



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117119907 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 24

(21) 申请号 202280027370.7

(22) 申请日 2022.05.04

(30) 优先权数据

63/185,097 2021.05.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/061949 2022.05.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/233922 EN 2022.11.10

(71) 申请人 雀巢产品有限公司

地址 瑞士沃韦

(72) 发明人 C·J·周 S·K·多格拉

A·达迪尼尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 张建 黄革生

(51) Int.Cl.

A23L 27/30 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页 附图22页

(54) 发明名称

使用肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种来增强普拉梭菌生长的组合物和方法

(57) 摘要

一个方面是一种含有肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种并且被配制用于向受试者施用使得肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的该至少一种增强该受试者的微生物组中普拉梭菌的生长的组合物。另一方面是一种治疗、预防该受试者的病理病症,降低该病理病症的严重程度和/或降低该病理病症的发病率的方法,并且该方法包括通过向该受试者施用肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种来增强该受试者的微生物组中普拉梭菌的生长。又一个方面是一种在受试者中实现代谢作用、抗衰老作用或抗炎作用中的至少一种的方法,并且该方法包括通过向该受试者施用肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种来增强该受试者的微生物组中普拉梭菌的生长。

1. 组合物,所述组合物包含肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种并且被配制用于向受试者施用使得肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的所述至少一种增强所述受试者的微生物组中普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)的生长。

2. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物还包含多酚。

3. 根据权利要求2所述的组合物,其中所述多酚包括香豆雌酚或槲皮素中的至少一种。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,所述组合物还包含维生素。

5. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述维生素包括维生素B5、维生素B6、维生素B12、维生素A或维生素D中的至少一种。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制用于口服施用。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,所述组合物用于治疗、预防所述受试者的病理病症,降低所述病理病症的严重程度和/或降低所述病理病症的发病率。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述病理病症包括代谢病症、炎症病症、炎症肠病诸如溃疡性结肠炎或克罗恩氏病、儿童变态反应诸如哮喘、多发性硬化、衰老或虚弱中的至少一种。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的所述至少一种增强所述受试者的所述微生物组中普拉梭菌的生长,从而在所述受试者中发挥代谢作用、抗衰老作用或抗炎作用中的至少一种。

10. 治疗、预防受试者的病理病症,降低所述病理病症的严重程度和/或降低所述病理病症的发病率的方法,所述方法包括通过向所述受试者施用肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种来增强所述受试者的微生物组中普拉梭菌的生长。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述受试者选自人类婴儿、人类儿童、人类青少年、成人和老年人。

12. 根据权利要求10或权利要求11所述的方法,其中肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的所述至少一种以还包含多酚或维生素中的至少一种的组合物施用。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述多酚包括香豆雌酚或槲皮素中的至少一种。

14. 根据权利要求12或权利要求13所述的方法,其中所述维生素包括维生素B5、维生素B6、维生素B12、维生素A或维生素D中的至少一种。

15. 根据权利要求10至14中任一项所述的方法,其中将肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的所述至少一种口服施用于所述受试者。

16. 根据权利要求10至15中任一项所述的方法,其中所述病理病症包括代谢病症、炎症病症、炎症肠病诸如溃疡性结肠炎或克罗恩氏病、儿童变态反应诸如哮喘、多发性硬化、衰老或虚弱中的至少一种。

17. 用以在受试者中实现代谢作用、抗衰老作用或抗炎作用中的至少一种的方法,所述方法包括通过向所述受试者施用肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种来增强所述受试者的微生物组中普拉梭菌的生长。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述受试者选自人类婴儿、人类儿童、人类青少年、成人和老年人。

19. 根据权利要求17或权利要求18所述的方法,其中肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的所述至少一种以还包含多酚或维生素中的至少一种的组合物施用。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述多酚包括香豆雌酚或槲皮素中的至少一种。
21. 根据权利要求19或权利要求20所述的方法,其中所述维生素包括维生素B5、维生素B6、维生素B12、维生素A或维生素D中的至少一种。
22. 根据权利要求17至21中任一项所述的方法,其中将肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的所述至少一种口服施用于所述受试者。
23. 包含肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种的组合物的单位剂型,所述单位剂型包含有效增强被施用所述单位剂型的受试者的微生物组中普拉梭菌的生长的量的肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的所述至少一种。
24. 制备组合物以增强被施用所述组合物的受试者的微生物组中普拉梭菌的生长的方法,所述方法包括将肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种添加到至少一种附加组分中。
25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述至少一种附加组分包括多酚或维生素中的至少一种。
26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述多酚包括香豆雌酚或槲皮素中的至少一种。
27. 根据权利要求25或权利要求26所述的方法,其中所述维生素包括维生素B5、维生素B6、维生素B12、维生素A或维生素D中的至少一种。
28. 根据权利要求24至27中任一项所述的方法,其中所述至少一种附加组分包括氨基酸、蛋白质、碳水化合物或脂质中的至少一种。

使用肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种来增强普拉梭菌生长的组合物和方法

背景技术

[0001] 本公开总体上涉及包含有效增强普拉梭菌 (*Faecalibacterium prausnitzii*) 生长的量的肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种的组合物。本公开还涉及制备此类组合物的方法。本公开还涉及在治疗或预防上使用此类组合物的方法,例如用于与增加的普拉梭菌状态有关的健康益处。

[0002] 越来越多的科学证据指示肠道微生物群在人类健康中的重要性。尽管众所周知,饮食在形成肠道微生物群的功能和组成中起关键作用,但是使肠道微生物群的益处最大化的最佳营养组成仍然未知。

发明内容

[0003] 丁酸生产者微生物群中有益细菌的成员。例如,产丁酸细菌在人的结肠健康中起关键作用。尽管共有产生丁酸的共同能力,但是共有这种功能的成员在系统发生组中是不同的并且依赖于不同的代谢途径生成丁酸。从人结肠分离的主要产丁酸细菌是革兰氏阳性厌氧细菌,并且它们中的许多属于厚壁菌门和梭菌IV、XIVa和XVI簇[1]。人肠道中最重要的是普拉梭菌 (*F. prausnitzii*) 和直肠真杆菌 (*Eubacterium rectale*)/罗斯氏菌属的种 (*Roseburia* spp.), 并且还已知粪球菌属 (*Coprococcus*) 中的一些种 (灵巧粪球菌 (*C. catus*)、规则粪球菌 (*C. eutactus*) 和伴生粪球菌 (*C. comes*)) 会产生丁酸。

[0004] 丁酸是由丁酸生产者对不可消化的碳水化合物进行发酵产生的主要短链脂肪酸之一。在人类中,丁酸是维持结肠环境的稳态所必需的,其作为结肠上皮细胞的主要能量来源并且是免疫系统的关键调控因子[2,3]。除产生丁酸外,丁酸生产者的丰度也与许多人类条件一致。在肠道相关疾病中,在克罗恩氏病 (Crohn's disease) 中发现少量普拉梭菌[4]。类似地,罗斯氏菌在结直肠癌[5]和便秘型IBS[6]中较低。在患有2型糖尿病和代谢综合征的患者中也报道了普拉梭菌的减少[7,8]。相反,胰岛素敏感性改善的人具有丁酸生产者丰度高的群落[9]。已经证实涉及丁酸在宿主细胞中调节免疫系统和调控线粒体功能的能力的机制会影响肠稳态和消化道以外的其他器官。在肠道中,丁酸生产者是一组功能独特的细菌,并且其丰度是人类疾病病症的主要指标。

[0005] 普拉梭菌是一种产丁酸细菌,但普拉梭菌的益处超过丁酸的产生。例如,普拉梭菌是人肠道微生物组生态系统中的重要细菌,在不同病症中与成因作用具有关联,诸如其在人类健康[10,11]、抗炎[12,13]、溃疡性结肠炎[14]、克罗恩氏病[15]、儿童变态反应诸如哮喘[16]; IBD[17,18]和虚弱[19]中具有重要性。

[0006] 另外,普拉梭菌在对肠道微生物组生态系统的多种应激条件中受到影响,这些应激条件诸如急剧的饮食变化或抗生素使用。例如,Mardinoglu等人 (*Cell Metabolism* 2018) 显示在生酮饮食激发下普拉梭菌减少。类似地,Palleja等人 (*Nature Microbiology* 2018) 显示在抗生素激发下普拉梭菌减少。此外,David等人 (*Nature* 2014) 提供了在高脂饮食激发下普拉梭菌丰度降低的证据。

[0007] 如本文稍后公开的实验实施例所述,进行研究以发现区分普拉梭菌丰度的营养特征。模型生物确认肌醇、赤藓糖醇和山梨糖醇作为普拉梭菌的能量底物的效果。此外,香豆雌酚与山梨糖醇或肌醇的组合增强普拉梭菌的生长超过每种单独的成分,并且将槲皮素添加到山梨糖醇中增强普拉梭菌A2-165菌株的生长。

[0008] 因此,由本公开提供的实施方案包括一种组合物,该组合物包含(i)肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种,(ii)任选的多酚诸如香豆雌酚和/或槲皮素,和(iii)任选的维生素诸如维生素B5、维生素B6、维生素B12、维生素A或维生素D中的一种或多种。在一些实施方案中,单位剂型包含有效增强被施用(优选口服)该组合物的受试者中普拉梭菌的生长的量的该组合物。在一些实施方案中,将该组合物施用于受试者以治疗、预防病理病症,降低病理病症的严重程度和/或降低病理病症的发病率,例如通过由普拉梭菌的增强的生长发挥一种或多种代谢作用、抗衰老作用或抗炎作用。

