[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880022565.2

[51] Int. Cl.
A61K 38/40 (2006.01)
A23C 13/12 (2006.01)
A23C 15/00 (2006.01)
A23C 17/00 (2006.01)
A23C 21/00 (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101687017A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

[22] 申请日 2008.5.14

[21] 申请号 200880022565.2

[30] 优先权

[32] 2007. 5.14 [33] NZ [31] 555163

[86] 国际申请 PCT/NZ2008/000105 2008.5.14

[87] 国际公布 WO2008/140335 英 2008.11.20

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.28

[71] 申请人 方塔拉合作集团有限公司

地址 新西兰奥克兰

[72] 发明人 加格特·拉科施·康旺

杰夫里·威恩·克里塞森 孙学英

凯·帕特丽夏·帕尔马托

阿拉斯代尔·凯尼斯·修·迈克基布恩

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司

代理人 王达佐 洪 欣

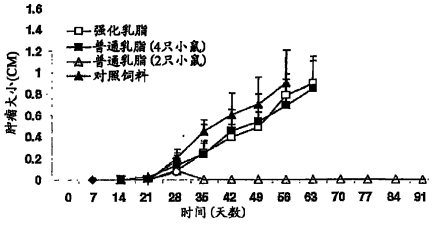
权利要求书 5 页 说明书 106 页 附图 12 页

[54] 发明名称

免疫或血液增强、抑制肿瘤形成或生长以及治疗或预防癌症、癌症症状或癌症治疗症状的方法

[57] 摘要

本发明涉及施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗因子，优选乳铁蛋白或金属离子乳铁蛋白，优选铁乳铁蛋白，优选牛乳铁蛋白，优选铁牛乳铁蛋白，或其金属离子功能性变体或功能性片段，以抑制肿瘤形成或生长，维持或改善白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数中的一种或多种，减轻恶病质、粘膜炎和贫血，刺激免疫系统，以及治疗或预防癌症和癌症症状和癌症疗法的副作用。 通过使用膳食(作为食品或食品增补剂)、保健食品或药物组合物可以实施本发明的方法和医药用途。 还提供了用于本发明方法的组合物。



1. 在受试者中抑制肿瘤形成、抑制肿瘤生长、抑制肿瘤转移或治疗或预防癌症的方法，所述方法包括给需要其的受试者单独、同时或顺序施用有效量的乳脂或乳脂类似物和一种或多种抗肿瘤剂。

2. 刺激受试者免疫系统的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述施用增加所述受试者的抗肿瘤免疫应答。

4. 在受试者中诱导凋亡的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其中所述凋亡是肿瘤细胞的凋亡。

6. 在受试者中抑制血管发生的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其中所述血管发生是肿瘤血管发生。

8. 一种治疗或预防由低血红蛋白或红细胞水平引起的贫血、恶病质、粘膜炎或白细胞减少，或维持或改善受试者白细胞计数、红细胞计数和骨髓细胞计数中的一种或多种的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物。

9. 增加受试者对癌症疗法的反应性、增加受试者肿瘤对癌症疗法的敏感性，或加速接受癌症疗法的受试者康复的方法，所述方法包括随同所述疗法的施用，单独、同时或顺序给需要其的受试者施用有效量的乳

脂或乳脂类似物。

10. 如权利要求 2-9 中任一项所述的方法，还包括单独、同时或顺序给所述受试者施用一种或多种抗肿瘤剂。

11. 乳脂或乳脂类似物任选地和一种或多种抗肿瘤剂，在治疗患有癌症或正接受癌症治疗的受试者中的用途。

12. 如权利要求 11 所述的用途，其中所述用途

(a) 抑制所述受试者肿瘤形成或抑制所述受试者肿瘤生长；或

(b) 增加所述受试者的抗肿瘤免疫应答；或

(c) 诱导所述受试者中的凋亡；或

(d) 诱导所述受试者中的血管发生；或

(e) 治疗或预防由低血红蛋白或红细胞水平引起的贫血、恶病质、粘膜炎或白细胞减少，或维持或改善所述受试者白细胞计数、红细胞计数和骨髓细胞计数中的一种或多种；或

(f) 增加所述受试者对癌症疗法的反应性、增加所述受试者肿瘤对癌症疗法的敏感性，或加速所述受试者康复。

13. 如权利要求 11 或 12 所述的用途，其中所述乳脂或乳脂类似物与所述一种或多种抗肿瘤剂单独、同时或顺序施用。

14. 组合物，包含约 2 克到约 210 克乳脂或乳脂类似物和约 0.1 克到约 210 克一种或多种抗肿瘤剂，所述抗肿瘤剂选自乳铁蛋白、脱铁乳铁蛋白、乳铁蛋白多肽、功能性乳铁蛋白变体、功能性乳铁蛋白片段、金属离子乳铁蛋白、天然的铁饱和的乳铁蛋白、基本上完全铁饱和的乳铁蛋白、金属离子乳铁蛋白功能性变体、金属离子乳铁蛋白功能性片段，或其混合物。

15. 如权利要求 14 所述的组合物，包含：

(a) 约 2 克到约 210 克乳脂或乳脂类似物和约 0.7 克到约 70 克所述一种或多种抗肿瘤剂;

(b) 约 35 克到约 210 克乳脂或乳脂类似物和约 0.35 克到约 210 克所述一种或多种抗肿瘤剂;

(c) 约 10 克到约 200 克乳脂或乳脂类似物和约 2.5 克到约 70 克所述一种或多种抗肿瘤剂;

(d) 约 10 克到约 200 克乳脂或乳脂类似物和约 0.25 克到约 5 克所述一种或多种抗肿瘤剂;

(e) 约 15 克到约 30 克乳脂或乳脂类似物和约 1 克到约 6 克所述一种或多种抗肿瘤剂; 或

(f) 约 3 克到约 8 克乳脂或乳脂类似物和约 0.1 克到约 1 克所述一种或多种抗肿瘤剂。

16. 作为同时、单独或顺序使用的组合制剂的产品, 包含乳脂或乳脂类似物和一种或多种其他抗肿瘤剂, 其中所述产品适合于给患有癌症或正接受癌症治疗的受试者施用。

17. 如权利要求 16 所述的产品, 其中所述施用

(a) 抑制所述受试者肿瘤形成或抑制所述受试者肿瘤生长; 或

(b) 增加所述受试者的抗肿瘤免疫应答; 或

(c) 诱导所述受试者中的凋亡; 或

(d) 诱导所述受试者中的血管发生; 或

(e) 治疗或预防由低血红蛋白或红细胞水平引起的贫血、恶病质、粘膜炎或白细胞减少, 或维持或改善所述受试者白细胞计数、红细胞计数和骨髓细胞计数中的一种或多种; 或

(f) 增加所述受试者对癌症疗法的反应性、增加所述受试者肿瘤对癌症疗法的敏感性, 或加速所述受试者康复。

18. 如权利要求 1-10 中任一项所述的方法、权利要求 11-13 中任一项所述的用途、权利要求 14 或 15 所述的组合物, 或权利要求 16 或 17 所述的产品, 其中一种或多种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免

疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂。

19. 如权利要求 1 或 10 所述的方法、权利要求 11-13 中任一项所述的用途、权利要求 14 或 15 所述的组合物，或权利要求 16 或 17 所述的产品，其中一种或多种抗肿瘤剂是乳铁蛋白、脱铁乳铁蛋白、乳铁蛋白多肽、功能性乳铁蛋白变体、功能性乳铁蛋白片段、金属离子乳铁蛋白、天然的铁饱和的乳铁蛋白、基本上完全铁饱和的乳铁蛋白、金属离子乳铁蛋白功能性变体、金属离子乳铁蛋白功能性片段，或其任意两种或更多种的混合物。

20. 如权利要求 18 所述的方法、用途、组合物或产品，其中所述抗肿瘤食品因子选自维生素 D (包括维生素 D1 [光甾醇]、维生素 D2 [钙化醇或麦角钙化醇]、维生素 D3 [胆钙化醇]、维生素 D4 [22-双氢麦角钙化醇]和维生素 D5 [司骨化醇]和维生素 D5 [7-脱氢谷甾醇])、维生素 D 类似物、大豆蛋白、一种或多种大豆组分、一种或多种大豆 ω-3 脂肪酸、一种或多种大豆异黄酮、染料木黄酮、黄豆苷原、一种或多种露那辛肽、一种或多种多酚、番茄红素、麦麸、类黄酮、肌醇、白藜芦醇、蜂胶、蘑菇提取物、花色素苷、杏仁、人参、酪蛋白水解物，及其任意两种或更多种的组合。

21. 如权利要求 1 或 10 所述的方法、权利要求 11-13 中任一项所述的用途、权利要求 14 或 15 所述的组合物，或权利要求 16 或 17 所述的产品，其中所述乳脂选自乳品脂质、乳品脂质组分、乳品脂质水解物、乳品脂质组分水解物，或牛乳脂。

22. 如权利要求 21 所述的方法、用途、组合物或产品，其中所述乳脂选自乳酪、奶油，脱水乳脂、酪乳、奶油乳清、硬乳脂组分、软乳脂组分、鞘脂组分、乳脂球膜组分、磷脂组分，和复合脂质组分，和其组合，和其水解物，和水解物组分，和水解和/或非水解组分的组合。

23. 如权利要求 22 所述的方法、用途、组合物或产品，其中所述乳脂是脱水乳脂或乳酪。

24. 权利要求 1-23 中任一项所述的方法、用途、组合物或产品，其中所述乳脂或乳脂类似物包含:

(a) 约 23% (w/w)到约 32% (w/w)的棕榈酸;

(b) 约 15% (w/w)到约 22% (w/w)的油酸;

(c) 约 10% (w/w)到约 15% (w/w)的硬脂酸;

(d) 约 9% (w/w)到约 12% (w/w)的肉豆蔻酸;

(e) 约 3% (w/w)到约 5% (w/w)的丁酸;

(f) 上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意两种;

(g) 上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意三种;

(h) 上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意四种; 或

(i) 上述 a)、b)、c)、d)和 e)中的每一种。

免疫或血液增强、抑制肿瘤形成或生长以及治疗或预防癌症、癌症症状或癌症治疗症状的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及通过施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，诸如优选选自乳铁蛋白(包括铁-乳铁蛋白)的抗肿瘤剂，增强免疫或血液、抑制肿瘤形成或生长以及治疗或预防癌症、癌症症状或癌症治疗症状的方法。通过使用膳食(作为食品或食品增补剂)、保健食品或药物组合物可以实施本发明的方法和医药用途。还提供了用于本发明方法的组合物。

发明背景

[0002] 乳是一种丰富的生物体液，在婴儿的快速生长和发育期提供营养。因此，除了婴儿发育必需的物质外，它还含有许多生长调节剂。

[0003] 对于患癌风险来说，摄入乳的健康益处已经成为研究和广泛争论的主题。据报道，食用高脂乳制品(Larsson 等人, 2005)或低脂奶(Ma 等人, 2001 和 Goodman 等人, 2002)可以降低一些癌症的风险，包括结肠直肠癌和卵巢癌。相反，其他研究报道说低脂奶的高摄入增加一些癌症的风险(Larsson 等人, 2006)。对相关文献的综述显示，奶产品与卵巢癌风险相关性的证据是有限和不一致的(Schulz 等人, 2004)。全脂奶和低脂奶与乳腺癌风险的降低有关(Shin 等人, 2002 和 Bradlow and Sepkovic, 2002)，而其他研究则报道它们是风险因素(Knekt 等人, 1996 和 Gaard 等人, 1995)。在大鼠中，低脂奶促进致癌物诱导的乳腺肿瘤的发展(Qin 等人, 2004)，并且低脂奶与前列腺癌风险的增加有关(Tseng 等人, 2005 和 Veierod 等人, 1997)。一个大型前瞻性调查报道称，成年人的乳食用倾向于与乳腺癌发病率负相关(Hjartaker 等人, 2001)，而最近的综述总结称，在乳腺癌风险的增加或降低与低或高脂乳制品的高食用之间不存在一致的模式(Moorman and Terry, 2004 和 Parodi, 2005)。总之，关于癌风险与摄

入乳的益处的流行病学证据是不一致的。

[0004] 乳脂含有大量组分，包括共轭亚油酸(conjugated linoleic acid, CLA)、鞘磷脂、丁酸、异油酸、支链脂肪酸、醚脂、β-胡萝卜素以及维生素 A 和 D，为了评价它们的抗癌潜力，已经对它们进行了研究(综述于 Parodi, 1999 和 Parodi, 1997)。例如，顺式 9、反式 11 (c9, t11)-CLA 异构体及其前体异油酸据报道抑制肿瘤细胞系的生长(Miller 等人, 2003 和 O' Shea 等人, 2000)。膳食 CLA 据报道通过增加凋亡，降低 1,2-二甲肼处理的大鼠的结肠肿瘤发病率(Kim and Park, 2003)。其他研究报道 CLA 抑制 7,12-二甲基-联苯胺[a]蒽(DMBA)对小鼠皮肤致癌作用的起始(Ha 等人, 1987)，还抑制苯并[a]芘诱导的小鼠前胃肿瘤形成(Chen 等人, 2003)。已有报道称，在大鼠中喂食作为乳脂的异油酸和 c9, t11 CLA 抑制乳腺癌的发展(Corl 等人, 2003, Banni 等人, 2001)。据报道 CLA 抑制血管发生，这可能有助于其作为化学预防剂的功效(Masso-Welch 等人, 2002)。

[0005] 与此相反，其他研究报道膳食 CLA，单用或与大豆蛋白分离物联用，在大鼠中未能抑制前列腺肿瘤细胞的体内生长和发育(Cohen 等人, 2003)，并且未能抑制雄性 Sprague-Dawley 大鼠结肠中氧化偶氮甲烷诱导的异常腺窝病灶的发展(Ealey 等人, 2001)。此外，据报道在喂食 CLA 饲料(diet)的大鼠中大鼠肝癌的重量显著更高(Yamasaki 等人, 2001)。流行病学研究报道称，含 CLA 食品的摄入与乳腺癌发病率无关(Voorrips 等人, 2002)。如同在人类中的乳脂食用流行病学研究一样，关于 CLA 和抗肿瘤活性的不同研究的结果是不一致的。

[0006] 先前有报道称在所有情况下肿瘤对化疗的反应都不是很好。例如，对于癌症患者来说化疗效果是不同的，这取决于癌症类型、治疗使用的药物的性质和剂量、药物工作机理以及治疗方式。

[0007] 本领域已知癌症对化疗的敏感性不同，从普通和常见的敏感性(例如淋巴瘤，急性淋巴母细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)，慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)，霍奇金氏病，中和高级别非霍奇金氏淋巴瘤，例如，弥散性大细胞淋巴瘤，伯基特氏淋巴瘤，成淋巴细胞性淋巴瘤，绒毛膜癌，胚胎瘤，骨髓瘤病，支气管燕麦细胞癌，睾丸癌，尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)，维尔姆斯氏

瘤(Wilms' tumor)，皮肤癌，这种情况下可以实现完全的临床治愈)到非常大的抗性(膀胱癌，食管癌，非小细胞肺癌，肝细胞癌，肾癌，胰腺癌，头颈癌，宫颈癌，肝癌，不是燕麦细胞的肺癌)。先前有报道称，直径大于 0.3 cm 的 EL-4 肿瘤对于免疫治疗和抗血管生成疗法(Kanwar 等人, 1999 和 Sun 等人, 2001)以及化疗(Kanwar 等人, WO 2006/054908)完全没有反应。

[0008] 此外，癌症的治疗，无论是通过放疗、手术、化疗或其他方法，经常引起或恶化相关症状或病症。例如，接受治疗的癌症患者经常是恶病质的，而化疗可造成腺窝处与细胞凋亡有关的小肠粘膜炎，这发生在绒毛萎缩前(Keefe 等人, 2000)。

[0009] 因此希望提供利用乳脂，任选地和一种或多种其他治疗剂，抑制肿瘤形成或生长或减轻与癌症或癌症治疗有关的病症的症状或严重性的改进方法，或至少为公众提供一种有益的选择。

发明概述

[0010] 因此，本发明的一个方面涉及在受试者中抑制肿瘤形成、抑制肿瘤生长、抑制肿瘤转移或治疗或预防癌症的方法，所述方法包括单独、同时或顺序给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物和一种或多种治疗剂，所述治疗剂诸如一种或多种抗肿瘤剂，优选所述一种或多种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选所述一种或多种治疗剂是乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)。

[0011] 本发明的另一方面涉及刺激受试者免疫系统的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物。在一个实施方案中，刺激免疫系统的方法包括单独、同时或顺序给受试者施用乳脂和一种或多种抗肿瘤剂，优选所述一种或多种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选所述一种或多种治疗剂是乳铁蛋白。

[0012] 在一个实施方案中，施用增加受试者肿瘤内 Th1 和 Th2 细胞因子的产生。在一个实施方案中，施用增加受试者肠内 Th1 和 Th2 细胞因

子的产生。在一个实施方案中，施用增加受试者体循环中 Th1 和 Th2 细胞因子的水平。在一个实施方案中，施用增加受试者的抗肿瘤免疫应答。

[0013] 本发明的另一方面涉及在受试者中诱导凋亡的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物。在一个实施方案中，在需要其的受试者中诱导凋亡的方法包括单独、同时或顺序给受试者施用乳脂和至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。在一个实施方案中，所述凋亡是肿瘤细胞的凋亡。

[0014] 本发明的另一方面涉及在受试者中抑制血管发生的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物。在一个实施方案中，在需要其的受试者中抑制血管发生的方法包括单独、同时或顺序给受试者施用乳脂和至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。在一个实施方案中，所述血管发生是肿瘤血管发生。

[0015] 本发明的另一方面涉及治疗或预防由低血红蛋白或红细胞水平引起的贫血、恶病质、粘膜炎或白细胞减少，或维持或改善受试者的白细胞计数、红细胞计数和骨髓细胞计数中的一种或多种的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用有效量的乳脂或乳脂类似物。

[0016] 本发明的另一方面涉及维持或改善受试者的白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数中的一种或多种的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，优选地和单独、同时或顺序给受试者施用至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。

[0017] 本发明的另一方面涉及治疗或预防受试者贫血的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，优选地和单独、同时或顺序给受试者施用至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一

种其他治疗剂是乳铁蛋白。

[0018] 本发明的另一方面涉及治疗或预防受试者恶病质的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，优选地和单独、同时或顺序给受试者施用至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。

[0019] 本发明的另一方面涉及治疗或预防受试者粘膜炎的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，优选地和单独、同时或顺序给受试者施用至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。

[0020] 本发明的另一方面涉及在受试者中抑制肿瘤形成、抑制肿瘤生长、抑制肿瘤转移或治疗或预防癌症的方法，包括给受试者施用乳脂组分诸如磷脂组分、硬乳脂组分、软乳脂组分、鞘脂组分、乳脂球膜组分、磷脂组分或复合脂组分，或其任意两种或更多种的组合，任选地和至少一种其他治疗剂，优选至少一种其他治疗剂选自抗肿瘤食品因子、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白(Lf)。

[0021] 本发明的另一方面涉及增加受试者对癌症疗法反应性的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，优选地和单独、同时或顺序给受试者施用至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。

[0022] 本发明的另一方面涉及增加受试者的肿瘤对癌症疗法敏感性的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，优选地和单独、同时或顺序给受试者施用至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。

[0023] 本发明的另一方面涉及加速接受癌症疗法的受试者康复的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，优选地和单独、同时或顺序

给受试者施用至少一种抗肿瘤剂，优选至少一种抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、化疗剂、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。

[0024] 本发明的另一方面涉及乳脂在制备用于本文所述目的组合物中的用途，优选所述组合物包含至少一种其他治疗剂，或与至少一种其他治疗剂单独、同时或顺序施用，优选至少一种其他治疗剂是抗肿瘤剂，优选所述抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂，更优选至少一种其他治疗剂是乳铁蛋白。

[0025] 本发明的另一方面涉及乳脂，任选地和至少一种其他治疗剂，在制备用于本文所述目的组合物中的用途。

[0026] 本发明的另一方面涉及乳脂和至少一种其他治疗剂在制备用于本文所述目的组合物中的用途，其中配制所述组合物以提供乳脂和至少一种其他治疗剂的单独、同时或顺序施用。

[0027] 本发明的另一方面涉及乳脂和至少一种其他治疗剂在制备用于本文所述目的组合物中的用途，其中乳脂与其他治疗剂单独、同时或顺序施用。

[0028] 本发明的另一方面涉及乳脂和至少一种其他治疗剂在制备用于本文所述目的组合物中的用途，其中配制乳脂用于和其他治疗剂单独、同时或顺序施用。

[0029] 本发明的另一方面涉及组合物，包含乳脂和一种或多种、两种或更多种或三种或更多种其他治疗剂，基本上由上述物质组成，或由上述物质组成。

[0030] 本发明的另一方面涉及产品，包含乳脂和一种或多种、两种或更多种或三种或更多种其他治疗剂，基本上由上述物质组成，或由上述物质组成，作为组合制剂，用于本文所述目的同时、单独或顺序使用。

[0031] 下列实施方案涉及上述方面的任一项。

[0032] 在优选的实施方案中，至少一种治疗剂是抗肿瘤剂。在优选的实施方案中，抗肿瘤剂是乳铁蛋白。

[0033] 在一个实施方案中，乳铁蛋白选自乳铁蛋白多肽、功能性乳铁蛋白变体、功能性乳铁蛋白片段、金属离子乳铁蛋白、金属离子乳铁蛋

白功能性变体和金属离子乳铁蛋白功能性片段，或其任意两种或更多种的混合物。在一个实施方案中，乳铁蛋白是脱铁乳铁蛋白(apo-lactoferrin)。在另一实施方案中，乳铁蛋白是天然铁饱和的。在另一实施方案中，乳铁蛋白是基本上完全铁饱和的。

[0034] 本文所述目的包括选自以下的目的：在需要其的受试者中抑制肿瘤形成、抑制肿瘤生长、抑制肿瘤转移或治疗或预防癌症，刺激需要其的受试者的免疫系统，增加需要其的受试者的肿瘤内 Th1 和 Th2 细胞因子的产生，增加需要其的受试者的肠内 Th1 和 Th2 细胞因子的产生，增加需要其的受试者的体循环中 Th1 和 Th2 细胞因子的水平，在需要其的受试者中增加抗肿瘤免疫应答，在需要其的受试者中诱导凋亡，在需要其的受试者中诱导肿瘤细胞的凋亡，在需要其的受试者中抑制血管发生，在需要其的受试者中抑制肿瘤血管发生，在需要其的受试者中维持或改善白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数中的一种或多种，在需要其的受试者中治疗或预防贫血，在需要其的受试者中治疗或预防恶病质，在需要其的受试者中治疗或预防粘膜炎，增加受试者对癌症疗法的反应性，增加受试者肿瘤对癌症疗法的敏感性，和加速接受癌症疗法的受试者的康复。

[0035] 在一个实施方案中，至少一种治疗剂或抗肿瘤剂选自抗肿瘤食品因子、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂或抗粘膜炎剂。

[0036] 在一个实施方案中，抗肿瘤食品因子选自维生素 D 和维生素 D 类似物(包括但不限于下文提及的那些)、大豆蛋白、一种或多种大豆组分(包括下文提及的那些)、多酚、番茄红素、麦麸、类黄酮、肌醇、白藜芦醇、蜂胶、蘑菇提取物、花色素苷、杏仁、人参、酪蛋白水解物，及其组合。

[0037] 在一个实施方案中，抗肿瘤食品因子选自抗肿瘤食品和抗肿瘤食品组分。优选施用一种或多种、两种或更多种或三种或更多种抗肿瘤食品因子。

[0038] 在一个实施方案中，抗肿瘤食品可以是具有抗癌特性的功能性食品或其衍生物，包括本文描述的那些。

[0039] 在一个实施方案中，抗肿瘤食品组分可以选自本文描述的那些

食品组分。

[0040] 在一个实施方案中，本发明的方法包括施用基本上由乳脂和至少一种其他治疗剂组成或由乳脂和至少一种其他治疗剂组成的组合物，优选的至少一种其他治疗剂选自乳铁蛋白、功能性乳铁蛋白变体、功能性乳铁蛋白片段、金属离子乳铁蛋白、金属离子乳铁蛋白功能性变体、金属离子乳铁蛋白功能性片段或其混合物。优选所述组合物基本上由一种或多种、两种或更多种或三种或更多种抗肿瘤食品因子组成，或由上述物质组成。

[0041] 在本发明用途的一个实施方案中，制备组合物，用于在受试者中抑制肿瘤形成，在受试者中抑制肿瘤生长，在受试者中抑制肿瘤转移，在受试者中治疗或预防癌症，刺激受试者的免疫系统，增加受试者肿瘤内 Th1 和 Th2 细胞因子的产生，增加受试者肠内 Th1 和 Th2 细胞因子的产生，增加受试者体循环中 Th1 和 Th2 细胞因子的水平，在受试者中增加抗肿瘤免疫应答，在受试者中诱导凋亡，在受试者中诱导肿瘤细胞的凋亡，在受试者中抑制血管发生，在受试者中抑制肿瘤血管发生，维持或改善受试者白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数中的一种或多种，在需要其的受试者中治疗或预防贫血，在需要其的受试者中治疗或预防恶病质，在需要其的受试者中治疗或预防粘膜炎，在需要其的受试者中治疗或预防白细胞减少，增加受试者对癌症疗法的反应性，增加受试者肿瘤对癌症疗法的反应性，或加速接受癌症疗法的受试者的康复。

[0042] 在一个实施方案中，施用是口服、局部或肠胃外施用。

[0043] 在一个实施方案中，受试者患有或易患癌症；已经接受过治疗，但是复发或容易复发；患有耐化疗剂、放疗剂、抗血管生成剂或免疫治疗剂治疗的肿瘤；或先前接受过手术、不成功的手术或利用化疗、放疗、抗血管生成或免疫治疗剂的不成功的治疗。

[0044] 在一个实施方案，乳脂选自乳品脂质、乳品脂质组分、乳品脂质水解物和乳品脂质组分水解物。优选乳脂是乳品脂肪，尤其是牛乳脂。

[0045] 在其他实施方案中，乳脂是任意哺乳动物乳脂，包括但不限于绵羊、山羊、猪、小鼠、水牛、骆驼、牦牛、马、驴美洲驼或人乳脂。

[0046] 在一个实施方案中，乳铁蛋白是任意哺乳动物的乳铁蛋白，包

括但不限于绵羊、山羊、猪、小鼠、水牛、骆驼、牦牛、马、驴、美洲驼、牛或人乳铁蛋白。优选乳铁蛋白是牛乳铁蛋白。

[0047] 在一个实施方案中，乳铁蛋白是脱铁乳铁蛋白。在一个实施方案中，乳铁蛋白、功能性乳铁蛋白变体或功能性乳铁蛋白片段不含金属离子。在一个实施方案中，按化学计量基础，乳铁蛋白或其功能性变体或功能性片段是至少约 5%、10%或 20%金属离子饱和的。

[0048] 在一个实施方案中，金属离子是选自以下的离子：铝、铋、铜、铬、钴、金、铁、锰、镓、铂、钌和锌离子，或其任意两种或更多种的组合，或其他特异性位于乳铁蛋白金属离子结合口袋的离子。优选金属离子是铁离子。

[0049] 在一个实施方案中，乳铁蛋白、功能性乳铁蛋白变体或功能性乳铁蛋白片段参与非特异性离子结合。优选地，可以非特异性结合乳铁蛋白、功能性乳铁蛋白变体或功能性乳铁蛋白片段的离子选自铝、钙、铋、铜、铬、钴、金、铁、锰、镓、铂、钌、硒和锌离子，或其任意两种或更多种的组合。所述离子可以是任意离子或离子混合物，它们将非特异性结合乳铁蛋白、功能性乳铁蛋白变体或功能性乳铁蛋白片段，优选的是钙和硒离子。

[0050] 在一个实施方案中，按照化学计量基础，金属离子乳铁蛋白或其金属离子功能性变体或其功能性片段是至少约 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5 或 100%金属离子饱和的。

[0051] 在一个实施方案中，按照化学计量基础，金属离子乳铁蛋白或其金属离子功能性变体或其功能性片段是至少约 105%、110%、115%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%、155%、160%、165%、170%、175%、180%、185%、190%、195 或 200%金属离子饱和的。

[0052] 在一个实施方案中，在本文中有用的组合物包含约 2 克到约 210 克的乳脂或乳脂类似物和约 0.1 克到约 210 克一种或多种抗肿瘤剂。在一个实施方案中，所述组合物包含约 2、4、6，8、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、

110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205 或 210 克乳脂或乳脂类似物，可以在这些值的任意项之间选择有效范围。在一个实施方案中，所述组合物包含约 2、4、6、8、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205 或 210 克一种或多种抗肿瘤剂，可以在这些值的任意项之间选择有效范围。优选一种或多种抗肿瘤剂选自乳铁蛋白、脱铁乳铁蛋白、乳铁蛋白多肽、功能性乳铁蛋白变体、功能性乳铁蛋白片段、金属离子乳铁蛋白、天然铁饱和的乳铁蛋白功能性变体、基本上完全铁饱和的乳铁蛋白、金属离子乳铁蛋白功能性变体、金属离子乳铁蛋白功能性片段，或其混合物。在各种实施方案中，所述组合物包含:

(a) 约 2 克到约 210 克乳脂或乳脂类似物和约 0.7 克到约 70 克一种或多种抗肿瘤剂;

(b) 约 35 克到约 210 克乳脂或乳脂类似物和约 0.35 克到约 210 克一种或多种抗肿瘤剂;

(c) 约 10 克到约 200 克乳脂或乳脂类似物和约 2.5 克到约 70 克一种或多种抗肿瘤剂;

(d) 约 10 克到约 200 克的乳脂或乳脂类似物和约 0.25 克到约 5 克一种或多种抗肿瘤剂;

(e) 约 15 克到约 30 克乳脂或乳脂类似物和约 1 克到约 6 克一种或多种抗肿瘤剂; 或

(f) 约 3 克到约 8 克乳脂或乳脂类似物和约 0.1 克到约 1 克一种或多种抗肿瘤剂。

[0053] 在一个实施方案中，方法包括与乳脂一起施用金属离子乳铁蛋白和其至少一种金属离子功能性变体或功能性片段的混合物。

[0054] 在一个实施方案中，乳脂和其他治疗剂，优选乳铁蛋白，提供协同治疗效果，其大于其中任一种单独的效果，或大于任一种单独的叠加效果。例如，对于以下都有更大的效果: 肿瘤形成或生长的抑制，肿瘤消退，溶胞作用，免疫增强，Th1 和 Th2 细胞因子的产生，白细胞计

数、红细胞计数或骨髓细胞计数的维持或改善，贫血、恶病质、粘膜炎的治疗或预防，或受试者或肿瘤对治疗方法的反应性。在一个实施方案中，乳铁蛋白和抗肿瘤食品因子允许同时施用或顺序施用的癌症疗法以减少或增加施用的剂量或时长，视情况而定。

[0055] 在一个实施方案中，本发明的方法还包括单独、同时或顺序施用至少一种癌症疗法。

[0056] 在一个实施方案中，癌症疗法是抗肿瘤疗剂或抗肿瘤疗法。

[0057] 在一个实施方案中，乳脂任选地和至少一种其他治疗剂，和至少一种抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法是单独、同时或顺序施用的。

[0058] 在一个实施方案中，抗肿瘤疗法选自下述疗法，诸如但不限于，手术、化疗、放疗、激素疗法、生物学疗法/免疫疗法、细胞疗法、抗血管生成疗法、细胞毒性疗法、疫苗、基于核酸的疫苗(例如表达癌抗原的核酸，诸如 DNA 疫苗，包括 p185 疫苗)、基于病毒的疗法(例如腺相关病毒，慢病毒)、基因疗法、小分子抑制剂疗法、基于核苷酸的疗法(例如 RNAi，反义，核酶等等)、基于抗体的疗法、氧和臭氧治疗、栓塞术和/或化疗栓塞疗法。在一个实施方案中，抗肿瘤剂包含一种或多种血管发生抑制剂。

[0059] 在一个实施方案中，抗肿瘤剂是化疗剂或免疫治疗剂。在一个实施方案中，至少一种抗肿瘤剂是化疗剂。优选化疗剂选自微管蛋白破坏剂、DNA 插入剂及其混合物。在一个实施方案中，微管蛋白破坏剂包括但不限于在公开的国际专利申请 WO 2006/054908 中列出的那些，在此通过引用并入该申请。在一个实施方案中，DNA 插入剂包括但不限于在公开的国际专利申请 WO 2006/054908 中列出的那些，在此通过引用并入该申请。在一个实施方案中，化疗剂是紫杉醇、阿霉素(doxorubicin)、表阿霉素(epirubicin)、氟尿嘧啶、环磷酰胺或氨甲蝶呤。

[0060] 在一个实施方案中，抗肿瘤剂是免疫治疗剂。优选免疫治疗剂是一种表达质粒，其编码 T 细胞共刺激物 B7-1(T 细胞共刺激物)，或功能相关分子，例如可溶性 B7-Ig 嵌合体。在一个实施方案中，抗肿瘤剂包括免疫细胞疗法。优选的疗法是树突状细胞疗法。

[0061] 在一个实施方案中，化疗剂是紫杉醇、阿霉素、表阿霉素、氟

尿嘧啶、环磷酰胺或氨甲蝶呤。

[0062] 在一个实施方案中，抗肿瘤剂是免疫治疗剂。优选免疫治疗剂是一种表达质粒，其编码 T 细胞共刺激物 B7-1(T 细胞共刺激物)，或功能相关分子，例如可溶性 B7-Ig 嵌合体。

[0063] 在一个实施方案中，抗肿瘤剂包括免疫细胞疗法。优选的疗法是树突状细胞疗法。

[0064] 在一个实施方案中，抗肿瘤剂包含一种或多种血管发生抑制剂。

[0065] 在一个实施方案中，至少一种抗肿瘤剂是口服或肠胃外施用，优选通过静脉、腹腔内或肿瘤内注射。

[0066] 在一个实施方案中，在施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法前，每天施用乳脂，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 周。

[0067] 在一个实施方案中，在施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法前，施用乳脂，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天或达至少约 1、2、3、4、5、6、7 或 8 周或达至少约 1、2、3、4、5 或 6 个月。

[0068] 在一个实施方案中，在开始施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法后，施用乳脂，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天或达至少约 1、2、3、4、5、6、7 或 8 周或达至少约 1、2、3、4、5 或 6 个月。

[0069] 在一个实施方案中，每天至少施用一次乳脂任选地和至少一种其他治疗剂，包括连续超过一天的口服或通过肠胃外滴注或施用途径的组合，与癌症疗法联用或不与其联用。

[0070] 在一个实施方案中，肿瘤或癌症是实体瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、淋巴系血液肿瘤、骨髓系血液肿瘤、结肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、皮肤癌或肺癌。

[0071] 在一个实施方案中，肿瘤或癌症是白血病诸如但不限于，急性白血病，急性淋巴细胞性白血病，急性粒细胞性白血病，急性髓细胞性白血病诸如成髓细胞的，前髓细胞性，骨髓单核细胞性，单核细胞的，

红白血病白血病和脊髓发育不良综合征，慢性白血病诸如但不限于，慢性粒细胞性白血病，慢性粒细胞白血病，慢性淋巴细胞性白血病，和毛细胞性白血病。

[0072] 在一个实施方案中，肿瘤或癌症是淋巴瘤诸如但不限于霍奇金氏病和非霍奇金氏病。

[0073] 在一个实施方案中，肿瘤或癌症包括骨髓系血液肿瘤，诸如但不限于急性和慢性粒性白血病、郁积型多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤和骨硬化性骨髓瘤。

[0074] 在一个实施方案中，肿瘤或癌症包括淋巴系血液肿瘤，包括白血病、急性和慢性淋巴细胞性白血病、急性和慢性成淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤。

[0075] 在一个实施方案中，肿瘤或癌症包括B淋巴系血液肿瘤。

[0076] 在一个实施方案中，肿瘤或癌症包括T淋巴系血液肿瘤。

[0077] 在一个实施方案中，肿瘤是大的肿瘤。在一个实施方案中，肿瘤是或癌症包括:

(a) 直径为至少0.3、0.4或0.5 cm的肿瘤，或

(b) 耐至少一种免疫治疗剂、抗血管生成剂或化疗剂治疗的肿瘤。

[0078] 在一个实施方案中，维持或改善受试者白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数中的一种或多种。

[0079] 在一个实施方案中，肿瘤尺寸减小或肿瘤被基本上清除。

[0080] 在一个实施方案中，施用乳铁蛋白时采用包含可消化蛋白剂型，优选可消化蛋白是酪蛋白或如其他食用蛋白的其他蛋白。

[0081] 在一个实施方案中，组合物是食品、饮料、食品添加剂、饮料添加剂、食物增补剂、营养产品、医药食品、保健食品、药剂或药物。优选组合物是配制用于口服或局部施用。优选的组合物是配制用于口服或肠胃外施用。在一个实施方案中，组合物包含乳脂和乳蛋白组分。

[0082] 在一个实施方案中，组合物包含乳组分，所述乳组分选自新鲜或调制全脂乳、调制或新鲜脱脂乳、复原全脂奶粉(reconstuted whole milk power)或脱脂奶粉、脱脂乳浓缩物、脱脂奶粉、脱脂乳渗余物(skim milk retentate)、浓缩乳、酪乳、超滤乳渗余物、乳蛋白浓缩物(milk protein

concentrate, MPC)、乳蛋白分离物(milk protein isolate, MPI)、去除钙的乳蛋白浓缩物(MPC)、低脂乳、低脂乳蛋白浓缩物(MPC)、初乳、初乳组分、初乳蛋白浓缩物(colostrum protein concentrate, CPC)、初乳乳清、来自初乳的免疫球蛋白组分、乳清、乳清蛋白分离物(whey protein isolate, WPI)、乳清蛋白浓缩物(whey protein concentrate, WPC)、甜乳清、乳酸乳清、矿物酸乳清，或复原乳清粉。

[0083] 在一个实施方案中，配制乳脂，用于与至少一种其他治疗剂同时施用。在一个实施方案中，配制乳脂，用于与至少一种其他因子顺序施用。

[0084] 在一个实施方案中，当本发明的组合物或用于本发明方法的组合物包含乳铁蛋白时，所述组合物提供一组乳铁蛋白多肽或其功能性变体或片段，其中该组可用金属离子结合口袋的至少约 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5 或 100%与金属离子结合，所述金属离子优选是铁离子。

[0085] 在一个实施方案中，当本发明的组合物或用于本发明方法的组合物包含乳铁蛋白时，所述组合物提供一组乳铁蛋白多肽或其功能性变体或片段，其中该组中可用金属离子结合口袋的约 100%与金属离子结合，所述金属离子优选是铁离子，且其他金属离子与乳铁蛋白分子在非特异性结合位点结合，以便按照化学计量基础，乳铁蛋白是至少约 105%、110%、115%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%、155%、160%、165%、170%、175%、180%、185%、190%、195 或 200%金属离子饱和的。

[0086] 在一个实施方案中，乳脂或乳脂类似物包含:

(a) 约 23% (w/w)到约 32%(w/w)的棕榈酸;

(b) 约 15%(w/w)到约 22%(w/w)的油酸;

(c) 约 10%(w/w)到约 15%(w/w)的硬脂酸;

(d) 约 9%(w/w)到约 12%(w/w)的肉豆蔻酸;

(e) 约 3%(w/w)到约 5%(w/w)的丁酸;

(f) 上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意两种;

(g) 上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意三种;

(h) 上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意四种; 或

(i) 上述 a)、b)、c)、d)和 e)中的每一种。

[0087] 意图涉及本文公开的数字范围(例如，1-10)还包括该范围内涉及的所有有理数(例如，1、1.1、2、3、3.9、4、5、6、6.5、7、8、9 和 10)以及该范围内的任意有理数范围(例如，2-8、1.5-5.5 和 3.1-4.7)，以及，本文明确公开的全部范围的所有子范围因此均在本文明确公开。这些只是所具体规定的实例，列举的最低值和最高值之间数值的所有可能组合均被认为在申请中以类似方式明确表述。

[0088] 在本说明书中引证专利说明书、其他外部文献或其他信息来源的地方，其通常是为了描述本发明的特征而提供背景知识。除非另外具体声明，引证这类外部文献不应被理解为，承认这类文献或这类信息来源，在任何管辖范围内，是现有技术，或成为本领域公知常识的一部分。

[0089] 本发明还可以被概括描述为由本申请说明书涉及或指示的部分、元件和特征单独或共同组成，采用所述部分、元件或特征的两种或更多种的任意或所有组合，其中如果本文提及的具体整数在本发明相关领域具有已知的等同物，则这类已知等同物视为包括在本文中，就如同单独阐述一样。

