(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105473004 A
(43)申请公布日 2016.04.06

(21)申请号 201480029411.1

(22)申请日 2014.03.22

(30)优先权数据
61/804,584 2013.03.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/031526 2014.03.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/153554 EN 2014.09.25

(71)申请人 泰特 & 莱尔组分美国公司
地址 美国伊利诺斯州
申请人 普杜大学研究基金会

(72)发明人 C·M·韦弗 C·H·纳卡祖
P·威廉姆森 A·J·霍夫曼
L·M·桑德斯

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 陈文平 黄海波

(51)Int.Cl.
A23L 33/10(2016.01)
A23L 33/16(2016.01)
A23L 33/20(2016.01)
A23L 29/20(2016.01)

权利要求书6页 说明书43页 附图8页

(54)发明名称

用于增加结肠细菌种群及增加矿物质吸收的可溶性玉米纤维的用途

(57)摘要

本发明涉及可发酵的可溶性纤维，例如，可溶性玉米纤维(SCF)及其在增加结肠细菌种群方面的用途，以及可用于增加结肠细菌种群的可食用组合物。

CN 105473004 A

1.一种增加选自受试者的一种或多种结肠细菌种群的方法，该方法包含向所述受试者施用包含可发酵的可溶性纤维的组合物。

2.根据权利要求1所述的方法，其中所述可发酵的可溶性纤维为可溶性玉米纤维。

3.根据权利要求1或2所述的方法，其中所述可发酵的可溶性纤维通过包含以下各者的过程制得：

将含水馈料组合物加热到至少约40℃的温度，该含水馈料组合物包含至少一种单糖或线性低聚糖，并具有至少约70重量%的固体浓度；以及

使所述馈料组合物与至少一种催化剂接触达足以形成非线性低聚糖的时间，所述催化剂加速葡糖基键的断裂或形成速率，其中产生含有非线性低聚糖的浓度高于线性低聚糖的产物组合物；其中所述产物组合物包含以干固体计浓度至少约20重量%的聚合度至少为3的非线性低聚糖。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法，其中所述可发酵的可溶性纤维包含以干固体计的大量线性和非线性低聚糖，且其中非线性低聚糖的所述浓度大于线性低聚糖的所述浓度，且其中聚合度至少为3的非线性低聚糖的所述浓度为以干固体计的至少约20重量%。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法，其中所述细菌种群中的一种或多种选自副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属以及小杆菌属。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述副拟杆菌属。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法，其中所述细菌种群中的一种或多种选自所述拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属以及小杆菌属。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述拟杆菌属。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述丁酸盐球菌属。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述颤杆菌克属。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述小杆菌属。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群选自所述副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属、属于梭菌目的属、以及属于瘤胃菌科的属。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述双歧杆菌属。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述艾氏拟杆菌属。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述厌氧球菌属。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述链杆菌属。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自属于梭菌目的属。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自属于瘤胃菌科的属。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的方法，其中所述细菌种群中的一种或多种选自所述副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌属以及属于毛螺旋菌科的属。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的方法，其中所述的一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述阿克曼菌属。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的方法，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自属于毛螺旋菌科的属。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的方法，其中与未经治疗的受试者相比，所述结肠细菌种群中的一种或多种增加至少约10％。

23.根据权利要求1至21中任一项所述的方法，其中与未经治疗的受试者相比，所述结肠细菌种群中的一种或多种增加至少约50％。

24.根据权利要求1至13中任一项所述的方法，其中与未经治疗的受试者相比，所述结肠细菌种群中的每一种增加至少约10％。

25.根据权利要求1至24中任一项所述的方法，其中进行所述施用以使粪便pH降低至少约1.5个pH单位。

26.根据权利要求1至24中任一项所述的方法，其中进行所述施用以使粪便pH降低至少约2个pH单位。

27.根据权利要求1至26中任一项所述的方法，其中所述粪便pH降到不超过约5.5。

28.根据权利要求1至26中任一项所述的方法，其中所述粪便pH降到约4至约5的范围内的值。

29.根据权利要求1至24中任一项所述的方法，其中进行所述施用以使粪便pH从约7降到约4.5。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的方法，其中结肠细菌种群的所述增加和/或pH的所述降低导致矿物质(例如，钙)的生物利用度的增加。

31.根据权利要求1至32中任一项所述的方法，其中所述方法进一步增加受试者的矿物质吸收。

32.根据权利要求31所述的方法，其中所述矿物质为钙。

33.根据权利要求31所述的方法，其中所述矿物质为钙、镁和/或铁。

34.根据权利要求31至33中任一项所述的方法，其中与未经治疗的受试者相比，所述矿物质吸收增加至少约35％。

35.根据权利要求1至34中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维具有在约70％至约100％(w/w)的范围中的纤维含量。

36.根据权利要求1至35中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维的单糖和二糖含量小于约20％。

37.根据权利要求1至36中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维的寡糖具有在约5至约20的范围中的平均聚合度。

38.根据权利要求1至37中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维的寡糖部分当消化时在受试者的胃和小肠中基本上保持不被消化。

39.根据权利要求1至38中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维以至少约2.5g/天的速率施用。

40.根据权利要求1至39中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维以至少约10g/天的速率施用。

41.根据权利要求1至40中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维以不超过约100g/天的速率施用。

42.根据权利要求1至41中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维每天施用一次。

43.根据权利要求1至41中任一项所述的方法，其中所述可溶性玉米纤维每天施用两次或三次。

44.根据权利要求1至43中任一项所述的方法，其中所述受试者为哺乳动物。

45.根据权利要求44所述的方法，其中所述受试者为人类。

46.根据权利要求45所述的方法，其中所述人类在约2岁至约20岁的范围中。

47.根据权利要求46所述的方法，其中所述人类在约13岁至约19岁的范围中。

48.根据权利要求1至43中任一项所述的方法，其中所述受试者为至少约45岁的人类。

49.根据权利要求1至44中任一项所述的方法，其中所述施用在至少两周内进行。

50.根据权利要求1至49中任一项所述的方法，其中所述组合物每份包含至少2.5g的可溶性玉米纤维。

51.根据权利要求50所述的方法，其中所述组合物每份包含至少3g的可溶性玉米纤维。

52.根据权利要求51所述的方法，其中所述组合物每份包含至少4g的可溶性玉米纤维。

53.根据权利要求52所述的方法，其中所述组合物每份包含至少6g的可溶性玉米纤维。

54.根据权利要求50至53中任一项所述的方法，其中所述组合物每份包含不超过约100g的可溶性玉米纤维。

55.根据权利要求50至54中任一项所述的方法，其中所述份量大小为至少约75g。

56.根据权利要求55所述的方法，其中所述份量大小为至少约150g。

57.根据权利要求56所述的方法，其中所述份量大小为不超过约1000g。

58.根据权利要求1至57中任一项所述的方法，其中所述组合物包含至少约2.5重量%的量的可溶性玉米纤维。

59.根据权利要求58所述的方法，其中所述组合物包含至少约3重量%的量的可溶性玉米纤维。

60.根据权利要求59所述的方法，其中所述组合物包含至少约5重量%的量的可溶性玉米纤维。

61.根据权利要求60所述的方法，其中所述组合物包含至少约10重量%的量的可溶性玉米纤维。

62.根据权利要求58至61中任一项所述的方法，其中所述组合物包含不大于约75重量%的量的可溶性玉米纤维。

63.根据权利要求58至61中任一项所述的方法，其中所述组合物包含不大于约50重

量%的量的可溶性玉米纤维。

64.一种包含一种或多种细菌种群的可食用组合物。

65.根据权利要求64所述的可食用组合物，其包含选自拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属、以及小杆菌属的一种或多种细菌种群。

66.根据权利要求64所述的可食用组合物，其包含两种或两种以上细菌种群，每种细菌种群来自选自拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属以及小杆菌属的不同属。

67.根据权利要求64所述的可食用组合物，其包含三种或三种以上细菌种群，每种细菌种群来自选自拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属以及小杆菌属的不同属。

68.根据权利要求64至67中任一项所述的可食用组合物，其包含选自副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属以及小杆菌属的一种或多种细菌种群。

69.根据权利要求64至67中任一项所述的可食用组合物，其包含两种或两种以上细菌种群，每种细菌种群来自选自副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属以及小杆菌属的不同属。

70.根据权利要求64至67中任一项所述的可食用组合物，其包含两种或两种以上细菌种群，每种来自选自副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属以及小杆菌属的不同属。

71.根据权利要求64至70中任一项所述的可食用组合物，其包含选自副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属、属于梭菌目的属、以及属于瘤胃菌科的属的一种或多种细菌种群。

72.根据权利要求64至70中任一项所述的可食用组合物，其包含两种或两种以上细菌种群，每种细菌种群来自选自副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属、属于梭菌目的属、以及属于瘤胃菌科的属的不同属。

73.根据权利要求64至70中任一项所述的可食用组合物，其包含三种或三种以上细菌种群，每种细菌种群来自选自副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属、属于梭菌目的属、以及属于瘤胃菌科的属的不同属。

74.根据权利要求64至73中任一项所述的可食用组合物，其包含选自副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌属以及属于毛螺旋菌科的属的一种或多种细菌种群。

75.根据权利要求64至73中任一项所述的可食用组合物，其包含两种或两种以上细菌种群，每种来自选自副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌属以及属于毛螺旋菌科的属的不同属。

76.根据权利要求64至73中任一项所述的可食用组合物，其包含三种或三种以上细菌种群，每种细菌种群来自选自副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌属以及属于毛螺旋菌科的属的不同属。

77.根据权利要求64至76中任一项所述的可食用组合物，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述拟杆菌属。

78.根据权利要求64至77中任一项所述的可食用组合物，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述副拟杆菌属。

79.根据权利要求64至78中任一项所述的可食用组合物，其中所述的一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述艾氏拟杆菌属。

80.根据权利要求64至79中任一项所述的可食用组合物，其中所述一种或多种细菌种

群中的至少一种来自所述双歧杆菌属。

81.根据权利要求64至80中任一项所述的可食用组合物，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述丁酸盐球菌属。

82.根据权利要求64至81中任一项所述的可食用组合物，其中所述的一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述颤杆菌克属。

83.根据权利要求64至82中任一项所述的可食用组合物，其中所述一种或多种细菌种群中的至少一种来自所述小杆菌属。

84.根据权利要求64至83中任一项所述的可食用组合物，其中所述可食用组合物不包括可发酵的可溶性纤维。

85.根据权利要求64至83中任一项所述的可食用组合物，进一步包含可发酵的可溶性纤维。

86.根据权利要求64至83中任一项所述的可食用组合物，进一步包含可溶性玉米纤维。

87.根据权利要求86所述的可食用组合物，其中所述组合物每份包含至少2.5g的可溶性玉米纤维。

88.根据权利要求86所述的可食用组合物，其中所述组合物每份包含至少6g的可溶性玉米纤维。

89.根据权利要求86所述的可食用组合物，其中所述组合物每份包含不超过约100g的可溶性玉米纤维。

90.根据权利要求86至89中任一项所述的可食用组合物，其中所述份量大小为至少约75g。

91.根据权利要求86至90中任一项所述的可食用组合物，其中所述组合物包含至少约2.5重量%的量的可溶性玉米纤维。

92.根据权利要求86至90中任一项所述的可食用组合物，其中所述组合物包含至少约10重量%的量的可溶性玉米纤维。

93.根据权利要求64至92中任一项所述的可食用组合物，其中所述组合物进一步包含一种或多种矿物质种类。

94.根据权利要求93所述的可食用组合物，其中所述矿物质种类为钙盐。

95.根据权利要求93或权利要求94所述的可食用组合物，其中所述矿物质种类以每剂量或每份至少约50mg矿物质的量提供。

96.根据权利要求64至95中任一项所述的可食用组合物，其中所述组合物以食物组合物的形式提供。

97.根据权利要求96所述的可食用组合物，其中所述食物组合物呈选自以下各者的形式：烘烤食物、早餐谷物、乳制品、豆制品、糖果、果酱和果冻、饮料(粉状和/或液体)、奶昔、馅料、酸奶(牛奶和非牛奶酸奶)、开菲尔、挤压成形的片状小吃、凝胶点心、小吃棒、膳食替代品和能量棒、奶酪和奶酪沙司(牛奶和非牛奶奶酪)、可食用的水溶性膜、汤、糖浆、桌上式甜味剂、营养补充剂、酱汁、佐料、奶油、酥皮、冰淇淋、糖皮、糖霜、宠物食品、粉饼、肉和鱼、干果、婴幼儿食品、以及面糊和滚面包屑。

98.根据权利要求64-97中任一项所述的食用组合物，其中所述食用组合物为团聚体粉末形式、营养补充剂或药物剂形式。

99.根据权利要求1-63中任一项所述的方法，所述方法使用根据权利要求64-98中任一项所述的可食用组合物来执行。

用于增加结肠细菌种群及增加矿物质吸收的可溶性玉米纤维的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请请求于2013年3月22日提交的美国临时专利申请案第61/804,584号的优先权的权益,其全部内容在此通过引用并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维(SCF))及其用途和组合物。在某些方面,本发明涉及在受试者体内增加结肠细菌种群的方法。

背景技术

[0004] 肠道微生物群形成复杂的生态体系,该生态体系与宿主细胞以及营养物质相互作用。一个成人人体含有的活细菌生物量大于1014并超过400个不同的种类,这表现了人体内最大、最密集以及最多样化的微生物群落。肠道细菌的存在是正常人类生理的一部分,且其对于肠道功能的发展、从膳食碳水化合物中获取能量、获取必需的维生素以及在肠道中代谢环境化学物质来说很重要。近期的研究进一步表明:肠道细菌可能参与脂肪的储存并影响体重的增加与减少。肠道细菌还参与免疫系统的成熟,其与免疫系统保持恒定的通讯并抵御病原体。考虑到肠道细菌在保健和健康方面的重要性,已在用以增加有益肠道细菌的数量的功能性食品成分方面显现出浓厚的兴趣。

[0005] 青春期对于骨骼健康来说是重要的生命阶段,其提供了最大限度保留矿物质的唯一机会并在以后的生活中防止骨质疏松症相关的骨折的风险。由于减少了牛奶的消耗而使钙在饮食中变得日益缺乏,因此已在用以提高钙的利用率的功能性食品成分方面显现出浓厚的兴趣。

发明内容

[0006] 在一个广泛的方面,本发明提供了在受试者体内增加一种或多种结肠细菌种群的方法,该方法包含给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维的组合物。在另一个方面,本发明提供了在受试者体内增加一种或多种结肠细菌种群的方法,该方法包括给受试者口服包含可溶性玉米纤维的组合物。

[0007] 在一个方面,本发明提供了在受试者体中增加一种或多种结肠细菌种群的方法,所述细菌种群选自副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属,该方法包括给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维的组合物。在另一个方面,本发明提供了在受试者体内增加一种或多种结肠细菌种群的方法,所述细菌种群选自副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属,该方法包含给受试者口服包含可溶性玉米纤维的组合物。

[0008] 在另一个方面,本发明提供了在受试者体内增加一种或多种结肠细菌种群的方法,所述细菌种群选自拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属,该方法包含给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)的组合物。

[0009] 在另一个方面，本发明提供了在受试者体内增加一种或多种结肠细菌种群的方法，所述细菌种群选自副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌(Alistipes)属、厌氧球菌属、连环杆菌(链杆菌属)属、梭菌目内的属和瘤胃菌科内的属，该方法包含给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物。

[0010] 在另一个方面，本发明提供了在受试者体内增加一种或多种结肠细菌种群的方法，所述细菌种群选自副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌属和毛螺旋菌科内的属，该方法包含给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物。

[0011] 在另一个方面，本发明提供了在受试者体内增加一种或多种结肠细菌种群的方法，该方法包含以如下剂量给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物：至少约3g/天、至少约5g/天、至少约10g/天、至少约15g/天、至少约20g/天、或甚至至少约25g/天。

[0012] 在另一个方面，本发明提供了在受试者体内增加一种或多种结肠细菌种群的方法，该方法包含给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物，使得粪便pH降低为低于约5.5的值(例如，粪便pH从约为7降低至约为4.5)。这样的降低可以(例如)使钙的生物利用度提高。

[0013] 在另一个方面，本发明提供了使粪便pH降低至不超过约5.5的值(例如，降低至约4.5的粪便pH)的方法，该方法包含给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物。

[0014] 在另一个方面，本发明提供了增加受试者体内的矿物质(例如，钙、铁、锌、铜、钾和/或镁)吸收的方法，该方法包括给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物。在本文所述的方法和组合物的某些实施例中，矿物质作为二价阳离子被吸收。在本文所述的方法和组合物的某些实施例中，矿物质为钙。在本文所述的方法和组合物的其它实施例中，矿物质为钙和/或镁。在本文所述的方法和组合物的某些实施例中，矿物质为钙和/或铁。在本文所述的方法和组合物的其它实施例中，矿物质为钙、镁和/或铁。

[0015] 在另一个方面，本发明提供了增加受试者体内的矿物质(例如，钙、铁、锌、铜、钾/或和镁，如上所述)吸收的方法，该方法包含以至少约3g/天、至少约5g/天、至少约10g/天、至少约12g/天、至少约15g/天、至少约20g/天、或甚至至少约25g/天的速率给受试者口服包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物。

[0016] 在另一个方面，本发明提供了包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的可食用产品以及一种或多种细菌种群，所述细菌种群选自乳杆菌属、拟杆菌属、副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、双歧杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属、小杆菌属及其任意组合。

[0017] 在另一个方面，本发明提供了包含一种或多种(例如，两种或两种以上或者三种或三种以上)细菌种群的可食用组合物，所述细菌种群选自拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属(例如，每种细菌种群选自不同的属)。可食用组合物可以可选地包括可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。

[0018] 在另一个方面，本发明提供了包含一种或多种(例如，两种或两种以上或者三种或三种以上)细菌种群的可食用组合物，所述细菌种群选自副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌属和毛螺旋菌科内的属(例如，每种细菌种群选自不同的属)。可食用组合物可以可选地包括可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。

[0019] 在另一个方面，本发明提供了包含一种或多种(例如，两种或两种以上或者三种或三种以上)细菌种群的可食用组合物，所述细菌种群选自副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属、梭菌目内的属以及瘤胃菌科内的属(例如，每种细菌种群选自不同的属)。可食用组合物可以可选地包括可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。

附图说明

[0020] 可以参照附图来有利地理解本文所阐述的发明。

[0021] 图1示出了在采用双标稳定性同位素对青春期早期的男孩和女孩进行钙吸收试验之后的第1天和第2天期间的SCF对钙吸收率的影响(平均值+SEM)。包括每个时间段(0-24h和24-48h)的治疗、顺序和阶段的一般线性模型表明：24-48h(*P＝0.02)下的SCF的钙吸收高于对照组，但0-24h(P＝0.09)下的情况并非如此。

[0022] 图2示出了SCF和对照治疗在通过0-24h和24-48h的尿采集测量的钙吸收率上的比较。

[0023] 图3示出了在临床研讨的开始(B)和结束(E)时受试者体内的细菌科类的平均相对比例的比较，其中饮食包括可溶性玉米纤维(SCF)与对照组(Con)。仅描绘了在至少一种治疗中表现为>总体群落的1.0％的科类。误差条表示手段的标准误差。字母描绘了每个科内的显著差异($p<0.05$)。

[0024] 图4示出了比较了在每次SCF饮食治疗的开始(B)和结束(E)时的主要菌门的平均比例的直方图。

[0025] 图5示出了由开始(B)和结束(E)时的粪便样品进行的Chao1多样性测度的稀疏分析，所述粪便样品从受不同的SCF饮食治疗的受试者采集。

[0026] 图6示出了编号的SCF饮食补充物样品的群落组合物的刀切法(Jackknife)Bray Curtis距离(标准化的Manhattan距离)的主坐标分析(PCoA)，所述样品在SCF治疗的开始(B)和结束(E)时采集。

[0027] 图7示出了编号的SCF饮食补充物样品的群落组合物的刀切法(Jackknife)Bray欧氏距离的主坐标分析(PCoA)，所述样品在SCF治疗的开始(B)和结束(E)时采集。

[0028] 图8示出了种群组合物的Unifrac G系统进化距离的刀切法(Jackknife)分析的主坐标系分析(PCoA)，所述种群组合物在SCF治疗的开始(B)和结束(E)时自受试者采集。