[0009] 另外的特征和优点在本文中有所描述,并且将从以下附图和具体实施方式中显而易见。

附图说明

[0010] 图1A和图1B分别是来自本文公开的实验实施例的训练ROC曲线和留出(holdout)/测试曲线,示出了仅基于营养特征的模型性能。

[0011] 图2A和图2B描绘了来自本文公开的实验实施例的模型中的前三十(30)个营养特征。

[0012] 图3A-图3D示出了本文公开的实验实施例中来自糖醇的结果。

[0013] 图4A和图4B示出了本文公开的实验实施例的结果,证实了肌醇和山梨糖醇作为普拉梭菌的能量底物的效果。

[0014] 图5A-图5L示出了来自本文公开的实验实施例的多酚即香豆雌酚和槲皮素的结果。

[0015] 图6A-图6D示出了来自本文公开的实验实施例的B族维生素的结果。

[0016] 图7A和7B示出了来自本文公开的实验实施例的维生素A的结果。

具体实施方式

[0017] 定义

[0018] 下文提供了一些定义。然而,定义可位于下文的“实施方案”部分,并且以上标题“定义”并不表示“实施方案”部分中的此类公开不是定义。

[0019] 本文中表示的所有百分数均以占组合物的总重量的重量计,除非另有表示。如本文所用,“约”、“大约”和“基本上”应理解为是指某一数值范围内的数字,例如该所提及数字的-10%至+10%的范围内,优选该所提及数字的-5%至+5%,更优选该所提及数字的-1%至+1%,最优选该所提及数字的-0.1%至+0.1%。本文中的所有数值范围都应理解为包括该范围内的所有整数或分数。另外,这些数值范围应理解为对涉及该范围内任何数字或数字子集的权利要求提供支持。例如,1至10的公开应理解为支持1至8、3至7、1至9、3.6至4.6、3.5至9.9等的范围。

[0020] 如在本公开和所附权利要求中所用,单数形式“一个”、“一种”和“所述(该)”包括

复数指代物,除非上下文另外明确规定。因此,例如,提及“一种维生素”或“该维生素”涵盖具有单一维生素的实施方案和具有两种或更多种维生素的实施方案。

[0021] 词语“包括/包含”都将被解释为包含性的而非排他性的。同样地,术语“包括/包含”和“或”都应当视为包含性的,除非上下文明确禁止这一解释。然而,本文所公开的组合物可不含本文未具体公开的任何要素。因此,使用术语“包括/包含”的实施方案的公开内容包括“基本上由所指明的组分组成”的实施方案和“由所指明的组分组成”的实施方案的公开内容。

[0022] 在“X或Y中的至少一个”和“X和/或Y”的相应上下文中使用的术语“.....中的至少一个”和“和/或”应被解释为“X”或“Y”或“X和Y”。例如,“肌醇或山梨糖醇中的至少一种”和“肌醇和/或山梨糖醇”应被解释为“肌醇,没有山梨糖醇”或“山梨糖醇,没有肌醇”或“肌醇和山梨糖醇两者”。

[0023] 在本文中使用的情况下,术语“示例”和“诸如”(尤其后跟术语的列表时)仅为示例性和例示性,而不应被视为排他性的或全面的。如本文所用,一种病症与另一种病症“相关联”或“有联系”是指病症同时发生,优选意指病症由相同的潜在病症引起,并且最优选意指所鉴定的病症之一由另一个所鉴定的病症引起。

[0024] “预防”包括减少病症或障碍的风险、发生率和/或严重程度。术语“治疗”既包括预防性或防止性治疗(预防和/或延缓目标病理学病症或障碍的发展),也包括治愈性、治疗性或疾病改善性治疗,包括治愈、延缓、减轻已确诊病理学病症或障碍的症状和/或中断其进展的治疗性措施;和治疗存在染病风险或怀疑已染病的患者,以及治疗患病或已经诊断为患有疾病或医学病症的患者。术语“治疗”不一定表示受试者被治疗直至完全恢复。术语“治疗”也指在未患疾病但可能易于发展不健康病症的个体中进行的健康维持和/或促进。术语“治疗”还旨在包括强化或以其它方式增强一种或多种主要的预防性或治疗性措施。作为非限制性示例,可以由患者、护理人员、医生、护士或另外的医疗保健专业人员进行治疗。

[0025] 如本文所用,预防上或治疗上的“有效量”是预防个体缺陷、治疗其疾病或医学病症的量,或更一般地说,是减轻个体症状、管理其疾病进展或向其提供营养、生理或医疗益处。相对术语“促进”、“改善”、“增加”、“增强”等是指在施用本文公开的组合物(其包含山梨糖醇、赤藓糖醇和/或肌醇)之后受试者的微生物组中普拉梭菌的状态,相对于通过施用缺乏山梨糖醇、赤藓糖醇和肌醇但其他方面相同配制的组合物而获得的受试者的微生物组中普拉梭菌的状态增强。如本文所用,普拉梭菌的“增强的生长”与普拉梭菌的“增强的状态”可互换使用。

[0026] 受试者的微生物组中普拉梭菌的这种增强的状态可通过以下的至少一种或多种表征:(i) 受试者的微生物组中普拉梭菌的总量(即,普拉梭菌的总cfu)更高或(ii) 普拉梭菌与受试者的微生物组中其他细菌相比相对百分比(即,普拉梭菌的cfu/其他细菌的cfu)更高。

[0027] 如本文所用,术语“食物”、“食物产品”和“食物组合物”意指旨在供人类或其他哺乳动物的口服摄入并且包括用于人类或其他哺乳动物的至少一种营养物的产品或组合物。

[0028] 如本文所用,“营养组合物”和“营养产品”包括任意数量的食物成分和可能基于产品功能需要并完全符合所有适用法规的可选附加成分。可选成分可包括但不限于常规食品添加剂,例如一种或多种酸化剂、附加增稠剂、缓冲剂或用于pH调节的试剂、螯合剂、着色

剂、乳化剂、赋形剂、调味剂、矿物质、渗透剂、药学上可接受的载体、防腐剂、稳定剂、糖、甜味剂、质构剂和/或维生素。可以按任何合适的量添加任选的成分。

[0029] “益生菌”是指对宿主的健康或良好状态具有有益效果的微生物细胞制剂或微生物细胞成分。(Salminen S,Ouwehand A,Benno Y.et al.“Probiotics:how should they be defined”Trends Food Sci.Technol.1999;10 107-10)。

[0030] 如本文所用,术语“代谢病症”是指不利地改变身体对常量营养素(诸如蛋白质、脂肪和碳水化合物)的加工和分布的代谢障碍。当体内异常的化学反应改变正常的代谢过程时,可发生代谢障碍。这可以包括糖尿病(1型和2型)、高歇氏病(Gaucher's disease)、葡萄糖半乳糖吸收不良、遗传性血色素沉着症、槭糖尿病、苯丙酮酸尿症、亨特综合征(Hunter syndrome)等。它还涉及与发展2型糖尿病的风险相关的代谢综合征,但也涉及心血管疾病。代谢综合征是以下五种医学病症中至少三种的聚类:腹部肥胖、高血压、高血糖、高血清甘油三酯和低血清高密度脂蛋白(HDL)。

[0031] 本文所用的术语“单位剂型”是指适合作为人类和动物受治疗者单位剂量的物理离散单位,每个单位与药学上可接受的稀释剂、载体或媒介物相关联地包含预定量的本文所公开的组合物,其量足以产生所需的效果。单位剂型的规格取决于所用的特定化合物、要实现的效果以及与宿主中每种化合物相关联的药效学。

[0032] “受试者”或“个体”是哺乳动物,优选人。

[0033] 实施方案

[0034] 由本公开提供的实施方案是一种组合物,该组合物包含肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种并且被配制用于向受试者施用使得肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的该至少一种增强该受试者的微生物组中普拉梭菌的生长。

[0035] 另一个方面是一种治疗、预防受试者的病理病症,降低该病理病症的严重程度和/或降低该病理病症的发病率的方法,该方法包括通过向该受试者施用肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种来增强该受试者的微生物组中普拉梭菌的生长。

[0036] 又一个方面是一种在受试者中实现代谢作用、抗衰老作用或抗炎作用中的至少一种的方法,该方法包括通过向该受试者施用肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种来增强该受试者的微生物组中普拉梭菌的生长。

[0037] 另一个方面是一种包含肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种的组合物单位剂型,该单位剂型包含有效增强被施用该单位剂型的受试者的微生物组中普拉梭菌的生长的量的肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的该至少一种。

[0038] 又一个方面是一种制备组合物以增强被施用该组合物的受试者的微生物组中普拉梭菌的生长的方法,该方法包括将肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种添加到至少一种附加组分中。

[0039] 肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇优选以组合物诸如食品组合物口服施用。肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇可以是组合物中仅有的糖醇,或者可替代地该组合物可以包含一种或多种附加糖醇。

[0040] 在一些实施方案中,肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的总量是组合物中所有糖醇的至少50重量%,优选地是组合物中所有糖醇的至少60重量%,更优选地是组合物中所有糖醇的至少70重量%,甚至更优选地是组合物中所有糖醇的至少80重量%,最优选地是组合

物中所有糖醇的至少90重量%。

[0041] 肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇优选以还包含多酚的组合物施用。该多酚可包括香豆雌酚或槲皮素中的至少一种,例如作为该组合物中仅有的多酚或可替代地与一种或多种其他多酚组合。在一些实施方案中,香豆雌酚或槲皮素中的该至少一种的总量是组合物中所有多酚的至少50重量%,优选地是组合物中所有多酚的至少60重量%,更优选地是组合物中所有多酚的至少70重量%,甚至更优选地是组合物中所有多酚的至少80重量%,最优选地是组合物中所有多酚的至少90重量%。

[0042] 肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇优选以还包含维生素的组合物施用。该维生素可包括维生素B5、维生素B6、维生素B12、维生素A或维生素D中的至少一种,例如作为组合物中仅有的维生素或可替代地与一种或多种其他维生素组合。在一些实施方案中,维生素B5、维生素B6、维生素B12、维生素A或维生素D中的该至少一种的总量是组合物中所有维生素的至少50重量%,优选地是组合物中所有维生素的至少60重量%,更优选地是组合物中所有维生素的至少70重量%,甚至更优选地是组合物中所有维生素的至少80重量%,最优选地是组合物中所有维生素的至少90重量%。

[0043] 施用肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇可治疗、预防受试者的病理病症,降低该病理病症的风险,降低该病理病症的严重程度和/或降低该病理病症的发病率。例如,该病理病症可包括代谢病症、炎症病症、炎症肠病诸如溃疡性结肠炎或克罗恩氏病、儿童变态反应诸如哮喘、多发性硬化、衰老或虚弱中的至少一种。在一些实施方案中,肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇增强受试者的微生物组中普拉梭菌的生长,从而在受试者中发挥代谢作用、抗衰老作用或抗炎作用中的至少一种。

