、HIV、淋巴瘤、HTLV21, 支原体感染或特殊病毒(如 HSV, VZV 等)异常所致脊髓炎头部 MRI 异常, 诊断为多发性硬化, 曾经诊断为视神经炎。

急性脊髓炎分期:

参考 TMCWG 提出的标准: 按病程进展分为急性期、恢复期:

急性期: 发病 3 周以内;

恢复期: 发病 3 周以后。

2、研究方法:

本组 30 例急性脊髓炎患者均依据临床表现、脑脊液、MR 检查证实。病变定位于胸段 18 例、腰段 6 例、颈段 5 例、骶段 1 例。

治疗组 15 例, 男 9 例, 女 6 例, 年龄 16~68 岁, 应用常规量的皮质类固醇激素治疗, 同时给予本发明的药物组合物(按实施例 5 制备)治疗。

对照组 15 例, 男 8 例, 女 7 例, 年龄 19~72 岁, 应用常规量的皮质类固醇激素治疗;

两组给予药物治疗的同时均给予营养神经、对症支持等治疗, 加强护理, 防治并发症。

3、疗效指标

瘫痪肢体肌力改善 2 级的时间；

括约肌功能恢复时间；

可自行下地行走的时间

4、疗效判断：

治愈：从瘫痪恢复至独立行走和大小便功能良好；

显效：从瘫痪恢复至持物能走；

好转：经治疗后肌力和膀胱功能有进步，但不能行走或自行小便；

无效或加重：症状及体征无改善或加重，死亡。

5、结果：

治疗组治愈 5 例，显效 6 例，好转 3 例，无效 1 例，死亡 0 例；对照组治愈 2 例，显效 4 例，好转 6 例，无效 2 例，死亡 1 例，本发明治疗组神经功能恢复时间明显小于对照组，治愈率、显效率明显高于对照组，差异有显著性（见表 1，表 2）。两组在治疗期间均未见并发症，也无不适反应，生命体征，肝、肾功能等生化指标及心电图均无异常。

表 1 疗效与治疗方法的关系

组别	治愈	显效	好转	无效	死亡	治愈显效率
治疗组	5	6	3	1	0	11 (73.3%)
对照组	2	4	6	2	1	6 (40.0%)

表 2 两组脊髓神经功能恢复情况比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	例数	肌力改善 2 级时间	排尿恢复时间	自行下地行走时间
治疗组	15	14.82±7.43	10.98±4.05	22.34±8.97
对照组	15	24.29±8.41	19.63±6.27	30.13±4.32

具体实施方式

以下通过实施例对本发明作进一步阐述，但本发明不限于以下实施例。

实施例 1：药物组合物制备例

一种药物组合物，其组分为含有 5 种氨基酸的复方氨基酸注射液 500mL(其中 L-鸟氨酸为 1.5g，L-天冬氨酸为 2.5g，L-精氨酸为 8.5g，L-甘氨酸为 3.8g，L-苏氨酸为 4.6g)，Vit B6 8g 加入到 0.9%氯化钠注射液 250mL。

实施例 2：药物组合物制备例

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 500mL 含有：L-鸟氨酸 3.5g，天冬氨酸 2.50g，精氨酸 8.80g，异亮氨酸 8.80g，亮氨酸 13.60g，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，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 7.10g，天冬酰胺 0.48g，半胱氨酸 0.59g，谷氨酸 5.70g，丝氨酸 3.70g，酪氨酸 0.67g，Vit B6 5g，Vit C 3g，维生素加入到 0.9%氯化钠注射液 250mL。

实施例 3：药物组合物制备例

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 500mL 含有：L-鸟氨酸 4.5g，天冬氨酸 2.80g，精氨酸 8.30g，异亮氨酸 6.50g，亮氨酸 12.00g，赖氨酸 7.50g，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 0.48g，谷氨酸 5.70g，丝氨酸 3.70g，酪氨酸 0.67g，Vit B₆ 8g，VitB₁ 2mg，VitB₂ 1mg，泛酸 4mg，生物素 0.2mg，叶酸 0.3mg，VitB₁₂ 6 μg，Vit C 2g，维生素加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250mL 中。

