



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107595860 A

(43)申请公布日 2018.01.19

(21)申请号 201711012480.3

A61K 35/745(2015.01)

(22)申请日 2012.07.19

A61K 35/747(2015.01)

(30)优先权数据

A61P 1/00(2006.01)

61/510632 2011.07.22 US

A23L 33/125(2016.01)

(62)分案原申请数据

201280046188.2 2012.07.19

(71)申请人 雅培制药有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 S.R.戴维斯 J.周

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 郭慧 黄希贵

(51)Int.Cl.

A61K 31/702(2006.01)

A61K 35/741(2015.01)

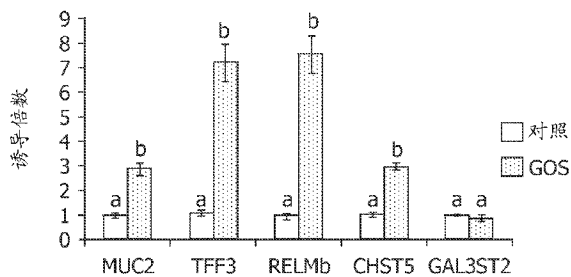
权利要求书1页 说明书20页 附图8页

(54)发明名称

用于预防胃肠道损伤和/或促进胃肠道修复的低聚半乳糖

(57)摘要

本发明涉及用于预防胃肠道损伤和/或促进胃肠道修复的低聚半乳糖。公开了用于预防胃肠道损伤和/或改善胃肠道修复的能被给予个体的包含低聚半乳糖的营养组合物,所述个体包括早产儿、婴儿、幼儿、儿童和成人。此外,还公开了使用所述包含低聚半乳糖的营养组合物的合适方法。



1. 包含低聚半乳糖的营养组合物在制备用于增强粘蛋白相关蛋白质的表达以治疗胃肠道损伤的药物中的用途,其中所述胃肠道由于抗生素疗法、放射疗法、化疗、外科手术、肠道感染、炎性肠病、结肠炎、肠梗阻和慢性应激的至少一种而损伤。
2. 如权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物还包含至少一种益生菌。
3. 如权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物选自人乳强化剂、婴儿配方食品、小儿配方食品、后续配方食品和成人营养组合物。
4. 如权利要求3所述的用途,其中所述营养组合物包含浓度为约8 kg/1000 kg营养组合物至约160 kg/ 1000 kg营养组合物的低聚半乳糖。
5. 如权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物包含浓度为约164 kg/18,000磅(8165 kg) 营养组合物至约818 kg/18,000磅(8165 kg) 营养组合物的低聚半乳糖。
6. 如权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物还包含至少一种人乳低聚糖。
7. 如权利要求1所述的用途,其中所述粘蛋白相关蛋白质选自TFF3、MUC-2和RELMb。

## 用于预防胃肠道损伤和/或促进胃肠道修复的低聚半乳糖

[0001] 本申请是申请日为2012年7月19日、申请号为201280046188.2、发明名称为“用于预防胃肠道损伤和/或促进胃肠道修复的低聚半乳糖”的发明专利申请的分案申请。

### [0002] 公开领域

本公开涉及低聚半乳糖在预防个体中胃肠道的损伤和/或增强损伤的胃肠道的修复中的用途。更特别地,本公开涉及包含低聚半乳糖的人乳强化剂、早产儿和足月儿配方食品、小儿配方食品、后续配方食品和成人营养品,所述低聚半乳糖能增强各种粘蛋白相关蛋白质表达,由此提高个体的胃肠预防和修补功能。

### [0003] 公开背景

经历多种治疗或患有多种疾病和/或疾病状态的个体通常比健康个体更易患肠粘膜(胃肠)损伤。粘蛋白相关蛋白质或分泌蛋白质的表达是个体预防和/或修复肠损伤本能不可缺少的一部分。具体地,这些粘蛋白相关蛋白质的表达帮助修复肠粘膜损伤并且通过保护粘膜免受损害、稳定粘液层、减少粘液层炎症和促进上皮组织修复而帮助预防进一步损伤。

[0004] 然而,并非所有个体具有影响预防和所需肠修补的粘蛋白相关蛋白质的充分表达,其可能导致易位、败血症和可能死亡的风险增加。此外,目前没有包含粘蛋白相关蛋白质如三叶因子3(TFF3)的可商购营养组合物,或者通过给予额外组分增加粘蛋白相关蛋白质表达以帮助具有不充分自然肠修补功能的个体的已知方法。

[0005] 因此,期望提供能产生营养益处的营养组合物,例如通过增强粘蛋白相关蛋白质的表达帮助预防和修复肠粘膜损伤。此外,如果营养组合物还能改善屏障功能和减少损伤的胃肠道的炎症将是有益的。

### [0006] 公开概述

本公开涉及包含单独的或与其他组分如其他益生元低聚糖和/或益生菌组合的低聚半乳糖的营养组合物用于预防婴儿、幼儿、儿童或成人胃肠道损伤和/或增强婴儿、幼儿、儿童或成人胃肠道修复的用途,所述营养组合物包括人乳强化剂、早产儿和足月儿配方食品、小儿配方食品、后续配方食品和成人配方食品。更具体地,营养组合物能通过增强多种粘蛋白相关蛋白质的表达改善胃肠修复,其能稳定粘液层、减少炎症和促进上皮组织修复。

[0007] 一个实施方案涉及增强个体胃肠道修复的方法。所述方法包括识别具有损伤的胃肠道的个体和给予所述个体包含低聚半乳糖的营养组合物。

[0008] 另一实施方案涉及减少肠粘膜损伤发病率的方法。所述方法包括识别易患肠粘膜损伤的个体和给予所述个体包含低聚半乳糖的营养组合物。

[0009] 另一实施方案涉及提高个体胃肠道中的屏障功能的方法。所述方法包括识别需要增加胃肠道的屏障功能的个体和给予所述个体包含低聚半乳糖的营养组合物。

[0010] 另一实施方案涉及减少个体胃肠道炎症的发病率的方法。所述方法包括识别易患胃肠道炎症的个体和给予所述个体包含低聚半乳糖的营养组合物。

[0011] 现在已经发现低聚半乳糖能增强多种粘蛋白相关蛋白质如TFF3、MUC-2和RELMb的表达,其为肠修补系统不可缺少的一部分。具体地,已经发现通过给予包含低聚半乳糖的组

合物增强这些粘蛋白相关蛋白质的表达,帮助细胞修复、炎症缓解(resolution)和促进屏障功能。

#### [0012] 附图简述

图1A-1C为描述实施例20检测的低聚半乳糖对与胃肠道的修复反应有关的几种基因表达的影响的图表。

[0013] 图2A-2E为描述实施例21检测的低聚半乳糖对与胃肠道的修复反应有关的几种基因表达的剂量依赖性的图表。

[0014] 图3A和3B为描述实施例22检测的低聚半乳糖和乳双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis*)的组合对与胃肠道的修复反应有关的几种基因表达的影响的图表。

[0015] 图4A-4E为描述实施例23检测的低聚半乳糖和乳双歧杆菌的组合以及低聚半乳糖和嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)的组合对与胃肠道的修复反应有关的几种基因表达的影响的图表。

#### [0016] 公开详述

本文描述的营养组合物和方法使用单独的或与一种或多种另外组分组合的低聚半乳糖(GOS)用于预防胃肠道损伤和/或增强胃肠道修复。营养组合物和方法的这些和其他基本特征以及许多任选变型和添加中的一些在下文详细描述。

[0017] 术语“蒸煮包装”和“蒸煮灭菌”在本文中可互换使用,且除非另外规定,是指如下常用操作:用营养液填充容器,最通常为金属罐或其他类似包装,然后使该填充有液体的包装经受必要的热灭菌步骤,以形成经灭菌、蒸煮包装的营养液产品。

[0018] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“无菌包装”是指不依靠上述蒸煮包装步骤来制造包装产品,其中营养液和包装在填充之前分别进行灭菌,然后在灭菌或无菌处理条件下组合以形成经灭菌、无菌包装的营养液产品。

[0019] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“脂肪”和“油”可互换用于指来源于植物或动物或由植物或动物加工的脂质物质。这些术语也包括合成脂质物质,只要这些合成物质适于口服给予人类。

[0020] 除非另外规定,术语“人乳低聚糖”或“HMO”一般是指存在于人母乳中的许多复杂碳水化合物,其可呈酸性或中性形式,以及是指其前体。示例性非限制性人乳低聚糖包括3'-唾液酸乳糖、6'-唾液酸乳糖、3'-岩藻糖基乳糖、2'-岩藻糖基乳糖以及乳糖-N-新四糖。示例性人乳低聚糖前体包括唾液酸。

[0021] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“贮存稳定”是指营养产品,其经包装然后在18-24°C下储存至少3个月(包括约6个月至约24个月,并且也包括约12个月至约18个月)后保持商业稳定。

[0022] 如本文中所使用,术语“营养制剂”或“营养组合物”可互换使用且除非另外规定,是指合成配方食品,包括营养液、营养粉、营养补充剂和如本领域中已知的任何其他营养食品。营养粉可重构形成营养液,其均包含脂肪、蛋白质和碳水化合物中的一种或多种且适于人类口服食用。

[0023] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“营养液”是指呈即饮型液体形式、浓缩形式的营养组合物,和通过在使用之前重构本文所述的营养粉所制得的营养液。

[0024] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“营养粉”是指呈可流动或可舀取形式的营

养组合物,其可在食用之前用水或另一水性液体重构且包括喷雾干燥和干混/干掺的粉末。

[0025] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“婴儿”是指12个月或12个月以下的人。如本文中所使用,术语“早产儿”是指在妊娠36周前出生的人。

[0026] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“幼儿”是指大于一岁至高至三岁的人。

[0027] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“儿童”是指大于三岁至高至十二岁的人。

[0028] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“新生儿”是指自出生至高至四周龄的人。

[0029] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“婴儿配方食品”或“合成婴儿配方食品”可互换使用且是指适于婴儿食用的液体和固体人乳替代物或取代物。合成配方食品包括具有半纯化或纯化来源的组分。除非另外规定,如本文中所使用,术语“半纯化”或“纯化”是指已通过纯化天然材料或通过合成制备的物质。术语“婴儿配方食品”或“合成婴儿配方食品”不包括人母乳。

[0030] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“早产儿配方食品”是指适于早产儿食用的液体和固体营养产品。

[0031] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“人乳强化剂”是指适于与母乳或早产儿配方食品或婴儿配方食品混合以供早产儿或足月儿食用的液体和固体营养产品。

[0032] 除非另外规定,如本文中所使用,术语“易患”和“处于风险中”意指对某种疾病状态或疾病具有极小抗性,包括具有该疾病状态或疾病的遗传倾向、具有其家族史和/或具有其症状。

[0033] 除非另外规定,如本文中所使用,所有百分数、份数和比例均以总组合物的重量计。除非另外规定,所有此类重量在其关于所列成分时是指基于活性物水平且因此不包括可包括于市售物质中的溶剂或副产物。

[0034] 如本文中所使用,数值范围意图包括该范围内的每一数目和数目的子集,无论是否特定地公开。此外,这些数值范围应视为对针对该范围内的任何数目或数目的子集的主张提供支持。例如,1至10的公开应视为支持2至8、3至7、5至6、1至9、3.6至4.6、3.5至9.9等范围。

[0035] 除非另外规定或所进行提及的上下文相反地清楚暗示,所有对本公开的单数特征或限制的提及均应包括相应复数特征或限制,反之亦然。

[0036] 除非另外规定或进行提及组合的上下文相反地清楚暗示,如本文中所使用,方法或过程步骤的所有组合均可以任何顺序进行。

[0037] 营养组合物和方法可包含,由下列组成,或基本上由下列组成:如本文所述的组合物和方法的基本要素以及本文所述或另外适于营养组合物应用中的任何其他或任选的要素。

#### [0038] 产品形式

本公开的营养组合物包括GOS可以任何已知或另外适合的口服产品形式调配和给予。任何固体、液体、或粉末产品形式(包括其组合或变体)适于本文使用,条件为这些形式允许安全和有效地将如本文又定义的基本成分和任意任选成分口服递送至个体。

[0039] 本公开的营养组合物优选调配成膳食产品形式,其在本文中定义为呈产品形式的包含本公开成分的那些实施方案:含有脂肪、蛋白质和碳水化合物中的至少一种,且优选还含有维生素、矿物质或其组合。营养组合物将包含GOS,期望与蛋白质、脂肪、维生素和矿物