[0044] 被施用肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的受试者可选自人类婴儿、人类儿童、人类青少年、成人和老年人。

[0045] 在一些实施方案中,肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇以还包含一种或多种益生菌的组合物施用。可替代地,肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇可以以在组合物中不含任何益生菌的组合物施用。

[0046] 肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇可通过选自口服、局部、肠内和胃肠外的至少一种途径施用给个体。例如,肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇可以以选自以下的组合物施用:营养全面的产品、饮料、膳食补充剂、餐食替代物、食品添加剂、食物产品补充剂、用于溶解的粉末、肠道营养产品、婴儿配方食品、以及它们的组合。

[0047] 在一些实施方案中,肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇可以以有效地治疗、预防炎症、降低炎症的发病率和/或降低炎症的严重程度的量施用。此类炎症的非限制性示例可选自:急性炎症、皮肤炎症、炎症肠病(IBD)包括克罗恩氏病和/或溃疡性结肠炎、肠易激综合征、肝脏炎症(NASH、NAFLD、酒精引起的肝损伤)、变态反应、特应性疾病、胃炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、Gougerot-Siogren综合征、莱特尔氏综合征、脊髓灰质炎、皮炎、甲状腺炎、巴塞多病、桥本氏病、I型糖尿病、爱迪生氏病、自身免疫性肝炎、乳糜泻、比尔默氏病、多发性硬化症、肌无力、眼炎、肥胖相关炎症、年龄相关的低度炎症、布劳综合征、阿尔茨海默病、心血管疾病、动脉粥样硬化、代谢综合征、II型糖尿病、牙龈炎、牙周炎、食物敏感、乳糜泻以及它们的组合。

[0048] 由肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇治疗或预防的炎症可以是IBD,例如克罗恩氏病

或溃疡性结肠炎。

[0049] 在一些实施方案中,被施用肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的受试者选自婴儿、儿童、青少年、成人和老年人。

[0050] 任选地,肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇以还包含选自以下的至少一种组分的组合物施用:益生元、氨基酸、蛋白质、核苷酸、鱼油、 ω -3脂肪酸的非海洋来源、植物营养素、抗氧化剂以及它们的混合物。

[0051] “益生元”意指促进肠内有益细菌生长的食品物质。益生元不会在摄入益生元的个体的胃中被分解或在胃肠道中被吸收,但是益生元由胃肠微生物群和/或由益生菌发酵。可与肌醇、赤藓糖醇或山梨糖醇中的至少一种一起使用的益生元不受具体限制,包括所有促进肠道内的益生菌生长的食物物质。优选地,益生元可选自:低聚糖,任选地包含果糖、半乳糖、甘露糖;膳食纤维,特别是可溶纤维、大豆纤维;菊粉;或其混合物。优选的益生元是果糖低聚糖(FOS)、低聚半乳糖(GOS)、低聚异麦芽糖、低聚木糖、大豆低聚糖、葡萄糖基蔗糖(GS)、低聚乳果糖(LS)、乳果糖(LA)、低聚异麦芽酮糖(PAO)、低聚异麦芽糖、半纤维素多糖(例如阿拉伯木聚糖)、果胶和/或它们的水解物。

[0052] 包含肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的组合物可以是食物产品、动物食物产品或药物组合物。例如,所述产品可为营养组合物、营养制品、饮料、食品添加剂或药物。食品添加剂或药物可为例如片剂、胶囊、锭剂、液体或小袋中粉末的形式。

[0053] 包含肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的组合物优选地选自:基于乳粉的产品;速溶饮品;即饮型制剂;营养粉末;营养液体;乳基产品,尤其是酸乳酪或冰淇淋;谷类产品;饮料;水;咖啡;热牛奶咖啡;麦芽饮料;巧克力风味饮料;烹饪产品;汤;片剂;和/或糖浆。

[0054] 组合物可任选地包括可从动物或植物来源获得的任何乳品,诸如牛乳、人乳、羊乳、山羊乳、马乳、骆驼乳、米乳或豆乳中的一者或多者。除此之外或另选地,可使用乳源蛋白质级分或初乳。

[0055] 包含肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的组合物还可包含保护性亲水胶体(诸如胶类、蛋白质类、改性淀粉类)、粘合剂、成膜剂、包囊剂/材料、壁/壳材料、基质化合物、包衣、乳化剂、表面活性剂、增溶剂(油类、脂肪类、蜡类、卵磷脂类等)、吸附剂、载体、填充剂、共化合物、分散剂、润湿剂、加工助剂(溶剂)、流动剂、掩味剂、增重剂、胶凝剂、凝胶形成剂、抗氧化剂和抗微生物剂。包含肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的组合物还可包含常规的药物添加剂和佐剂、赋形剂和稀释剂,包括但不限于:水、任何来源的明胶、植物胶、木素磺酸盐、滑石、糖类、淀粉、阿拉伯树胶、植物油、聚亚烷基二醇、风味剂、防腐剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂、润滑剂、着色剂、润湿剂、填充剂等。此外,根据政府机构(诸如USFDA)的推荐,包含肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的组合物可包含适用于口服或经肠施用的有机或无机载体材料,以及维生素、矿物质微量元素和其他微量营养素。

[0056] 包含肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的组合物可任选地包含一种或多种氨基酸、蛋白质源、碳水化合物源和/或脂质源,特别是在作为食物产品的组合物的实施方案中。

[0057] 可使用任何合适的膳食蛋白质,例如动物蛋白质(诸如乳蛋白、肉蛋白和卵蛋白);植物蛋白(诸如大豆蛋白、小麦蛋白、大米蛋白和豌豆蛋白);游离氨基酸的混合物;或其组合。乳蛋白(诸如酪蛋白和乳清)和大豆蛋白是特别优选的。

[0058] 可将包含肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的组合物施用给人或动物,特别是伴侣动

物、宠物或家畜。该组合物对任何年龄组均具有有益效果。优选地,该组合物被配制用于施用给婴儿、少年、成年人或老年人。在一些实施方案中,组合物可施用给怀孕和哺乳期的母亲,以治疗婴儿。

[0059] 包含肌醇、赤藓糖醇和/或山梨糖醇的组合物可每周施用至少一天,优选地每周至少两天,更优选地每周至少三天或四天(例如,每隔一天),最优选地每周至少五天、每周六天或每周七天。施用时间段可为至少一周,优选地至少一个月,更优选地至少两个月,最优选地至少三个月,例如至少四个月。在一个实施方案中,投配是至少每天进行的;例如,受试者可每天接受一次或多次剂量。在一些实施方案中,施用持续达个体的剩余寿命。在其他实施方案中,施用发生直到没有医学病症的可检测症状保留。在具体的实施方案中,施用发生直到至少一种症状的可检测的改善发生,并且在另外的情况下继续保持改善。

[0060] 实施例

[0061] 以下非限制性实施例总体上说明了本文所公开的实施方案的基本概念。

[0062] 实施例1:将食物摄入频率数据转化成营养物质

[0063] 将来自称为美国肠道项目(American Gut Project,AGP)的公开可获得的市民科学项目的参与者的食物摄入数据(McDonald D.等人,mSystems.2018)使用称为vioscreen的工具转化为营养物质摄入量,并由AGP提供给公众。

[0064] 实施例2:构建模型以估计普拉梭菌(Fprau)的相对量

[0065] 建立预测模型以确定个体受试者的普拉梭菌(Fprau)的相对量。具体而言,该模型通过若干特征参数来预测Fprau相对量,以根据以上定义的类别确定受试者是具有“低”还是“不低”;“高”还是“不高”;“低”还是“高”的Fprau量。

[0066] 进行立方根转换以使Fprau的量在将它们分仓(bin)成不同类别之前正态分布。仓(bin)的各种定义的值是:第一/下四分位数-0.2819、第三/上四分位数-0.4666、平均值-标准-0.1954和平均值+标准-0.5220。

[0067] 为了构建分类模型,将数据分成训练集“训练”和测试集“留出/测试集”。为了获得最佳模型性能,下采样平衡不平衡的类,这可能基于仓的定义而发生。

[0068] 机器学习算法使用训练集来训练模型。这涉及找到变量(即,特征)和阈值(或系数)以用于对组进行分类。从数据中学习是以交叉验证的方式进行的,其中训练数据被分成分区,一些部分用于训练模型,并且另一些部分用于内部测试(k-折交叉验证,例如,3-折),或者该过程也重复几次(重复k-折交叉验证,例如,10-折,10-重复)。

[0069] 留出/测试集仅用于检查最终经训练的模型的性能。因此在模型训练阶段不使用该留出/测试数据集。该研究使用可免费可用的工具(R软件,python)评估了多个统计模型(不同的机器学习算法),并对于Fprau量确定了低与不低、高与不高和低与高的最佳模型。

[0070] 在建模的所有阶段,评估模型性能至关重要。一旦模型被训练过,就将其应用于在训练阶段未使用的留出/测试数据。该模型计算每个组中的概率(例如“低”、“不低”)。基于该概率进行最终决策,因此需要使用阈值。该阈值影响受试者的最终分类,无论受试者是否被正确分类。因此,针对阈值的不同选择来评估误差。对于每个给定的阈值,计算混淆矩阵。该混淆矩阵基本上列出了正确和不正确分类的受试者的数量。通过使用不同的阈值,可以生成许多混淆矩阵,其用于导出在不同阈值处的灵敏度和特异性。这两个度量-灵敏度和特异性-通常以接受者操作曲线(ROC)的形式示出;其总结了若干阈值上的模型性能。

[0071] 产生该模型的接受者操作特征 (ROC) 曲线。该研究定义了“低”受试者的组 (和“不低”组) 并预测了受试者在该组中的概率;或者将受试者定义为在“高”组 (和“不高”组) 中并预测了受试者在该组中的概率;或者将受试者定义为在“低”组 (和“高”组) 中,并预测了受试者在该组中的概率。