附图说明

[0090] 图 1 是显示乳脂抑制淋巴瘤生长并抑制肿瘤发生的图示。给小鼠喂食对照 AIN93G 饲料或其中脂肪部分被乳脂或强化乳脂替代的相同饲料。给予所述饲料 2 周后，将 2×10^5 个 EL-4 细胞注射到小鼠肋部。监测肿瘤大小(通过垂直的两条直径测量，单位是厘米)直至第 91 天，或直到肿瘤直径达到 1 cm。每个点代表 6 只小鼠或标示数目小鼠的具有 95% 置信区间的平均肿瘤大小。

[0091] 图 2 是显示乳脂增强 B7-1 免疫基因疗法清除肿瘤的图示。给小鼠喂食对照 AIN93G 饲料或其中脂肪部分被乳脂或强化乳脂替代的相同饲料。给予所述饲料 2 周后，将 2 × 105 个 EL-4 细胞注射到小鼠肋部。监测肿瘤大小(通过垂直的两条直径测量，单位是厘米)。当肿瘤直径达到

约 0.4 cm 时，给肿瘤注射包含 60 μg B7-1 表达质粒的 DNA 脂质体复合物。施用质粒的时间用箭头标示。监测通过两个垂直的直径测量的肿瘤大小(单位是厘米)直至第 91 天，或直到肿瘤直径达到 1 cm。每个点代表 6 只小鼠或标示数目小鼠的具有 95%置信区间的平均肿瘤大小。

[0092] 图 3 是显示乳脂与铁饱和乳铁蛋白(Lf+)协同作用完全预防肿瘤发生的 4 幅图。(A) 对肿瘤发生的作用。给小鼠喂食对照 AIN93G 饲料或其中脂肪和蛋白部分被 Lf+、乳脂或 Lf+和乳脂的组合替代的相同饲料。第 0 天指给予小鼠饲料的那一天。给予所述饲料 2 周后，将 2×10^5 个 EL-4 细胞注射到小鼠肋部。监测通过两条垂直的直径测量的肿瘤大小(单位是厘米)，直至第 56 天。每个点代表 6 只小鼠或标示数目小鼠的具有 95%置信区间的平均肿瘤大小。(B) 对抗肿瘤溶胞活性的作用。第 56 天从(A)中小鼠收集脾细胞，检验它们对 EL-4 靶细胞的溶胞活性。将百分比细胞毒性对各种效应物-对-靶细胞比例(E:T 比例)作图。每个点代表获自 6 只小鼠或标示数目的小鼠的平均百分比细胞毒性。误差线表示 95%置信区间。(C) 对肿瘤细胞凋亡的作用。第 56 天从(A)中肿瘤制备切片，并通过末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸-地高辛切口末端标记 (terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated deoxyuridine triphosphate-digoxigenin nick end labeling, TUNEL)法以及膜联蛋白-V-荧光方法进行染色。在 × 40 放大率 10 个随机挑选的视野下测定凋亡细胞的数量，所述凋亡细胞通过肿瘤切片的 TUNEL 或膜联蛋白-V-荧光染色测定。凋亡指数(A/I)是凋亡(TUNEL 或膜联蛋白-V-荧光阳性)细胞的数量 × (100/细胞总数)。误差线表示 95%置信区间。(D) 对肿瘤血管发生的作用。第 56 天从(A)中小鼠制备切片，并用抗 CD31 mAb MEC13.3 或者抗 CD105 mAb 染色以显影血管，或可选地，在收集组织前 1 分钟将 DiO7 注射到尾静脉以显影血流。对 6 只小鼠中 6 个盲选随机区域的染色血管进行计数。

[0093] 图 4 是显示 α 脂质粉剂(Phospholac 600™)和鞘磷脂抑制肿瘤生长的 6 幅图。给小鼠喂食 AIN93G 饲料(A)或其中脂肪或蛋白部分被 Lf+(B)、Phospholac 600™ (C)、鞘磷脂(D)、Lf+和 Phospholac 600™ 的组合(E)或 Lf+和鞘磷脂的组合(F)替代的相同饲料。对于每只单独小鼠，将通过

垂直的两条直径测量的肿瘤大小(单位是厘米)对时间作图。x 轴上的时间尺度不是线性的。

[0094] 图 5 是显示乳脂抑制原发性乳腺癌肿瘤生长的图示。给 Balb/c 小鼠喂食乳脂饲料或相应的对照饲料。两周后，通过在小鼠右肋皮下注射 2 × 104 个 4T1 肿瘤细胞建立肿瘤。当肿瘤直径达到 0.5 cm 时，腹膜内施用紫杉醇。监测小鼠的肿瘤生长，并且每三天测量一次肿瘤大小。*显著(P<0.05)差异，相对喂食对照饲料的小鼠。#显著(P<0.05)差异，相对喂食对照饲料并用紫杉醇治疗的小鼠。

[0095] 图 6 是显示乳脂抑制转移到肺的乳腺癌肿瘤的生长并增强紫杉醇作用的图示。图 5 中的小鼠在第 35 天被安乐死，取出它们的肺。计数小鼠肺表面的转移性肿瘤数目，表示为平均数目± SEM，所述小鼠被喂食对照饲料、喂食对照饲料并用紫杉醇治疗、喂食乳脂饲料或喂食乳脂饲料并用紫杉醇治疗。*显著(P<0.05)差异，相对喂食对照饲料的小鼠。#显著(P<0.05)差异，相对喂食对照饲料并用紫杉醇治疗的小鼠。

[0096] 图 7 是显示乳脂抑制转移到肝脏的乳腺癌肿瘤的生长并增强紫杉醇作用的图示。图 5 中的小鼠在第 35 天被安乐死，取出它们的肝脏，切片并用苏木精/曙红染色。计数小鼠肝脏内转移性肿瘤数目，表示为平均数目± SEM，所述小鼠被喂食对照饲料、喂食对照饲料并用紫杉醇治疗、喂食乳脂饲料或喂食乳脂饲料并用紫杉醇治疗。*显著(P<0.05)差异，相对喂食对照饲料的小鼠。#显著(P<0.05)差异，相对喂食对照饲料并用紫杉醇治疗的小鼠。

[0097] 图 8 是显示乳脂抑制肿瘤血管发生的两幅图。来自图 5 中小鼠的 4T1 肿瘤被切除、切片并用抗 CD31 mAb 染色，以鉴定血管内皮细胞。在盲选的随机区域计数抗 CD31 mAb 染色的血管，以记录平均血管密度(A)，或从阵列点到最近 CD31 mAb 标记血管的中位距离(B)。误差线表示 ± SEM。*显著差异(P<0.05)，相对喂食对照饲料的小鼠。#显著差异(P<0.05)，相对喂食对照饲料并用紫杉醇治疗的小鼠。

[0098] 图 9 是显示乳脂阻止化疗诱导的肠损伤的两幅图。图 5 中的小鼠在第 35 天被安乐死，它们的空肠被切除、切片并用苏木精/曙红染色。(A) 空肠绒毛的平均(± SEM)长度。(B) γ-GGT 的(± SEM)活性。*显著差

异(P<0.05)，相对喂食对照饲料的小鼠。#显著差异(P<0.05)，相对喂食对照饲料并用紫杉醇治疗的小鼠。

[0099] 图 10 是显示乳脂阻止化疗诱导的肠细胞凋亡的图示。通过 TUNEL 法染色图 9 中的空肠。计数 10 个随机选择的腺窝的凋亡小体，表示为凋亡小体/腺窝(平均值± SEM)。*显著差异(P<0.05)，相对喂食对照饲料的小鼠。#显著差异(P<0.05)，相对喂食对照饲料并用紫杉醇治疗的小鼠。

[0100] 图 11 是显示乳脂抑制化疗造成的体重减轻的 3 幅图，如实施例 14 所述。(A) 饲料中的乳脂不显著增加健康小鼠的体重。在化疗前，给小鼠喂食对照 AIN93G 饲料或其中脂肪部分被 70%、25%或者 5%乳脂替代的相同饲料 4 周。在 4 周结束时，记录小鼠的平均体重(实际数字提供于柱图的顶部)。(B, C) 饲料中的乳脂阻止化疗造成的体重减轻，并促进体重增加。在给予上述饲料 4 周后，给(A)中小鼠注射 300 mg/Kg 环磷酰胺。4 (B)和 12 (C)天后记录体重的百分比变化，并与初始体重进行比较。与对照饲料相比，*** P<0.001 和** P<0.01。

[0101] 图 12 是显示高剂量乳脂抑制化疗造成的外周 WBC 损失的图示，如实施例 15 所述。在注射环磷酰胺当天以及 4、8 和 12 天后，记录图 11 小鼠的外周 WBC 计数。

[0102] 图 13 是显示乳脂抑制化疗造成的脾细胞构成(cellularity)损失并促进脾细胞构成更新的图示，如实施例 15 所示。(A) 乳脂预防脾细胞构成的损失。在化疗前给小鼠喂食 4 周乳脂对脾细胞构成没有作用。与对照饲料相比，所有三种乳脂饲料在化疗后第 4 天，70%和 25%的乳脂饲料在第 8 天，和 70%的乳脂饲料在第 12 天都实现对脾细胞构成损失的显著抑制。(B) 乳脂刺激脾集落形成单位的形成。与对照饲料相比，所有三种乳脂饲料在化疗后第 8 天实现对脾集落形成单位形成的显著刺激，而第 12 天情况逆转，因为不再需要由乳脂饲料形成的祖细胞。*显著差异(P<0.05)，相对喂食对照饲料的小鼠。

[0103] 图 14 是显示乳脂饲料减轻贫血的 3 幅图，如实施例 16 所述。在注射环磷酰胺当天，以及 4、8 和 12 天后记录图 11 小鼠的心脏样本中 RBC 计数、HCT 水平和血红蛋白水平。(A) 乳脂饲料增加 RBC 计数，

但结果不显著。(B) 乳脂饲料增加 HCT 水平(RBC 体积)。第 8 天和第 12 天两个最高剂量的乳脂显著增加 HCT 水平。(C) 乳脂饲料增加血红蛋白水平。第 12 天两个最高剂量的乳脂显著增加血红蛋白水平，第 8 天 25% 的乳脂饲料也增加血红蛋白水平。

[0104] 图 15 是显示乳脂饲料预防对小肠的损害的图示，如实施例 17 所述。在注射环磷酰胺当天以及 4、8 和 12 天后，记录图 11 小鼠的空肠绒毛长度。

[0105] 图 16 是显示环磷酰胺介导的对小肠损害后肠绒毛恢复的图示。给小鼠喂食 4 种饲料之一(对照饲料，以及用 0.025% Lf+、乳脂和后者的组合替代的饲料)，在注射环磷酰胺当天，以及 4、8 和 12 天后，记录空肠的绒毛长度。第 8 天，乳脂和 0.025% Lf+组合的平均绒毛长度显著大于只有乳脂或只有 0.025% Lf+的平均绒毛长度，这提供了协同作用的证据。

[0106] 图 17 显示，与喂食对照饲料的小鼠相比，喂食含有乳脂、0.025% Lf+或后者组合的饲料的小鼠在环磷酰胺化疗后 WBC 计数恢复得更快。在注射环磷酰胺当天以及 4、8 和 12 天后，记录图 16 小鼠心脏血液样本的 WBC 计数。第 4 天到第 8 天之间，乳脂和 0.025% Lf+组合的 WBC 计数增加显著大于只有乳脂或只有 0.025% Lf+的 WBC 计数增加，这提供了协同作用的证据。

[0107] 图 18 显示，与喂食对照饲料的小鼠相比，喂食含有乳脂、0.25% Lf+或后者组合的饲料的小鼠在环磷酰胺化疗后 RBC 计数恢复得更快。在注射环磷酰胺当天以及 4、8 和 12 天后，记录图 16 小鼠心脏血液样本的 RBC 计数。第 12 天，乳脂和 0.25% Lf+组合的 RBC 计数显著大于只有乳脂或只有 0.25% Lf+的 RBC 计数，这提供了协同作用的证据。

[0108] 图 19 显示，与喂食对照饲料的小鼠相比，喂食含有乳脂、0.25% Lf+或后者组合的饲料的小鼠在环磷酰胺化疗后 HCT 恢复得更快。在注射环磷酰胺当天以及 4、8 和 12 天后，记录图 16 小鼠心脏血液样本的 HCT (RBC 体积)。第 12 天，乳脂和 0.25% Lf+组合的 HCT 显著大于只有乳脂或只有 0.025% Lf+的 HCT，这提供了协同作用的证据。

[0109] 图 20 显示，与喂食对照饲料的小鼠相比，喂食含有乳脂、0.25%

Lf+或后者组合的饲料的小鼠在环磷酰胺化疗后血红蛋白恢复得更快。在注射环磷酰胺当天以及 4、8 和 12 天后，记录图 16 小鼠心脏血液样本的血红蛋白。第 12 天，乳脂和 0.25% Lf+组合的血红蛋白显著大于只有乳脂或只有 0.25% Lf+的血红蛋白。与只有 0.25% Lf 的比较是显著的。

[0110] 图 21 显示，对于喂食含有乳脂同时伴有或不伴有 Lf+的饲料的小鼠，在环磷酰胺化疗后乳脂增加体重。在注射环磷酰胺当天以及 4、8 和 12 天后，记录图 16 小鼠的体重。当汇集全部天数的记录时，补充乳脂的任意小鼠的体重显著大于未补充乳脂的组。

发明详述

1. 定义

[0111] 术语“无水乳脂”和“AMF”在本文中可以互换使用，表示通过乳酪的倒相或从融化奶油制备的乳脂组分。乳脂可以是任意哺乳动物的乳脂，包括但不限于牛、绵羊、山羊、猪、小鼠、水牛、骆驼、牦牛、马、驴、美洲驼或人的乳脂，其中牛乳脂是优选的来源。通常用于 AMF 制备的方法公开于 Bylund (Ed., 1995)，在此完整并入。优选 AMF 通常是约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%、大于约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99%、约 99.5%或 100%的脂肪，其中约 99%脂肪、99.5%脂肪或更高脂肪的 AMF 是更优选的。AMF 还经常被分为“硬”(H)和“软”(S)组分，后者还可以被进一步分为“soft hard” (SH)和“soft soft” (SS)组分，其中后者还可进一步分为“soft soft hard” (SSH)和“soft soft soft” (SSS)组分。应理解，每种组分在脂肪酸组成上有差异。AMF 和衍生组分的非限制性示例脂肪酸组成显示于下表 1-5。

表 1. 示例性 AMF 组成

脂肪酸组分	平均值 (% w/w)	最小值 (% w/w)	最大值 (% w/w)
c4:0 (丁酸)	3.6	3.3	4.1
c6:0 (己酸)	2.2	1.9	2.4
c8:0 (辛酸)	1.2	1.1	1.4
c10:0 (癸酸)	2.6	2.2	2.8
c10:1 (2-癸烯酸)	0.3	0.3	0.3
c12:0 (月桂酸)	2.9	2.5	3.2

脂肪酸组分	平均值 (% w/w)	最小值 (% w/w)	最大值 (% w/w)
c12:1 (11-十二碳烯酸)	0.1	0.1	0.1
c13:0 br (十三烷酸 br)	0.1	0.1	0.1
c13:0 (十三烷酸)	0.1	0.1	0.1
c14:0 br (肉豆蔻酸 br)	0.2	0.1	0.2
c14:0 (肉豆蔻酸)	10.4	9.5	10.8
c14:1 (肉豆寇烯酸)	0.9	0.6	1.0
c15:0 iso	0.4	0.3	0.5
c15:0 ante-iso	0.6	0.5	0.7
c15:0 (十五烷酸)	1.4	1.1	1.5
c16:0 br	0.3	0.2	0.3
c16:0 (棕榈酸)	28.7	25.4	30.4
c16:1 (棕榈油酸)	1.9	1.6	2.0
c17:0 iso	0.7	0.6	0.7
c17:0 ante-iso	0.5	0.5	0.5
c17:0 (十七烷酸)	0.7	0.6	0.8
c17:1	0.3	0.3	0.4
c18:0 (硬脂酸)	11.5	10.8	13.6
c18:1 (油酸)	23.4	21.8	26.4
c18:2 (亚油酸)	1.4	1.3	1.7
c18:2 conj	1.3	1.0	1.8
c18:3	0.8	0.7	0.9
c20:0 (花生酸)	0.2	0.1	0.2
c20:1	0.3	0.2	0.3

表 2. 示例性组分 H 组成

脂肪酸组分	平均值 (% w/w)	最小值 (% w/w)	最大值 (% w/w)
c4:0 (丁酸)	2.0	1.8	2.1
c6:0 (己酸)	1.3	1.2	1.4
c8:0 (辛酸)	0.8	0.8	0.9
c10:0 (癸酸)	2.2	1.9	2.4
c10:1 (2-癸烯酸)	0.2	0.1	0.2
c12:0 (月桂酸)	3.0	2.6	3.4
c12:1 (11-十二碳烯酸)	0.0	0.0	0.1
c13:0 br (十三烷酸 br)	0.1	0.1	0.1
c13:0 (十三烷酸)	0.1	0.1	0.1
c14:0 br (肉豆蔻酸 br)	0.1	0.1	0.2
c14:0 (肉豆蔻酸)	11.8	10.7	12.6
c14:1 (肉豆寇烯酸)	0.6	0.3	0.7
c15:0 iso	0.4	0.3	0.5
c15:0 ante-iso	0.5	0.4	0.6
c15:0 (十五烷酸)	1.6	1.2	1.7

脂肪酸组分	平均值 (% w/w)	最小值 (% w/w)	最大值 (% w/w)
c16:0 br	0.3	0.3	0.3
c16:0 (棕榈酸)	34.8	31.5	36.6
c16:1 (棕榈油酸)	1.3	1.1	1.6
c17:0 iso	0.8	0.7	0.8
c17:0 ante-iso	0.5	0.5	0.6
c17:0 (十七烷酸)	0.9	0.8	0.9
c17:1	0.2	0.2	0.3
c18:0 (硬脂酸)	15.2	13.9	19.7
c18:1 (油酸)	17.0	15.5	19.8
c18:2 (亚油酸)	1.3	1.1	1.5
c18:2 conj	0.8	0.6	1.1
c18:3	0.5	0.4	0.6
c20:0 (花生酸)	0.2	0.2	0.3
c20:1	0.2	0.1	0.2

表 3. 示例性组分 SH 组成

脂肪酸组分	平均值 (% w/w)	最小值 (% w/w)	最大值 (% w/w)
c4:0 (丁酸)	4.0	3.7	4.3
c6:0 (己酸)	2.4	2.1	2.6
c8:0 (辛酸)	1.2	1.1	1.4
c10:0 (癸酸)	2.4	2.2	2.7
c10:1 (2-癸烯酸)	0.3	0.2	0.3
c12:0 (月桂酸)	2.5	2.3	2.7
c12:1 (11-十二碳烯酸)	0.1	0.0	0.1
c13:0 br (十三烷酸 br)	0.1	0.1	0.1
c13:0 (十三烷酸)	0.1	0.1	0.1
c14:0 br (肉豆蔻酸 br)	0.1	0.1	0.2
c14:0 (肉豆蔻酸)	9.8	9.0	10.3
c14:1 (肉豆寇烯酸)	0.8	0.5	0.9
c15:0 iso	0.4	0.3	0.4
c15:0 ante-iso	0.5	0.4	0.6
c15:0 (十五烷酸)	1.4	1.1	1.5
c16:0 br	0.2	0.2	0.3
c16:0 (棕榈酸)	32.8	29.8	34.0
c16:1 (棕榈油酸)	1.5	1.3	1.8
c17:0 iso	0.6	0.6	0.7
c17:0 ante-iso	0.4	0.4	0.5
c17:0 (十七烷酸)	0.8	0.8	0.9
c17:1	0.3	0.2	0.3
c18:0 (硬脂酸)	13.2	12.5	16.1
c18:1 (油酸)	19.5	17.4	22.2

脂肪酸组分	平均值 (% w/w)	最小值 (% w/w)	最大值 (% w/w)
c18:2 (亚油酸)	1.3	1.2	1.5
c18:2 conj	1.2	1.0	1.6
c18:3	0.7	0.6	0.7
c20:0 (花生酸)	0.2	0.2	0.3
c20:1	0.2	0.2	0.3

表 4. 示例性组分 SSH 组成

脂肪酸组分	平均值 (% w/w)	最小值 (% w/w)	最大值 (% w/w)
c4:0 (丁酸)	4.0	3.9	4.3
c6:0 (己酸)	2.4	2.2	2.6
c8:0 (辛酸)	1.4	1.2	1.6
c10:0 (癸酸)	2.8	2.4	3.4
c10:1 (2-癸烯酸)	0.3	0.3	0.3
c12:0 (月桂酸)	3.2	2.7	3.8
c12:1 (11-十二碳烯酸)	0.1	0.1	0.1
c13:0 br (十三烷酸 br)	0.1	0.1	0.1
c13:0 (十三烷酸)	0.1	0.1	0.1
c14:0 br (肉豆蔻酸 br)	0.2	0.1	0.2
c14:0 (肉豆蔻酸)	11.5	10.6	12.2
c14:1 (肉豆寇烯酸)	0.9	0.7	1.0
c15:0 iso	0.4	0.4	0.5
c15:0 ante-iso	0.6	0.6	0.7
c15:0 (十五烷酸)	1.4	1.2	1.5
c16:0 br	0.3	0.2	0.3
c16:0 (棕榈酸)	28.6	25.7	30.0
c16:1 (棕榈油酸)	1.8	1.6	2.0
c17:0 iso	0.7	0.6	0.7
c17:0 ante-iso	0.5	0.5	0.5
c17:0 (十七烷酸)	0.7	0.6	0.8
c17:1	0.3	0.3	0.4
c18:0 (硬脂酸)	10.6	10.2	11.3
c18:1 (油酸)	22.2	20.3	24.8
c18:2 (亚油酸)	1.4	1.3	1.5
c18:2 conj	1.3	1.1	1.7
c18:3	0.8	0.8	1.0
c20:0 (花生酸)	0.2	0.1	0.2
c20:1	0.2	0.0	0.3

表 5. 示例性组分 SSS 组成

脂肪酸组分	平均值 (% w/w)	最小值 (% w/w)	最大值 (% w/w)
c4:0 (丁酸)	4.4	4.0	4.7
c6:0 (己酸)	2.7	2.4	2.8
c8:0 (辛酸)	1.6	1.4	1.8
c10:0 (癸酸)	3.4	2.8	3.7
c10:1 (2-癸烯酸)	0.4	0.3	0.4
c12:0 (月桂酸)	3.7	3.2	4.1
c12:1 (11-十二碳烯酸)	0.1	0.1	0.1
c13:0 br (十三烷酸 br)	0.2	0.1	0.2
c13:0 (十三烷酸)	0.1	0.1	0.1
c14:0 br (肉豆蔻酸 br)	0.2	0.2	0.2
c14:0 (肉豆蔻酸)	10.2	9.5	11.0
c14:1 (肉豆寇烯酸)	1.2	0.8	1.3
c15:0 iso	0.5	0.4	0.5
c15:0 ante-iso	0.8	0.7	0.9
c15:0 (十五烷酸)	1.1	0.9	1.2
c16:0 br	0.3	0.2	0.3
c16:0 (棕榈酸)	20.0	18.4	21.1
c16:1 (棕榈油酸)	2.6	2.2	3.0
c17:0 iso	0.6	0.5	0.6
c17:0 ante-iso	0.5	0.5	0.5
c17:0 (十七烷酸)	0.4	0.4	0.5
c17:1	0.5	0.5	0.6
c18:0 (硬脂酸)	6.7	5.8	7.8
c18:1 (油酸)	30.8	28.2	33.4
c18:2 (亚油酸)	1.9	1.7	2.1
c18:2 conj	1.7	1.3	2.3
c18:3	1.3	1.1	1.4
c20:0 (花生酸)	0.1	0.1	0.1
c20:1	0.3	0.1	0.4

[0112] 术语“抗肿瘤食品因子”，“抗肿瘤食品”和“抗肿瘤食品组分”指能够抑制肿瘤形成或生长，优选能够增强乳脂和/或乳铁蛋白抑制肿瘤形成或生长的能力的食品和食品组分。

[0113] 术语“抗肿瘤因子”至少涉及凋亡诱导因子，可以包括抗肿瘤溶胞抗体和杀肿瘤细胞因子诸如 TNF-α。

[0114] 术语“抗肿瘤免疫应答”是指乳脂或乳铁蛋白的下述能力：刺激抗原特异性溶胞活性(免疫细胞的活性，尤其是细胞毒性 T 淋巴细胞)

和/或 NK 细胞活性的产生，改善对抗原的细胞免疫应答(通过至少细胞毒性 T 淋巴细胞的活性)，改善免疫保护(通过至少恢复细胞毒性 T 淋巴细胞和/或 NK 细胞的活性并增强细胞因子产生)，恢复免疫保护(通过至少恢复或刺激细胞毒性 T 淋巴细胞和/或 NK 细胞的活性并增强细胞因子产生)，产生促炎性和免疫调节介质(Th1 和 Th2 细胞因子)，和/或产生抗肿瘤溶胞抗体和杀肿瘤细胞因子诸如 TNF-α。

[0115] 术语“抗恶病质剂(anticachectic agent)”及其语法变体抗恶病质剂(anticachetic agent)表示一种药剂，其能够在受试者中反转、迟滞或终止恶病质或具有缓解恶病质的一种或多种症状(包括进展性体重减轻(包括由于脂解造成的体重减轻和肌溶解造成的体重减轻)、贫血、水肿和厌食)的活性。抗恶病质剂包括环加氧酶抑制剂(例如吲哚美辛)皮质类固醇和糖皮质激素，诸如氢化泼尼松(prednisolone)，甲基强的松龙(methylprednisolone)和地塞米松，促孕剂，诸如甲地孕酮(megestrol acetate)，醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)，大麻酚类，诸如四氢大麻酚和屈大麻酚，血清素拮抗剂，诸如塞庚啶，促运动剂，诸如甲氧氯普胺和西沙必利，合成类固醇，诸如癸酸诺龙和氟甲睾酮，磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的抑制剂，诸如硫酸肼，甲基黄嘌呤类似物，诸如己酮可可碱和利索茶碱，沙立度胺，细胞因子和抗细胞因子，诸如抗 IL-6 抗体，IL-12，支链氨基酸，脂质代谢促进剂，诸如二十碳五烯酸，前列腺素合成抑制剂，诸如吲哚美辛和布洛芬，激素，诸如褪黑激素，β2 -肾上腺素受体激动剂诸如克仑特罗，甲氧氯普胺，生长激素，IGF-1，和针对恶病质诱导因子 TNF-α、LIF、IL-6 和制瘤素 M 的抗体。

[0116] 术语“抗粘膜炎剂”表示一种药剂，其能够改善肠损伤诸如蚀变(alceration)，或反转、迟滞或终止粘膜炎或具有缓解粘膜炎症状的活性。

[0117] 本说明书使用的术语“包含”表示“至少部分地由...组成”。当解释本说明书中包括该术语的声明，在每份声明中以该术语作引言的特征时，声明时，上述全部都需要存在，但其他特征也可以存在。相关术语诸如“包含(comprise)”和“包含的(comprised)”将以同样方式解释。

[0118] “有效量”是赋予治疗效果所要求的量。Freireich 等(1966)描述了动物和人类剂量的相互关系(基于毫克每平方米体表)。可以根据受试

者的高度和体重大致确定体表面积。参见，例如，Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York, 1970, 537。本领域技术人员还清楚，有效剂量也是变化的，这取决于施用途径，赋形剂使用等等。

[0119] 术语“增强免疫系统”和“刺激免疫系统”(和数十种不同的这类术语)是指乳脂的下述能力：刺激抗原特异性溶胞活性(免疫细胞的活性，尤其是细胞毒性 T 淋巴细胞)和/或 NK 细胞活性的产生，改善对抗原的细胞免疫应答(通过至少细胞毒性T淋巴细胞的活性)，改善免疫保护(通过至少恢复细胞毒性 T 淋巴细胞和/或 NK 细胞的活性并增强细胞因子产生)，恢复免疫保护(通过至少恢复或刺激细胞毒性 T 淋巴细胞和/或 NK 细胞的活性并增强细胞因子产生)或产生促炎性和免疫调节介质(Th1 和 Th2 细胞因子)。

[0120] 术语“功能性乳铁蛋白片段”旨在表示天然存在或非天然存在的乳铁蛋白多肽部分，根据下文的实施例分析时该部分具有活性并包括金属离子功能性片段。有用的乳铁蛋白片段包括截短的乳铁蛋白多肽、乳铁蛋白的金属离子结合水解物、包含 N-lobe 金属离子结合口袋的片段、包含 C-lobe 金属离子结合口袋的片段，以及(通过人工或自然过程)产生并通过下文描述的已知技术鉴定的金属离子结合片段。公开的国际专利申请 WO 2006/054908 和 WO 2007/043900 报道了乳铁蛋白片段的制备和使用，将其通过引用并入本文。

[0121] 术语“功能性乳铁蛋白变体”旨在表示根据下文的实施例分析时具有活性的乳铁蛋白多肽的变体，包括金属离子功能性变体。

[0122] 当涉及乳铁蛋白多肽、功能性变体或功能性片段时，术语“糖基化”旨在表示乳铁蛋白被天然存在或非天然存在的人或牛糖基基团完全或部分糖基化。乳铁蛋白的糖基化和非糖基化(aglycosyl)形式是已知的(参见 Pierce 等人 (1991); Metz-Boutigue 等人 (1984); van Veen 等人 (2004))。

[0123] 术语“造血剂”表示能够调节和优选刺激造血作用和/或淋巴细胞生成的药剂，包括改善血液质量的药剂，无论是通过增加血细胞(诸如红细胞，淋巴细胞或骨髓细胞)的数量，还是通过增加血红蛋白的水平。优选造血剂可用于治疗贫血。示例性的造血剂包括造血、淋巴细胞增殖

和骨髓生长因子及重组等同物，诸如红细胞生成素包括 α 依泊艾汀(epoetin alpha)，促血小板生成素，IL-1-12，IL-20 粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)包括沙莫司亭(LEUKINE)，单核细胞/巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF 或 CSF-1)，巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)，粒细胞集落刺激因子(G-CSF)包括非格司亭(NEUPOGEN)，干细胞因子(SCF)，FTL-3 配体(FL)，铁和铁盐诸如硫酸亚铁，富马酸铁，葡萄糖酸铁等等，乙二胺四乙酸铁，右旋糖酐铁，葡糖酸钠铁复合物(FERRLECIT)，吡哆醇，核黄素，包括 B12 和叶酸的维生素。还可参见 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman & Gilman 的疗法药理基础), 10th Edition, Harman JG and Limbird LE eds., McGraw-Hill, New York, Chapter 54. Hematopoietic Agents: Growth Factors, Minerals, and Vitamins, pp1487-1517。

[0124] 术语“增加受试者的反应性”旨在表示受试者在肿瘤生长率、肿瘤大小或疾病的临床症状方面与未接受本发明方法的受试者相比显示更大的降低。在一个实施方案中，接受治疗的受试者还受益于下列情况中的一种或多种：维生素状况的恢复，化疗时间的减少，化疗剂量的降低，免疫耐力的增加，营养健康的加强，恶病质的减轻，粘膜炎的减轻，贫血的减轻，血液抑制的降低，或造血的增加。

[0125] 术语“增加肿瘤的敏感性”旨在表示肿瘤在肿瘤生长率、肿瘤大小方面显示更大的降低，或被清除，而未接受本发明方法的肿瘤不会显示这些效果。

[0126] 术语“免疫治疗剂”旨在表示刺激抗肿瘤免疫活性(在本文中还被称为抗肿瘤免疫和抗肿瘤免疫应答)的药剂。刺激抗肿瘤免疫活性的药剂优选是那些直接或间接刺激 T 细胞和/或 NK 细胞杀伤肿瘤细胞的药剂。用于评价挑选的药剂是否刺激抗肿瘤免疫活性的示例性体外分析法是下文所述的 CTL 分析法。

[0127] 术语“抑制肿瘤形成”旨在表示肿瘤不形成，或肿瘤形成但不建立或生长，或肿瘤形成但仍然很小、维持良性并且不变成癌性或转移的，或肿瘤生长得更慢。可以通过 CT 扫描和可用的肿瘤标记物监测肿瘤形成。

[0128] 术语“抑制肿瘤生长”旨在表示在按照本发明治疗的受试者中肿瘤不形成,或按照本发明治疗的受试者中存在的一种或多种肿瘤大小不增加或不变为癌性或转移的,或按照本发明治疗的受试者中存在的一种或多种肿瘤大小降低(优选按体积至少降低约 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%)或按照本发明治疗的受试者中存在的一种或多种肿瘤被清除。可以通过 CT 扫描和可用的肿瘤标记物监测肿瘤大小。

[0129] 本文使用的术语“铁-乳铁蛋白”和“铁饱和的乳铁蛋白”旨在表示提供一组铁结合口袋的一组乳铁蛋白多肽，其中该组中至少约 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或 100%的金属离子结合口袋具有结合的铁离子。

[0130] 术语“乳铁蛋白多肽”是指非糖基化或糖基化的野生型乳铁蛋白氨基酸序列或来自其他物种的同源乳铁蛋白序列，诸如下文描述的那些。乳铁蛋白多肽具有两个金属离子结合口袋，因此可以按照每乳铁蛋白分子 2 个金属离子的化学计量比结合金属离子。一个金属离子结合口袋位于乳铁蛋白的 N 端 lobe (N-lobe)，另一口袋位于 C 端 lobe (C-lobe) (Moore 等人, 1997)。牛和人乳运铁蛋白(乳铁蛋白前体)、乳铁蛋白及其肽的验证序列可以参见 Swiss-Prot (http://au.expasy.org/cgi-bin/sprot-search-ful)。标示的乳铁蛋白多肽包括牛乳运铁蛋白前体登录号 P24627、牛乳铁蛋白、人乳运铁蛋白前体登录号 P02788 和人乳铁蛋白。公开的国际专利申请 WO 2006/054908 和 WO 2007/043900 报道了乳铁蛋白多肽及其氨基酸序列的制备和使用，每篇申请均通过引用并入本文。乳铁蛋白多肽可以结合“天然”水平的金属离子，通常是铁离子。例如牛乳铁蛋白是天然约 10%-20% (优选 15%)铁饱和的。本文可以使用至少 1%金属离子饱和的脱铁乳铁蛋白和乳铁蛋白。

[0131] 术语“大肿瘤”旨在表示耐至少一种免疫治疗剂、抗血管生成剂或化疗剂治疗的肿瘤，优选耐至少一种免疫治疗剂或化疗剂治疗。在一个实施方案中，大肿瘤是直径至少为约 0.3、0.4、0.5、0.6、0.7 或 0.8 厘米的肿瘤。在一个实施方案中，大肿瘤是直径为约 0.3 cm-约 0.8 cm、约 0.4 cm-约 0.8 cm、约 0.5 cm-约 0.8 cm、约 0.6 cm-约 0.8 cm 或约 0.7cm-

约 0.8 cm 的肿瘤。在一个实施方案中，大肿瘤是耐免疫治疗或抗血管生成疗法或化疗的肿瘤。

[0132] 术语“金属离子结合”旨在表示金属离子在乳铁蛋白多肽的铁结合口袋或乳铁蛋白多肽片段(仍能形成铁结合口袋)的结合口袋中的结合。

[0133] 术语“金属离子乳铁蛋白”和“金属离子饱和的乳铁蛋白”旨在表示一组乳铁蛋白多肽，它们提供一组金属离子结合口袋，其中该组中存在的至少约 25%的金属离子结合口袋具有结合的金属离子。应当理解，所述组可以包含不同物种的多肽；例如，一些分子不结合离子，其他分子每个结合 1 或 2 个离子。在使用不同金属离子的情况下，例如，一些分子可以结合金属离子，所述金属离子例如选自：铝、铋、铜、铬、钴、金、铁、锰、镓、铂、钌、锌离子，或其他将特异性定位于乳铁蛋白金属离子结合口袋的离子，其他分子可以结合不同的离子。一些情况下，所述组可以包含参与非特异性离子结合的多肽，其中一个或多个离子(优选金属离子)是非特异性结合的，即，不在金属离子结合口袋中与多肽结合。可以非特异性结合乳铁蛋白多肽的离子的非限制性实例是钙和硒。

[0134] 同样，术语“金属离子乳铁蛋白片段”和“金属离子饱和的乳铁蛋白片段”旨在表示一组乳铁蛋白多肽片段，它们提供一组金属离子结合口袋，其中该组中存在的至少约 25%的金属离子结合口袋具有结合的金属离子。

[0135] 本发明可以使用乳铁蛋白多肽和乳铁蛋白片段的混合物。在这类实施方案中，金属离子结合口袋组由每个乳铁蛋白多肽的两个口袋和每个乳铁蛋白片段的 1 或 2 个口袋组成，这取决于片段的性质。

[0136] 可以通过分光光度分析法(Brock & Arzabe, 1976; Bates 等人, 1967; Bates 等人, 1973)确定饱和度。应当理解，在乳铁蛋白多肽之间可以存在金属离子交换。在一个实施方案中，可以按照 Law 等人(1977)的方法制备铁饱和的乳铁蛋白。在另一实施方案中，可以按照 Kawakami 等人(1993)的方法制备铁饱和的乳铁蛋白。金属离子饱和的乳铁蛋白可以通过将金属离子结合乳铁蛋白的金属离子结合位点来制备，包括乳铁蛋白分

子或乳铁蛋白片段上的金属离子结合口袋，诸如Fe结合口袋和其他非特异性结合位点。

[0137] 在一个实施方案中，乳铁蛋白分子组中存在的至少约 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或100%的金属离子结合口袋具有结合的金属离子，有效范围可以在上述任意值之间选择(例如，约 25%到约 100%，约 30%到约 100%，约35%到约100%，约40%到约100%，约45%到约100%，约50%到约100%，约55%到约100%，约60%到约100%，约65%到约100%，约70%到约100%，约75%到约100%，约80%到约100%，约85%到约100%，约90%到约100%，约95%到约100%和约99%到约100%)。在一个实施方案中，金属离子乳铁蛋白是超饱和的乳铁蛋白。

[0138] 术语“金属离子乳铁蛋白功能性片段”旨在表示天然存在或非天然存在的乳铁蛋白多肽部分，该部分具有1或2个金属离子结合口袋，并且根据下文的实施例分析时它们具有活性。有用的乳铁蛋白片段包括截短的乳铁蛋白多肽、乳铁蛋白的金属离子结合水解物、包含N-lobe金属离子结合口袋的片段、包含C-lobe金属离子结合口袋的片段，以及(通过人工或自然过程)产生并通过下文描述的已知技术鉴定的金属离子结合片段。

[0139] 术语“乳脂”包括哺乳动物脂质和脂质组分、脂质水解物和脂质组分水解物。优选乳脂是乳品脂肪，尤其是牛奶脂肪。优选乳脂具有棕榈酸、油酸、硬脂酸或肉豆蔻酸中的一种或多种，作为存在的最丰富的脂肪酸，优选棕榈酸、油酸、硬脂酸和肉豆蔻酸是存在的最丰富的脂肪酸。在特别优选的实施方案中，乳脂具有a)与正常牛乳脂(约23% (w/w)到约 32% (w/w)，通常约 28% (w/w)－参见表 1.2，PF Fox and PLH McSweeney eds, Advanced Dairy Chemistry Volume 2 - Lipids, 3rd Ed, Springer NY, NY (2006) ISBN-10:0-387-26364-0)基本上相同重量百分比的棕榈酸; b)与正常牛乳脂(约 15% (w/w)到约 22% (w/w)，通常约 17% (w/w)－参见 Fox and McSweeny 同前)基本上相同重量百分比的油酸; c)与正常牛乳脂(约 10% (w/w)到约 15% (w/w)，通常约 12% (w/w)－参见 Fox and

McSweeny 同前)基本上相同重量百分比的硬脂酸; d)与正常牛乳脂(约 9% (w/w)到约 12% (w/w), 通常约 11% (w/w) - 参见 Fox and McSweeny 同前)基本上相同重量百分比的肉豆蔻酸; e)与正常牛乳脂(约 3%(w/w)到约 5% (w/w), 通常约 4% (w/w) - 参见 Fox and McSweeny 同前)基本上相同重量百分比的丁酸; f)上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意两种; g)上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意三种; h)上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意四种; i)上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的每一种。脱水乳脂(AMF)是优选的, 尤其是具有与正常牛乳脂基本上相同重量百分比的棕榈酸、油酸和硬脂酸组成的 AMF, 更优选的是具有与正常牛乳脂基本上相同的脂肪酸组成(参见 Fox and McSweeny,同前)。

