



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102198272 A

(43) 申请公布日 2011.09.28

(21) 申请号 201110139540.4

(22) 申请日 2011.05.27

(71) 申请人 北京中科拜克生物技术有限公司

地址 100085 北京市海淀区中关村南四街 2
号 13 号楼 2 层

(72) 发明人 陈黄实 陈嫚 毕清贵 毕清华
史晓海

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006.01)

A61K 38/20(2006.01)

A61P 19/08(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61K 31/714(2006.01)

A61K 38/19(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种促进骨折愈合、修复损伤神经的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种促进骨折愈合、修复损伤神经的药物组合物,包括神经生长因子、神经营养因子、解热镇痛类抗炎药如双氯芬酸和维生素 B12,本发明所述药物组合物对骨折患者具有较好的愈合促进作用,患者使用后效果明显强于单独使用神经生长因子或神经营养因子,并能够营养神经元及促进损伤神经的修复。

1. 一种促进骨折愈合的药物组合物,所述组合物主要由原料药神经生长因子、神经营养因子、维生素 B₁₂ 和解热镇痛抗炎药组成。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述组合物的主要原料药配比为:神经生长因子 5-30 μ g/ 单位制剂剂量,神经营养因子 5-30 μ g/ 单位制剂剂量,维生素 B₁₂ 5-30 μ g/ 单位制剂剂量,解热镇痛抗炎药 2-20mg/ 单位制剂剂量。
3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物,其中所述组合物的主要原料药配比为:神经生长因子 15-25 μ g/ 单位制剂剂量,神经营养因子 15-25 μ g/ 单位制剂剂量,维生素 B₁₂ 15-25 μ g/ 单位制剂剂量,解热镇痛抗炎药 8-12mg/ 单位制剂剂量。
4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物,其中所述组合物的主要原料药配比为:神经生长因子 20 μ g/ 单位制剂剂量,神经营养因子 20 μ g/ 单位制剂剂量,维生素 B₁₂ 20 μ g/ 单位制剂剂量,解热镇痛抗炎药 10mg/ 单位制剂剂量。
5. 根据权利要求 1-4 中任意一权利要求所述药物组合物,其中所述解热镇痛药为乙酰水杨酸、水杨酸钠、对乙酰氨基酚、安乃近、布他酮、布洛芬、酮洛芬、奈洛芬、辛可芬、氟尼辛葡甲胺、替泊沙林、双氯芬酸、托芬那酸或美洛昔康中的任意一种或多种。
6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述解热镇痛药为双氯芬酸。
7. 一种药物制剂,含有权利要求 1-6 中任意一权利要求所述药物组合物的主要原料药和制药上可接受的赋形剂。
8. 权利要求 1-6 中任意一权利要求所述药物组合物在制备具有促进骨折愈合药物中的用途。
9. 权利要求 1-6 中任意一权利要求所述组合物在制备具有修复损伤神经药物中的用途。
10. 权利要求 1-6 中任意一权利要求所述药物组合物在制备具有治疗或缓解脊髓软化病症药物中的用途。

一种促进骨折愈合、修复损伤神经的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合物,尤其涉及一种可修复损伤神经、促进骨折愈合的药物组合物。

背景技术

[0002] 神经营养因子是指机体产生的能够促进神经细胞存活、生长、分化的一类蛋白质因子。过去一直认为神经生长因子主要在发育过程中调节神经元存活,而对成年神经元不产生作用。近十五年来,这种传统观念才得以彻底改变,神经营养因子不仅在成年神经系统存在,而且能够阻止成年神经元损伤后神经元的死亡—调节包括突触可塑性和神经递质传递等许多神经系统功能。这些发现,拓展了神经修复策略的理解,使人们认识到,神经营养因子不仅可以减少神经变性阻止病变进程,而且还具有刺激轴突生长、促进再生的功能。研究表明,对于阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病肌萎缩性侧索硬化症、卒中、脊髓损伤和外周神经病变等,神经营养因子表现出能促进神经元的修复、轴突生长和功能性恢复的作用。