[0029] 图9是演示用于制造可发酵的可溶性纤维的方法的实例的示意图。

具体实施方式

[0030] 在描述所公开的方法和材料之前，应理解，本文所描述的方面不局限于特定实施例、方法、或者组合物，因此当然可以有所变化。还应当理解的是，本文所使用的术语仅是出于描述特定方面的目的，并且除非本文另有特别定义，否则并不意在限制。

[0031] 贯穿此说明书，除非上下文另有要求，否则词语“包含(comprise)”和“包括(include)”及其变化(例如，“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“包括(includes)”、“包括(including)”)应当理解为暗示包括所述的组分、特征、元素、或步骤，或者组分、特征、元素、或步骤的群组，但并不是排除任何其它整体或步骤或者整体或步骤

的群组。

[0032] 如本说明书和所附权利要求书中所用的单数形式“一”和“该/”包括复数指示物，除非上下文另有明确指示。

[0033] 本文可将范围表示为从“约”一个特定值和/或至“约”另一个特定值。当表达这种范围时，另一个方面包括从一个特征值和/或至另一个特定值。类似地，当通过使用先行词“约”以近似值表述值时，应理解，特定值形成另一方面。还应当理解，各个范围的端点相对于另一个端点以及独立于另一个端点都是有意义的。

[0034] 鉴于本发明，本领域中的普通技术人员可以配置本文所述的方法和组合物，以满足所需。总体上，所公开的方法和组合物使肠道菌群得到改善。例如，在某些方面，本发明的方法增加了能够发酵并生成短链脂肪酸的一个或多个结肠细菌种群。

[0035] 举例来说，在本文所述方法和组合物的某些实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物增加了一个或多个结肠细菌种群的数量，每一结肠细菌种群来自由以下各者构成的群组的属：副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属及小杆菌属以及其任意组合。例如，在本文所述方法和组合物的一个实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了副拟杆菌属的数量。在本文所述方法和组合物的另一个实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了丁酸盐球菌属的数量。在本文所述方法和组合物的另一个实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了颤杆菌克属的数量。在本文所述方法和组合物的另一个实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了小杆菌属的数量。例如，在本文所述方法和组合物的某些实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了以下各者的数量：副拟杆菌属和丁酸盐球菌属；副拟杆菌属和颤杆菌克属；副拟杆菌属和小杆菌属(；丁酸盐球菌属和颤杆菌克属；丁酸盐球菌属和小杆菌属；颤杆菌克属和小杆菌属；副拟杆菌属、丁酸盐球菌属和颤杆菌克属；副拟杆菌属、丁酸盐球菌属和小杆菌属；副拟杆菌属、颤杆菌克属和小杆菌属；丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属；或副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属。当然，可以另外增加其它细菌种群。在某些此类实施例中，也增加了钙的吸收(例如，如下文所描述)。

[0036] 例如，在本文所述的方法和组合物的某些实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了一种或多种结肠细菌种群的数量，每一细菌种群来自选自由以下各者构成的属：拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属、小杆菌属以及其任意组合。例如，在本文所述的方法和组合物的一个实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了拟杆菌属的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了丁酸盐球菌属的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物增加了颤杆菌克属的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了小杆菌属的数量。例如，在本文所述的方法和组合物的某些实施例中，施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了以下各者的数量：拟杆菌属和丁酸盐球菌属；拟杆菌属和颤杆菌克属；拟杆菌属和小杆菌属；丁

酸盐球菌属和颤杆菌克属;丁酸盐球菌属和小杆菌属;颤杆菌克属和小杆菌属;拟杆菌属、丁酸盐球菌属和颤杆菌克属;拟杆菌属、丁酸盐球菌属和小杆菌属;拟杆菌属、颤杆菌克属和小杆菌属;丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属;或者拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属。当然,还可增加其它的细菌种群。在某些此类实施例中,也增加了钙的吸收(例如,如下所述)。

[0037] 在本文所述的方法和组合物的其它实施例中,施用一种包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了一种或多种结肠细菌种群的数量,每种结肠细菌种群来自选自由以下各者构成的群组的属:副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属、梭菌目内的属(例如,非梭菌属、厌氧杆菌属、厌氧球菌属、粪球菌属、消化链球菌科、孢普菌属),以及瘤胃菌科内的属及其任意组合。例如,在本文所述的方法和组合物的一个实施例中,施用包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了副拟杆菌属的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中,施用一包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了双歧杆菌属的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中,施用包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了艾氏拟杆菌属的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中,施用包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了厌氧球菌属的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中,施用包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了链杆菌属的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中,施用包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了瘤胃菌科的数量。在本文所述的方法和组合物的另一个实施例中,施用包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了梭菌目的数量。例如,在本文所述的方法和组合物的某些实施例中,施用包含可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)的组合物增加了以下各者的数量:副拟杆菌属和双歧杆菌属;副拟杆菌属和艾氏拟杆菌属;副拟杆菌属和厌氧球菌属;副拟杆菌属和链杆菌属;副拟杆菌属和瘤胃菌科;副拟杆菌属和梭菌目;双歧杆菌属和艾氏拟杆菌属;双歧杆菌属和厌氧球菌属;双歧杆菌属和链杆菌属;双歧杆菌属和瘤胃菌科;双歧杆菌属和梭菌目;艾氏拟杆菌属和厌氧球菌属;艾氏拟杆菌属和链杆菌属;艾氏拟杆菌属和瘤胃菌科;厌氧球菌属和链杆菌属;厌氧球菌属和瘤胃菌科;厌氧球菌属和梭菌目;链杆菌属和瘤胃菌科;链杆菌属和梭菌目;瘤胃菌科和梭菌目;副拟杆菌属、双歧杆菌属和艾氏拟杆菌属;副拟杆菌属、双歧杆菌属和厌氧球菌属;副拟杆菌属、双歧杆菌属和链杆菌菌属;副拟杆菌属、双歧杆菌属和梭菌目;副拟杆菌属、双歧杆菌属和瘤胃菌科;副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属和厌氧球菌属;副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属和链杆菌属;副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属和梭菌目;副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属和瘤胃菌科;副拟杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属;副拟杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目;副拟杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科;副拟杆菌属、链杆菌属和梭菌目;副拟杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科;副拟杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科;双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和厌氧球菌属;双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和链杆菌菌属;双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和梭菌目;双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和瘤胃菌科;双歧杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌菌属;双歧杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目;双歧杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科;双歧杆菌属、链杆菌菌属和梭菌目;双歧杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科;双歧杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科;艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属;艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目;艾氏拟

杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、链杆菌属和梭菌目；艾氏拟杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；厌氧球菌属、链杆菌属和梭菌目；厌氧球菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；厌氧球菌属、梭菌目和瘤胃菌科；链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和厌氧球菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、双歧杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目；副拟杆菌属、双歧杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、双歧杆菌属、链杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、双歧杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、双歧杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、链杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；副拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、厌氧球菌属、梭菌目和瘤胃菌科；副拟杆菌属、链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、链杆菌属和梭菌目；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；双歧杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和梭菌目；双歧杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、厌氧球菌属、梭菌目和瘤胃菌科；双歧杆菌属、链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、连环杆菌属和梭菌目，艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、梭菌目和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；或厌氧球菌属、链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科。当然，本领域的普通技术人员将了解，通过本文所述的方法可增加5种、6种或7种结肠细菌种群的任一组合，每一结肠细菌种群都来自不同的属，所述属选自由以下各者构成的群组：副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属、梭菌目内的属以及瘤胃菌科内的属。当然，可以另外增加其它的细菌种群。

[0038] 在本文中所述的方法和组合物的其它实施例中，施用包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物增加了一个或多个结肠细菌种群的数量，每个结肠细菌种群来自选自由以下各者构成的群组的属：副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌属和毛螺旋菌科内的属(例如，非毛螺旋菌属)。例如，在本文中所述的方法和组合物的一个实施例中，施用包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物增加了副拟杆菌属的数量。在本文中所述的方法和组合物的另一个实施例中，施用包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物增加了小杆菌属的数量。在本文中所述的方法和组合物的另一个实施例中，施用包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物增加了阿克曼菌属的数量。在本文中所述的方法和组合物的另一个实施例中，施用包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物增加了毛螺旋菌科的数量。例如，在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，施用包含可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的组合物增加了以下各者的数量：副拟杆菌属和小杆菌属；副拟杆菌属和阿克曼菌属；副拟杆菌属和毛螺旋菌科；小杆菌属和阿克曼菌属；小杆菌属和毛螺旋菌科；阿克曼菌属和毛螺旋菌

科;副拟杆菌属、小杆菌属和阿克曼菌属;副拟杆菌属、小杆菌属和毛螺旋菌科;副拟杆菌属、阿克曼菌属和毛螺旋菌科;小杆菌属、阿克曼菌属和毛螺旋菌科;或副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌属和毛螺旋菌科。当然,可以另外增加其它细菌种群。

[0039] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,与未经治疗的受试者相比,一个或多个结肠细菌种群(例如,如上所述)增加了至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约80%或者甚至至少约100%。在某些此类实施例中,结肠细菌种群增加了不超过约500%。在其它此类实施例中,结肠细菌种群增加了不超过约400%。在其它此类实施例中,结肠细菌种群增加了不超过约300%。在其它此类实施例中,结肠细菌种群增加了不超过约200%。在其它此类实施例中,结肠细菌种群增加了不超过约100%。在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,与未经治疗的受试者相比,一个或多个结肠细菌种群(例如,如上所述)中的每一者增加了至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约50%或者甚至至少约100%。这意味着存在这些细菌中的每一者可以不同的速率(例如,一种细菌可以增加50%的量,而另一种细菌可以仅增加25%)彼此独立地受到影响的情况。在某些此类实施例中,每种结肠细菌种群增加了不超过约500%。在其它此类实施例中,每种结肠细菌种群增加了不超过约400%。在其它此类实施例中,每种结肠细菌种群增加了不超过约300%。在其它此类实施例中,每种结肠细菌种群增加了不超过约200%。在其它此类实施例中,每种结肠细菌种群增加了不超过约100%。

[0040] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,与未经治疗的受试者相比,一个或多个结肠细菌种群(例如,如上所述)的比例以总的结肠细菌的百分比计,增加了至少约20%、至少约25%、至少约50%、至少约100%、至少约200%或者甚至至少约300%。在某些此类实施例中,一个或多个结肠细菌种群的比例以总的结肠细菌的百分比计,增加了不超过约700%。在其它此类实施例中,一个或多个结肠细菌种群的比例以总的结肠细菌的百分比计,增加了不超过约600%。在其它此类实施例中,一个或多个结肠细菌种群的比例以总的结肠细菌的百分比计,增加了不超过约500%。在其它此类实施例中,一个或多个结肠细菌种群的比例以总结肠细菌的百分比计,增加了不超过约400%。在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,与未经治疗的受试者相比,一个或多个结肠细菌种群(例如,如上所述)中的每个种群的比例(即以总的结肠细菌的百分比计),增加了至少约20%、至少约25%、至少约50%、至少约100%、至少约200%或者甚至至少约300%。这意味着存在这些细菌中的每种细菌可以不同的速率(例如,一个细菌种群可以增加50%的比例,而另一个细菌种群可以仅增加25%)彼此独立地受到影响的情况。在某些此类实施例中,每一个比例增加了不超过约500%。在其它此类实施例中,每一个比例增加了不超过约400%。在其它此类实施例中,每一个比例增加了不超过约300%。在其它此类实施例中,每一个比例增加了不超过约200%。在其它此类实施例中,每一个比例增加了不超过约100%。

[0041] 在另一个实施例中,一种增加受试者体内一个或多个结肠细菌种群的方法包括给受试者口服可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。在某些此类实施例中,进行口服使得粪便pH出现下降(例如,如下所述,降至值不超过约5.5,例如,从约7的pH值降至约4.5的pH值)。此类下降可以(例如)导致矿物质(例如,诸如钙的二价矿物质,如上所述)生物利用度的增加。

[0042] 在另一个实施例中，本发明的方法通过给受试者口服可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)还可以降低受试者的粪便pH。例如，在如本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，与未经治疗的受试者相比，粪便pH下降了至少约1.5个pH单位、至少约2个pH单位或者甚至至少约2.5个pH单位。在如本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，粪便pH降低至不超过约5.5、不超过约5或者甚至不超过约4.5。在如本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，粪便pH降低至从约4至约5.5、从约4.5至约5.5、从约4至约5或者从约4.5至约5的范围内的值。在某些实施例中，粪便pH降低至约4.5，例如，从约7至约4.5。

[0043] 在如本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可发酵的可溶性纤维为可溶性玉米纤维。可溶性玉米纤维为一种由玉米制成的衍生自淀粉的可溶性纤维，并且可溶性玉米纤维包含耐消化的寡糖、可缓慢消化的寡糖、或者其组合。可溶性玉米纤维可经由玉米淀粉水解制成，并且含有大于约70％的纤维以及小于约20％的单糖和双糖。所述寡糖的葡萄糖单元主要通过α-1,4糖苷键连接，但是所述寡糖还可以包括α-1,6键、α-1,3键和α-1,2键。

[0044] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可溶性玉米纤维具有在约70％至约100％(w/w)的范围中的纤维含量。在另一个实施例中，可溶性玉米纤维的纤维含量在约70％至约90％、或约70％至约95％、或约70％至约100％、约75％至约85％、或约75％至约90％、或约75％至约95％、或约75％至约100％，或约70％至约85％(w/w)的范围中。在一个实施例中，纤维含量为约70％(w/w)。在另一个实施例中，纤维含量为约85％(w/w)。所属领域的技术人员将了解，纤维含量可通过该领域已知的任何合适方法测量，例如酶重量测定法、液相色谱、气液色谱、高压液相色谱(HPLC)、具有脉冲安培检测的高效阴离子交换色谱(HPAE-PAD)，和其它酶-化学法。在优选实施例中，纤维含量通过HPAE-PAD测量。例如，配备了电化学检测器和梯度泵的Dionex离子色谱仪DX500用于分析样品，所述样品在Dionex Carbopac PA1分析和保护柱上利用溶剂的梯度递送加以分离，使用具有四电位波形的金电极检测，并利用水稀释以及通过Amicon Ultra-4离心过滤器装置，然后分析。

[0045] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可溶性玉米纤维的单糖和二糖含量为小于约20％。例如，在某些实施例中，可溶性玉米纤维的单糖和二糖含量为小于约15％、小于约10％、小于约5％，或甚至小于约2％。在某些所述实施例中，可溶性玉米纤维的单糖和二糖含量为不小于约0％、不小于约0.001％、不小于约0.01％，或甚至不小于0.1％。

[0046] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可溶性玉米纤维的寡糖具有至少约5、至少约7，或至少约9的平均聚合度。例如，在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可溶性玉米纤维的寡糖具有约5至约20、约7至约20，或约9至约20的平均聚合度。在其它实施例中，可溶性玉米纤维的寡糖具有约5至约15、约7至约15，或约9至约15的平均聚合度。例如，在本文中所述的方法和组合物的一个实施例中，可溶性玉米纤维的寡糖具有约10的平均聚合度。

[0047] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可溶性玉米纤维的寡糖部分当消化时在受试者的胃和小肠中基本上保持不被消化。

[0048] 合适的市售可溶性玉米纤维产品包括PROMITOR™可溶性玉米纤维70(约70％的最小纤维含量，约20％的最大单糖和二糖含量)，和PROMITOR™可溶性玉米纤维85(约85％的最小纤维含量，约2％的最大单糖和二糖含量)，其可购自伊利诺斯州霍夫曼伊斯塔特的Tate&Lylehealth&Nutrition。

[0049] 适用于本文中所述方法和组合物的某些可溶性玉米纤维在美国专利申请公开案2008/0292766、2006/0210696和2008/0175977中进一步描述，这些专利中的每一者的全文以引用的方式并入本文中，并附到此说明书的附录中。在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可溶性玉米纤维如美国专利申请公开案2008/0292766、2006/0210696或2008/0175977的一个方面或实施例中所描述。

[0050] 当然，所属领域的技术人员将了解，其它可发酵的可溶性纤维可用于实践如本文中所述的方法和组合物。在如本文中所述的其它特定实施例中，可发酵的可溶性纤维选自聚葡萄糖、可溶性纤维糊精(即玉米、木薯、马铃薯淀粉)、阿糖基木聚糖、阿糖基木聚糖寡糖、木糖、可缓慢消化的(耐消化的)碳水化合物和寡糖、以及其功能性组合，其任选地与可溶性玉米纤维组合。虽然本发明的某些实施例参照可溶性玉米纤维在本文中加以描述，但所属领域的技术人员将了解，在本发明的某些实施例中，其它可发酵的可溶性纤维可用于替代可溶性玉米纤维。

[0051] 在本文所述的方法和组合物的某些实施例中，可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)是通过在美国专利7,608,436和8,057,840中描述的过程生产的，以上专利中的每一者以全文引用的方式并入本文中。例如，在一个实施例中，生产可发酵的可溶性纤维的过程包括使用一种含水馈料组合物，该组合物包含至少一种单糖或线性低聚糖，并且该组合物具有至少约70重量％的固体浓度。该馈料组合物经加热到至少约40℃的温度，并且该馈料组合物接触至少一种催化剂达足以导致非线性低聚糖的形成的时间，该催化剂可加速葡糖基键断裂或形成的速率。在一个特定实施例中，所述过程包括将含水馈料组合物加热到至少约40℃的温度，该馈料组合物包含至少一种单糖或线性低聚糖，并且该馈料组合物具有至少约70重量％的固体浓度；和使该馈料组合物接触至少一种催化剂达足以导致非线性低聚糖的形成的时间，该催化剂可加速葡糖基键断裂或形成的速率，其中产生含有非线性低聚糖的浓度高于线性低聚糖的产物组合物；其中所述产物组合物包含以干固体计浓度至少约20重量％的聚合度至少为3的非线性低聚糖。在某些此类实施例中，产生含有非线性低聚糖的浓度高于线性低聚糖的产物组合物。在所述过程的一个实施例中，至少一种催化剂为可加速葡糖基键断裂或形成的速率的酶。在所述过程的另一个实施例中，至少一种催化剂为酸。在所述过程的一些实施例中，酸和酶可以依次使用，其中首先用酶处理馈料组合物且随后用酸处理馈料组合物，或反之亦然。

[0052] 在如关于美国专利7,608,436和8,057,840所描述的过程的某些实施例中，含水馈料组合物包括至少一种单糖和至少一种线性低聚糖，并且可能含有每种若干。在许多情况下，单糖和寡糖将组成馈料组合物的约70重量％(以干固体计)。为了使所需的低聚物产率最大化，起始材料具有尽可能高的单糖浓度通常是有帮助的。高固体浓度倾向于将平衡从水解驱向于缩合(转化)，从而生产较高分子量产品。因此，起始材料的含水量优选地相对低。例如，在某些实施例中，馈料组合物包含至少约75重量％的干固体。(“干固体”在本文中有时缩写成“ds.”)在一些情况下，馈料组合物包含约75-90重量％的固体，该馈料组合物在室温下通常看起来像粘稠糖浆或湿粉末。

[0053] 在用于如关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号所描述的过程的合适起始材料的实例包括(但不限于)由淀粉水解制得的糖浆，例如葡萄糖绿色糖浆(即来自葡萄糖单水合物结晶的母液的循环流)、其它葡萄糖糖浆、玉米糖浆和麦芽糖糊精的溶液。如果

馈料组合物包含麦芽糖糊精，那么所述过程也可以任选地包括以下步骤：水解麦芽糖糊精以形成水解糖溶液，和将所述水解糖溶液浓缩为至少约70％的干固体以形成所述馈料组合物。浓缩和使所述馈料与催化剂接触可以同时发生，或浓缩发生在馈料组合物与催化剂接触之前。

[0054] 在如关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号所描述的过程的某些实施例中，使馈料组合物接触至少一种催化剂达可变化的一段时间。在一些情况下，接触时期将为至少约5个小时。在本发明的一些实施例中，使馈料组合物接触至少一种催化剂达约15-100个小时。在其它实施例中，温度越高，接触时间越短，在一些情况下，甚至低于1小时。