[0140] 术语“乳脂类似物”包括植物、动物或海产油类的任意组合, 它们被混合以提供棕榈酸、油酸、硬脂酸或肉豆蔻酸中的一种或多种, 作为存在的最丰富的脂肪酸, 优选棕榈酸、油酸、硬脂酸和肉豆蔻酸是存在的最丰富的脂肪酸, 以便乳脂类似物具有 a)与正常牛乳脂(约 23% (w/w)到约 32% (w/w),通常约 28% (w/w) - 参见 Fox and McSweeney 同前)基本上相同重量百分比的棕榈酸; b)与正常牛乳脂(约 15% (w/w)到约 22% (w/w), 通常约 17% (w/w) - 参见 Fox and McSweeny 同前)基本上相同重量百分比的油酸; c)与正常牛乳脂(约 10%(w/w)到约 15% (w/w), 通常约 12%(w/w) - 参见 Fox and McSweeny 同前)基本上相同重量百分比的硬脂酸; d)与正常牛乳脂(约 9% (w/w)到约 12% (w/w), 通常约 11% (w/w) - 参见 Fox and McSweeny 同前)基本上相同重量百分比的肉豆蔻酸; e)与正常牛乳脂(约 3% (w/w)到约 5% (w/w), 通常约 4% (w/w) - 参见 Fox and McSweeny 同前)基本上相同重量百分比的丁酸; f)上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意两种; g)上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意三种; h)上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的任意四种; i)上述 a)、b)、c)、d)或 e)中的每一种。合适的油类可以包括食用或烹调油, 包括来自以下的油类: 棕榈、橄榄、大豆、油菜、玉米、葵花籽、红花、花生、葡萄籽、芝麻、坚果、杏仁、腰果、榛实、澳洲坚果、美洲山核桃、阿月浑子和胡桃, 以及其他食用油包括 acai、苋菜红、杏、argan、朝鲜蓟、鳄梨、巴西棕榈、ben、黑醋栗籽、琉璃苣籽、婆罗洲脂坚果、葫芦、水牛葫芦、角豆荚(长角豆)、巴

西棕、胡荽子、月见草、亚麻荠、大麻、木棉籽、扁柄草、meadowfoam籽、芥、秋葵籽(木槿籽)、紫苏籽、pequi、松子、罂粟籽、李仁、南瓜子、奎藜籽、黑芝麻、米糠、茶(山茶)、蓟、西瓜子和麦胚芽油，包括贝类、鱼、鲥鱼、贝加尔湖鱼、鲱鱼、cacha、鲤鱼、鳗鱼、太平洋细齿鲑、青鱼、hoki、印度鲥、宽竹荚鱼、katla、雄鲑、鲭、罗非鱼、腭骨鱼、沙丁鱼、裸盖鱼、鲑鱼、沙丁鱼、鲨鱼、西鲱、鳟鱼、金枪鱼、银鱼和箭鱼油的海产油类，及其任意两种或更多种的组合。

[0141] 术语“口服施用”包括口服、口腔、肠内和胃内施用。

[0142] 术语“肠胃外施用”包括但不限于局部(包括施用到任意皮肤、表皮或粘膜表面)、皮下、静脉、腹腔内、肌内和肿瘤内(包括任意向肿瘤的直接施用)施用。

[0143] 术语“药学上可接受的载体”旨在表示包括但不限于赋形剂、稀释剂或辅助剂的载体，它们可以作为本发明组合物的组分给受试者施用。优选载体不降低组合物的活性，并且当施用足以送递有效量的乳脂、乳脂衍生物或其组分(包括，例如顺式 9,反式 11 CLA 和 TVA)的剂量或当施用乳铁蛋白多肽或其功能性变体或功能性片段时，所述载体不具有毒性。所述制剂可以口服、鼻或肠胃外施用。

[0144] 术语“受试者”旨在表示动物，优选哺乳动物，更优选哺乳动物伴侣动物或人。优选伴侣动物包括猫、犬和马。

[0145] 术语“超饱和的乳铁蛋白”是指一组提供金属离子结合口袋组的乳铁蛋白多肽或功能性片段，其中提供足够的金属离子来填充 100%的结合口袋，其他金属离子存在并通过乳铁蛋白多肽或乳铁蛋白片段上的非特异性结合位点结合。换言之，提供化学计量过量的金属离子。尽管在结合口袋之间、非特异性结合位点之间以及结合口袋与非特异性结合位点之间可能存在金属离子交换，但优选在包含超饱和乳铁蛋白的本发明组合物中不存在游离的金属离子。优选超饱和乳铁蛋白不形成不溶性的聚集体。在一个实施方案中，超饱和的乳铁蛋白是至少约 105%、110%、115%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%、155%、160%、165%、170%、175%、180%、185%、190%、195%或 200%金属离子饱和的，优选铁饱和的。有用的饱和范围包括约 25%到约 200%、约 30%到

约 200%、约 35%到约 200%、约 40%到约 200%、约 45%到约 200%、约 50%到约 200%、约 55%到约 200%、约 60%到约 200%、约%65 到约 200%、约 70%到约 200%、约 75%到约 200%、约 80%到约 200%、约 85%到约 200%、约 90%到约 200%、约 95%到约 200%和约 100%到约 200%金属离子饱和的。

[0146] 术语“治疗”及其衍生应当在它们最广义的可能范围中解释。该术语不应被认为表示受试者被治疗直至完全康复。因此，“治疗”广义地包括将受试者的疾病进展或症状维持在基本稳定的水平，增加受试者的康复率，改善和/或预防症状发作或具体疾病的严重性，或延长患者的生活品质。术语“治疗”还广义地包括维持敏感个体的健康并增强抵抗力用于疾病预防。

[0147] 术语“变体”是指天然存在(例如等位基因变体)或非天然存在(例如人工产生的突变体)乳铁蛋白多肽或乳铁蛋白片段，通过一个或多个氨基酸的添加、缺失或取代，它们不同于指定物种(诸如下文列出的那些)的乳铁蛋白多肽的主要野生型氨基酸序列或其片段。

[0148] 通常，当根据下文的实施例分析时，多肽序列变体具有共同的定性生物活性。此外，这些多肽序列变体可以具有至少约 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%的序列同一性。还包括在术语“变体”的含义中的是乳铁蛋白多肽的同系物。同系物通常是来自不同物种的多肽，但与本文公开的对应多肽具有基本上相同的生物功能或活性。

[0149] 优选的变体多肽优选地与本文描述的乳铁蛋白序列(包括那些描述于公开的国际专利申请 WO 2006/054908 和 WO 2007/043900 中的序列，在此通过引用将其并入)具有至少约 70%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的同一性，优选具有至少约 90%、95%或 99%的同一性。变体片段优选地与本文描述的片段(包括那些描述于公开的国际专利申请 WO 2006/054908 和 WO 2007/043900 中的序列，在此通过引用将其并入)具有至少约 70%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的同一性，优选具有至少约 90%、95%或 99%的同一性。利用可以从 NCBI (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/blast/)公开获得的 BLAST 程序组(版本 2.2.12；2005

年 8 月 28 日)，同一性可以通过将候选氨基酸序列与本文描述的序列(诸如乳铁蛋白多肽或其片段)进行比较确定。

[0150] 乳铁蛋白多肽序列中一个或数个氨基酸的保守取代(不显著改变其生物活性)也是有用的。技术人员清楚制备表型沉默的氨基酸取代的方法(参见例如 Bowie 等人, (1990))。

[0151] 术语“维生素 D”是指一种或多种维生素 D 化合物，选自维生素 D1 [光甾醇]、维生素 D2 [钙化醇或麦角钙化醇]、维生素 D3 胆钙化醇]、维生素 D4 [22-双氢麦角钙化醇]和维生素 D5 [sitocalciferol(司骨化醇)]，及其任意两种或更多种的任意混合物。术语“维生素 D 类似物”是指将结合并活化维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)的任意化合物。VDR 是一种配体活化的细胞内受体，它起转录因子的作用并结合基因启动子/增强子区的维生素 D 应答元件(VDREs)，所述基因包括但不限于通过以下方式对肿瘤细胞发挥抗增殖作用的基因:造成停滞在细胞周期的 G0/G1 期，下调生长促进因子诸如 IGF-1，上调生长负调节因子诸如转化生长因子 β (grow factor beta)，引起肿瘤凋亡，抑制肿瘤血管发生和抑制转移。用于评价 VDR 结合的分析法是已知的; 例如; 测量维生素 D 所调节的基因表达的免疫分析法。因此，根据本发明无需过度实验就可非常容易的评价候选维生素 D 类似物。

2. 乳品脂质和脂质组分

[0152] 乳品脂质全面描述于 Fox and McSweeney (2006)，在此通过引用并入。乳品脂质的组分描述于 Dairy Processing Handbook, 1995 以及 Illingworth, 2002，和 Rombaut 等人, 2006，均在此通过引用并入。

[0153] 根据本发明有用的乳品脂质组分的实例，包括乳酪、奶油、脱水乳脂(AMF)(通常通过乳酪或奶油的倒相产生)、酪乳、奶油乳清、硬乳脂组分、软乳脂组分、鞘磷脂组分、乳脂球膜组分、磷脂组分和复合脂质组分，和其组合，以及其水解物。

[0154] 可以通过差异结晶进行乳脂的多级分级(multistage fractionation)。将乳脂组分加热到设定的温度，分离结晶的或固体(“硬脂”)和液体(“油精”)组分。多级分级是指在先前分级步骤的产物的后续步骤中的再分级。

[0155] 其他分级法包括倒相、酯交换、甘油解、溶剂分级、超临界分级、邻近超临界的分级、蒸馏、离心分级、悬浮结晶、干燥结晶、利用调节剂(例如肥皂或乳化剂)分级，以及这些方法的组合。

[0156] 本发明组合物中存在的脂质可以被完全或部分修饰，无论是天然、化学、酶促，或通过本领域已知的任意其他方法，包括，例如，糖基化、唾液酸化、酯化、磷酸化或水解。

[0157] 脂质水解物可以利用已知的技术制备，包括但不限于酸水解、碱水解、利用脂酶的酶催化水解和微生物发酵，例如描述于 Fox 和 McSweeney ((2006), Chapter 15 by HC Deeth and CH Fitz-Gerald)的酶催化水解。一种碱水解的方法包括添加 1% KOH (溶于乙醇)，并加热 10 分钟。可以用醋酸或盐酸中和的水解材料。

[0158] 乳脂球膜材料可以根据 Kanno & Dong-Hyun, 1990 的酸化方法分离，并且可以通过添加甲醇进一步分级为复合脂质和脂蛋白组分，如 Kanno 等, 1975 所述。根据 Purthi 等, 1970 的步骤，可以通过利用丙酮提取脂质混合物来分离磷脂组分。通过利用戊烷选择性提取单脂可以进一步富集复脂中的脂质残留物。

[0159] 在一个实施方案中，乳脂包含一种或多种脂肪酸，所述脂肪酸选自丁酸(C4:0)、己酸(C6:0)、辛酸(C8:0)、癸酸(C10:0)、月桂酸(C12:0)、肉豆蔻酸(C14:0)、棕榈酸(C16:0)、棕榈油酸(C16:1)、硬脂酸(C18:0)、油酸(C18:1 顺式-9; 顺式-9-十八碳烯酸)、反油酸(C18:1 反式-9; 反式-9-十八碳烯酸)、异油酸(C18:1 反式 s-11; 反式-11-十八碳烯酸)、顺式异油酸(C18:1 顺式-11; 顺式-11-十八碳烯酸)、花生酸(C20:0)和山萮酸(C22:0)，及其盐、酯和酰胺，以及其组合，上述脂肪酸任选地被一种或多种选自以下的基团取代：羟基、甲基、乙基和丙基基团。任选地，取代基可以位于碳链上的任意位置。优选乳脂包含脂肪酸丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸和反油酸，及其盐、酯和酰胺，以及其组合。这些脂肪酸是牛乳脂的主要成分。

[0160] 在一个实施方案中，组合物包含按重量计至少约 0.1%、0.2%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、99.5%、

99.8%或 99.9%的新鲜、调制或粉状全脂乳或乳衍生物，优选乳脂，或组合物基本上由上述物质组成，或组合物由上述物质组成，并且有效范围可以在这些前述值的任意之间选择(例如，从约 0.1%到约 50%，从约 0.2%到约 50%，从约 0.5%到约 50%，从约 1%到约 50%，从约 5%到约 50%，从约 10%到约 50%，从约 15%到约 50%，从约 20%到约 50%，从约 25%到约 50%，从约 30%到约 50%，从约 35%到约 50%，从约 40%到约 50%，从约 45%到约 50%，从约 0.1%到约 60%，从约 0.2%到约 60%，从约 0.5%到约 60%，从约 1%到约 60%，从约 5%到约 60%，从约 10%到约 60%，从约 15%到约 60%，从约 20%到约 60%，从约 25%到约 60%，从约 30%到约 60%，从约 35%到约 60%，从约 40%到约 60%，从约 45%到约 60%，从约 0.1%到约 70%，从约 0.2%到约 70%，从约 0.5%到约 70%，从约 1%到约 70%，从约 5%到约 70%，从约 10%到约 70%，从约 15%到约 70%，从约 20%到约 70%，从约 25%到约 70%，从约 30%到约 70%，从约 35%到约 70%，从约 40%到约 70%，从约 45%到约 70%，从约 0.1%到约 80%，从约 0.2%到约 80%，从约 0.5%到约 80%，从约 1%到约 80%，从约 5%到约 80%，从约 10%到约 80%，从约 15%到约 80%，从约 20%到约 80%，从约 25%到约 80%，从约 30%到约 80%，从约 35%到约 80%，从约 40%到约 80%，从约 45%到约 80%，从约 0.1%到约 90%，从约 0.2%到约 90%，从约 0.5%到约 90%，从约 1%到约 90%，从约 5%到约 90%，从约 10%到约 90%，从约 15%到约 90%，从约 20%到约 90%，从约 25%到约 90%，从约 30%到约 90%，从约 35%到约 90%，从约 40%到约 90%，从约 45%到约 90%，从 0.1%约到约 99%，从约 0.2%到约 99%，从约 0.5%到约 99%，从约 1%到约 99%，从约 5%到约 99%，从约 10%到约 99%，从约 15%到约 99%，从约 20%到约 99%，从约 25%到约 99%，从约 30%到约 99%，从约 35%到约 99%，从约 40%到约 99%，和从约 45%到约 99%)。

[0161] 在一个实施方案中，组合物包含至少约 0.001、0.01、0.05、0.1、0.15、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 或 19 克的新鲜、调制或粉状全脂乳或乳衍生物，优选具有式(I)或(II)的乳脂，有效范围可以在这些前述值的任意之间选择(例如，从约 0.01 克到约 1 克，约 0.01 克到约 10 克，约 0.01 克到约 19

克，从约 0.1 克到约 1 克，约 0.1 克到约 10 克，约 0.1 克到约 19 克，从约 1 克到约 5 克，约 1 克到约 10 克，约 1 克到约 19 克，约 5 克到约 10 克，和约 5 克到约 19 克)。

[0162] 在一个实施方案中，组合物包含按重量计约 0.1%、0.2%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、99.5%、99.8%或 99.9%的乳铁蛋白多肽，功能性乳铁蛋白变体，功能性乳铁蛋白片段，金属离子乳铁蛋白，金属离子乳铁蛋白功能性变体，或金属离子乳铁蛋白功能性片段，或其任意两种或更多种的混合物，并且有效范围可以在这些前述值的任意之间选择(例如，从约 0.1%到约 50%，从约 0.2%到约 50%，从约 0.5%到约 50%，从约 1%到约 50%，从约 5%到约 50%，从约 10%到约 50%，从约 15%到约 50%，从约 20%到约 50%，从约 25%到约 50%，从约 30%到约 50%，从约 35%到约 50%，从约 40%到约 50%，从约 45%到约 50%，从约 0.1%到约 60%，从约 0.2%到约 60%，从约 0.5%到约 60%，从约 1%到约 60%，从约 5%到约 60%，从约 10%到约 60%，从约 15%到约 60%，从约 20%到约 60%，从约 25%到约 60%，从约 30%到约 60%，从约 35%到约 60%，从约 40%到约 60%，从约 45%到约 60%，从约 0.1%到约 70%，从约 0.2%到约 70%，从约 0.5%到约 70%，从约 1%到约 70%，从约 5%到约 70%，从约 10%到约 70%，从约 15%到约 70%，从约 20%到约 70%，从约 25%到约 70%，从约 30%到约 70%，从约 35%到约 70%，从约 40%到约 70%，从约 45%到约 70%，从约 0.1%到约 80%，从约 0.2%到约 80%，从约 0.5%到约 80%，从约 1%到约 80%，从约 5%到约 80%，从约 10%到约 80%，从约 15%到约 80%，从约 20%到约 80%，从约 25%到约 80%，从约 30%到约 80%，从约 35%到约 80%，从约 40%到约 80%，从约 45%到约 80%，从约 0.1%到约 90%，从约 0.2%到约 90%，从约 0.5%到约 90%，从约 1%到约 90%，从约 5%到约 90%，从约 10%到约 90%，从约 15%到约 90%，从约 20%到约 90%，从约 25%到约 90%，从约 30%到约 90%，从约 35%到约 90%，从约 40%到约 90%，从约 45%到约 90%，从约 0.1%到约 99%，从约 0.2%到约 99%，从约 0.5%到约 99%，从约 1%到约 99%，从约 5%到约 99%，从约 10%到约 99%，从约 15%到

约 99%，从约 20%到约 99%，从约 25%到约 99%，从约 30%到约 99%，从约 35%到约 99%，从约 40%到约 99%，和从约 45%到约 99%)。

3. 根据本发明有用的组合物

[0163] 可以将本文有用的组合物配制为食品、饮料、食品添加剂、饮料添加剂、食物增补剂、营养产品、医药食品、保健食品、药剂或药物。本领域技术人员根据技能和本说明书的教导可以制备合适的制剂。

[0164] 在一个实施方案中，本发明涉及乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种抗肿瘤剂优选乳铁蛋白，在制备食品、饮料、食品添加剂、饮料添加剂、食物增补剂、营养产品、医药食品、保健食品、药剂或药物中的用途。优选组合物是配制用于口服或局部施用。优选组合物是配制用于口服或肠胃外施用。优选组合物用于在需要其的受试者中抑制肿瘤生长，抑制肿瘤转移，诱导凋亡，诱导肿瘤细胞的凋亡，治疗或预防癌症，增加受试者对治疗的反应性或肿瘤对治疗的敏感性，维持或改善受试者白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数中的一种或多种，增加受试者肠内或肿瘤内 Th1 和 Th2 细胞因子的产生，治疗或预防贫血、恶病质、粘膜炎，或其他用途，如上所述。优选乳脂或乳脂类似物和至少一种其他治疗剂，诸如一种或多种抗肿瘤剂，诸如乳铁蛋白，是如本文描述的。优选抗肿瘤因子是本文描述的一种。

[0165] 在一个实施方案中，组合物采用片剂、小胶囊、丸剂、硬或软胶囊或锭剂的形式。

[0166] 在一个实施方案中，组合物采用扁胶囊、可分配的粉剂、颗粒、悬液、酏剂、液体、饮料的形式，或可以添加到食品或饮料(包括例如水或果汁)中的任意其他形式。在一个实施方案中，组合物是肠内产品、固体肠内产品或液体肠内产品。

[0167] 在一个实施方案中，组合物还包含一种或多种组分(诸如抗氧化剂)，其在保存期或施用后预防或减少组合物的降解。

[0168] 在一个实施方案中，本文有用的组合物包括能够载有脂肪、脂肪酸或脂质的任意可食用消费品。当组合物包含作为至少一种其他治疗剂的蛋白因子诸如乳铁蛋白时，所述可食用的消费品是能够载有蛋白的可食用消费品。合适的可食用消费品的实例包括烘焙的产品、粉剂、液

体、糖果产品、再造的水果产品、零食条(snack bars)、食物条(food bars)、牛奶什锦早餐条(muesli bars)、涂抹食品(spreads)、调味汁、蘸液(dip)，包括冰淇淋、酸乳酪和乳酪在内的乳制品，包括乳品和基于非乳品的饮料(诸如牛奶饮料包括奶昔和酸奶酪饮料)在内的饮料，乳粉，包括乳品和基于非乳品的运动补充剂在内的运动补充剂，食品添加剂诸如蛋白 sprinkles (protein sprinkles)和食物增补产品，包括每日补充片剂。在该实施方案中，本文有用的组合物还可以是粉状或液态的婴儿配制品。本文有用的合适保健食品组合物可以类似的形式提供。

[0169] 本文有用的组合物还可以包括其他因子，诸如钙、锌、镁、硒、维生素 C、维生素 D、维生素 E、维生素 K2、复合碳水化合物、食用油或烹调油，包括来自以下的油：棕榈、橄榄、大豆、油菜、玉米、葵花籽、红花、花生、葡萄籽、芝麻、坚果、杏仁、腰果、榛实、澳洲坚果、美洲山核桃、阿月浑子和胡桃，及其他食用油包括 acai、苋菜红、杏、argan、朝鲜蓟、鳄梨、巴西棕榈、ben、黑醋栗籽，琉璃苣籽、婆罗洲脂坚果、葫芦、水牛葫芦、角豆荚(角豆树)、巴西棕、胡荽子、月见草、亚麻荠、大麻、木棉籽、扁柄草、meadowfoam 籽、芥末、秋葵籽(木槿籽)、紫苏属籽、pequi、松子，罂粟籽、李仁、南瓜子、奎藜籽、黑芝麻、米糠、茶(山茶)、蓟、西瓜子，或麦胚芽油，或其组合。

[0170] 可以将本文有用的组合物配制成便于通过任意选择的途径给受试者施用，包括但不限于口服或肠胃外(包括局部、皮下、肌内和静脉)施用。

[0171] 通常，对于口服施用的膳食(例如食品、食品添加剂或食品增补剂)来说，本文有用的保健食品或药物组合物可以由技术人员根据已知的配制技术进行配制。

[0172] 因此，本发明有用的药物组合物可以与根据预期的施用途径和标准药物惯例选择的合适药学上可接受的载体(包括赋形剂、稀释剂、辅助剂及其组合)一起配制。参见例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th edition, Osol, A. Ed., Mack Publishing Co., 1980。

[0173] 尽管优选的施用途径是口服，但应当理解任意施用方式均适于本发明的任意组合物，包括通过多种途径施用，包括不同药剂的不同途

径。因此，还涉及本发明任意组合物的吸入(鼻或口腔吸入)以及阴道和直肠施用。还涉及本发明任意组合物的髓内、硬膜外、关节内和胸膜内施用。还涉及通过第一种施用途径施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他因子，并伴随通过第二种施用途径单独、同时或顺序施用其他药剂；例如，乳脂的口服施用伴随至少一种其他治疗剂的局部施用。

[0174] 本文有用的剂型可以作为粉剂、液体、片剂或胶囊口服施用。合适的剂型可以根据需要含有其他试剂，包括乳化剂、抗氧化剂、调味剂或着色剂，或具有肠溶衣(enteric coating)。合适的肠溶衣是已知的。包裹活性成分的肠溶衣防止活性成分在胃里释放，但允许所述剂型在离开胃后释放。本文有用的剂型能够适合于活性组分的立即、延缓、缓慢、持续、脉冲或受控释放。合适的制剂可以根据需要含有其他试剂，包括乳化剂、抗氧化剂、调味剂或着色剂。

[0175] 胶囊可以含有任意标准的药学上可接受的材料，如明胶或纤维素。可以按照常规步骤通过压缩活性成分与固相载体和润滑剂的混合物来配制片剂。固相载体的实例包括淀粉和糖皂粘土。活性成分还可以采用有硬壳的片剂或胶囊的形式(含有粘合剂，例如，乳糖或甘露醇，常用填料和压片剂)施用。药物组合物还可以通过肠胃外途径施用。肠胃外剂型的实例包括活性剂的水溶液、等渗盐水或5%葡萄糖，或其他公知的药学上可接受的赋形剂。本领域技术人员公知的环糊精或其他增溶剂可用作送递治疗剂的药物赋形剂。

[0176] 可以将注射剂型配制为液体溶液或悬液。还可以制备为注射前适于在液体中溶解或者悬浮的固体形式。该剂型还可以被乳化。可以将乳脂或乳脂类似物和至少一种其他因子(如果存在)与载体(诸如，例如，水、盐水、葡萄糖、甘油、乙醇等及其组合)混合。

[0177] 将乳脂任选地与至少一种其他因子混合，可以制备缓释制剂(Sustained-release preparations)。缓释制剂的合适实例包括含有乳脂和至少至少一种其他治疗剂(如果存在)的固态疏水性聚合物的半渗透基质，所述其他治疗剂诸如乳铁蛋白或其功能性变体或功能性片段。所述基质可以采用成形物品的形式，例如，膜剂或微胶囊。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如，聚(2-羟乙基-异丁烯酸)，或聚(乙烯醇))、聚交酯(参见 US

3,773,919)、L-谷氨酸和乙基-L-谷氨酸的共聚物、不可降解的亚乙基-醋酸乙烯酯，和可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物诸如 LUPRON DEPOTTM™(由乳酸-羟基乙酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的注射用微球)。

[0178] 可以利用用于这类应用的已知载体，将包含乳脂或乳脂类似物和至少一种其他治疗剂(如果存在)的局部制剂制备为洗剂、乳膏剂、软膏剂、糊剂或油膏剂。

[0179] 本发明还涉及一种肠胃外单位剂型，其包含乳脂，任选地和至少一种其他治疗剂，和至少一种抗肿瘤剂。优选至少一种抗肿瘤剂选自紫杉醇、阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、环磷酰胺、氨甲蝶呤、编码 T 细胞共刺激剂 B7-1 的表达质粒和树突状细胞疗法。可选地，所述药剂选自本文描述的那些中的任一种。优选乳脂或乳脂类似物是如上所述的。

[0180] 可以在体外和体内评价本发明有用的组合物的功效。参见，例如，下文的实施例。简单来说，在一个实施方案中，可以检测组合物的例如在体外抑制肿瘤形成或肿瘤生长的能力。对于体内研究来说，可以给动物(例如，小鼠)喂食或注射组合物，然后评价其对肿瘤大小或形态的作用。根据所得结果，可以确定合适的剂量范围和施用途径。

[0181] 本文有用的组合物可以单独使用或与一种或多种其他治疗剂联用。治疗剂可以是食品、饮料、食品添加剂、饮料添加剂、食品组分、饮料组分、食物增补剂、营养产品、医药食品、保健食品、药剂或药物。所述治疗剂优选能够有效减轻疾病症状中的一种或多种，所述疾病与癌症有关，或与引起贫血(包括大红细胞和小红细胞性贫血)、血液抑制、粘膜炎或恶病质的疾病有关。优选治疗剂包括抗肿瘤食品因子、免疫治疗剂、造血剂、抗恶病质剂和抗粘膜炎剂，乳铁蛋白是特别优选的治疗剂。

[0182] 在一个实施方案中，将乳脂或乳脂类似物任选地和至少一种其他治疗剂配制为，与本文描述的至少一种抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法单独、同时或顺序施用。

[0183] 在一个实施方案中，将乳脂或乳脂类似物任选地和至少一种其他治疗剂配制为，与本文描述的至少一种抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法同时施用。

[0184] 在一个实施方案中，将乳脂或乳脂类似物任选地和至少一种其他治疗剂配制为，与本文所述的至少一种抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法顺序施用。

[0185] 在一个实施方案中，对于抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法来说乳脂或乳脂类似物被作为佐剂来包括在内或送递，因为乳脂或乳脂类似物加强或增强抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法的功效。至少一种其他治疗剂可以单独送递。

[0186] 当与另一治疗剂联用时，本文有用的组合物可以与其他治疗剂同时或顺序施用。同时施用包括单剂型(包含所有组分)的施用或单独剂型基本上同时施用。顺序施用包括根据不同方案的施用，优选地使得提供本文有用的组合物和其他治疗剂的时间存在重叠。

[0187] 可以与本发明组合物同时施用的合适药剂包括化疗剂、免疫治疗剂、抗恶病质剂、抗粘膜炎剂、造血剂，和本领域已知的其他合适药剂。这类药剂优选肠胃外施用，优选通过静脉、皮下、肌内、腹腔内、髓内、硬膜外、皮内、透皮(局部)、透粘膜、关节内和胸膜内施用，以及口服、吸入、阴道和直肠施用。

[0188] 此外，预期可以将本发明的组合物与在特定情况下对受试者有利的其他活性成分一起配制。例如，可以使用针对疾病过程的相同或不同方面的治疗剂。

[0189] 可以与本文有用的组合物同时施用的合适药剂包括 $\alpha v\beta 3$ 整合素(alpha v beta 3 integrin)受体拮抗剂，抗雌激素或 SERMs(选择性雌激素受体调节剂)(包括但不限于三苯氧胺、雷洛昔芬(raloxifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、托瑞米芬(toremifene)、阿佐昔芬(azorxifene)、哥罗米酚(clomiphene)、屈洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、左美洛昔芬(levormeloxifene)、珠氯米芬(zuclomiphene)、恩氯米芬(enclomiphene)、nafoxidene 及其盐)，抗吸收剂，二膦酸盐(包括但不限于阿伦膦酸盐(alendronate)、氯膦酸盐(clodronate)、羟乙磷酸盐(etidronate)、伊班膦酸盐(ibandronate)、伊卡膦酸盐(incadronate)、米诺膦酸盐(minodronate)、奈立膦酸盐(neridronate)、奥帕膦酸盐(olpadronate)、氨羟二磷酸二钠(pamidronate)、吡膦酸盐(piridronate)、利塞膦酸盐(risedronate)、替鲁膦酸盐(tiludronate)、唑来膦酸盐(zoledronate)，及其药学上可接受的盐)，钙受

体拮抗剂，钙补充剂，组织蛋白酶K抑制剂，双作用粘合剂(Dual Action Bond Agents, DABAs)(包括但不限于雷奈酸锶)，雌激素和雌激素衍生物(包括但不限于17 β-雌二醇、雌酮、结合雌激素、马雌激素，和17 β-乙炔基雌二醇)，类黄酮，叶酸，刺激骨增生剂，骨保护素，孕酮和孕酮衍生物(包括但不限于炔诺酮和醋甲孕酮)，液泡ATPase抑制剂，VEGF的拮抗剂，噻唑啉二酮类(thiazolidinedione)，降钙素，蛋白激酶抑制剂，甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)，PTH类似物，重组甲状旁腺激素，生长激素促分泌剂，生长激素释放激素，胰岛素样生长因子，骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)，BMP拮抗作用的抑制剂，前列腺素衍生物，成纤维细胞生长因子，维生素B6，维生素D，维生素D衍生物(包括但不限于1,25-二羟基胆钙化醇)，维生素K，维生素K衍生物，大豆异黄酮，钙盐，氟化盐，他汀类(包括但不限于洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀(cerivastatin)、罗苏伐他汀以及匹伐他汀)，及其组合，以及本领域已知的其他合适药剂。

[0190] 在一个实施方案中，本文有用的组合物包括其他乳组分或与之同时或顺序施用，所述其他组分诸如乳清蛋白、乳清蛋白组分(包括酸性或碱性乳清蛋白组分或其组合)、糖巨肽、乳铁蛋白、维生素D或钙，或其组合。有用的含有乳组分的组合物包括下列组合物，诸如食品、饮料、食品添加剂、饮料添加剂、食物增补剂、营养产品、医药食品或保健食品。还可以使用对这些组分进行富集的乳组分。

[0191] 应当理解上面所列的其他治疗剂(基于食品和药剂)也可用于本发明的方法，其中它们与本文有用的组合物单独、同时或顺序施用。

[0192] 应当理解，施用组合物的剂量、施用时间和常规施用方式在患者之间是不同的，这取决于以下变量：如受试者症状的严重程度、待治疗病症的类型、选择的施用方式、受试者的年龄、性别和/或一般健康状况。但是，为了作为一般实例，本发明人预期每天每kg体重施用约1 mg到约1000 mg的本文有效组合物，优选每kg每天约50 mg到约500 mg。在一个实施方案中，本发明人预期每kg体重施用约0.05 mg到约250 mg的本文有效药物组合物。

[0193] 应理解施用可以包括单次每日剂量或施用大量不连续分次剂

量，如果合适的话。应当理解本领域普通技术人员根据所述技术和本文公开的内容，无需过度实验就能够确定对于指定疾病的有效剂量方式(包括每日剂量和施用时间)。

[0194] 本发明还涉及膳食、保健食品或口服药物组合物，其包含乳脂或乳脂类似物和乳铁蛋白、酪蛋白或其他保护蛋白，或基本上由上述物质组成，或由上述物质组成。优选所述组合物基本上由约 0.1 wt%到 99 wt%的乳脂或乳脂类似物和约 0.1 wt%到 99 wt%的乳铁蛋白、酪蛋白或其他保护蛋白组成。更优选所述组合物基本上由约 0.5 wt%到 10 wt%的乳脂和约 10 wt%到 99 wt%的乳铁蛋白、酪蛋白或其他保护蛋白组成。最优选所述组合物基本上由约 1 wt%的乳脂和约 20 wt%的乳铁蛋白、酪蛋白或其他保护蛋白组成。优选乳脂或乳脂类似物是如上所述的。

[0195] 在一个实施方案中，本发明的组合物是乳组分，优选乳脂组分。在一个实施方案中，所述乳组分包含按重量计至少约 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的乳脂，并且有效范围可以选自这些值中的任意值(例如，按重量计从约 1%到约 99%，按重量计从约 5%到约 99%，按重量计从约 10%到约 99%，按重量计从约 15%到约 99%，按重量计从约 20 到约 99%，按重量计从约 25 到约 99%，按重量计从约%30到约 99%，从约 35%到约 99%按重量计，按重量计从约 40%到约 99%，按重量计从约 45%到约 99%，按重量计从约 50%到约 99%，按重量计从约 55%到约 99%，按重量计从约 60%到约 99%，按重量计从约 65%到约 99%，按重量计从约 70%到约 99%，按重量计从约 75%到约 99%，按重量计从约 80%到约 99%，按重量计从约 85%到约 99%，按重量计从约 90%到约 99%，或按重量计从约 95%到约 99%)。优选地，当组合物包含至少一种其他治疗剂时，所述组合物还可以包含乳蛋白组分。

[0196] 在一个实施方案中，乳脂作为乳脂组分施用。优选乳脂组分包括乳酪、奶油、脱水乳脂(AMF)(通常通过乳酪或奶油的倒相产生)、酪乳、奶油乳清、硬乳脂组分、软乳脂组分、鞘脂组分、乳脂球膜组分、磷脂组分，和复合脂质组分，和其组合，和其水解物，和水解物的组分，以及水解和/或非水解组分的组合。

[0197] 优选可以通过薄层层析和/或液相层析从脱水乳脂(诸如获自Fonterra Co-operative Group Limited, New Zealand)分离来制备磷脂组分。可以利用这类分离技术制备需要的磷脂组分。例如，通过液相层析常规制备以下组分：包含所有 3 个鞘磷脂峰，包含类似量的磷脂酰胆碱和磷脂酰肌醇、少量磷脂酰丝氨酸和 3 个鞘磷脂峰中的第一个，或包含大量磷脂酰乙醇胺和神经酰胺和溶血磷脂。例如通过添加 1% KOH (溶于乙醇)、搅拌并在 pH 9.5-10.0 加热 10 分钟，可以制备这些组分的水解形式。通常，水解样品在进一步使用前优选被中和，例如用醋酸或盐酸中和到 pH 7.0，并在氮气条件下的加热罩中吹干。

[0198] 商品化的磷脂组分也适用于本发明。Phospholipid Concentrate PC600™ 磷脂组分和 Ganglioside G600™ 组分(均获自 Fonterra Co-operative Group Limited, New Zealand)是优选的，无论采用非水解形式还是水解形式。此外，这些组分可以如上被水解。

[0199] 在一个实施方案中，组合物包含按重量计约 0.1%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或 50%的新鲜、调制或粉状全脂乳或乳衍生物，优选乳脂，并且有效范围可以在这些前述值中的任意之间选择(例如，从约 0.1%到约 50%，从约 0.2%到约 50%，从约 0.5%到约 50%，从约 1%到约 50%，从约 5%到约 50%，从约 10%到约 50%，从约 15%到约 50%，从约 20%到约 50%，从约 25%到约 50%，从约 30%到约 50%，从约 35%到约 50%，从约 40%到约 50%，和从约 45%到约 50%)。所述乳衍生物优选地选自调制乳、乳粉或鲜乳、复原的全脂乳粉、乳浓缩物、乳渗余物、浓缩乳、超滤的乳渗余物、乳蛋白浓缩物(MPC)、乳蛋白分离物(MPI)、除钙乳蛋白浓缩物(MPC)、酪蛋白、酪蛋白酸盐、乳脂、乳酪、奶油、脱水乳脂(AMF)、酪乳、奶油乳清、硬乳脂组分、软乳脂组分、鞘脂组分、乳脂球膜组分、磷脂组分、复合脂质组分、初乳、初乳组分、初乳蛋白浓缩物(CPC)、初乳乳清、初乳的免疫球蛋白组分、乳清、乳清蛋白分离物(WPI)、乳清蛋白浓缩物(WPC)、甜味乳清、乳酸乳清、矿物酸乳清、复原乳清粉、源自任意乳或初乳加工液的组合物、源自通过任意乳或初乳加工液的超滤或微量过滤获得的渗余物或渗透物的组合物、源自通过任意乳或初乳加工液的层析(包括但不限

于离子和凝胶渗透层析)分离获得的穿透或吸附组分的组合物，和其组合，和其水解物，和水解物的组分，和水解和/或非水解组分的组合。

[0200] 在一个实施方案中，本发明的方法包括施用乳脂或乳脂类似物和如下所述的乳铁蛋白或至少一种乳铁蛋白的功能性变体或功能性片段的混合物。因此在一个实施方案中，所述组合物包含乳脂或乳脂类似物和乳铁蛋白或至少一种乳铁蛋白的功能性变体或功能性片段的混合物。在可替代的实施方案中，组合物包含乳脂或乳脂类似物和至少一种乳铁蛋白功能性片段的混合物。

[0201] 包含乳铁蛋白或至少一种其功能性变体或功能性片段的本发明的组合物，也可以通过肠胃外途径施用，包括但不限于皮下、静脉、腹腔内、肌内和肿瘤内施用。优选通过注射肠胃外施用乳铁蛋白。可以通过分开的途径施用乳脂或乳脂类似物，优选口服施用。本领域技术人员无需过度实验就能制备适于肠胃外施用的制剂。

[0202] 在一个实施方案中，对于 70 kg 的成人来说，每日剂量范围(通过任意途径)是每天约 0.001-250 g 乳脂，优选每天 0.001-100 g，0.1-30 g，0.1-40 g，0.1-50 g，0.1-60 g，0.1-70 g，0.1-80 g，0.1-100 g，0.1-110 g，0.1-120 g，0.1-130 g，0.1-140 g，0.1-150 g，0.1-160 g，0.1-170 g，0.1-180 g，0.1-190 g，0.1-200 g，0.1-210 g，0.1-220 g，0.1-230 g，0.1-240 g，或 0.1-250 g，优选 10 mg/kg/天-1.5 g/kg/天，优选 50 mg/kg/天-500 mg/kg/天。对于短期治疗和预防，优选更高的剂量，对于长期治疗和预防，优选更低的剂量。

4. 乳铁蛋白多肽

[0203] 牛乳铁蛋白(bLf)是存在于牛乳中的 78 kDa 单链铁结合糖蛋白。它是一种天然防御蛋白，存在于经常暴露于正常菌群的大量分泌物中，所述分泌物包括乳、初乳、泪液、鼻分泌物、唾液、胆汁、胰液、肠粘液，和生殖道分泌物。它由中性粒细胞分泌，并在细菌感染部位高水平存在。它是一种多功能蛋白，可以调节肠的铁吸收，促进肠细胞生长，预防微生物感染，调节骨髓细胞生成，调节全身性免疫应答，和可以阻止癌症的发展(综述于 Ward 等人, 2002; Brock, J H, 2002; Weinburg, E D, 2001; Conneely, O M, 2001; Tomita 等人, 2002 and Tsuda 等人, 2002)。

[0204] 除了上面所列的有用乳铁蛋白多肽和片段外，已经报道并可用于本发明方法的乳铁蛋白氨基酸和 mRNA 序列的实例包括但不限于，人乳铁蛋白的氨基酸(登录号 NP_002334)和 mRNA (登录号 NM_002343)序列；牛乳铁蛋白的氨基酸(登录号 NP_851341 和 CAA38572)和 mRNA (登录号 X54801 和 NM_180998)序列；山羊乳铁蛋白的氨基酸(登录号 JC2323, CAA55517 和 AAA97958)和 mRNA (登录号 U53857)序列；马乳铁蛋白的氨基酸(登录号 CAA09407)和 mRNA (登录号 AJ010930)序列；猪乳铁蛋白的氨基酸(登录号 NP_999527, AAL40161 和 AAP70487)和 mRNA (登录号 NM_214362)序列；小鼠乳铁蛋白的氨基酸(登录号 NP_032548)和 mRNA (登录号 NM_008522)序列；水牛乳铁蛋白的氨基酸(登录号 CAA06441)和 mRNA (登录号 AJ005203)序列；以及骆驼乳铁蛋白的氨基酸(登录号 CAB53387)和 mRNA (登录号 AJ131674)序列。根据本发明可以使用这些序列的野生型或变体形式。利用已知的技术，这些序列编码的多肽可以从天然来源分离，作为重组蛋白产生或通过有机合成制备。