质中的至少一种组合以产生营养组合。

[0040] 营养组合物可调配成含有足够种类和量的营养物以提供营养的唯一、主要或补充来源,或提供用于患有特定疾病、病症或疾病状态或需要如下文所述的目标营养益处的个体的特殊营养组合物。

[0041] 适合用于如本文所公开的含有GOS的组合物的产品形式的特定非限制性实例包括例如液体和粉状膳食补充剂、液体和粉状人乳强化剂、液体和粉状早产儿配方食品、液体和粉状婴儿配方食品、液体和粉状元素和半元素配方食品、液体和粉状小儿配方食品、液体和粉状幼儿配方食品、液体和粉状后续配方食品(follow-on formulas),液体、粉状和固体成人营养配方食品,其适合用于患有肠道感染、炎性肠病、结肠炎、肠梗阻、慢性应激及其他胃肠疾病、疾病状态和/或病症的个体或经历抗生素疗法、放射疗法、其他化疗、外科手术或其他治疗或疗法的个体。

#### [0042] 营养液

营养液包括浓缩和即食型营养液。这些营养液最通常调配成悬浮液或乳液,尽管其他液体形式也在本公开的范围內。

[0043] 适于使用的营养乳液可为包含蛋白质、脂肪和碳水化合物水性乳液。这些乳液在约1°C至约25°C下通常为可流动或可饮用的液体并且通常为水包油、油包水或复杂水性乳液形式,尽管这种乳液最通常为具有连续水相和不连续油相的水包油乳液形式。

[0044] 营养乳液可为且通常为贮存稳定的。营养乳液通常含有至多约95重量%水,包括约50重量%至约95重量%,也包括约60重量%至约90重量%,且也包括约70重量%至约85重量%水。营养乳液可具有各种产品密度,但最通常密度大于约1.03 g/mL,包括大于约1.04 g/mL,包括大于约1.055 g/mL,包括约1.06 g/mL至约1.12 g/mL,且也包括约1.085 g/mL至约1.10 g/mL。

[0045] 营养乳液可具有适合最终使用者的营养需求的热量密度,尽管在大多数情况下,乳液一般包含至少19 kcal/fl oz (660 kcal/升),更通常为约20 kcal/fl oz (675-680 kcal/升)至约25 kcal/fl oz (820 kcal/升),甚至更通常为约20 kcal/fl oz (675-680 kcal/升)至约24 kcal/fl oz (800-810 kcal/升)。一般,22-24 kcal/fl oz配方食品更常用于早产儿或低出生体重婴儿(low birth weight infants),且20-21 kcal/fl oz (675-680 至700 kcal/升)配方食品更常用于足月儿。在一些实施方案中,乳液的热量密度可为约50-100 kcal/升至约2000 kcal/升,包括约150 kcal/升至约500 kcal/升。在一些特定实施方案中,乳液的热量密度可为25或50或75或100 kcal/升。

[0046] 营养乳液的pH值可在约3.5至约8的范围内,但最宜在约4.5至约7.5的范围内,包括约5.5至约7.3,包括约6.2至约7.2。

[0047] 尽管营养乳液的食用份量(serving size)可视许多变数而变化,但典型食用份量一般为至少约1 mL,或甚至至少约2 mL,或甚至至少约5 mL,或甚至至少约10 mL,或甚至至少约25 mL,包括在约2 mL至约500 mL的范围内,包括约4 mL至约340 mL,且包括约10 mL至约240 mL。

#### [0048] 营养固体

营养固体可呈任何固体形式,但通常呈可流动或实质上可流动微粒组合物或至少微粒组合物形式。尤其适合的营养固体产品形式包括喷雾干燥、聚结和/或干掺的粉末组合物。

所述组合物可轻易用勺或类似其他装置舀取和测量,且可轻易由欲使用者用适合的水性液体(通常为水)重构,以形成供立即口服或肠道使用的营养组合物。在此情形下,“立即”使用一般意指在约48小时内,最通常在约24小时内,优选在重构后立刻。

[0049] 营养粉可在使用之前用水重构至具有适合最终使用者的营养需求的热量密度,尽管在大多数情况下所述粉末用水重构形成包含至少19 kcal/fl oz (660 kcal/升),更通常为约20 kcal/fl oz (675-680 kcal/升)至约25 kcal/fl oz (820 kcal/升),甚至更通常为约20 kcal/fl oz (675-680 kcal/升)至约24 kcal/fl oz (800-810 kcal/升)的组合物。一般,22-24 kcal/fl oz配方食品更常用于早产儿或低出生体重婴儿,且 20-21 kcal/fl oz (675-680至700 kcal/升)配方食品更常用于足月儿。在一些实施方案中,重构粉末的热量密度可为约50-100 kcal/升至约2000 kcal/升,包括约150 kcal/升至约500 kcal/升。在一些特定实施方案中,乳液的热量密度可为25或50或75或100 kcal/升。

#### [0050] 低聚半乳糖

本公开的营养组合物包括含半乳糖的低聚糖,通常称为低聚半乳糖(GOS)。GOS是包含通过 $\beta(1,4)$ 和/或 $\beta(1,6)$ 糖苷键连接的一个或多个半乳糖分子和一个葡萄糖分子的难消化低聚糖。用于本公开组合物的GOS可选自 $\beta$ -低聚半乳糖、 $\alpha$ -低聚半乳糖及其组合。在一些实施方案中,GOS可为反式低聚半乳糖(T-GOS),其为由单独的D-葡萄糖和D-半乳糖或与一种或多种其他形式的GOS的组合组成的低聚糖的混合物。通过得自米曲霉(*Aspergillus oryzae*)的酶 $\beta$ -半乳糖苷酶的作用从D-乳糖制备T-GOS。T-GOS抵抗上胃肠道的消化并且刺激大肠中双歧杆菌的生长。

[0051] GOS通常可由式:[半乳糖]<sub>n</sub>-葡萄糖代表,其中n为1至20的整数,并且优选选自2、3、4、5、6、7、8、9或10。术语“低聚半乳糖”或“GOS”还可是指具有不同链长度的低聚半乳糖的混合物;即,长链长度和/或短链长度。以例如,Vivinal® GOS(75%总固体,60%总固体GOS;Friesland)和GOS(Clasado)形式商购低聚半乳糖。

[0052] GOS以约5 kg至约160 kg每1000 kg的营养组合物,包括约8 kg至约160 kg每1000 kg的营养组合物,包括约8 kg至约80 kg每1000 kg,包括约8 kg至约64 kg每1000 kg并且包括约164 kg至约818 kg每18,000磅的营养组合物的总量存在于营养组合物中。在一个实施方案中,营养组合物为每天向1 kg早产儿提供约0.11 g至约0.55 g的量的GOS的人乳强化剂。

#### [0053] 另外的益生元低聚糖

除上述GOS外,本公开的营养组合物可包含其他一种或多种益生元低聚糖来源。适合用于营养组合物中的其他益生元低聚糖来源包括适合用于营养组合物中且与此类组合物的基本要素和特点相容的任何益生元低聚糖。在一些实施方案中,营养组合物包括GOS与一种或多种其他益生元低聚糖的组合,以使得该组合物向最终使用者提供协同益处,例如改善胃肠道屏障功能的协同益处。

[0054] 适合用于本文所述的营养组合物中的其他益生元低聚糖的非限制性实例包括聚合度(DP)为至少2个单糖单元的益生元低聚糖,其在肠道中并不通过存在于人类上消化道(小肠和胃)中的酸或消化酶的作用而消化或仅部分消化,但其可由人类肠菌群发酵。术语“单糖单元”是指具有闭环结构的单元,优选为己糖,例如吡喃糖或呋喃糖形式。用于在本公开的营养组合物中与GOS组合的尤其优选的低聚糖包括低聚果糖(FOS)、短链低聚果糖、菊

糖、聚右旋糖(PDX)、果胶水解物和胶纤维。

#### [0055] 益生菌

除了GOS之外,本公开的营养组合物还可包含一种或多种益生菌。

[0056] 可用于本文包含GOS的营养组合物的合适益生菌菌株的非限制性实例包括乳杆菌属,包括乳杆菌属(genus *Lactobacillus*),包括嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)、噬淀粉乳杆菌(*L. amylovorus*)、短乳杆菌(*L. brevis*)、保加利亚乳杆菌(*L. bulgaricus*)、干酪乳杆菌干酪亚种(*L. casei* spp. *Casei*)、干酪乳杆菌鼠李糖亚种(*L. casei* spp. *Rhamnosus*)、蠕曲乳杆菌(*L. crispatus*)、德氏乳杆菌乳酸亚种(*L. delbrueckii* spp. *Lactis*)、发酵乳杆菌(*L. fermentum*)、瑞士乳杆菌(*L. helveticus*)、约氏乳杆菌(*L. johnsonii*)、副干酪乳杆菌(*L. paracasei*)、戊糖乳杆菌(*L. pentosus*)、胚芽乳杆菌(*L. plantarum*)、洛德乳杆菌(*L. reuteri*)和米酒乳杆菌(*L. sake*);双歧杆菌属(genus *Bifidobacterium*)包括:动物双歧杆菌(*B. animalis*)、双歧双歧杆菌(*B. bifidum*)、短型双歧杆菌(*B. breve*)、婴儿双歧杆菌(*B. infantis*)和龙根双歧杆菌(*B. longum*);小球菌属(genus *Pediococcus*)包括:乳酸小球菌(*P. acidilactici*);丙酸杆菌属(genus *Propionibacterium*)包括:产酸丙酸杆菌(*P. acidipropionici*)、费氏丙酸杆菌(*P. freudenreichii*)、詹氏丙酸杆菌(*P. jensenii*)和特氏丙酸杆菌(*P. theonii*);以及链球菌属(genus *Streptococcus*)包括:乳酪链球菌(*S. cremoris*)、乳链球菌(*S. lactis*)和嗜热链球菌(*S. thermophilus*)。尤其优选的益生菌包括乳双歧杆菌(*B. lactis*)和嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)

益生菌可以至少约 $10^4$  CFU/g组合物,包括约 $10^4$  CFU/g组合物至约 $10^{11}$  CFU/g组合物和包括约 $10^5$  CFU/g组合物至约 $10^{10}$  CFU/g组合物的总量存在于营养组合物中。

#### [0057] 宏量营养素

包括GOS的营养组合物可调配成包括蛋白质、脂肪和碳水化合物中的至少一种。在许多实施方案中,营养组合物将包括GOS与蛋白质、碳水化合物和脂肪的组合。

[0058] 尽管脂肪、蛋白质和碳水化合物的总浓度或量可视产品类型(即,人乳强化剂、早产儿配方食品、婴儿配方食品、幼儿配方食品、小儿配方食品、后续配方食品、成人营养物等)、产品形式(即,营养固体、粉末、即食型液体或浓缩液体)和所欲使用者的目标膳食需求而变化,但这些浓度或量最通常在以下实施范围之一内,包括如本文所述的任何其他基本脂肪、蛋白质和/或碳水化合物成分。

[0059] 对于液体早产儿和足月儿配方食品,以早产儿或足月儿配方食品的重量计,碳水化合物浓度(包括GOS与任何其他碳水化合物/低聚糖来源)最通常在约5%至约40%的范围内,包括约7%至约30%,包括约10%至约25%;以早产儿或足月儿配方食品的重量计,脂肪浓度最通常在约1%至约30%的范围内,包括约2%至约15%,且也包括约3%至约10%;和以早产儿或足月儿配方食品的重量计,蛋白质浓度最通常在约0.5%至约30%的范围内,包括约1%至约15%,且也包括约2%至约10%。

[0060] 对于液体人乳强化剂,以人乳强化剂的重量计,碳水化合物浓度(包括GOS与任何其他碳水化合物/低聚糖来源)最通常在约10%至约75%的范围内,包括约10%至约50%,包括约20%至约40%;以人乳强化剂的重量计,脂肪浓度最通常在约10%至约40%的范围内,包括约15%至约37%,且也包括约18%至约30%;以及以人乳强化剂的重量计,蛋白质浓度最通常在约

5%至约40%的范围内,包括约10%至约30%,且也包括约15%至约25%。

[0061] 对于成人营养液,以成人营养物的重量计,碳水化合物浓度(包括GOS与任何其他碳水化合物/低聚糖来源)最通常在约5%至约40%的范围内,包括约7%至约30%,包括约10%至约25%;以成人营养物的重量计,脂肪浓度最通常在约2%至约30%的范围内,包括约3%至约15%,且也包括约5%至约10%;和以成人营养物的重量计,蛋白质浓度最通常在约0.5%至约30%的范围内,包括约1%至约15%,且也包括约2%至约10%。