[0003] 神经生长因子(nerve growth factor;NGF)是一组具有激素样性质的多肽,由118个氨基酸组成,相对分子量 2.65×10^4 。NGF 由效应神经元支配的靶组织细胞所合成和分泌,具有神经元营养和促突起生长双重生物学功能,能维持感觉、交感神经元存活,促进受损神经纤维修复,淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞增殖、分化,伤口愈合等。神经生长因子是神经营养因子中最早被发现,也是目前研究最为透彻的一种神经细胞生长调节因子。近几年来,随着兽医神经内科医学理论和实践的不断进步,神经生长因子的应用也更加的广泛、深入;随着应用过程中的总结和探索,我们对神经生长因子的认识也在不断完善和更新。

[0004] NGF 包含 α 、 β 、 γ 三个亚单位, α 、 β 、 γ 三种肽链按 $\alpha 2\beta \gamma 2$ 的比例构成,肽链间以共价键结合,活性区是 β 亚单位。鼠 NGF 与犬猫 NGF 结构具有高度同源性,生物效应也无明显的种间差异。NGF 在机体内主要分布于脑、神经节、虹膜、心脏、脾、胎盘等组织及成纤维细胞、平滑肌、骨骼肌、胶质细胞等。其受体分为膜受体和核受体两类,主要分布于外周神经系统:交感神经元、感觉神经元;中枢神经系统:胆碱能神经元、肾上腺素能神经元、肽能神经元、脊髓运动神经元、脑干运动神经元、中脑三叉核神经元、视网膜节细胞、小脑部分神经元等。

[0005] 经过数十年的研究和总结,NGF 的作用机理已基本被揭示,其主要临床作用为:1,在机体发育过程中诱导神经纤维定向生长,刺激胞体和树突发育,增加神经纤维支配区的密度,促进神经元的分化发育,使感觉神经,交感神经节数目增加,体积增大,纤维延长,为神经系统生长发育打下基础;2,在机体成熟后对正常神经细胞有营养保护作用,NGF 和 NGF 受体的水平和分布都明显减少,主要效应神经对 NGF 的依赖性也显著降低,只有部分交感神经元仍需依赖 NGF 存活;3,神经损伤(如脑血管意外、脑外伤和脊髓伤害)后可促使神经元再生和功能恢复,主要反映为受损区域神经的 NGF 受体增加,相应 NGF 的需求也增加。4,NGF 同时也具有影响免疫细胞的活性,进而调节免疫系统功能的作用。5,NGF 可促进创伤组

织的修复,加快组织愈合。

[0006] 骨折愈合是指骨折端之间再次连接的自然修复过程,从而重新形成与原骨的外形、内部结构以及功能都一样的新骨,是一个及其复杂的过程,影响因素众多,应力和微动就是其中常见的原因,长期以来都被国内外研究人员所关注,近年来也发现了一些可以促进骨折愈合的方法及药剂,对骨折的愈合起到了一定的积极作用,如中药疗法、针刺法、细胞因子治疗法等,其中细胞因子疗法是近年来广为关注的,也取得了一些进展。秦熠,吴岚晓等(秦熠,吴岚晓,裴国献. 脑源性神经营养因子在大鼠胫骨骨折愈合中的作用. 中国临床康复 [J]. 2005, 9(6):202-203)在用神经营养因子促进大鼠胫骨骨折愈合的研究中发现, BDNF 可促进骨折大鼠骨折端骨痂形成,对骨折愈合修复过程中的各阶段均可能有促进作用。唐昭辉,肖纳新(唐昭军,肖纳新. 骨折合并脑外伤时 NGF 对骨折愈合的影响. 安徽医药 [J]. 2009, 13(8):918-919)在研究 NGF 对骨折愈合的治疗作用时,发现,单纯骨折的大鼠,其血清 NGF 含量在伤后第三天升高,伤后第 14 天明显高于正常组大鼠,而骨折合并外脑损伤组伤后第三天血清 NGF 含量就开始明显升高,提示, NGF 可能加速骨折愈合过程。

