腺嘌呤作为制备治疗糖尿病溃疡药物的应用

技术领域

本公开涉及腺嘌呤作为制备治疗糖尿病溃疡药物的应用，尤其涉及腺嘌呤作为制备治疗糖尿病足溃疡药物的应用。

背景技术

伤口愈合是动态的组织重塑过程，其涉及了在伤口区域形成富含纤维蛋白（fibrin）和纤连蛋白（fibronectin）的基质、嗜中性粒细胞和巨噬细胞的浸润、在伤口边缘的表皮角质细胞的增殖及其通过临时基质（provisional matrix）的迁移、形成含有新生血管、迁移炎性细胞及纤维母细胞的肉芽组织、以及伤口的收缩等过程。理想的愈合伤口是一种在细胞、组织、器官和生物体水平上能恢复至正常解剖结构、功能和外观的伤口。如果进行适当的治疗，伤口通常需一至两周的时间愈合。

目前临床上对于延迟愈合的糖尿病溃疡的伤口护理和组织修复仍存在大量未满足的需求。无法以正常或预期的速度愈合的糖尿病溃疡，例如糖尿病足溃疡，其为糖尿病的主要并发症，可能导致下肢截肢，是日益严重的世界性问题，并严重影响大量人口的生活品质，甚至导致死亡。

此外，根据糖尿病溃疡的伤口状况，例如：伤口的深度、伤口或组织坏死的范围、伤口的缺血程度或伤口的感染程度，可进一步区分不同严重程度的糖尿病溃疡。不同严重程度的糖尿病溃疡所需的治疗方针不尽相同，因此目前仍需要针对不同严重程度的糖尿病溃疡给予有效治疗的药物及方法。

因此，本领域仍亟需可解决上述问题的药物及其应用。

发明内容

本公开提供一种包含腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的医药组合物作为制备治疗糖尿病溃疡药物的应用。

本公开还提供一种包含腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的医药组合物作为治疗糖尿病溃疡的应用。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述糖尿病溃疡属于Wagner-Meggitt 溃疡分类系统中的 1 级至 3 级中的一个，例如，属于Wagner-Meggitt 溃疡分类系统中的 1 级、2 级或 3 级。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述糖尿病溃疡属于Wagner-Meggitt 溃疡分类系统中的 1 级或 2 级。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述糖尿病溃疡位于皮肤、口腔、牙龈、角膜上皮组织或其中两个以上的任意组合。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述糖尿病溃疡的面积为 1.5 至 25 平方厘米。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述糖尿病溃疡是无缺血且无感染的伤口、缺血但无感染的伤口、无缺血但有感染的伤口或缺血且有感染的伤口。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐是医药组合物中的单一有效成分。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐在医药组合物中的含量为 0.0001 重量%至 2 重量%。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述医药组合物配制成选自溶液、搽剂、洗剂、喷雾、气雾剂、软膏、泡沫、乳膏、凝胶、糊剂、贴剂、胶水、薄膜、口内膏、粉末及伤口敷料所组成组中的一种形式。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述医药组合物还包含医药学上可接受的载体或赋形剂。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的有效剂量为 0.1 毫克/千克体重至 50 毫克/千克体重。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐通过局部给药或全身给药而给药至受试者。

除伤口愈合外，在伤口愈合过程中减少疤痕形成一直为现代医学的首选目标。研究发现，不同于成人的伤口愈合，新生儿的伤口愈合不容易形成疤痕，两者差异在于环氧化酶 2 的活化。于成人的伤口愈合过程中，环

氧化酶 2 活性会通过 TGF-β 提升，因而导致伤口处前列腺素生产的增加，而前列腺素已被证实可促进纤维母细胞增生及胶原蛋白的形成，这两种因素可导致疤痕形成。因此，抑制环氧化酶 2 的活性被认为可有效预防疤痕形成。发明人潜心研究发现，腺嘌呤可抑制纤维母细胞生长并降低环氧化酶 2 的蛋白质表达，且将腺嘌呤直接给药至糖尿病患者的溃疡伤口后，不仅可促进伤口愈合，还可减少疤痕生成。依据上述资料，局部给药腺嘌呤可有效加速并增进糖尿病溃疡的伤口愈合并防止疤痕形成。