[0062] 本文所述的任一液体营养组合中碳水化合物、脂肪和/或蛋白质的量也可以除如下表中所示占液体营养组合总卡路里的百分数外的方式或其替代方式来表征。用于本公开液体营养组合的这些宏量营养素最通常以下表中所述的任一热量范围(实施方案A-F)调配(在每一数值前加上术语“约”)。

营养物占总卡路里的%	实施方案A	实施方案B	实施方案C
碳水化合物	0-98	2-96	10-75
蛋白质	0-98	2-96	5-70
脂肪	0-98	2-96	20-85
	实施方案D	实施方案E	实施方案F
碳水化合物	30-50	25-50	25-50
蛋白质	15-35	10-30	5-30
脂肪	35-55	1-20	2-20

[0063] 在一个特定实例中,液体婴儿配方食品(即食型和浓缩液体二者)包括如下那些实施方案,其中蛋白质组分可占配方食品热量含量的约7.5%至约25%;碳水化合物组分(包括GOS与任何其他碳水化合物/低聚糖来源)可占婴儿配方食品总热量含量的约35%至约50%;且脂肪组分可占婴儿配方食品总热量含量的约30%至约60%。这些范围仅作为实例提供,且不欲加以限制。其他适合的范围如下表中所示(在每一数值前加上术语“约”)。

营养物占总卡路里的%	实施方案G	实施方案H	实施方案I
碳水化合物:	20-85	30-60	35-55
脂肪:	5-70	20-60	25-50
蛋白质:	2-75	5-50	7-40

[0064] 当营养组合为粉状早产儿或足月儿配方食品时,以早产儿或足月儿配方食品的重量计,蛋白质组分存在的量为约5%至约35%,包括约8%至约12%,且包括约10%至约12%;以早产儿或足月儿配方食品的重量计,脂肪组分存在的量为约10%至约35%,包括约25%至约30%,且包括约26%至约28%;和以早产儿或足月儿配方食品的重量计,碳水化合物组分(包括GOS与任何其他碳水化合物/低聚糖来源)存在的量为约30%至约85%,包括约45%至约60%,包括约50%至约55%。

[0065] 对于粉状人乳强化剂,以人乳强化剂的重量计,蛋白质组分存在的量为约1%至约55%,包括约10%至约50%,且包括约10%至约30%;以人乳强化剂的重量计,脂肪组分存在的量为约1%至约30%,包括约1%至约25%,且包括约1%至约20%;和以人乳强化剂的重量计,碳水化合物组分(包括GOS与任何其他碳水化合物/低聚糖来源)存在的量为约15%至约75%,包括约15%至约60%,包括约20%至约50%。

[0066] 对于粉状成人营养物,以成人营养物的重量计,蛋白质组分存在的量为约10%至约

90%，包括约30%至约80%，且包括约40%至约75%；以成人营养物的重量计，脂肪组分存在的量为约0.5%至约20%，包括约1%至约10%，且包括约2%至约5%；和以成人营养物的重量计，碳水化合物组分（包括GOS与任何其他碳水化合物/低聚糖来源）存在的量为约5%至约40%，包括约7%至约30%，包括约10%至约25%。

[0067] 本公开的粉状营养组合中脂肪、碳水化合物和蛋白质的总量或浓度可显著视所选组合和所欲使用者的膳食或医学需求而变化。下文阐述宏量营养素浓度的其他适合实例。在此情形下，总量或浓度是指粉状组合中的所有脂肪、碳水化合物和蛋白质来源。对于粉状营养组合，此类总量或浓度最通常且优选在以下表中所述的任一体现范围内调配（在每一数值前加上术语“约”）。

营养物占总卡路里的%	实施方案J	实施方案K	实施方案L
碳水化合物	1-85	30-60	35-55
脂肪	5-70	20-60	25-50
蛋白质	2-75	5-50	7-40

#### [0068] 脂肪

本公开的营养组合可任选包含脂肪的任何一种或多种来源。适合用于本文中的脂肪来源包括适合用于口服营养组合中且与该组合的基本要素和特点相容的任何脂肪或脂肪来源。例如，在一个特定实施方案中，脂肪来源于长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFAs)。

[0069] 用于营养组合中的示例性LCPUFAs包括，例如， $\omega$ -3 LCPUFAs和 $\omega$ -6 LCPUFAs。特定LCPUFAs包括二十二碳六烯酸 (DHA)、二十碳五烯酸 (EPA)、花生四烯酸 (ARA)、亚油酸、亚麻酸 ( $\alpha$ 亚麻酸) 和  $\gamma$ -亚麻酸，其来源于油源 (如植物油、海洋浮游生物、真菌油和鱼油)。在一个特定实施方案中，LCPUFAs来源于鱼油，如鲱鱼 (menhaden)、鲑鱼 (salmon)、鲱鱼 (anchovy)、鳕鱼 (cod)、大比目鱼 (halibut)、鲔鱼 (tuna) 或青鱼 (herring) 油。与HMOs一起用于营养组合中的尤其优选的LCPUFAs包括DHA、ARA、EPA及其组合。

[0070] 为了减少营养组合中高剂量LCPUFAs的潜在副作用，LCPUFAs的含量优选不超过营养组合中总脂肪含量的3重量%，包括低于总脂肪含量的2重量%，且包括低于总脂肪含量的1重量%。

[0071] LCPUFA可以游离脂肪酸形式、甘油三酯形式、甘油二酯形式、甘油单酯形式、磷脂形式、或以上述中一种或多种的混合物形式提供，优选以甘油三酯形式提供。在另一特定实施方案中，脂肪来源于短链脂肪酸。

[0072] 适合用于本文所述的营养组合中的脂肪或其来源的其他非限制性实例包括椰子油、分馏椰子油、大豆油、玉米油、橄榄油、红花油、高油酸红花油、油酸 (EMERSOL 6313 OLEIC ACID, Cognis Oleochemicals, Malaysia)、MCT油 (中链甘油三酯)、向日葵油、高油酸向日葵油、棕榈和棕榈仁油、棕榈油精 (palm olein)、菜籽油、海洋油 (marine oils)、鱼油、真菌油、海藻油、棉籽油及其组合。

#### [0073] 蛋白质

本公开的营养组合可任选进一步包含蛋白质。适合用于口服营养组合且与此类组合的基本要素和特点相容的任何蛋白质来源适合用于营养组合中。

[0074] 适合用于营养组合中的蛋白质或其来源的非限制性实例包括水解、部分水解或非水解蛋白质或蛋白质来源，其可来源于任何已知或另外适合的来源，例如乳 (例如，酪蛋

白、乳清)、动物(例如,肉、鱼)、谷类(例如,稻、玉米)、植物(例如,大豆)或其组合。此类蛋白质的非限制性实例包括乳蛋白分离物、如本文所述的乳蛋白浓缩物、酪蛋白分离物、高度水解酪蛋白、乳清蛋白、酪蛋白钠或酪蛋白钙、全牛乳、部分或完全脱脂乳、大豆蛋白分离物、大豆蛋白浓缩物等。在一个特定实施方案中,营养组合物包括来源于人和/或牛来源的乳蛋白的蛋白质来源。

[0075] 在一个实施方案中,蛋白质来源为水解蛋白质水解物。在此情形下,术语“水解蛋白”或“蛋白质水解物”在本文中可互换使用且包括高度水解蛋白,其中水解程度最通常为至少约20%,包括约20%至约80%,且也包括约30%至约80%,甚至更优选为约40%至约60%。该水解程度为通过水解方法破坏肽键的程度。出于表征这些实施方案的高度水解蛋白组分的目的,蛋白质水解程度容易由本领域技术人员通过定量所选液体制剂的蛋白质组分的氨基氮与总氮的比例(AN/TN)来测定。氨基氮组分通过测定氨基氮含量的USP滴定法来定量,而总氮组分通过Tecator Kjeldahl方法来测定,其均是分析化学领域的技术人员熟知的方法。

[0076] 适合的水解蛋白可包括大豆蛋白水解物、酪蛋白水解物、乳清蛋白水解物、稻蛋白水解物、马铃薯蛋白水解物、鱼蛋白水解物、卵白蛋白水解物、明胶蛋白水解物、动物和植物蛋白水解物的组合,及其组合。尤其优选的蛋白质水解物包括乳清蛋白水解物和水解酪蛋白钠。

[0077] 当用于营养组合物中时,蛋白质来源可包括至少约20%(以总蛋白质的重量计)蛋白质水解物,包括约30%至100%(以总蛋白质的重量计)蛋白质水解物,且包括约40%至约80%(以总蛋白质的重量计)蛋白质水解物,且包括约50%(以总蛋白质的重量计)蛋白质水解物。在一个特定实施方案中,营养组合物包括100%(以总蛋白质的重量计)蛋白质水解物。

#### [0078] 碳水化合物

除了GOS,本公开的营养组合物可进一步任选包含适合用于口服营养组合物中且与此类组合物的基本要素和特点相容的任何其他碳水化合物。

[0079] 适合用于本文所述的营养组合物中的碳水化合物或其来源的非限制性实例可包括麦芽糊精、水解或改质淀粉或玉米淀粉、葡萄糖聚合物、玉米糖浆、玉米糖浆固体、来源于稻的碳水化合物、来源于豌豆的碳水化合物、来源于马铃薯的碳水化合物、木薯、蔗糖、葡萄糖、果糖、乳糖、高果糖玉米糖浆、蜂蜜、糖醇(例如,麦芽糖醇、赤藻糖醇、山梨糖醇)、人造甜味剂(例如,蔗糖素、乙酰磺胺酸钾、甜菊)及其组合。尤其所需的碳水化合物为低右旋糖当量(DE)麦芽糊精。

#### [0080] 其他任选成分

本公开的营养组合物可进一步包含其他任选的组分,其可改变组合物的物理、化学、美观或加工特征或当用于目标群体时充当药物或其他营养组分。许多这些任选的成分为已知的或另外适合用于医学食物或其他营养产品或药物剂型中且也可用于本文的组合物中,条件是此类任选的成分对于口服给予为安全的且与所选产品形式中的基本和其他成分相容。

[0081] 此类任选的成分的非限制性实例包括人乳低聚糖、防腐剂、乳化剂、缓冲剂、药物活性剂、抗炎剂、如本文所述的其他营养物、着色剂、调味剂、增稠剂和稳定剂、乳化剂、润滑剂等。

[0082] 营养组合物可进一步包含甜味剂,优选包括至少一种糖醇,如麦芽糖醇、赤藻糖醇、山梨糖醇、木糖醇、甘露糖醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)和乳糖醇,且也优选包括至少一

种人造或高效力甜味剂,如乙酰磺胺酸钾、阿斯巴甜、蔗糖素、糖精、甜菊和塔格糖。这些甜味剂,尤其是糖醇与人造甜味剂的组合,尤其用于调配具有所需有利特性(profile)的本公开液体饮料实施方案。这些甜味剂组合尤其有效掩蔽有时与液体饮料中添加植物蛋白相关的不当味道。以营养组合物的重量计,营养组合物中任选的糖醇浓度的范围可为至少0.01%,包括0.1%至约10%,且也包括约1%至约6%。以营养组合物的重量计,任选的人造甜味剂浓度的范围可为约0.01%,包括约0.05%至约5%,也包括约0.1%至约1.0%。

[0083] 流动剂或防结块剂可包括于如本文所述的营养组合物中以延缓粉末随时间凝块或结块并使得粉末实施方案容易自其容器流出。已知或另外适合用于营养粉或产品形式中的任何已知流动剂或防结块剂适用于本文,其非限制性实例包括磷酸三钙、硅酸盐及其组合。营养组合物中流动剂或防结块剂的浓度视产品形式、其他所选成分、所需流动性等而变化,但以营养组合物的重量计,最通常在约0.1%至约4%的范围内,包括约0.5%至约2%。

[0084] 稳定剂也可包括于营养组合物中。已知或另外适合用于营养组合物中的任何稳定剂也适用于本文,其一些非限制性实例包括胶,如黄胞胶(xanthan gum)。以营养组合物的重量计,稳定剂可占约0.1%至约5.0%,包括约0.5%至约3%,包括约0.7%至约1.5%。