[0007] 研究人员在将神经营养因子、神经生长因子合并使用,并加于维生素 B₁₂ 和一些解热镇痛类抗炎药时,意外地发现,这种组合,对骨折愈合有更为明显的促进作用,其促进骨折愈合的效果都明显要强于单用神经营养因子或神经生长因子。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种促进骨折愈合的药物组合物,所述药物组合物包括:神经生长因子、神经营养因子、维生素 B₁₂ 和解热镇痛类抗炎药。

[0009] 本发明中,所述解热镇痛类抗炎药可以是乙酰水杨酸、水杨酸钠、对乙酰氨基酚、安乃近、布他酮、布洛芬、酮洛芬、奈洛芬、辛可芬、氟尼辛葡甲胺、替泊沙林、双氯芬酸、托芬那酸、美洛昔康等中的任意一种,优选双氯芬酸。

[0010] 具体地,本发明所述组合物,包括神经生长因子、神经营养因子、维生素 B₁₂ 和双氯芬酸。

[0011] 本发明中,所述神经营养因子,可以是脑源性神经营养因子或睫状神经营养因子,也可以是二者的混合。

[0012] 本发明中,所述药物组合物的具体组成重量配比为(每单位制剂剂量):神经生长因子 5-30 μ g,神经营养因子 5-30 μ g,维生素 B₁₂ 5-30 μ g,解热镇痛抗炎药 2-20mg,优选地,所述组合物的具体组成配比为(每单位制剂剂量):神经生长因子 10-25 μ g,神经营养因子 10-25 μ g,维生素 B₁₂ 10-25 μ g,解热镇痛抗炎药 5-15mg,更优选地,所述组合物的重量配比为(每单位制剂剂量):神经生长因子 15-25 μ g,神经营养因子 15-25 μ g,维生素 B₁₂ 15-25 μ g,解热镇痛抗炎药 8-12mg,最优选为,所述组合物的重量配比为(每单位制剂剂量):神经生长因子 20 μ g,神经营养因子 20 μ g,维生素 B₁₂ 20 μ g,解热镇痛抗炎药 10mg。

[0013] 本发明中,所述解热镇痛抗炎药,优选为双氯芬酸。

[0014] 本发明的再一目的,在于提供一种药物制剂,所述药物制剂,包括本发明所述主要活性成分和制药上可接受的赋形剂。

[0015] 本发明中,所选用的赋形剂可以是但不局限于:填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、防腐剂等。填充剂,如乳糖、糊精、微晶纤维、淀粉等;崩解剂如交联聚维酮,交联羧甲基纤

维素钠、羧甲基淀粉钠等,粘合剂如淀粉浆、淀粉浆钠、羟丙甲纤维素、聚维酮等,表面活性剂如十二烷基磺酸钠,润滑剂如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇等,粉针骨架如甘露醇、山梨醇等,还可以有助悬剂、助溶剂、矫味剂、防腐剂等,具体选用什么赋形剂搭配,根据所需要制成的制剂而定,制成普通的制剂时,选用何种赋形剂是本领域技术人员根据现有技术就能知道的。

[0016] 本发明中,给药方式可以是口服给药制剂、经皮给药制剂、静脉注射制剂、肌肉注射制剂、透皮吸收给药制剂或肠道给药制剂,优选地,本发明的给药方式是口服给药或注射给药,如口服给药制剂可以是片剂、胶囊剂、颗粒剂、口服液等,优选为片剂、胶囊剂或颗粒剂;注射给药方式的制剂如可以是水针、粉针或大输液。

[0017] 具体选用何种剂型,是本领域技术人员,根据临床需求,能够能想到的,如需要血药浓度快速达到所需浓度,本领域技术人员会想到用注射剂;或者如为携带服用方便,本领域技术人员会选择口服制剂,如片剂。