[0055] 在如关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号所描述的过程的某些实施例中，酶促转化用以产生非线性寡糖。所述酶可以是(例如)催化α-1,2葡糖基键、α-1,3葡糖基键、α-1,4葡糖基键或α-1,6葡糖基键的断裂速率以形成葡萄糖残基的酶。一个合适的实例是葡糖淀粉酶组合物，例如，命名为葡糖糖化酶的商用酶组合物。应理解，此类组合物可含有某一量的除了纯葡糖糖化酶外的酶，并且不应该认为实际上是葡糖糖化酶自身催化了非线性寡低聚糖的所需生产。因此，馈料组合物可以与葡糖糖化酶或任何其它作用于葡萄糖聚合物的酶接触。所述酶的用量可合适地为馈料组合物的约0.5-2.5体积％。在所述过程的一些实施例中，馈料组合物在与酶接触期间保持在约55-75℃，或在一些情况下约60-65℃。在该温度下，根据含水量，材料可以是液体或液体和固体的混合物。任选地，可以混合或搅拌反应混合物以分散所述酶。将反应混合物保持在所需的温度下达获得非线性低聚物所需转化度所必要的时间。在所述过程的一些实施例中，在酶失活之前，使馈料组合物与酶接触(约20-100个小时，或在一些情况下，在失活之前接触约50-100个小时。用于使葡糖糖化酶失活的技术在所述领域已众所周知。替代地，可以通过膜过滤分离并回收酶，代替使酶失活。

[0056] 在如关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号所描述的过程的某些实施例中，所得组合物具有高浓度的非线性寡低聚糖，例如异麦芽糖。该产物组合物含有浓度高于线性低聚糖的非线性低聚糖。在一些情况下，最终组合物中的非线性低聚糖的浓度是线性低聚糖的浓度的至少两倍。

[0057] 在如关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号所描述的过程的另一个实施例涉及单糖的酸转化。起始材料与上文关于过程的酶版本所描述的相同。可以使用各种酸，例如，盐酸、硫酸、磷酸或其组合。在所述过程的一些实施例中，将足够量的酸添加到馈料组合物中以使馈料组合物的pH不大于约4，或在一些情况下，添加足够量的酸以使馈料组合物的pH为约1.0-2.5或为约1.5-2.0。在一些实施例中，馈料组合物的固体浓度为约70-90％，添加到馈料中的酸的量为约0.05％-0.25％(w/w，酸固体与糖浆干固体之比)，并且在与酸接触期间将馈料组合物保持在约70-90℃的温度下。如在所述过程的酶版本中，将反应条件保持足够的时间，以便产生所需的低聚体，在所述过程的一些实施例中，该时间将为约4-24个小时。

[0058] 在如关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号所描述的过程的一个实施例中，馈料组合物的固体浓度为至少约80重量％，将足够量的酸添加到馈料组合物中以使所述组合物的pH为约1.8，并且使馈料组合物与酸接触后将馈料组合物在至少约80℃的温度下保持约4-24个小时。

[0059] 在如关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号所描述的过程的另一个具体实施例中，馈料组合物的固体浓度为约90-100重量%，并在使馈料组合物与酸接触后将馈料组合物在至少约149℃(300°F.)的温度下保持约0.1-15分钟。用于处理馈料的酸可以是磷酸和盐酸的组合(以上文所论述的相同浓度)。在一个特定实施例中，馈料组合物与酸的接触发生在连续管线/流动式反应器中。

[0060] 迄今为止，淀粉中最丰富的糖苷键为α-1,4键，并且在淀粉的酸水解期间其为最常断裂的键。但是在任意两个羟基之间可发生酸催化的转化(缩合)，且如果可获得多种组合和几何形状，则形成α-1,4键的可能性相对小。人体消化系统含有α淀粉酶，其易消化淀粉和玉米糖浆的α-1,4键。利用不被消化系统中的酶识别的键替代这些键将允许产品大部分不变地通过小肠。由酸处理导致的糖分布被认为与酶处理略微不同。认为这些酸催化的缩合产物与酶产生的产物相比不大会被人体肠道中的酶识别，且因此不容易消化。

[0061] 酸处理过程不同于酶处理。酶快速地水解线性低聚物并缓慢地形成非线性低聚物，而在使用酸时，线性低聚物的减少和非线性低聚物的增加以相当的速率发生。葡萄糖通过低聚物的酶促水解快速地形成，并随着非线性缩合产物形成被缓慢地消耗，但是在利用酸时，葡萄糖浓度缓慢地增加。

[0062] 任选地，在关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号描述的过程的某些实施例中，酶促或酸转化之后可进行氢化。氢化产物应具有比当前可获得的氢化淀粉水解产物更低的含热量。在一个实施例中，氢化可用于使产物组合物脱色，而基本上不改变其葡萄糖当量(DE)。在该过程的一种版本中，酶和酸可按顺序以任何次序使用。例如，用于第一处理的至少一种催化剂可为酶，且产物组合物可随后与加速葡糖基键断裂或形成的速率的酸接触。替代地，用于第一处理的至少一种催化剂可为酸，且产物组合物可随后与加速葡糖基键断裂或形成的速率的酶接触。

[0063] 通过利用酸、酶、或该两者处理产生的产物组合物具有以非线性低聚糖的干固体计的增加的浓度。在一些情况中，在产物组合物中具有至少为三的聚合度(DP3+)的非线性低聚糖的浓度为以干固体计的至少约20重量%、至少约25重量%、至少约30重量%，或至少约50重量%。在某些此类实施例中，在产物组合物中具有至少为三的聚合度(DP3+)的非线性低聚糖的浓度为以干固体计的不超过约100重量%、或不超过约99重量%、或不超过约95重量%、或不超过约90重量%。在一些实施例下，产物组合物中的非线性低聚糖的浓度是线性低聚糖的浓度的至少两倍。

[0064] 在关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号描述的方法的一个特定实施例中，产物组合物中的非线性低聚糖的浓度为以干固体计的至少约90重量%，且异麦芽糖的浓度为以干固体计的至少约70重量%。

[0065] 产物组合物通常将包含一定量(一般以干固体计的小于50重量%，且通常更少)的残留单糖。任选地，可将至少一些残留单糖(以及其它物质)从低聚物中分离(例如，通过膜过滤、层析分离、或发酵消化)并可将单糖流再循环到过程进料中。以此方式，可将单糖糖浆转化为高价值食品添加剂。

[0066] 图1示出了可利用上述转化技术的过程的一个实施例。该过程可以淀粉(例如植物淀粉)开始。传统玉米淀粉为一个合适的实例。如果起始淀粉具有相对高的纯度，那么该过程一般将更有效地操作。在一个实施例中，高纯度淀粉含有以干固体计的小于0.5%的蛋白

质。虽然以下论述中的一些集中在玉米，但应理解，本发明也适用于由其它来源(尤其例如马铃薯和小麦)得到的淀粉。

[0067] 图9示意性地说明如本文关于美国专利号7,608,436和8,057,840所描述的过程的某些实施例。如图9所示，可将酸12加入到淀粉10且然后可在淀粉蒸煮锅中将其糊化14，例如在蒸汽加压锅中，其中淀粉颗粒与蒸汽接触。在所述过程的一个版本中，通过添加硫酸将淀粉浆调节至目标pH3.5，淀粉浆在蒸汽加压锅中与蒸汽快速混合并在尾管中于149℃至152℃(300°F至305°F)下保持4分钟。在喷射蒸煮期间，通过高温下使糊化淀粉16暴露于酸而将其水解18。水解降低了淀粉的分子量并在组合物中生成百分比增大了的单糖和寡糖。(如上文所体积，本文中使用术语“寡糖”来指代包含至少两个糖单元的糖类，例如，具有约2-30的聚合度(DP)的糖类。)可加入中和剂20(例如碳酸钠)以中止酸水解，且然后可以通过使组合物与水解酶22接触而进一步解聚24所述组合物。合适的酶包括α淀粉酶，例如购自Novozymes的Termamyl。该酶促水解进一步增大了存在于组合物中的单糖和寡糖的百分比。经酸水解和酶处理的总体结果是糖化淀粉。糖化的组合物可被异构化以改变单糖分布，例如，以增加果糖的浓度。

[0068] 然后，例如通过层析分馏28可以纯化已糖化的组合物26。在一个采用顺序式模拟移动床(SSMB)层析工序的实施例中，将混合糖类的溶液泵送通过填充有树脂珠的柱子。根据树脂的化学性质，相比于与树脂相互作用较弱的糖类，一些糖类与树脂相互作用较强导致了通过树脂的迟滞流。该分馏可产生流30，其具有高含量的单糖，例如葡萄糖和果糖。高果糖玉米糖浆是此类流的一个实例。分馏还产生提余液流32(即，通过树脂床较快移动的组分)，其含有浓度相对较高的寡糖(例如，以干固体计(d.s.b.)计约5%-15%的寡糖)并同时含有浓度较低的单糖，例如葡萄糖和果糖。尽管本文使用术语“流”以描述所述过程的某些部分，但是应当理解，本发明的过程不局限于连续操作。也可以间歇式或半间歇式地执行所述过程。

[0069] 可通过膜过滤34进一步分离提余液32，例如通过纳滤，可选地，使用渗滤。举例来说，可使用Desal DK缠绕纳滤套筒在约500psi的压力和40-60度的摄氏温度下进行这些过滤步骤。也可以通过顺序式模拟移动床色谱法(SSMB)来实现步骤34中所述的分馏。膜过滤产生渗透物36(即，通过膜的组分)和渗余物38(即，被膜阻留的组分)，渗透物36主要包含单糖，渗余物38主要包含寡糖。(本文所使用的“主要(Primarily)”意味着以干固体计，组合物含有的列出组分多于任何的其它组分。)渗透物36可与单体流30(例如，高果糖玉米糖浆)相组合。渗透物为富含单糖的流，而渗余物为富含寡糖的流。换句话说，相对于纳滤馈料，纳滤浓缩了渗余物中的寡糖以及渗透物中的单糖。可描述为寡糖糖浆40的渗余物38可含有足够高含量的慢消化性寡糖(例如，至少约50重量%的干固体，或在一些情况下至少约90%)，以使得可以将其干燥或简单地蒸发从而得到浓缩糖浆并将其用作食物中的成分。然而，在许多情况下，将会有用的是进一步加工和纯化该组合物。这样的纯化可包括一个或多个以下的步骤。(尽管图9示出了所述纯化步骤42、44、46和48作为替代方案，但应当理解，在所述过程中可以使用两个或两个以上这些步骤。)

[0070] 为了除去至少一些残留的单糖(例如，果糖和葡萄糖)，可使低聚糖浆40经受另一分馏42(例如，膜过滤)，例如第二纳滤。合适的纳滤条件和设备如上所述。这种纳滤产生了渗透物，该渗透物为第二富含单糖的流，其可以与单体流30组合。替代地，另一分馏42可以

通过层析分离(例如通过模拟混合床层析法)来进行。

[0071] 糖浆41可以通过使其与酶(例如葡萄糖异构酶)接触而异构化44。这将使至少一些残留的葡萄糖转化为果糖,该果糖在某些情况下可能更有价值。

[0072] 可以用酶或酸处理糖浆,以引起转化或重新聚合46,其中仍然存在的至少一些单糖与其它单糖或寡糖共价键合,从而更进一步降低糖浆的残留单体含量。在该步骤中使用的酶包括葡糖苷酶,例如淀粉酶、葡糖糖化酶、转葡糖苷酶和普鲁兰多糖酶。对于一些应用而言,纤维素酶可以产生有价值的转化产物。

[0073] 可将糖浆氢化48以将至少一些任意残留的单糖转化为相应的醇(例如,以将葡萄糖转化为山梨醇)。当此过程中包括氢化时,氢化将通常(但不是必需)是最后的纯化步骤。

[0074] 然后,可将由上述纯化步骤中的一种或多个纯化步骤产生的纯化的低聚糖浆49脱色50。例如,可以在微滤后通过用活性炭处理进行脱色。在连续流系统中,可以将糖浆流泵送通过填充有颗粒状活性碳的塔,以实现脱色。然后可以将脱色的低聚糖浆蒸发52例如至约大于约70%的干固体(d.s.),给出的产物包含高含量的寡糖(例如,大于90重量%的干固体,并且在一些情况下大于95%),和相应的低含量的单糖。所述产物包含多种糖,所述多种糖若不是完全不可消化的,则是由人缓慢消化或不完全消化的。这些糖可以包括异麦芽糖、潘糖和具有聚合度为4或者更大的支链低聚物。

[0075] 可以修改所述过程条件以从富含单体的流(30、36)或低聚物产品流中回收馈料中的大多数麦芽糖。例如,可以用具有稍微较大的孔的纳滤膜(例如Desal DL)在低于500psi的压力下操作,以增加富含单体流中的麦芽糖的量。

[0076] 在如本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,可发酵的可溶性纤维为适用于食品中的缓慢消化的低聚糖组合物。本文中所使用的术语“缓慢消化”是指一种或多种碳水化合物是在人胃和小肠中根本不消化,或者仅消化至有限的程度。可以进行体外及体内试验两者以估计人体内的碳水化合物消化的速率和程度。“Englyst分析”是一种体外酶试验,其可用于估计快速消化、缓慢消化或耐消化的碳水化合物成分的量(European Journal of Clinical Nutrition(1992)46卷(Suppl.2),S33-S50页)。因此,本文中对“缓慢消化”的材料“基于干固体的至少约50重量%”的任何引用意味着通过Englyst测试分类为缓慢消化或耐消化的所述材料的百分比的和累计至少约50%。本文中所使用的术语“寡糖”和“低聚糖”是指包含至少两个糖单元的糖类,例如具有约2-30的聚合度(“DP”)的糖类。例如,二糖具有的DP为2。

[0077] 胃肠酶易于识别并消化碳水化合物,其中葡萄糖单元由α(1->4)(“线性”键)连接。用可替代的键(例如,α(1->3)、α(1->6)(“非线性”键)或β键)来替换这些键极大地降低胃肠酶消化碳水化合物的能力。这将使得碳水化合物进入小肠时基本未变。在如本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)包含少量(即,基于干固体的低于50重量%,以及通常更低的浓度,例如,低于40重量%、低于30重量%)的残留单糖。在如本文中所述的一些实施例中,基于干燥固体的至少约50重量%的产物组合物会被缓慢消化。如关于美国专利第7,608,436号和第8,057,840号所描述的过程可以包括通过膜滤法、层析分馏或发酵消化从产物组合物中去除至少一些残留的单糖(且也去除任选地其它物种)的附加步骤。分离的单糖可以与其它过程流组合,例如用于产生葡萄糖或玉米糖浆。替代地,分离的单糖可以被再循环到馈料组合物中。

[0078] 在如本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可发酵的可溶性纤维包含基于干固体的大量(例如，大于50％、大于约60％或大于约70％)的线性或非线性的低聚糖，并且其中非线性低聚糖的浓度大于线性低聚糖的浓度，并且其中聚合度至少为3的非线性低聚糖的浓度是基于干固体的至少约20重量％。例如，在某些实施例中，组合物中的非线性低聚糖的浓度是线性低聚糖的浓度的至少两倍高。在某些实施例中，聚合度至少为3的非线性低聚糖的浓度是基于干固体的至少约25重量％。在某些实施例中，聚合度至少为3的非线性低聚糖的浓度是基于干燥固体的至少约30重量％或者甚至至少50重量％。在某些实施例中，其中非线性低聚糖的浓度是基于干固体的至少约90重量％，并且异麦芽糖的浓度是基于干固体的至少约70重量％。

[0079] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，以至少约3g/天的速率施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。例如，在某些实施例中，以至少约5g/天、至少约7g/天、至少约10g/天、至少约12g/天、至少约13g/天、至少约15g/天或者甚至至少约20g/天且不超过约100g/天或不超过约75g/天的速率施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。具体地，已经以当在12小时(正常饮食日)内扩散时的65g/天和/或以40g/急性剂量天建立了临床相关的肠胃耐受性。这些都是良好的耐受剂量。因此，在某些此类实施例中，以12小时内不超过约65g和/或单次剂量不超过约40g的速率施用可发酵的可溶性玉米纤维(例如，可溶性玉米纤维)。

[0080] 例如，在本文所述的方法和组合物的某些实施例中，以在约3g/天至约100g/天的范围内的速率施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。在本文所述的方法和组合物的其它实施例中，以在约10g/天至约100g/天、或约12g/天至约100g/天的范围内的速率施用可发酵的可溶性纤维(如，可溶性玉米纤维)。在本文所述的方法和组合物的其它实施例中，以在以下范围内的速率施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)：约5g/天至约65g/天、约5g/天至约40g/天、约5g/天至约30g/天、约5g/天至约20g/天、约10g/天至约65g/天、约10g/天至约40g/天、约10g/天至约30g/天、约15g/天至约65g/天、约15g/天至约40g/天、约15g/天至约30g/天、约5g/天至约15g/天、约7g/天至约15g/天、约9g/天至约15g/天、或者约10g/天至约15g/天、约12g/天至约20g/天、约13g/天至约20g/天、约14g/天至约20g/天、约15g/天至约20g/天、约16g/天至约20g/天、约17g/天至约20g/天、约18g/天至约20g/天、或者约19g/天至约20g/天。在本文所述的方法和组合物的某些实施例中，以约5g/天、约6g/天、约7g/天、约8g/天、约9g/天、或约10g/天的速率施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。在本文所述的方法和组合物的其它实施例中，以在约11g/天至约20g/天的范围内的速率施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。在本文所述的方法和组合物的其它实施例中，以约11g/天、或约12g/天、或约13g/天、或约14g/天、或约15g/天、或约16g/天、或约17g/天、或约18g/天、或约19g/天、或约20g/天的速率施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。

[0081] 在给定日内，可以将给药分成任意数量的剂量。例如，在本文所述的方法和组合物的一个实施例中，每天一次(例如，以一份)施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。在本文所述的方法和组合物的其它实施例中，每天多次，例如每天两次或每天三次(例如，以多份，如以每天两份或以每天三份)地施用可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)。当将使用多次给药或多份时，可将上述的每天用量划分到给药数量或份数中以提供耐

受良好的(即,不会引起严重的腹胀、肠胃气胀、胃噪声、腹部绞痛、腹泻、恶心、和/或呕吐)的可接受的每份用量。

[0082] 在另一个方面,本发明提供了增加受试者体内的矿物质(例如,钙、铁、锌、铜、钾和/或镁)吸收的方法,其中该方法包括给受试者口服可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。在某些此类实施例中,吸收被增加的矿物质为诸如钙和/或铁的矿物质。在如本文所述的方法和组合物的某些实施例中,矿物质作为二价阳离子被吸收。在如本文所述的方法和组合物的某些实施例中,矿物质为钙。在如本文所述的方法和组合物的其它实施例中,矿物质为钙和/或镁。在如本文所述的方法和组合物的某些实施例中,矿物质为钙和/或铁。在如本文所述的方法和组合物的其它实施例中,矿物质为钙、镁和/或铁。在某些实施例中,可以本文所述的其它方式给药。

[0083] 在另一个实施例中,本发明提供了增加一种或多种结肠细菌种群以及增加受试者体内的矿物质(例如,钙、铁、锌、铜、钾和/或镁)吸收的方法,其中该方法包括口服可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。在某些实施例中,可以本文所述的其它方式给药。

[0084] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,与未经治疗的受试者相比,钙吸收增加了至少约3%。在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,与未经治疗的受试者相比,钙吸收增加了至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约11%、至少约12%、至少约13%、或至少约14%、或至少约15%。在本文中所述的方法和组合物的其它实施例中,与未经治疗的受试者相比,钙吸收增加了至少约20%或至少约25%。在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,与未经治疗的受试者相比,钙吸收增加了至少约20%、至少约25%、至少约30%、或至少约35%。在某些此类实施例中,与未经治疗的受试者相比,钙吸收增加了不超过约200%。在其它此类实施例中,与未经治疗的受试者相比,钙吸收增加了不超过约100%。在其它此类实施例中,与未经治疗的受试者相比,钙吸收增加了不超过约50%。对于钙吸收的定时可以例如在24-48h的范围内(例如,为36h或者48h)。

[0085] 在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中,受试者是哺乳动物。在本文中所述的方法和组合物的一个实施例中,受试者是人,例如,非成年人(例如,在约2岁至约20岁、或约13岁至约19岁的范围内)或年老的人(例如,至少约45岁、至少约50岁、至少约60岁、至少约70岁、至少约80岁或甚至至少约90岁,特别是年老的人类女性)。因此,在本文所述的方法和组合物的某些实施例中,可以使用极其可能受益于所增加的矿物(例如,钙)吸收的受试者。