[0085] 另外,营养组合物可包含一种或多种抗氧化剂以提供营养支持,以及减少氧化应激。可包括适合于口服给予的任何抗氧化剂以用于本公开的营养组合物中,包括例如维生素A、维生素E、维生素C、视黄醇、生育酚和类胡萝卜素。

[0086] 在一个特定实施方案中,用于营养组合物中的抗氧化剂包括类胡萝卜素,例如叶黄素、玉米黄素、番茄红素、 $\beta$ -胡萝卜素及其组合,且尤其为类胡萝卜素叶黄素、番茄红素和 $\beta$ -胡萝卜素的组合。如本文所选和所定义的含有这些组合的营养组合物可用于调节早产儿和足月儿的炎症和/或C反应性蛋白的水平。

[0087] 营养组合物可进一步包含各种其他维生素或相关营养物中的任一种,其非限制性实例包括维生素D、维生素K、硫胺素、核黄素、吡哆醇、维生素B<sub>12</sub>、烟酸、叶酸、泛酸、生物素、胆碱、肌醇、其盐和衍生物,及其组合。

[0088] 营养组合物可进一步包含各种其他的另外矿物质中的任一种,其非限制性实例包括钙、磷、镁、铁、锌、锰、铜、钠、钾、钼、铬、氯化物及其组合。

[0089] 本公开的营养组合物可另外包含选自核苷、嘌呤碱基、嘧啶碱基、核糖和脱氧核糖的核苷酸和/或核苷酸前体以进一步改善肠道屏障完整性和/或成熟度。该核苷酸可呈单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐形式。核苷酸可为核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸。核苷酸可为单体、二聚或聚合(包括RNA和DNA)核苷酸。核苷酸可以游离酸形式或以盐(优选为单钠盐)形式存在于营养组合物中。

[0090] 适合用于营养组合物中的核苷酸和/或核苷包括以下一种或多种:5'-单磷酸胞苷、5'-单磷酸尿苷、5'-单磷酸腺苷、5'-1-单磷酸鸟苷和/或5'-单磷酸肌苷,更优选为5'-单磷酸胞苷、5'-单磷酸尿苷、5'-单磷酸腺苷、5'-单磷酸鸟苷和5'-单磷酸肌苷。

#### [0091] 制造方法

本公开的营养组合物可通过用于制备所选产品固体或液体形式的任何已知或另外有效制造技术来制备。已知许多此类技术用于任何给定产品形式(如营养液或营养粉)且其可容易由本领域普通技术人员应用于本文所述的营养组合物。

[0092] 因此,本公开的营养组合物可通过各种已知或另外有效调配或制造方法中的任一

种来制备。在一种适合的制造方法中,例如制备至少三种个别的浆料,包括脂肪包蛋白质(protein-in-fat,PIF)浆料、碳水化合物-矿物质(CHO-MIN)浆料和水包蛋白质(protein-in-water,PIW)浆料。PIF浆料通过加热和混合油(例如,菜籽油、玉米油等),然后在持续加热和搅拌下添加乳化剂(例如,卵磷脂)、脂溶性维生素和一部分总蛋白质(例如,乳蛋白浓缩物等)来形成。CHO-MIN浆料通过在加热搅拌下将以下添加至水中来形成:矿物质(例如,柠檬酸钾、磷酸氢二钾、柠檬酸钠等)、痕量和超痕量矿物质(TM/UTM预混物)、增稠剂或悬浮剂(例如微晶粉末纤维素、结冷胶、角叉菜胶)。所得的CHO-MIN浆料在持续加热和搅拌下保持10分钟,然后添加其他矿物质(例如,氯化钾、碳酸镁、碘化钾等)和/或碳水化合物(例如,GOS、HMOs、低聚果糖、蔗糖、玉米糖浆等)。然后PIW浆料通过在加热和搅拌下与其余蛋白质(若存在)混合来形成。

[0093] 然后将得到的浆料在加热搅拌下掺合在一起并将pH调至6.6-7.0,随后对组合物进行高温短时(HTST)处理,在此期间将组合物热处理、乳化和均质化,然后使其冷却。添加水溶性维生素和抗坏血酸,必要时将pH调至所需范围,添加调味剂,并添加水以达到所需的总固体水平。接着无菌包装组合物以形成无菌包装的营养乳液。然后可进一步稀释、热处理和包装该乳液以形成即食型或浓缩液体,或可将其热处理并随后加工和包装成可重构粉末,例如喷雾干燥、干混、聚结粉末。

[0094] 营养固体如喷雾干燥的营养粉或干混的营养粉可通过适于制备和调配营养粉的任何已知或另外有效技术的集合来制备。

[0095] 例如,当营养粉为喷雾干燥的营养粉时,喷雾干燥步骤可同样包括已知或另外适合用于制造营养粉的任何喷雾干燥技术。已知许多不同喷雾干燥方法和技术用于营养领域,其全部均适合用于制造本文的喷雾干燥的营养粉。

[0096] 一种制备喷雾干燥的营养粉的方法包括形成和均质化包含预先消化的脂肪和任选蛋白质、碳水化合物和其他脂肪来源的水性浆料或液体,然后喷雾干燥该浆料或液体以产生喷雾干燥的营养粉。该方法可进一步包括喷雾干燥、干混或另外向喷雾干燥的营养粉中添加其他营养成分(包括本文所述的任一种或多种成分)的步骤。

[0097] 其他适合用于制备营养组合物的方法例如描述于美国专利第6,365,218号(Borschel等)、美国专利第6,589,576号(Borschel等)、美国专利第6,306,908号(Carlson等)、美国专利申请第20030118703 A1号(Nguyen等)中,其描述在其据此一致的程度以上引用的方式并入本文中。

#### [0098] 使用方法

本文描述的并且包含GOS的营养组合物能用于预防胃肠道损伤和/或增强早产儿、婴儿、幼儿、儿童和成人的损伤的胃肠道的修复。该组中的任一个实际上可能具有损伤的胃肠道,因此从包含GOS的营养组合物的修复作用受益,或者可能处于胃肠道持续损伤的风险中或易患有胃肠道持续损伤,因此从包含GOS的营养组合物的预防作用受益。

[0099] 本文描述的营养组合物包含GOS,单独的或结合一种或多种另外组分如上述益生菌以提供营养源用于至少提高个体的肠道恢复/修复功能。具体地,营养组合物能增强粘蛋白相关蛋白质如三叶因子3(TFF3)、粘蛋白2(MUC-2)和relm- $\beta$ (RELM $\beta$ )的表达以稳定粘液层;促进上皮细胞的修复;提高屏障功能;和减少炎症,其各自增强胃、小肠和大肠的上皮组织和粘液层的整体修复。

[0100] 更具体地,在一些实施方案中,可将营养组合物给予通过经历各种疗法或通过患有各种疾病或病症而具有持续胃肠道损伤或更易患有胃肠道损伤或处于胃肠道损伤风险中的个体,所述疗法可包括例如,抗生素疗法、放射疗法、化疗、或外科手术,所述疾病或病症可包括例如,肠道感染、炎性肠病、结肠炎、肠梗阻和慢性应激。

[0101] 个体期望每天消耗至少一个份量的包含GOS的营养组合物,并且在一些实施方案中,可能每天消耗两个、三个或甚至更多个份量。期望以单个未分开剂量形式给予各个份量,尽管还可将份量分成在一天中以两次或更多次使用的两个或多个部分或分开份量。本公开的方法包括每天连续给药以及定期或限制给药,尽管通常期望的是每天连续给药。

[0102] 可口服或通过管喂食将营养组合物给予个体。还能在开始肠道进食之前和/或与进食同时将本公开的营养组合物给予早产儿或足月儿。此外,可在部分或全部肠胃外营养之后的再进食之前或同时将营养组合物给予婴儿、儿童或成人。

### 实施例

[0103] 下实施例例示本公开的营养组合物和方法的特定实施方案和/或特点。提供所述实施例仅出于例示的目的而并不应理解为限制本公开,因为在不脱离本公开的精神和范畴的情况下其许多变化可能存在。除非另外规定,所有示例性的量均为以组合物的总质量计的重量百分数。

[0104] 示例性的组合物为根据本文所述的制造方法制备的贮存稳定的营养组合物,以使得除非另外规定,各示例性的组合物包括无菌处理实施方案和蒸煮包装实施方案。

[0105] 营养液实施方案为包装于240 mL塑料容器中并在1-25°C的储存温度范围下在组合/包装后保持物理上稳定12-18个月的水性水包油乳液。

#### [0106] 实施例1-5

实施例1-5例示了本公开喷雾干燥的营养粉,其成分在下面表格中列出。所有成分量以千克每1000千克批次产品形式列出,除非另外规定。

成分	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5
玉米糊浆	256.86 kg	256.86 kg	256.86 kg	256.86 kg	256.86 kg
玉米麦芽糊精	216.23 kg	216.23 kg	216.23 kg	216.23 kg	216.23 kg
蔗糖	177.95 kg	177.95 kg	177.95 kg	177.95 kg	177.95 kg
玉米油	155.40 kg	155.40 kg	155.40 kg	155.40 kg	155.40 kg
酪蛋白	132.97 kg	132.97 kg	132.97 kg	132.97 kg	132.97 kg
大豆蛋白分离物	29.84 kg	29.84 kg	29.84 kg	29.84 kg	29.84 kg
酪蛋白钙	19.46 kg	19.46 kg	19.46 kg	19.46 kg	19.46 kg
20%柠檬酸钾	16.09 kg	16.09 kg	16.09 kg	16.09 kg	16.09 kg
香草	14.55 kg	14.55 kg	14.55 kg	14.55 kg	14.55 kg
20%氢氧化钠	13.77 kg	13.77 kg	13.77 kg	13.77 kg	13.77 kg
低聚半乳糖	8 kg	40 kg	80 kg	120 kg	160 kg
柠檬酸钾	7.54 kg	7.54 kg	7.54 kg	7.54 kg	7.54 kg
氯化铁	7.53 kg	7.53 kg	7.53 kg	7.53 kg	7.53 kg
磷酸三钙	6.23 kg	6.23 kg	6.23 kg	6.23 kg	6.23 kg
柠檬酸钠	5.66 kg	5.66 kg	5.66 kg	5.66 kg	5.66 kg
氯化钾	3.79 kg	3.79 kg	3.79 kg	3.79 kg	3.79 kg
大豆卵磷脂	3.44 kg	3.44 kg	3.44 kg	3.44 kg	3.44 kg
抗坏血酸	1.91 kg	1.91 kg	1.91 kg	1.91 kg	1.91 kg
氯化胆碱	1.64 kg	1.64 kg	1.64 kg	1.64 kg	1.64 kg
45% KOH	1.26 kg	1.26 kg	1.26 kg	1.26 kg	1.26 kg
硫酸锌	0.1558 kg	0.1558 kg	0.1558 kg	0.1558 kg	0.1558 kg
硫酸亚铁	0.121700 kg	0.121700 kg	0.121700 kg	0.121700 kg	0.121700 kg
硫酸锰	0.036900 kg	0.036900 kg	0.036900 kg	0.036900 kg	0.036900 kg
硫酸铜	0.021100 kg	0.021100 kg	0.021100 kg	0.021100 kg	0.021100 kg
氯化钙	0.001280 kg	0.001280 kg	0.001280 kg	0.001280 kg	0.001280 kg
钼酸钠	0.001012 kg	0.001012 kg	0.001012 kg	0.001012 kg	0.001012 kg
硒酸钠	0.000434 kg	0.000434 kg	0.000434 kg	0.000434 kg	0.000434 kg
烟酰胺	0.124200 kg	0.124200 kg	0.124200 kg	0.124200 kg	0.124200 kg
D-泛酸钙	0.083000 kg	0.083000 kg	0.083000 kg	0.083000 kg	0.083000 kg
氯化磷酸盐硫酸盐	0.020510 kg	0.020510 kg	0.020510 kg	0.020510 kg	0.020510 kg
吡哆醇盐酸盐	0.019750 kg	0.019750 kg	0.019750 kg	0.019750 kg	0.019750 kg
核黄素	0.016000 kg	0.016000 kg	0.016000 kg	0.016000 kg	0.016000 kg
叶酸	0.002783 kg	0.002783 kg	0.002783 kg	0.002783 kg	0.002783 kg
生物素	0.002419 kg	0.002419 kg	0.002419 kg	0.002419 kg	0.002419 kg
肌醇酐	0.000055 kg	0.000055 kg	0.000055 kg	0.000055 kg	0.000055 kg
d1-α-醋酸生育酚	0.129600 kg	0.129600 kg	0.129600 kg	0.129600 kg	0.129600 kg
叶绿醌	0.002162 kg	0.002162 kg	0.002162 kg	0.002162 kg	0.002162 kg
维生素D3	0.000028 kg	0.000028 kg	0.000028 kg	0.000028 kg	0.000028 kg
维生素A棕榈酸盐	0.010373 kg	0.010373 kg	0.010373 kg	0.010373 kg	0.010373 kg
碘化钾	0.000440 kg	0.000440 kg	0.000440 kg	0.000440 kg	0.000440 kg