[0072] 如早前提到的,用于预测模型的实施例的数据集来自美国肠道项目 (AGP) 数据库 (<http://americangut.org>)。

[0073] 实施例3:从营养物质摄入数据 (I) 估计“低”Fprau量

[0074] 用这些参数学习低与不低的Fprau量的模型:仓定义:(平均值-1*标准)与其余;特征截断:无;算法:随机森林 (Random Forest);训练模式:cv-分裂-3,cv-重复-3;后处理训练大小:896;以及留出/测试大小(原始/预处理之前的训练/测试分裂):764(测试百分比:20.0%)。在交叉验证中对于训练获得的结果是:准确度- 0.58 ± 0.02 ,灵敏度- 0.61 ± 0.05 ,和特异性- 0.58 ± 0.03 。训练ROC曲线示于图1A中。对于留出/测试集获得的结果是:准确度-0.64、灵敏度-0.56和特异性-0.65。留出/测试ROC曲线示于图1B中。

[0075] 实施例4:维持或改善Fprau量的营养

[0076] 重要特征及其与Fprau量的关联示于图2A和图2B中。具体地,对于实施例3中呈现的模型,构成该模型的前三十(30)个特征示于图2A和图2B中,这些特征通过运行SHAP算法分析获得。图2A示出了每个特征对模型输出的平均影响,按照重要性从高到低的顺序排序。主要/最佳特征是顶部水平条。下一个最佳特征是第二个水平条,以此类推。图2B更详细地示出了每个实例/样品的特征对模型输出的影响。从灰色到黑色的颜色等级表示该特征的低值到高值。0.00处的垂直线定义了影响的方向性-对模型输出的影响左侧是负影响,而右侧是正影响。这里,SHAP分析输出是相对于“低”的参考类。

[0077] 具有朝向0.00处垂直线右侧的黑色值的特征指示该特征的较高值对模型输出有积极贡献。反之亦然,具有朝向0.00处垂直线左侧的黑色值的特征指示该特征的较高值对模型输出有负面贡献。类似地,具有朝向0.00处垂直线右侧的灰色值的特征指示该特征的较低值对模型输出有积极贡献。反之亦然,具有朝向0.00处垂直线左侧的灰色值的特征指示该特征的较低值对模型输出有负面贡献。

[0078] 正如从图2A和图2B可以看出,作为一个实例,该模型预测低与不低的Fprau量的重要特征与肌醇(以g计的肌醇)有关。

[0079] 在图3A-图3D、图5A、图6A-图6C、图7A和图7B中,对于每个特征,SHAP依赖图针对每个数据实例/样品示出了具有x轴上的特征值和y轴上的对应Shapley值的点。SHAP通过计算每个特征对预测的贡献来解释每个实例的预测。Shapley值解释被表示为作为线性模型的加性特征归因方法。这里的参考类别是“低”,因此特征的对x值的SHAP值的正系数指示该特征在预测“低”类别时影响了多少模型。

[0080] 肌醇影响Fprau量,如在此可以看到的-它是该模型使用的最重要的特征之一(图2A和图2B)。如图3A中所示,肌醇的特定摄入值与对模型输出的影响具有相关性,低肌醇摄入倾向于Fprau状态处于下侧势,而较高的肌醇摄入量倾向于Fprau状态为“不低”类。因此,Fprau状态将受益于来自饮食的更多肌醇摄入,优选每天多于0.2g肌醇。

[0081] 图3B-图3D分别描绘了木糖醇、赤藓糖醇和山梨糖醇的SHAP依赖性图。

[0082] 实施例5:

[0083] 使用模型生物,确认肌醇和山梨糖醇作为普拉梭菌的能量底物的作用(图4A和图4B),但不是木糖醇。因此,不能假定所有糖醇都对普拉梭菌具有相同的作用。

[0084] 实施例6:

[0085] 如图5A所示,香豆雌酚的特定摄入值与对模型输出的影响有相关性。结果表明香豆雌酚的非线性效应。

[0086] 香豆雌酚单独或与山梨糖醇和肌醇组合的体外测试示于图5B和图5C中。香豆雌酚与山梨糖醇或肌醇的组合增强普拉梭菌菌株DSMZ A2-165的生长超过每种单独的成分。如图5D所示,香豆雌酚对普拉梭菌菌株DSMZ A2-165的促生长作用当与葡萄糖组合时也被观察到。图5E示出了槲皮素与山梨糖醇的组合对普拉梭菌菌株DSMZ A2-165的促生长作用。图5F和图5G分别示出了槲皮素与肌醇对普拉梭菌菌株DSMZ A2-165和ATCC 27768的促生长作用。图5H-图5L示出了槲皮素和葡萄糖组合的促生长作用在普拉梭菌菌株DSMZ A2-165和ATCC 27768中大多数是积极的。

[0087] 实施例7

[0088] 图6A-图6C示出了该模型将维生素B鉴定为有助于普拉梭菌生长的营养物质。图6D示出了添加维生素B12以及维生素B5、维生素B6和维生素B12的混合物各自增强普拉梭菌的生长超过当使用葡萄糖作为底物时的对照。

[0089] 实施例8

[0090] 正如从图2A和图2B可以看出,作为一个实例,预测低与不低的Fprau量的模型的重要特征与维生素A有关(vita_iu-以IU计的总维生素A活性,vita_rae-以mcg计的总维生素A活性视黄醇活性当量,和vita_re-以mcg计的总维生素A活性视黄醇当量)。

[0091] 图7A和图7B指示增加量的维生素A对Fprau量具有期望的影响。这种影响在AGP数据中作为vita_rae(以mcg计的总维生素A活性视黄醇活性当量)和vita_re(以mcg计的总维生素A活性视黄醇当量)捕获。1IU视黄醇相当于大约0.3微克(300纳克)。按照图7A和图7B,vita_rae>2000mcg和vita_re>3000mcg对Fprau量具有期望的影响。

[0092] 应当理解,对本文所述的目前优选的实施方案作出的各种变化和修改对于本领域的技术人员将为显而易见的。可在不脱离本发明主题的实质和范围且不减弱其预期优点的前提下作出这些变化和修改。因此,此类变化和修改旨在由所附权利要求书涵盖。

[0093] 参考文献

[0094] [1]Louis,P.,Flint,H.J.(2009) Diversity,metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine.FEMS Microbiol Lett.294(1):1-8.

[0095] [2]Nicholson,J.K.,Holmes,E,Kinross,J.,Burcelin,R.,Gibson,G.et al.(2012)The Microbial Metabolites,Short-Chain Fatty Acids,Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis Science 336,Issue 6086,pp.1262-1267.

[0096] [3]Smith,P.M.,Howitt,M.R.,Panikov,N.,Michaud,M.,Gallini,C.M.et al.(2013)Science 341,Issue 6145,pp.569-573.

[0097] [4]Sokol,H,Pigneur,B.,Watterlot,L.,Lakhdari,O.,Bermúdez-Humar án,L.G.,et al.(2008) Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease

patients PNAS,105(43)16731-16736.

[0098] [5]Wang,T.,Cai,G.,Qiu,Y.,Fei,N.,Zhang,M.,et al. (2012) Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers.ISME J.6(2):320-9.

[0099] [6]Chassard,C.,Dapoigny,M.,Scott,K.P.,Crouzet,L.,Del'homme,C.,et al (2012).Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome.Aliment Pharmacol Ther.35(7):828-38.

[0100] [7]Qin,J.,Li,Y.,Cai,Z.,Li,S.,Zhu,J.,et al. (2012) A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes.Nature.490(7418):55-60.

[0101] [8]Le Chatelier,E.,Nielsen,T.,Qin,J.,Prifti,E.,Hildebrand,F.,et al. (2013) MetaHIT consortium,Bork P,Wang J,Ehrlich SD,Pedersen O.Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers.Nature.500(7464):541-6.doi:10.1038/nature12506.

[0102] [9]Vrieze,A.,Van Nood,E.,Holleman,F.,**Salojärvi**,J.,Kootte,R.S.et al. (2012) Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome.Gastroenterology 143(4): 913-6.

[0103] [10]Miquel,S.et al.Current opinion in microbiology,2013.

[0104] [11]Ferreira-Halder,C.V.et al.Clinical gastroenterology,2017.

[0105] [12]Quévrain,E.et al.Gut,2016.

[0106] [13]Sokol,H.et al.PNAS,2008.

[0107] [14]Machiels,K.et al.Gut,2014.

[0108] [15]Takahashi,K.et al.Digestion,2016.

[0109] [16]Demirci,M.et al.Allergologia et immunopathologia,2019.

[0110] [17]Zhao H.,Xu H.,Chen S.,He J.,Zhou Y.,Nie Y.,2020.JGastroenterol Hepatol.

[0111] [18]Machiels K.et al.,Gut.2014.

[0112] [19]Jackson M.A.et al.Genome Med.2016.