[0018] 本发明的还一目的,在于提供本发明所述组合物在制备具有促进骨折愈合药物中的运用。

[0019] 在本发明的一实施例中,给出了本发明所述组合物对骨折大鼠的愈合促进治疗作用,研究发现,本发明所述组合物在促进骨折大鼠愈合方面,明显要强于单独使用神经生长因子或神经营养因子,联合用药,在促进骨折愈合方面,具有协同增效的作用

本发明的还一目的,在于提供本发明所述组合物在制备具有修复损伤神经作用的药物中的运用。

[0020] 本发明的还是一实施例中,给出了本发明所述组合物对外周神经损伤的犬的治疗作用,本发明所述药物组合物能够修复犬的损伤神经,使其知觉恢复正常。

[0021] 本发明的再一目的在于提供本发明所述药物组合物在制备具有治疗脊髓软化病症药物中的运用。本发明的一实施例中,给出本发明所述组合物对患有脊髓软化症状可卡犬的治疗效果,本发明组合物配合针灸治疗,可使犬在更短的时间内正常行走。

具体实施方式

[0022] 本发明通过下述实施例进一步阐明,但任何实施例或其组合不应当理解为对本发明的范围或实施方式的限制。本发明的范围由所附权利要求书限定,结合本说明书和本领域一般常识,本领域普通技术人员可以清楚地明白权利要求书所限定的范围。在不偏离本发明的精神和范围的前提下,本领域技术人员可以对本发明的技术方案进行任何修改或改变,这种修改和改变也包含在本发明的范围内。

[0023] 比如,本领域的技术人员,可以在本发明给定的药物组合物配比范围内,做出不同药物比例变更以实现本发明所述药物组合物的治疗作用。又如,本领域的技术人员,可以在本发明给定的解热镇痛药的种类上进行选择,以实现同本发明具体实施例所选用双氯芬酸钠相同或相似的治疗效果。

[0024] 这些在本发明权利要求中给定范围的选择,都不会超过本发明所保护的范围,这种改变,是在本发明所要求保护的范围内的。

[0025] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。

[0026] 下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0027] 实施例 1 神奇康肽(本发明组合物)促进骨折愈合的药效学试验

1、动物:SD 大鼠,雄性,体重 180-220g,北京医科大学实验动物中心提供。试验过程中,用全价饲料喂养,自由饮水,室温 19-25℃,湿度 40-65%。

[0028] 2、药物:

① 注射用神奇康肽冻干粉针,发明人制备。

[0029] 规格:每支含神经生长因子 20ug,神经营养因子 20ug,含双氯芬酸 10mg,VB12 20ug。

[0030] ② 注射用鼠神经生长因子,规格 20 μ g/瓶,武汉某生物制药股份有限公司。

[0031] ③ 注射用神经营养因子,规格 20 μ g/瓶,发明人制备。

[0032] ④ 双氯芬酸注射液,规格 50 毫克/支,发明人制备。

[0033] ⑤ VB12 注射液,规格 50ug/瓶,山东某药业股份有限公司。

[0034] 3、试验方法:

(1) 造骨折模型方法

取 SD 雄性成年大鼠 100 只,戊巴比妥钠麻醉,酒精及碘酒消毒大鼠右腿,横向锯割,手术造成下肢胫腓骨中段 3mm 完全缺损,术后缝合切口,不予覆盖包扎,腹腔注射林可霉素抗感染,连续 3 天,造成大鼠骨折模型。

[0035] (2) 分组给药。

[0036] 将模型大鼠随机分成 5 组,每组 20 只。设本发明专利药物组及 4 个对照组,每天给药 1 次,连续 30 天。具体给药方法和剂量见下表。

组别	大鼠数	用法用量
神奇康肽组	20 只	用 1ml 无菌注射用水溶解,0.25ml/只,一日一次,连续 30 天。
鼠神经生长因子组	20 只	腹腔注射 5 μ g/只,一日一次,连续 30 天。
神经营养因子组	20 只	腹腔注射 5 μ g/只,一日一次,连续 30 天。
双氯芬酸组	20 只	腹腔注射 2.5mg/只,一日一次,连续 30 天。
VB12 组	20 只	腹腔注射 5ug/只,一日一次,连续 30 天。