[0086] 可设想增加一个或多种结肠细菌种群和/或增加钙吸收的效果与人和动物两者均有关,并且因此可以应用于食品和动物饲料。典型的非人动物包括牲畜(例如,马、鸡、火鸡、牛、奶牛、猪、绵羊、山羊、骆驼和野牛)、猫和狗、啮齿动物、兔子、仓鼠以及鸟类。

[0087] 可以在延长的时间段中执行给药,例如,在至少约一周的过程中、在至少约两周、至少约三周的过程中、在至少约四周、至少约七周的过程中、或甚至在至少约52周的过程中。本领域的一般技术人员在这样的长期给药中可能“错过”数天的给药;期望的是所错过的天数小于执行给药的总天数的约10%。

[0088] 本发明的另一实施例是一种可食用组合物,其包括每份至少约2.5g的可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。例如,如本文中所描述的可食用组合物的某些实施例包

括每份至少约3g、至少约4g、至少约5g、至少约6g、至少约8g、至少约10g、或者甚至至少约20g的可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。在某些此类实施例中,可食用组合物包括每份不超过100g、不超过约50g、或甚至不超过约40g的可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。可食用组合物可以(例如)经提供为如下所描述的食品组合物。在其它实施例中,可食用组合物经提供为营养补充物。这样的可食用组合物可以在执行本文中所述的方法中是有用的。

[0089] 在如本文所描述的组合物的某些此类实施例中,份量的大小可以为例如至少约75g、至少约150g、或者甚至至少约200g。在某些实施例中,份量的大小不超过约1000g、或甚至不超过约500g。例如,在一个实施例中,份量大小在约75mL至约1000mL的范围内。在某些实施例中,每个份被单独包装。在其它实施例中,多个份被一起包装,并且具备关于份量大小和/或如本文中所描述的每份的可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)的量的说明。

[0090] 本发明的另一实施例是一种可食用组合物,其包括至少约2.5重量%、至少约3重量%、至少约5重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、或甚至至少约40重量%的量的可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。然而,在某些此类实施例中,可食用组合物具有不超过约75重量%或甚至不超过约50重量%的最大量的可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。可食用组合物可以例如经提供为如下所描述的食品组合物。可食用组合物可以例如具备份量大小和/或如本文中所描述的每份的可溶性玉米纤维的量。

[0091] 本发明的另一实施例是一种可食用组合物,其包括一种或更多种(例如,两种或两种以上,或者三种或三种以上)细菌种群,每个细菌种群来自选自由以下各者构成的群组的属:乳酸菌属、拟杆菌属、副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、双歧杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属,以及如表5中所示的随着可溶性玉米纤维施用而数量增加的细菌,以及如表6中所示的与钙吸收有关的细菌。细菌种群中的一个或更多个种群可以例如作为益生菌。在某些实施例中,本文中所描述的可食用组合物可以(例如,以如上所述的量)包括可发酵的可溶性纤维(例如,可溶性玉米纤维)。但是在其它实施例中,可食用组合物并不包括可发酵的可溶性纤维。此类实施例可能例如对于添加包括可发酵的可溶性纤维的组合物或者对于与包括可发酵的可溶性纤维的组合物共同施用来说是有用的,使得可食用组合物的细菌种群与可发酵的可溶性纤维在结肠中同时存在。因此,在某些实施例中,受试者可以享受可发酵的可溶性纤维与本文中所识别的细菌种群组合的益处,而没有施用包括可发酵的可溶性纤维和细菌种群两者的单一组合物。类似地,适合于享受可发酵的可溶性纤维与本文中所识别的细菌种群组合的益处的产品可以被配制为不包括可发酵的可溶性纤维和细菌种群两者。

[0092] 例如,在本文中所描述的可食用组合物的某些实施例中,该可食用组合物包括一种或更多种(例如,两种或两种以上,或者三种或三种以上)细菌种群,每种细菌种群来自选自由以下各者组成的群组的属(例如,每种细菌种群来自不同的属):副拟杆菌属、丁酸盐球菌、颤杆菌克属和小杆菌属,以及其任何组合。例如,本文中所描述的可食用组合物的一个实施例包括副拟杆菌属的种群。本文中所描述的可食用组合物的另一实施例包括丁酸盐球菌属的种群。本文中所描述的可食用组合物的另一实施例包括颤杆菌克属的种群。本文中

所描述的可食用组合物的另一实施例包括小杆菌属的种群。例如，本文中所描述的可食用组合物的某些实施例包括以下种群：副拟杆菌属和丁酸盐球菌属；副拟杆菌属和颤杆菌克属；副拟杆菌属和小杆菌属；丁酸盐球菌属和颤杆菌克属；丁酸盐球菌属和小杆菌属；颤杆菌克属和小杆菌属；副拟杆菌属、丁酸盐球菌属和颤杆菌克属；副拟杆菌属、丁酸盐球菌属和小杆菌属；副拟杆菌属、颤杆菌克属和小杆菌属；丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属；或者副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属。

[0093] 在本文中所描述的可食用组合物的其它实施例中，该可食用组合物包括一种或更多种(例如，两种或两种以上，或者三种或三种以上)细菌种群，每种细菌种群来自选自由以下各者组成的群组的属(例如，每种细菌种群来自不同的属)：拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属，以及其任何组合。例如，本文中所描述的可食用组合物的一个实施例包括拟杆菌属的种群。本文中所描述的可食用组合物的另一实施例包括丁酸盐球菌属的种群。本文中所描述的可食用组合物的另一实施例包括颤杆菌克属的种群。本文中所描述的可食用组合物的另一实施例包括小杆菌属的种群。例如，本文中所描述的可食用组合物的某些实施例包括以下种群：拟杆菌属和丁酸盐球菌属；拟杆菌属和颤杆菌克属；拟杆菌属和小杆菌属；丁酸盐球菌属和颤杆菌克属；丁酸盐球菌属和小杆菌属；颤杆菌克属和小杆菌属；拟杆菌属、丁酸盐球菌属和颤杆菌克属；拟杆菌属、丁酸盐球菌属和小杆菌属；副拟杆菌属、颤杆菌克属和小杆菌属；丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属；或者副拟杆菌属、丁酸盐球菌属、颤杆菌克属和小杆菌属。

[0094] 在文中所述的可食用组合物的其它实施例中，可食用组合物包括一种或更多种(例如，两种或两种以上，或者三种或三种以上)细菌种群，每种细菌种群来自选自由以下各者组成的群组的属(例如，每种细菌种群来自不同的属)：副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌、梭菌目的属(例如，非梭菌属、厌氧杆菌属、厌氧球菌属、粪球菌属、消化链球菌科、孢普菌属)；和瘤胃菌科内的属以及其任何组合。例如，本文中所述的可食用组合物的一个实施例包括副拟杆菌属的种群。本文中所述的可食用组合物的另一个实施例包括双歧杆菌属的种群。本文中所述的可食用组合物的另一个实施例包括艾氏拟杆菌属的种群。本文中所述的可食用组合物的另一个实施例包括厌氧球菌属的种群。本文中所述的可食用组合物的另一个实施例包括链杆菌属的种群。本文中所述的可食用组合物的另一个实施例包括瘤胃菌科的种群。本文中所述的可食用组合物的另一个实施例包括梭菌目的种群。例如，本文中所述的可食用组合物的某些实施例包括以下各者的种群：副拟杆菌属和双歧杆菌属；副拟杆菌属和艾氏拟杆菌属；副拟杆菌属和厌氧球菌属；副拟杆菌属和链杆菌属；副拟杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属和梭菌目；双歧杆菌属和艾氏拟杆菌属；双歧杆菌属和厌氧球菌属；双歧杆菌属和链杆菌属；双歧杆菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属和梭菌目；艾氏拟杆菌属和厌氧球菌属；艾氏拟杆菌属和链杆菌属；艾氏拟杆菌属和瘤胃菌科；厌氧球菌属和链杆菌属；厌氧球菌属和瘤胃菌科；厌氧球菌属和梭菌目；链杆菌属和瘤胃菌科；链杆菌属和梭菌目；瘤胃菌科和梭菌目；副拟杆菌属、双歧杆菌属和艾氏拟杆菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属和厌氧球菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、双歧杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属和厌氧球菌属；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、厌氧

球菌属和梭菌目；副拟杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、链杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和厌氧球菌属；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和链杆菌属；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和梭菌目；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；双歧杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目；双歧杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、链杆菌属和梭菌目；双歧杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目；艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、链杆菌属和梭菌目；艾氏拟杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；厌氧球菌属、链杆菌属和梭菌目；厌氧球菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；厌氧球菌属、梭菌目和瘤胃菌科；链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和厌氧球菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、双歧杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、双歧杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目；副拟杆菌属、双歧杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、双歧杆菌属、链杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、双歧杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、双歧杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、链杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、艾氏拟杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；副拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和梭菌目；副拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；副拟杆菌属、厌氧球菌属、梭菌目和瘤胃菌科；副拟杆菌属、链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和链杆菌属；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和梭菌目；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、链杆菌属和梭菌目；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；双歧杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和梭菌目；双歧杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；双歧杆菌属、厌氧球菌属、梭菌目和瘤胃菌科；双歧杆菌属、链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和梭菌目；艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、梭菌目和瘤胃菌科；艾氏拟杆菌属、链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科；或厌氧球菌属、链杆菌属、梭菌目和瘤胃菌科。当然，该领域的一般技术人员将了解，在本文中所述的可食用组合物中可包括5种、6种或7种结肠细菌种群的任意组合，每种结肠细菌种群来自选自由以下各者组成的群组的不同属：副拟杆菌属、双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属、属于梭菌目的属；和属于瘤胃菌科的属。

[0095] 在本文中所述的可食用组合物的其它实施例中，可食用组合物包括一种或更多种(例如，两种或两种以上，或者三种或三种以上)细菌种群，每种细菌种群来自选自由以下各者组成的群组的属(例如，每种细菌种群来自不同的属)：副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌、和属于毛螺旋菌科的属(例如，非毛螺旋菌属)。例如，本文中所述的可食用组合物的一个实施例包括副拟杆菌属的种群。本文中所述的可食用组合物的另一个实施例包括小杆菌属的种群。本文中所述的可食用组合物的另一个实施例包括阿克曼菌的种群。本文中所述的可

食用组合物的另一个实施例包括毛螺旋菌科的种群。例如，本文中所述的可食用组合物的某些实施例包括以下各者的种群：副拟杆菌属和小杆菌属；副拟杆菌属和阿克曼菌；副拟杆菌属和毛螺旋菌科；小杆菌属和阿克曼菌；小杆菌属和毛螺旋菌科；阿克曼菌和毛螺旋菌科；副拟杆菌属、小杆菌属和阿克曼菌；副拟杆菌属、小杆菌属和毛螺旋菌科；副拟杆菌属、阿克曼菌和毛螺旋菌科；小杆菌属、阿克曼菌和毛螺旋菌科；或副拟杆菌属、小杆菌属、阿克曼菌和毛螺旋菌科。

[0096] 当然，该领域的一般技术人员将了解，包括本文中所述的细菌种群的特定组合的可食用组合物可进一步包括如本文中其它处或在其它情况中所述的其它细菌种群。例如，该组合物可进一步包括选自双歧杆菌属和乳杆菌属的一种或多种细菌种群。

[0097] 可食用组合物可例如经提供为如下文所述的食品组合物。在其它实施例中，可食用组合物经提供为营养补充物。在又其它实施例中，可食用组合物经提供为(例如)在加工或烹制期间，或在食用或进食时待与食品组合物混合的成分。可食用组合物可(例如)具备可发酵的可溶性纤维，例如，可溶性玉米纤维，每份可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的浓度、份量大小和/或量如文中所述。添加到组合物中的细菌种群的量可通过该领域技术人员调整以满足所需。一般来说，每种细菌种群的量可为约1×10^{3}至约1×10^{10}CFU(菌落形成单元)。在某些实施例中，每种细菌种群的量为约1×10^{5}至约1×10^{10}CFU、或约1×10^{6}至约1×10^{10}CFU、或约1×10^{7}至约1×10^{10}CFU、或约1×10^{8}至约1×10^{10}CFU、或约1×10^{3}至约1×10^{8}CFU、或约1×10^{4}至约1×10^{8}CFU、或约1×10^{5}至约1×10^{8}CFU、或约1×10^{6}至约1×10^{8}CFU、或约1×10^{5}至约1×10^{7}CFU、或约1×10^{4}CFU、或约1×10^{5}CFU、或约1×10^{6}CFU、或约1×10^{7}CFU或约1×10^{8}CFU、或约1×10^{9}CFU、或约1×10^{10}CFU。

[0098] 本发明的另一个实施例为如上所述的可食用组合物，其进一步包括一种或多种矿物质种类。每种矿物质种类可例如为二价矿物质种类，或选自钙物种、镁物种、铜物种、钾物种、锌物种以及铁物种的物种。例如，在一个实施例中，可食用组合物包括钙。在另一个实施例中，可食用组合物包括钙和/或镁。在另一个实施例中，可食用组合物包括钙、镁、和/或铁。矿物质种类可经提供为(例如)盐，例如碳酸盐、卤化物盐、或碳酸氢盐。钙(例如)可经提供为例如碳酸钙或葡萄糖酸钙。矿物质(例如钙)可例如以每剂量或每份至少约50mg、每剂量或每份至少约100mg、每剂量或每份至少约250mg、每剂量或每份至少约500mg、或甚至每剂量或每份至少约1000mg的量提供。在某些此类实施例中，包括每剂量或每份小于约2000mg或甚至每剂量或每份小于约1000mg的钙。可食用组合物可(例如)经提供为下文所述的食品组合物。在其它实施例中，可食用组合物经提供为营养补充物。可食用组合物可(例如)具备可发酵的可溶性纤维，例如可溶性玉米纤维，每份可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)的浓度、份量大小和/或量如文中所述。

[0099] 在其它实施例中，本发明的组合物不包括如上所述的矿物质种类。

[0100] 本发明的另一个实施例为如上所述的可食用组合物，其进一步包括一种或多种额外益生素。益生素的实例包括(但不限于)菊粉、乳果糖、果寡糖、甘露寡糖、落叶松阿拉伯半乳聚糖、木糖寡糖、聚葡萄糖、和塔格糖。在某些实施例中，本发明提供如上所述的可食用组合物，其中益生素在0.025g至10g的范围内。在某些实施例中，益生素的量为约0.1g至约10g、或约1g至约10g、或约0.1g至约5g、或约1g至约5g、或约5g至约10g、或约5g至约8g、或约2g至约8g、或约2g至约5g、或约2g至约8g、或约0.05g、或约0.1g、或约1g、或约2g、或约5g、或

约8g，或约10g。

[0101] 在一个实施例中，本发明的组合物不包括如上所述的一种或多种额外益生素。例如，在一个实施例中，本发明的组合物不包括选自由以下各者构成的群组的一种或多种益生素：菊粉、乳果糖、果寡糖、甘露寡糖、落叶松阿拉伯半乳聚糖、木糖寡糖、聚葡萄糖和塔格糖。在另一个实施例中，本发明的组合物不包括菊粉。在又另一个实施例中，本发明的组合物不包括普鲁兰多糖。

[0102] 任选地，可食用组合物或食物组合物也可包括额外的营养或非营养糖类和/或多糖。在一个实施例中，可食用组合物包含山梨糖醇、普鲁兰多糖或其组合。山梨糖醇向食物递送糖的甜度的约60％，但是含热量显著降低(2.6对4.0kcal/g，Livesay)并具有可忽略的血糖反应。普鲁兰多糖胶是一种与可快速消化的碳水化合物相比在人体内产生约50％的相对血糖反应的可缓慢消化的碳水化合物，但是可向食物递送与糖类似的含热量。

[0103] 在一个实施例中，食品包含约50-99％可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)、0-50％果糖、0-33％普鲁兰多糖和0-33％山梨糖醇，只要果糖、普鲁兰多糖或山梨糖醇中至少一者的浓度为至少1％。(所有这些百分比以重量计。)在另一个实施例中，食品包含约60-80％可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)、1-20％果糖、0-20％普鲁兰多糖，和0-20％山梨糖醇。在又另一个实施例中，食品包含约65-75％可发酵的可溶性纤维(例如可溶性玉米纤维)、5-15％果糖、5-15％普鲁兰多糖和5-15％山梨糖醇。在包含高强度甜味剂的实施例中，所述成分的浓度可为约0.001-0.5％。

[0104] 可食用组合物或食物组合物任选地也可包含抗性淀粉或其它纤维来源。

[0105] 该领域技术人员将认识到，本文中所述的组合物可用于实践本文中其它地方所述的方法。

[0106] 术语“可食用”和“可食用组合物”在本文中广义使用以包括可由人消化的多种物质，例如食物、饮料以及医药和营养补充剂型(例如糖浆、粉剂、胶囊或片剂)。术语“食物”和“食物组合物”更狭义地使用以意指食物和饮料以及其成分。合适的食物组合物可呈多种形式，包括(但不限于)烘烤食物、早餐谷物、乳制品、豆制品、糖果、果酱和果冻、饮料(粉状和/或液态)、奶昔、馅料、酸奶(牛奶和非牛奶酸奶)、开菲尔、挤压成形的片状小吃、凝胶点心、小吃棒、膳食替代品和能量棒、奶酪和奶酪沙司(牛奶和非牛奶奶酪)、可食用的水溶性膜、汤、糖浆、桌上式甜味剂、营养补充剂、酱汁、佐料、奶油、酥皮、冰淇淋、糖皮、糖霜、宠物食品、粉饼、肉和鱼、干果、婴幼儿食品、以及面糊和滚面包屑。

[0107] 为了使食品适于用作食物组合物中的风味增强剂，在多种情况中，将合乎需要的是其也包括天然和人造调味剂。所述调味剂的合适实例包括苹果、柑橘、葡萄、橙子、樱桃、柠檬、酸橙、香草、桃子、花生酱、菠萝、石榴、蓝莓、覆盆子、黑莓、茉莉、薰衣草、薄荷、草莓、香蕉、芒果、西番莲果、火龙果、猕猴桃、巧克力、糖槭、朗姆酒、黄油以及其组合。

[0108] 在某些实施例中，可食用组合物为团聚体粉末的形式，例如，如同用于制造粉末饮料和营养补充物的那些团聚体粉末。

[0109] 为了使食品适于用作食物中的甜味剂组合物，在多种情况中，将合乎需要的是其也包括非营养性高强度甜味剂。所述非营养性高强度甜味剂的合适实例包括(但不限于)三氯蔗糖、乙酰舒泛钾、阿斯巴甜、罗汉果、甜叶菊以及其组合。

[0110] 该领域的技术人员将了解，可发酵的可溶性纤维(例如，可溶性玉米纤维)可以多

种不同物理形式中的任意形式提供，例如粉末、团聚体粉末、糖浆或浓缩糖浆固体。在一个实施例中，可溶性纤维呈微粒形式。微粒可通过粘合剂(例如包含大量麦芽糊精的粘合剂组合物)结合在一起。微粒的聚集可在溶解和分散速率方面具有优势。此可用于其中混合的更快溶解速率和更慢剪切速率重要的应用，例如桌上式糖替代品、桌上式纤维补充、以及随身的干粉饮料混合产品。

[0111] 适用于本文中所述的可食用组合物的额外方面在美国专利申请公开案第2008/0292766号、第2006/0210696号和第2008/0175977号中进一步描述，这些专利公开案中每一篇的全文以引用的方式并入文中，并附到此说明书的附录中。在本文中所述的方法和组合物的某些实施例中，可食用组合物如美国专利申请公开案第2008/0292766号、第2006/0210696号或第2008/0175977号的一个方面或实施例中所描述采用一种形式并使用额外成分。

[0112] 本发明的某些方面可结合以下所述的试验研究进一步描述。

[0113] 实施例1

[0114] 受试者和方法

[0115] 受试者

[0116] 15个13岁至15岁的男孩和9个12岁至14岁的女孩参与了这些代谢研究。筛选调查问卷用于根据简单病史、成熟年龄、身体活动、以及利用一份6日饮食记录评估的惯常饮食摄入量来确定其资格。排除标准包括异常肝功能或肾功能、吸收不良、贫血、吸烟、影响钙代谢(类固醇、噻嗪类利尿剂)的药物史、超出年龄的第5个至第95个BMI百分位的体重、定期服用非法药物、非处方药物、或任何类型的避孕药、以及怀孕。参与这些研究时，不允许受试者服用营养补充剂，并要求其在来营地前停止服用。