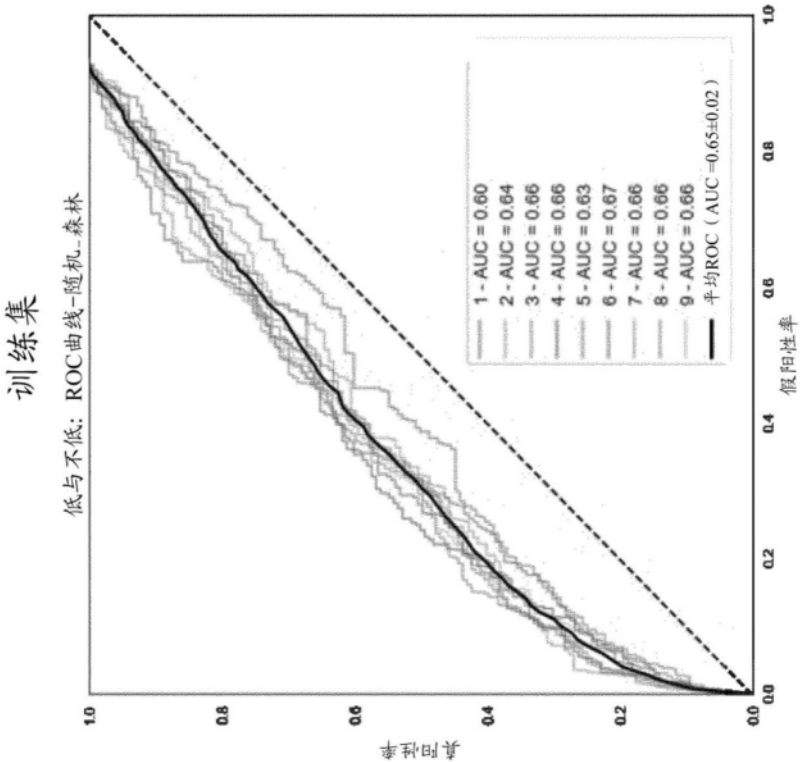


图1A

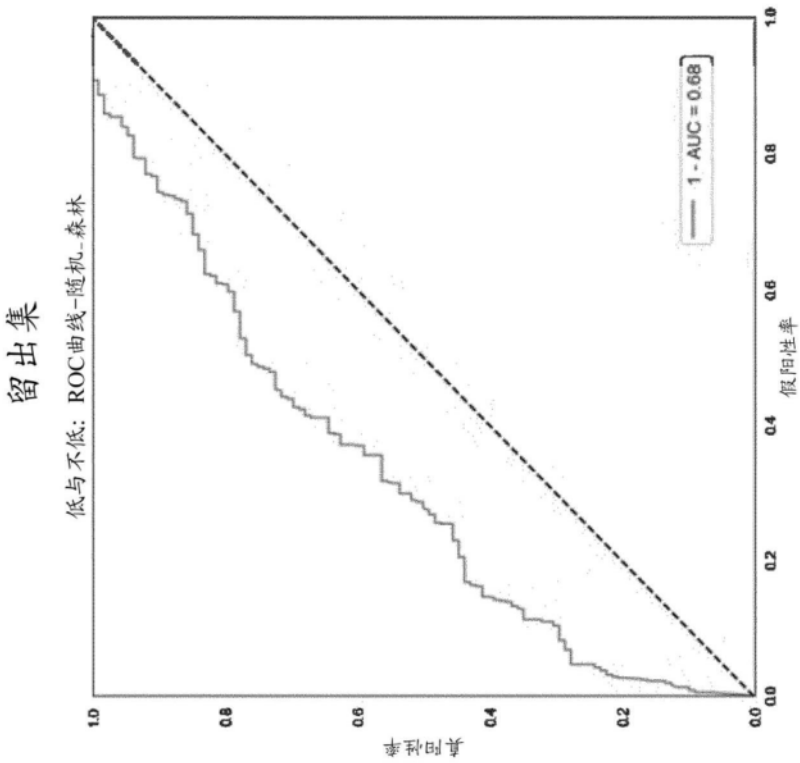


图1B

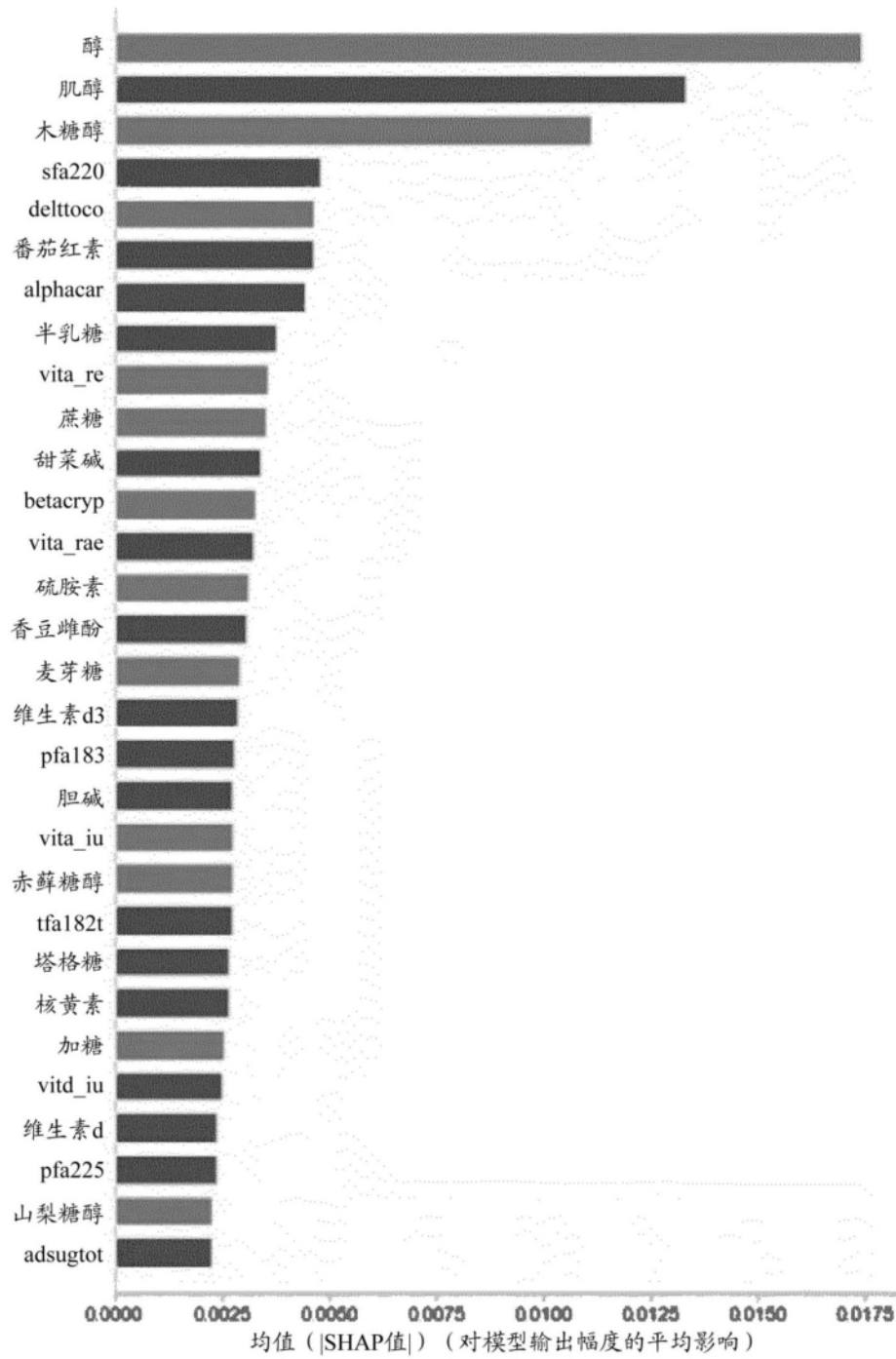


图2A

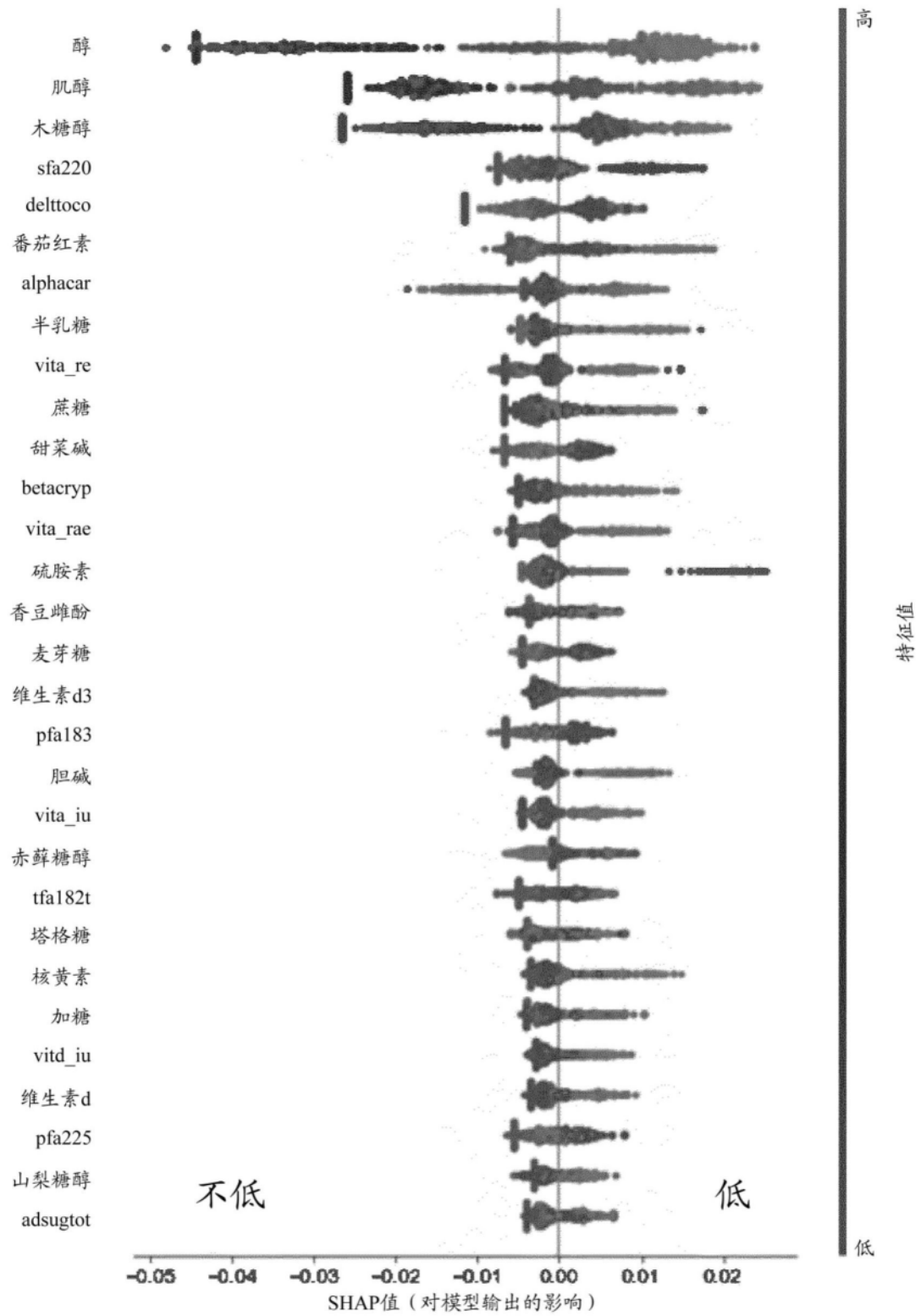