[0037] (3) 观测指标及方法

分别于给药后 10 天,20 天、30 天每组随机取 10 只大鼠麻醉后,采用相同条件下(47kv、100mA、0.6S、90cm)拍摄 X 伤肢光片,以观察骨痂出现的时间、数量和钙化情况。按 X 光片评价标准级别。

[0038] - : 表示无骨痂形成。

[0039] + : 表示骨折边缘趋向模糊,有少量骨痂出现。

[0040] ++ : 表示骨折边缘模型模糊,有中等量骨痂出现;

+++ : 表示骨折边缘接近消失,有较多的骨痂出现;

++++ : 表示骨折边缘基本消失,骨折端已完全连接,有大量密度高的骨痂,密度接近正常股。

[0041] 4、试验结果:

X 线片结果显示,本发明组合物(神奇康肽)对骨折模型大鼠有意想不到的促进愈合作用,对骨痂出现的时间、数量和钙化都有明显的效果。

[0042] 本发明组合物(神奇康肽)给药第 10 天,100% 以上大鼠骨折端有中等量骨痂出现,骨折线近模糊,连续性骨痂。而各组分对照组“++”以上仅 10%-50%。

[0043] 本发明组合物(神奇康肽)给药第 30 天,90% 以上大鼠骨折端新生骨痂变坚硬,改

建塑形,骨折边缘基本消失,骨折端已完全连接。而各组分对照组“++”以上仅 10-20%

综上,发明组合物(神奇康肽)愈合时间和愈合过程明显优于各组分。

[0044] 综上,发明组合物(神奇康肽)愈合时间和愈合过程明显优于各组分。

[0045] 表 1:给药后第 10 天检测

组 别		鼠数 (只)	骨痂出现量(X 线密度阴影)				
			-	+	++	+++	++++
第 1 组 (对照组分 1)	鼠神经生长因子组	10	0	5	5	0	0
第 2 组 (对照组分 2)	神经营养因子组	10	0	6	4	0	0
第 3 组 (对照组分 3)	双氯芬酸组	10	1	7	2	0	0
第 4 组 (对照组分 4)	VB12 组	10	1	8	1	0	0
第 5 组 (发明组合物)	神奇康肽组	10	0	0	6	3	1

表 2:给药后第 20 天检测

组 别		鼠数 (只)	骨痂出现量(X 线密度阴影)				
			-	+	++	+++	++++
第 1 组 (对照组分 1)	鼠神经生长因子组	10	0	0	4	5	1
第 2 组 (对照组分 2)	神经营养因子组	10	0	0	3	6	1
第 3 组 (对照组分 3)	双氯芬酸组	10	0	1	4	5	0
第 4 组 (对照组分 4)	VB12 组	10	0	3	5	2	0
第 5 组 (发明组合物)	神奇康肽组	10	0	0	0	5	5

表 3:给药后第 30 天检测

组 别		鼠数 (只)	骨痂出现量(X 线密度阴影)				
			-	+	++	+++	++++
第 1 组 (对照组分 1)	鼠神经生长因子组	10	0	0	2	6	2
第 2 组 (对照组分 2)	神经营养因子组	10	0	0	3	5	2
第 3 组 (对照组分 3)	双氯芬酸组	10	0	0	2	7	1
第 4 组 (对照组分 4)	VB12 组	10	0	1	4	5	0
第 5 组 (发明组合物)	神奇康肽组	10	0	0	0	1	9

[0045] 以下 3 个治疗病例由“北京某动物医院”提供,所用药物“神奇康肽”规格同实施例,即每毫克神奇康肽总蛋白(以神经生长因子和神经营养因子总和计算)活性约为 22.5 万 AU。

[0046] 实施例 2 (病例 1)