[0117] 研究设计

[0118] 这项研究被设计成具有夏令营环境，由通过7天的洗脱期分隔开的两次3周的平衡研究组成。该试验采用了双盲交叉设计，其中参与者以随机次序接受两次治疗，即12g可溶性玉米纤维或空白对照剂。

[0119] 饮食

[0120] 在营地期间提供控制的饮食，其含有青春期儿童通常食用的食物，例如意大利细面条、汉堡包、三明治以及马铃薯片。基于使用Harris-Benedict(哈里斯·本尼迪克特)等式计算的估计能量需求，向受试者分配五个能量等级(1750千卡、2100千卡、2400千卡、2700千卡、以及3000千卡)中的一者。饮食被设计成保持体重并含有恒定关键营养物质含量。控制的饮食以每日3顿正餐和2顿点心的4日循环菜单提供。平均来说，饮食含有14％蛋白质、33％脂肪、53％碳水化合物、200IU维生素D、1100mg磷、2300mg钠以及600mg钙。基础饮食包括15g纤维，并额外加入0或12g SCF。对于对照以及SCF疗法分别得到15g和27g总膳食纤维含量。WELCH'S®水果点心中含有SCF，并且被分成在午餐和晚餐提供的两种0g或6g剂量。SCF由Tate&Lyle健康和营养科学(Hoffman Estates,IL)提供，其含有>70％的具有10的近似重均聚合度以及α-1,4、α-1,6、α-1,3、和α-1,2键的可溶性膳食纤维。

[0121] 人体测量和骨骼测量

[0122] 在第一次露营期间进行人体测量，包括体重、坐高、二转子宽度、腰围以及臀围。在第一次露营开始时利用挂壁式测距仪测量身高并在每天早晨利用数显电子秤监测体重以

确保体重在整个过程期间保持稳定。在一个平衡期期间利用双能X-射线吸收法(DXA)(GE Lunar,Madison,WI)测量骨矿物质含量(BMC)和骨矿物质密度(BMD)。进行全身、脊椎、前臂和两髋的骨测量。

[0123] 骨代谢的激素和生化标记

[0124] 在露营第一天进行空腹基线抽血以确定总体血液化学进而核实参与者的临床情况和健康。在露营结束时取得第二份禁食样品以测量与钙和维生素D代谢相关的骨动力学和激素的生化标记。

[0125] 样品采集与分析

[0126] 在每个平衡期的第1天至第21天采集所有尿样和粪便样品并合并作为24小时采集物。利用如上所述的电感耦合等离子体发射光谱法(Optima 4300 DV,Perkin Elmer Instrument)测量饮食、粪便和尿液样品的钙含量。冷冻所有粪便样本并随后进行钙处理。冷藏尿液并随后也分析总钙含量。

[0127] 依从性

[0128] 在活动、进食、和样品采集期间通过经过培训的顾问每天24小时监督参与者。采集并记录进食中未消耗的食物。通过酶促比色试验(COBAS Integra,Roche Diagnostics)测量尿液中排泄的肌酸酐评价尿液采集依从性。通过粪便的聚乙二醇(PEG)回收评价粪便采集依从性。给与每个参与者3g聚乙二醇(PEG)(E3350;Dow Chemical Co.,Midland,MI),其在早餐、中餐和晚餐被分成1g剂量。通过浊度检测法测量24小时的粪便采集物中的PEG回收百分比并在依从性不佳的情况中用作排除受试者数据的基础。

[0129] 胃肠症状

[0130] 利用短调查问卷每天评估受试者的胃噪音、肠胃气胀、腹胀和腹疼的存在。在第二次露营期间,通过自我报告利用1-10的等级(0=无,10=非常严重)每天评估胃肠症状的严重程度,持续18天。

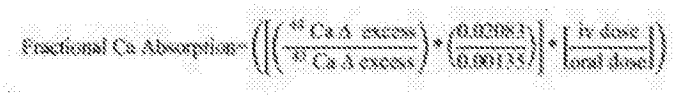
[0131] 钙吸收率试验

[0132] 在每个期间的最后一周期间,在禁食过夜之后,受试者参与钙吸收测试。在测试的早上,抽血者插入导管并且抽取10ml基线静脉样品。抽取血液之后参与者立即进食由英国松饼、煎蛋、黄油和果酱组成的早餐。饮食含有来自2%牛奶的150mg钙(Ca)以及15mg ^{44}Ca(一种稳定的非放射性同位素)。口服同位素作为加入到牛奶的液体($CaCl_2$)被给药并且使其平衡整夜。早餐后,不允许参与者进食任何食物但是允许随意饮用去离子水。第二稳定同位素(^{43}Ca(3.5mg))也是氯化钙形式,在进食早餐和口服同位素后1小时被静脉内给予。静脉内剂量给药后三小时进行最终血液抽取,其后移除导管并且为受试者供应午餐。

[0133] 吸收和保留计算

[0134] 两个24-h尿池用于测量钙同位素给药后48小时内的钙吸收率的变化。通过高分辨率电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS,Finnegan Element2,Thermo Scientific)分析吸收测试后两天(0-24h和24-48h)在24-h池采集的尿液样品的^{44}Ca和^{43}Ca富集。使用富集值计算^{44}Ca和^{43}Ca的Δ过量作为0-24h和24-48h样品与基线的差异,并除以基线来计算钙吸收(等式1)。然后将这些过量值表示为基于其天然丰度的$^{44}Ca/^{43}Ca$的比率,并且乘以被口服剂量(mg)除的静脉内剂量(mg)的量。

[0135] 等式1:

[0136] 

[0137] Fractional Ca Absorption部分Ca吸收

[0138] ^{44}Ca Δ excess ^{44}Ca Δ过量

[0139] ^{43}Ca Δ excess ^{43}Ca Δ过量

[0140] iv dose静脉内剂量

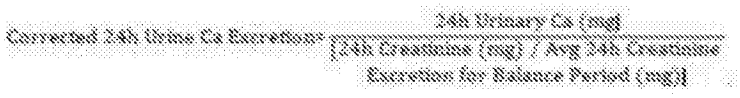
[0141] oral dose口服剂量

[0142] 平衡数据用于通过从24-h膳食钙摄入减去24-h尿液和粪便中的钙排泄来计算钙保留(等式2)。每个3周研究的前7天被视为参与者适应钙摄入和纤维治疗的平衡时段，而剩余的2周充当实验时段。尽可能基于实验部分的多达14天来计算平衡，只要允许计算在具有粪便样品的天开始和结束即可。排泄之间的时段除以合适的天数。通过对于每日肌酸酐排泄调整24h尿钙来对于采集和不完全的采集的定时的变化校正在平衡计算中使用的每日尿钙排泄值(等式3)。使用对于尿钙排泄的未校正和校正值两者来计算钙保留。表观钙吸收(等式4)被测量为钙摄入和粪便钙排泄之间的差异，而净钙吸收效率(等式5)被计算为摄入减去粪便排泄并除以摄入。

[0143] 等式2：

[0144] 钙保留＝膳食Ca摄入－尿Ca－粪便Ca

[0145] 等式3：

[0146] 

[0147] Corrected 24h Urine Ca Excretion校正的24h尿Ca排泄

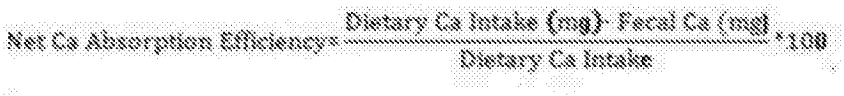
[0148] 24h Urinary Ca(mg)24h尿Ca(mg)

[0149] 24h Creatinine(mg)/Avg 24h Creatinine Excretion for Balance Peropd (mg)24h肌酸酐(mg)/平衡期间的Avg 24h肌酸酐排泄(mg)

[0150] 等式4：

[0151] 表观Ca吸收＝膳食Ca摄入－粪便Ca排泄

[0152] 等式5：

[0153] 

[0154] Net Ca Absorption Efficiency净Ca吸收效率

[0155] Dietary Ca Intake(mg)-Fecal Ca(mg)膳食Ca摄入(m)－粪便Ca(mg)

[0156] Dietray Ca Intake膳食Ca摄入

[0157] 统计分析

[0158] 使用SAS(版本9.2;北卡罗莱纳州卡里SAS Institute)来进行统计分析。利用t-试验来比较女性和男性的基线特征。威尔科尔森秩和试验用于评定非参数胃肠症状的差异。皮尔逊相关性用于检查24-48h尿液中的部分Ca吸收的变化(SCF的吸收减去对照组的吸收)与钙平衡和维生素D状态、基线人体测量和骨密度和强度测量中的差异的潜在相关性。一般线性模型用来评定SCF对钙吸收率的影响。模型解释了通过在顺序内嵌套id作为随机效应

变量的交叉设计和对阶段(第一与第二个3周露营时段)和治疗顺序进行控制。单独地分析每个时间段(0-24h和24-48h)的数据。对于钙平衡进行类似分析。使用公开的青春期儿童中报道的钙吸收率的平均值和标准偏差,确定24的样品大小将提供足够能力(80%)以看到钙吸收的5.9%差异(假设α误差为0.05和2.9+9.6%的标准偏差。P值<0.05视为对于所有统计试验具有统计显著性。

[0159] 结果

[0160] 总共24名受试者(9名女孩和15名男孩)参加本研究。3名受试者在这两个期间没有参加过钙吸收率试验。因此,对于21名受试者分析了钙吸收率。所有其它分析包括所有可用数据值。在本项研究中所评价的参与者的种族不同,种族分布为11名亚洲裔、6名西班牙裔、1名黑人和6名多种族青少年(其它)。在表1中给出了包括年龄、人体测量、物理特性和骨测量的受试者特性,表1单独地呈现了女孩和男孩的平均和标准偏差。女孩和男孩具有相似的物理特性;该组中仅在瘦肉%(女孩低于男孩,P=0.009)和脂肪质量%(女孩高于男孩)中存在统计学上的显著差异。习惯性钙和膳食纤维摄取量的平均值分别为768±403mg/d和12±4g/d。

[0161] 表1.受试者的基线特性

	女性（n=9）	男性（n=15）
年龄（岁）	13.3 ± 1.0	13.5 ± 0.9
体重（kg）	59.9 ± 13.2	61.1 + 11.8
高度（cm）*	157.3 ± 4.9	164.9 ± 8.2
BMI（kg/m^2）	24.1 ± 4.0	22.4 ± 3.1
BMI 百分位数（%）	80.0 ± 16.4	74.7 ± 19.2
Tanner 平均得分 **	3.8 ± 0.7	2.4 ± 0.9
瘦肉质量（%）**	61.2 ± 5.2	71.1 ± 9.5
脂肪质量（%）*	35.1 ± 5.6	25.1 ± 10.0
全身 BMD（g/cm^2）	1.07 ± 0.11	1.04 ±0.11
全身 BMC（g）	2115 ± 329	2316 ± 424
总脊柱 BMD（g/cm^2）	1.09 ± 0.13	1.04 ± 0.14
股骨颈 BMD（g/cm^2）	1.03 ± 0.18	1.05 ± 0.15

[0163] T-试验;平均值+SD

[0164] *男孩和女孩之间有显著性差异(P<0.05)

[0165] **男孩和女孩之间有显著性差异(P<0.01)

[0166] 胃肠症状

[0167] 在18天的观察期间,看到胃肠症状(包括肿胀、肠胃胀气、腹部痉挛和胃噪声)的严重性在SCF和对照治疗之间没有显著差异(表2)。

[0168] 表2.在18天内响应于SCF消耗的自我报告的平均每日胃肠症状

[0169]

	可溶性玉米纤维	对照组
肿胀	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.8
肠胃胀气	0.6 ± 0.8	1.1 ± 1.7
腹部痉挛	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.7
胃噪声	0.2 ± 0.7	0.3 ± 0.9

[0170] 威尔科克森秩和试验;平均值+SD

[0171] N=23

[0172] 对于所有参数P>0.05

[0173] 基于10点量表评分:0=没有,1=非常轻微,以及10=非常严重。

[0174] 钙吸收率、钙平衡和骨生物标记

[0175] 钙吸收率基于同位素给药后0-24小时和24-48小时之间所采集的分泌于尿液中的同位素的分析(图1)。与对照组相比,钙吸收率平均值在第一个24小时期间没有不同,但是在24-48小时,用SCF(分别为0.595+0.142对比0.664+0.129,P=0.02)治疗后明显较高。钙吸收率平均值的差异0.069表示用SCF治疗使吸收增加了11.6%。一般线性模型(图2)识别出24-48小时治疗显著影响钙吸收率(P=0.02),但是在0-24小时没有显著影响。治疗对净钙吸收、净吸收效率、粪便的钙分泌或钙滞留没有显著影响(表3)。尿液的钙分泌和粪便的钙分泌与钙吸收率均没有关联。在表4中报告了骨代谢标记物。SCF消耗没有引起血清碱性磷酸酶、磷、钙、甲状旁腺激素、瘦素、胰岛素样生长因子(IGF)-1、IGF-结合蛋白-3、硬化素和尿液中的n端肽交联、钙和磷的差异。

[0176] 表3.可溶性玉米纤维治疗对23名青年男孩和女孩的钙吸收和保留的影响

[0177]

	SCF	对照组	P-值
稳定同位素分析			
钙吸收率，0-24h	0.522±0.110	0.497±0.108	0.09
钙吸收率，24-48h	0.664±0.129	0.595±0.142	0.02
平衡			
钙摄入量（mg/d）	606+29	604+25	0.69
尿钙（mg/d）	77±56	65±36	0.11
粪便钙（mg/d）	318±108	312±106	0.77
净吸收效率（%）	47+18	48+17	0.75
保留（mg/d）	212+117	227+101	0.42

[0178] 一般线性模型包括治疗、顺序和阶段

[0179] 平均值+SD

[0180] N＝21的钙吸收率值

[0181] 表4.在基线处以及用0和12g SCF治疗后的血清和尿液中的骨代谢标记物浓度

[0182]

骨生物标记物	SCF	对照组	P-值

[0183]

血清			
碱性磷酸酯酶，U/L	235.57±135.45	235.00±132.5	0.92
钙，ng/dl	10.23±0.40	10.24±0.40	0.72
肌酸酐，ng/dl	0.85±0.12	0.85±0.12	0.88
磷，ng/dl	4.76±0.59	4.76±0.58	0.21
甲状旁腺激素，pg/ml	21.23±11.27	21.23±11.02	0.82
瘦素，ng/ml	8.65±7.61	8.46±7.50	0.89
IGF-1，	266.81±52.30	269.59±52.93	0.87
IGF-结合蛋白 3	3648.99±572.71	3651.26±560.23	0.46
硬化素，ng/ml	0.41±0.17	0.41±0.17	0.47
尿液			
N-端肽交联，nm BCE	5378.81±4632.47	5323.75±4538.67	0.63
钙，mg/dl	3.43±2.51	3.37±2.47	0.69
磷，mg/dl	77.85±39.97	76.69±39.51	0.66
肌酸酐，mg/dl	90.297±45.721	90.67±44.75	0.56

[0184] 平均值+SD

[0185] 维生素D状况和钙吸收

[0186] SCF治疗和对照治疗后的维生素D状况平均值分别为65.2±18.8nM和59.1±15.9nM,这没有显著差异。没有观察到25-羟基维生素D和钙吸收率(24-48小时之间)或净吸收效率中的差异之间的显著联系。

[0187] SCF对钙吸收影响的预测器

[0188] 在24-48小时的尿液采集中SCF治疗和对照治疗之间的钙吸收率的差异与高度(r=0.112,P=0.63)、身体表面积(r=0.012,P=0.96)、体重(r=-0.022,P=0.92)、习惯性膳食纤维(r=0.150,P=0.54)和钙(r=0.012,P=0.96)摄入量、Tanner阶段(r=-0.131,P=0.57)或BMI(r=-0.074,P=0.75)没有相关性。

[0189] 实施例2

[0190] 粪便处理和DNA提取

[0191] 在对于实施例1的每个受试者的每一阶段的开始和结束时所采集的样品中确定了粪便中微生物群落组成及结构。将冷冻粪便样品称重,在4℃下解冻,然后加入灭菌的二次蒸馏水(两倍于粪便样品的重量)并使样品在均质机中均质化。粪便浆液贮藏在-20℃下,直至DNA被提取。使用用于土壤的FastDNA® SPIN kit(加利福尼亚州加州尔湾的MP Biochemicals)从50-100mg粪便材料中提取DNA。使用0.7%琼脂糖凝胶和Nanodrop 1000分光光度计(特拉华州威明顿的Thermo Scientific)检查DNA的质量,而后使用Nanodrop

3300荧光分光分度计(Thermo Scientific)定量。

[0192] 使用焦磷酸测序的微生物群落组成

[0193] 利用16S rRNA基因序列确定细菌群落的系统进化多样性,所述16S rRNA基因序列是使用454FLX钛化学和罗氏基因组测序仪(康涅狄格州布兰福德454Life Sciences-Roche)和扩增16S rRNA基因V3-V5区的引物获得。运行多个样品并使用10-bp标签正向引物区分开。使用高保真Phusion DNA聚合酶(NEB)进行粪便样品提取物的起始PCR,并对扩增子进行凝胶纯化(QIAEX II凝胶提取试剂盒,Qiagen)。在普度基因组学机构处,将纯化的扩增子用PicoGreen DNA检测试剂盒染色后通过荧光计和qPCR定量,并将等摩尔量的用于454FLX钛化学测序。

[0194] 统计分析

[0195] 首先使用软件预处理从焦磷酸测序分析读取的数据,以去除引物标签和去除低质量序列。如果长度<400bp或在正向引物序列中存在错配或模糊,则认为序列质量低。使用QIIME管线分析序列,该QIIME管线包括来自很多源的软件,这允许操作分类单元(OTU)和分类分配以及大量不同β和α多样性测量。嵌合体去除器用于去除嵌合序列。使用uclust法和97%序列相似性阈值的最远相邻聚类进行OTU分配。使用PyNast和Greengenes核心集进行序列比对后获得代表性的OTU序列。使用RDP分类器在80%的置信度下进行分类分配。稀疏分析用于获得群落的序列覆盖的估计。计算α生物多样性估计(例如Shannon和Chao1指数)以比较受试者,值得注意的是,正用于靶向16S rRNA基因的PCR结果可能已经偏移并且在每个基因组的序列拷贝中的差异将影响相对拷贝数。用OTU和系统进化数据集两者的"Fast UniFrac"分析进行群落组成比较。

[0196] 皮尔森相关性分析用于查找治疗(24-48小时)之间的钙吸收率的差异和每次治疗后细菌属存在的差异之间的关联。在这些相关性中所用的细菌是属平均>0.001(=0.1%)或基于T-试验分类群比例在最终样品中有显著差异的细菌,其包括以下细菌分类群:双歧杆菌属、其它红蝽杆菌科、拟杆菌属、厌氧杆菌属、丁酸盐菌属(Butyricimonas)、副拟杆菌属、普氏菌属、艾氏拟杆菌属、其它理研菌科、肠球菌属、乳杆菌属、其它乳杆菌科、链球菌属、梭菌属、真细菌属、优杆菌属、布劳特菌属(Blautia)、丁酸弧菌属、粪球菌属、多拉菌属(Dorea)、其它毛螺旋菌科、罗氏菌属、其它梭菌目、其它消化链球菌科、孢普菌属、醋弧菌属、丁酸盐球菌属、柔嫩梭菌属、颤杆菌克属、其它瘤胃菌科、瘤胃球菌属、罕见小球菌属、小杆菌属、其它梭菌属、链杆菌、粪芽孢菌属、其它丹毒丝菌科、图里克氏菌属(Turicibacter)、其它壁菌门、其它细菌、埃希氏杆菌属/志贺氏杆菌属、假单胞菌属、放线菌属、其它链球菌科、厌氧杆菌属和厌氧球菌属。