实施例 4：药物组合物制备例

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 500mL 含有：L-鸟氨酸 2.5g，天冬氨酸 2.50g，精氨酸 8.80g，异亮氨酸 6.80g，亮氨酸 11.50g，赖氨酸 7.50g，蛋氨酸 1.60g，苯丙氨酸 1.30g，苏氨酸 4.40g，色氨酸 1.70g，组氨酸 4.60g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 6.20g，天冬酰胺 0.60g，半胱氨酸 0.80g，谷氨酸 5.70g，丝氨酸 3.70g，酪氨酸 1.10g)，VitB₁ 1mg,VitB₂ 1mg,Vit B₆ 10g,Vit C 3g，维生素加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250mL。

实施例 5：药物组合物制备例

一种药物组合物，其组分为复方氨基酸注射液 500mL 含有：L-鸟氨酸 2.50g，天冬氨酸 2.50g，精氨酸 8.80g，异亮氨酸 6.80g，亮氨酸 11.50g，赖氨酸 7.50g，蛋氨酸 1.60g，苯丙氨酸 1.30g，苏氨酸 4.40g，色氨酸 1.70g，缬氨酸 10 g，组氨酸 4.60g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.30g，脯氨酸 6.20g，天冬酰胺 0.60g，半胱氨酸 0.80g，谷氨酸 5.70g，丝氨酸 3.70g，酪氨酸 1.10g)，VitB₁ 1mg，VitB₂ 1mg，Vit B₆ 10g，泛酸 3mg，生物素 0.1mg，叶酸 0.2mg，VitB₁₂ 5 μg，Vit C 3g，维生素加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250mL。

实施例 6：具体病例介绍

病例 1：患者男，23 岁，住院号：201038515。患者于 2010-12-22，因“右下腹痛十余小时”拟急性阑尾炎急诊收入院行阑尾切除术。患者于术后当晚出现双下肢麻木，右侧较重。双下肢肌张力低，右下肢肌力 0 级，左下肢肌力 III 级，双侧腱反射 (+)，双侧巴氏征未引出。立即行腰椎 CT (532325) 检查示 T12-L4 相应椎管积气，椎旁软组织积气。全脊髓 MRI (56442) 检查，提示胸 3-9 脊髓肿胀，信号不均匀，无明显强化，腰椎平扫未见异常。第二天患者小便不能自解，保留导尿。大便困难。双下肢肌力 0 级，肌张力下降，双侧病理征未引出，右侧胸 6-胸 8，腰 2 以下浅感觉减退，腰 2 以下深感觉异常。左侧胸 6-胸 8 及腰 4 以下浅感觉减退，左侧腰 4 以下深感觉减退。腹壁反射阴性。膝反射可疑阳性，踝反射阴性，作腰穿脑脊液检查报告示：脑脊液无色，透明，潘氏试验阴性，红细胞 $300 \times 10^6/L$ 。白细胞 $1 \times 10^6/L$ 。术后病理报告：急性单纯性阑尾炎（病理号 201014312）。根据病史，体征，CT, MRI，腰穿检查诊断为急性脊髓炎合并阑尾炎，早期给予激素冲击、脱水、营养神经、静脉用免疫球蛋白封闭抗体等综合性治疗以及早期康复锻炼。同时应用复方氨基酸注射液 500ml ivgtt qd（含有：L-鸟氨酸 4.50g，天冬氨酸 2.80g，精氨酸 8.50g，异亮氨酸 7.50g，亮氨酸 10.80g，赖氨酸 8.50g，蛋氨酸 1.60g，苯丙氨酸 2.00g，苏氨酸 4.60g，色氨酸 1.50g，缬氨酸 10.50g，组氨酸 4.70g，甘氨酸 6.30g，丙氨酸 8.00g，脯氨酸 6.50g，天冬酰胺 0.60g，半胱氨酸 0.80g，谷氨酸 5.00g，丝氨酸 3.50g，酪氨酸 1.60g）+ 维生素 B6 10g + 维生素 B1 1.5mg + 维生素 B12 1.5mg + 维生素 C 2g（维生素加入到 250ml 0.9 氯化钠注射液），静脉缓慢滴注，滴速每 1 分钟 30~60 滴；激素用至六周后停。继续应用大剂量 VitB6，康复功能锻炼。两月后维生素 B6 改为 3g qd，五天为一疗程，间断使用。患者两个月后左下肢能抬离床面，四个月后可以自解小便，六个月后右下肢能抬离床面，七个月后搀扶下床活动，目前患者大小便自解。感觉良好。现在能够自主行走。患者未出现毒副作用。目前已经出院 3 个多月，情况很好，生活能够自理，出院后复查全脊髓 MRI 检查，提示胸 3-9 脊髓已恢复正常。