图2B

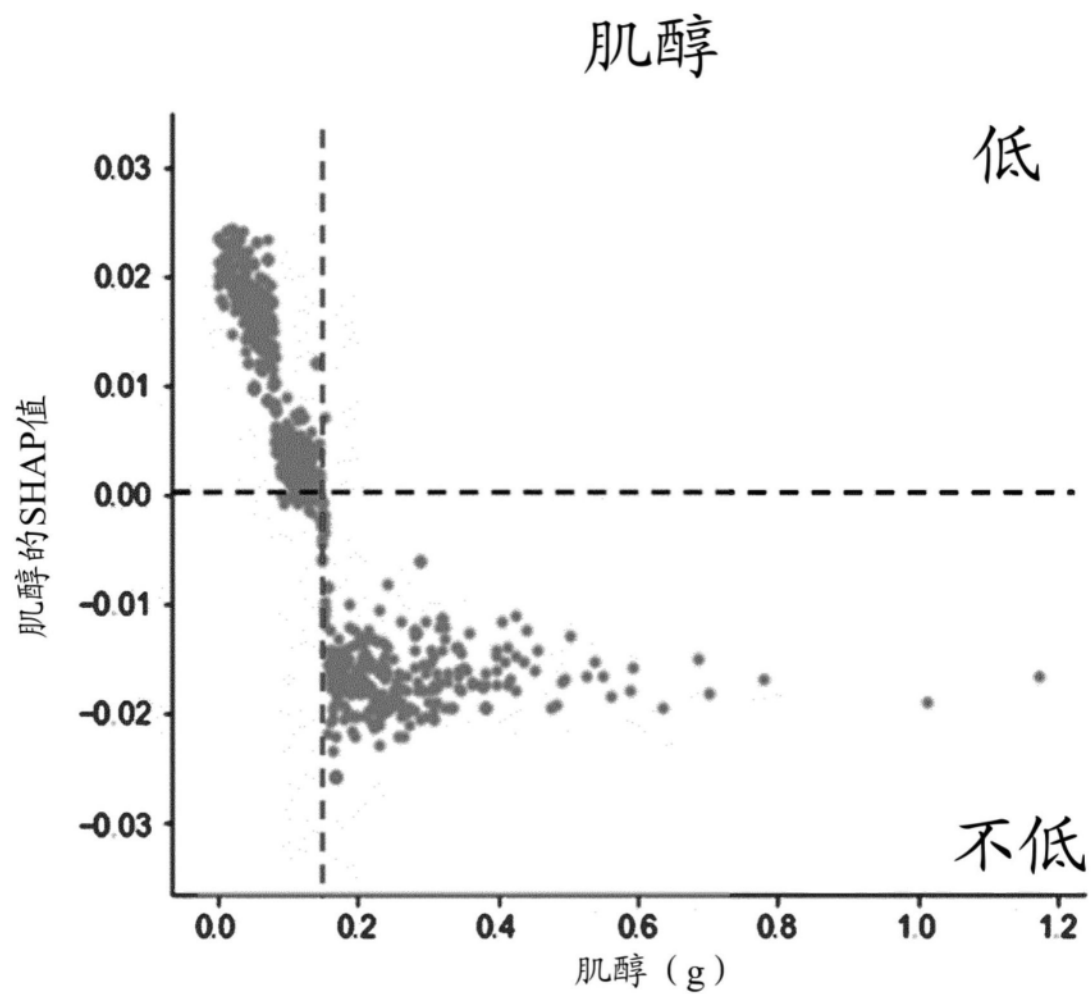


图3A

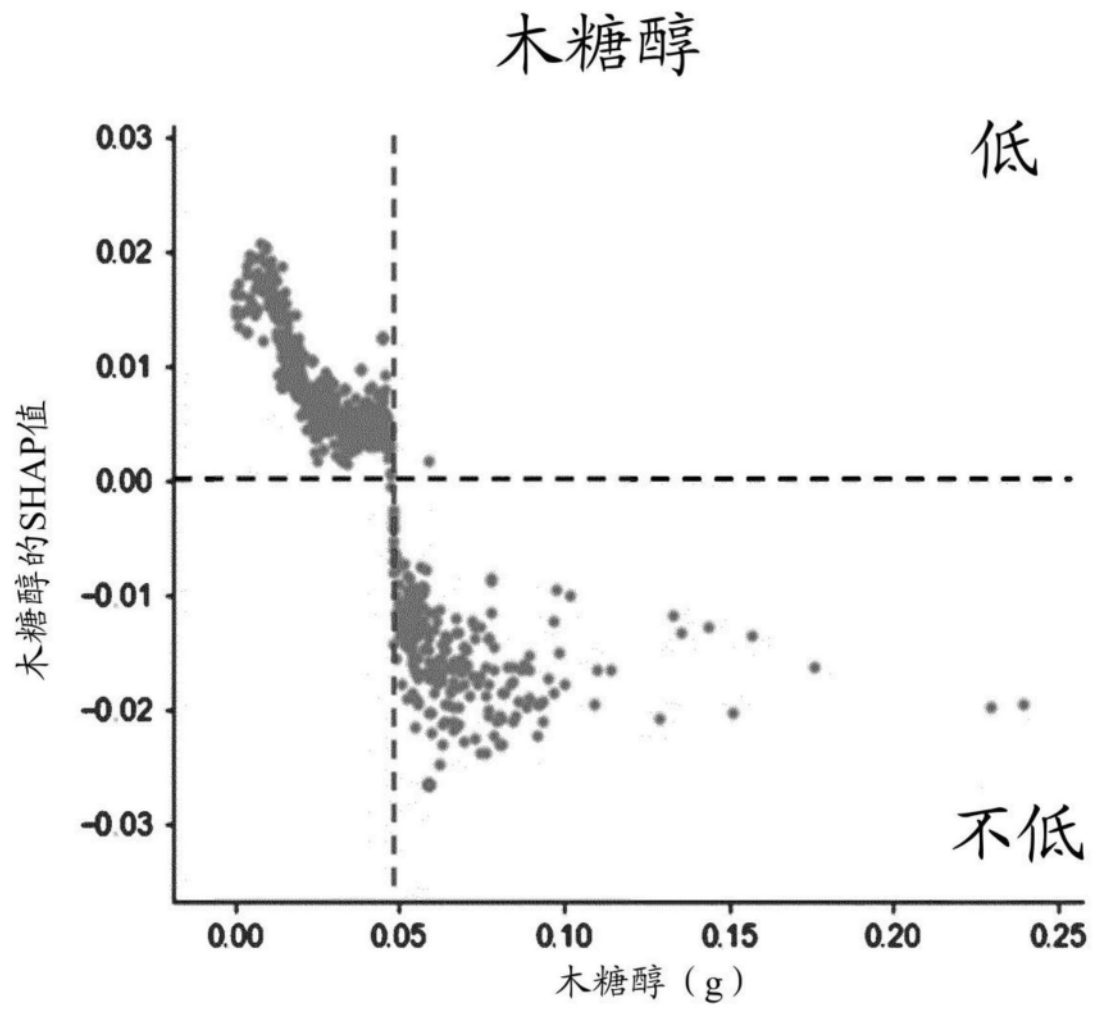


图3B

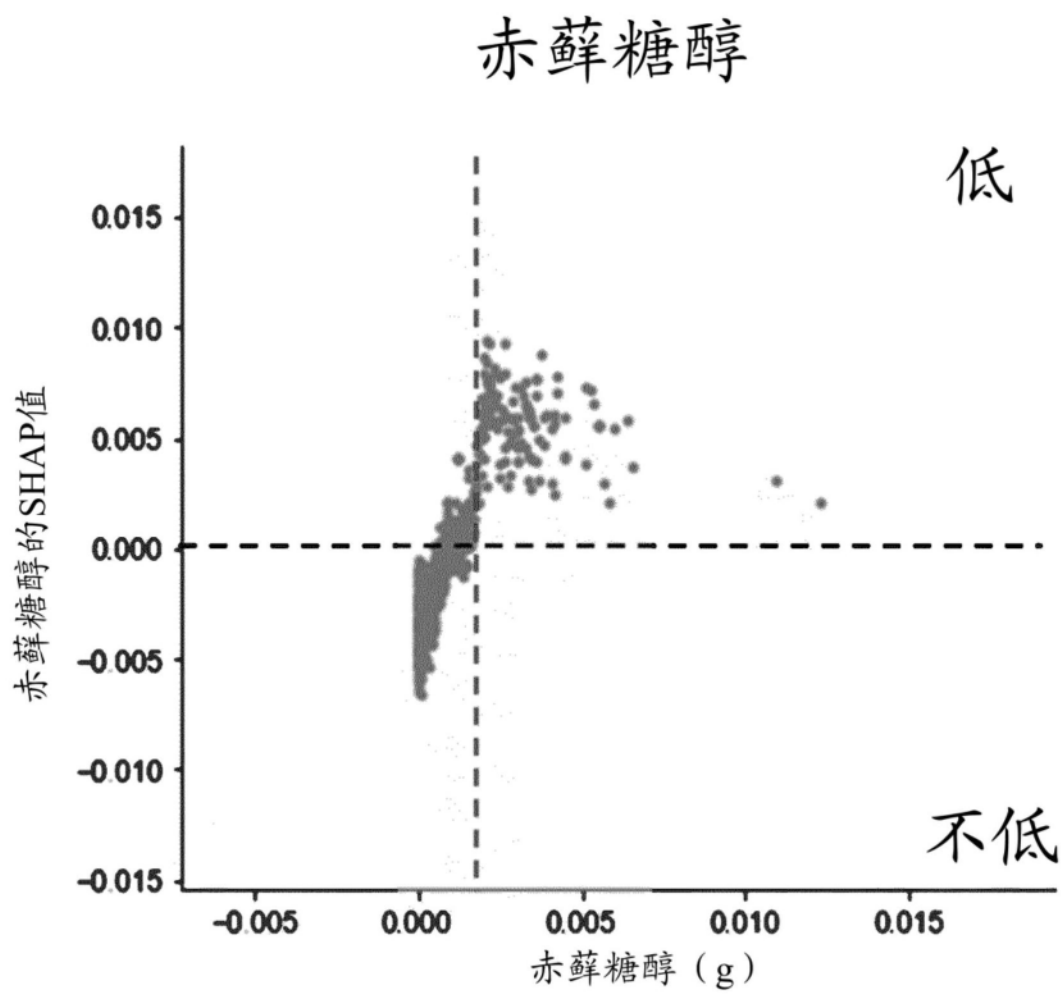


图3C

山梨糖醇

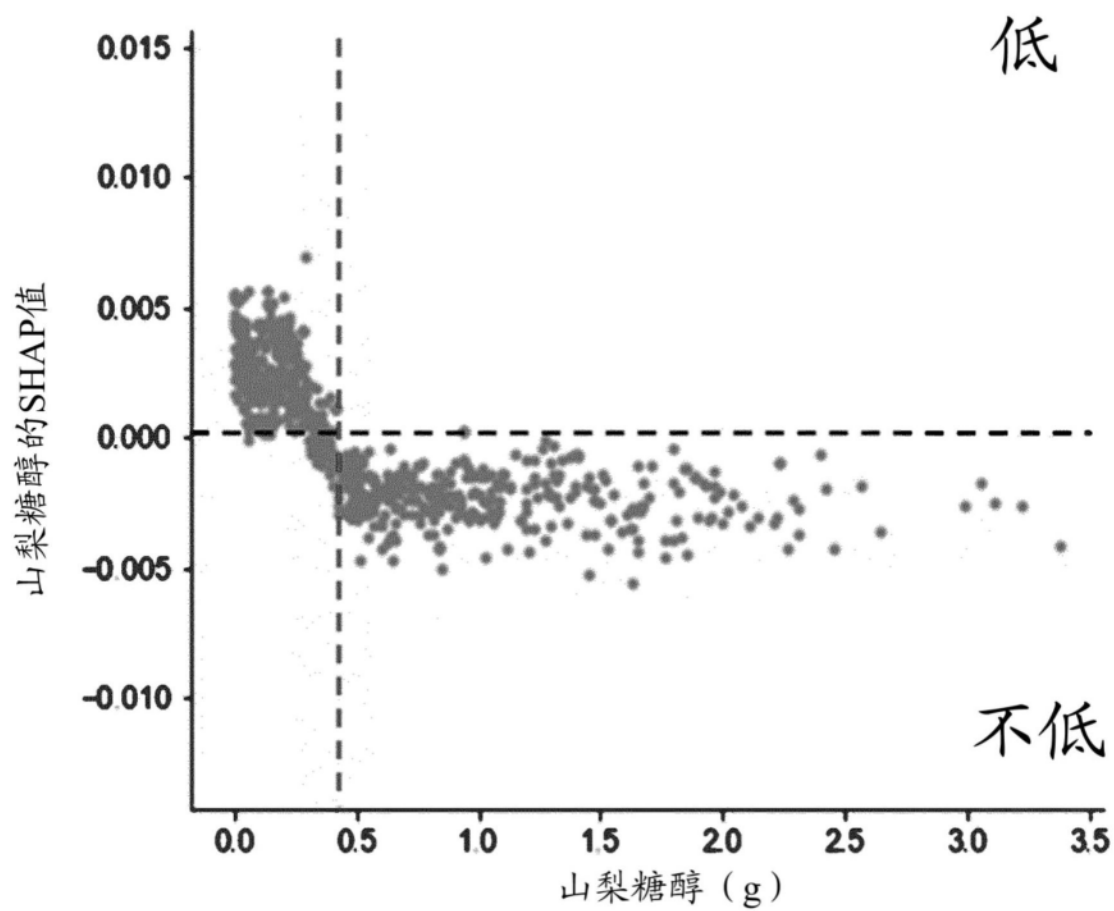