AN-根据需要

[0107] 实施例6-10

实施例6-10例示了本公开喷雾干燥的营养粉,其成分在下面表格中列出。所有成分量

以千克每1000千克批次产品形式列出,除非另外规定。

成分	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	实施例10
展脂乳	695.30 kg	695.30 kg	695.30 kg	695.30 kg	695.30 kg
乳糖	380.80 kg	380.80 kg	380.80 kg	380.80 kg	380.80 kg
高油酸红花油	118.20 kg	118.20 kg	118.20 kg	118.20 kg	118.20 kg
大豆油	83.62 kg	83.62 kg	83.62 kg	83.62 kg	83.62 kg
椰子油	82.52 kg	82.52 kg	82.52 kg	82.52 kg	82.52 kg
低聚半乳糖	8 kg	40 kg	80 kg	120 kg	160 kg
乳清蛋白浓缩物	50.89 kg	50.89 kg	50.89 kg	50.89 kg	50.89 kg
柠檬酸铜	8.93 kg	8.93 kg	8.93 kg	8.93 kg	8.93 kg
碳酸钙	4.38 kg	4.38 kg	4.38 kg	4.38 kg	4.38 kg
ARA油	2.86 kg	2.86 kg	2.86 kg	2.86 kg	2.86 kg
核苷酸-胆碱预混物	2.40 kg	2.40 kg	2.40 kg	2.40 kg	2.40 kg
抗坏血酸	1.28 kg	1.28 kg	1.28 kg	1.28 kg	1.28 kg
氯化钾	1.24 kg	1.24 kg	1.24 kg	1.24 kg	1.24 kg
大豆卵磷脂	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg
维生素/物质/牛磺酸预混物	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg
DHA油	1.07 kg	1.07 kg	1.07 kg	1.07 kg	1.07 kg
氯化镁	948.50 g	948.50 g	948.50 g	948.50 g	948.50 g
维生素A、D、E、K1	518.40 g	518.40 g	518.40 g	518.40 g	518.40 g
硫酸亚铁	472.40 g	472.40 g	472.40 g	472.40 g	472.40 g
氯化胆碱	432.10 g	432.10 g	432.10 g	432.10 g	432.10 g
抗坏血酸棕榈酸酯	364.90 g	364.90 g	364.90 g	364.90 g	364.90 g
氯化钠	347.50 g	347.50 g	347.50 g	347.50 g	347.50 g
类胡萝卜素预混物	187.4 g	187.4 g	187.4 g	187.4 g	187.4 g
混合生育酚	161.20 g	161.20 g	161.20 g	161.20 g	161.20 g
L-肉碱	26.30 g	26.30 g	26.30 g	26.30 g	26.30 g
核黄素	3.18 g	3.18 g	3.18 g	3.18 g	3.18 g
磷酸三钙	AN	AN	AN	AN	AN
磷酸二氢钾	AN	AN	AN	AN	AN
氢氧化钾	AN	AN	AN	AN	AN

AN = 根据需要

#### [0108] 实施例11-15

实施例11-15例示了本公开的液体乳液,其成分在下面表格中列出。所有分量以千克每1000千克批次产品形式列出,除非另外规定。

成分	实施例11	实施例12	实施例13	实施例14	实施例15
水	793.7 kg	793.7 kg	793.7 kg	793.7 kg	793.7 kg
脱脂乳	97.50 kg	97.50 kg	97.50 kg	97.50 kg	97.50 kg
玉米糖浆固体	31.90 kg	31.90 kg	31.90 kg	31.90 kg	31.90 kg
中链甘油三酯	17.20 kg	17.20 kg	17.20 kg	17.20 kg	17.20 kg
乳糖	16.45 kg	16.45 kg	16.45 kg	16.45 kg	16.45 kg
乳清蛋白浓缩物	12.69 kg	12.69 kg	12.69 kg	12.69 kg	12.69 kg
低聚半乳糖	8 kg	40 kg	80 kg	120 kg	160 kg
大豆油	10.30 kg	10.30 kg	10.30 kg	10.30 kg	10.30 kg
椰子油	6.30 kg	6.30 kg	6.30 kg	6.30 kg	6.30 kg
5% KOH	4.86 kg	4.86 kg	4.86 kg	4.86 kg	4.86 kg
磷酸三钙	2.56 kg	2.56 kg	2.56 kg	2.56 kg	2.56 kg
维生素/矿物质/牛磺酸预混物	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg	1.12 kg
氯化钙	405.00 g	405.00 g	405.00 g	405.00 g	405.00 g
大豆卵磷脂	364.00 g	364.00 g	364.00 g	364.00 g	364.00 g
甘油单酯	364.00 g	364.00 g	364.00 g	364.00 g	364.00 g
AA真菌油	364.00 g	364.00 g	364.00 g	364.00 g	364.00 g
柠檬酸钙	340.00 g	340.00 g	340.00 g	340.00 g	340.00 g
角叉菜胶	300.00 g	300.00 g	300.00 g	300.00 g	300.00 g
糖苷酸-果糖预混物	293.00 g	293.00 g	293.00 g	293.00 g	293.00 g
柠檬酸钠	250.00 g	250.00 g	250.00 g	250.00 g	250.00 g
DHA油	230.00 g	230.00 g	230.00 g	230.00 g	230.00 g
氯化钾	138.00 g	138.00 g	138.00 g	138.00 g	138.00 g
碳酸钙	101.00 g	101.00 g	101.00 g	101.00 g	101.00 g
氯化钙	948.50 g	948.50 g	948.50 g	948.50 g	948.50 g
混合类胡萝卜素悬浮液	110.23 g	110.23 g	110.23 g	110.23 g	110.23 g
维生素A、D3、E、K1	82.60 g	82.60 g	82.60 g	82.60 g	82.60 g
氯化胆碱	33.48 g	33.48 g	33.48 g	33.48 g	33.48 g
L-肉碱	30.7 g	30.7 g	30.7 g	30.7 g	30.7 g
维生素A棕榈酸酯	313.00 mg	313.00 mg	313.00 mg	313.00 mg	313.00 mg
氯化钠	AN	AN	AN	AN	AN
磷酸钾	AN	AN	AN	AN	AN

AN = 根据需要

#### [0109] 实施例16-19

实施例16-19例示了本公开的浓缩液体人乳强化剂,其成分在下面表格中列出。所有分量以千克或磅每18,000磅批次产品形式列出,除非另外规定。

成分(每18,000磅)	实施例16	实施例17	实施例18	实施例19
脱脂乳固体	7220.00 lbs	7220.00 lbs	7220.00 lbs	7220.00 lbs
玉米糖浆固体	2870.00 lbs	2870.00 lbs	2870.00 lbs	2870.00 lbs
中链甘油三酯	1760.00 lbs	1760.00 lbs	1760.00 lbs	1760.00 lbs
乳清蛋白浓缩物	3410.00 lbs	3410.00 lbs	3410.00 lbs	3410.00 lbs
磷酸三钙	701.00 kg	701.00 kg	701.00 kg	701.00 kg
低聚半乳糖	164 kg	350 kg	650 kg	818 kg
柠檬酸三钾	224.00 kg	224.00 kg	224.00 kg	224.00 kg
抗坏血酸	136.00 kg	136.00 kg	136.00 kg	136.00 kg
氯化镁	117.00 kg	117.00 kg	117.00 kg	117.00 kg
氯化钠	4.71 kg	4.71 kg	4.71 kg	4.71 kg
m-肌醇	11.00 kg	11.00 kg	11.00 kg	11.00 kg
柠檬酸三钠	23.90 kg	23.90 kg	23.90 kg	23.90 kg
硫酸亚铁	4.00 kg	4.00 kg	4.00 kg	4.00 kg
大豆卵磷脂	16.80 kg	16.80 kg	16.80 kg	16.80 kg
硫酸锌	11.1 kg	11.1 kg	11.1 kg	11.1 kg
维生素E醋酸酯	7.60 kg	7.60 kg	7.60 kg	7.60 kg
维生素A棕榈酸酯	2.40 kg	2.40 kg	2.40 kg	2.40 kg
烟酰胺	9.80 kg	9.80 kg	9.80 kg	9.80 kg
核黄素	1.1 kg	1.1 kg	1.1 kg	1.1 kg
泛酸钙	4.40 kg	4.40 kg	4.40 kg	4.40 kg
硫酸铜	1.800 kg	1.800 kg	1.800 kg	1.800 kg
硫酸亚硫酸盐	776.00 g	776.00 g	776.00 g	776.00 g
吡哆醇盐酸盐	665.00 g	665.00 g	665.00 g	665.00 g
维生素B3	359.00 g	359.00 g	359.00 g	359.00 g
生物素	82.00 g	82.00 g	82.00 g	82.00 g
叶酸	77.00 g	77.00 g	77.00 g	77.00 g
氰钴胺	2.00 g	2.00 g	2.00 g	2.00 g
叶绿醇	27.00 g	27.00 g	27.00 g	27.00 g
硫酸锰	51.00 g	51.00 g	51.00 g	51.00 g
硒酸钠	1.10 g	1.10 g	1.10 g	1.10 g
磷酸钙	0.4 kg	0.4 kg	0.4 kg	0.4 kg
磷酸二氢钾	0.32 kg	0.32 kg	0.32 kg	0.32 kg
氢氧化钾	24.00 kg	24.00 kg	24.00 kg	24.00 kg

[0110] 实施例20

在该实施例中,分析GOS对增加TFF3和促进胃肠修复的其他杯状细胞的表达的影响。

[0111] 测试GOS在杯状细胞的人LS174T细胞培养物模型中诱导MUC-2、TFF3、RELMb、CHST5和GAL3ST2表达的能力。从美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)获得人LS174T结肠癌细胞系。在37°C, 5% CO<sub>2</sub>中在补充有10% Fetalplex (Gemini Biosciences)、1.5 g/L的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、10 ml/L青霉素G-链霉素溶液(Gemini Bio-products)的最小必需培养基(MEM)中保持LS174T细胞。从GTC Nutrition (Westchester, IL)获得GOS (Purimine G0-P90)并溶于细胞培养等级水中至需要的浓度。随后,将溶液无菌过滤并用于细胞培养研究。通过LAL检验试剂盒(Gen Script)检测GOS溶液的内毒素水平并发现小于0.5 EU/ml(内毒素单位/ml)。使用具有或没有8 g GOS/L的上述培养基将LS174T细胞处理72小时。

[0112] 收集LS174T细胞并悬浮在Trizol试剂中。根据制造商的说明使用RNeasy Plus试剂盒(Qiagen)分离总RNA。通过Nanodrop(Thermo Fisher Scientific)测定RNA分离物的质量和数量。使用大容量cDNA逆转录试剂盒(Applied Biosystems)逆转录RNA分离物以产生cDNA,其通过定量PCR评价基因表达。

[0113] 对于定量RT-PCR,从Applied Biosystems获得特异性TaqMAN基因表达检验,其包括MUC-2 (Hs00159374\_m1)、TFF3 (Hs00173625\_m1)、RELMb (Hs00395669\_m1)、CHST5 (Hs00375495\_m1)、GAL3ST2 (Hs00223271\_m1)和GUSB (Hs99999908\_m1)的表达检验。使用TaqMAN PCR Master Mix (Applied Biosystems)进行定量实时PCR。使用Applied Biosystems 7900HT快速实时PCR系统在384-孔板中重复两次运行反应。使用SDS 2.3软件分析结果并通过 $\delta\delta$  Ct方法计算。将所有样品归一化为Gus- $\beta$ 表达并基于未处理的对照计算诱导倍数。将基因表达表示为与没有GOS的对照细胞相比的增加倍数。将实验重复三次。数据代表平均值 + SEM (n=3板每次实验)。通过不同字母表示统计学差异 ( $P < 0.05$ )。