病例 2：患者男，68 岁，住院号：201233619。患者因患胸 8 脊髓血管瘤于 2011 年 10 月在上海某医院行脊髓血管瘤切除手术，手术后大小便失禁，双下肢肌张力 0，双侧腱反射 (+)，诊断为手术后截瘫。在各地多个医院治疗，治疗效果不佳。于 2012 年 3 月入院治疗。入院诊断：手术后截瘫。采用复方氨基酸注射液 500ml ivgtt qd（含有：L-鸟氨酸 4.50g，天冬氨酸 2.80g，精氨酸 8.50g，异亮氨酸 7.50g，亮氨酸 10.80g，赖氨酸 8.50g，蛋

氨酸 1.60g, 苯丙氨酸 2.00g, 苏氨酸 4.60g, 色氨酸 1.50g, 缬氨酸 10.50g, 组氨酸 4.70g, 甘氨酸 6.30g, 丙氨酸 8.00g, 脯氨酸 6.50g, 天冬酰胺 0.60g, 半胱氨酸 0.80g, 谷氨酸 5.00g, 丝氨酸 3.50g, 酪氨酸 1.60g)+维生素 B₆3g+维生素 C 2g(维生素加入到 250mL0.9 氯化钠注射液), 静脉缓慢滴注, 滴速每 1 分钟 30~60 滴。并进行康复功能锻炼。患者四个月后能够扶轮椅把手下床活动, 行走 500-600 米。患者未出现毒副作用。目前已经出院 1 个多月, 情况比较好。

病例 3: 患者男, 38 岁, 住院号: 201267398。2012 年 6 月 16 日因坠落伤致颈部椎体爆裂性骨折, 造成颈部脊髓损伤, 导致截瘫。于 2012 年 6 月 18 日行颈部椎体固定及颈部脊髓压迫松解手术, 手术后还是截瘫。采用各种治疗效果不佳。会诊后采用采用复方氨基酸注射液 500ml ivgtt qd(含有: L-鸟氨酸 4.50g, 天冬氨酸 2.80g, 精氨酸 8.50g, 异亮氨酸 7.50g, 亮氨酸 10.80g, 赖氨酸 8.50g, 蛋氨酸 1.60g, 苯丙氨酸 2.00g, 苏氨酸 4.60g, 色氨酸 1.50g, 缬氨酸 10.50g, 组氨酸 4.70g, 甘氨酸 6.30g, 丙氨酸 8.00g, 脯氨酸 6.50g, 天冬酰胺 0.60g, 半胱氨酸 0.80g, 谷氨酸 5.00g, 丝氨酸 3.50g, 酪氨酸 1.60g)+维生素 B₆5g+维生素 C 2g(维生素加入到 250mL0.9 氯化钠注射液), 静脉缓慢滴注, 滴速每 1 分钟 30~60 滴。并进行康复功能锻炼。患者 18 天后神志十分清楚, 双上肢体活动良好, 躯体感觉有明显好转, 双下肢肌张力略有好转, 目前正在治疗中。