根据本公开的至少一个具体实施方式，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐可用于抗炎、增加胶原蛋白分泌、促进上皮细胞移行、抑制疤痕形成、抑制纤维母细胞生长或其中两个以上的任意组合。

具体实施方式

下述实施方式为举例说明本公开。鉴于本公开的说明书所描述的内容，所属技术领域技术人员可了解本公开的其他优点。本公开亦可如其他具体实施例所说明般来实施或应用。针对不同的实施方式及应用，可于不违反本公开精神及范围下修饰和/或改变该等实施例以实施本公开。

应当注意的是，如于本文中所使用的单数形式“一”、“该”及“所述”除非特意且明确地限于单数指示，否则包括复数指示。术语“或”与术语“和/或”除非文中另有明确指示，否则可互换使用。

本文所述的数值范围是包含及可合并的，落在本文所述数值范围内的任何数值，都可作为最大值或最小值以导出子范围；举例而言，“0.0001 重量%至 2 重量%”的数值范围应可理解为包含最小值 0.0001 重量%及最大值 2 重量%之间的任何子范围，例如：0.0001 重量%至 1.5 重量%、0.01 重量%至 2 重量%及 0.005 重量%至 1 重量%等子范围。此外，本文所述的多个数值端点可以被任选为最大值或最小值以导出数值范围；举例而言，0.0001、0.01 或 50 毫克/千克体重可以导出 0.0001 至 0.01 毫克/千克体重、0.0001 至 50 毫克/千克体重或 0.01 至 50 毫克/千克体重的数值范围。

本文所述“糖尿病”可为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠糖尿病、囊性纤维化相关糖尿病（cystic fibrosis-related diabetes，CFRD）、成人隐匿迟发性自体免疫糖尿病（latent autoimmune diabetes in adults，LADA）或

单基因型糖尿病，但不以此为限。

本文所述“溃疡”是指因粘膜或皮肤受损或破裂而无法愈合或愈合缓慢而引起的内部或外部身体表面上的开放性病变（例如伤口）。溃疡可在口腔、胃肠道、角膜或皮肤等身体内或外表面上形成，但不以此为限。常见的溃疡为炎症性、传染性、恶性病状或代谢障碍所引起的凹坑状病变。本文所述“糖尿病溃疡”是指作为糖尿病的并发症所导致的溃疡，通常 1 至 3 个月内无法愈合。糖尿病溃疡常见于四肢，尤其是腿部或足部。本文所述“糖尿病足溃疡”是指在患者的腿部或足部形成的溃疡，例如但不限于大腿、腹股沟、膝盖、小腿、胫骨、脚踝、脚跟、脚底、脚趾上或其周围的溃疡，或其中两个以上的任意组合。

在本公开的至少一个实施方式中，患有示例性糖尿病溃疡的糖尿病患者由于神经系统和血管并发症而易于罹患溃疡。例如末梢神经病变导致足部和/或腿部的感觉改变或完全丧失，因而可能失去敏锐辨别能力、没有注意到脚部割伤或外伤、失去感知持续的压力损伤的能力等，其结果可能会发生组织缺血和坏死，从而导致溃疡，例如足底溃疡。另外，微血管疾病也是糖尿病患者的重要并发症之一，也可能导致溃疡。

为了解决现有技术中的问题，本公开提供一种包含腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐作为制备治疗糖尿病溃疡药物的应用。

目前对糖尿病溃疡的系统分类法有相当多种，其中较常使用 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统的分类方式，其根据伤口的深度与组织坏死的范围来进行分类。具体来说，浅层的溃疡属 1 级；深层（例如侵犯至韧带、肌腱、骨头或关节）的溃疡属 2 级；深层溃疡且带有脓疡或骨髓炎的溃疡属 3 级；伴随前足坏疽的溃疡属 4 级；而全足坏疽的溃疡则属 5 级。本文中，当腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐应用在 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统中的 1 级或 2 级糖尿病溃疡上时有显著的治疗效果，可缩短伤口愈合的时间，并提升完全愈合的比例。