[0114] 图1A-1C代表三次重复实验的结果。在各个实验中,与对照培养物相比,在使用8 g/L水平下的GOS的处理始终并显著增加TFF3基因表达6-7倍。此外,编码MUC-2、RELMb和CHST5的基因表达分别始终并显著增加2-3、5-9和2-3倍。增加的杯状细胞基因表达是特异性的并且不普遍存在,如使用8 g/L的GOS处理的缺乏GAL3ST2诱导证实的。

[0115] 这些结果表明GOS促进与胃肠道修复反应有关的几种基因的表达。首先,其中GOS被证明增强TFF3表达与对哺乳动物肠内上皮细胞的胃肠损伤的预防和恢复正相关。使用TFF3的口服治疗减少了与动物模型中不同形式的结肠炎有关的损伤。此外,GOS诱导MUC-2的表达,其提供了防止胃肠道感染和其他损伤来源的屏障。此外,GOS诱导RELMb的表达,其为与炎症消退有关的蛋白质。由于在炎症很多时组织损伤难于治愈,因此通过GOS诱导的RELMb的炎症消退效应也支持治愈。GOS对TFF3、MUC-2和RELMb表达的组合影响能使产物通过它对细胞修复、炎症消退和促进屏障功能的协同效应支持创伤治愈。

#### [0116] 实施例21

在该实施例中,分析通过GOS诱导TFF3和促进胃肠修复的其他杯状细胞的表达的剂量依赖性。

[0117] 测试GOS在杯状细胞的人LS174T细胞培养物模型中剂量依赖地诱导MUC-2、TFF3、RELMb、CHST5和GAL3ST2表达的能力。从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得人LS174T结肠癌细胞系。在37°C,5% CO<sub>2</sub>中在补充有10% Fetalplex (Gemini Biosciences)、1.5 g/L的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、10 ml/L青霉素G-链霉素溶液(Gemini Bio-products)的最小必需培养基(MEM)中保持LS174T细胞。从GTC Nutrition (Westchester, IL)获得GOS (Purimine GO-P90)并溶于细胞培养等级水中至需要的浓度。随后,将溶液无菌过滤并用于细胞培养研究。通过LAL检验试剂盒(Gen Script)检测GOS溶液的内毒素水平并发现小于0.5 EU/ml (内毒素单位/ml)。使用包含0、1、5、8、12、15或20 g GOS/L的上述培养基将LS174T细胞处理。

[0118] 收集LS174T细胞并悬浮在Trizol试剂中。根据制造商的说明使用RNeasy Plus试剂盒(Qiagen)分离总RNA。通过Nanodrop (Thermo Fisher Scientific)测定RNA分离物的质量和数量。使用大容量cDNA逆转录试剂盒(Applied Biosystems)逆转录RNA分离物以产生cDNA,其通过定量PCR评价基因表达。

[0119] 对于定量RT-PCR,从Applied Biosystems获得特异性TaqMAN基因表达检验,其包括MUC-2 (Hs00159374\_m1)、TFF3 (Hs00173625\_m1)、RELMb (Hs00395669\_m1)、CHST5 (Hs00375495\_m1)、GAL3ST2 (Hs00223271\_m1)和GUSB (Hs99999908\_m1)的表达检验。使用TaqMAN PCR Master Mix (Applied Biosystems)进行定量实时PCR。使用Applied Biosystems 7900HT快速实时PCR系统在384-孔板中重复两次运行反应。使用SDS 2.3软件

分析结果并通过 $\delta\delta$  Ct方法计算。将所有样品归一化为Gus- $\beta$ 表达并基于未处理的对照计算诱导倍数。将基因表达表示为与没有GOS的对照细胞相比的增加倍数。将实验重复三次。数据代表平均值 + SEM (n=3板每次实验)。通过不同字母表示统计学差异 (P < 0.05)。

[0120] 图2A-2E代表三次重复实验的组合结果。具体地,图2B表明TFF3表达的剂量依赖性增加,在1 mg/mL和5 mg/mL处理水平下注意到适中诱导(约3倍)并且在8 mg/mL和更高下注意到更显著增加(10-12倍)。类似地,在1-5 mg/mL的GOS水平下,MUC-2(图2A)、RELMb(图2C)和CHST5(图2D)的表达水平仅为适中的或者未受影响但响应于在8 mg/mL或更高水平下使用GOS的处理显著提高(对于MUC-2为5-6倍,对于RELMb为3-4倍并且对于CHST5为8-14倍)。相比之下,GAL3ST2的基因表达(图2E)在任何剂量下未受显著影响。因此,可以推论,GOS对与胃肠道修复反应有关的几种基因表达的影响为剂量依赖性的。

#### [0121] 实施例22

在该实施例中,分析GOS促进益生菌诱导TFF3和促进胃肠修复的其他杯状细胞表达能力的的能力。

[0122] 测试GOS在杯状细胞的人LS174T细胞培养物模型中对益生菌诱导MUC-2、TFF3、RELMb、CHST5和GAL3ST2表达的能力的影响。从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得人LS174T结直肠癌细胞系。在37°C,5% CO<sub>2</sub>中在补充有10% Fetalplex(Gemini Biosciences)、1.5 g/L的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、10 ml/L青霉素G-链霉素溶液(Gemini Bio-products)的最小必需培养基(MEM)中保持LS174T细胞。从GTC Nutrition(Westchester, IL)获得GOS(Purimine G0-P90)并溶于细胞培养等级水中至需要的浓度。随后,将溶液无菌过滤并用于细胞培养研究。通过LAL检验试剂盒(Gen Script)检测GOS溶液的内毒素水平并发现小于0.5 EU/ml(内毒素单位/ml)。

[0123] 在1%葡萄糖或1%GOS的存在下在补充有0.5 g/L半胱氨酸的sMRS中生长益生菌乳双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis*)培养物。在600 nm下检测培养物O.D.,并且在固定相中,在4000 rpm下离心5 min后收集培养物上清液。随后,将培养物上清液无菌过滤并冻干。冻干产品在本文称为“postbiotic”级分。将包含1%GOS或1%葡萄糖但未使用乳双歧杆菌接种的细菌培养物介质过滤,冻干并用作postbiotic级分的对照。然后,将postbiotic级分和对照级分加入至MEM以分别代表“postbiotic”和对照介质。使用postbiotic和对照介质将LS174T细胞处理72小时。

[0124] 在孵育期结束时,收集LS174T细胞并悬浮在Trizol试剂中。根据制造商的说明使用RNeasy Plus试剂盒(Qiagen)分离总RNA。通过Nanodrop(Thermo Fisher Scientific)测定RNA分离物的质量和数量。使用大容量cDNA逆转录试剂盒(Applied Biosystems)逆转录RNA分离物以产生cDNA,其通过定量实时PCR评价基因表达。从Applied Biosystems获得特异性TaqMAN基因表达检验,其包括MUC-2(Hs00159374\_m1)、TFF3(Hs00173625\_m1)、RELMb(Hs00395669\_m1)、CHST5(Hs00375495\_m1)、GAL3ST2(Hs00223271\_m1)和GUSB(Hs99999908\_m1)的表达检验。使用TaqMAN PCR Master Mix(Applied Biosystems)进行定量实时PCR。使用Applied Biosystems 7900HT快速实时PCR系统在384-孔板中重复两次运行反应。使用SDS 2.3软件分析结果并通过 $\delta\delta$  Ct方法计算。将所有样品归一化为Gus- $\beta$ 表达并基于未处理的对照计算诱导倍数。将基因表达表示为与没有GOS的对照细胞相比的增加倍数。将实验重复三次。数据代表平均值 + SEM (n=2-3板每次实验)。通过不同字母表示统计学差异 (P <

0.05)。

[0125] 图3A例示了在LS174T细胞培养物中使用乳双歧杆菌 + 葡萄糖postbiotic级分 vs. 对照级分处理对促进胃肠修复的杯状细胞产物的表达的影响。乳双歧杆菌+ 葡萄糖postbiotic级分不影响MUC-2、RELMb或CHST5的表达水平。然而,TFF3表达被该postbiotic级分减少2/3。图3B例示了在LS174T细胞培养物中使用乳双歧杆菌+ GOS postbiotic级分处理对促进胃肠修复的杯状细胞产物的表达的影响。该postbiotic级分显著增加MUC-2 (2倍)、RELMb (3倍)、CHST5 (1.5倍) 的表达并且不减少TFF3的表达。

[0126] 这些结果表明包含GOS的益生菌乳双歧杆菌的孵育导致诱导能促进胃肠修复的基因表达的上清液“postbiotic”的产生。该postbiotic级分是当暴露于婴儿胃肠道腔内的GOS时益生菌如乳双歧杆菌产生的产物模型。因此,这些数据表明包含GOS与乳双歧杆菌的组合的婴儿喂养婴儿配方食品比包含单独的GOS或乳双歧杆菌的那些指定配方食品提供更大的胃肠保护。

#### [0127] 实施例23

在该实施例中,分析促进益生菌诱导TFF3和其他杯状细胞的表达能力的能力。

[0128] 测试GOS在杯状细胞的人LS174T细胞培养物模型中对益生菌诱导MUC-2、TFF3、RELMb、CHST5和GAL3ST2表达的能力的影响。从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得人LS174T结直肠癌细胞系。在37°C, 5% CO<sub>2</sub>中在补充有10% Fetalplex (Gemini Biosciences)、1.5 g/L的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、10 ml/L青霉素G-链霉素溶液(Gemini Bio-products)的最小必需培养基(MEM)中保持LS174T细胞。从GTC Nutrition (Westchester, IL)获得GOS (Purimine G0-P90)并溶于细胞培养等级水中至需要的浓度。随后,将溶液无菌过滤并用于细胞培养研究。通过LAL检验试剂盒(Gen Script)检测GOS溶液的内毒素水平并发现小于0.5 EU/ml (内毒素单位/ml)。

[0129] 在1%葡萄糖或1%GOS的存在下在补充有0.5 g/L半胱氨酸的sMRS中生长益生菌乳双歧杆菌培养物,同时在1%葡萄糖或1%GOS的存在下在sMRS中生长益生菌嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)培养物。在600 nm下检测培养物O.D.,并且在固定相中,在4000 rpm下离心5 min后收集培养物上清液。随后,将培养物上清液无菌过滤并冻干。冻干产品在本文称为“postbiotic”级分。将包含1%GOS或1%葡萄糖但未使用益生菌接种的细菌培养物介质过滤,冻干并用作postbiotic级分的对照。然后,将postbiotic级分 and 对照级分加入至MEM以分别代表“postbiotic”和对照介质。使用postbiotic和对照介质将LS174T细胞处理72小时。

[0130] 在孵育期结束时,收集LS174T细胞并悬浮在Trizol试剂中。根据制造商的说明使用RNeasy Plus试剂盒(Qiagen)分离总RNA。通过Nanodrop (Thermo Fisher Scientific)测定RNA分离物的质量和数量。使用高容量cDNA逆转录试剂盒(Applied Biosystems)逆转录RNA分离物以产生cDNA,其通过定量实时PCR评价基因表达。从Applied Biosystems获得特异性TaqMAN基因表达检验,其包括MUC-2 (Hs00159374\_m1)、TFF3 (Hs00173625\_m1)、RELMb (Hs00395669\_m1)、CHST5 (Hs00375495\_m1)、GAL3ST2 (Hs00223271\_m1)和GUSB (Hs99999908\_m1)的表达检验。使用TaqMAN PCR Master Mix (Applied Biosystems)进行定量实时PCR。使用Applied Biosystems 7900HT快速实时PCR系统在384-孔板中重复两次运行反应。使用SDS 2.3软件分析结果并通过 $\delta\delta$  Ct方法计算。将所有样品归一化为Gus- $\beta$ 表达并基于未处

理的对照计算诱导倍数。将基因表达表示为与没有GOS的对照细胞相比的增加倍数。数据代表平均值 + SEM (n=3)。通过不同字母表示统计学差异 ( $P < 0.05$ )。

[0131] 图4A-4E报道在LS174T细胞培养物中使用乳双歧杆菌postbiotic级分或嗜酸乳杆菌postbiotic级分vs.对照级分处理对促进胃肠修复的杯状细胞产物表达的影响。使用嗜酸乳杆菌postbiotic级分处理那些细胞显著增加MUC-2和RELMb的表达但仅在高剂量下。嗜酸乳杆菌postbiotic不影响TFF3、CHST5或GAL3ST2的表达。使用乳双歧杆菌postbiotic级分处理LS174T细胞显著增加TFF3、RELMb和CHST5表达但仅在最高剂量下。通过使用所述postbiotic级分处理没有显著增加MUC-2和GAL3ST2表达。