权利要求书

1. 一种促进神经修复的药物组合物，其特征在于每单位该药物组合物含有：L-鸟氨酸 0.5~8g，天冬氨酸 1~5g，精氨酸 3~10g，维生素 B₆ 3~10g，其余可为辅料和/或其他成分。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于每单位该药物组合物中还含有下列物质中的一种或多种：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 B₁，维生素 B₂，泛酸，生物素，叶酸，维生素 B₁₂，维生素 C。
3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于每单位该药物组合物中氨基酸的用量分别是：异亮氨酸 3~10g，亮氨酸 5~15g，赖氨酸 3~10g，蛋氨酸 0.5~3g，苯丙氨酸 0.5~3g，苏氨酸 3~10g，色氨酸 0.5~3g，缬氨酸 5~15g，组氨酸 3~8g，甘氨酸 3~8g，丙氨酸 3~10g，脯氨酸 3~8g，天冬酰胺 0.1~3g，半胱氨酸 0.1~3g，谷氨酸 3~10g，丝氨酸 0.5~5g，酪氨酸 0.1~3g；B 族维生素的用量分别是：VitB₁ 1~2mg，VitB₂ 1~2mg，泛酸 3~5mg，生物素 0.1~0.2mg，叶酸 0.1~0.4mg，VitB₁₂ 2~6μg；VitC 1~3g。
4. 根据权利要求 1 所述的组合物，其特征在于该组合物含有维生素 B 族中的任意一种或多种与维生素 C 的组合，以维生素 C 和维生素 B₆ 复方尤佳。
5. 根据权利要求 1~4 所述的任一药物组合物，其特征在于该药物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。
6. 根据权利要求 1~4 所述的任一药物组合物，其特征在于该药物组合物的剂型为药剂学上任意一种剂型，优选剂型为颗粒剂、片剂、胶囊剂或注射剂。
7. 根据权利要求 1~4 所述的任一药物组合物在制备促进神经修复的药物和/或保健品中的应用。
8. 根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于促进神经修复的药物为脊髓损伤治疗药物。
9. 根据权利要求 8 所述的应用，其特征在于脊髓损伤疾病为急性脊髓炎。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/080517**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

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)

IPC: 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, CNKI: nerve, injury, acute myelitis, ornithine, aspartic acid, arginine, vitamin B₆DWPI, SIPOABS, CA, MEDLINE, EMBASE: nerve, injury, acute myelitis, ornithine, aspartic acid, Asp, aspartate, Arginine, 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 101912394 A (YUE, Maoxing), 15 December 2010 (15.12.2010), see claims 1-6	1-6
A		7-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 08 April 2013 (08.04.2013)	Date of mailing of the international search report 09 May 2013 (09.05.2013)
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 LIU, Qiming Telephone No.: (86-10) 62412173

International application No.
PCT/CN2012/080517

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/080517

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/198 (2006.01) i

A61K 31/4415 (2006.01) i

A61P 25/00 (2006.01) i

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC: 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, CNKI: 神经, 损伤, 急性脊髓炎, 鸟氨酸, 天冬氨酸, 精氨酸, 维生素 B6

DWPI, SIPOABS, CA, MEDLINE, EMBASE: nerve, injury, acute myelitis, ornithine, aspartic acid, Asp, aspartate, Arginine, 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	CN101912394A (岳茂兴), 15.12 月 2010 (15.12.2010), 参见权利要求 1-6	1-6
A		7-9

☐ 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
8.4 月 2013 (08.04.2013)国际检索报告邮寄日期
09.5 月 2013 (09.05.2013)ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
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

刘启明
电话号码: (86-10) 62412173

关于同族专利的信息

PCT/CN2012/080517

主题的分类

A61K 31/198 (2006.01) i

A61K 31/4415 (2006.01) i

A61P 25/00 (2006.01) i