在至少一个实施方式中，应用的受试者可以是哺乳动物，例如人类或小鼠。在至少一个实施方式中，哺乳动物是人类。在其他实施方式中，哺乳动物可以是非人类哺乳动物。

在至少一个实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐应用在

面积为 1.5 至 25 平方厘米的糖尿病溃疡伤口上时有显著的治疗效果，所述伤口面积可为约 1.5、约 2、约 2.5、约 3、约 3.5、约 4、约 4.5、约 5、约 5.5、约 6、约 6.5、约 7、约 7.5、约 8、约 8.5、约 9、约 9.5、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、约 20、约 21、约 22、约 23、约 24、约 25、约 30、约 40 或约 50 平方厘米，但不以此为限。此外，前述的多个数值端点可以被任选为最大值或最小值以导出数值范围。在至少一个实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐应用在面积为 5 至 25 平方厘米、10 至 25 平方厘米、15 至 25 平方厘米、或 1.5 至 20 平方厘米的糖尿病溃疡伤口上时有显著的治疗效果。

在至少一个实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐可给药至位于皮肤、口腔、牙龈、角膜上皮或其中两个以上的组合的糖尿病溃疡上。

另一方面，除了由上述 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统来评估糖尿病溃疡外，德克萨斯大学系统（The University of Texas System）也是一种常用于溃疡的分类方式。德克萨斯大学系统除了采纳伤口深度外，还评估伤口是否有缺血与感染。具体来说，A 期表示伤口无缺血或感染；B 期表示伤口感染；C 期表示伤口缺血；D 期表示伤口缺血且感染；1 级表示表皮伤口；2 级表示浅层伤口；3 级表示侵犯至肌腱或滑液囊的深层伤口；4 级表示侵犯至骨头或关节的深层伤口。在本公开的至少一个实施方式中，所述糖尿病溃疡是无缺血且无感染的伤口、缺血但无感染的伤口、无缺血但有感染的伤口或缺血且有感染的伤口。

在至少一个实施方式中，受试者的踝肱血压指数（Ankle Brachial Pressure Index，ABPI）可为约 0.1、约 0.2、约 0.3、约 0.4、约 0.5、约 0.6、约 0.7、约 0.8、约 0.9、约 1.0、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.0、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9，但不以此为限。此外，前述的多个数值端点可以被任选为最大值或最小值以导出数值范围。在至少一个实施方式中，受试者的踝肱血压指数为 0.4 至 1.8 或 0.4 至 1.5。在至少一个实施方式中，具有缺血伤口的受试者，其踝肱血压指数小于 1 或小于 0.4。

在本公开的至少一个实施方式中，当腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐应用在糖尿病溃疡的伤口上时，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受

的盐还可用于降低受试者的炎症、增加胶原蛋白的分泌、促进上皮细胞的移行、抑制疤痕形成、抑制纤维母细胞的生长、促进基质沉积或其中两个以上的任意组合，从而增进伤口的上皮再生，有效地改善和增强糖尿病溃疡的伤口愈合。在一些实施方式中，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐可用于抑制纤维母细胞增殖，从而防止糖尿病溃疡的伤口愈合期间形成疤痕。

在本公开的至少一个实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐以组合物的形式治疗糖尿病溃疡的伤口，且在一些实施方式中，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐在组合物中作为单一有效成分。治疗时，可以每天一次给药组合物，持续 7 天至 30 天。在一些实施方式中，可以每天一次给药组合物，持续 14 天至 28 天。在另一些实施方式中，可以每天一至四次给药组合物，持续 1 至 4 个月，例如每天两次给药组合物，持续 3 至 4 个月。