[0132] 这些结果表明包含GOS的益生菌乳双歧杆菌或嗜酸乳杆菌的孵育导致诱导能促进胃肠修复的基因表达的上清液“postbiotic”的产生。该postbiotic级分是当暴露于婴儿胃肠道腔内的GOS时益生菌如乳双歧杆菌或嗜酸乳杆菌产生的产物模型。因此,这些数据表明包含GOS和乳双歧杆菌或GOS和嗜酸乳杆菌的婴儿喂养配方食品比包含单独的乳双歧杆菌、嗜酸乳杆菌或GOS的那些指定配方食品提供更大的胃肠保护。

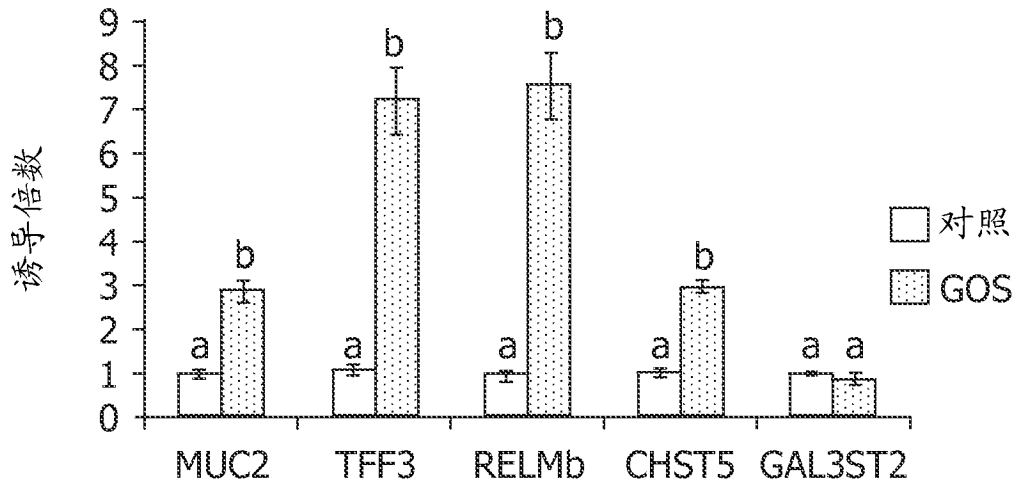


图 1A

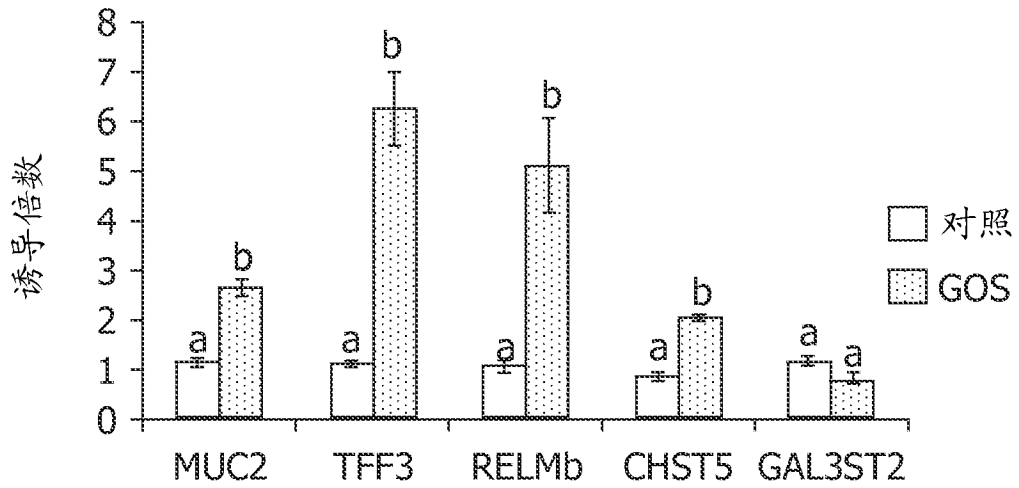


图 1B

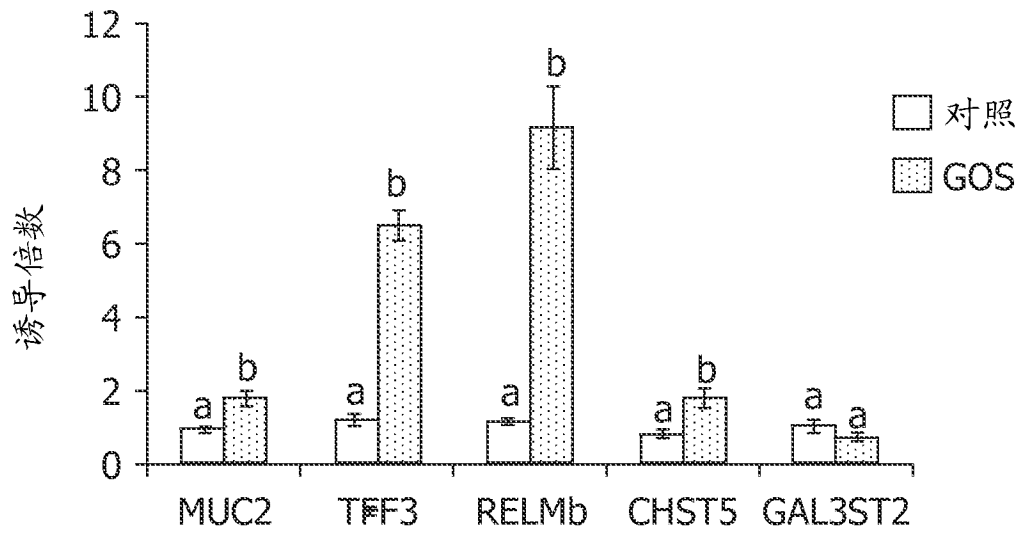


图 1C

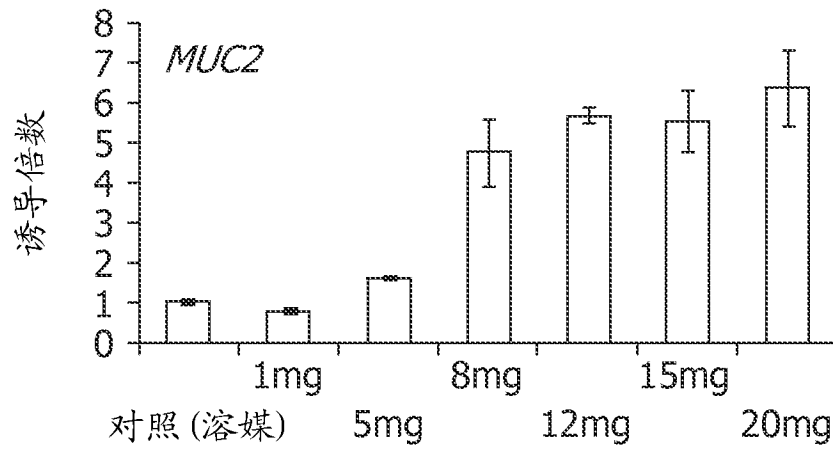


图 2A

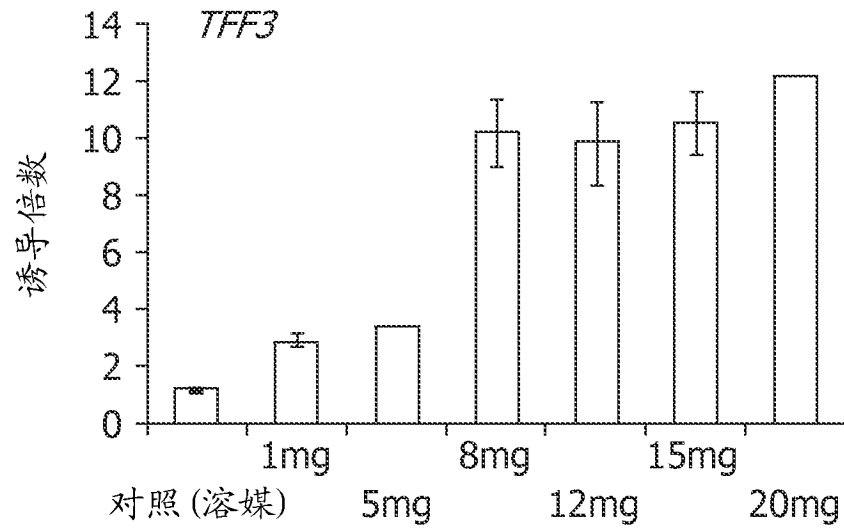


图 2B