图3D

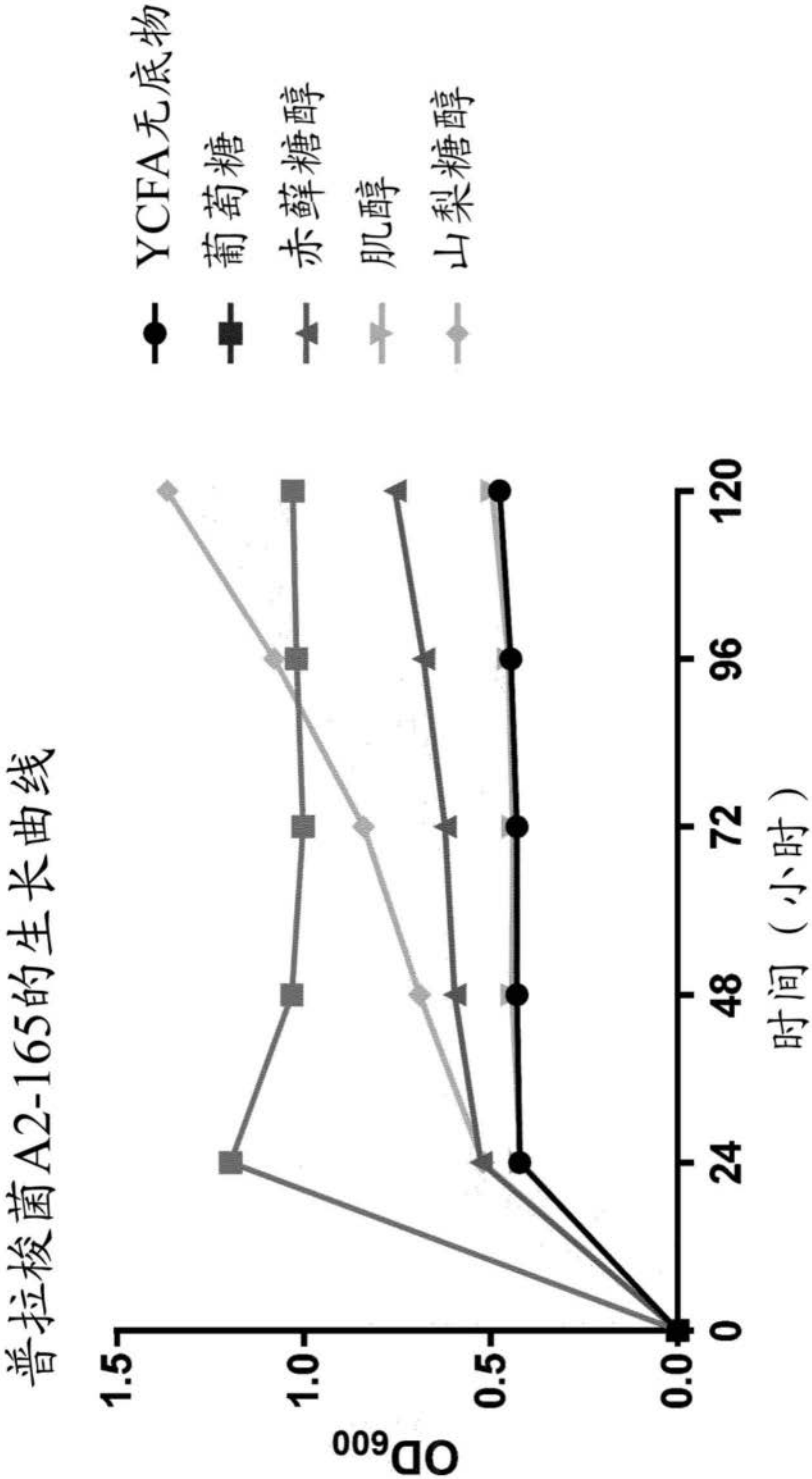


图4A

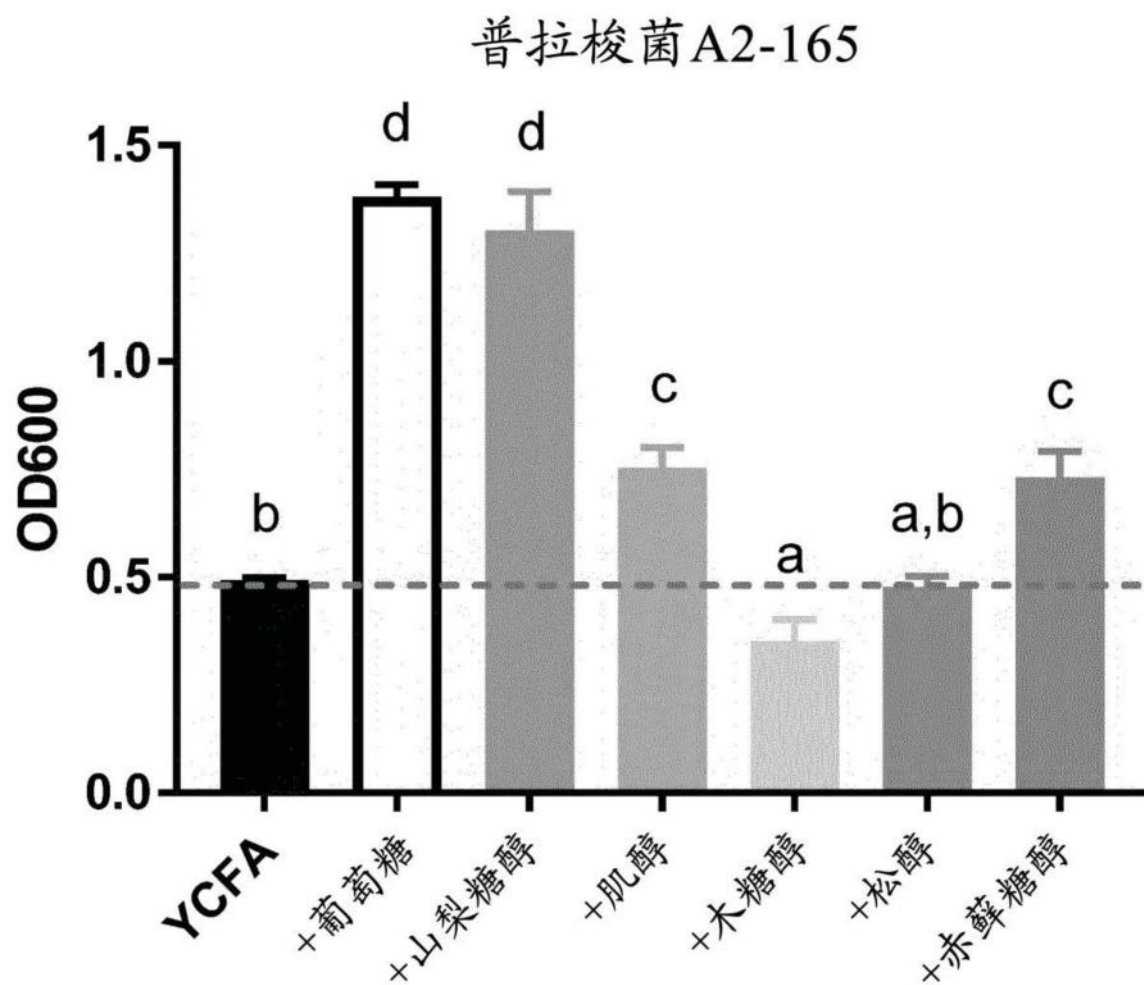


图4B

香豆雌酚

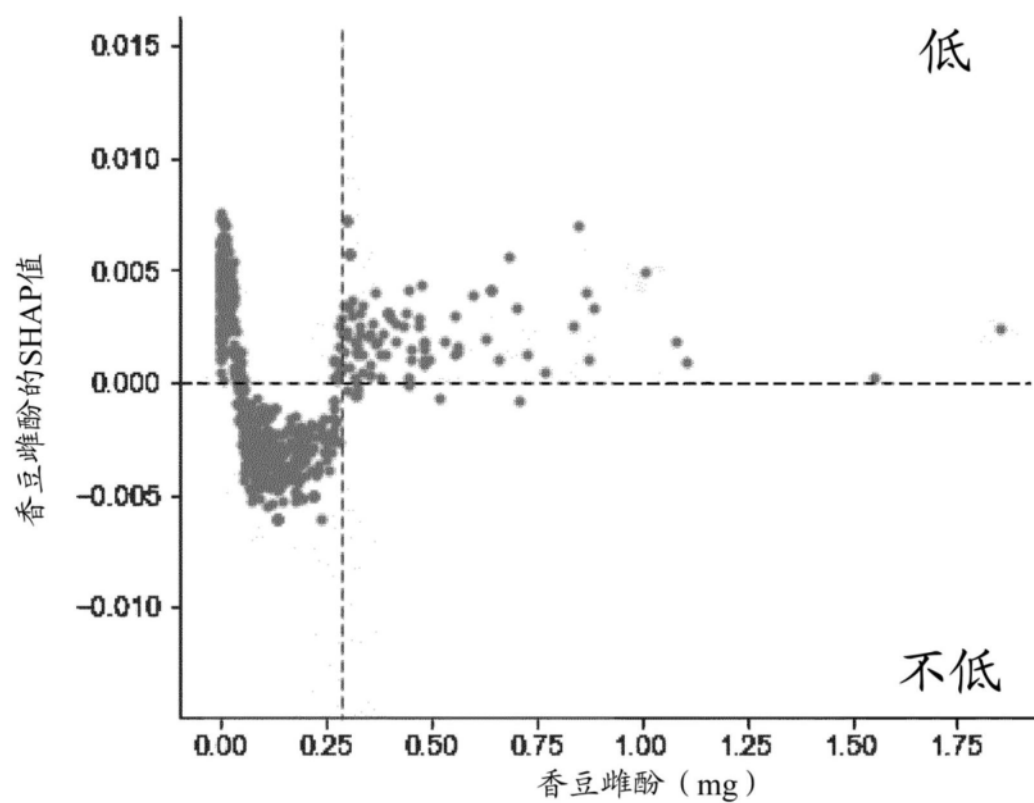


图5A

普拉梭菌DSMZ A2-165