在本公开的至少一个实施方式中，在组合物中作为有效成分的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的含量为 0.0001 重量%至 2 重量%。在至少一个实施方式中，组合物中的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的量可以在 0.0001 重量%至 1 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的量可以在 0.0001 重量%至 0.05 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的量可以在 0.001 重量%至 1 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的量可以在 0.005 重量%至 0.08 重量%之间。在其他实施方式中，组合物中的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的量可以在 0.005 重量%至 0.02 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的量可以为约 0.0001、约 0.001、约 0.005、约 0.01、约 0.05、约 0.1、约 0.2、约 0.3、约 0.4、约 0.5、约 0.6、约 0.7、约 0.8、约 0.9、约 1、约 1.2、约 1.5、约 1.8 或约 2 重量%。此外，前述的多个数值端点可以被任选为最大值或最小值以导出数值范围。

在本公开的至少一个实施方式中，所述组合物可以配制成选自溶液、搽剂、洗剂、喷雾、气雾剂、软膏、泡沫、乳膏、凝胶、糊剂、贴剂、胶

水、薄膜、口内膏、粉末及伤口敷料所组成组中的一种形式。

在本公开的至少一个实施方式中，所述组合物可包括但不限于医药学上可接受的载剂、添加剂、佐剂和/或赋形剂等其他成分。例如，所述组合物可包括但不限于选自凝胶形成剂、溶剂、增溶剂、稳定剂、张力增强剂、渗透促进剂、pH 调节剂、润湿剂、表面活性剂、缓冲剂、防腐剂、黏度调节剂、乳化剂、气体推进剂、悬浮剂、矫味剂、着色剂、以及抑菌剂所组成组中的一个或两个以上的任意组合。

在本公开的至少一个实施方式中，适合的抑菌剂包括但不限于选自对羟基苯甲酸酯化合物（例如，对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸庚酯、对羟基苯甲酸苯甲酯、对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸异丙酯、或其医药学上可接受的盐）、醋酸氯己定、甲硝唑、银离子、山梨酸、苯扎氯铵（benzalkonium chloride）、苄索氯铵（benzethonium chloride）、苄醇、硼酸、环丙沙星（ciprofloxacin）、溴化十六基三甲铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定（chlorhexidine）、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、己啶胺、亚胺脲、苯酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙烯乙二醇、以及乙汞硫柳酸钠所组成组中的一个或两个以上的任意组合。在本公开的至少一个实施方式中，所述抑菌剂选自对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸庚酯、对羟基苯甲酸苯甲酯、对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸异丙酯以及其钠盐所组成组中的一个或两个以上的任意组合。

在本公开的至少一个实施方式中，所述组合物中抑菌剂的含量为约 0.01 重量%至约 2 重量%，例如但不限于 0.01 重量%至 2 重量%的对羟基苯甲酸酯化合物。在一些实施方式中，组合物中的抑菌剂的量可以在约 0.05 重量%至约 1 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的抑菌剂的量可以在约 0.1 重量%至约 0.5 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的抑菌剂的量可以在约 0.1 重量%至约 0.3 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的抑菌剂的量可以为约 0.01、约 0.02、约 0.03、约 0.04、约 0.05、约 0.06、约 0.07、约 0.08、约 0.09、约 0.1、约 0.15、约 0.17、约 0.2、约 0.3、约 0.4、约 0.5、约 0.6、约 0.7、约 0.8、约 0.9、约 1、约

1.5 或约 2 重量%。此外，前述的多个数值端点可以被任选为最大值或最小值以导出数值范围。

在本公开的至少一个实施方式中，适合的凝胶形成剂包括但不限于选自聚丙烯酸、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、壳聚糖、羧甲基壳聚糖、透明质酸、海藻酸、芦荟凝胶、瓜尔胶、羟丙基瓜尔胶、葫芦巴胶、阿拉伯胶、黄原胶、琼脂、鹿角菜胶、果胶、明胶以及黄蓍胶所组成组中的一个或两个以上的任意组合。在本公开的至少一个实施方式中，所述凝胶形成剂选自聚丙烯酸、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素以及其医药学上可接受的盐所组成组中的一个或两个以上的任意组合。