[0197] 结果

[0198] 细菌群落组成的变化

[0199] 使用454-钛焦磷酸测序(美国康涅狄格州布兰福德罗氏应用科学)获得总共1,793,821个序列,其中平均每个样品19498个序列(±7126),并且每个样品的序列范围在8211和41212之间。当通过治疗(P>0.05)或采集时间(基线对比最终样品)(P>0.05)来比较时,对于每个受试者来说,所获得的序列数量没有显著差异。23名受试者的微生物群落中有代表性的10个门为放线菌门、拟杆菌门、硬壁菌门、变形菌门、蓝细菌门、梭形杆菌门、TM7门、疣微菌门、螺旋菌门和互养菌门。但是所有样品的超过99%的序列来自4个门;硬壁菌门

是最主要的门，平均为89.4％，接着是拟杆菌门(5.1％)，放线菌门(4.9％)和变形菌门(0.5％)。

[0200] 在门级别上，不管在临床饮食中是否包括SCF，在每个阶段结束时，拟杆菌门的平均相对比例显著增大，并且硬壁菌门减小。来自SCF治疗与对照治疗的受试者的群落在科级别上有显著差异(图3)。在SCF饮食后存在较大比例的紫单胞菌科(P＝0.02)和其它梭菌目(P＝0.009)以及较小比例的消化链球菌科(P＝0.04)。在两次治疗开始时，在棒杆菌科(P＝0.02)中的相对种群比例中存在显著差异。在这些序列分辨率的最低水平上，在SCF治疗与对照治疗后，有平均比例存在显著差异(P<0.1)的9个属和4个“其它”组(表5)。SCF饮食后，副拟杆菌属(P<0.003)、其它梭菌目(P＝0.04)和其它瘤胃菌科(P<0.03)显著增加，而观察到了肠球菌属(P<0.03)、厌氧杆菌属(P<0.05)、粪球菌属(P<0.03)和其它消化链球菌科(P<0.002)显著减少。双歧杆菌属、艾氏拟杆菌属、厌氧球菌属、链杆菌属和其它梭菌目增加，但不显著。类似地，消耗SCF的罗氏菌属、其它链球菌科、梭菌属、孢普菌属、图里克氏菌属和其它TM7属未定分类位置的减少，但是与对照的群落比例差异不显著。

[0201] 表5.在结束时，补充可溶性玉米纤维与对照食谱的受试者粪便样品中的细菌分类群的平均(±SEM)比例的比较

[0202]

分类单元*	SCF	对照组	P-值
门：*放线菌门*			
纲：*放线菌纲*；目：*放线菌目*；科：*微球菌科*；			

[0203]

属：*罗氏菌属*	**0.001±0.002%**	**0.016±0.061%**	**0.065**
纲：*放线菌纲*；目：*双歧杆菌目*；科：*双歧杆菌科*			
属：*双歧杆菌属*	**5.26±1.18%**	**4.38±1.03%**	**0.095**
门：*拟杆菌门*			
纲：*拟杆菌纲*；目：*拟杆菌目*；科：*紫单胞菌科*			
属：*副拟杆菌属*	**3.58±1.18%**	**0.83±0.32%**	**0.003**
纲：*拟杆菌*；目：*拟杆菌目*；科：*理研菌科*			
属：*艾氏拟杆菌属*	**1.77±0.62%**	**0.57±0.19%**	**0.060**
纲：*其它拟杆菌纲*	**0.01±0.005%**	**0.037±0.145%**	**0.063**
门：*厚壁菌门*			
纲：*杆菌纲*；目：*乳杆菌目*；科：*肠球菌科*			
属：*肠球菌属*	**0.012±0.037%**	**0.590±2.100%**	**0.027**
纲：*杆菌纲*；目：*乳杆菌目*；			
科：*其它链球菌科*	**0.001±0.003%**	**0.004±0.008%**	**0.078**
纲：*梭菌纲*；目：*梭菌目*；科：*梭菌科*			
属：*梭菌属*	**1.012±2.234%**	**1.960±2.778%**	**0.077**
纲：*梭菌纲*；目：*梭菌目*；科：*优杆菌科*			
属：*厌氧杆菌属*	**0.006±0.002%**	**0.012±0.004%**	**0.048**
纲：*梭菌纲*；目：*梭菌目*；科：*未定地位 XI*			
属：*厌氧球菌属*	**0.017±0.007%**	**0.003±0.002%**	**0.064**
纲：*梭菌纲*；目：*梭菌目*；科：*毛螺旋菌科*			
属：*粪球菌属*	**0.68±0.13%**	**1.15±0.25%**	**0.027**
纲：*梭菌纲*；			
目：*其它*梭菌目	**14.64±1.63%**	**9.61±0.69%**	**0.013**
纲：*梭菌纲*；目：*梭菌目*；			
科：*其它消化链球菌科*	**0.42±0.10%**	**1.00±0.18%**	**0.001**
纲：*梭菌纲*；目：*梭菌目*；科：*消化链球菌科*			
属：*孢普菌属*	**5.46±1.18%**	**9.38±1.92%**	**0.083**

[0204]

纲：*梭菌纲*；目：*梭菌目*；			
科：*其它瘤胃菌科*	**4.07±1.02%**	**1.93±0.45%**	**0.030**
纲：*其它梭菌纲*	**0.225±0.413%**	**0.124±0.266%**	**0.064**
纲：*丹毒丝菌纲*；目：*丹毒丝菌目*；科：*丹毒丝菌科*			
属：*链杆菌*	**2.297±6.656%**	**0.438±1.155%**	**0.094**
纲：*丹毒丝菌纲*；目：*丹毒丝菌目*；科：*丹毒丝菌科*			
属：*硫代菌属*	**0.308±0.630%**	**0.855±1.817%**	**0.083**
门：TM7			
纲：*其它 TM7 属地位未定*	**0.001±0.003%**	**0.005±0.012%**	**0.078**

[0205] *仅列出了其中最后的比例显著不同(配对t试验,p值<0.1)的分类群。

[0206] 尽管采用不同的分类标准来处理数据,但使用刀切法分析的Fast UniFrac未显示出由于饮食而引起的群落结构中的差异。OTU的加权Unifrac的主坐标分析显示出在临床会话的开始和结束时的样品间的分离,但所述两种治疗未分离。

[0207] 细菌属和钙吸收率之间的相关性

[0208] 在24-48h尿液中所测量的Ca吸收分数的变化(SCF治疗减去对照组)与来自放线菌门的放线菌属和假单胞菌属以及来自厚壁菌门的其它丹毒丝菌科呈负相关(细菌属随使用SCF的钙吸收率的增加而减少)。相反地,Ca吸收分数的变化与拟杆菌门的成员拟杆菌属以及来自厚壁菌门的丁酸盐球菌属、颤杆菌克属、小杆菌属呈正相关(细菌属随使用SCF的钙吸收率的增加而增大)。

[0209] 表6.钙吸收和可影响下消化道机制的细菌属之间的相关性

[0210]

各治疗的结束时的属差异	24-48h 下的 Ca 吸收的差异

[0211]

	系数	P-值
拟杆菌属	0.483	0.027
放线菌属	-0.553	0.009
假单胞菌属	-0.473	0.03
丁酸盐球菌	0.454	0.039
颤杆菌克属	0.565	0.008
小杆菌属	0.619	0.003
其它丹毒丝菌科	-0.463	0.034

[0212] 皮尔逊相关性

[0213] N＝21

[0214] 以上结果表明:在青春期女孩和男孩中每日服用12g的可溶性玉米纤维21天,钙吸收率增加了～12%。由于接收稳定的钙同位素后经测量次24h尿池(24-48h)效果显著,因此出现了24h和48h之间的钙吸收率的增加,但在首24h期间内在所采集的尿液中同位素富集区未见显著差异。这得到文献的支持,所述文献表明在接收同位素后直到24h才捕捉到微生物的参与和下消化道吸收。

[0215] 难以说该研究中发现的增加的钙吸收是否会引起骨矿物质的沉积,因为未见在钙保留方面的作用。粪钙测量可变性很大;大小为34的样品则有必要注意存在0.05的α误差的钙中的61mg差异、80%的功率和122mg/d的参与者之间的标准偏差的差异。治疗引出在骨强度方面的效果也是有可能的。两种方法具有%SD方面的较大差异,即关于断裂力为9.7%以及关于钙保留为41.3%。假设保留所增加的使用SCF的钙吸收(通过更灵敏的双标同位素方法测量),来自该研究的数据表明使用SCF的治疗将产生额外的70mg/d的钙保留。经过一年,假定成人骨骼具有900g钙,这将产生额外的25g钙或占到2.8%的人体总钙。

[0216] 总之,12g/d SCF的消耗量会有利地影响青春期女孩和男孩的钙吸收。24小时后发生的SCF诱导吸收可指示下肠道的介入。在抗性淀粉的发酵罐中可见拟杆菌和双歧杆菌的成员比例的显著增加。

[0217] 实施例3

[0218] 受试者和方法

[0219] 方法

[0220] 使用Illumina MiSeq高通量测序法代替454焦磷酸测序法确定具有(10g/天剂量(“D10”)及20g/天剂量(“D20”)以及无(0g/天剂量(“D0”))SCF食疗的代表性样品中的肠道菌群组成。该数据用于确定与饮食补充中的差异相关联的种群的成比例增加或减少。对肠道微生物群落的分析实施以下5个步骤:(1)使在各随机分配的饮食SCF补充的开始和结束时采集的粪便样品均匀化用于为DNA提取作准备(除受试者103未提交D0开始的粪便样品

外，每个受试者共6个样品）；(2)使用Fast DNA™ Soil Spin试剂盒和FastPrep™系统提取总的粪便DNA；(3)使用靶向细菌16S rRNA基因的引物对提取的DNA进行PCR；(4)使用Illumina MiSeq对PCR产物进行测序；(5)使用QIIME管线分析序列以确定由可溶性玉米纤维治疗所产生的微生物菌群落成员的数量变化。

[0221] 粪便处理以及DNA提取

[0222] 对冷冻的粪便样品进行处理，并依照实施例2中规定提取DNA。

[0223] 微生物群落组成

[0224] 使用从高通量配对末端Miseq技术(Illumina)获得的16S rRNA基因序列并使用对16S rRNA基因的V3-V4区域进行扩增的引物来确定细菌群落的系统进化多样性。使用8-bp标记的正向引物和8-bp标记的反向引物的组合、采用使用两PCR运行的协议的步骤运行并分化多个样品。第一PCR特异性地扩增了粪便样品提取物中的16S rRNA基因。使用Agencourt AMPure XP试剂盒(Becker)从PCR扩增子中分离未掺入的引物和核苷酸。第二PCR用于对扩增子(来自第一次运行)添加双标签，该扩增子是Illumina测序法所需的并使用Agencourt AMPure XP试剂盒再次纯化该扩增子。使用Q5®高保真DNA聚合酶(New England Biolabs)进行所有的PCR以最大限度地降低聚合过程中的错误率。在使用PicoGreen DNA检测试剂盒染色后，通过荧光测定法定量纯化后的扩增子。使用MiSeq设备(Illumina)在等效量序列中组合每个样品中的扩增子。

[0225] 序列分析

[0226] 对序列进行预处理以去除引物标签和低质量序列，且然后使用QIIME管线分析序列。使用OTU类和基于系统进化树的分类法分析16S rRNA基因片段的MiSeq Illumina序列。严格按照序列相似性将OTU定义为一组，且OTU与已知分类学不一致。首先使用uclust方法和Greengenes核心序列、使用60％的阈值(如由QIIME开发人员所建议的)对序列进行预过滤并作出OTU分配。在使用PyNast滤除与Greengenes核型心序列不匹配的序列后获得代表性的OTU序列。在80％的置信度下和绿色基因数据库中使用RDP分类器作出分类分配。稀疏分析用于获得群落覆盖的序列的估值。计算α生物多样性的估值以对特定SCF治疗下的受试者体内的微生物群的多样性进行比较使用“Fast UniFrac”系统进化距离分析及使用欧式距离的非系统进化距离分析进行群落之间的β多样性的比较。使用多个稀疏结果(10次重复)随机选择相同的分类群数量(基于单个样品的最低序列数量)测量所有的α多样性和β多样性。

[0227] 统计分析

[0228] Friedman分析(相当于ANOVA的非参数)用于在各SCF治疗的开始(B)和结束(E)时的受试者中的属类的平均比例的总体比较。然后，使用威尔科克森符号秩试验确定各治疗阶段的开始和结束的样品以及最终样品之间的成对比较的显著差异。学者的T试验用于确定α多样性测量之间的显著差异。使用在Paleontological Statistics软件包2.16版(PAST软件，http://folk.uio.no/ohammer/past/index.html)中获得的perMANOVA非参数多元统计工具测量群落之间的β多样性上的显著差异。Bonferroni校正应用于所有的统计试验。

[0229] 结果

[0230] 对于28个个体所分析的粪便样品的数量为167，除一个受试者没有提供0g饮食补充实验的起始样品外，每个个体6个粪便样品(表7)。由于此原因，此报告中呈现的统计结果

是基于仅来自27个受试者的数据。以10g/天的SCF(D10)、20g/天的SCF(D20)和无SCF(D0)施用于受试者。

[0231] 序列数量

[0232] 使用MiSeq Illumina测序法获得总共12,979,388个高质量的合并系列,每个样品为平均77,720.9个序列,且每个样品为28,854至262,312个序列(表7)。所获得的序列的最少数量为28,854,因此所有的后续分析被精简至每个样品28,800个序列。为了获得精简的数据集,从每个数据集随机选择28,800个序列,如此进行10次的重复,然后将数据集合并以获得表示每个样品的一组28,800序列。

[0233] 表7.包括在微生物群落分析内的受试者和来自每个所采集的粪便样品的序列数

[0234]

受试者 ID	B-D10*	E-D10	B-D20	E-D20	B-D0	E-D0	平均值
101	35648	95561	28854	81110	39956	127868	**68166**
102	32756	88022	53025	79399	39773	102533	**65918**
103**	46731	83639	62571	57150	ND	114458	**72910**
105	71802	87419	77341	97803	78244	135063	**91279**
106	47326	78151	33267	92006	43006	98303	**65343**

[0235]

受试者 ID	B-D10*	E-D10	B-D20	E-D20	B-D0	E-D0	平均值
107	41246	84315	34342	77309	37403	107778	**63732**
108	69813	71916	104705	58411	76103	70721	**75278**
109	48771	90250	32212	59657	39759	64715	**55894**
110	104086	80540	70670	87591	81174	102184	**87708**
111	40890	74227	39385	86600	39783	84159	**60841**
112	37436	83953	38347	65681	42727	79281	**57904**
113	44561	73287	41348	67915	30805	53853	**51962**
114	82124	100597	70023	99104	67147	93323	**85386**
115	42685	85418	48484	85940	54404	93652	**68431**
116	55328	104198	62443	99053	38824	99359	**76534**
117	45551	70450	66727	119448	40043	78325	**70091**
118	70595	86264	85866	96618	83459	98271	**86846**
119	46358	80466	47594	106314	46887	98310	**70988**
120	57301	96805	66532	101655	52993	124090	**83229**
121	53277	72966	53345	76849	66119	137385	**76657**
122	76244	105777	88763	119395	71736	81078	**90499**
124	86440	112472	73716	94871	112156	79607	**93210**
125	92836	90916	83968	81214	69313	98037	**86047**
126	101758	127714	87905	89984	110822	101913	**103349**
127	108740	88143	85892	94263	103970	59492	**90083**
128	93626	95191	56287	77558	68134	89239	**80006**

[0236]

受试者 ID	B-D10*	E-D10	B-D20	E-D20	B-D0	E-D0	平均值
129	81034	93014	81428	75555	56459	48613	**72684**
130	262312	66058	87767	116323	95907	118085	**124409**

[0237] *B-表示开始的样品,E-表示结束的样品。

[0238] **由于缺失样品而从统计分析中排除

[0239] 序列数据中所表现的门类的比较

[0240] 在28个受试者体内的微生物群落中发现13个门类:放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、绿弯菌门、蓝藻菌门、梭杆菌门、黏胶球形菌门、互养菌门、TM7门、软壁菌门、[热性菌门]([Thermi])和疣微菌门。此外,引物从古菌域和其它目前未被分类的细菌中扩增了一些序列。但超过99%的序列来自以下4个门类:放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门。在来自所有受试者的所有样品中,平均值为65.8%的厚壁菌门为主要的菌门,其次是拟杆菌门(26.0%)、放线菌门(6.2%)和变形菌门(1.8%)(图1)。在来自任何SCF试验治疗的起始样品和最终样品之间不存在门比例上的显著差异。在系统分类的纲和目级别也未发现显著差异。古细菌是未来应被监测的重要群体,但由于本研究中使用的引物并未形成它们的包含物,所以我们认为在我们的评估中利用其存在(或不存在)是不恰当的。

[0241] 序列数据中所表现的科类的比较

[0242] 科级别下的分类群的ANOVA表明,仅在拟杆菌门内存在显著差异。拟杆菌门包括以下科类:拟杆菌科、紫单胞菌科、普雷沃氏菌科和理研菌科以及试验性的新科类[巴氏菌科]([Barnesiellaceae])、[臭味菌科]([Odoribacteraceae])、[副普雷沃氏菌科]([Paraprevotellaceae])、[威克斯菌科]([Weeksellaceae])、RF16科、S24-7科和三个其它科。列为[试验性]([tentative])或"其它(other)"的科类尚未被正式分类,主要是因为这些群体是基于分子分析的最新发现,其中一些在培养中没有代表性以用于分类分配。ANOVA表明:由Bonferroni校正所证实,紫单胞菌科内存在显著差异($p<0.0001$)。

[0243] 序列数据中所表现的属类的比较

[0244] 为了进一步的分辨,在系谱分类的属级别使用非参数统计作出了同样的比较。在经测序的所有受试者样品的分析中所识别的235个属(或属的等效物),其中仅24个属的子集在至少一个样品中包括>1%的群落并表现出约为90%的群落(未示出结果)。尽管一些属仅构成群落的一小部分,但其确实存在显著差异。在Friedman分析的基础上使用Bonferonni校正发现,存在显著差异的属为副拟杆菌属、拟杆菌属、多拉菌属、毛螺旋菌属、未经分类的瘤胃球菌属、未经分类的毛螺旋菌科以及"其它"细菌(表8)。

[0245] 表8.在各SCF治疗(10g/day、20g/day、以及0g/day)的开始(B)和结束(E)时的受试者中的属*的平均比例的Friedman分析(相当于ANOVA的非参数)

[0246]

	B-D10（%）	E-D10（%）	B-D20（%）	E-D20（%）	B-D0（%）	E-D0（%）	*P*	Bonfe-rroni 校正后的 *P*
副拟杆菌属	0.90	2.11	1.12	3.01	0.99	1.06	0.0000	0.0000
Uncl.毛螺旋菌科	6.35	11.39	6.04	13.08	5.87	6.32	0.0000	0.0000
经重新分类的[*瘤胃球菌属*]	3.75	2.38	2.48	1.89	3.58	3.74	0.0000	0.0000
多拉菌属	1.08	1.04	1.22	0.70	1.14	1.26	0.0000	0.0015
其它_细菌	0.07	0.05	0.12	0.06	0.11	0.04	0.0000	0.0016
毛螺旋菌属	1.14	0.67	1.43	0.66	1.26	0.94	0.0000	0.0067
拟杆菌属	14.75	11.09	16.18	9.62	15.64	13.74	0.0001	0.0216
硫代菌属	0.22	0.12	0.12	0.13	0.15	0.27	0.0011	0.2545
小杆菌属	0.64	0.86	0.74	1.17	0.55	0.46	0.0016	0.3796

[0247]