[0205] 用于产生有用多肽和变体的方法是本领域已知的，并在下文做了讨论。有用的重组乳铁蛋白多肽和片段以及产生它们的方法报道于美国专利说明书 US 5,571,691、US 5,571,697、US 5,571,896、US 5,766,939、US 5,849,881、US 5,849,885、US 5,861,491、US 5,919,913、US 5,955,316、US 6,066,469、US 6,080,599、US 6,100,054、US 6,111,081、US 6,228,614、US 6,277,817、US 6,333,311、US 6,455,687、US 6,569,831、US 6,635,447、US 2005-0064546 和 US 2005-0114911。

[0206] 有用的变体还包括牛乳铁蛋白变体 bLf-a 和 bLf-b (Tsuji 等人 (1989); Yoshida 等人 (1991))。其他有用的变体还包括乳铁蛋白的糖基化和非糖基化形式(Pierce 等人 (1991); Metz-Boutigue 等人 (1984); van Veen 等人 (2004))以及糖基化突变体(具有糖基化的变异点或变异的糖基侧链)。

[0207] 有用的片段包括 N-lobe 和 C-lobe 片段(Baker 等人, 2002)以及任意其他保留乳铁蛋白结合口袋的乳铁蛋白多肽，诸如截短的乳铁蛋白多肽。其他乳铁蛋白片段描述于公开的国际专利申请 WO2007/043900，将其在此通过引用并入。

[0208] 有用的截短的乳铁蛋白多肽包括截去约 1 到约 300 个氨基酸的多肽，优选约 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295 或 300 个氨基酸或更多，包括在 N 端截短、C 端截短或 N 端和 C 端均截短的多肽，条件是所述截短的多肽保留 N-lobe 或 C-lobe 金属离子结合口袋中的至少一个。据报道，牛乳铁蛋白(不含信号序列)的残基 Asp 60、Tyr 92、Tyr 192 和 His 253 是 N-lobe 中的氨基酸金属离子配体。据报道，牛乳铁蛋白(不含信号序列)的残基 Asp 395、Tyr 433、Tyr 526 和 His 595 是 C-lobe 中的氨基酸金属离子配体 (Karthikeyan 等人, 1999)。

[0209] 用于本发明的乳铁蛋白候选变体或片段可以通过以下技术产生，包括但不限于突变野生型蛋白的技术(参见 Sambrook 等人 (1989)和其他地方关于这类技术的讨论)，诸如但不限于野生型乳铁蛋白的定点诱变和所获多核苷酸的表达；用于产生可表达的多核苷酸片段的技术，诸如利用随机或选择引物库的 PCR；用于野生型或变体乳铁蛋白多肽的完全或部分蛋白水解或水解的技术；和用于多肽化学合成的技术。可以通过从乳铁蛋白 DNA 或 RNA 或其变体或片段表达为重组分子来制备乳铁蛋白的变体或片段。可以将编码乳铁蛋白变体或片段的核酸序列插入合适的载体，用于细胞中表达，所述细胞包括真核细胞，诸如但不限于曲霉或细菌细胞诸如但不限于大肠杆菌。可以利用已知的 PCR 技术(包括但不限于易错 PCR 和 DNA 改组(DNA shuffling))制备乳铁蛋白变体或片段。易出错 PCR 是在以下条件下进行 PCR 的方法，在所述条件中 DNA 聚合酶的复制保真度较低，这样的话沿着 PCR 产物的全长获得高比率的点突变(Leung 等人 (1989); Cadwell 等人 (1992))。DNA 改组是指在体外不同但高度相关的 DNA 序列的 DNA 分子间的强制同源重组，由以下方式引起：DNA 分子基于序列同源性的随机断裂，继之以 PCR 反应中通过引物延伸的交换体固定(Stemmer (1994))。用于这类方法的合适乳铁蛋白核酸序列包括上面所列的那些，可以通过已知的方法产生，包括例如，组织

RNA 分离物的逆转录-PCR (RT-PCR)。可以根据上面所列的 mRNA 序列设计 RT-PCR 的合适引物。已有用于 RT-PCR 的商品化试剂盒(例如，Cells-to-cDNA™试剂盒，来自 Ambion, USA)。

[0210] 乳铁蛋白的变体或片段也可以通过已知的合成方法产生(参见例如 Kimmerlin 等人, 2005)。

[0211] 乳铁蛋白的金属离子结合变体或片段可以通过已知的用于分离金属结合多肽的技术获得，所述技术包括但不限于例如金属亲和层析。可以将乳铁蛋白的候选变体或片段接触游离或固定的离子，诸如 Fe^{3+}，并以合适的方式纯化。例如，可以在中性 pH 下将候选变体或片段与固定(通过螯合到包含亚氨基二乙酸或 tris(羧甲基)乙二胺配体的层析基质)的金属离子接触。可以从支持基质洗脱结合的变体或片段，通过降低所用缓冲液的 pH 和离子强度进行收集。可以根据上下文所述以及下文实施例所述方法制备金属结合的变体或片段。

[0212] 乳铁蛋白的功能性变体、片段和水解物可以通过以下方式获得：选择乳铁蛋白的变体、片段和水解物，并通过使用下述实施例中阐述的方法评价它们在本发明方法中的功效。

[0213] 在一个实施方案中，乳铁蛋白是任意哺乳动物的乳铁蛋白，包括但不限于绵羊、山羊、猪、小鼠、水牛、骆驼、牦牛、马、驴、美洲驼、牛或人乳铁蛋白。优选乳铁蛋白是牛乳铁蛋白。

[0214] 在另一实施方案中，乳铁蛋白是任意重组的哺乳动物乳铁蛋白，包括但不限于重组的绵羊、山羊、猪、小鼠、水牛、骆驼、牦牛、马、驴、美洲驼、牛或人乳铁蛋白。优选乳铁蛋白是重组牛乳铁蛋白。重组乳铁蛋白可以通过在不含细胞的表达系统或转基因动物、植物、真菌或细菌或其他有用物种中表达来产生。

[0215] 在另一个实施方案中，乳铁蛋白从乳中分离，优选绵羊乳、山羊乳、猪乳、小鼠乳、水牛乳、骆驼乳、牦牛乳、马乳、驴乳、美洲驼乳、牛乳或人乳。优选通过阳离子交换层析继之以超滤和透析过滤，从乳中分离乳铁蛋白。

5. 从乳中分离乳铁蛋白

[0216] 下面是从牛乳分离乳铁蛋白的示例性步骤。新鲜脱脂乳(7 L,

pH 6.5)在4℃以5 ml/min的流速通过300 ml S Sepharose Fast Flow柱(用milli Q水平衡)。用2.5倍柱床体积的水清洗掉未结合的蛋白，再用大约2.5倍柱床体积的各0.1 M、0.35 M和1.0 M氯化钠逐步洗脱结合的蛋白。在1 M氯化钠洗脱的作为分离粉色带的乳铁蛋白被收集为单一组分，用毫Q水透析，然后冷冻干燥。将冻干粉溶于25 mM磷酸钠缓冲液，pH 6.5，然后利用到1 M的氯化钠梯度(溶于上述缓冲液)，流速为3 ml/min，在S Sepharose Fast Flow上再次层析。将通过凝胶电泳和反相HPLC确定的含有足够纯的乳铁蛋白的组分合并、透析和冻干。通过在Sephacryl 300 (80 mM磷酸氢二钾，pH 8.6，含0.15 M氯化钾)上凝胶过滤实现乳铁蛋白的最终纯化。合并所选的组分，用milli Q水透析，并冻干。通过HPLC分析和通过~19更低(对于乳铁蛋白的铁饱和形式)的光谱比值(280 nm/465 nm)所示，该制品的纯度大于95%。

[0217] 其他用于分离包含乳铁蛋白的有用乳组分的示例性方法，存在于Kato等人的美国专利第5,932,259号和Takada等人的美国专利第5,976,597号中。

6. 乳铁蛋白金属离子的饱和或去除

[0218] 通过向溶于50 mM Tris, pH 7.8 (含有10 mM碳酸氢钠)的1%纯化乳铁蛋白溶液中添加2:1摩尔过量的5mM氮基三醋酸铁实现铁饱和(Foley and Bates (1987))。通过在4℃用100体积的milli Q水(更新两次)透析总共20小时，去除过量的氮基三醋酸铁。然后将加载铁(全-)的乳铁蛋白冻干。通过提供更少的金属离子供体可以获得不同的铁饱和程度，如下文实施例所述。另一种制备金属离子乳铁蛋白的方法报道于公开的国际专利申请WO 2006/132553，将其通过引用并入本文。维持或改善金属离子乳铁蛋白组合物的耐贮藏性(keeping quality)的方法，报道于公开的国际专利申请WO 2006/096073，将其通过引用并入本文。

[0219] 通过在4℃ 30体积的0.1 M柠檬酸，pH 2.3(含有500 mg/L EDTA二钠)中透析溶于水的1%高纯乳铁蛋白样品来制备去除铁的(脱铁-)乳铁蛋白(Masson and Heremans (1966))。然后通过用30体积的milli Q水(更新一次)透析，去除柠檬酸盐和EDTA，并将所得无色溶液冻干。

[0220] 乳铁蛋白多肽可以含有铁离子(如在天然存在的乳铁蛋白多肽

中)或非铁金属离子(例如，铜离子、铬离子、钴离子、锰离子，或锌离子)。例如,可以从牛乳分离的乳铁蛋白中去除铁，然后加载另一类型的金属离子。例如,根据上所述用于铁加载的相同方法,可以实现铜加载。对于给乳铁蛋白加载其他金属离子,可以使用 Ainscough 等人(1979)的方法。

[0221] 在一个实施方案中，金属离子是选自以下组的离子：铝、铋、铜、铬、钴、金、铁、锰、镓、铂、钌和锌离子，或其他特异性位于乳铁蛋白金属离子结合口袋的离子。优选金属离子是铁离子。

[0222] 在用于本发明的组合物制品中，乳铁蛋白多肽或金属离子结合乳铁蛋白片段可以是单一物种的，或不同物种的。例如，所述多肽或片段每一个都可以含有不同数量的金属离子或不同种类的金属离子；或多肽的长度可以不同，例如，一些是全长多肽，一些是片段，所述片段每一个都可以代表全长多肽的特定部分。这类制品可以获自天然来源或通过混合不同的乳铁蛋白多肽种类得到。例如，通过全长乳铁蛋白多肽的蛋白酶消化(完全或部分的)，可以制备不同长度的乳铁蛋白多肽的混合物。可以根据本领域公知的方法控制消化程度，例如，通过调控蛋白酶的量或温育时间，并在下文进行描述。完全消化产生全长乳铁蛋白多肽各种片段的混合物；部分消化产生全长乳铁蛋白多肽和各种片段的混合物。

7. 乳铁蛋白片段或乳铁蛋白水解物的制备

[0223] 有用的乳铁蛋白片段描述于公开的国际专利申请 WO 2006/054908 和 WO 2007/043900 中，将其完整并入本文。含有候选功能性片段的水解物可以通过以下方式制备：选择具有已知的切割特异性的合适酶，所述酶诸如胰蛋白酶或糜蛋白酶，或通过 pH、温度、温育时间以及酶对底物的比例来控制/限制蛋白水解。利用特异性内肽酶可以实现这类分离肽的精制。举例来说，可以通过在 37℃ pH 2.0 利用胃蛋白酶切割牛乳铁蛋白 45 分钟(Facon & Skura, 1996)，或在 pH 2.5, 37℃利用 3%的酶(w/w 底物)切割牛乳铁蛋白 4 小时(Tomita 等人, 1994)来产生牛乳铁蛋白肽(lactoferricin)。然后通过反相 HPLC (Tomita 等人, 1994)疏水性相互作用层析(Tomita 等人, 2002)来分离肽。

[0224] 可选地，乳铁蛋白肽可以通过已为大家接受的合成 Fmoc 化学

法产生，诸如 Viejo-Diaz 等人(2003)描述的针对人 kaliocin-1 (NH2-FFSASCVPGADKGQFPNLCRLCAGTGENKCA-COOH)和乳铁蛋白肽衍生肽(NH2-TKCFQWQRNMRKVRGPPVSCIKR-COOH)；和 Nguyen 等人(2005)描述的牛乳铁蛋白肽(NH2-RRWQWRMKKLG-COOH)；和 van der Kraan 等人(2004)描述的 lactoferrampin (NH2-WKLLSKAQEKFGKNKSR-COOH)和更短片段。

[0225] 通常，通过将水解物与分子量标准进行比较，SDS-PAGE 可用于估算水解程度。分子排阻层析可以用于分离水解物内的不同种类，并估计分子量分布模式。

[0226] 在优选的水解方法中，在 50 mM Tris pH 8.0, 5 mM $CaCl_2$ 中将牛乳铁蛋白溶解为 20 mg/mL。按 1:50 w/w 的酶底物比例添加胰蛋白酶(Sigma T8642，TPCK 处理，来自牛胰腺的 XII 型，11700U/mg 蛋白)，混合物在 25℃温育 3 小时。通过添加 PMSF 到终浓度 1mM 来终止反应，并通过 SDS-PAGE 监测消化程度。将溶于 50mM Tris, 0.15M NaCl pH 8.0 的胰蛋白酶消化物(4mL)在 Sephacryl S300 (Amersham GE) (90cm × 2.6cm 柱)上进行凝胶过滤。然后利用磷酸钠缓冲液 pH 6.5 和到 1 M NaCl 的盐梯度，将含有牛乳铁蛋白主要片段的相应组分(Legrand 等人, 1984)在 S Sepharose fast Flow (Amersham GE) (15cm × 1.6 cm 柱)上进行阳离子交换层析。通过在上述 Sephacryl S300 上进行进一步凝胶过滤实现 C lobe 和 N+C 的最终分离，但使用 10% v/v 醋酸作为洗脱液(Mata 等人, 1994)。通过 SDS-PAGE 和 Edman N 端测序确定经透析(相对 milli-Q 水)和冻干片段的身份。

[0227] 在另一方法中，在如 Superti 等人(2001)的 Vydac C18 柱上通过 RP-HPLC 分离上述胰蛋白酶消化物，并回收对应于 C-lobe 和 N-lobe 片段的大质量片段。通过 MALDI MS 确认身份。

[0228] 在一个实施方案中，本文有用的水解物包含一种或多种功能性片段。

8. 抗肿瘤食品因子

[0229] 抗肿瘤食品成分的综述见于 Park 等人, 2002 和 Kris-Etherton, 2002。

[0230] 在一个实施方案中，抗肿瘤食品因子选自维生素 D(包括维生素 D1 [光甾醇]、维生素 D2 [钙化醇或麦角钙化醇]、维生素 D3 [胆钙化醇]、维生素 D4 [22-双氢麦角钙化醇]和维生素 D5 [司骨化醇]、维生素 D5 [7-脱氢谷甾醇])、维生素 D 类似物(包括但不限于下文提及的那些)、大豆蛋白、一种或多种大豆组分(包括选自以下组的那些，包含但不限于大豆 ω-3 脂肪酸、大豆异黄酮(例如染料木黄酮和/或黄豆苷原)，和露那辛肽(lunasin peptides) (诸如那些描述于美国专利 US 6,107,287 和 US 6,544,956，在此将其通过引用并入，以及具有登录号 AAE49016、AAP62458 和 AAP62459 的那些))、多酚(例如来自绿色或红茶)、番茄红素(或例如番茄汁)、麦麸、类黄酮(或例如苹果汁)、肌醇、白藜芦醇(或例如葡萄汁)、蜂胶、蘑菇提取物、花色素苷(或例如浆果汁)、杏仁、人参、酪蛋白水解物，及其组合。

[0231] 本文有用的维生素 D 化合物的实例包括但不限于钙三醇(1-α,25-二羟基[1,25(OH)2D3]；1,25-二羟基胆钙化醇)，1,25-二羟基麦角钙化醇，钙二醇(25-羟胆钙化醇)，25-羟基麦角钙化醇，麦角钙化醇(和其前体麦角固醇)，胆钙化醇(和其前体 7-去氢胆甾醇)，度骨化醇(doxercalciferol)，二氢速甾醇，旁卡西醇(paracalcitol)，西奥骨化醇(seocalcitol) [EB 1089; 1(S),3(R)- 二羟基 -20(R)-(5'- 乙基 -5'-hydroxyhepta-1'(E),3'(E)- 二亚乙基三胺 (dien)-1'-基)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-三烯)]，以及其衍生物、类似物、同源物、前体和代谢产物。

[0232] 在一个实施方案中，抗肿瘤食品因子选自抗肿瘤食品和抗肿瘤食品组分。

[0233] 在一个实施方案中，抗肿瘤食品可以是具有抗癌特性的功能性食品或其衍生物，包括水果、蔬菜、豆类、坚果、籽、谷物、香料、香草、真菌、有益菌、苹果、杏、豆(例如青豆、黑豆)、鹰嘴豆(chick peas)、浆果(例如越桔，树莓)，十字花科蔬菜(例如绿花椰菜、抱子甘蓝、甘蓝、花椰菜(cauliflower)、羽衣甘蓝(collards)、散叶甘蓝(kale)、大头菜、小白菜(bok choy)、萝卜(radish)、芥末和芜菁)、胡萝卜、乳酪、玉米产品、酸果蔓、茄子、亚麻子、葱属蔬菜[例如大蒜、洋葱、大葱(韭葱)、细香葱、韭、葱]、姜(包括姜组分姜醇、非洲豆寇醇和 β-榄香烯)、人参、葡萄柚、

葡萄、葡萄汁、绿茶或红茶、辣根、猕猴桃、红薯(kumara)、韭、柠檬、酸橙、诺丽果(noni fruit)、洋葱、桔子、花生、胡椒、黑麦产品、鲑鱼、豆浆产品、大豆坚果、大豆、南瓜、红桔、番茄、麦麸产品、稻米、番木瓜、木瓜、桃、柿子、草莓、芋头叶、绿香蕉、芒果、豆瓣菜、山药、杏仁，及其组合。

[0234] 在一个实施方案中，抗肿瘤食品成分可以选自大豆蛋白、一种或多种大豆组分(包括选自以下组的那些，所述组包括但不限于大豆的ω-3脂肪酸、大豆异黄酮(例如染料木黄酮和/或黄豆苷原)，和露那辛肽(诸如那些描述于美国专利US 6,107,287和US 6,544,956，在此将其通过引用并入，和具有登录号AAE49016、AAE49017、AAP62458和AAP62459的那些)，鲨鱼软骨、大蒜提取物、硒增补剂、茶提取物(绿茶或红茶多酚/儿茶素/表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate))、姜黄素类、咖啡因、鼠尾草酸、辣椒素、倍半萜烯内酯(例如小白菊内酯、闭鞘姜酯、魁蒿内酯)、子叶素A(cotylenin A)、葎草酮(humulone)、精氨酸、谷氨酰胺、来自绿叶蔬菜的类视黄醇、可可粉、番茄红素、来自十字花科蔬菜的硫代葡糖酸盐、有机硫化合物(蒜素、二烯丙基硫醚、二硫化二烯丙基、烯丙硫醇)、N-乙酰半胱氨酸、葱属化合物、类胡萝卜素(包括但不限于β-胡萝卜素)、香豆素、纤维素、二噻环戊二烯硫酮(dithiolthiones)、类黄酮(例如杨梅黄酮、栎精、芸香苷)、吲哚、肌醇、肌醇六磷酸、异黄酮(染料木黄酮，黄豆苷原)、异硫氰酸酯、单萜(例如柠檬烯、紫苏酸、甲醇、葛缕醇)、麦麸、双萜酯、多酚、核黄素5'磷酸盐、肉桂醛、香草醛、伞形酮、苯酚(例如肉桂酸)、多酚、植物甾醇(例如谷甾烷醇(sitostanol)、豆甾醇、菜油甾醇)、酰基糖基固醇(acylglycosylsterols)、植物类固醇、蛋白酶抑制剂、皂苷、类异戊二烯、terprenoids、生育三烯醇(tocotrienols)、类视黄醇、鞣花酸、多胺、白藜芦醇、羟基肉桂酸[例如(E)-阿魏酸和(E)-p-香豆酸]、叶绿酸、蜂胶及其一些组分(例如咖啡酸、苯酯、artellipin C)、红葡萄酒、鞣酸、蘑菇提取物、花色素苷(例如花青素)、蘑菇β-葡聚糖(例如蘑菇多糖)、菠菜叶提取物、来自菠菜叶的天然抗氧化剂混合物、诺丽汁、维生素A、维生素B6、维生素C、维生素E、Siamese cassia提取物、甜菜提取物、柠檬草和竹叶草的提取物、鼠尾草酸、辣椒素、倍半萜烯

内酯(例如小白菊内酯、闭鞘姜酯、魁蒿内酯)、子叶素 A、荏草酮和 ω-3 脂肪酸(包括二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)),及其组合。

[0235] 在一个实施方案中,抗肿瘤食品组分选自维生素 D、维生素 B6、牛磺酸、精氨酸、谷氨酰胺、α-乳清蛋白、初乳乳清、完全或部分酪蛋白水解物、已知具有免疫刺激性的酪蛋白肽(例如免疫酪激肽、酪蛋白磷肽、酪啡肽、酪激肽)、初乳素肽、初乳、钙和磷酸钙、叶酸、半胱氨酸全脂乳蛋白、乳过氧化物酶、HAMLET (α-乳清蛋白-油酸复合物)、纤溶酶原的片段、鞘脂激活蛋白原、鞘脂激活蛋白、过氧化氢酶、乳过氧化物酶、脂肪酸结合蛋白、核糖核酸酶、β-葡糖醛酸酶抑制剂、BRCA1、BRCA2、CD36、干扰素、肿瘤坏死因子、白介素 2 (IL-2)、激肽原和片段、激肽原、胱抑素(cystatin)、胎球蛋白、中性粒细胞防卫素、白介素 12 (IL-12)、壳多糖酶样蛋白、肌营养不良蛋白聚糖、前列腺蛋白酶(prostasin)、SPARC 样蛋白,和凝血栓蛋白(thrombospondin),或其组合。

大豆蛋白

[0236] 大豆作为药剂已经用于维护心脏健康和健壮的骨骼,预防癌症和缓解绝经症状(Kerwin, 2004)。大豆的抗癌效果归因于大豆蛋白自身,其含硫氨基酸的含量低于动物蛋白,并且在动物中已经证明其抑制致癌物诱导的肿瘤的发展。其他具有抗癌活性的大豆组分包括蛋白酶抑制剂,异黄酮诸如染料木黄酮(可能具有抗癌或促癌效果)和皂苷。

维生素 D 和维生素 D 受体的配体

[0237] 维生素 D 被广泛报道具有抗癌特性(Harris 等人, 2004)。此外,维生素 D 被认为降低患有许多常见和除了癌症外严重疾病的风险,包括 1 型糖尿病、多发性硬化、心血管疾病和骨质疏松症(Holick, 2004)。在乳和其他乳制品中添加有维生素 D 的国家(诸如新西兰),乳产品是维生素 D 的主要膳食来源。在肝脏中维生素 D3 被 25-羟基化,并在肾和外周器官中被转化为活性激素形式 1-α,25-二羟基[1,25(OH)2D3] (钙三醇),其影响与细胞生长发育有关的多个过程。其通过将细胞周期停滞在 G0/G1 期来发挥对肿瘤细胞的抗增殖作用,这导致生长促进因子诸如 IGF-1 的下调,以及负生长调节因子诸如转化生长因子 β 的上调。其引起肿瘤凋亡,是肿瘤血管发生和转移的抑制剂(Nakagawa 等人, 2005)。施用抑制肿瘤生长

必需剂量的活性 1,25(OH)2D3 代谢产物与血钙过高的毒性有关。已经有报道称不诱导高钙血症的 1,25(OH)2D3 合成结构模拟物在动物模型中抑制肿瘤生长和诱导肿瘤消退(Colston 等人, 2003; Nolan 等人, 1998; van Weelden 等人, 1998)。维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)配体的抗癌活性已经在以下模型中得到证实: 膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、软组织和骨的肉瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、黑色素瘤、鳞状细胞癌(SCC), 及其他(Beer, 等人, 2004)。

[0238] I 期试验已证明, 间断性的每周给药允许实质上的剂量提高, 并产生潜在地治疗峰钙三醇浓度(Beer 等人, 2001)。II 期研究报道了给患有不依赖雄激素的前列腺癌的患者按每周时间表施用高剂量 1α,25-二羟基维生素 D 和紫杉萜的组合得到令人振奋的抗肿瘤活性水平(Beer 等人, 2003)。

[0239] 大量研究已经证明在人类中 10,000 IU 的每日摄入量是安全的(在缺少日光情况下)。大部分维生素 D 毒性的案例据报道发生在每日摄入大于 50,000 IU 数年后。一些人认为维生素 D 不是特别有毒的(Saul, 2003)。

[0240] 作为维生素 D 受体(VDR)配体并且可用于本文的化合物通常被分为三种类型: (1) "deltanoids", 具有开环甾类化合物(secosteroid)支架, (2) "假开环甾类化合物(pseudo-secosteroids)", 具有维生素 D 的 A 环, 但 C 或 D 环中的一个被破坏, 和(3) "非开环甾类化合物(non-secosteroids)", 与开环甾类化合物结构不同。关于有用维生素 D 类似物的综述参见 Guyton 等人, 2003; Guyton 等人, 2001; Peleg 等人, 2003; 和 Yee 等人, 2005。

[0241] 有用的维生素 D 类似物描述于国际申请 PCT/NZ2007/000389(及本文引用的参考文献), 在此将其通过引用完整并入。

[0242] 可以按照下文实施例描述的方案, 在本发明的方法中评价这些类似物。

9. 免疫增强

[0243] 本发明人发现乳脂, 任选地和至少一种其他治疗剂, 能够刺激和增强免疫系统。特别是, 如下文实施例所示, 乳脂, 任选地和至少一

种其他因子，能够刺激抗原特异性溶胞活性(免疫细胞的活性，尤其是细胞毒性 T 淋巴细胞)和/或 NK 细胞活性的产生，改善对抗原的细胞免疫应答(通过至少细胞毒性 T 淋巴细胞的活性)，改善免疫保护(通过至少恢复细胞毒性 T 淋巴细胞和/或 NK 细胞的活性并增强细胞因子产生)，恢复免疫保护(通过至少恢复或刺激细胞毒性 T 淋巴细胞活性和/或 NK 细胞活性并增强细胞因子产生)及产生促炎性和免疫调节介质(Th1 和 Th2 细胞因子)。普遍认为乳脂的任意功能性变体，包括乳脂组分等等(无论是否与至少一种其他治疗剂联用)，都将显示与乳脂类似的活性。同样，普遍认为当施用乳铁蛋白时，乳铁蛋白的任意功能性变体或功能性片段将显示与乳铁蛋白类似的活性。

[0244] 如下文实施例所示，乳脂能有效改善抗原特异性溶胞活性和/或 NK 细胞活性的产生，改善对抗原的细胞免疫应答，改善免疫保护和恢复免疫保护。

[0245] 因此，本发明涉及刺激受试者免疫系统的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，诸如一种或多种抗肿瘤剂。本发明还涉及以下方法：增加受试者肿瘤内 Th1 和 Th2 细胞因子的产生，增加受试者肠内 Th1 和 Th2 细胞因子的产生，增加受试者体循环中 Th1 和 Th2 细胞因子的水平，和增加受试者的抗肿瘤免疫应答。

[0246] 在本发明这些方法的一个实施方案中，受试者正接受或将接受如上所述的癌症疗法。

[0247] 在一个实施方案中，受试者已经接受过治疗，但是复发或容易复发。在一个实施方案中，受试者患有耐化疗剂、抗血管生成剂或免疫治疗剂治疗的肿瘤。在一个实施方案中，受试者先前接受过不成功的化疗剂、抗血管生成剂或免疫治疗剂的治疗。

[0248] 在一个实施方案中，Th1 细胞因子选自 IL-18、TNF-α和 IFN-γ。在一个实施方案中，Th2 细胞因子选自 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10。在一个实施方案中，Th1 或 Th2 细胞因子的水平增加至少约 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%、550%、600%、650%、700%、750%

或 800%。

[0249] 在合适的情况下，这些方法可以与使用任一种或多种抗肿瘤剂(包括化疗剂或免疫治疗剂)或下述抗肿瘤疗法的治疗联用。

10. 癌症预防

[0250] 本发明人发现，乳脂无论单用或与至少一种其他治疗剂联用，都能够抑制肿瘤形成、抑制肿瘤生长和抑制肿瘤转移。乳脂，单用或与乳铁蛋白特别是金属离子乳铁蛋白联用，释放或刺激抗肿瘤因子诸如 T 细胞和/或 NK(天然杀伤)细胞和凋亡诱导因子释放入体循环，刺激抗肿瘤免疫活性和显示免疫增强活性、抗血管生成活性和直接的肿瘤细胞毒性，并且能够诱导肿瘤细胞的凋亡，如下文实施例所示。普遍认为，乳脂的任意功能性变体，或乳脂组分，或乳脂类似物，都将显示与乳脂类似的活性。

[0251] 本发明可用于预防癌症，尤其是预防手术后经常由第二种肿瘤的生长和增殖造成的复发(肿瘤生长)，诊断后预防肿瘤传播和让受试者为施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法做好准备。

[0252] 在实体瘤能够生长超过一定大小之前，它们必须形成新的血管。因此，抑制血管发生，尤其是肿瘤血管发生(供给肿瘤的血管形成)在癌症治疗中具有明确的应用(Dass, 2004)。如下文实施例所示，口服施用的乳脂，无论是单用或与乳铁蛋白特别是金属离子乳铁蛋白联用，都能够显著降低肿瘤中血管的数量，并显著减缓血流。

[0253] 抑制血管发生还可用于其他病症，包括但不限于心血管疾病(动脉粥样硬化和再狭窄，例如)、慢性炎症(例如风湿性关节炎、骨关节炎和克罗恩氏病)、糖尿病(糖尿病性视网膜病)、银屑病、子宫内膜异位、黄斑变性和肥胖。因此，乳脂或乳脂类似物，优选与至少一种其他治疗剂联用，更优选乳铁蛋白或其功能性变体或功能性片段尤其是金属离子乳铁蛋白，在癌症治疗和预防之外也有应用。

[0254] 同样，口服施用的乳脂或乳脂类似物，无论是单用或与至少一种其他治疗剂联用，诸如乳铁蛋白特别是金属离子乳铁蛋白，都能够诱导肿瘤细胞的凋亡，如下文的实施例所示。所述实施例还显示在喂食金属离子乳铁蛋白的小鼠的血清中存在凋亡因子。

[0255] 因此，本发明还涉及以下方法：抑制受试者的肿瘤形成，在受试者中诱导凋亡，诱导受试者肿瘤细胞的凋亡，抑制受试者的血管发生和抑制受试者的肿瘤血管发生，所述方法包括给受试者施用乳铁蛋白或其金属离子功能性变体或功能性片段。

[0256] 本发明还涉及维持或增加体循环中抗肿瘤因子的方法。

[0257] 在一个实施方案中，受试者易患癌症。在一个实施方案中，受试者患有耐化疗剂、抗血管生成剂或免疫治疗剂治疗的肿瘤。在一个实施方案中，受试者先前接受过不成功的化疗剂、抗血管生成剂或免疫治疗剂的治疗。

[0258] 在合适的情况下，这些方法可以与使用任一种或多种抗肿瘤剂(包括化疗剂或免疫治疗剂)或下述抗肿瘤疗法的治疗联用。

11. 利用联合疗法的癌症治疗和预防

[0259] 本发明人发现，乳脂能够抑制肿瘤生长和抑制肿瘤转移。乳脂可以与免疫治疗(包括通过 B7-1 的肿瘤内基因转移介导的免疫治疗)、化疗(包括利用紫杉醇、阿霉素、表阿霉素或氟尿嘧啶)或树突状细胞疗法协同作用基本上清除肿瘤。乳脂能够与化疗(包括利用紫杉醇、阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、环磷酰胺或氨甲蝶呤)协同作用抑制肿瘤生长和肿瘤转移。普遍认为乳脂的任意功能性变体，包括乳脂组分等等，或乳脂类似物，无论是否与至少一种其他治疗剂联用，都将显示与乳脂类似的活性。同样，普遍认为，当施用乳铁蛋白时，乳铁蛋白的任意功能性变体或功能性片段都将显示与乳铁蛋白类似的活性。乳脂单用或与其他疗法联用能够抑制散布到肺和肝脏的 4T1 乳腺癌肿瘤的长出，因此能够抑制肿瘤转移。

[0260] 如上所述，发现乳脂释放或刺激抗肿瘤因子诸如 T 细胞和/或 NK(天然杀伤)细胞和凋亡诱导因子释放入体循环，显示免疫增强活性、抗血管生成活性和直接的肿瘤细胞毒性，并能诱导肿瘤细胞凋亡，如下文实施例所示。

[0261] 在一个实施方案中，化疗剂是紫杉醇、阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、环磷酰胺或氨甲蝶呤。

[0262] 除了上文所述的方法外，本发明还涉及在受试者中抑制肿瘤生

长或抑制肿瘤转移的方法以及在受试者中治疗或预防癌症的方法，包括:

(a)施用乳脂，任选地和至少一种其他治疗剂，和

(b)单独、同时或顺序施用至少一种抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法。

[0263] 在一个实施方案中，受试者患有或易患癌症。在一个实施方案中，受试者患有耐化疗剂、抗血管生成剂或免疫治疗剂治疗的肿瘤。在一个实施方案中，受试者先前接受过不成功的化疗剂、抗血管生成剂或免疫治疗剂的治疗。

[0264] 在一个实施方案中，尽管优选的途径取决于选择的抗肿瘤剂，但至少一种抗肿瘤剂是口服或肠胃外施用的。优选至少一种抗肿瘤剂是口服施用或通过静脉、腹腔内或肿瘤内注射进行施用的。优选紫杉醇、阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、环磷酰胺和氨甲蝶呤通过静脉或腹膜内注射施用。优选编码 B7-1 的表达质粒通过肿瘤内注射施用。可选地，肿瘤细胞可以从患者采集，在体外用 B7-1 表达质粒转染，然后将转染的细胞注射入患者。可选地，可以肠胃外送递可溶性 B7-Ig 融合蛋白。优选树突状细胞疗法是通过静脉、腹腔内或肿瘤内注射进行施用的。

[0265] 在一个实施方案红，口服或肠胃外施用乳脂或乳脂类似物。

[0266] 在一个实施方案中，在施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法前，每日施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 周。

[0267] 在一个实施方案中，在施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法前，施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天或达至少约 1、2、3、4、5、6、7 或 8 周或达至少约 1、2、3、4、5 或 6 个月。

[0268] 在一个实施方案中，在开始施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法后，施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天或达至少约 1、2、3、4、5、6、7 或 8 周或达至少约 1、2、3、4、5 或 6 个月。

[0269] 优选每天至少施用一次乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种

其他治疗剂，包括连续超过一天的口服、通过肠胃外滴注或施用途径(口服和肠胃外，例如)的组合。

[0270] 在本发明方法的一个实施方案中，肿瘤是如上所述的大肿瘤。

[0271] 在本发明方法的一个实施方案中，维持或改善受试者白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数中的一种或多种。

[0272] 在一个实施方案中，乳脂或乳脂类似物和至少一种其他治疗剂(如果施用)采用这样的剂型施用，即所述剂型包含可消化的脂肪，更优选可消化的脂肪和可消化的蛋白，优选乳铁蛋白、酪蛋白或其他蛋白诸如其他可食用蛋白。

[0273] 在一个实施方案中，乳脂或乳脂类似物和至少一种其他治疗剂提供优于单用一种的效果的协同治疗效果，优选优于单用一种的叠加效果。例如，优选对于以下都有更大的效果：肿瘤形成或生长的抑制，肿瘤消退，溶胞作用，免疫增强，Th1 和 Th2 细胞因子的产生，白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数的维持或改善，贫血、恶病质、粘膜炎的治疗或预防，或受试者或肿瘤对治疗方法的反应性。

[0274] 这些方法可以与使用任一种或多种抗肿瘤剂(包括化疗剂、免疫治疗剂、抗恶病质剂、抗粘膜炎剂或造血剂)或如下所述的抗肿瘤疗法的治疗联用。

[0275] 在一个实施方案中，抗肿瘤疗法选自下述疗法，诸如但不限于，手术、化疗、放疗、激素疗法、生物学疗法/免疫疗法、细胞疗法、抗血管生成疗法、细胞毒性疗法、疫苗、基于核酸的疫苗(例如表达癌抗原的核酸，诸如 DNA 疫苗，包括 p185 疫苗)、基于病毒的疗法(例如腺相关病毒，慢病毒)、基因疗法、小分子抑制剂疗法、基于核苷酸的疗法(例如 RNAi，反义，核酶等等)、基于抗体的疗法、氧和臭氧治疗、栓塞术和/或化疗栓塞疗法。

[0276] 在一个实施方案中，抗肿瘤疗法或抗肿瘤剂选自化疗剂，包括但不限于在公开的国际专利申请 WO 2006/054908 中列出的那些，在此将该申请通过引用全文并入。

[0277] 在一个优选的实施方案中，化疗剂选自紫杉醇、阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、环磷酰胺和氨甲蝶呤。

[0278] 在一个实施方案中，抗肿瘤剂是免疫治疗剂。优选免疫治疗剂是编码 T 细胞共刺激物 B7-1 即 T 细胞共刺激物的表达质粒，或功能相关分子，例如 B7-Ig 嵌合体。

[0279] 在一个实施方案中，抗肿瘤剂或疗法包括树突状细胞疗法。

[0280] 在一个实施方案中，放射治疗包括利用放射性同位素的外线束放射治疗(包括 γ-射线和 X 射线治疗)和内照射疗法。放射性同位素也可用做本发明的抗肿瘤剂。

12. 增加肿瘤对疗法的反应性的方法

[0281] 本发明人在下文实施例中证明，口服施用的乳脂，无论是单用或与至少一种其他治疗剂诸如乳铁蛋白尤其是金属离子乳铁蛋白联用，都能够增加受试者的反应性，并增加肿瘤对抗肿瘤剂的敏感性。当乳铁蛋白与乳脂联合施用时，普遍认为乳铁蛋白的任意功能性变体、功能性片段、金属离子功能性变体或金属离子功能性片段都将显示与金属离子乳铁蛋白与乳脂联用时类似的活性。

[0282] 因此，本发明还涉及增加受试者对疗法如抗癌疗法反应性的方法，所述疗法选自手术、化疗、放疗、激素疗法(例如三苯氧胺、芳香酶抑制剂)、生物学疗法/免疫治法、抗血管生成疗法、细胞毒性疗法、疫苗、基于核酸的疫苗(例如表达癌症抗原的核酸，诸如 DNA 疫苗，包括 p185 疫苗)，基于病毒的疗法(例如腺相关病毒，慢病毒)、基因疗法、小分子抑制剂疗法、基于核苷酸的疗法(例如 RNAi、反义、核酶等等)，基于抗体的疗法、氧和臭氧治疗、栓塞术和/或化疗栓塞疗法及其组合，包括随同所述疗法，单独、同时或顺序给需要其的受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，优选乳铁蛋白。

[0283] 本发明还涉及增加受试者肿瘤对癌症疗法敏感性的方法，包括随同所述疗法的施用，单独、同时或顺序给需要其的受试者口服或肠胃外施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，优选的乳铁蛋白。优选乳脂或乳脂类似物是如上所述的。优选至少一种其他治疗剂是如上所述的。优选乳铁蛋白是如上所述的。优选的疗法是如上所述的一种。

[0284] 同样，本发明还涉及加速接受过癌症疗法的受试者康复的方

法，包括随同所述疗法的施用，单独、同时或顺序给需要其的受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，优选乳铁蛋白。在本发明的该实施方案中，受试者从癌症作用或癌症疗法的恢复要快于未接受本发明治疗的受试者。优选受试者能够减少接受癌症疗法的剂量或花费的时间。

[0285] 这些方法可以与使用任一种或多种抗肿瘤剂(包括化疗剂或免疫治疗剂)或上述抗肿瘤疗法的治疗联用。

[0286] 在一个实施方案中，在施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法前，每日施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 周。在一个实施方案中，在施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法前，施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天或达至少约 1、2、3、4、5、6、7 或 8 周或达至少约 1、2、3、4、5 或 6 个月。在一个实施方案中，在开始施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法后，施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天或达至少约 1、2、3、4、5、6、7 或 8 周或达至少约 1、2、3、4、5 或 6 个月。

包括随同所述疗法，单独、同时或顺序给需要其的受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，优选乳铁蛋白。