在本公开的至少一个实施方式中，组合物中凝胶形成剂的含量为约 0.3 重量%至约 30 重量%，例如但不限于 0.3 重量%至 30 重量%的羧甲基纤维素或其钠盐。在一些实施方式中，组合物中的凝胶形成剂的量可以在约 0.5 重量%至约 20 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的凝胶形成剂的量可以在约 1 重量%至约 10 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的凝胶形成剂的量可以在约 2 重量%至约 5 重量%之间。在一些实施方式中，组合物中的凝胶形成剂的量可以为约 0.3、约 0.4、约 0.5、约 0.6、约 0.7、约 0.8、约 0.9、约 1、约 1.5、约 2、约 2.5、约 2.9、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 15、约 20、约 25 或约 30 重量%。此外，前述的多个数值端点可以被任选为最大值或最小值以导出数值范围。

在本公开的至少一个实施方式中，腺嘌呤、其医药学上可接受的盐和/或包含其的组合物可以通过局部给药或全身给药的方式给药至受试者。

在本公开的至少一个实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的有效剂量是 0.0001 毫克/千克体重至 50 毫克/千克体重。在本公开的至少一个实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的有效剂量是 0.0006 毫克/千克体重至 50 毫克/千克体重。在本公开的至少一个实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的有效剂量是 0.0006 毫克/千克体重至 0.034 毫克/千克体重，可用于治疗 1 至 50 平方厘米的伤口。在本公

开的至少一个实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的有效剂量是 0.1 毫克/千克体重至 50 毫克/千克体重。在一些实施方式中，腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的有效剂量是约 0.0001、约 0.0006、约 0.034、约 0.001、约 0.005、约 0.01、约 0.05、约 0.1、约 0.2、约 0.3、约 0.4、约 0.5、约 0.6、约 0.7、约 0.8、约 0.9、约 1、约 1.5、约 2、约 2.5、约 3、约 3.5、约 4、约 4.5、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 15、约 20、约 25、约 30、约 35、约 40、约 45 或约 50 毫克/千克体重。此外，前述的多个数值端点可以被任选为最大值或最小值以导出数值范围。

下面结合具体实施例对本公开作进一步说明，以使本领域的技术人员可以更好地理解本公开的优点及功效，并能予以实施，但所举实施例不应作为对本公开的限定。

制备例

制备不同浓度腺嘌呤的凝胶形式组合物的方法如下所示。首先，将 6.2 g 氯化钠、1.6 g 对羟基苯甲酸甲酯、0.2 g 对羟基苯甲酸丙酯以及 0.2 g 腺嘌呤溶解在 1000 mL 蒸馏水中，接着在室温下加入 30 g 羧甲基纤维素，从而得到含有 0.02%的低浓度腺嘌呤无色凝胶。以上述方法另外配制，但将腺嘌呤的使用量调整为 20 g，以得到 2%的高浓度腺嘌呤无色凝胶。

实施例 1

以双臂双盲试验评估本公开的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐作为治疗糖尿病溃疡药物的应用的效果，其中，组别分为 0.02%浓度腺嘌呤凝胶组以及安慰剂组。受试者基本资料如下表 1 所示，而依 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统及初始伤口面积大小分析伤口愈合比例则分别如下表 2 至表 4 所示。

表 1：受试者基本资料

	0.02%浓度 腺嘌呤凝胶组	安慰剂组	合计
受试人数	90	42	132

平均年龄	61	64	62
男性人数	55	26	81
女性人数	35	16	51
平均体重（kg）	70.5 （42.5 至 130.0）	69.3 （46.0 至 120.0）	70.0 （42.5 至 130.0）
平均 BMI	25.8 （19.1 至 42.5）	26.2 （18.9 至 42.7）	26.0 （18.9 至 42.7）
平均踝肱血压指数（ABPI）	1.09 （0.47 至 1.72）	1.15 （0.43 至 1.45）	1.10 （0.43 至 1.72）