	B-D10 (%)	E-D10 (%)	B-D20 (%)	E-D20 (%)	B-D0 (%)	E-D0 (%)	*P*	Bonfe-rroni 校正后的 *P*
SMB53	2.46	1.92	1.89	1.38	2.08	1.93	0.0026	0.6035
瘤胃球菌属	5.12	7.15	5.89	7.70	5.00	5.94	0.0041	0.9555
链球菌属	0.39	0.18	0.19	0.46	0.37	0.22	0.0048	1
阿德勒菌属	0.06	0.05	0.06	0.04	0.06	0.06	0.0057	1
丁酸盐单孢菌属	0.13	0.10	0.17	0.16	0.17	0.18	0.0089	1
卟啉单胞菌属	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.0094	1
其它_梭菌科	0.32	0.09	0.30	0.11	0.25	0.26	0.0151	1
梭杆菌属	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000	0.001	0.0156	1
未经分类的产碱杆菌科	0.001	0.002	0.001	0.002	0.001	0.001	0.0162	1
副拟杆菌属	5.73	6.35	6.30	4.72	6.70	6.64	0.0168	1
小弯杆菌属	0.000	0.001	0.002	0.001	0.000	0.001	0.0170	1
Uncl.丹毒丝菌科	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.0231	1
阿克曼菌属	0.000	0.003	0.001	0.001	0.001	0.001	0.0232	1
弯曲菌属	0.001	0.001	0.002	0.001	0.000	0.001	0.0233	1
颗粒链菌属	0.003	0.001	0.001	0.001	0.003	0.002	0.0241	1
萨特氏菌属	0.80	0.79	1.01	0.93	1.10	1.06	0.0245	1
Uncl.肠杆菌科	0.22	0.36	0.26	0.15	0.24	0.47	0.0255	1
棒杆菌属	0.00	0.00	0.00	0.01	0.06	0.00	0.0297	1
氨基酸球菌属	0.10	0.12	0.05	0.15	0.07	0.10	0.0301	1
臭味菌属	0.39	0.29	0.45	0.88	0.36	0.50	0.0304	1
WAL_1855D 属	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0312	1
厌氧杆菌属	0.22	0.14	0.18	0.13	0.33	0.22	0.0344	1
营养缺陷菌属	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0423	1

[0248] *表中仅包括存在显著差异($p<0.05$)的属

[0249] “Uncl(未经分类的)”的标定标明，序列可能属于尚未被描述的新属，但是有支持

新属的识别的充分信息。

[0250] “其它”的标定也用于未经分类的分类群，但不用在更高的分类级别(即纲、目或科)。

[0251] 对SCF治疗内采集的开始和结束样品中的所有属的比例平均值作了成对比较(使用Bonferroni校正的威尔科克森符号秩试验)以识别其中这些分类群存在显著差异的治疗。与开始相比，在饮食D10和D20的结束时的副拟杆菌属和未经分类的毛螺旋菌科(表8)的比例明显较大。此外，在饮食D10的结束时，阿克曼菌属显著增加，而经重新分类的[瘤胃球菌属]减少。在饮食D20的结束时，拟杆菌属和毛螺旋菌属显著减少。在饮食D0的结束时，“其它”细菌显著减少，但这不是单个分类群体。因此，不同于其它两种饮食治疗，食用饮食D0后受试者体内在分类群上没有显著的差异。

[0252] 表9：在各SCF治疗(10g/天、20g/天和0g/天)的开始(B)和结束(E)之间存在显著差异(Bonferroni校正后的威尔科克森符号秩试验，$p<0.05$)的受试者中的属的平均比例

[0253]

门/属	B-D10	E-D10	p	B-D20	E-D20	p	B-D0	E-D0	p
拟杆菌门									
拟杆菌属	14.7	11.1	ns	16.2	9.6	0.011	15.6	13.7	ns
副拟杆菌属	0.9	2.1	0.002	1.1	3.0	0.001	1.0	1.1	ns
厚壁菌门									
毛螺旋菌属	1.1	0.7	ns	1.4	0.7	0.002	1.3	0.9	ns
未经分类的毛螺旋菌科	6.4	11.4	0.001	6.0	13.1	0.0003	5.9	6.3	ns
经重新分类的*瘤胃球菌属*	3.7	2.4	0.011	2.5	1.9	ns	3.6	3.7	ns
疣微菌门									
阿克曼菌属	0.000	0.003	0.020	0.001	0.001	ns	0.001	0.001	ns
其它细菌	0.07	0.05	ns	0.12	0.06	ns	0.11	0.04	0.001

[0254] 此外，饮食D10、D20和D0的最终样品的成对比较证实了群落中的差异(表9)。相比于饮食D10(比例大于饮食D0之后的比例)，饮食D20之后的比例显著大于饮食D10，这表明对副拟杆菌属存在潜在的剂量效应。对于未经分类的毛螺旋菌科和小杆菌属发现了相同的趋向，与饮食D0相比，在饮食D10和D20的结束时毛螺旋菌科和小杆菌属的比例显著较大，但饮食D10和D20并无显著差异。此外，与饮食D0相比，在饮食D20的结束时双歧杆菌属的比例显著较大。与饮食D0相比，在饮食D10和/或D20的结束时，厌氧杆菌属、多拉菌属、经重新分类的[瘤胃球菌属]和未经分类的丹毒丝菌科的比例显著较低。在SCF饮食治疗的开始时，经重新分类的[瘤胃球菌属]、肠球菌属和弯曲菌属的比例也存在显著差异。在饮食D20的开始

时，经重新分类的[瘤胃球菌属]的比例显著较大，这可能会作为在起始样品和最终样品的比较中发现该分类群中的显著差异的因素。

[0255] 表9a：使用Bonferroni校正的威尔科克森秩和试验(非参数)在各SCF治疗(10g/天、20g/天和0g/天)的开始(B)时存在显著差异的属*的平均比例的比较

门	属	B-D10 (%)	B-D20 (%)	B-D0 (%)
厚壁菌门	经重新分类的*瘤胃球菌属*	3.75	2.48	3.58
厚壁菌门	肠球菌属	0.001	0.027	0.009
变形菌门	*弯曲菌属*	0.001	0.002	0.000

[0256]

[0257] 表9b：使用Bonferroni校正的威尔科克森秩和试验(非参数)在各SCF治疗(10g/天、20g/天和0g/天)的结束(E)时的受试者中的属*的平均比例的比较

门	属	E-D10 (%)	E-D20 (%)	E-D0 (%)
放线菌门	*双歧杆菌属*	4.23	5.06	3.24
拟杆菌门	*副拟杆菌属*	2.11	3.01	1.06
厚壁菌门	厌氧杆菌	0.13	0.13	0.22
厚壁菌门	*多拉菌属*	1.04	0.70	1.26
厚壁菌门	经重新分类的*瘤胃球菌属*	2.38	1.89	3.74
厚壁菌门	未经分类的毛螺旋菌科	11.39	13.08	6.32
厚壁菌门	*小杆菌属*	0.86	1.17	0.46
厚壁菌门	未经分类的丹毒丝菌科	0.006	0.004	0.008

[0258]

[0259] 不受限于特定的理论，饮食D10和D20之后副拟杆菌属、未经分类的毛螺旋菌科和小杆菌属的比例上的增加表明：这些微生物参与了SCF发酵。

[0260] α多样性的比较

[0261] 在各SCF饮食下的开始群落和结束群落之间的α多样性测量中存在显著差异($p<0.05$)(表10)。α多样性为治疗内的多样性提供了度量标准。使用Chao1测量,对于SCF饮食D10和D20都发现了这些差异,但对于饮食D0未发现这些差异(表10,图5)。然而,利用所观察的物种,仅对于饮食D20差异是显著的。对于PD整树未发现显著差异(表10a)。然而,最终样品中的多样性的成对比较表明:所有的Chao1值之间存在显著差异,以及D10和D20的结束与D0之间存在显著差异。测试的多样性指数之间显著的差异是因为这些α多样性测量中各自的算法都着重于不同的标准而非常不同。例如,PD整树为系统进化测量而另外两者则不是。Chao1为物种丰度的测量,且观察的物种对独特的OTU的数量进行总计。不局限于特定的理论,认为SCF饮食逐渐增加样品中的分类群数目。

[0262] 表10a:α多样性值的平均值±标准偏差的比较。各治疗中的开始和结束之间的显著差异

[0263]

	B-D10	E-D10	B-D20	E-D20	B-D0	E-D0
Chao 1	1141±155	1282±192	1146±154	1402±276	1152±186	1104±126
PD 整树	30.8±4.2	31.2±4.2	31.2±4.1	31.7±3.7	30.8±4.2	29.8±4.4
观察的物种	624.8±82.3	634.5±83.8	619.6±91.4	649.6±75.5	615.1±83.4	601.4±83.5

[0264] 表10b:各治疗中的开始和结束之间的显著差异

[0265]

	B-D10	E-D10	B-D20	E-D20	B-D0	E-D0
Chao 1	1141±155	1146±154	1152 ±186	1282±192	1402±276	1104±126[c]
PD 整树	30.8±4.2	31.2±4.1	30.8±4.2	31.2±4.2	31.7±3.7	29.8±4.4
观察的物种	624.8±82.3	619.6±91.4	615.1±83.4	634.5±83.8	649.6±75.5	601.4±83.5

[0266] 使用β多样性的群落比较

[0267] 群落之间的比较(β多样性)揭露了取决于所用的距离测量的一些群落的分离。利用刀切法测试非系统进化的欧式距离(二进制欧式和布雷柯蒂斯)和系统进化距离(Unifracg,Unifrac加权,和Unifrac未加权)以确定样品之间群落结构的差异和可能导致这些差异的因素。非系统进化的欧式距离的主坐标分析(PCoA)聚类表明在SCF处理D10和D20结束时的群落从D0结束时的那些和所有起始样品中分离出来(图6和7)。利用二进制欧式距离,分离最明显(图7)。穿过导致12.11%变化的第一PCoA轴以及在一定程度上沿着导致9.48%变化的第二PCoA轴可看出分离。但是利用Unifrac系统进化距离中任一种,更多地通过受试者聚类样品,而不是通过处理(实施例Unifracg,图8)。这表明群落的系统进化组成在受试者内比受试者之间更相似。此类似于人类的肠道微生物基因谱之间的高变化的先前报导。利用洞察导致肠道微生物群落差异的因素的不同标准计算这些欧式距离和系统进化距离。例如,欧式距离基于在每个群落中每个OTU(操作分类单元)的存在或不存在。这表明特定分类群的存在或不存在导致群落的差异。

[0268] 非参数置换多元ANOVA

[0269] 在Bonferroni校正后进行的非参数置换多元ANOVA(perMANOVA)揭露了处理之间的显著差异,这些处理在β多样性分析的主坐标(PCoA)散点图中被视为团簇。在开始时的样品和饮食D10和D20的最终样品中的群落之间发现显著差异,其各自的起始样品利用测量的欧式距离(布雷柯蒂斯、二进制欧式)而不是系统进化的测量(Unifrac距离)(表11,结果也显示在图6-8中)。与结束D0相比,在饮食D20的最终样品之间的欧式距离和布雷柯蒂斯距离之间也存在显著差异。饮食D10和D0的最终样品也明显不同但只采用了欧式距离。Unifracg距离也存在差异,但因为在起始样品之间也发现了差异,所以不是SCF处理的结果。在Bonferroni校正前,存在更显著的差异(表11)但在这里我们选择集中在更严格的截断值。但是,因为Bonferroni的严格可包括假阴性,所以数据包括在报告中。但是,这些结果清楚地阐述了在SCF饮食处理D20结束时的受试者的微生物群落最不同,表明其是给与受试者的最高SCF剂量的信号。

[0270] 表11:在每种SCF处理(10、20、和0g/天)开始(B)与结束(E)之间的利用群落的多种β距离测量(种属的平均比例)的per MANOVA的总结

[0271]

距离测量	B-D10 v E-D10	B-D20 v E-D20	B-D0 v E-D0	B-D10 v B-D20	B-D10 v B-D0	B-D20 v B-D0	E-D10 v E-D20	E-D10 v E-D0	E-D20 v E-D0
布雷柯蒂斯	**0.0003**	**0.0000**	1.0000	0.9999	1.0000	0.9999	0.9994	**0.0038**	**0.0000**
欧式	**0.0000**	**0.0000**	0.9999	0.9998	1.0000	0.9985	0.9778	**0.0004**	**0.0000**
Unifrac g	0.3002	0.2936	**0.0056**	**0.0106**	**0.0115**	**0.0020**	**0.0311**	**0.0000**	**0.0000**
Unifrac Unifrac 未加权	0.4507	**0.0360**	0.8434	1.0000	1.0000	0.9984	0.9999	0.9538	0.3064
Unifrac 加权	0.3544	**0.0133**	0.9876	0.9030	0.9863	0.9878	0.8203	0.3676	**0.0468**

[0272] 利用Bonferroni校正

[0273]

距离测量	B-D10 v E-D10	B-D20 v E-D20	B-D0 v E-D0	B-D10 v B-D20	B-D10 v B-D0	B-D20 v B-D0	E-D10 v E-D20	E-D10 v E-D0	E-D20 v E-D0
布雷柯蒂斯	**0.0051**	**0.0002**	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.0575	**0.0003**
欧式	**0.0003**	**0.0002**	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	**0.0054**	**0.0002**
Unifrac g	1.0000	1.0000	0.0846	0.1590	0.1727	**0.0303**	0.4670	**0.0003**	**0.0002**
Unifrac 未加权	1.0000	0.5400	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
Unifrac 加权	1.0000	0.1992	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.7026

[0274] 本发明的实施例的以上描述出于示例和描述目的呈现。并不意图详尽地或将本发明限制于所公开的详细形式。该领域技术人员将认识到,可根据以上教示进行许多修改和

变化。对于该领域技术人员而言将显而易见的是，可在不脱离本发明的范围的情况下对本发明进行各种修改和变化。因此，希望本发明覆盖本发明的修改和变化，只要其在权利要求和其等效项的范围内。

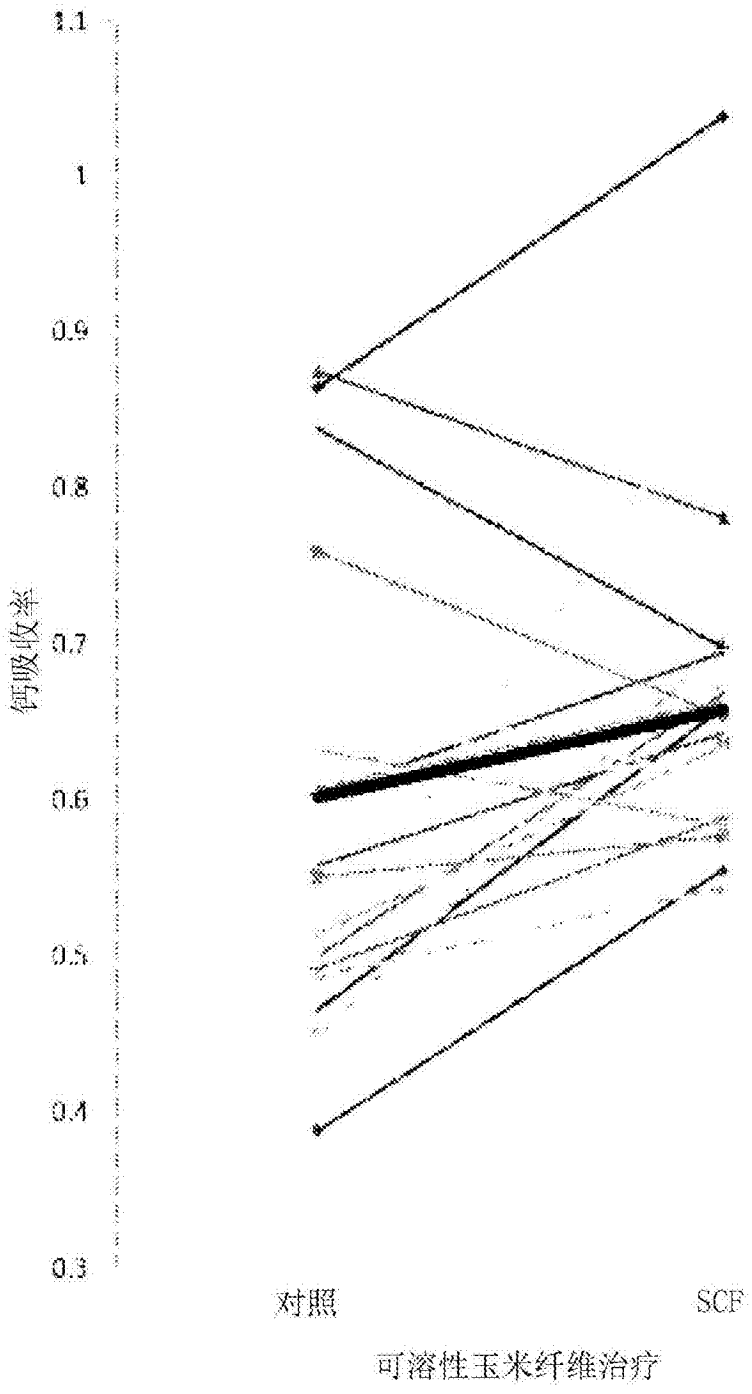


图1

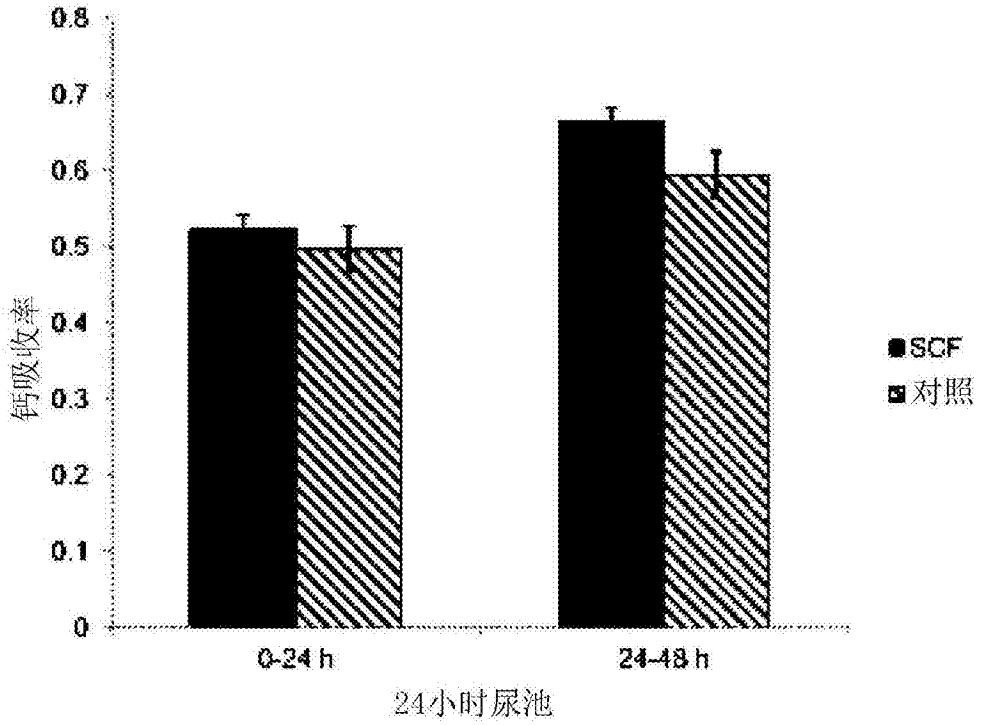


图2

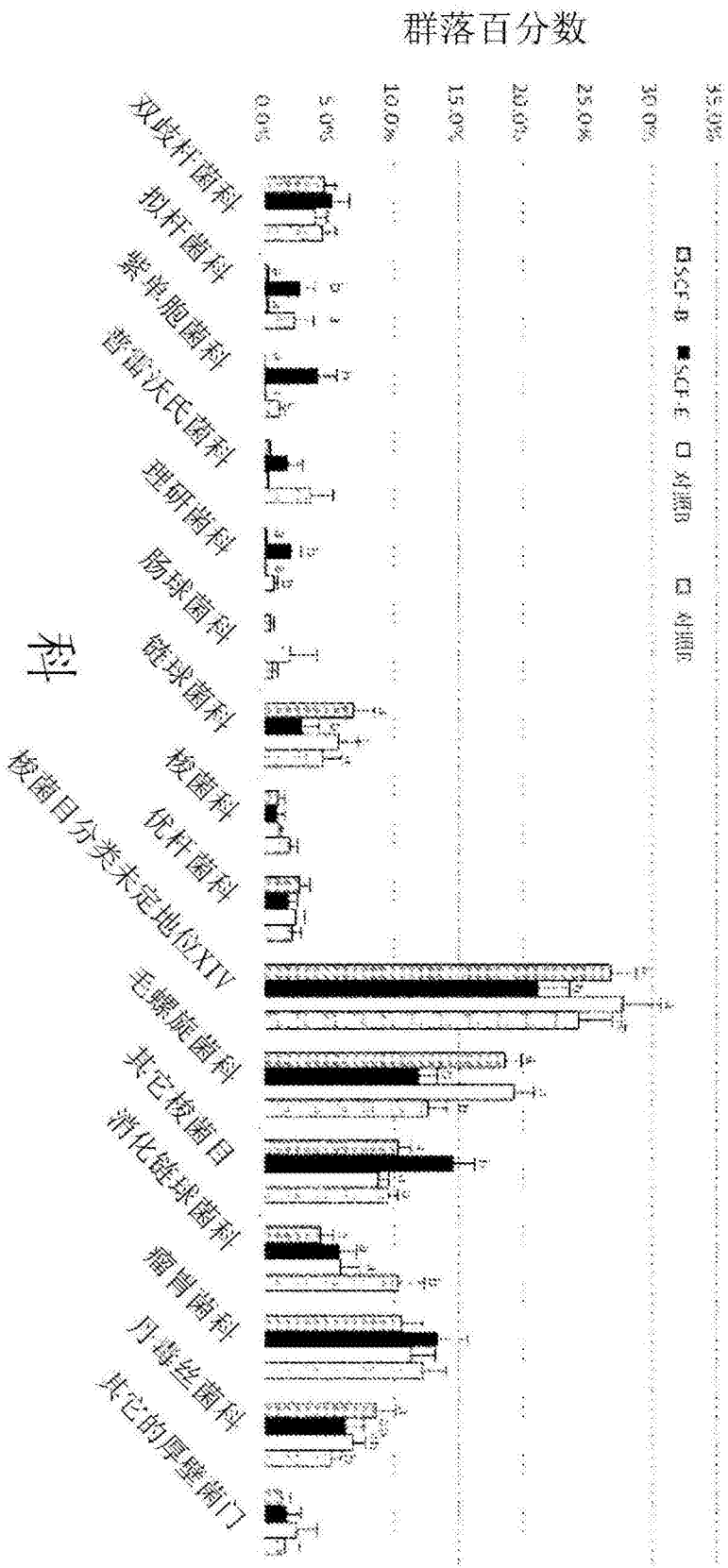

群落百分数
35.0%
30.0%
25.0%
20.0%
15.0%
10.0%
5.0%
0.0%
SCF-B
SCF-E
对照B
对照E
科
双歧杆菌科
拟杆菌科
紫单胞菌科
普雷沃氏菌科
理研菌科
肠球菌科
链球菌科
梭菌科
优杆菌科
梭菌目分类未定地位XIV
毛螺旋菌科
其它梭菌目
消化链球菌科
瘤胃菌科
丹毒丝菌科
其它的厚壁菌门