“Peter”,可卡犬,雄性,已去势,四岁。2010 年 10 月 11 日突然发生腰腹部肌群紧张、触

痛,后肢僵直,行走时平衡下降,在住所附近动物医院就诊,诊断为“腰椎病”,未判断发病具体位置,以“氨苄西林+地塞米松+普鲁卡因+VB12”腰椎旁肌群注射;当晚患犬病情加重,后躯肌肉紧张,剧烈疼痛,两后肢瘫痪,伴双前肢肌肉强直,无法屈曲,呼吸急促,烦躁不安,无自主大小便意识。来我院就诊后,通过对患犬的神经学检查及脊髓造影X光摄片重新定位,判断患犬为T12—T13、L1—L3椎间盘突出,导致后肢V级瘫痪(双后肢深部痛觉丧失、缩肌反射消失、牵张反射亢进、膀胱溢满性失禁、肛周反射消失),并引发“希夫-谢林顿现象”,出现前肢的强制性瘫痪,呼吸抑制,具有前向性脊髓软化进而导致呼吸衰竭的危险。

[0047] 与动物主人沟通后,决定给予“甲基强的松龙”静滴,加病变椎间注射“神奇康肽”的治疗,三天后,脊髓软化症状消失,呼吸正常,无腰腹部肌群疼痛症状,前肢能够适度屈曲,反射正常;但两后肢仍无深部痛觉反应,神经学检查仍呈V级瘫痪状态,小便无法自控,肛周反射缺失。随后采取病变脊髓节段定点注射神奇康肽(500AU/日)并辅助针灸治疗(次/4-5日),第九天出现后肢深部痛觉反应,第十五天出现两后肢驱动样运动,小便能够自主排出,第二十四天患犬能够短暂站立,失平衡状态下短暂行走,第三十七天本体定位反射恢复,运动基本正常。

[0048] 治疗讨论:脊髓软化是临床所见的脊椎疾病中较严重的一类疾病,多数为在出现疼痛及运动抑制后数小时至数天内发生渐进性或突然地瘫痪(部分病例直接发生深部痛觉丧失的严重后肢瘫痪),随后依次出现尿潴留,前肢僵直,头颈回缩僵硬,呼吸困难等症状,往往在瘫痪后的72小时内死于呼吸抑制。发病机制为:椎间盘物质沿硬膜外间隙散布,可能缠绕住硬膜,大量的硬膜外及蛛网膜下的出血发生,加上硬膜外脂肪坏死,以及动静脉产生血栓,造成了脊髓的坏死软化。根据以往病历资料统计,发生脊髓软化的病例,平均治愈率不足35%,且治疗时间多大于三个月,但本病例显示,配合使用神奇康肽后,无论在脊髓炎症消除阶段还是损伤神经恢复阶段,治疗时间都被显著缩短,且近一年的统计显示,在配合使用神奇康肽之后,IV级以上瘫痪的治愈率有了显著提高,恢复周期也同时有了明显缩短。现代医学研究证明,病理状态下,神奇康肽可以保护神经元避免损伤,促进损伤神经细胞恢复、存活,减少损伤神经纤维化的几率,大剂量外源性神奇康肽的连续使用还可以大大增加神经再生的机会,使已失活的脊髓腹侧角神经节恢复神经信号的传导作用,显著提高了脊髓损伤时运动神经障碍的治愈率。

[0049] 实施例3(病例2)