表 2：依 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统分析伤口愈合比例

Wagner-Meggitt 溃疡分类系统	0.02%浓度腺嘌呤凝胶组		安慰剂组	
1 级至 3 级	32/72	44.4%	10/35	28.8%
1 级和 2 级	24/50	48.0%	5/24	20.8%
2 级	23/47	48.9%	5/24	20.8%
3 级	8/22	38.1%	5/11	45.5%

表 3：依初始伤口面积大小分析伤口愈合比例

初始伤口面积	0.02%浓度腺嘌呤凝胶组		安慰剂组	
<1.5 平方厘米	7/9	77.8%	3/4	75.0%
1.5 至 25 平方厘米	25/60	41.7%	6/29	20.7%
>25 平方厘米	0/3	0%	1/2	50%

5

表 4：依 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统及初始伤口面积大小分析伤口愈合比例

	0.02%浓度腺嘌呤凝胶组	安慰剂组	P 值

Wagner-Meggitt 1 级和 2 级且伤口面积 1.5 至 25 平方厘米的愈合比例	18/41	43.9%	2/20	10%	0.008

由上表 2 至表 4 的结果可知，以腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐作为治疗糖尿病溃疡药物的应用，且所述糖尿病溃疡属于 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统中的 1 级和/或 2 级时，或所述糖尿病溃疡的伤口面积为 1.5 平方厘米至 25 平方厘米时，对于加速并增强伤口愈合，具有极为优异的效果。

实施例 2

同样以实施例 1 的双臂双盲试验评估本公开的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐作为治疗糖尿病溃疡药物的应用的效果，分析 0 至 16 周的伤口完全愈合率，如下表 5 所示。

表 5：0 至 16 周伤口的完全愈合率

周	腺嘌呤凝胶组	安慰剂组
0	0.00%	0.00%
1	0.00%	0.00%
2	0.00%	0.00%
4	7.32%	5.00%
6	12.20%	5.00%
8	26.83%	5.00%
10	29.27%	5.00%
12	43.90%	10.00%
14	48.78%	20.00%
16	56.10%	25.00%

由上表 5 的结果可知，经本公开的腺嘌呤和/或其医药学上可接受的

盐治疗的伤口，在第四周后即呈现快速且有效的愈合。

上述实施例用以例示性说明本公开的原理及其功效，而非用于限制本公开。本领域技术人员均可在不违背本公开的精神及范围下，对上述实施例进行修改。因此本公开的权利保护范围应如权利要求书所列。

应当理解，在本公开所描述的技术内容得能涵盖的范围内，各技术特征（例如具体实施例所述）可以自由地相互组合以形成新的或更优选的技术方案和应用，为简洁起见，在此不赘述。此外，本公开所描述的由端值所构成的数值范围中，只要数值落于上下两端值之间，即应包含在本公开所描述的范围内，且其与端点或其他数值所形成的子范围亦应理所当然地包含在本公开所描述的范围内。

权 利 要 求 书

1. 一种包含腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的医药组合物作为制备治疗糖尿病溃疡药物的应用。

2. 根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述糖尿病溃疡属于 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统中的 1 级至 3 级中的一个。

3. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述糖尿病溃疡属于 Wagner-Meggitt 溃疡分类系统中的 1 级或 2 级。

4. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述糖尿病溃疡位于皮肤、口腔、牙龈、角膜上皮组织或其中两个以上的任意组合。

5. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述糖尿病溃疡的面积为 1.5 至 25 平方厘米。

6. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述糖尿病溃疡是无缺血且无感染的伤口、缺血但无感染的伤口、无缺血但有感染的伤口或缺血且有感染的伤口。

7. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐用于抗炎、增加胶原蛋白分泌、促进上皮细胞移行、抑制疤痕形成、抑制纤维母细胞生长或其中两个以上的任意组合。

8. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐是所述医药组合物中的单一有效成分。

9. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐在所述医药组合物中的含量为 0.0001 重量%至 2 重

量%。

10. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐的有效剂量为 0.0001 毫克/千克体重至 50 毫克/千克体重，且所述腺嘌呤和/或其医药学上可接受的盐通过局部给药或全身给药而给药至受试者。