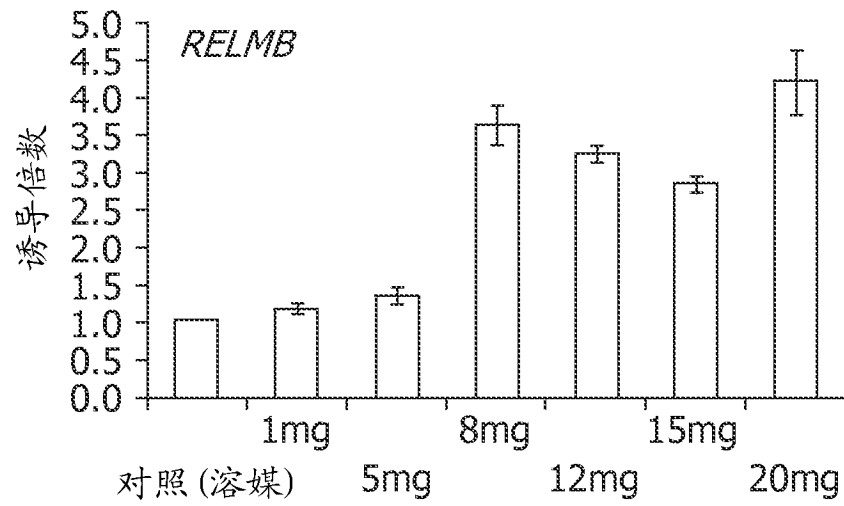


图 2C

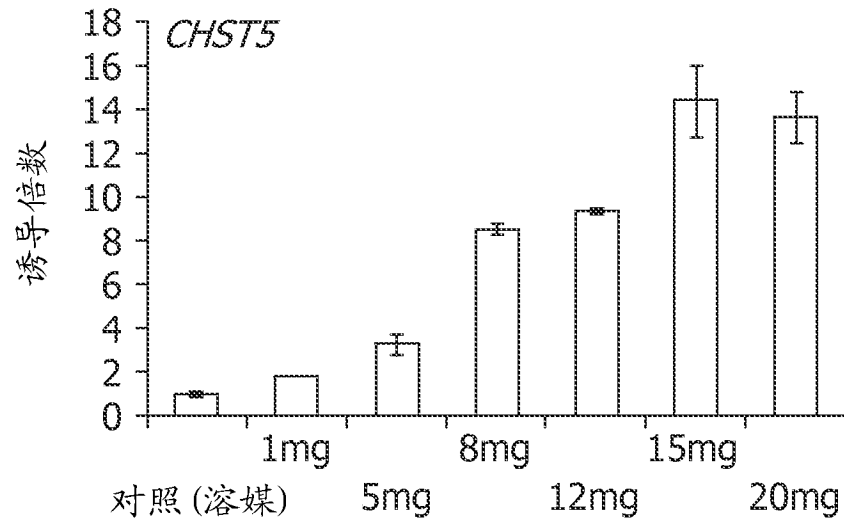


图 2D

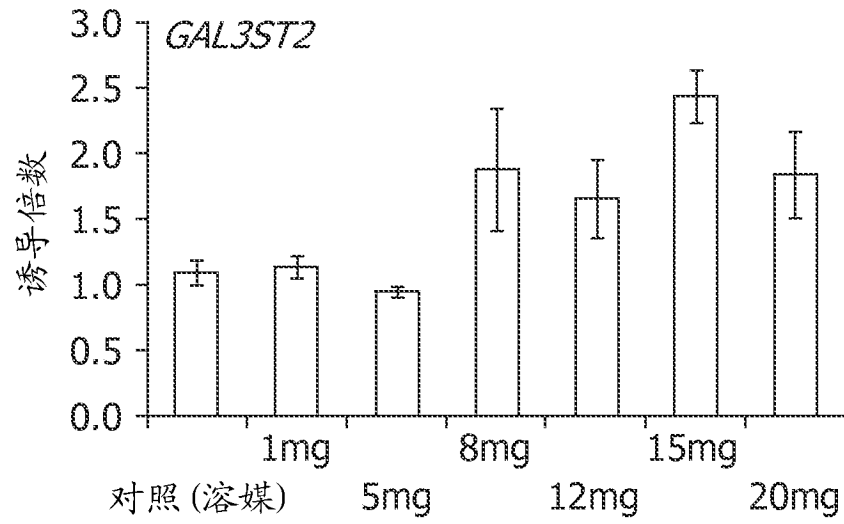


图 2E

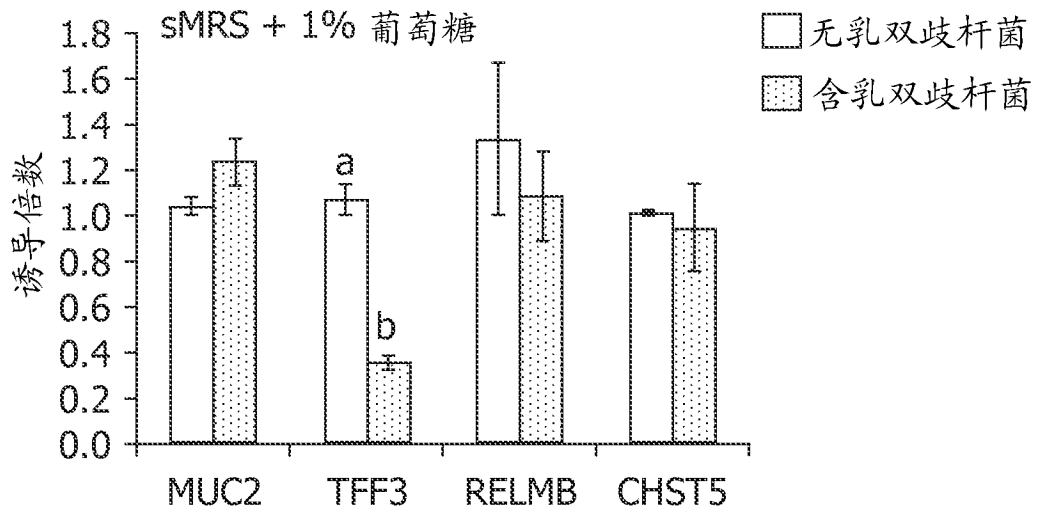


图 3A

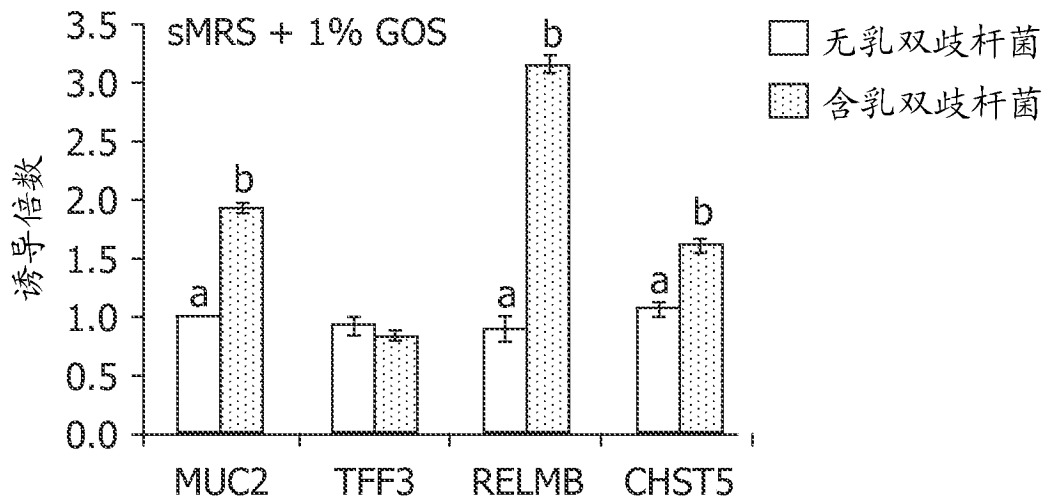


图 3B

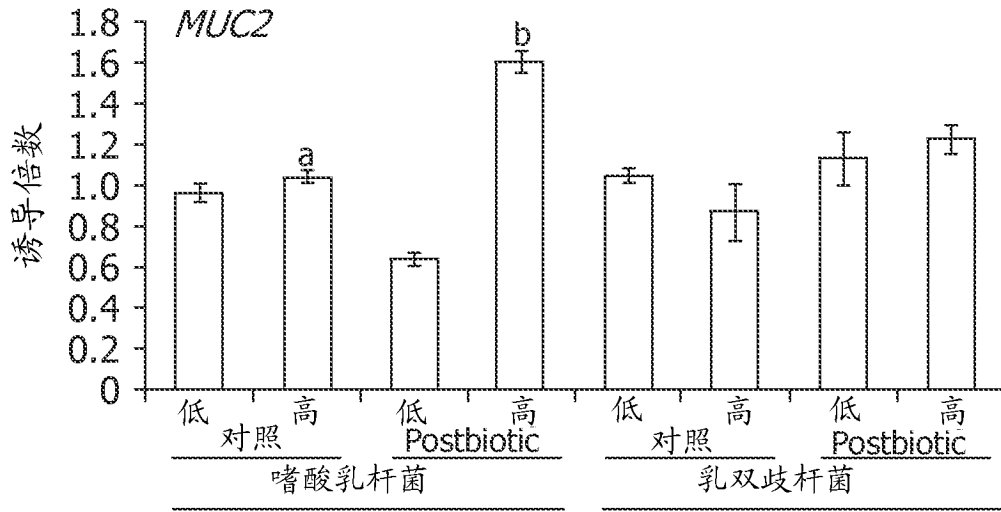


图 4A

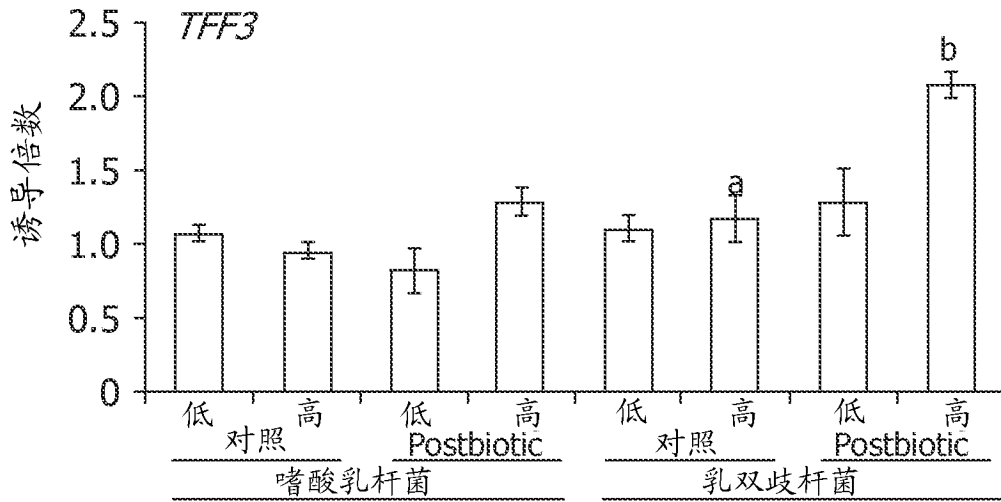


图 4B

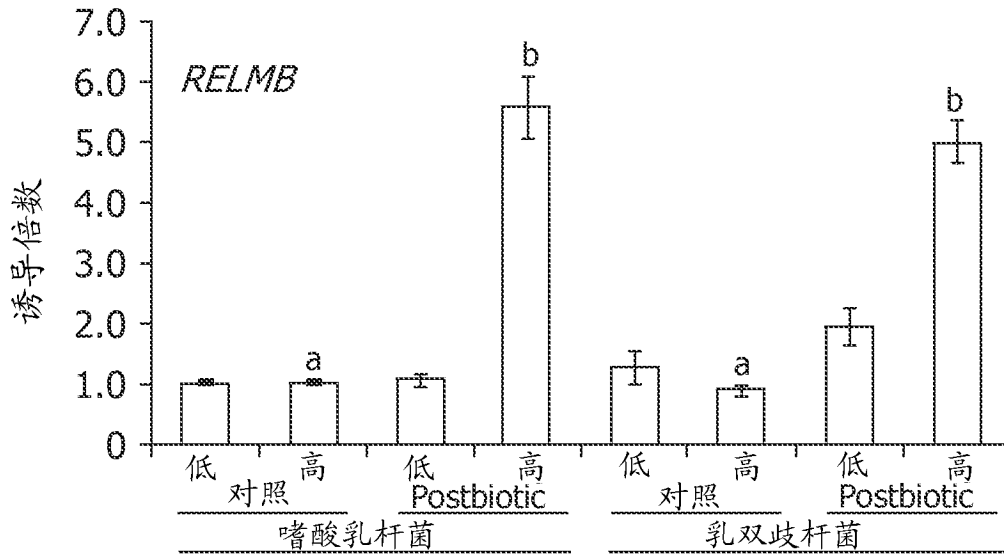


图 4C

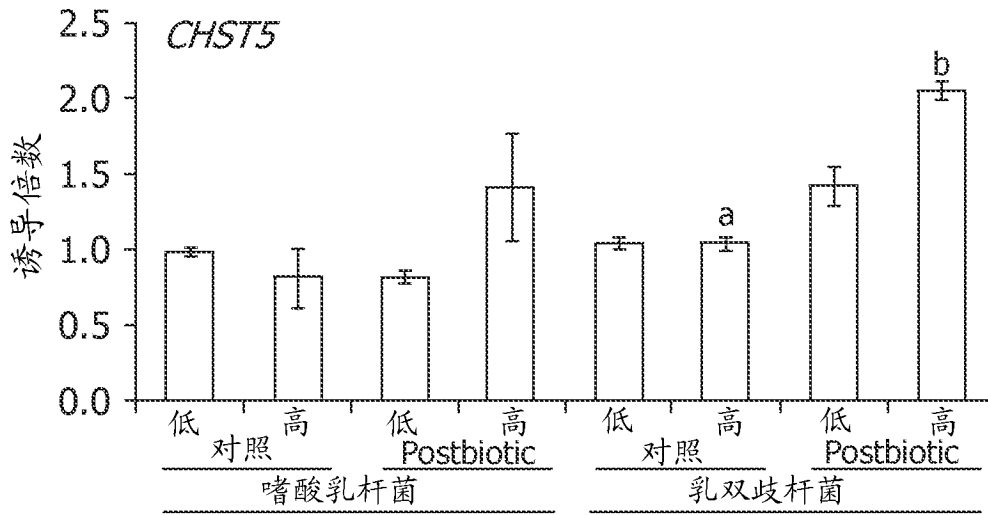


图 4D

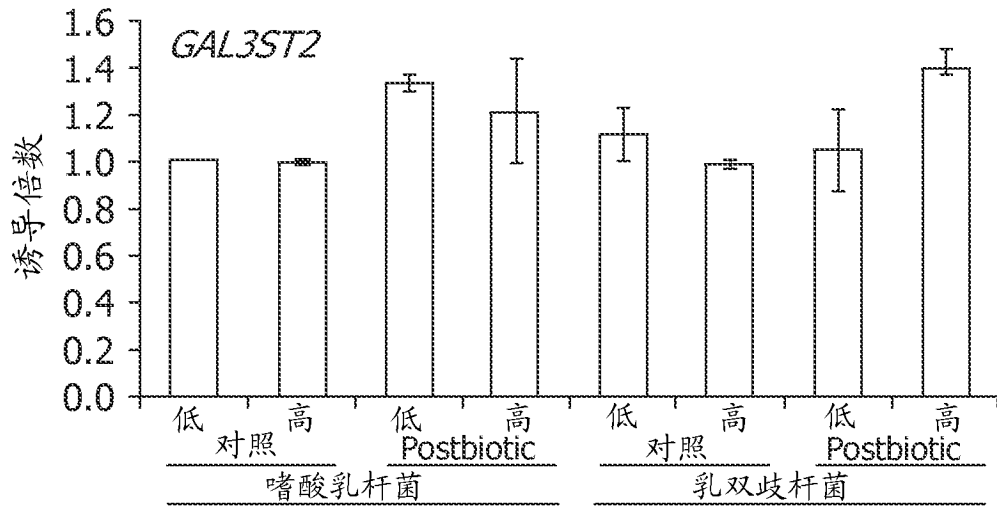


图 4E