“巴顿”,雪纳瑞,雄性(未去势),两岁半。2010年11月5日散步时被一辆小货车从右肩处撞倒,当时即表现右前肢无法点地,前躯触痛,嚎叫。动物主人马上带犬来我院就诊,经检查,患犬右肩处大面积皮肤挫伤,右侧肱骨中段骨折,膀胱完整,腹部触诊正常,胸廓完整,无胸腔积液,双眼视觉胁迫反射消失,双侧瞳孔对光反射消失。当天对患犬皮肤外伤进行处理、骨折部位简单外固定,使用抗应激药物、止疼药及抗生素,观察有无未检出的损伤。第二天进行骨折内固定,并对皮肤外伤进行彻底处理,术后第三天复诊,发现患犬仍无视力,双侧瞳孔无对光反射,与动物主人沟通后,邀请同仁医院专家进行会诊,通过f-VEP(闪光视觉诱发电位)及PVET(图形视觉诱发电位)等检查,患犬f-VEP检查呈潜伏期延长,P波振幅熄灭状;PVET检查时表现P100潜伏期延长,振幅明显降低几近消失,结合症状及眼底检查,确诊为视神经挫伤导致的失明。因患犬有骨折伤,担心影响骨愈合,无法使用糖皮质激素针对视神经挫伤冲击治疗,所以直接使用神奇康肽320AU/日,球后注射治疗。治疗

后第七天、第十四天、第二十一天三次复诊,视觉均有显著恢复,至第二十八天时,患犬双眼胁迫反射明显,对光反射灵敏,活动自如,无盲目行动症状,f—VEP 及 PVET 检查均正常。此外,患犬在使用神奇康肽过程中,骨折愈合速度明显优于以往病例,术后第二十五天(即使用神奇康肽的第 21 天)X 光检查发现骨折处已基本闭合,骨痂生长良好。

[0050] 讨论:神经生长因子等因子能促进交感神经及躯体胆碱能神经生长,促进感觉神经生长发育,对视网膜节细胞具有一定保护作用,视神经挫伤后视网膜节细胞持续丢失,及早应用神奇康肽,为伤后提供了丰富的神经营养物质,抑制了节细胞丢失,阻止了神经的进一步损伤;同时,神奇康肽促进神经纤维的再生和功能恢复,这些都为此病例视神经的恢复提供了决定性帮助。神奇康肽对骨折修复的作用机理为:①诱导神经纤维长入骨组织,增加骨折部的神经支配,刺激血管生成增加局部血供。②刺激骨细胞增殖分化,通过旁分泌或内分泌因子直接或间接促进骨母细胞分化促进骨再生。③可刺激多种神经肽的生成。④调节 1, 25-二羟基维生素 D3 的摄取过程,从而促进成骨细胞的成骨作用。

[0051] 实施例 4 (病例 3)

“奔奔”,京巴犬,雄性(未去势),十一岁。2010 年 12 月 12 日来我院就诊,患犬 11 月中旬曾因“会阴疝”在某医院手术,术后当天即出现右后肢不能落地,三足行走症状,会阴疝拆线后针对右后肢症状进行过穴位注射及白针针灸治疗,均无效。来院后检查发现,患犬右后肢无深部痛觉反应,本体定位反射消失,屈肌反射及牵张反射均减低甚至消失,肌萎缩明显,与手术医院联系后得知,患犬会阴疝疝环周边肌肉萎缩严重,荐坐韧带上基本已无肌肉附着,故修补时可能牵拉到术侧坐骨神经而引起现有症状。鉴于此,对患犬进行电针(取穴百会、大跨、环跳、后三里、六缝、滴水,次/3-5 日)及神奇康肽定点注射(环跳、后三里,400AU/日),治疗后第十一天,右后肢出现深部痛觉反应;第十九天,患犬能够以右后肢简单支撑;第二十六天,右后肢本体定位反射恢复;第三十六天,行走基本正常,右后肢肌肉萎缩程度减轻,基本神经反射均已恢复。

[0052] 讨论:很多研究已经证实了局部应用神经生长因子等因子修复外周神经的良好效果。本病例在坐骨神经的修复过程中,神奇康肽是参与损伤神经再生和功能修复的重要因素,它促进了受损坐骨神经轴索的再生,重建纤维联系,同时促进雪旺细胞分裂增殖,提供了神经再生的重要条件。此外,在桡神经麻痹、面神经麻痹及其他外周神经损伤病症中,神奇康肽都起到了促进神经纤维重建、功能修复的决定性作用。