[0283] 本发明还涉及增加受试者肿瘤对癌症疗法敏感性的方法，包括随同所述疗法的施用，单独、同时或顺序给需要其的受试者口服或肠胃外施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，优选的乳铁蛋白。优选乳脂或乳脂类似物是如上所述的。优选至少一种其他治疗剂是如上所述的。优选乳铁蛋白是如上所述的。优选的疗法是如上所述的一种。

[0284] 同样，本发明还涉及加速接受过癌症疗法的受试者康复的方法，包括随同所述疗法的施用，单独、同时或顺序给需要其的受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，优选乳铁蛋白。在本发明的该实施方案中，受试者从癌症作用或癌症疗法的恢复要快于

未接受本发明治疗的受试者。优选受试者能够减少接受癌症疗法的剂量或花费的时间。

[0285] 这些方法可以与使用任一种或多种抗肿瘤剂(包括化疗剂或免疫治疗剂)或上述抗肿瘤疗法的治疗联用。

[0286] 在一个实施方案中，在施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法前，每日施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 周。在一个实施方案中，在施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法前，施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天或达至少约 1、2、3、4、5、6、7 或 8 周或达至少约 1、2、3、4、5 或 6 个月。在一个实施方案中，在开始施用抗肿瘤剂或抗肿瘤疗法后，施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，达至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天或达至少约 1、2、3、4、5、6、7 或 8 周或达至少约 1、2、3、4、5 或 6 个月。

13. 肿瘤类型

[0287] 在一个实施方案中，肿瘤、肿瘤细胞或癌症是白血病、结肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、皮肤癌或肺癌。本发明涉及的肿瘤类型列于公开的国际专利申请 WO 2006/054908 中，在此将其通过引用并入。

[0288] 在一个实施方案中，肿瘤、肿瘤细胞或癌症是白血病，诸如但不限于，急性白血病，急性淋巴细胞性白血病，急性粒细胞性白血病，急性髓细胞性白血病诸如成髓细胞的，前髓细胞性，骨髓单核细胞性，单核细胞性，红白血病白血病和脊髓发育不良综合征，慢性白血病诸如但不限于慢性粒细胞性白血病、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病，和毛细胞性白血病。

[0289] 在一个实施方案中，肿瘤、肿瘤细胞或癌症是淋巴瘤，诸如但不限于霍奇金氏病和非霍奇金氏病。在一个实施方案中，肿瘤、肿瘤细胞或癌症包括骨髓系血液肿瘤，诸如但不限于急性和慢性粒性白血病、郁积型多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤和骨硬化性骨髓瘤。在一个实施方案中，肿瘤是、肿瘤细胞来自或癌症包括淋巴系血液肿瘤，包括白血

病、急性和慢性淋巴细胞性白血病、急性和慢性成淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤。在一个实施方案中，肿瘤是、肿瘤细胞来自或癌症包括B淋巴系血液肿瘤。在一个实施方案中，肿瘤是、肿瘤细胞来自或癌症包括淋巴系血液肿瘤。

[0290] 可以用本发明的方法和组合物治疗或预防的其他癌症和相关病症包括但不限于下列疾病：白血病；淋巴瘤；多发性骨髓瘤；华氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)；未定性的单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathy)；良性单克隆丙种球蛋白病；重链病；骨和结缔组织肉瘤；脑瘤；乳腺癌；肾上腺癌；甲状腺癌；胰腺癌；垂体癌；眼癌；阴道癌；外阴癌；子宫颈癌；子宫癌；卵巢癌；食管癌；胃癌；结肠癌；直肠癌；肝癌；胆囊癌；肝胆管型肝癌；肺癌；睾丸癌；前列腺癌；直肠(penal)癌；口腔癌；基底癌；唾液腺；咽癌；皮肤癌；肾癌；肾母细胞瘤(Wilms' tumor)；和膀胱癌。这类病症的综述可以参见Fishman等人，1985，Medicine(内科学)，2d Ed.，J.B. Lippincott Co.，Philadelphia和Murphy 等人，1997，Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery(合理的决定：癌症的诊断、治疗和康复)，Viking Penguin，Penguin Books U.S.A.,Inc.，United States of America。

[0291] 可以根据本发明治疗或预防的其他癌症或其他异常增殖性疾病包括但不限于下列疾病：癌，包括以下器官的癌：肝、脾、心脏、肺、小肠、大肠、直肠、肾、脑、膀胱、乳腺、结肠、肾、肝脏、肺、卵巢、胰腺、胃、颈、甲状腺和皮肤；包括鳞状细胞癌；淋巴系血液肿瘤，包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤；骨髓系血液肿瘤，包括急性和慢性粒性白血病和早幼粒细胞性白血病；间充质来源的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；其他肿瘤，包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、神经母细胞瘤和神经胶质瘤；中枢和周围神经系统肿瘤，包括星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和许旺氏细胞瘤；间充质来源的肿瘤，包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤；和其他肿瘤，包括黑色素瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺卵泡癌和畸胎瘤。

[0292] 在具体实施方案中，在卵巢、膀胱、乳腺、结肠、肝脏、肺、

皮肤、胰腺或子宫中治疗或预防恶性肿瘤或增殖异常变化(诸如组织变形和发育异常)，或过度增殖病症。在其他具体实施方案中，治疗或预防肉瘤、黑色素瘤或白血病。

14. 皮肤癌治疗或预防

[0293] 本发明的另一个实施方案是治疗或预防皮肤癌的方法，包括以下步骤：在皮肤内或皮肤上和/或肿瘤附近，施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂，优选乳铁蛋白。

[0294] 在优选的实施方案中，由于日光照射皮肤易患皮肤癌。

[0295] 在优选的实施方案中，癌症基细胞癌，鳞状细胞癌或黑色素瘤。

[0296] 优选地，单用或与标准抗癌方式联用，局部施用乳脂或乳脂类似物。在肿瘤附近的施用包括邻近或接近肿瘤边缘施用或直接在肿瘤边缘区域中施用。可以观察到乳脂抑制癌发生，刺激局部组织的抗肿瘤免疫，抑制肿瘤血管发生，和/或是直接杀肿瘤的(能抑制肿瘤生长)。简单来说，给具有风险的皮肤或癌性皮肤病灶每天两次施用在合适载体中浓度为 0.1%、1%、5%或 10%的乳脂，任选地和至少一种其他治疗剂。通过 CT 扫描和可用的肿瘤标记物监测肿瘤大小的进展。

[0297] 通过在皮肤癌的合适动物模型中进行临床前试验，可以获得剂量和治疗方案信息。割下小鼠皮肤的一块区域，利用致癌物(例如，7,12-二甲基苯并(a)-蒽(DMBA))的局部施用进行处理，然后用 UV-B 辐射(Bestak 等人, 1996)。在致癌物处理后两天或一旦癌性病灶形成后可以施用乳铁蛋白，优选在存在可以增加皮肤通透性的皮肤渗透增强剂(诸如 70%十二烷基硫酸酯和 30%苯基哌嗪)的条件下。给皮肤或癌性病灶每天施用两次乳铁蛋白，或按照其他的需要，在数周至数月期间内监测肿瘤生长。

[0298] 在合适的情况下，这些方法可以与使用任一种或多种抗肿瘤剂(包括化疗剂或免疫治疗剂)或上述抗肿瘤疗法的治疗联用。

15. 贫血

[0299] 如下文实施例所示，乳脂的口服施用能够有效减轻受试者的血液抑制，治疗或预防受试者的贫血。

[0300] 贫血是指红细胞(RBCs)和/或血红蛋白的缺陷。这导致血液向组

织传送氧的能力降低，引起缺氧。因此不同程度的贫血可能具有各种各样的临床后果。

[0301] 利用形态学方法，可以通过红细胞的大小将贫血分类。平均红细胞容积(MCV)反映红细胞大小，MCV 通常按飞升(femtolitres, fl)测量。如果细胞小于正常值(低于 80 fl)，贫血被称作小红细胞的；如果它们是正常大小(80-100 fl)，则被称为正常红细胞的；如果它们大于正常值(大于 100 fl)，则贫血被分类为大红细胞的。

[0302] 小红细胞性贫血主要是血红蛋白合成衰竭或不足的结果，可能由数种病因造成，包括血红素合成缺陷，缺铁，慢性病症贫血，球蛋白合成缺陷，α-和 β-地中海贫血，HbE 综合征，HbC 综合征，和其他不稳定血红蛋白疾病，铁粒幼红细胞性缺陷，包括遗传性铁粒幼红细胞性贫血，获得性铁粒幼红细胞性贫血包括导致毒性(lead toxicity)，和可逆的铁粒幼红细胞性贫血。总的来说缺铁性贫血是最常见的贫血类型，它有许多病因。当通过显微镜观察时，RBCs 经常显现为浅色(比正常的苍白)和小红细胞的(小于正常的)。缺铁性贫血通常是由铁的饮食摄入或吸收不足引起的。缺铁性贫血还可能由胃肠道的出血损伤造成。血红蛋白病，诸如镰刀形细胞病和地中海贫血，通常被归为小红细胞性贫血。

[0303] 正常红细胞性贫血是指总的 Hb 水平降低，但红细胞大小(MCV)仍然正常。病因包括急性失血、慢性疾病的贫血、再生障碍性贫血(骨髓移植失败)和溶血性贫血。溶血性贫血引起有许多潜在病因的不同类型的症状(还表现为黄疸和 LDH 水平升高)。所述病因可以是自身免疫、免疫、遗传或机械的(如心脏手术)。尽管通常是正常红细胞性的，由于细胞分裂，它可以导致小红细胞性贫血，或因为未成熟红细胞从骨髓的提前释放，导致巨红细胞性贫血。

[0304] 巨红细胞性贫血还可以被进一步分为“巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia)”或“非巨幼红细胞大细胞性贫血(non-megaloblastic macrocytic anemia)”。巨幼细胞性贫血的病因主要是利用保存的 RNA 合成的 DNA 合成的障碍，这限制了祖细胞的细胞分裂。巨幼细胞性贫血经常表现为中性粒细胞过度分裂(6-10 lobes)。巨幼细胞性贫血是大细胞性贫血最常见的病因。巨幼细胞性贫血通常归因于维生素 B12 或叶酸(或这两

者)的缺陷，这通常又是由不充分的摄入或者不充足的吸收造成的。叶酸缺陷通常不引起神经学症状，而 B12 缺陷引起神经学症状。恶性贫血是一种针对胃壁细胞的自身免疫疾病。壁细胞产生从食物吸收维生素 B12 所需的内因子。因此，壁细胞的破坏造成内因子的缺乏，导致维生素 B12 吸收较差。暴露于氨甲蝶呤、叠氮胸苷和抑制 DNA 的其他药物也可能造成巨幼细胞性贫血。非巨幼红细胞大细胞性贫血具有不同的病因(即存在未受损的 DNA 合成)，其发生在例如酒精中毒。

[0305] 存在各种具体的贫血，包括早产贫血，其发生在 2-6 周的早产儿，由红细胞生成素对血细胞比容水平降低应答减弱所致；范可尼贫血(Fanconi anemia)，是表现为再生障碍性贫血和各种其他异常的遗传性病症或缺陷；遗传性球形红细胞增多症，导致红细胞(RBC)膜缺陷的遗传性缺陷，造成红细胞被脾捕获和破坏。这导致循环 RBCs 数量减少，因此，造成贫血；镰形细胞性贫血，一种归因于突变血红蛋白 S 基因存在的遗传性病症；温自身免疫性溶血性贫血，一种由抗红细胞的自身免疫攻击(主要通过 IgG)引起的贫血；和冷凝集素溶血性贫血，主要由 IgM 介导。

[0306] 因此，本发明涉及治疗或预防受试者贫血的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂。本发明还涉及减轻或抑制受试者血液抑制的方法。

[0307] 减轻或抑制血液抑制不仅可用于治疗正接受或已接受癌症疗法的受试者，也可用于其他病症，包括但不限于上文所述的贫血。因此，乳脂或乳脂类似物，优选地和至少一种其他治疗剂联用，更优选乳铁蛋白或其功能性变体或功能性片段尤其是金属离子乳铁蛋白，在癌症治疗和预防之外也有应用。

16. 恶病质

[0308] 如下文实施例所示，乳脂的口服施用能够有效改善受试者的恶病质状况，以及治疗或预防受试者的恶病质。

[0309] 恶病质是在非主动减肥的人中出现的体重减轻、肌肉萎缩、疲劳、虚弱和厌食(显著的食欲不振)中的一种或多种。它通常与潜在的病症有关，诸如癌症，一些传染性疾病(例如肺结核，爱滋病(AIDS))和一些自身免疫病。因于厌食，衰弱和贫血，恶病质在身体上使患者虚弱成不活

动的状态，并且对标准治疗的反应性通常较弱。

[0310] 患有恶病质的癌症患者，无论是源于降低的生理活性，伴发感染，还是化疗和放疗对消化道的毒性，通常从症状上控制以维持营养状况和生活品质。这类控制包括使用用于口腔炎的漱口剂、频繁少量进食、止吐药、抗生素、输入血液成分，以及口服和肠胃外的营养增补剂。食品增补剂可以有效提供额外的热量、蛋白、脂肪、维生素和矿物质。在具体例子中，诸如胰腺癌继发性的吸收不良综合征，已经使用外源胰腺提取物来改善脂肪和蛋白吸收(Perez MM 等人, Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. Cancer 1983;52:346-52)。

[0311] 已经施用各种药剂尝试逆转、迟滞或终止癌症患者的进展性恶病质。这些药剂包括皮质类固醇，诸如氢化泼尼松，甲基强的松龙，和地塞米松，促孕剂，诸如甲地孕酮，醋酸甲羟孕酮，大麻酚类，诸如屈大麻酚，血清素拮抗剂，诸如塞庚啶，促运动剂，诸如甲氧氯普胺和西沙必利，合成类固醇，诸如癸酸诺龙和氟甲睾酮，磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的抑制剂，诸如硫酸肼，甲基黄嘌呤类似物，诸如己酮可可碱和利索茶碱，沙立度胺，细胞因子和抗细胞因子，诸如抗 IL-6 抗体，IL-12，支链氨基酸，二十碳五烯酸，前列腺素合成的抑制剂，诸如吲哚美辛和布洛芬，激素，诸如褪黑激素，和 β2-肾上腺素受体激动剂，诸如克仑特罗。

[0312] 因此，本发明涉及一种治疗或预防受试者恶病质的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂。本发明还涉及改善受试者恶病质状况的方法。

[0313] 治疗或预防恶病质不仅可用于治疗正接受或已接受癌症疗法的受试者，也可用于与体重减轻或疲劳有关的其他病症，包括但不限于上文所述的病症。因此，乳脂或乳脂类似物，优选地和至少一种其他治疗剂联用，更优选乳铁蛋白或其功能性变体或功能性片段尤其是金属离子乳铁蛋白，在癌症治疗和预防之外也有应用。

17. 粘膜炎

[0314] 如下文实施例所示，乳脂的口服施用能够有效改善对肠的损害诸如溃疡，以及治疗或预防粘膜炎。

[0315] 粘膜炎是一种疾病，其特征在于对口-咽腔和胃肠(GI)道上皮的损害，导致这些粘膜的炎症和溃疡。在口腔和食管中，粘膜炎特征在于疼痛性溃疡。在消化道的下端，粘膜炎引起腹泻，这通常是严重的并使人虚弱。粘膜炎通常由放疗和/或化疗造成，一定程度上在大约 40%的接受癌症化疗的患者中发生。上皮细胞对放疗和化疗的细胞毒性作用更敏感，因为与其他器官的细胞相比，它们的更新率相对较高。大多数情况下，粘膜上皮细胞比正接受治疗的癌症更新的更快，对细胞毒剂和放射所导致的损伤比较敏感。粘膜炎的诊断和监测是通过患者探访(诸如疼痛问卷)、口腔检查和内窥镜检查来完成的。一些分析法也可用于确诊，包括蔗糖呼吸试验、瓜氨酸和转谷氨酰胺酶分析法。

[0316] 粘膜炎的治疗主要是支持性的。口腔卫生是当前治疗的主要依靠，通常通过频繁的清洗口腔来实现。水溶性凝胶剂可用于润滑口腔。现有各种局部姑息剂(palliative agents)可控制与粘膜炎有关的疼痛和敏感性。盐漱口剂(Salt mouthwash)可以减轻疼痛，并保持食物颗粒清洁以避免感染。药剂包括葡萄糖酸氯己定、利多卡因(Xylocaine)、盐酸达克罗宁(dyclonine HCl, Dyclone)和在 Orabase 中的苯佐卡因。此外，盐酸苯海拉明(diphenhydramine HCl, Benadryl)，具有局部麻醉剂活性，可以与等份的陶土和果胶制剂(Kaopectate)或镁乳混合为悬液。盐酸苄达明(HCl)是一种具有抗炎、止痛和麻醉特性的非类固醇类清洗剂。许多研究者已经报道了硫糖铝(在胃溃疡治疗中广泛施用)作为清洗剂在治疗由放疗和化疗诱导的粘膜炎中的用途。

[0317] 据报道，杀微生物剂，诸如葡萄糖酸氯己定、多粘菌素 E、托普霉素和两性霉素，具有一些临床价值。据报道，抗炎剂诸如倍他米松和吲哚美辛，在预防或减轻放射诱导的粘膜炎的严重性方面具有潜在价值。帕利夫明(Palifermin, KEPIVANCE)，一种人角质细胞生长因子(KGF)，据报道增强上皮细胞增殖、分化和迁移。其他报道的疗法依赖于所用细胞因子和其他炎症调节剂(比如 IL-1、IL-11、TGF-beta3)、氨基酸补充(例如，谷氨酰胺)、维生素、集落刺激因子诸如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、冷冻疗法，和激光疗法。

[0318] 因此，本发明涉及一种治疗或预防受试者恶病质的方法，包括

给受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂。本发明还涉及改善受试者恶病质状况的方法。

[0319] 治疗或预防粘膜炎和减轻或改善对肠的损害不仅可用于治疗正接受或已经接受癌症疗法的受试者，而且可用于与对肠上皮损害有关的其他病症，包括但不限于上文所述的病症。因此，乳脂或乳脂类似物，优选地和至少一种其他治疗剂联用，更优选乳铁蛋白或其功能性变体或功能性片段尤其是金属离子乳铁蛋白，在癌症治疗和预防之外也有应用。

18. 白细胞减少

[0320] 如下文实施例所示，乳脂的口服施用能够有效减轻受试者的血液抑制，治疗或预防受试者的白细胞减少。

[0321] 白细胞减少(亦称为白血球减少，包括有时称为淋巴球减少或淋巴细胞减少的疾病)是指个体的白细胞(WBCs)减少。这导致机体抗感染能力降低，造成机体非常脆弱。因此白细胞减少的不同程度可能引起各种各样的临床后果。

[0322] 成年人的平均WBC计数为4500-10000细胞/立方毫米 (在性别和个体间有差异)。白血球减少通常被认为白细胞计数低于 4000 细胞/立方毫升(在性别和个体之间也存在差异)。白细胞减少的两种主要形式是中性粒细胞减少和粒细胞减少。

[0323] 中性粒细胞减少是白细胞减少的主要类型，其特征在于中性粒细胞减少。除癌症外，许多综合征也与中性粒细胞减少有关，其中大多数实际上是遗传的。Kostmann's 中性粒细胞减少、Shwachmann's 综合征、血中丙种球蛋白缺乏症、异常丙种球蛋白血症、先天性骨髓粒细胞缺乏症、软骨-毛发发育不全综合征和先天性角化不良，仅是与中性粒细胞减少有关的病症的一些实例。中性粒细胞减少还与营养缺陷有关，诸如缺乏维生素 B12、叶酸或铜缺陷。

[0324] 粒细胞减少有时可以与中性粒细胞减少互换使用，但更精确地说它是嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞以及中性粒细胞的降低。

[0325] 当个体接受化疗或放疗时也可能造成白细胞减少。这是很常见的副作用，通常给予患者一段时间恢复以便在继续治疗前产生更多的WBCs。一般来说，白细胞减少通常用类固醇或维生素治疗以刺激骨髓产

生更多的 WBCs。

[0326] 因此，本发明涉及治疗或预防受试者白细胞减少的方法，包括给受试者施用乳脂或乳脂类似物，任选地和至少一种其他治疗剂。本发明还涉及减轻或抑制受试者血液抑制的方法。

[0327] 减轻或抑制血液抑制不仅可用于治疗正接受或已接受癌症疗法的受试者，也可用于其他病症，包括但不限于上文所述的白细胞减少。因此，乳脂或乳脂类似物；优选地和至少一种其他治疗剂联用，更优选乳铁蛋白或其功能性变体或功能性片段尤其是金属离子乳铁蛋白，在癌症治疗和预防之外也有应用。

[0328] 本发明的各个方面将以非限制性的方式参照下列实施例进行说明。

实施例

小鼠和试剂

[0329] 使用6-9周龄雌性C57BL/6和Balb/c小鼠(University of Auckland, New Zealand)，其中每个饲料组含有5或6只小鼠，除非另外指出。在装有空调的房间(具有受控的湿度，温度以及12小时光:暗循环)内饲养小鼠。从美国典型培养物保藏中心(Rockville, MD, USA)购买C57BL/6来源的小鼠EL-4 T细胞胸腺淋巴瘤，和BALB/c (H-2b)来源的4T1乳腺癌细胞系。EL-4细胞在37℃ DMEM培养基(Gibco BRL, Grand Island, NY, USA)中培养，而4T1细胞在37℃ RPMI 1640培养基(Gibco BRL, Grand Island, NY, USA)中按照单层培养进行维持。培养基中添加有10%胎牛血清、50 U/ml青霉素/链霉素、2 mM L-谷氨酰胺和1 mM丙酮酸盐。紫杉醇获自Bristol-Meyers Squibb, WA, USA。所有实验都按照奥克兰大学动物伦理委员会(Animal Ethics Committee, University of Auckland)批准的方案进行。

乳脂制品

[0330] 按照Harfoot等人(58的方法，通过给牧场饲养的奶牛喂食补充游离脂肪酸，制备从共轭亚油酸和异油酸富集的乳脂。普通脱水乳脂获自Fonterra Co-operative Group Limited, NZ。用于治疗饲料的乳脂和强化乳脂的组成概述于表6a和6b。利用本领域已知的FAMES、扩展FAMES、

CLA和乳脂分析法，获得表6a和6b中的数据。

表6a. 乳脂饲料的组成

CLA 组分	普通的 (% w/w)	强化的 (% w/w)	增加倍数
CLA (c-9, t-11)	1.17	5.04	3.3
CLA (t-10, c-12)	-	-	
CLA (少量 c18:2 异构体)	0.55	1.30	1.4
总 CLA (所有形式)	1.72	6.34	2.7
c-9, t-11 CLA 占总 CLAs 的比例	68.0%	79.5%	

表6b. 乳脂饲料的组成

脂肪酸组分	普通的 (% w/w)	强化的 (% w/w)	降低百分比
c4:0 (丁酸)	3.2	3.2	
c6:0 (己酸)	2.3	1.7	26%
c8:0 (辛酸)	1.3	1	23%
c10:0 (癸酸)	2.8	2.2	21%
c10:1 (2-癸烯酸)	0.3	0.2	33%
c12:0 (月桂酸)	3.2	2.5	22%
c12:1 (11-十二碳烯酸)	0.2	0.1	50%
c13:0 br (十三烷酸 br)	0.1	0	100%
c13:0 (十三烷酸)	0.1	0.1	
c14:0 br (肉豆蔻酸 br)	0.2	0.1	50%
c14:0 (肉豆蔻酸)	10.9	9.1	17%
c14:1 (肉豆寇烯酸)	0.9	0.8	11%
c15:0 iso br	0.4	0.3	25%
c15:0 ante-iso br	0.6	0.6	
c15:0 (十五烷酸)	1.3	1.2	8%
c16:0 br	0.2	0.2	
c16:0 (棕榈酸)	30.6	19.7	36%
c16:1 (棕榈油酸)	1.8	3	
c17:0 iso br	0.6	0.6	
c17:0 ante-iso br	0.4	0.5	
c17:0 (十七烷酸)	0.8	0.5	38%
c17:1	0.3	0.3	
c18:0 (硬脂酸)	10.5	4.6	56%
c18:1 n-9 (油酸)	16.6	11.9	28%
c18:1 n-7 (异油酸)	4.7	22.9	
c18:2 n-6 (亚油酸)	1.4	2.1	
c18:3 n-3	0.8	0.4	50%

脂肪酸组分	普通的 (% w/w)	强化的 (% w/w)	降低百分比
c18:2 (CLA)	1.2	5.3	
c18:4 + CLA 异构体	0	0	
c20:0 (花生酸)	0.2	0.1	50%
c20:1 n-11	0.1	0.1	
c20:1 n-9 (二十烯酸)	0	0.1	
c20:2 n-6	0	0	
c20:3 n-3 (二十碳三烯酸)	0.1	0	100%
c20:4 n-6 (花生四烯酸)	0.1	0	100%
c20:3 n-3	0	0.1	
c20:4 n-3 (二十碳四烯酸)	0.1	0.2	
c20:5 n-3 (二十碳五烯酸，EPA)	0.1	0.2	
c22:0 (山嵛酸)	0.1	0.1	
c22:1 n-13, n-11 (二十二烯酸)	0	0.1	
c22:2 n-9	0	0	
c22:4 n-6	0	0	
c22:5 n-3 (二十二碳五烯酸)	0.1	0	100%
c24:0 (二十四烷酸)	0	0	
c22:6 n-3 (DHA)	0	0	
c24:1	0	0	

通过 FAME 分析法测定脂肪酸。倍数增加是指强化乳的脂质水平相对乳脂的增加。c18:1 n-7 提供 c18:1 反式脂肪酸含量的估算。

乳铁蛋白制品

[0331] 利用Norris等人(Norris, G E 等人, 1989)的方法，由脱脂乳(Fonterra Co-Operative Group Limited, New Zealand)制备牛乳铁蛋白。向SP Big Beads离子交换树脂加载脱脂乳，并用水清洗。柱用0-0.5M NaCl溶液洗脱，弃去洗脱物。柱然后用0.5-1.0M NaCl洗脱，回收洗脱物。利用30kDa膜将回收的洗脱物进行UF/DF，以减少盐和低分子量组分。持续过滤，直至渗余物介于90%和93%的牛乳铁蛋白之间。获得的乳铁蛋白提取物具有约15%的天然铁饱和水平，并在下面的实施例中称作bLf。通过Law 等人(Law and Reiter, 1977)的方法由天然bLf制备铁饱和的牛乳铁蛋白提取物(100%饱和的)，并在下面的实施例中称作Lf+。

饲料

[0332] 实验饲料由Crop & Food Research, Palmerston North, New Zealand制备，利用粉末状的AIN93G制剂作为基础。在AIN93G饲料中，酪蛋白用作蛋白来源，大豆油用做脂质来源，并且不包含乳铁蛋白。在

实验饲料中酪蛋白被上文所述制备的天然bLf或Lf+替代，这样的话饲料的总蛋白含量不变。所述饲料每2.4 Kg含有28 g铁饱和的bLf或28 g天然bLf提取物。在实验饲料中大豆油被上文所述制备的强化乳脂或普通脱水乳脂替代，这样的话饲料的总脂肪含量不变。每两周提供一次新鲜饲料，在研究自始至终小鼠都可以自由获得食物和水。磷脂浓缩物Phospholac 600™ (PC600™)磷脂组分来自Fonterra Co-operative Group Limited, New Zealand。

实验肿瘤模型和疗法

[0333] 通过在小鼠左肋皮下注射2×10^5 EL-4或2×10^4 4T1细胞，建立肿瘤，并通过测量两条垂直直径测定肿瘤生长。根据动物伦理许可(奥克兰大学(University of Auckland))，当肿瘤直径超过1.0 cm时，动物被安乐死。所有实验中，每治疗组包括5或6只小鼠，除非另外指出。用0.9% NaCl稀释紫杉醇(30 mg溶于5 ml Cremophor® EL和无水酒精)，并按照30 mg/Kg腹腔注射。就乳腺癌的4T1转移模型来说，在实验结束小鼠被安乐死后，取出包括肺、肝和脾在内的器官，并称重。计数肺表面转移瘤的数量。肝脏用4%多聚甲醛固定，在5个不同水平制作横向10 μm切片以覆盖完整的肝脏。所述切片用苏木精和曙红染色。计数含有超过6个癌细胞的转移结节，取平均值表示转移瘤的数量。在解剖时通过心脏穿刺采集血液，并利用血细胞计数器计数血细胞。

测量抗肿瘤细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)的产生

[0334] 在肿瘤细胞注射后指定的天数采集脾细胞。将其与EL-4靶细胞按分级的E:T比例在96孔圆底板中37℃温育。温育4小时后，收集50 μl上清，利用Cyto Tox 96检测试剂盒(Promega, Madison, WI, USA)，测量裂解。包括对于非特定靶和效应细胞裂解的本底对照。在扣除本底后，细胞裂解百分比利用以下公式计算：100 × (实验自发效应物-自发靶/最大靶-自发靶)。

凋亡的测量

[0335] 切除肿瘤并立即将其在干冰中冷冻，-70℃保存以用于以后原位检测肿瘤的凋亡细胞。6-μm厚的冷冻系列切片用多聚甲醛溶液(4%溶于PBS, pH 7.4)固定，并用含有0.1% Triton X-100和0.1%柠檬酸钠的溶液进

行透化处理。将它们与20 μl TUNEL试剂(原位凋亡检测试剂盒，购自Boehringer Mannheim, Germany)在37℃温育60分钟，然后通过荧光显微镜检查。相邻切片用苏木精复染来计数细胞总数，或计数10个随机选定区域(放大率为×40)中凋亡细胞的数目。按照凋亡细胞数目×100/有核细胞总数来计算凋亡指数(AI)。为了在体外检测凋亡细胞，通过用膜联蛋白-V-荧光、TUNEL和台盼蓝染色来测量凋亡和坏死肿瘤细胞的数目。为了测量肠凋亡，利用DeadEndTM Fluorometric TUNEL System (Promega, Madison, WI, USA)通过TUNEL方法染色空肠切片。计数10个随机挑选腺窝中的凋亡细胞，数据表示为每腺窝凋亡小体。

血管供应的评价

[0336] 为了测定肿瘤血管供应，10-μm冰冻肿瘤切片用丙酮固定，PBS清洗，2% BSA封闭2小时，然后与抗CD31抗体MEC13.3或抗CD105 mAb温育过夜。利用VECTASTAIN Universal Quick试剂盒(Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)随后将它们与二抗温育30分钟；并用Sigma FAST DAB (3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐)和$CoCl_2$增强剂(CoCl2 enhancer tablets, Sigma)显色，并用苏木精复染。在5或6个盲选随机区域(0.155 mm2)按照×40放大率计数染色的血管，计算3次最高计数的平均值。为了显示血管对血流的开放，在采集组织前一分钟将浓度为1.0 mg/Kg的DiO7 (Molecular Probes, Eugene, OR)注射到尾静脉，如先前所述(Ding 等人, 2001)。同心圆方法也用于评价血管供应。

恶病质分析

[0337] 在实验开始和结束时称量小鼠重量。在小鼠被安乐死后，切除肿瘤并称重。为了确定脂肪组织和肌肉萎缩的程度，将附睾脂肪组织和左腓肠肌肌肉解剖并称重。计算胴体重作为全身和肿瘤之间重量的差异。

肠损伤的测量

[0338] 小鼠空肠用4%多聚甲醛固定，包埋入石蜡，按4 μm切片，然后将切片用苏木精-曙红染色。在每份标本中，随机挑选20个保存完好的小肠绒毛，利用物镜测微尺通过显微镜测量它们的长度。

[0339] 记录空肠γ-谷氨酰转肽酶(γ-GGT)的活性作为肠损伤的单独测量值，如Ziotnik等人先前所述(2005)。切除一段空肠(大约5 cm)并用10 ml

PBS冲洗，将其切成2个2 cm^2部分，然后置于1.0 ml 1.0% Triton X-100，0.15 M NaCl，100 mM Tris, pH 8.0 (Tris缓冲液)。添加20微升溶液(含有0.3 ml 100 mM甘氨酰-甘氨酸, pH 8.0，0.08 ml Tris缓冲液，0.5 ml 5 mM γ-谷氨酰-p-硝基苯胺)，到0.9 ml终体积。肠切片在37℃的振荡水浴中温育10分钟，然后在405 nm读数γ-GGT活性。结果可以表示为每厘米空肠γ-GGT活性单位，其中一个单位被定义为1小时内释放1.0 mol p-硝基苯胺的γ-GGT活性。

统计分析

[0340] 结果可以表示为平均值 ± SEM或 ± 95%置信区间，利用斯氏t检验(实施例1-17)或方差或协方差分析继之以Tukey多重比较方法或1-侧Dunnett检验(实施例18-21)来评价统计显著性。$P < 0.05$的值表示统计显著的，而$P < 0.001$表示结果是非常显著的。

实施例 1

[0341] 大于 90%纯度的牛乳铁蛋白来自 Fonterra Co-operative Group。为了制备脱铁 Lf(apo-Lf)，通过小心添加 6 M HCl 将溶于 milliQ 水的约 80 mg/mL Lf 溶液(pH ~ 5.7)调节到 pH 2.08。溶液在室温搅拌 1 小时，然后利用标称 3.5 kDa 截留分子量(molecular weight cut-off)的 SpectraPor 管(Spectrum Companies, Ranco Dominguez, CA, USA)在 4℃用 10 体积 0.1 M 柠檬酸透析过夜。在 24 小时内更换透析液两次，然后将 Lf 溶液冷冻干燥为白色半结晶粉末。为了制备 50%铁饱和的乳铁蛋白，通过小心添加 6 M NaOH 将溶于 0.1 M 碳酸氢钠的 8%乳铁蛋白溶液调节到 pH 8.2。添加合适体积的 50 mM 氮基三乙酸铁(Fe-NTA) (Bates 等人, 1967; Brock & Arzabe, 1976)，得到 ~ 50%饱和的乳铁蛋白(考虑到 Lf 的纯度以及其天然 ~ 12%的铁饱和)。在室温搅拌 1 小时后，利用上述 SpectraPor 管将溶液(pH 8.01)用 10 体积的 milli-Q 水在 4℃透析过夜。在 24 小时内更换透析液两次，然后将 Lf 溶液冷冻干燥为桃红色半结晶粉末。制备~ 100% Fe 饱和的乳铁蛋白基本上与制备 50% Fe-饱和材料相同，除了 Fe-NTA 的量调整外，因此在添加 Fe-NTA 后，通过小心添加 6 M NaOH 将 pH 再调节到 8.0。终产物是深桃红色半结晶粉末。通过分光光度滴定(Bates 等人, 1967; Brock & Arzabe, 1976)确认终产物的 Fe 饱和水平。脱铁乳铁蛋白是大约

5% Fe 饱和的。

实施例 2

[0342] 本实施例显示乳脂抑制 EL-4 肿瘤的生长，而共轭亚油酸和异油酸中富集的乳脂无效。

[0343] 给包含 6 只 C57BL/6 小鼠的组喂食基本 AIN-93 饲料，或每 2.4 Kg 饲料用 120 g 乳脂或强化乳脂替代的相同饲料，代表~71%的饲料脂肪成分。在给予饲料后两周用 2×10^5 EL-4 肿瘤细胞皮下测试小鼠。监测肿瘤大小(通过垂直的两个直径测量，单位是厘米)直至第 91 天，或直到肿瘤直径达到 1 cm。每个点代表 6 只小鼠或标示数目小鼠的具有 95%置信区间的平均肿瘤大小。

[0344] 与对照饲料相比，在第 49 天强化乳脂减缓肿瘤生长达到 25%，但效果不显著(图 1)。与此形成鲜明对照，在 6 只小鼠的 2 只中乳脂完全组织肿瘤发展。其他 4 只喂食乳脂饲料的小鼠中的肿瘤生长类似于喂食强化乳脂的小鼠。

实施例 3

[0345] 本实施例显示乳脂与免疫治疗协同作用，清除 EL-4 肿瘤。

[0346] 在喂食强化乳脂、乳脂或对照饲料的包含 5 只小鼠组中建立肿瘤，如上文实施例 2 所述。监测肿瘤大小(通过垂直的两条直径测量，单位是厘米)。当肿瘤直径达到~0.4 cm 时，向肿瘤注射包含 60 μg B7-1 表达质粒的 DNA-脂质体复合物。施用质粒的时间用箭头标示。监测肿瘤大小(通过垂直的两个直径测量，单位是厘米)直至第 91 天，或直到肿瘤直径达到 1 cm。该特定大小的肿瘤仍对 B7-1 免疫基因疗法部分敏感，这从以下事实得到证明：4 只小鼠的对照肿瘤缓慢退化一周，然后再次生长。但是，在注射 B7-1 质粒后 4 周期间，1 只小鼠的肿瘤退化并消失(图 2)。

[0347] 喂食乳脂的小鼠的肿瘤比对照的肿瘤退化的更快，在注射 B7-1 质粒后只用 2 周就消失。相反，喂食强化乳脂的小鼠的肿瘤耐受 B7-1 免疫基因疗法，按照与喂食对照饲料小鼠肿瘤类似的速率生长。因此，乳脂增强癌症免疫治疗，而强化乳脂效果较差。

实施例 4

[0348] 本实施例显示乳脂与铁饱和的乳铁蛋白协同作用来完全抑制

肿瘤发生。

[0349] 本申请人先前的研究已经证明铁饱和的 Lf (Lf+)能够抑制肿瘤生长(WO/2006/054908)。该实验研究了乳脂和 Lf+共施用的效果。我们设法确定乳脂是否可以与 Lf+协同抗击淋巴瘤。

[0350] 给包含 6 只小鼠的组喂食对照 AIN-93G 饲料，每 2.4 Kg 所述饲料包含 28 g Lf+或 120 g 乳脂(AMF)，或包含 Lf 和乳脂组合。第 0 天是指给予小鼠饲料的那一天。给予所述饲料 2 周后，将 2×10^5 个 EL-4 细胞注射到小鼠肋部。监测肿瘤大小(通过垂直的两条直径测量，单位是厘米)直至第 56 天。每个点代表 6 只小鼠或标示数目小鼠的具有 95%置信区间的平均肿瘤大小。

[0351] 在喂食 Lf+的 6 只小鼠的 5 只中，以及喂食乳脂饲料的所有 6 只小鼠中，肿瘤出现被推迟 1 周(图 3A)。喂食 Lf+的 6 只小鼠中的 1 只完全抵抗肿瘤激发。与此相反，喂食 Lf+和乳脂组合的所有 6 只小鼠完全抵抗肿瘤激发，表明乳脂与 Lf+协同作用来清除淋巴瘤。

实施例 5

[0352] 本实施例显示乳脂提高 Lf+增强抗肿瘤白细胞细胞毒性和肿瘤凋亡的能力。

[0353] 第 56 天从实施例 4 所述小鼠收集脾细胞，检验它们对 EL-4 靶细胞的溶胞活性。与喂食对照饲料的小鼠相比，获自喂食 Lf+或乳脂的小鼠的脾细胞抗肿瘤溶胞活性分别显著增加 66% ($P < 0.001$)和 61% ($P < 0.01$)(图 3B)。与对照相比，对于喂食 Lf+和乳脂组合的小鼠来说，抗肿瘤溶胞活性进一步增加 86% ($P < 0.001$)。

[0354] 第 56 天从实施例 4 所述小鼠的肿瘤制备切片，并通过末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸-地高辛切口末端标记(TUNEL)法以及膜联蛋白-V-荧光方法进行染色。在×40 放大率 10 个随机挑选的视野下测定凋亡细胞的数量，所述凋亡细胞通过肿瘤切片的 TUNEL 或膜联蛋白-V-荧光染色测定。凋亡指数(A/I)是凋亡(TUNEL 或膜联蛋白-V-荧光阳性)细胞的数量×(100/细胞总数)。与对照饲料相比，乳脂和 Lf+分别刺激肿瘤凋亡 73%和 68%(图 3C)。与其增加抗肿瘤溶胞活性一致，乳脂和 Lf+的组合增加肿瘤凋亡 84%。

实施例 6

[0355] 本实施例显示乳脂抑制肿瘤血管发生。

[0356] 分别通过用抗 CD31 和抗 CD105 mAbs 对按实施例 5 所述制备的肿瘤切片进行染色，或通过 DiO7 的灌注，分析 Lf+和乳脂对肿瘤血流和血管供应的影响。第 56 天，从按实施例 4 所述处理的小鼠制备肿瘤切片，然后用抗 CD31 mAb MEC13.3 或者抗 CD105 mAb 染色以显影血管，或可选地在收集组织前 1 分钟将 DiO7 注射到尾静脉以显影血流。对 6 只小鼠中 6 个盲选随机区域的染色血管进行计数。