图3

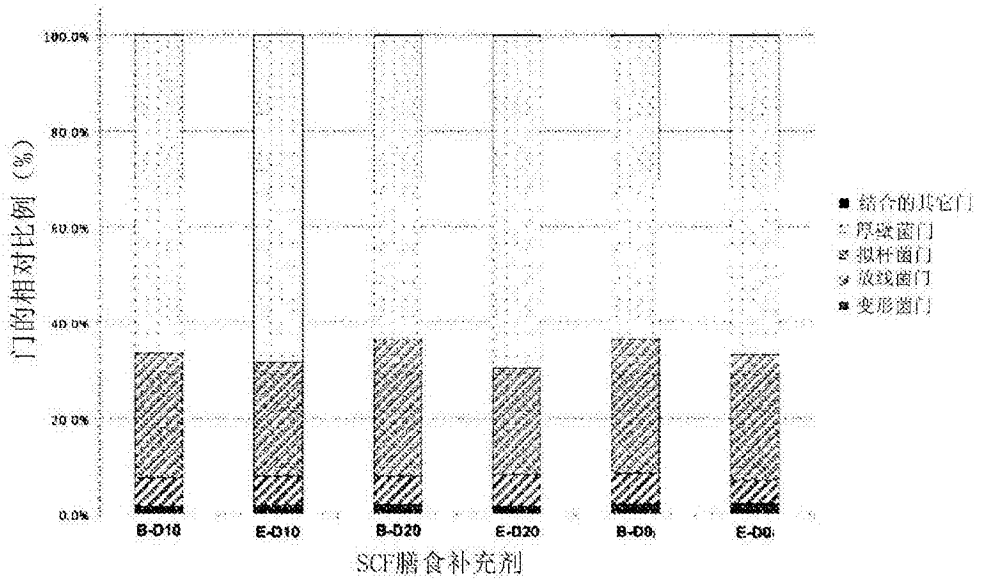

100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
0.0%
门的相对比例（%）
B-D10
E-D10
B-D20
E-D20
B-D0
E-D0
SCF膳食补充剂
结合的其它门
厚壁菌门
拟杆菌门
放线菌门
变形菌门

图4

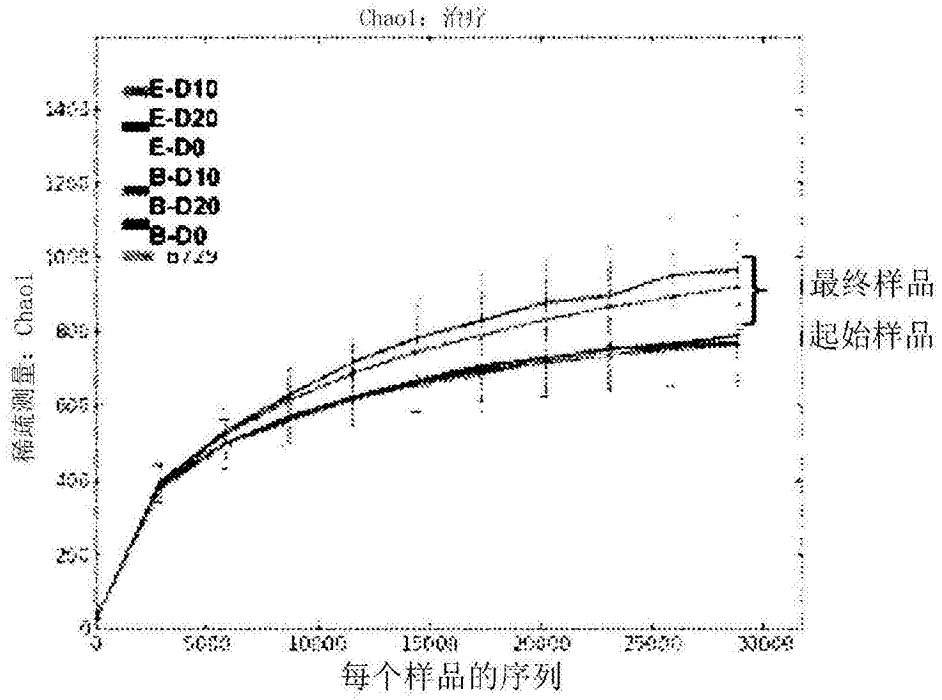

Chao1：治疗
E-D10
E-D20
E-D0
B-D10
B-D20
B-D0
稀疏测量：Chao1
每个样品的序列
最终样品
起始样品

图5

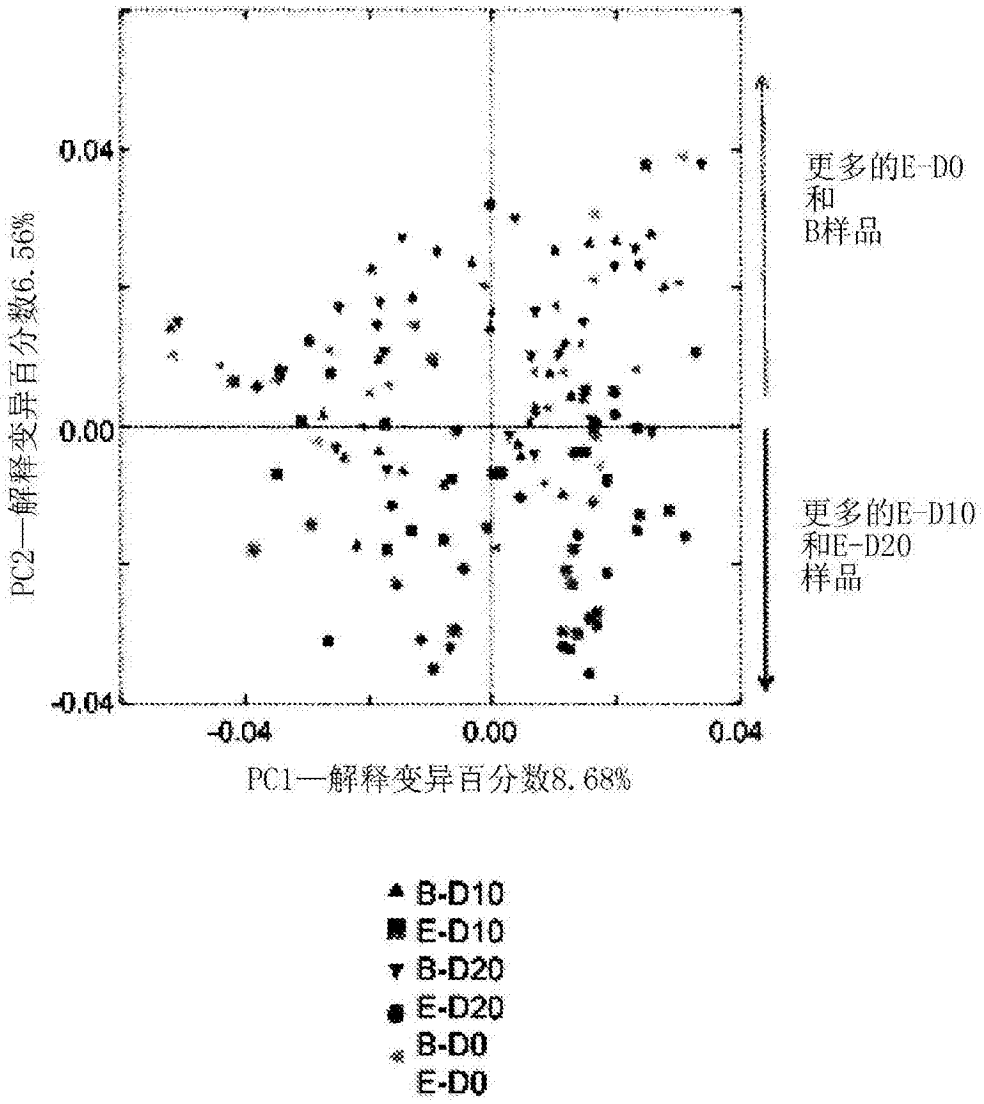

0.04
0.00
-0.04
-0.04
0.00
0.04
PC2—解释变异百分数6.56%
PC1—解释变异百分数8.68%
更多的E-D0
和
B样品
更多的E-D10
和E-D20
样品
B-D10
E-D10
B-D20
E-D20
B-D0
E-D0

图6

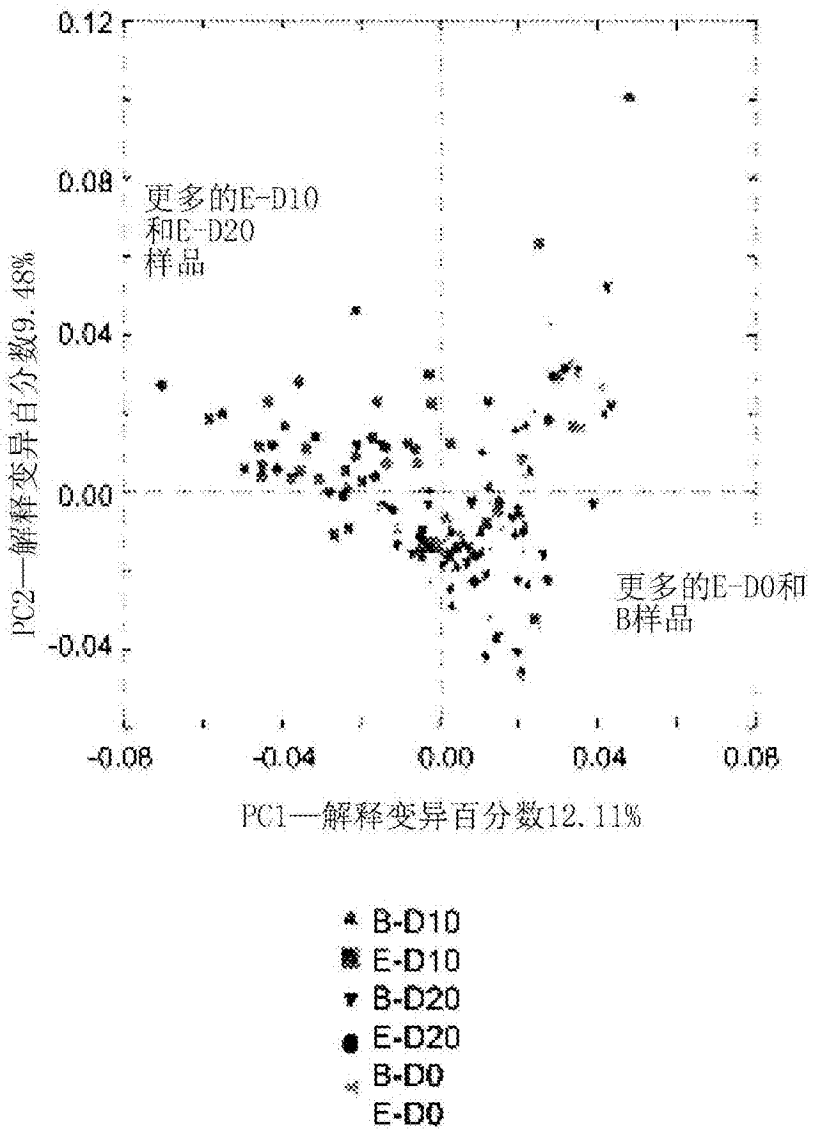

0.12
0.08
0.04
0.00
-0.04
-0.08
-0.04
0.00
0.04
0.08
更多的E-D10
和E-D20
样品
更多的E-D0和
B样品
PC2—解释变异百分数9.48%
PC1—解释变异百分数12.11%
B-D10
E-D10
B-D20
E-D20
B-D0
E-D0

图7

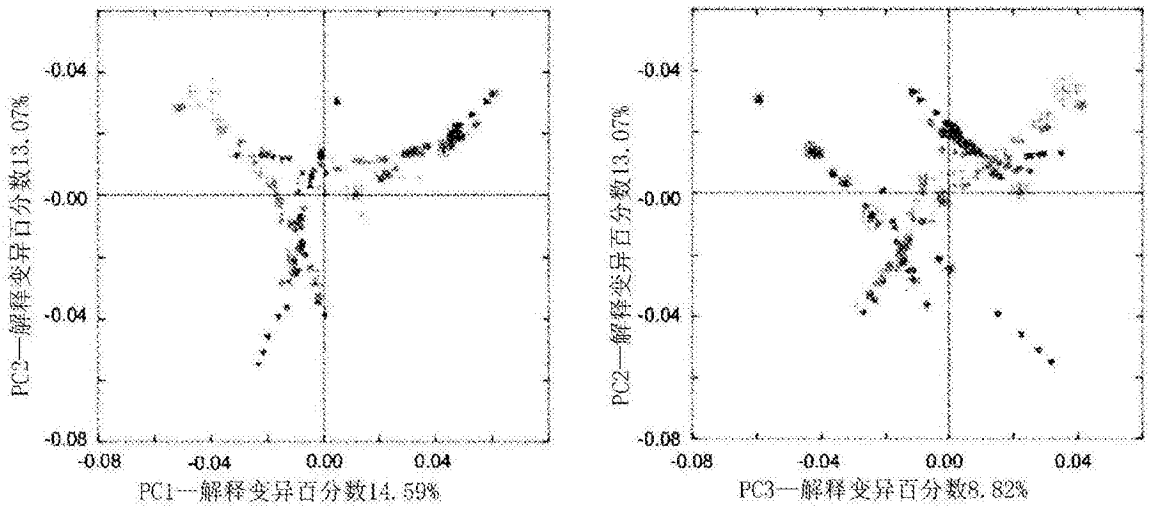

-0.04
-0.00
-0.04
-0.08
PC2—解释变异百分数13.07%
-0.08
-0.04
0.00
0.04
PC1—解释变异百分数14.59%
-0.04
-0.00
-0.04
-0.08
PC2—解释变异百分数13.07%
-0.08
-0.04
0.00
0.04
PC3—解释变异百分数8.82%

图8

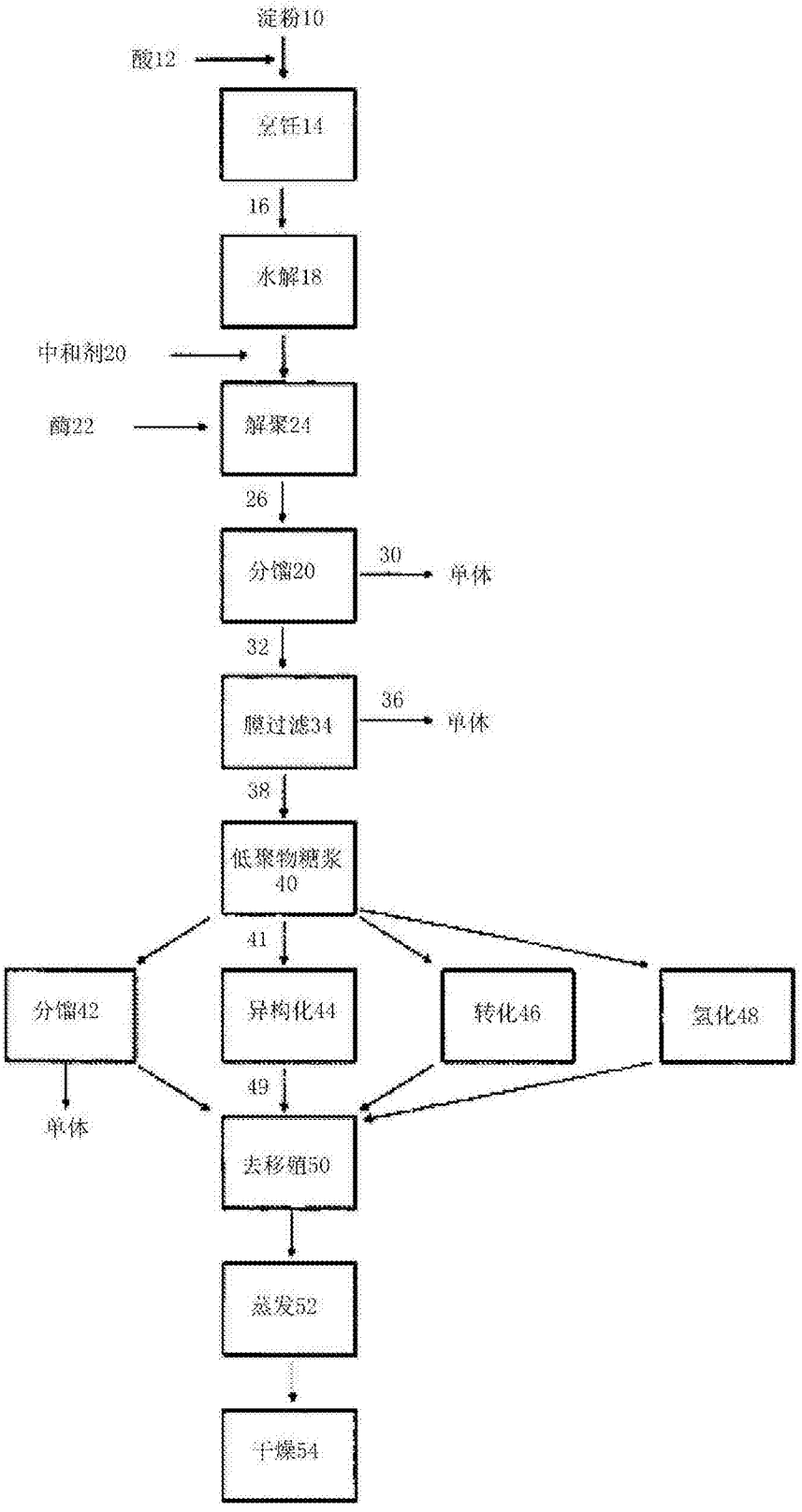

淀粉10
酸12
烹饪14
16
水解18
中和剂20
酶22
解聚24
26
分馏20
30
单体
32
膜过滤34
36
单体
38
低聚物糖浆
40
41
分馏42
异构化44
转化46
氢化48
49
单体
去移殖50
蒸发52
干燥54

图9