[0357] 如图 3D 所示，与喂食控制饲料的小鼠相比，喂食 Lf+、乳脂或乳脂和 Lf+组合的小鼠的肿瘤中 CD31+血管的数量分别显著降低 84% ($P < 0.001$)、72% ($P < 0.001$)和 84% ($P < 0.01$)，血流分别减少 84% ($P < 0.001$)、68% ($P < 0.001$)和 84% ($P < 0.001$)。对于 CD105+血管的染色以及灌注 DiO7 作为肿瘤血管供应的其他标志物来说，获得类似的结果。这些结果显示乳脂抑制血管发生。

实施例 7

[0358] 本实施例显示脂质粉剂(Phospholac 600™)，鞘磷脂和 9,11 CLA 异构体抑制肿瘤生长，但不能与 Lf+有效协同作用清除肿瘤。

[0359] 给包含 5 只 C57BL/6 小鼠的组喂食基本 AIN-93 饲料(图 4A)，或每 2.4 Kg 饲料用 28 g Lf+ (图 4B)、120 g phospholac 600™ (图 4C)或 1.2 g 鞘磷脂(图 4D)(代表~71 和 0.71%的饲料脂肪成分)替代的相同饲料。在给予饲料后两周用 EL-4 肿瘤细胞皮下激发小鼠。再次通过垂直的两条直径测量肿瘤大小(单位是厘米)。

[0360] Lf+延缓肿瘤生长，两个肿瘤的生长被推迟两周，一个被推迟至少一周。与喂食对照饲料的小鼠相比，Phospholac 600™ 在一只小鼠中完全抑制肿瘤发生，在另一只小鼠中将肿瘤发生延缓 24 天，而在剩余三只小鼠中它对肿瘤生长没有明显影响。鞘磷脂与 Lf+一样有效，因为它在两只小鼠中将肿瘤生长延缓~ 1 周，在另两只小鼠中延缓~ 2 周，而它对于剩余小鼠的肿瘤生长没有明显影响。给包含 5 只小鼠的其他组喂食 Lf+(每 2.4 Kg 饲料 28 g)与 Phospholac 600™ (每 2.4 Kg 饲料 120 g) (图 4E)或鞘磷脂(每 2.4 Kg 饲料 1.2 g) (图 4F)的组合。Lf+与 phospholac 600™ 的

组合未能导致完全的肿瘤消灭(本文中利用 Lf+和乳脂的组合可以观察到)。并且，总的效果与利用 phospholac 600™ 单一疗法观察到的类似。

[0361] Lf+与鞘磷脂的组合比对应的单一疗法效果更差，使得肿瘤生长类似于对照小鼠，表明这两种生物活性可能彼此拮抗(图 4F)。

[0362] 在小鼠饲料中按照每 2.4 Kg 饲料 5 g 包含 c-9, t-11 CLA 异构体(代表饲料脂肪成分的 3%)只能稍微抑制 4T1 肿瘤的生长，并且显示与 Lf+没有协同作用。

实施例 8

[0363] 本实施例显示乳脂单用或与化疗联用延缓 4T1 乳腺癌肿瘤的生长。

[0364] 给包含 6 只 Balb/c 小鼠的组喂食基本 AIN-93 饲料，或用 5%乳脂替代的相同饲料，代表~71%的饲料脂肪成分。在给予饲料后两周用 2×10^4 4T1 肿瘤细胞皮下激发小鼠。监测小鼠的肿瘤生长，并且每三天测量一次肿瘤大小。

[0365] 与喂食对照饲料的小鼠相比，喂食乳脂饲料的小鼠中出现明显肿瘤要晚 3 天，在激发后第 35 天当小鼠被安乐死时，形成的肿瘤平均小 21%($P < 0.05$) (图 5)。当肿瘤直径达到~ 0.5 cm 时，腹腔内注射化疗药物紫杉醇(30 mg/kg 体重)，造成喂食对照饲料的肿瘤大小减小(第 35 天)31% ($P < 0.05$)。第 35 天，与喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠以及喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠相比，紫杉醇治疗分别将喂食乳脂的小鼠的肿瘤大小降低 35% ($P < 0.05$)和 49% ($P < 0.01$)。

实施例 9

[0366] 本实施例显示乳脂抑制散布到肺和肝脏的 4T1 乳腺癌肿瘤的生长。

[0367] **肺转移瘤的抑制**：4T1 乳腺癌细胞系是高转移性的，散布到肺和肝脏。检查实施例 8(第 35 天)中小鼠肺的肿瘤和微小转移。喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠、喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠，喂食乳脂但未接受治疗的小鼠和喂食乳脂并接受紫杉醇治疗的小鼠的肺表面肿瘤的平均数量分别是 32、18、22 和 10(图 6)。

[0368] 与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠相比，紫杉醇疗法和喂食

高剂量乳脂显著(P<0.01)将肺表面的肿瘤数量分别降低44%和31%。

[0369] 与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠和喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠相比，乳脂饲料与紫杉醇疗法联用分别导致肿瘤数量甚至更大的63%(P < 0.001)和44% (P < 0.05)的降低。与其一致，与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠相比，喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠，喂食乳脂但未接受治疗的小鼠和喂食乳脂并接受紫杉醇治疗的肺重量分别显著降低30%、22%和40%(表7)。

表7. 体重、肿瘤重量、器官重量和组织重量，以及血细胞计数[1]

	荷瘤小鼠				非荷瘤小鼠	
	对照饲料(n=6)	对照饲料+紫杉醇(n=6)	乳脂饲料(n=6)	乳脂饲料+紫杉醇(n=6)	对照饲料(n=6)	乳脂饲料(n=6)
体重(g)	18.7 ± 2.7[2]	17.7 ± 1.5	20.3 ± 2.0	20.8 ± 1.4[5]	20.8 ± 0.98	21.3 ± 2.3
胴体重(g)	18.4 ± 2.8[2]	17.6 ± 1.4	20.1 ± 1.9[4]	20.7 ± 1.3[5]	--	--
肿瘤(mg)	263.5 ± 31.7	103.4 ± 24.1[3]	143 ± 20.9[4]	48.3 ± 11.2[4]	--	--
脾(mg)	79.2 ± 9.4	72.35 ± 8.2[3]	82.34 ± 7.5[4]	80.28 ± 4.9[5]	82.6 ± 12.7	82.3 ± 9.5
肝脏(mg)	1268.9 ± 86.3	1210.1 ± 72.4	1230.8 ± 63.7	1201.3 ± 82.9[5]	1204.5 ± 102.5	1221.2 ± 94.3
肺(mg)	389.8 ± 24.6[2]	274.5 ± 30.6[3]	302.1 ± 9.7[4]	234.5 ± 25.6[5]	183.4 ± 13.9	190.1 ± 17.8
腓肠肌肌肉(mg)	96.3 ± 8.6[2]	101.2 ± 9.3	128.5 ± 7.9[4]	129.2 ± 10.8[5]	158.7 ± 25.2	171.7 ± 12.5[2]
附睾脂肪组织(mg)	26.7 ± 8.2[2]	24.3 ± 6.7	55.3 ± 7.1[4]	58.6 ± 6.0[5]	154.4 ± 23.9	172.5 ± 31.8[2]
WBC (x 10^3/μl)	4.21 ± 0.57[2]	2.37 ± 0.39[3]	5.34 ± 0.76[4]	5.48 ± 0.56[5]	5.89 ± 0.74	6.12 ± 0.93
RBC (x 10^6/μl)	6.35 ± 0.62[2]	3.21 ± 0.74[3]	8.65 ± 0.93[4]	7.36 ± 0.87[5]	8.23 ± 0.58	8.67 ± 0.62

[1]数据可以表示为平均值±SEM。通过斯氏t检验确定统计显著性。[2]P < 0.05，与喂食对照饲料的非荷瘤小鼠的体重相比；[3,4]P < 0.05，与喂食对照饲料的荷瘤小鼠相比；[5]P < 0.05，与喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的荷瘤小鼠相比。

[0370] 肝脏转移瘤的抑制：同样，检查上述小鼠肝脏的肿瘤和微小转移。取出肝脏，切片，用苏木精/曙红染色，计数肝脏内转移性结节的数

量。喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠、喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠、喂食乳脂但未接受治疗的小鼠和喂食乳脂并接受紫杉醇治疗的小鼠的转移瘤的平均数量分别是108、59、74和36(图7)。因此，与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠相比，紫杉醇疗法和喂食高剂量乳脂显著($P < 0.01$)将肝脏的肿瘤数量分别降低45%和32%。

[0371] 与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠和喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠相比，乳脂饲料与紫杉醇疗法联用分别导致肿瘤数量甚至更大的67%($P < 0.001$)和39% ($P < 0.05$)的降低。

实施例10

[0372] 本实施例显示乳脂抑制肿瘤血管发生。

[0373] 将喂食对照饲料但未接受治疗小鼠、喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠、喂食乳脂但未接受治疗的小鼠和喂食乳脂并接受紫杉醇治疗的小鼠的上述4T1原发肿瘤(实施例8；第35天)切除，切片，然后用抗CD31抗体染色以鉴定血管内皮细胞，以便测量肿瘤血管发生。在盲选的随机区域计数抗CD31 mAb染色的血管以记录平均血管密度(8A)，或从阵列点到最近CD31 mAb标记血管的中位距离(8B)。

[0374] 与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠相比，紫杉醇疗法和喂食高剂量乳脂显著($P<0.05$)将微血管密度(CD31+血管)分别降低37%和31%(图8A)。与其一致，它们显著($P < 0.05$)将到最近CD31+血管的中位距离分别增加71%和59%(图8B)。

[0375] 与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠和喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠相比，乳脂饲料与紫杉醇疗法联用分别导致微血管密度降低甚至更大，达52% ($P < 0.001$)和22% ($P < 0.05$)。与其一致，与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠和喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠相比，乳脂饲料与紫杉醇疗法联用分别导致到最近的CD31+血管的中位距离增加125% ($P < 0.001$)和31% ($P < 0.05$)。

实施例11

[0376] 恶病质对癌症患者来说是一种严重的问题，因为它使患者身体虚弱，降低他们对治疗的反应性。增强营养是抵抗恶病质的一个途径。本实验研究了在申请人的乳腺癌模型中喂食乳脂是否改善小鼠的恶病质

状况，以及长期喂食含有高胆固醇饱和脂肪酸例如硬脂酸盐的高剂量乳脂是否对一些器官诸如肝脏和脾有害。本实施例证明，高剂量乳脂饲料未显示明显的器官毒性，并减轻由晚期癌症引起的恶病质。

[0377] **不具有器官毒性**。与喂食对照饲料的小鼠相比，喂食高剂量乳脂的小鼠的脾和肝未显示明显的中毒症状，并且它们的体重也没有显著的变化($P > 0.05$)(表 7)。

[0378] **恶病质的减轻**。转移性乳腺癌的 4T1 模型代表癌症恶病质的理想模型。肿瘤的建立导致胴体重显著($P < 0.05$)降低 12%，表现为与喂食相同对照饲料的非荷瘤小鼠相比，腓肠肌肌肉和附睾脂肪组织的重量分别减轻 40% ($P < 0.05$)和 83% ($P < 0.01$)(表 7)。在喂食乳脂饲料的小鼠中观察到恶病质减轻，这得到以下证据证明：与喂食对照饲料但未接受治疗的小鼠以及喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠相比，在喂食乳脂但未接受治疗的小鼠以及喂食乳脂并接受紫杉醇治疗的小鼠中胴体重量(9.2 和 17.6%)、腓肠肌肌肉重量(33.4 和 27.6%)以及附睾脂肪组织(107 和 141%)分别显著增加($P<0.05$)。腓肠肌肌肉和附睾脂肪组织重量的增加不限于荷瘤小鼠，因为与喂食对照饲料的健康非荷瘤小鼠相比，给健康非荷瘤小鼠喂食乳脂分别增加后者组织重量达 8.2%和 12% ($P<0.05$)。

实施例 12

[0379] 癌症和癌症治疗诸如化疗最严重的副作用之一是血液抑制，这可能导致免疫功能不全，进而造成严重的感染甚至死亡。本实施例显示乳脂饲料减轻癌症和化疗引起的血液抑制。

[0380] 在上文实施例 11 的恶病质小鼠中发现造血不全，因为与喂食相同对照饲料的健康非荷瘤小鼠相比，红细胞(RBC)和白细胞(WBC)计数分别显著($P < 0.05$)降低 23%和 29%(表 7)。与喂食对照饲料的荷瘤小鼠相比，紫杉醇化疗造成 RBC 和 WBC 计数进一步降低 49%和 44%，以及脾重量相应降低 8.5%。

[0381] 与此相反，与喂食对照饲料的健康非荷瘤小鼠相比，喂食乳脂并接受紫杉醇治疗的小鼠的 RBC 和 WBC 计数分别只降低 11%和 7%，脾重量减轻 3%(表 7)。喂食乳脂但未接受治疗的荷瘤小鼠的 WBC 计数只降低 5%，而 RBC 计数稍微增加 9% ($P < 0.05$)，脾重量完全恢复。与喂

食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠相比，喂食乳脂并接受紫杉醇治疗的小鼠的 RBC 和 WBC 计数分别显著($P < 0.01$)增加 56%和 57%，脾重量增加 11% ($P < 0.05$)(表 7)。与喂食对照饲料但未接受治疗的荷瘤小鼠相比，喂食乳脂但未接受治疗的荷瘤小鼠的 RBC 和 WBC 计数增加 34%和 27% ($P < 0.05$)。

[0382] 因此，乳脂饲料通过增加或恢复被癌症和化疗减少的红细胞和白细胞数目来减轻血液抑制。

实施例 13

[0383] 细胞毒药物损伤肠绒毛，使它们倒伏，从而改变肠的吸收特性(Melichar 等人, 2005)。本实施例显示乳脂饲料改善化疗诱导的肠损伤。

[0384] 为了确定乳脂是否保护肠免受紫杉醇诱导的损伤，给包含 6 只 Balb/c 小鼠的组喂食基本 AIN-93 饲料，或用 5%乳脂替代的相同饲料，代表~71%的饲料脂肪成分。两周后给每只小鼠腹膜内注射紫杉醇(30 mg/kg 体重)。一周后处死小鼠，取出空肠。用对照饲料、乳脂饲料、对照饲料加紫杉醇以及乳脂饲料加紫杉醇处理的小鼠空肠的石蜡包埋切片用苏木精和曙红染色。

[0385] 与预期一致，喂食对照饲料和乳脂饲料但未接受治疗的健康小鼠具有完整的肠绒毛。与此相反，用紫杉醇治疗的小鼠的切片显示，这些小鼠的空肠含有断裂和倒伏的绒毛。喂食乳脂并接受紫杉醇治疗的小鼠的绒毛大部分是完整的，表明后一饲料对肠的内层起到保护作用。

[0386] 测量绒毛的平均长度以便定量肠的损伤程度。与对照小鼠相比，紫杉醇显著将绒毛的平均长度减少 61% ($P < 0.01$)(图 9A)。乳脂饲料预防紫杉醇引起的肠损伤，因为与对照小鼠相比，喂食乳脂饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠的绒毛平均长度减少 29% ($P < 0.05$)。喂食乳脂饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠的绒毛比喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠的绒毛显著更长(40%，$P < 0.05$)。

[0387] 空肠 γ-谷氨酰转肽酶(γ-GGT)即小肠刷状缘上皮细胞的标志物(Tate and Meister, 1981 和 Ferraris 等人, 1992)的活性，被记录为肠损伤的单独测量值。与未接受治疗的对照小鼠相比，紫杉醇治疗将空肠粘膜中 γ-GGT 的水平显著降低 56% ($P < 0.01$)(图 9B)，而喂食乳脂饲料并接受紫

杉醇治疗的小鼠的 γ-GGT 活性只降低 29% ($P < 0.05$)。与喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠相比，喂食乳脂饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠的空肠 γ-GGT 活性显著增加(78%，$P < 0.05$)。

[0388] 化疗引起的小肠粘膜炎与发生在绒毛萎缩前的腺窝细胞凋亡有关(Keefe 等人, 2000)。在喂食对照和乳脂饲料但未接受治疗的小鼠的腺窝处几乎没有凋亡细胞。与此相反，喂食对照饲料并接受紫杉醇治疗的小鼠的肠切片含有大量凋亡细胞。乳脂饲料显著减少凋亡小体的数量。计数 10 个随机挑选腺窝中的凋亡细胞，并表示为每腺窝凋亡小体 (图 10)。与未接受治疗的小鼠相比，紫杉醇治疗显著将凋亡小体计数增加 6 倍。与对照饲料相比，乳脂饲料显著($P<0.05$)将紫杉醇治疗小鼠的凋亡小体计数降低 39%。

实施例 1-13 的讨论

[0389] 上述实验显示，当口服施用时普通脱水乳脂具有抗肿瘤活性。乳脂的施用增强建立的淋巴瘤的免疫治疗，并且增强建立的乳腺癌肿瘤的化疗。

[0390] 乳脂与 Lf+联用完全抑制所有用淋巴瘤激发的受试者中的肿瘤发生，引起抗肿瘤溶胞活性增加，肿瘤凋亡和肿瘤血管供应减少。

[0391] 乳脂施用与化疗联用延缓乳腺癌肿瘤的生长，同时乳脂单用或与化疗联用显著抑制乳腺癌肿瘤转移到肺和肝以及在这些器官中生长。

[0392] 施用乳脂组分也观察到抗肿瘤活性。本文中，Phospholac 600™ 和鞘磷脂均能延缓肿瘤发生。

[0393] 此外，乳脂的施用减轻乳腺癌肿瘤和/或化疗造成的血液抑制，恶病质和肠损伤。

实施例 14

[0394] 本实施例显示乳脂显著抑制化疗引起的体重减轻，并促进体重增加。

饲料

[0395] 实验饲料由 Crop & Food Research, Palmerston North, New Zealand 制备，利用粉末状的 AIN93G 制剂作为基础。在 AIN93G 饲料中，酪蛋白用作蛋白来源，大豆油用做脂质来源。在实验饲料中大豆油被脱

水乳脂(AMF)替代，这样的话饲料的总脂质含量不变。所述饲料每 2 Kg 饲料含有 100，35.7 或 7.1 g AMF，代表 70，25 和 5%的饲料总脂含量(140 g 脂质/2 Kg)。每周提供一次新鲜饲料，在研究自始至终小鼠都可以自由获得食物和水。

分析化疗副作用的实验模型

[0396] 按照动物伦理许可(奥克兰大学)施用环磷酰胺。所有实验的每个治疗组都包括 6 只小鼠，除非另外指出。按照 300 mg/Kg 腹膜内施用 PBS 稀释的环磷酰胺。在解剖时通过心脏穿刺采集血液。

[0397] 给包含 6 只 C57BL/6 小鼠的组喂食 AIN93G 饲料或用 5%、25%或 70%乳脂替代的相同饲料，在喂食 4 周后第 0 天给小鼠腹腔内注射环磷酰胺(300 mg/Kg 体重)。在 4、8 和 12 天后处死小鼠，分析组织药物治疗的副作用，如下所述。

[0398] 第 0 天(即，化疗之前，喂食 4 种不同的饲料后 4 周)，小鼠的体重没有显著差异，如图 11A 所示。与此相反，仅仅在化疗后 4 天，喂食对照饲料的小鼠体重减轻 7%(图 11B)。与对照饲料相比，两个最高剂量的乳脂分别将体重减轻程度显著降低 54% ($P < 0.001$)和 39% ($P = 0.0017$)。与对照相比，最低剂量的乳脂不显著地将体重减轻降低 19% ($P = 0.068$)。在化疗后 12 天，喂食对照饲料的小鼠几乎未显示体重增加的改善，而与此相反，喂食最低剂量乳脂的小鼠的体重几乎恢复正常($P < 0.001$)，喂食两个最高剂量乳脂的小鼠实际体重增加(图 11C)。

实施例 15

[0399] 本实施例显示，乳脂促进化疗后循环和脾白细胞(WBC)的恢复，刺激脾中集落形成单位的生长，和促进脾的重建。

[0400] 在化疗前，喂食不同的乳脂饲料 4 周对外周 WBC 计数没有显著影响。环磷酰胺在第 4 天严重减少实施例 14 中小鼠的外周 WBC 计数超过 90%，与喂食的饲料无关(图 12)。到第 8 天所有 4 组小鼠的 WBC 计数都开始恢复。在喂食最高剂量乳脂的小鼠组中，到第 12 天 WBC 计数的恢复显著($P = 0.0028$)增加。对于这些小鼠来说，WBC 计数已经回到正常值。与此相反，较低剂量的乳脂未显著促进 WBC 计数的恢复。

[0401] 在化疗前喂食不同的乳脂饲料 4 周对脾的细胞构成没有明显影

响(图 13A)。第 4 天环磷酰胺严重减少喂食对照饲料的小鼠的脾细胞构成。第 4 天与对照饲料相比，70%、25%和 5%的乳脂饲料分别将脾细胞构成的损失减少 52%、41%和 25%。70%和 25%的乳脂饲料在第 8 天分别将脾细胞构成的损失减少 32%和 27%，而在第 12 天只有 70%的乳脂饲料影响脾细胞构成(图 13A)。

[0402] 在化疗后 4 天随着集落形成单位的生长，脾内细胞开始补充。70%、25%和 5%的乳脂饲料在第 8 天均显著刺激脾集落形成单位的产生分别达 207%、130%和 85%(图 13B)。到第 12 天，在喂食 70%和 25%乳脂饲料的小鼠中脾细胞构成几乎恢复正常，因此并不意外在乳脂饲料组中集落形成单位的数量显著降低，而喂食对照饲料的小鼠的脾仍在修复过程中(图 13B)。

实施例 16

[0403] 本实施例显示乳脂增加化疗后红细胞(RBC)的大小和血红蛋白含量。

[0404] 环磷酰胺在第 8 天减少实施例 14 中小鼠的外周 RBC 计数，与喂食的饲料无关(图 14A)。第 4 天 RBC 损失 17%-22%，这低于实施例 15 中 WBC 的损失程度。RBC 数量持续减少直至第 8 天，到第 12 天还未完全恢复。乳脂饲料对环磷酰胺诱导的 RBC 计数减少没有显著影响。尽管更高剂量的乳脂看起来促进 RBC 数量的恢复，但结果是不显著的。

[0405] 令人惊讶的是，两个最高剂量的乳脂阻止血细胞比容(HCT)水平的损失和/或促进其恢复(图 14B)。血细胞比容是由红细胞组成的全血的百分比，是测量 RBC 数量和其大小的尺度。考虑到乳脂饲料不显著影响 RBC 数量，可以推断出 HCT 水平的增加是 RBC 平均红细胞容积增加的结果。70%的乳脂饲料在第 8 天显著($P = 0.023$)减少 HCT 水平的降低(18%降低，与对照饲料的 31%降低相比)，并在第 12 天将 HCT 水平增加到几乎正常的水平($P < 0.001$)。25%的乳脂饲料在第 8 天($P = 0.017$)和第 12 天($P = 0.006$)显著促进 HCT 水平的恢复，第 8 天观察到 18%的降低(与对照饲料 31%的降低相比)，第 12 天观察到 9%的降低(与对照饲料 24%的降低相比)。最低剂量乳脂的作用未达到显著程度。

[0406] 关键问题是 HCT 水平的增加是否反映血红蛋白总水平的增加。

当观察22%的降低(与对照饲料的31%降低相比)时，70%的乳脂饲料在第8天减少血红蛋白的降低，但该变化未达到显著程度(图14C)。但是，与喂食对照饲料的小鼠相比，其在第12天将血红蛋白水平显著增加18% (P = 0.0048)。当观察到第8天20%的降低(与对照饲料31%的降低相比)，观察到第12天12%的降低(与对照饲料26%的降低相比)时，25%的乳脂饲料在第8天(P = 0.030)和第12天(P = 0.015)显著促进血红蛋白水平的恢复。最低剂量乳脂的作用未达到显著程度。

[0407] 总之，上述结果表明尽管乳脂的摄入未能显著影响RBC数量，但其增加RBC大小和血红蛋白含量，从而对贫血具有潜在的有益效果。这些结果对于缺铁性贫血即以异常小RBC代表的小红细胞性贫血的实例的治疗具有重要的意义。

实施例17

[0408] 如上所述，当癌症化疗破坏胃肠道内层快速分裂的上皮细胞，导致粘膜组织易受溃疡和感染时，发生粘膜炎。本实施例显示乳脂减轻化疗引起的肠损伤。

[0409] 为了确定乳脂是否保护肠免受环磷酰胺诱导的损伤，将实施例14中小鼠的空肠切片，石蜡包埋，并用苏木精和曙红染色。

[0410] 在化疗前喂食不同的乳脂饲料4周对空肠的绒毛没有明显影响(图 15)。用单次注射环磷酰胺治疗的小鼠的切片显示，这些小鼠的空肠含有断裂和倒伏的绒毛。绒毛的平均长度用于测量化疗诱导的损伤。与健康的对照小鼠相比，环磷酰胺显著将绒毛的平均长度减少 65% (P < 0.001)(图 15)。70%、25%和5%的乳脂饲料预防环磷酰胺引起的肠损伤，因为与喂食对照饲料的小鼠相比，喂食乳脂饲料并接受环磷酰胺治疗的小鼠的绒毛平均长度在第4天分别减少36% (P < 0.01)、41% (P < 0.01)和52% (P < 0.001)，第8天分别减少21% (P < 0.05)、24% (P < 0.01)和31% (P < 0.01)。化疗后与喂食对照饲料并接受环磷酰胺治疗的小鼠相比，喂食70%和25%乳脂饲料并接受环磷酰胺治疗的小鼠的绒毛在第4天(分别为71%和58%，两者 P < 0.01)和第8天(分别为44%和36%，两者 P <0.05)显著更长。到第12天喂食对照饲料的小鼠的肠开始恢复，只有最高剂量的乳脂观察到保持显著的效果。

[0411] 上述结果表明，乳脂饲料对肠内层起保护作用，尤其是在化疗后前几天治疗影响最严重的时候。不希望受到任何理论束缚，乳脂饲料对肠的保护被认为至少部分归因于在喂食这些饲料的小鼠中所观察到的化疗引起的体重减轻的缓解和体重增加的增强。乳脂饲料看起来有助于维持食欲以及肠的吸收特性。体重增加的增强不是简单的归因于乳脂的高发热值，因为饲料的能量含量是平衡的，在化疗前 4 周的喂食期，喂食乳脂的小鼠体重没有增加。

实施例 14-17 的讨论

[0412] 上述实施例 1-13 在荷瘤小鼠中检查了乳脂对化疗副作用的影响。在实施例 14-17 中，在正常健康小鼠中检查了乳脂对环磷酰胺介导的化疗副作用的直接影响。环磷酰胺是一种强烈抑制细胞代谢和繁殖的药物，因此其副作用是抑制免疫和血液系统细胞的生长和增殖，从而造成骨髓抑制和贫血。研究称，化疗诱导的贫血，包括轻度到中度贫血，对癌症患者的生活质量具有不利影响(Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst. 1999 Oct 6;91(19):1616-34)。通过引起体重减轻(食欲不振的结果)、粘膜炎、恶心、肠损伤和脱水，化疗还会降低癌症患者的生活质量。

[0413] 此处获得的结果表明，乳脂能够有效预防或减弱化疗的副作用。

实施例 18

[0414] 本实施例显示乳脂与 Lf+协同作用减轻化疗对受试者的多种副作用，包括血液抑制，贫血和肠损伤。

饲料

[0415] 实验饲料由 Crop & Food Research, Palmerston North, New Zealand 制备，利用粉末状的 AIN93G 制剂作为基础。在 AIN93G 饲料中，酪蛋白被用作蛋白来源，大豆油用做脂质来源。在实验饲料中大豆油被脱水乳脂(AMF)替代，这样的话饲料的总脂质含量不变。在实验饲料中酪蛋白被 Lf+替代，这样的话饲料的总蛋白含量不变。用 AMF 替代的饲料每 2 Kg 饲料含有 35 g AMF，代表 25%的饲料总脂含量(140 g 脂质/2 Kg)。用 Lf+替代的饲料每 2 Kg 饲料含有 0.1、1 或 10 g Lf+，代表 0.025、0.25

和 2.5%的饲料总蛋白含量(400 g 蛋白/2 Kg)。一些饲料每 2 Kg 饲料含有 35 g AMF 和上述 Lf+量中一种的组合。每周提供一次新鲜饲料，在研究自始至终小鼠都可以自由获得食物和水。

分析化疗副作用的实验模型

[0416] 按照动物伦理许可(奥克兰大学)施用环磷酰胺。所有实验的每个治疗组包括 24 只小鼠。按照 300 mg/Kg 腹膜内施用 PBS 稀释的环磷酰胺。为了采集血液，将小鼠深度麻醉，通过心脏穿刺抽血。

[0417] 给包含相同数目雌雄小鼠的 24 只 C57BL/6 小鼠的组喂食 AIN93G 饲料或用乳脂、Lf+或乳脂和 Lf+组合替代的相同饲料，在喂食 4 周后第 0 天给小鼠腹腔内注射环磷酰胺(300 mg/Kg 体重)。在第 0 天以及 4、8 和 12 天后按 6 只小鼠一组将小鼠处死，分析血液和肠组织的药物治疗副作用，如下所述。

[0418] 利用双向方差分析(ANOVA)针对第 8 天的平均绒毛长度分析乳脂补充(0 vs. 25%)、Lf+补充(0 vs. 0.025%)及其相互作用的影响。利用 Tukey 多重比较步骤对各个组进行比较。

[0419] 乳脂与 Lf+协同作用抑制化疗诱导的肠损伤。在化疗前喂食不同的乳脂饲料 4 周对绒毛长度没有明显影响(图 16)。绒毛的平均长度被用于测量化疗诱导的损伤。到第 4 天环磷酰胺显著降低所有组的绒毛平均长度(图 16)。25%乳脂促进环磷酰胺引起的肠损伤的恢复。第 8 天，与对照组相比，乳脂组的平均绒毛长度显著更大($P<0.001$)。

[0420] 与单用乳脂和单用 Lf+相比，乳脂和 Lf+联用产生显著更大的绒毛长度($P<0.01$)。

实施例 19

[0421] 本实施例显示乳脂与 Lf+协同作用促进化疗后循环白细胞(WBC)的恢复。

[0422] 利用双向协方差分析(ANCOVA)针对第 4 天和第 8 天之间 WBC 计数的差异分析乳脂补充(0 相对于 25%)、Lf+补充(0 相对于 0.025%)及其相互作用的影响。包括化疗时的体重作为协变量。利用单向 Dunnett 检验，将乳脂和 Lf+联用与单用乳脂和单用 Lf+进行比较。

[0423] 在化疗当天以及 4、8 和 12 天后，记录心脏穿刺样品中的 WBC

计数，如实施例 18 所述。在化疗前喂食乳脂饲料和 0.025% Lf+饲料 4 周对外周 WBC 计数没有显著影响(图 17)。第 4 天环磷酰胺严重减少实施例 19 中所有小鼠的外周 WBC 计数。到第 8 天在所有小鼠组中 WBC 计数都开始恢复。因此当 WBC 数量基本恢复时，将最低点(第 4 天)的 WBC 数量与第 8 天进行比较。与 0.025% Lf+饲料($P = 0.049$)和乳脂饲料($P = 0.012$)相比，喂食 0.025% Lf+和乳脂组合的小鼠中 WBC 计数的增加显著更大。

实施例 20

[0424] 本实施例显示乳脂与 Lf+协同作用增加化疗后红细胞(RBC)的数量和大小，趋势是增加血红蛋白含量。

[0425] 利用双向 ANCOVA 针对 RBC 计数、HCT 和血红蛋白水平分析乳脂补充(0 相对于 25%)、Lf+补充(0 相对于 0.25%)及其相互作用的影响。包括化疗时的体重作为协变量。利用单向 Dunnett 检验，将乳脂和 Lf+联用与单用乳脂和单用 Lf+进行比较。

[0426] 在化疗当天及 4、8 和 12 天后记录心脏穿刺样品中的 RBC 计数、HCT 和血红蛋白，如实施例 18 所述。

[0427] 环磷酰胺在第 4 天和第 8 天减少实施例 20 中小鼠的 RBC 计数，与喂食的饲料无关(图 18)。RBC 数量持续减少直至第 8 天，然后开始恢复，但到第 12 天未达到完全恢复。乳脂看起来在第 4 天和第 8 天减少最低值，并在第 12 天与 0.25% Lf 协同作用促进 RBC 数量的恢复。与 0.25% Lf+饲料($P = 0.018$)和乳脂饲料($P = 0.024$)相比，第 12 天喂食 0.25% Lf+和乳脂组合的小鼠中 RBC 计数显著更大。

[0428] 环磷酰胺在第 4 天和第 8 天减少实施例 20 中小鼠的 HCT，与喂食的饲料无关(图 19)。HCT 持续减少直至第 8 天，然后开始恢复，但到第 12 天未达到完全恢复。乳脂看起来在第 4 天和第 8 天减少最低值，并在第 12 天与 0.25% Lf 协同作用促进 HCT 水平的恢复。与 0.25% Lf+饲料($P = 0.046$)和乳脂饲料($P = 0.047$)相比，第 12 天喂食 0.25% Lf+和乳脂组合的小鼠中 HCT 显著更大。

[0429] 环磷酰胺在第 4 天和第 8 天减少实施例 20 中小鼠的血红蛋白水平，与喂食的饲料无关(图 20)。血红蛋白持续减少直至第 8 天，然后开始恢复，但到第 12 天未达到完全恢复。乳脂看起来在第 4 天和第 8 天

减少最低值，并在第 12 天与 0.25% Lf 协同作用促进血红蛋白的恢复。与 0.25% Lf+饲料(P = 0.038)相比，第 12 天在喂食 0.25% Lf+和乳脂组合的小鼠中血红蛋白显著更高。与乳脂饲料相比，它虽然更高但不显著(P = 0.094)。

[0430] 总之，上述结果表明乳脂与 0.25% Lf+组合的摄入显著增加 RBC 数量和 RBC 大小，并且存在增加总血红蛋白含量的趋势。这些结果对于贫血包括化疗诱导的贫血的治疗具有重要启示。

实施例 21

[0431] 本实施例显示乳脂显著减轻化疗诱导的厌食/恶病质。含有乳脂和 Lf+组合的饲料也减轻化疗诱导的厌食/恶病质。

[0432] 在化疗当天以及 4、8 和 12 天后记录体重，如实施例 18 所述。乳脂显著(P = 0.004)增加小鼠的体重，与性别、Lf+补充和天数无关－即由于缺乏任意显著的相互作用，所以将两种性别的动物、所有天数和所有 Lf 组合并进行分析(图 21)。乳脂作用是对化疗特异的，因为乳脂饲料和其他饲料对化疗前小鼠的体重都没有任何显著影响。

工业应用

[0433] 本发明的方法、医药用途和组合物可用于抑制肿瘤生长，维持或改善白细胞计数、红细胞计数或骨髓细胞计数中的一种或多种，刺激免疫系统，以及治疗或预防癌症。通过使用膳食(作为食品或食品增补剂)、保健食品或药物组合物可以实施所述方法和医药用途。

[0434] 本领域技术人员应当理解，提供上述说明书只是为了说明，并且本发明不受其限制。

参考文献

Ainscough, EW, Brodie A, M.; Plowman J E. The chromium, manganese, cobalt and copper complexes of human lactoferrin (人乳铁蛋白铬、锰、钴和铜复合物). Inorganica Chimica Acta 1979,33 (2) 149-53.

Andrade LN, de Lima TM, Curi R, Castrucci AM. Toxicity of fatty acids on murine and human melanoma cell lines (脂肪酸对鼠和人黑色素瘤细胞系的毒性). Toxicol In Vitro. 2005; 19: 553-60.

Baker EN, Baker HM, Kidd RD., Lactoferrin and transferrin: functional variations on a

common structural framework (乳铁蛋白和运铁蛋白：共有结构构架的功能性变异). Biochem Cell Biol. 2002;80(1):27-34.

Banni S, Angioni E, Murru E, Carta G, Melis MP, Bauman D, Dong Y, Ip C. Vaccenic acid feeding increases tissue levels of conjugated linoleic acid and suppresses development of premalignant lesions in rat mammary gland (喂食异油酸提高共轭的亚麻酸的组织水平，并抑制大鼠乳腺癌前损伤的发展). Nutr Cancer. 2001;41:91-7.

Bates GW and Schlabach MR (1973). The reaction of Ferric salts with Transferrin (运铁蛋白与铁盐的反应). J Biol. Chem 248, 3228-3232.

Bates GW, Billups C, Saltman P, (1967). The kinetics and mechanism of iron exchange between chelates and transferrin. 1. The complexes of citrate and nitrilotriacetic acid (螯合物和运铁蛋白间离子交换的动力学和机制。1. 柠檬酸和氨基三乙酸复合物). J. Biol. Chem 242, 2810-2815.

Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, Egorin MJ, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen independent prostate cancer (在转移性男性激素不依赖性前列腺癌中每周一次高剂量骨化三醇和多烯紫杉醇). J Clin Oncol. 2003;21:123–8.

Beer TM, Munar M, Henner WD. A Phase I trial of pulse calcitriol in patients with refractory malignancies: pulse dosing permits substantial dose escalation (在患有难治性恶性增殖的患者中进行的 I 期脉冲骨化三醇试验). Cancer. 2001;91:2431–9.

Beer TM, Myrthue A.Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic (癌症治疗中的骨化三醇：从实验室到临床). Mol Cancer Ther. 2004;3:373-81.

Belobrajdic DP, McIntosh GH. Dietary butyrate inhibits NMU-induced mammary cancer in rats (膳食丁酸盐抑制大鼠 NMU 诱导的乳腺癌). Nutr Cancer. 2000;36:217-23.

Bestak R, Halliday GM. Sunscreens protect from UV-promoted squamous cell carcinoma in mice chronically irradiated with doses of UV radiation insufficient to cause edema (遮光剂在用不足以引起水肿剂量的 UV 辐射长期照射的小鼠中预防 UV 促进的鳞状细胞癌). Photochem Photobiol. 64:188-93, 1996.

Bougnoux P, Chajes V, Lanson M, Hacene K, Body G, Couet C, Le Floch O. Prognostic significance of tumor phosphatidylcholine stearic acid level in breast carcinoma (肿瘤卵磷脂硬脂酸水平在乳腺癌中的预后意义). Breast Cancer Res Treat.

1992; 20: 185-94.

Bowie JU, Reidhaar-Olson JF, Lim WA, Sauer RT. Deciphering the message in protein sequences: tolerance to amino acid substitutions (译解蛋白质序列信息：对氨基酸取代的耐性). Science. (1990) 247(4948):1306-10.

Bradlow HL, Sepkovic DW. Diet and breast cancer (饮食和乳腺癌). Ann N Y Acad Sci. 2002; 963: 247-67.

Brock JH, Arzabe FR (1976), Cleavage of diferric bovine transferrin into two monoferric fragments (将二铁乳铁蛋白切割为两个单铁片段). FEBS Lett 69, 63-66.

Brock JH. The physiology of lactoferrin (乳铁蛋白的生理学). Biochem Cell Biol 2002;80:1-6.

Buckman DK, Chapkin RS, Erickson KL. Modulation of mouse mammary tumor growth and linoleate enhanced metastasis by oleate (油酸对小鼠乳腺肿瘤生长和亚油酸增强的转移的调节). J Nutr. 1990; 120: 148-57.

Bylund, G. (Ed.) Dairy processing handbook (奶制品加工手册). 1995 Tetra Pak Processing Systems AB, S-221 86 Lund, Sweden.

Cadwell, R.C. and G.F. Joyce. Randomization of genes by PCR mutagenesis (通过 PCR 诱变使基因随机化). PCR Methods Appl. 1992;2: 28-33.

Calonghi N, Pagnotta E, Parolin C, Tognoli C, Boga C, Masotti L. 9-Hydroxystearic acid interferes with EGF signalling in a human colon adenocarcinoma (9-羟基硬脂酸干扰人结肠腺癌中 EGF 信号传导). Biochem Biophys Res Commun. 2006; 342: 585-8.

Chen BQ, Xue YB, Liu JR, Yang YM, Zheng YM, Wang XL, Liu RH. Inhibition of conjugated linoleic acid on mouse forestomach neoplasia induced by benzo (a) pyrene and chemopreventive mechanisms (共轭的亚油酸对苯并(a)芘所诱导的小鼠前胃瘤形成的抑制和化学防御机制). World J Gastroenterol. 2003; 9: 44-9.

Cohen LA, Zhao Z, Pittman B, Scimeca J. Effect of soy protein isolate and conjugated linoleic acid on the growth of Dunning R-3327-AT-1 rat prostate tumours (大豆蛋白分离物和共轭亚油酸对 Dunning R-3327-AT-1 大鼠前列腺肿瘤的作用). Prostate. 2003; 54: 169-80.

Colomer R, Menendez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer (地中海饮食、橄榄油和癌症). Clin Transl Oncol. 2006; 8: 15-21.

Colston KW, Pirianov G, Bramm E, Hamberg KJ, Binderup L. Effects of Seocalcitol

(EB1089) on nitrosomethyl urea-induced rat mammary tumors (西奥骨化醇(EB1089)对甲基亚硝基脲诱导的大鼠乳腺瘤的作用). Breast Cancer Res Treat. 2003;80:303–11.

Conneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin (乳铁蛋白的抗炎活性). J Am College Nutr 2001;20:389S-395S.

Corl BA, Barbano DM, Bauman DE, Ip C. cis-9, trans-11 CLA derived endogenously from trans-11 18:1 reduces cancer risk in rats (由反式-11 18:1 内源性盐酸的顺式 9、反式 11 CLA 减少大鼠的癌症风险). J Nutr. 2003;133:2893-900.

Dass CR. Tumour angiogenesis, vascular biology and enhanced drug delivery (肿瘤血管发生、血管生物学以及药物送递增强). J Drug Target. 2004 Jun;12(5):245-55

Ding I, Sun JZ, Fenton B et al. Intratumoral administration of endostatin plasmid inhibits vascular growth and perfusion in MCa-4 murine mammary carcinomas (肿瘤内施用内皮抑制素质粒抑制 MCa-4 鼠乳腺癌血管生长和灌注). Cancer Res. 2001; 61: 526-531.

Ealey KN, el-Sohemy A, Archer MC. Conjugated linoleic acid does not inhibit development of aberrant crypt foci in colons of male Sprague-Dawley rats (共轭亚油酸不--致雄性 Sprague-Dawley 大鼠结肠中异常腺窝病灶的发展). Nutr Cancer. 2001; 41: 104-6.

Facon MJ, Skura BJ. Antibacterial activity of lactoferricin, lysozyme and EDTA against Salmonella enteritidis (乳铁蛋白肽、溶菌酶和 EDTA 对肠炎沙门菌(*Salmonella enteritidis*)的抗菌活性). Int.Dairy J. 1996, 6 (3) 303-13.

Fermor BF, Masters JR, Wood CB, Miller J, Apostolov K, Habib NA. Fatty acid composition of normal and malignant cells and cytotoxicity of stearic, oleic and sterculic acids in vitro (正常细胞和恶性增殖细胞的脂肪酸构成以及硬脂酸、油酸和苹婆酸的体外细胞毒性). Eur J Cancer. 1992; 28A: 1143-7.

Ferraris RP, Villenas SA, Diamond J.Regulation of brush-border enzyme activities and enterocyte migration rates in mouse small intestine (刷状缘酶活性和小鼠小肠内肠上皮细胞迁移率). Am J Physiol. 1992; 262: G1047–G1059.

Foley AA, Bates GW. The purification of lactoferrin from human whey to batch extraction (从人乳清到批提取物中纯化乳铁蛋白). Analytical Biochemistry 1987, 162 (1) 296-300.

Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE., Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man (抗癌

剂在小鼠、大鼠、犬、猴和人中毒性的定量比较). Cancer Chemother Rep. (1966) 50(4):219-44.

Gaard M, Tretli S, Loken EB. Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women (膳食脂和乳腺癌风险: 25,892 名挪威女性的前瞻性调查). Int J Cancer. 1995; 63: 13-7.

Galdiero F, Carratelli CR, Nuzzo I, Bentivoglio C, De Martino L, Gorga F, Folgore A, Galdiero M. Beneficial effects of myristic, stearic or oleic acid as part of liposomes on experimental infection and antitumor effect in a murine model (肉豆蔻、硬脂酸或油酸作为脂质体的一部分对实验性感染的有益效果和在鼠模型中抗肿瘤效果). Life Sci. 1994; 55: 499-509.

Goldbohm RA. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in

Goodman MT, Wu AH, Tung KH, McDuffie K, Kolonel LN, Nomura AM, Terada K, Wilkens LR, Murphy S, Hankin JH. Association of dairy products, lactose, and calcium with the risk of ovarian cancer (乳制品、乳糖以及钙与卵巢癌风险的关系). Am J Epidemiol. 2002; 156: 148-57.

Gulaia NM, Smirnov IM, Shmal'ko IuP, Mel'nik AA, Mel'nik SN. Effect of N-palmitoyl- and N-stearoylethanolamines on lipid peroxidation in mouse tissues in metastatic Lewis carcinoma. Ukr Biokhim Zh. 1993; 65: 96-101.

Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs (利用天然维生素 D 和合成的类似物，对癌症的化学预防). Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:421-42.

Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents (维生素D和维生素D类似物作为癌症的化学预防剂). Nutr Rev. 2003; 61:227-38.

Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid(来自油炸绞细牛肉的抗癌物: 亚油酸热改变的衍生物). Carcinogenesis. 1987; 8: 1881-7.

Harada H, Yamashita U, Kurihara H, Fukushi E, Kawabata J, Kamei Y. Antitumor activity of palmitic acid found as a selective cytotoxic substance in a marine red alga (发现作为海红藻的选择性细胞毒性物质的棕榈酸的抗肿瘤活性). Anticancer Res. 2002; 22: 2587-90.

Harfoot CG and Hazlewood GP. "Lipid metabolism in the rumen(脂质在瘤胃中的代谢)" in P.N. Hobson (Ed.) "The Rumen Microbial Ecosystem(瘤胃微生物生态系统)"

at pages 285 to 322, Elsevier Applied Science Publishers, London (1988).

Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis (维生素 D 和结肠癌发生). J Nutr. 2004;134:3463S-3471S.

Hjartaker A, Laake P, Lund E. Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women - the Norwegian women and cancer study (童年和成年乳消费和 48,844 名女性队列更年期乳腺癌风险：瑞典女性癌症研究). Int J Cancer. 2001; 93: 888-93.

Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis (维生素 D 在预防癌症、1 型糖尿病、心脏病以及骨质疏松中的重要性). Am J Clin Nutr. 2004;79:362-71.

Hooper CW, Robscheit FS, Whipple GH. Am J Physiol. Blood regeneration following simple anemia: III. Influence of bread and milk, crackermeal, rice and potato, casein and gliadin in varying amounts and combinations (单纯性贫血后的血液再生：各种量和组合的面包牛奶、饼干、大米、西红柿、酪蛋白和醇溶朊的影响). 1920; 53, 206-35.

Inaba K, Inaba M, Romani N, Aya H, Deguchi M, Ikehara S, Muramatsu S, Steinman RM. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (由添加了粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子的小鼠骨髓培养物中产生大量树突状细胞). J Exp Med. 1992;176:1693-1702.

Jung KC, Park CH, Hwang YH, Rhee HS, Lee JH, Kim HK, Yang CH. Fatty acids, inhibitors for the DNA binding of c-Myc/Max dimer, suppress proliferation and induce apoptosis of differentiated HL-60 human leukemia cell (脂肪酸即 c-Myc/Max 二聚体的 DNA 结合抑制剂抑制分化的 HL-60 败血病白细胞增殖并诱导凋亡). Leukemia. 2006; 20: 122-7.

Kanwar J, Berg R, Lehnert K, and Krissansen GW. Taking lessons from dendritic cells: Multiple xenogeneic ligands for leukocyte integrins have the potential to stimulate anti-tumour immunity (来自树突状细胞的教训：白细胞整合素的多异基因配体具有刺激抗肿瘤免疫的潜力). Gene Therapy 1999;6:1835-44.

Kanwar JR, Kanwar R, Pandey S, Ching L-M, and Krissansen G.W. Vascular attack by 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid combined with B7.1-mediated immunotherapy overcomes immune-resistance and leads to the eradication of large tumors (与 B7.1 介导的免疫疗法联用的 5,6-二甲基吨酮-4-乙酸引起的

血管攻击，克服免疫抗性并导致大肿瘤的根除). Cancer Res 2000;61:1948-56.

Kanwar JR, Shen WP, Kanwar RK, Berg RW, Krissansen GW. Effects of survivin antagonists on growth of established tumors and B7-1 immunogene therapy (存活素拮抗剂对已建立的肿瘤生长的作用，以及 B7-1 免疫基因疗法). J Natl Cancer Inst. 2001;93:1541-52.

Karthikeyan S, Sujata Sharma, Ashwani K. Sharma, M. Paramasivam, Savita Yadav, A. Srinivasan and Tej P. Singh, Structural variability and functional convergence in lactoferrins (乳铁蛋白的结构变异性和功能性趋同), Current Science (1999) 77(2):241

Kawakami H et al. Effect of lactoferrin on iron solubility under neutral conditions (乳铁蛋白对中性调节性铁可溶性的影响). BiosScience Biotech Biochem 1993; 57(8) 1376-1377.

Keefe DMK, Brealey J, Goland GJ, Cummins AG. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans (癌症的化疗引起领先于人小肠陷窝细胞减生的凋亡). Gut 2000; 47: 632-637.

Kerwin SM. Soy saponins and the anticancer effects of soybeans and soy-based foods. Curr Med Chem Anti-Canc Agents (大豆皂角苷和大豆以及基于大豆的视频的抗肿瘤作用). 2004;4:263-72.

Kim KH, Park HS. Dietary supplementation of conjugated linoleic acid reduces colon tumour incidence in DMH-treated rats by increasing apoptosis with modulation of biomarkers (膳食补充共轭的亚油酸通过生物标记调节增加凋亡，减少肿瘤发生率). Nutrition. 2003; 19: 772-7.

Kimmerlin T, Seebach D. 100 years of peptide synthesis: ligation methods for peptide and protein synthesis with applications to beta-peptide assemblies (肽合成 100 年：用 β-肽装配的肽和蛋白合成的连接方法). J Pept Res. 2005 Feb;65(2):229-60.

Kimura Y. Carp oil or oleic acid, but not linoleic acid or linolenic acid, inhibits tumor growth and metastasis in Lewis lung carcinoma-bearing mice (鲤油或油酸但不是亚油酸或亚麻酸抑制荷肺癌小鼠的肿瘤生长和转移). J Nutr. 2002; 132: 2069-75.

Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Pukkala E, Aromaa A. Intake of dairy products and the risk of breast cancer (奶制品的摄入和乳腺癌风险). Br J Cancer. 1996; 73: 687-91.

Kris-Etherton P. Bioactive compounds in foods: Their role in prevention of cardiovascular

disease and cancer (食品生物活性化合物: 它们在预防心血管疾病和癌症中的作用). Americal Journal of Medicine 113: 71S-88S, 2002.

Kristiansen E, Madsen C, Meyer O, Roswall K, Thorup I. Effects of high-fat diet on incidence of spontaneous tumors in Wistar rats (高脂饲料对 Wistar 大鼠自发性肿瘤发生的影响). Nutr Cancer. 1993; 19: 99-110.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort (高脂乳制食品和共轭亚油酸摄入与瑞典乳房 X 线照相术队列的结肠滞涨癌发生有关). Am J Clin Nutr. 2005; 82: 894-900.

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies (乳、乳产品和乳糖摄入与卵巢癌风险: 流行病学研究的荟萃分析). Int J Cancer. 2006; 118: 431-41.

Law, B. A. and Reiter, B., The isolation and bacteriostatic properties of lactoferrin from bovine milk whey (牛乳清乳铁蛋白的分离和细菌抑制特性). J. Dairy Res. (1977) 44:595-599.

Legrand D, Mazurier J, Metz-Boutigue M-H, Jolles J, Jo;;es P, Montreuil J & Spik G (1984). Characterization and localization of an iron-binding 18-kDa glycopeptide isolated from the N-terminal half of human lactotransferrin (从人乳运铁蛋白 N 末端半部分分离铁结合 18-kDa 糖肽的表征和定位). Biochimica et Biophysica acta 787, 90-96.

Leung, D.W., Chen, E.Y., Goeddel, D.V. A Method for Random Mutagenesis of a Defined DNA Segment Using a Modified Polymerase Chain Reaction (利用改良的聚合酶链式反应随机诱变限定的 DNA 节段的方法). Technique 1989; 1:11-15.

Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Chan JM, Gaziano JM, Willett W, Stampfer MJ. Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor-I, and risk of colorectal cancer in men (男性乳摄入、胰岛素样生长因子-I 的循环水平以及结肠直肠癌风险). J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 1330-6.

Masson PL, Heremans JF. Studies on lactoferrin, the iron-binding protein of secretions (对乳铁蛋白即分泌物的铁结合蛋白的研究). Protides of the Biological Fluids 1966, 14, 115-24.

Masso-Welch PA, Zangani D, Ip C, Vaughan MM, Shoemaker S, Ramirez RA, Ip MM. Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid (经癌症化疗剂共轭的亚油酸抑制血管发生). Cancer Res.

2002;62:4383-9.

Mata L, Castillo H, Sanchez L, Puyol P, Calvo M. Effect of trypsin on bovine lactoferrin and interaction between the fragments under different conditions (胰蛋白酶对牛乳铁蛋白和不同条件下片段间相互作用的影响). J Dairy Res. (1994) 61(3):427-32.

Matsubara K, Saito A, Tanaka A, Nakajima N, Akagi R, Mori M, Mizushina Y. Catechin conjugated with fatty acid inhibits DNA polymerase and angiogenesis (与脂肪酸共轭的儿茶酚抑制 DNA 聚合酶和血管发生). DNA Cell Biol. 2006; 25: 95-103.

Melichar B, Dvorak J, Hyspler R, Zadak Z. Intestinal permeability in the assessment of intestinal toxicity of cytotoxic agents (肠渗透性评价细胞毒性剂的肠毒性). Chemotherapy. 2005; 51: 336-8.

Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification(橄榄油的主要单不饱和脂肪酸油酸抑制 Her-2/neu (erbB-2)表达，并与 Her-2/neu 癌基因扩增协同作用增强赫赛汀(Herceptin)在乳腺癌细胞中的生长抑制作用). Ann Oncol. 2005; 16: 359-71.

Metz-Boutigue MH, Jolles J, Mazurier J, Schoentgen F, Legrand D, Spik G, Montreuil J, Jolles P. Human lactotransferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins (人乳运铁蛋白：与其他运铁蛋白的氨基酸序列和结构比较). Eur J Biochem. 1984;145(3):659-76.

Miller A, Stanton C, Murphy J, Devery R. Conjugated linoleic acid (CLA)-enriched milk fat inhibits growth and modulates CLA-responsive biomarkers in MCF-7 and SW480 human cancer cell lines (共轭亚油酸强化乳脂抑制生长并调节 MCF-7 和 SW480 人癌细胞系 CLA 应答生物标记). Br J Nutr. 2003; 90: 877-85.

Moore SA, Anderson BF, Groom CR, Haridas M, Baker EN. Three-dimensional structure of diferric bovine lactoferrin at 2.8 A resolution (二铁牛乳铁蛋白 2.8A 分辨率下的三维结构). J Mol Biol. 1997 Nov 28;274(2):222-36.

Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature (乳制品消费和乳腺癌风险：文献综述). Am J Clin Nutr. 2004; 80: 5-14.

Nakagawa K, Sasaki Y, Kato S, Kubodera N, Okano T. 22-Oxa-1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer (22-Oxa-1α,25-二羟基维生素 D3 抑制肺癌的转移和血管生成). Carcinogenesis. 2005;26:1044-54.

Nelson RL, Samelson SL. Inability of the mutagen-blocking agent oleic acid to protect against colon carcinogenesis in the rat (诱变剂油酸不能防御大鼠结肠癌发生). Mutat Res. 1984; 140(2-3): 155-7.

Nguyen LT, Schibli DJ, Vogel J. Structural studies and model membrane interactions of two peptides derived from bovine lactoferricin (衍生于牛乳铁蛋白肽的两种肽的结构研究和模型膜相互作用). Journal of Peptide Science 2005, 11 (7) 379-89.

Nolan E, Donepudi M, Van Weelden K, Flanagan L, Welsh JE. Dissociation of vitamin D3 and anti-estrogen mediated growth regulation in MCF-7 breast cancer cells (维生素 D 的离解和 MCF-7 乳腺癌细胞中抗雌激素介导的生长调节). Mol Cell Biochem 1998;188:13–20.

Norris GE, Baker HM, Baker EN. Preliminary crystallographic studies on human apo-lactoferrin in its native and deglycosylated forms (天然和去糖基化形式的人脱铁乳铁蛋白的初步晶体学研究). J Mol Biol. 1989; 209(2):329-31.

O'Shea M, Devery R, Lawless F, Murphy J, Stanton C. Milk fat conjugated linoleic acid (CLA) inhibits growth of human mammary MCF-7 cancer cells (乳脂共轭的亚油酸抑制人乳腺 MCF-7 癌细胞的生长). Anticancer Res. 2000; 20: 3591-601.

Park EJ and Pezzuto JM. Botanicals in cancer prevention (癌症预防的植物性药材). Cancer and Metastasis Reviews 21: 231-255, 2002.

Parodi PW. Conjugated linoleic acid and other anticarcinogenic agents of bovine milk fat (牛乳汁的共轭亚油酸和其他抗致癌剂). J Dairy Sci. 1999; 82: 1339-49.

Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents (作为潜在抗致癌剂的牛乳脂组分). J Nutr. 1997; 127: 1055-60.

Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of breast cancer (乳制品消费和乳腺癌风险). J Am Coll Nutr. 2005; 24(6 Suppl): 556S-68S.

Peleg S, Posner GH. Vitamin D analogs as modulators of vitamin D receptor action (作为维生素 D 受体作用调节剂的维生素 D 类似物). Curr Top Med Chem. 2003;3:1555-72.

Pierce A, Colavizza D, Benaissa M, Maes P, Tartar A, Montreuil J, Spik G. Molecular

cloning and sequence analysis of bovine lactotransferrin (牛乳运铁蛋白的分子克隆和序列分析). Eur J Biochem. 1991; 196(1):177-84.

Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Ganmaa D, Li J, Wang J, Kaneko T, Hoshi K, Shirai T, Sato A. Low-fat milk promotes the development of 7,12 dimethylbenz(A)anthracene (DMBA)-induced mammary tumours in rats (低脂乳促进 7,12-二甲基苯并[a]蒽(DMBA)诱导的大鼠乳腺癌的发展). Int J Cancer. 2004; 110: 491-6.

Sambrook, J.; Fritsch, E.F.; Maniatis, T. (1989). Molecular Cloning: A Laboratory Manual (分子克隆: 实验室手册). Cold Spring Harbour Lab Press, Cold Spring Harbour, New York.

Saul AW. Vitamin D: Deficiency, diversity and dosage (维生素 D: 缺陷、多样性和剂量). J Orthomolecular Med. 2003;18:194-204.

Schulz M, Lahmann PH, Riboli E, Boeing H. Dietary determinants of epithelial ovarian cancer: a review of the epidemiologic literature (卵巢上皮癌的饮食因子: 流行病学文献综述). Nutr Cancer. 2004; 50: 120-40.

Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst (乳制品、钙和维生素 D 的摄入和乳腺癌风险). 2002; 94: 1301-11.

Siegel I, Liu TL, Yaghoubzadeh E, Keskey TS, Gleicher N. Cytotoxic effects of free fatty acids on ascites tumor cells (游离脂肪酸对腹水瘤细胞的细胞毒性作用). J Natl Cancer Inst. 1987; 78:271-7.

Steinman RM, Turley S, Mellman I, Inaba K. The induction of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells (已捕获凋亡细胞的树突状细胞引起的耐受诱导). J Exp Med. 2000 7;191:411-416.

Stemmer WP. DNA shuffling by random fragmentation and reassembly: in vitro recombination for molecular evolution (经随机分裂和重新装配的 DNA 改组: 分子进化的体外重组). Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:10747–10751.

Sun, X., Kanwar, J.R., Leung, E., Lehnert, K., Wang, D., and Krissansen, G.W. Gene transfer of antisense hypoxia inducible factor-1α enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy (反义缺氧可诱导的因子-1α的基因转移增强癌症免疫疗法的治疗效力). Gene Therapy 8: 638-645, 2001.

Superti F, Siciliano R, Rega B, Giansanti F, Valenti P, Antonini G (2001) Involvement of bovine lactoferrin metal saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of rotavirus infection (牛乳铁蛋白金属饱和度、唾液酸和蛋白片段

参与轮状病毒感染的抑制). Biochim Biophya Acta 1528 (2-3) 107-15.

Suzuki I, Iigo M, Ishikawa C, Kuhara T, Asamoto M, Kunimoto T, Moore MA, Yazawa K, Araki E, Tsuda H. Inhibitory effects of oleic and docosahexaenoic acids on lung metastasis by colon-carcinoma-26 cells are associated with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 activities (油酸和二十二碳六烯酸对结肠癌 26 细胞肺转移的抑制性作用与基质金属蛋白酶 2 和 9 活性降低有关). Int J Cancer. 1997; 73: 607-12.

Tate SS, Meister A. Gamma-glutamyl transpeptidase: catalytic, structural and functional aspects (γ谷氨酰转肽酶: 催化、结构和功能方面). Mol Cell Biochem. 1981; 39: 357–368.

Tomita M, Bellamy W, Takase M, Yamauchi K, Wakabayashi H, Kawasi K. Potent antibacterial peptides generated by pepsin digestion of bovine lactoferrin (牛乳铁蛋白的胃蛋白酶消化所产生的强有力抗菌肽). J. Dairy Science 1991, 74 (12) 4137-4

Tomita M, Takase M, Bellamy W, Shimamura S. A review: the active peptide of lactoferrin (综述: 乳铁蛋白活性肽). Acta Paediatr. Jpn. 1994, 36, 585-91.

Tomita M, Takase, M, Wakabayashi H & Bellamy W (1994) Antimicrobial Peptides of Lactoferrin(乳铁蛋白的抗菌肽) in Lactoferrin Structure and Function (乳铁蛋白的结构和功能), pp209-218. Eds TW Hutchens, SV Rumball, B Lonnerdal, Plenum Press, New York.

Tomita M, Wakabayashi H, Yamauchi K, Teraguchi S, Hayasawa H; Bovine lactoferrin and lactoferricin derived from milk: production and applications (衍生于乳的牛乳铁蛋白和乳铁蛋白肽: 制备和应用). Biochemistry and Cell Biology 2002, 80 (1) 109-12.

Tseng M, Breslow RA, Graubard BI, Ziegler RG. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk (奶制品、钙和维生素 D 摄入以及前列腺癌风险) in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. Am J Clin Nutr (国家健康和营养调查流行病学追踪研究). 2005; 81: 1147-54.

Tsuda H, Sekine K, Fujita K, Iigo M. Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms-a review of experimental and clinical studies (牛乳铁蛋白的癌症预防及根本机制—实验研究和临床研究综述). Biochem Cell Biol 2002;131-36.

Tsuji S, Hirata Y, Matsuoka K. Two apparent molecular forms of bovine lactoferri (牛乳铁蛋白的两种显而易见的分子形式). J Dairy Sci. 1989;72(5):1130-6.

van der Kraan MIA, Groenink J, Nazmi K, Veerman ECI,. Bolscher JGM, Nieuw Amerongen AV. Lactoferrampin: a novel antimicrobial peptide in the N1-domain of bovine lactoferrin (Lactoferrampin: 牛乳铁蛋白 N1 结构域中的新抗菌肽). Peptides 2004, 25 (2) 177-83.

Van Duuren BL, Goldschmidt BM. Co-carcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis (马铃薯致癌作用中的辅致癌剂和肿瘤促进剂). J Natl Cancer Inst. 1976; 56: 1237–42.

van Veen HA, Geerts ME, van Berkel PH, Nuijens JH. The role of N-linked glycosylation in the protection of human and bovine lactoferrin against tryptic proteolysis (N 连接的糖基化在保护人和牛抗胰蛋白酶蛋白水解中的作用). Eur. J. Biochem. (2004) 271(4): 678-684.

van Weelden K, Flanagan L, Binderup L, Tenniswood M, Welsh JE. Apoptotic regression of MCF-7 xenografts in nude mice treated with the vitamin D analog EB1089 (MCF-7 移植体在维生素 D 类似物治疗的裸鼠中的凋亡退化). Endocrinology 1998;139:2102–10.

Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. Int J Cancer. 1997 27;73(5):634-8.

Viejo-Diaz M, Andrés MT, Pérez-Gil J, Sánchez M, Fierro J F. Potassium Efflux Induced by a New Lactoferrin-Derived Peptide Mimicking the Effect of Native Human Lactoferrin on the Bacterial Cytoplasmic Membrane (模拟人天然乳铁蛋白对细菌细胞质膜作用的新乳铁蛋白衍生的肽所诱导的钾外流). Biochemistry (Moscow) 2003, 68 (2) 217 – 27.

Voorrips LE, Brants HA, Kardinaal AF, Hiddink GJ, van den Brandt PA, relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer (关于绝经后的乳腺癌: 对饮食和癌症的荷兰队列研究). Am J Clin Nutr. 2002; 76: 873-82.

Ward PP, Uribe-Luna S, Conneely OM. Lactoferrin and host defense (乳铁蛋白和宿主防御). Biochem Cell Biol 2002;80:95-102.

Watkins SM, Carter LC, Mak J, Tsau J, Yamamoto S, German JB. Butyric acid and tributyrin induce apoptosis in human hepatic tumour cells (丁酸和三丁精诱导人肝脏肿瘤细胞的凋亡). J Dairy Res. 1999;66:559-67.

Weinberg ED. Human lactoferrin: a novel therapeutic with broad spectrum potential (具光谱潜力的新治疗剂). Pharm Pharmacol 2001;53:1303-10.

Whipple GH and Robscheit FS. Blood regeneration in severe anemia (严重贫血的血液再生). Am J Physiol. 1926; 79: 280-88.

Yamaki T, Yano T, Satoh H, Endo T, Matsuyama C, Kumagai H, Miyahara M, Sakurai H, Pokorny J, Shin SJ, Hagiwara K. High oleic acid oil suppresses lung tumorigenesis in mice through the modulation of extracellular signal-regulated kinase cascade (高油酸在细胞外信号调节激酶级联中抑制小鼠肺肿瘤发生). Lipids. 2002; 37: 783-8.

Yamasaki M, Ikeda A, Hirao A, Tanaka Y, Miyazaki Y, Rikimaru T, Shimada M, Sugimachi K, Tachibana H, Yamada K. Effect of dietary conjugated linoleic acid on the in vivo growth of rat hepatoma dRLh-84 (饮食性共轭亚油酸对大鼠肝癌 dRLh-84 体内生长的影响). Nutr Cancer. 2001; 40: 140-8.

Yee YK, Chintalacharuvu SR, Lu J, Nagpal S. Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer (炎症和癌症的维生素 D 受体调节剂). Mini Rev Med Chem. 2005;5:761-78.

Yoshida, S. and Xiuyn, Ye. Isolation of Lactoperoxidase and Lactoferrins from Bovine Milk Acid Whey by Carboxymethyl Cation Exchange Chromatography (由羧甲基阳离子交换层析从牛乳酸乳清中分离乳过氧化物酶和乳铁蛋白). J Dairy Sci. 1991; 74:1439-1444.

Ziotnik Y, Patya M, Vanichkin A, Novogrodsky A. Tyrphostins reduce chemotherapy-induced intestinal injury in mice: assessment by a biochemical assay (Tyrphostin 减轻化疗诱导的小鼠肠损伤：通过生物化学分析评估). Br J Cancer. 2005; 92: 294-297.

Zusman I, Gurevich P, Madar Z, Nyska A, Korol D, Timar B, Zuckerman A. Tumor-promoting and tumor-protective effects of high-fat diets on chemically induced mammary cancer in rats (高脂饲料对化学诱导的大鼠乳腺癌的肿瘤促进和肿瘤保护作用). Anticancer Res. 1997; 17(1A): 349-56.

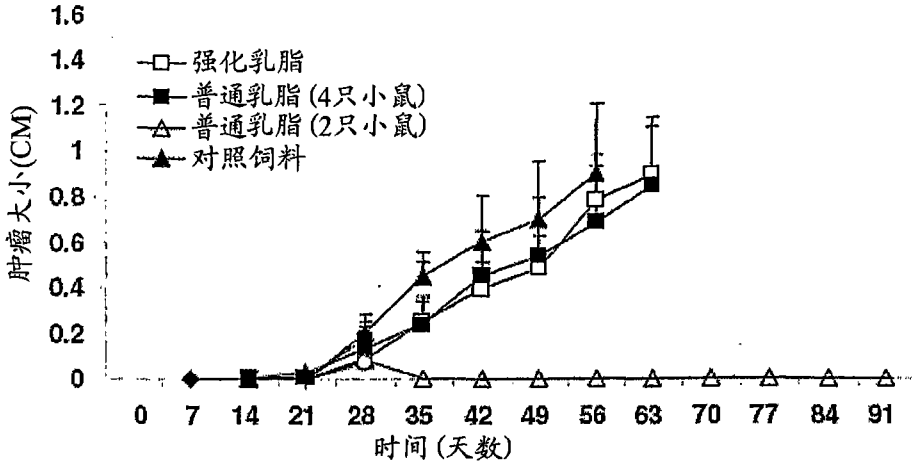

1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
肿瘤大小(CM)
强化乳脂
普通乳脂(4只小鼠)
普通乳脂(2只小鼠)
对照饲料
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91
时间(天数)

图 1

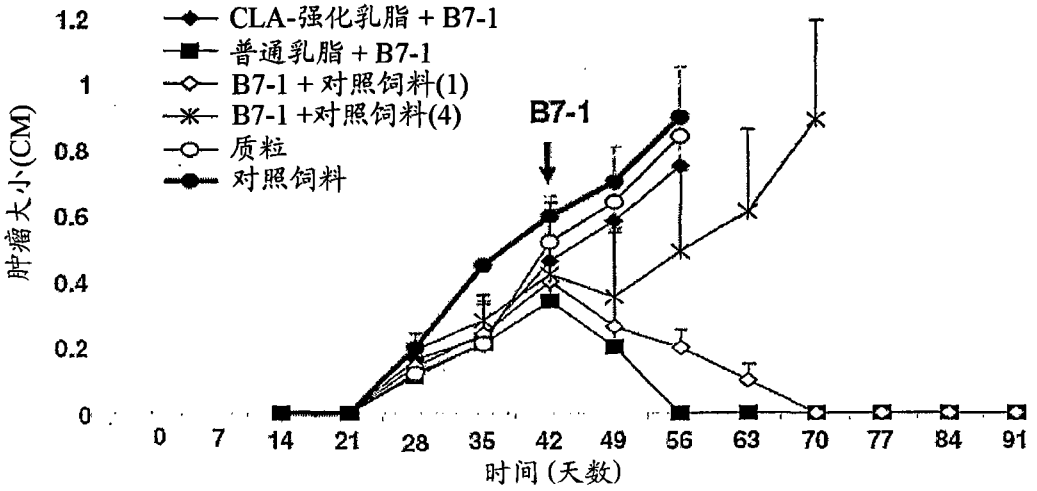

1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
肿瘤大小(CM)
CLA-强化乳脂 + B7-1
普通乳脂 + B7-1
B7-1 + 对照饲料(1)
B7-1 +对照饲料(4)
质粒
对照饲料
B7-1
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91
时间(天数)

图 2

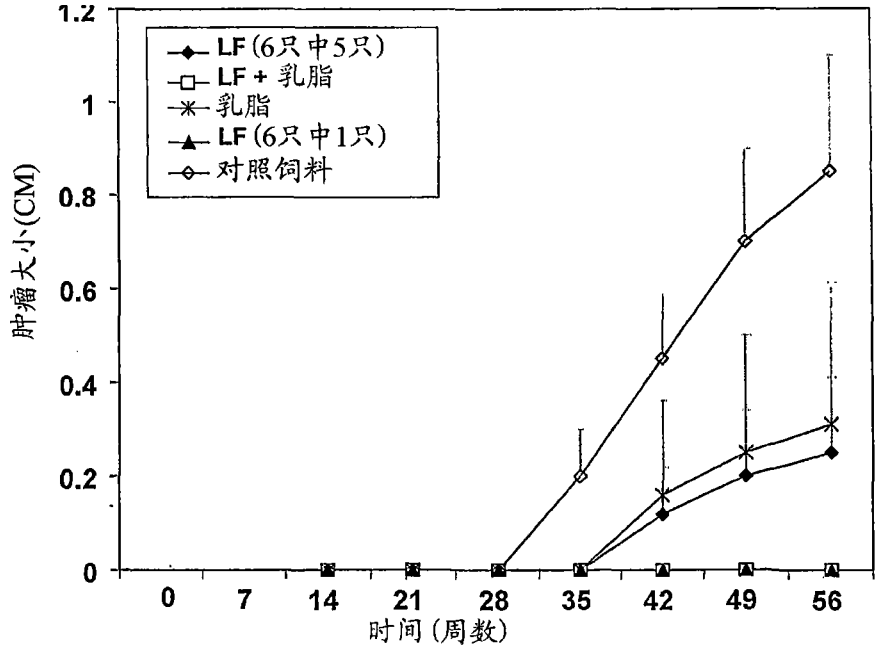

1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
肿瘤大小(CM)
LF(6只中5只)
LF + 乳脂
乳脂
LF(6只中1只)
对照饲料
0 7 14 21 28 35 42 49 56
时间(周数)

图 3A

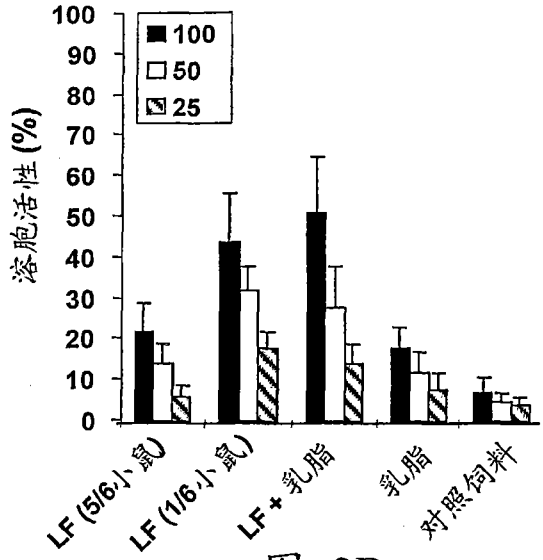

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
溶胞活性(%)
100
50
25
LF (5/6小鼠)
LF (1/6小鼠)
LF + 乳脂
乳脂
对照饲料

图 3B

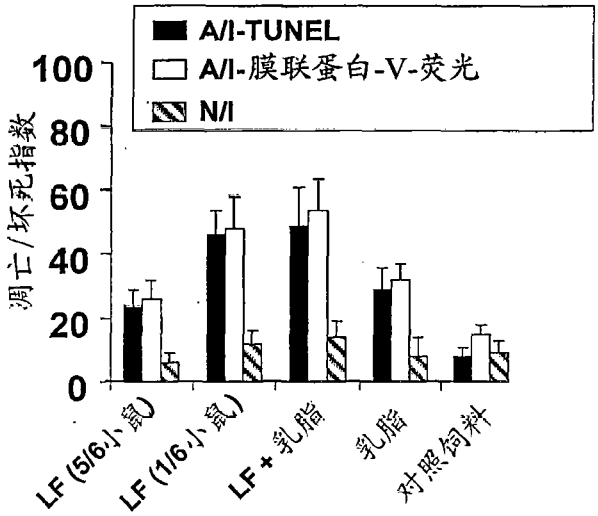

A/I-TUNEL
A/I-膜联蛋白-V-荧光
N/I
100
80
60
40
20
0
凋亡/坏死指数
LF (5/6小鼠)
LF (1/6小鼠)
LF + 乳脂
乳脂
对照饲料

图 3C

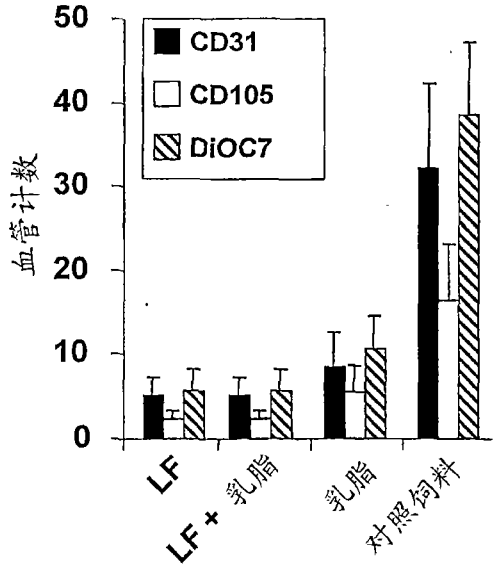

50
40
30
20
10
0
血管计数
CD31
CD105
DiOC7
LF
LF + 乳脂
乳脂
对照饲料

图 3D

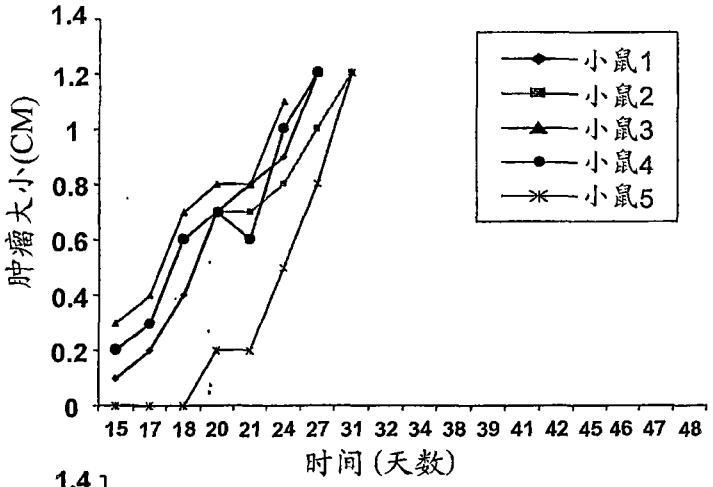


图 4A

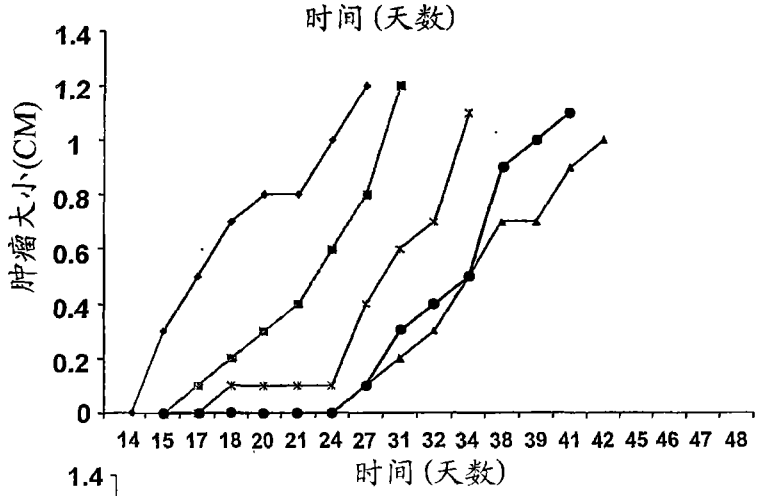


图 4B

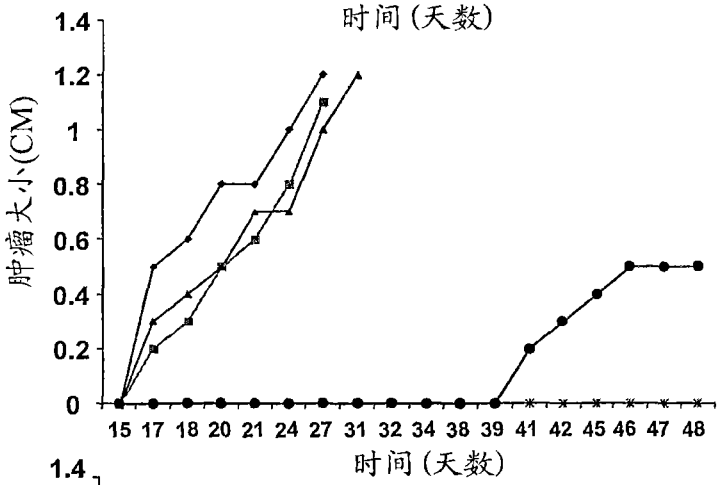


图 4C

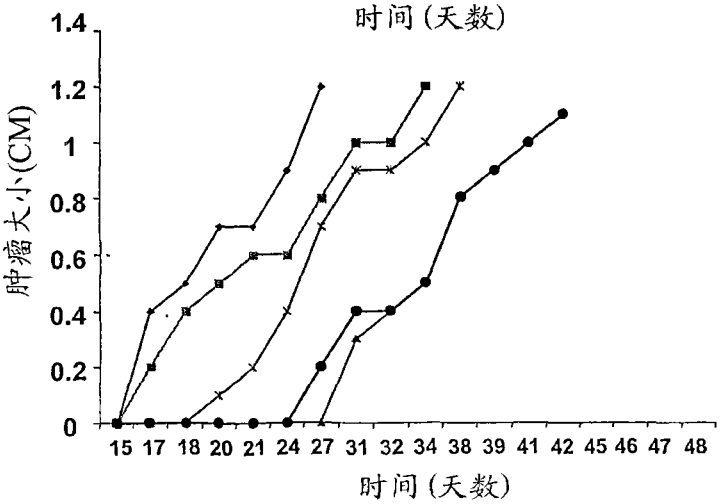


图 4D

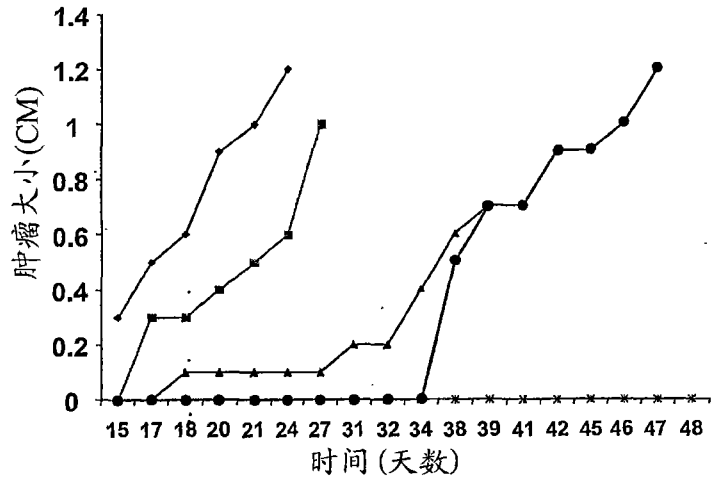

肿瘤大小(CM)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
15 17 18 20 21 24 27 31 32 34 38 39 41 42 45 46 47 48
时间(天数)

图 4E

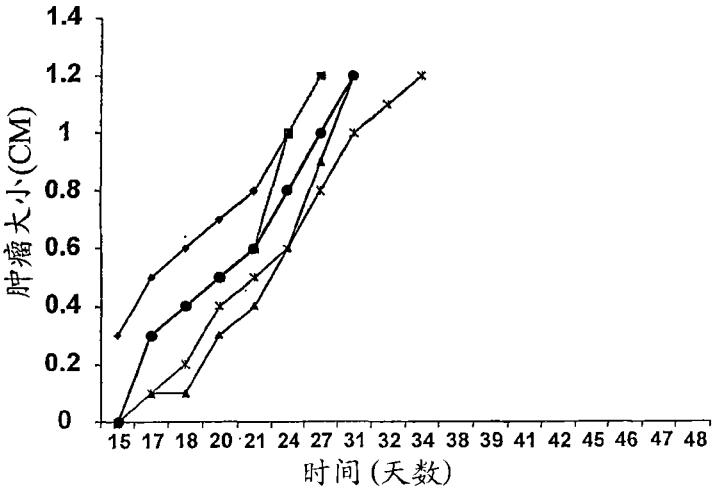

肿瘤大小(CM)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
15 17 18 20 21 24 27 31 32 34 38 39 41 42 45 46 47 48
时间(天数)

图 4F

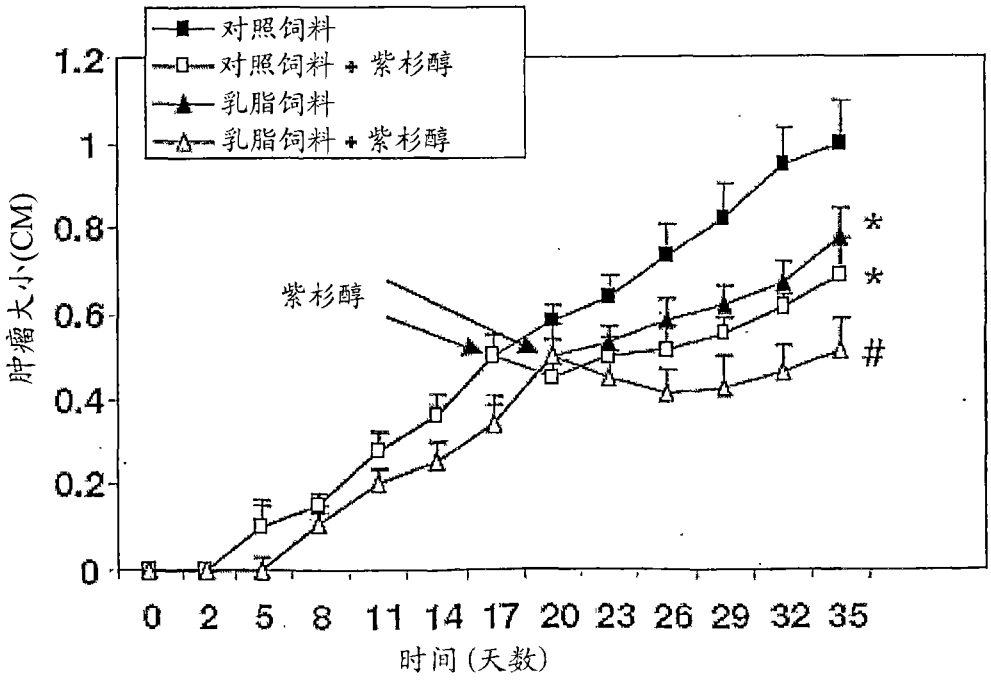

对照饲料
对照饲料 + 紫杉醇
乳脂饲料
乳脂饲料 + 紫杉醇
肿瘤大小(CM)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
紫杉醇
*
*
#
0 2 5 8 11 14 17 20 23 26 29 32 35
时间(天数)

图 5

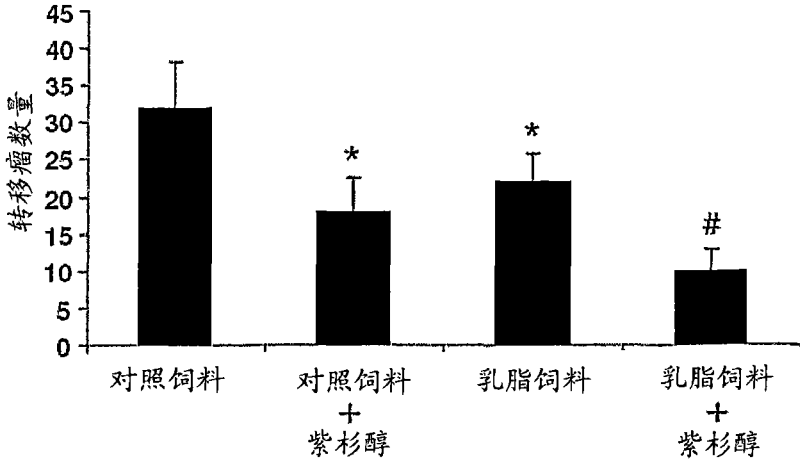

转移瘤数量
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
*
*
#
对照饲料
对照饲料
+
紫杉醇
乳脂饲料
乳脂饲料
+
紫杉醇

图 6

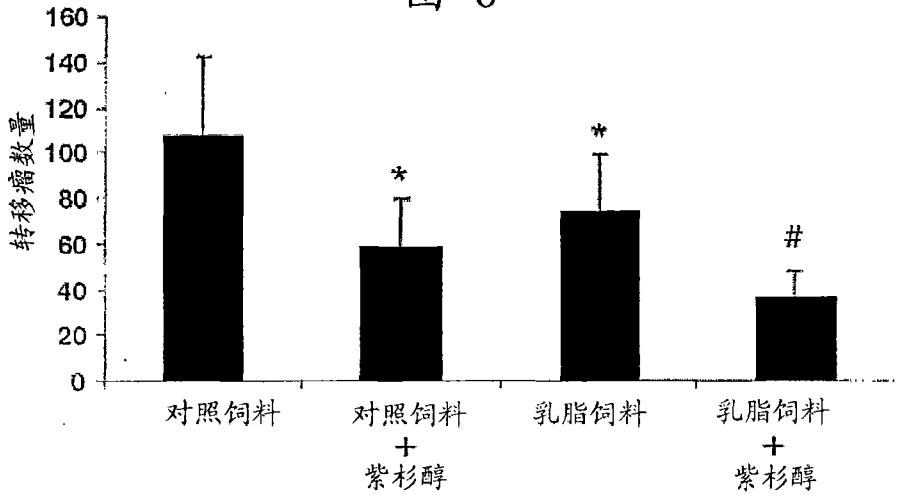

转移瘤数量
160
140
120
100
80
60
40
20
0
*
*
#
对照饲料
对照饲料
+
紫杉醇
乳脂饲料
乳脂饲料
+
紫杉醇

图 7

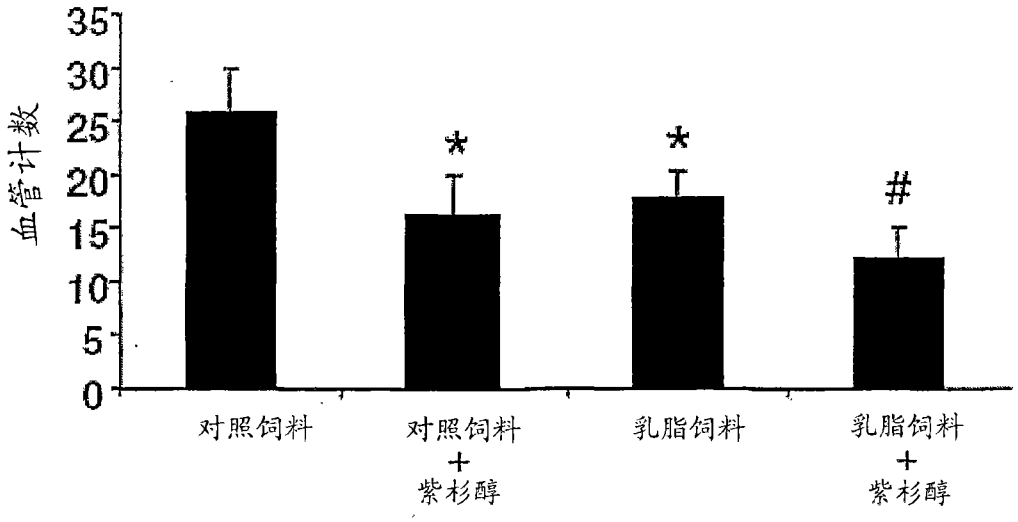

血管计数
35
30
25
20
15
10
5
0
*
*
#
对照饲料
对照饲料
+
紫杉醇
乳脂饲料
乳脂饲料
+
紫杉醇

图 8A

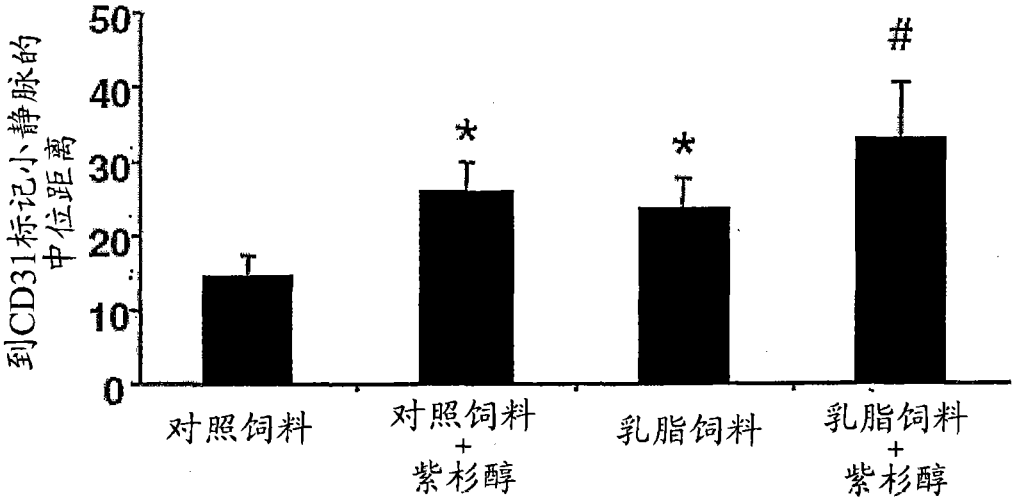

到CD31标记小静脉的中位距离
50
40
30
20
10
0
*
*
#
对照饲料
对照饲料 + 紫杉醇
乳脂饲料
乳脂饲料 + 紫杉醇

图 8B

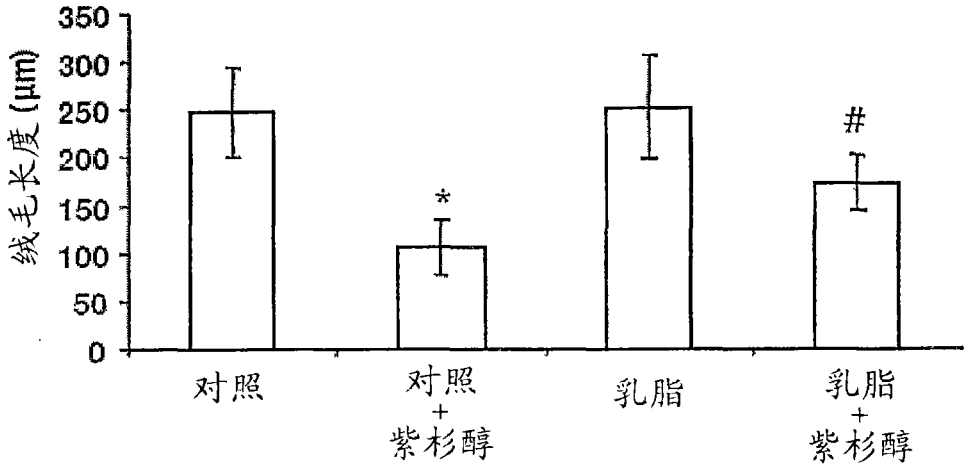

绒毛长度 (μm)
350
300
250
200
150
100
50
0
*
#
对照
对照 + 紫杉醇
乳脂
乳脂 + 紫杉醇

图 9A

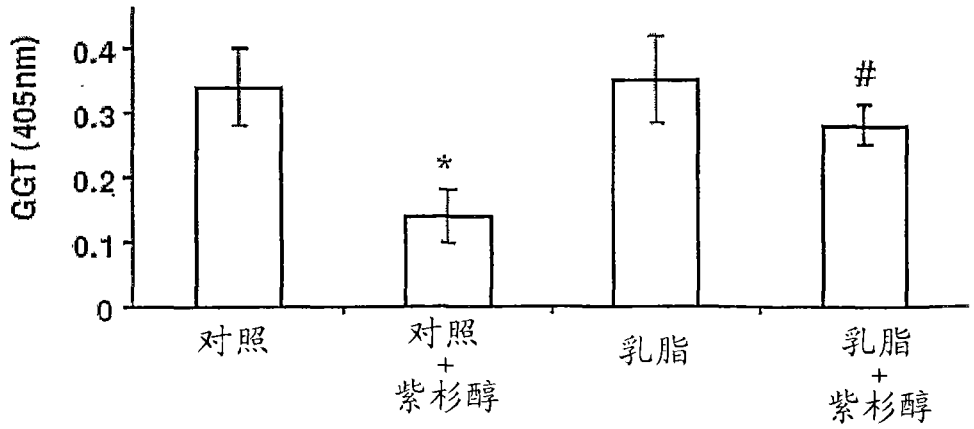

GGT (405nm)
0.4
0.3
0.2
0.1
0
*
#
对照
对照 + 紫杉醇
乳脂
乳脂 + 紫杉醇

图 9B

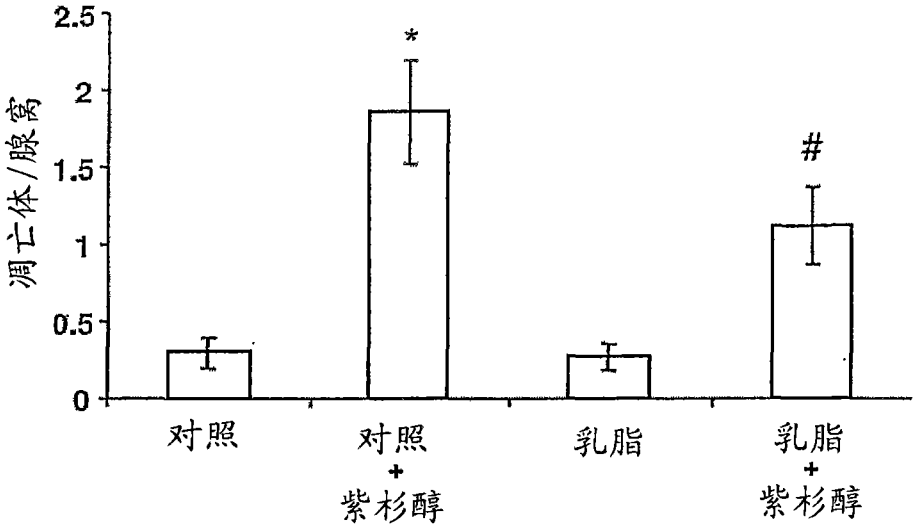


图 10

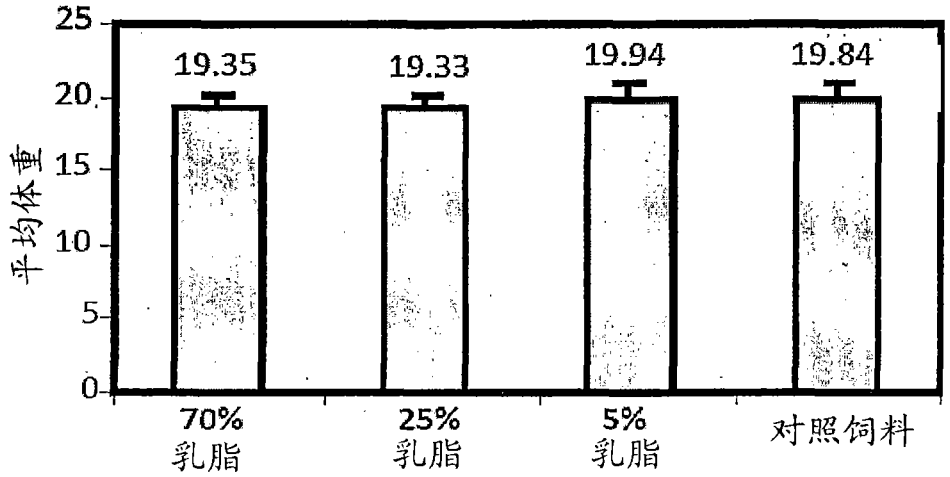


图 11A

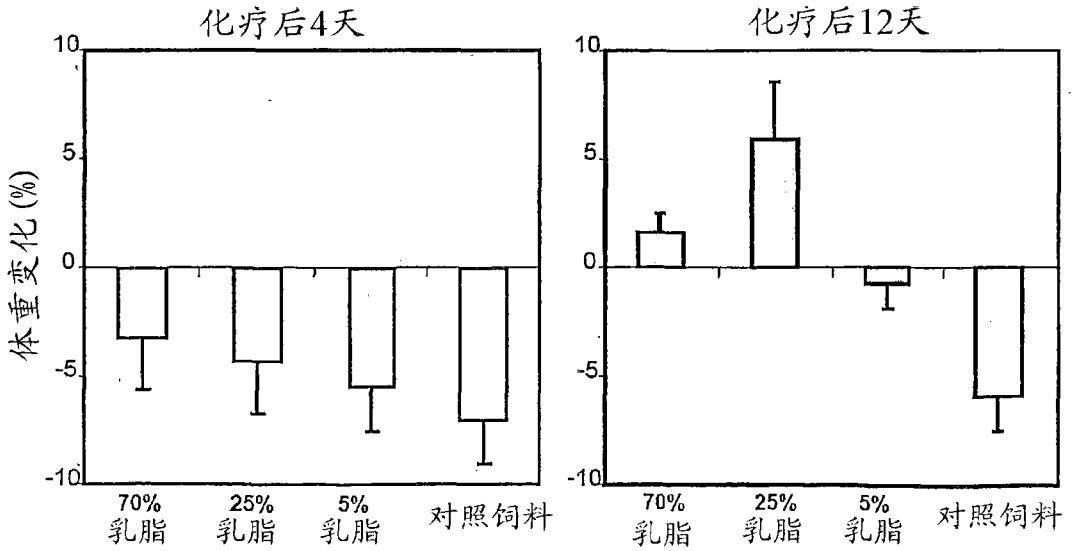


图 11B 图 11C

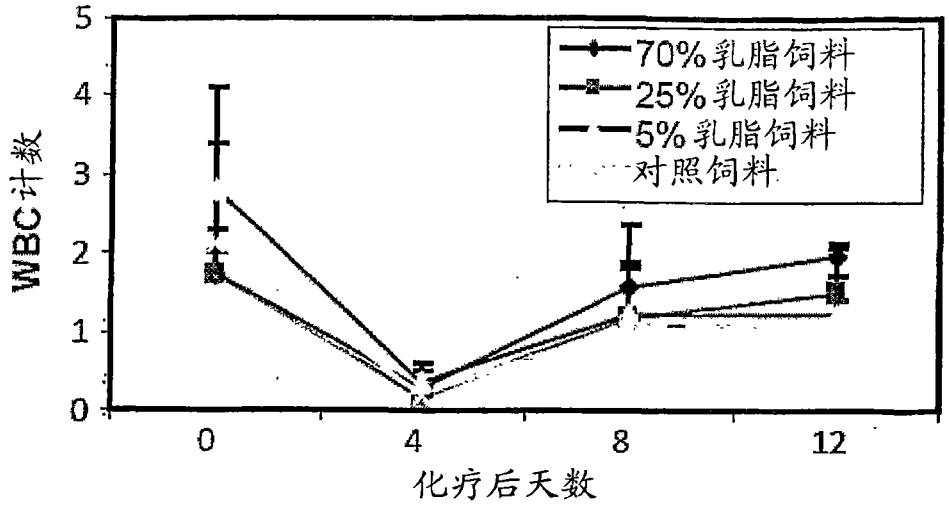


图 12

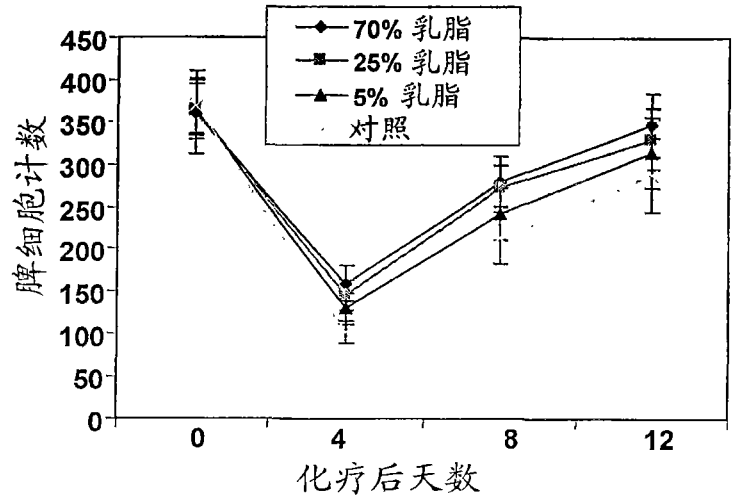


图 13A

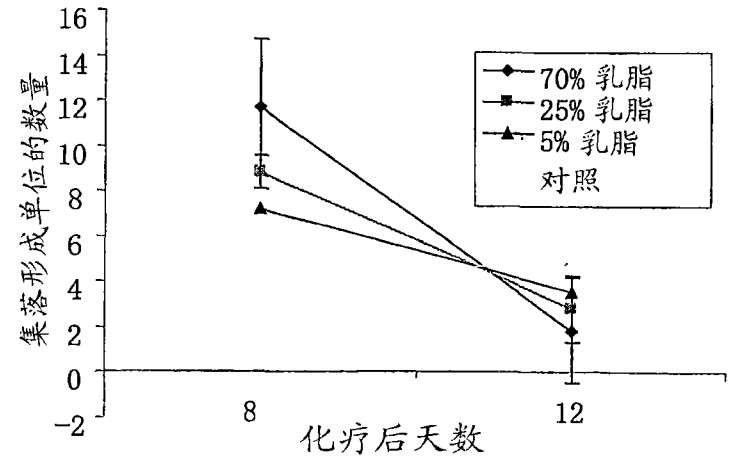


图 13B

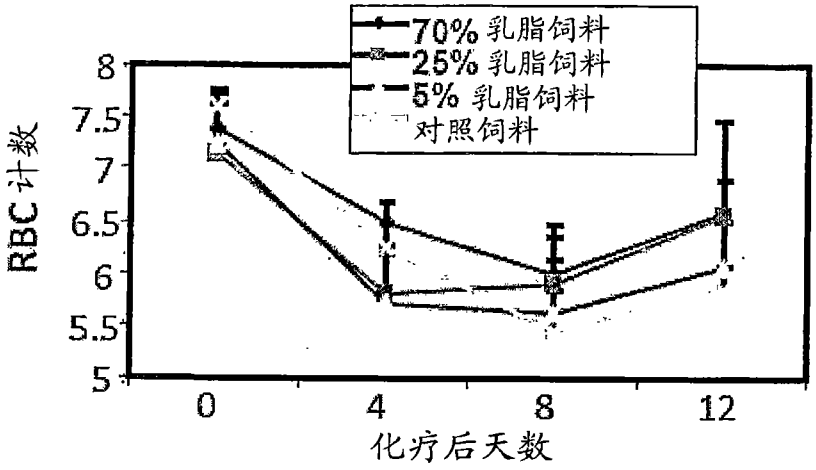


图 14A

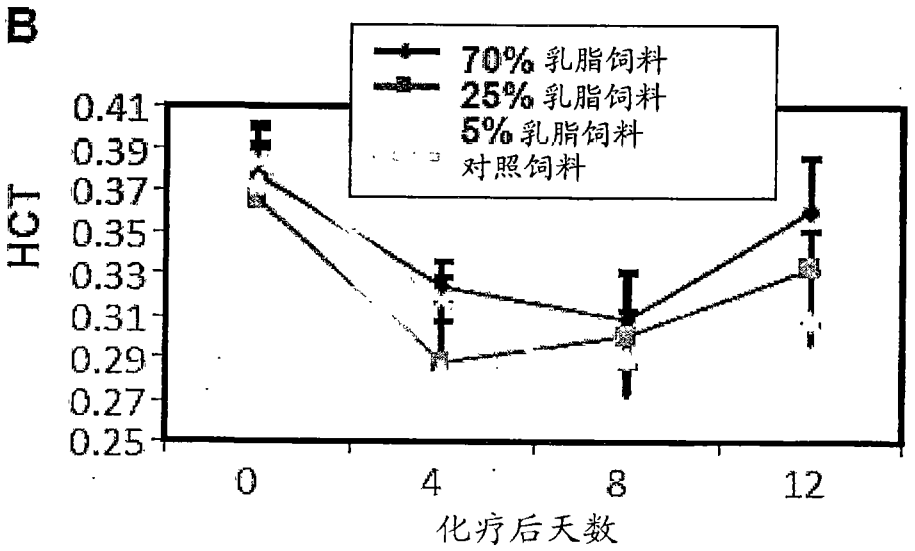


图 14B

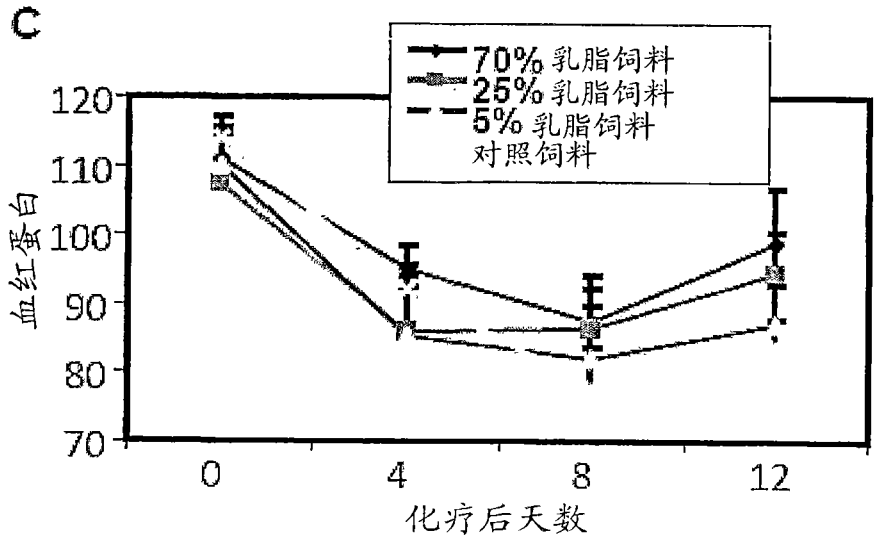


图 14C

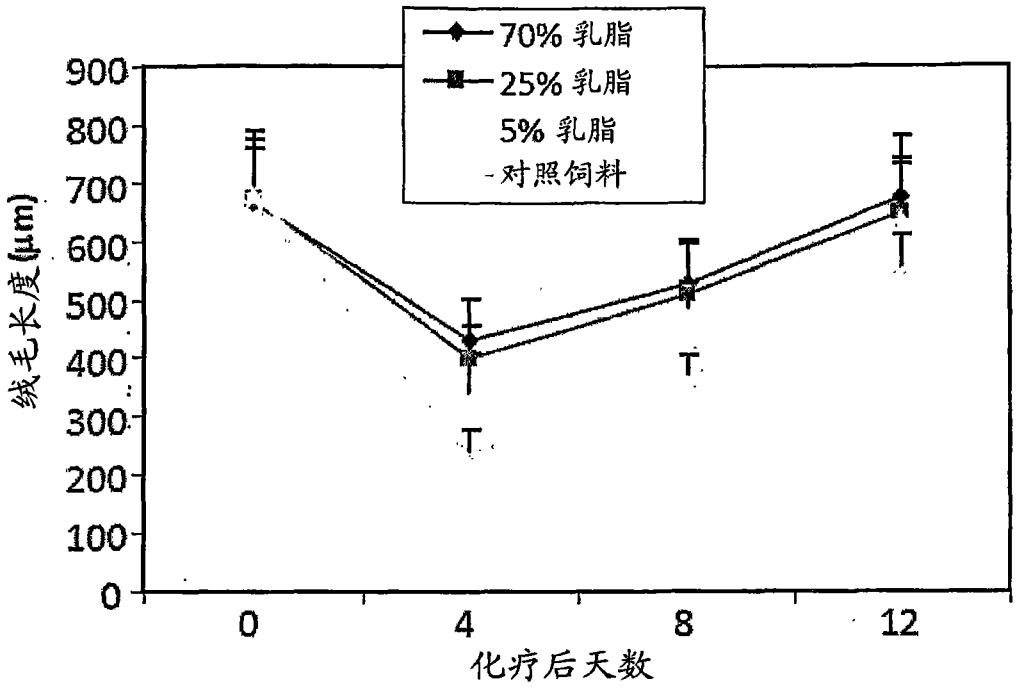

70% 乳脂
25% 乳脂
5% 乳脂
对照饲料
绒毛长度(μm)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
化疗后天数

图 15

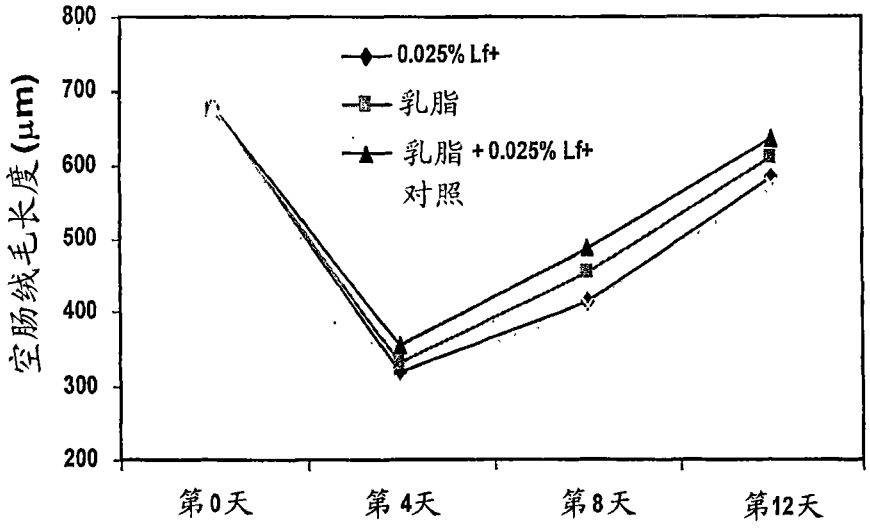

0.025% Lf+
乳脂
乳脂 + 0.025% Lf+
对照
空肠绒毛长度(μm)
800
700
600
500
400
300
200
第0天
第4天
第8天
第12天
注射环磷酰胺后的天数

图 16

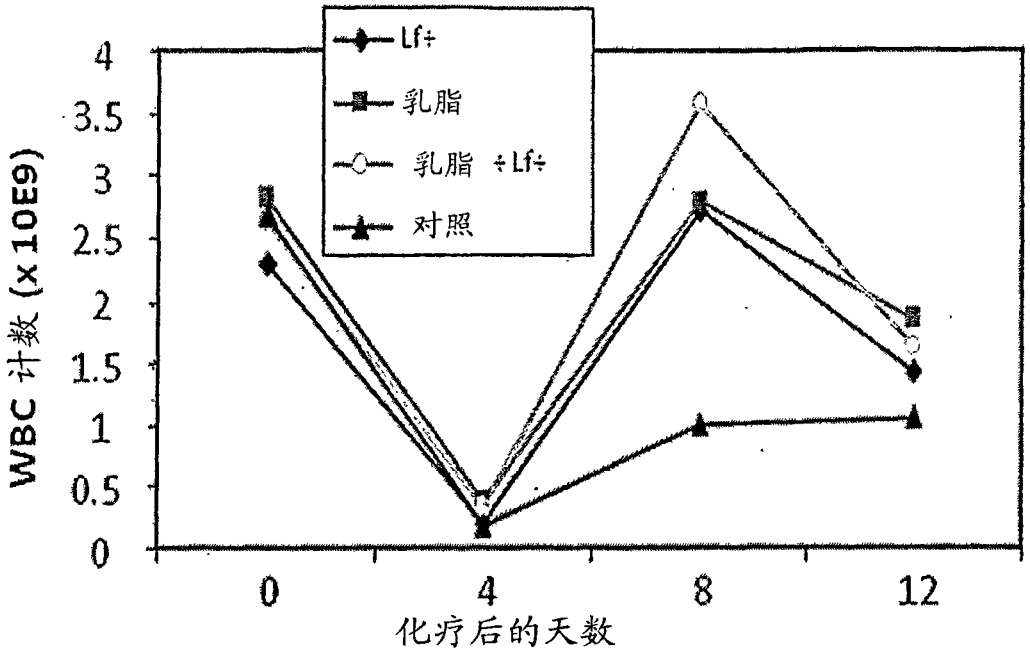

Lf÷
乳脂
乳脂 ÷Lf÷
对照
WBC 计数 (x 10E9)
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
4
8
12
化疗后的天数

图 17

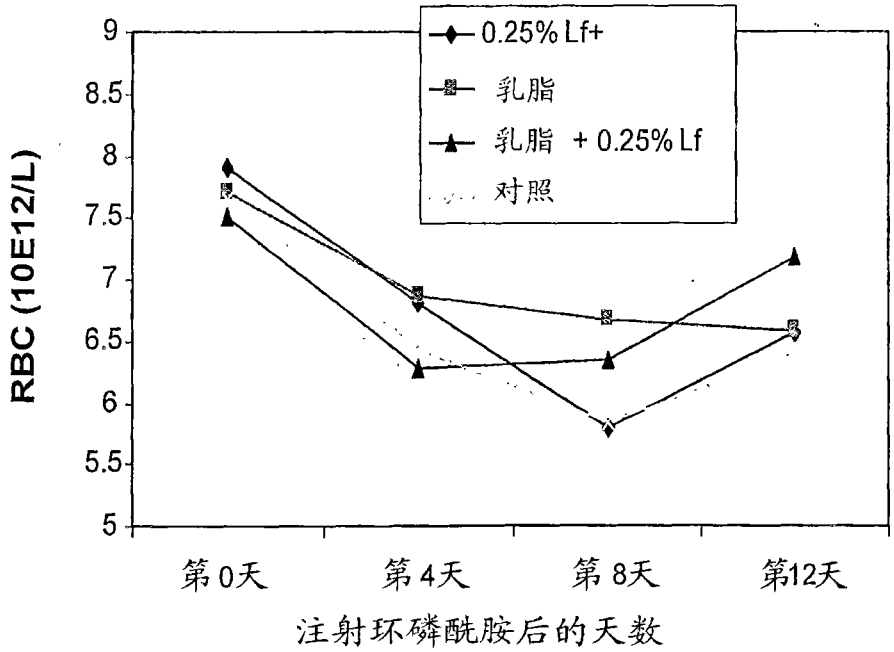

0.25% Lf+
乳脂
乳脂 + 0.25% Lf
对照
RBC (10E12/L)
9
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
第0天
第4天
第8天
第12天
注射环磷酰胺后的天数

图 18

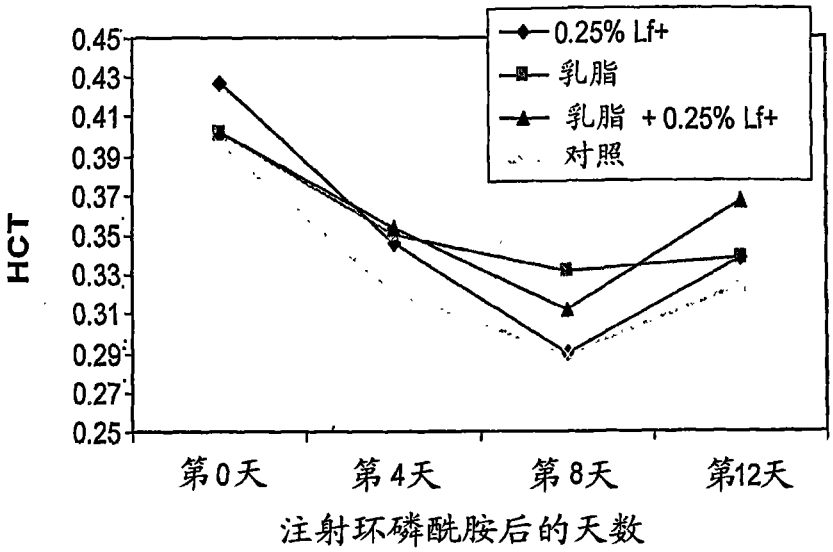

0.25% Lf+
乳脂
乳脂 +0.25% Lf+
对照
HCT
0.45
0.43
0.41
0.39
0.37
0.35
0.33
0.31
0.29
0.27
0.25
第0天
第4天
第8天
第12天
注射环磷酰胺后的天数

图 19

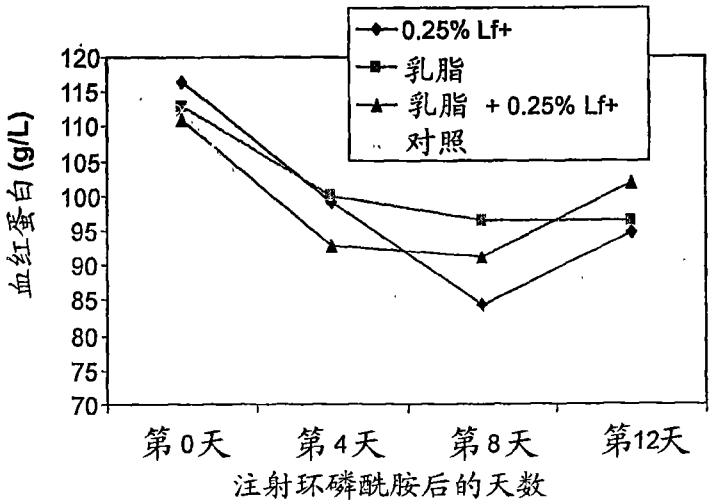

0.25% Lf+
乳脂
乳脂 +0.25% Lf+
对照
血红蛋白 (g/L)
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
第0天
第4天
第8天
第12天
注射环磷酰胺后的天数

图 20

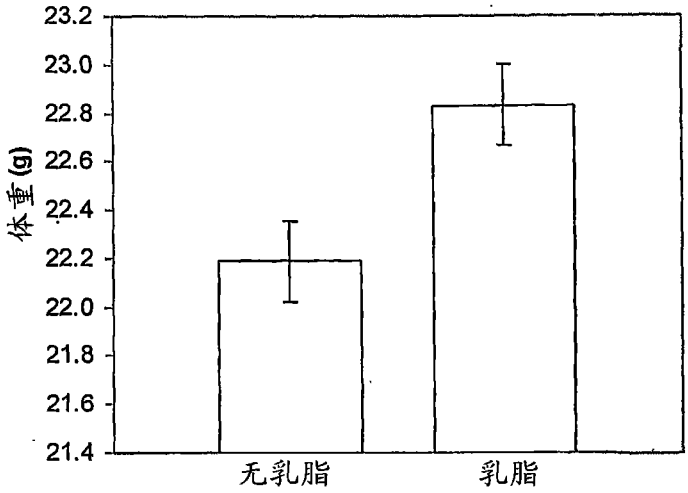

体重 (g)
23.2
23.0
22.8
22.6
22.4
22.2
22.0
21.8
21.6
21.4
无乳脂
乳脂

图 21