山梨糖醇+香豆雌酚（72小时）

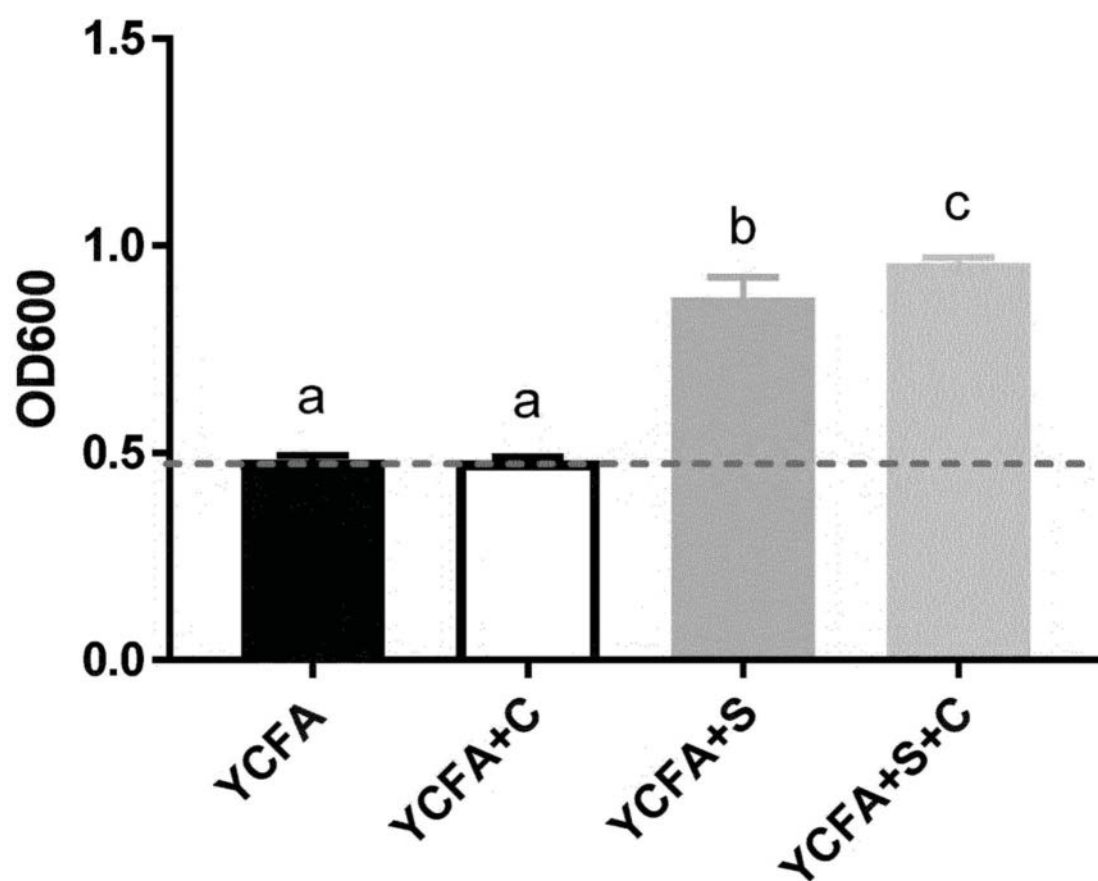


图5B

普拉梭菌DSMZ A2-165

肌醇+香豆雌酚（72小时）

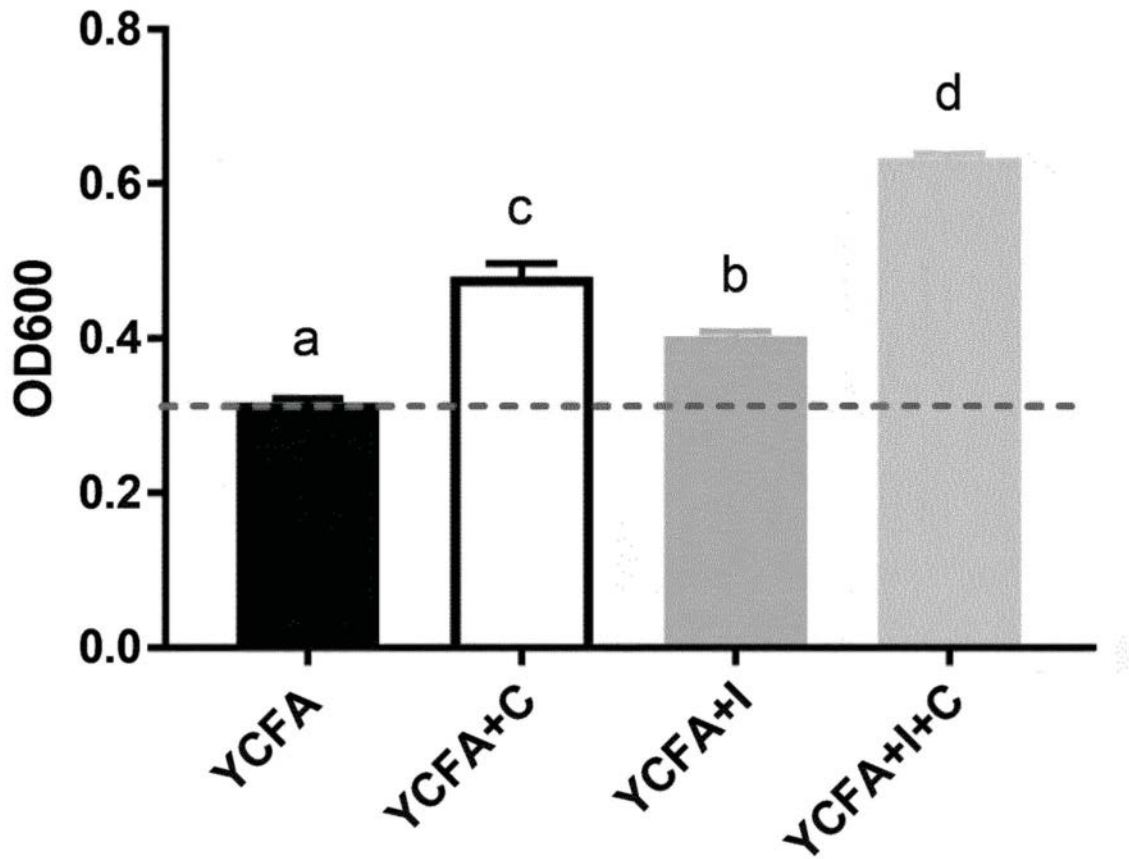


图5C

普拉梭菌DSMZ A2-165

葡萄糖+香豆雌酚（24小时）

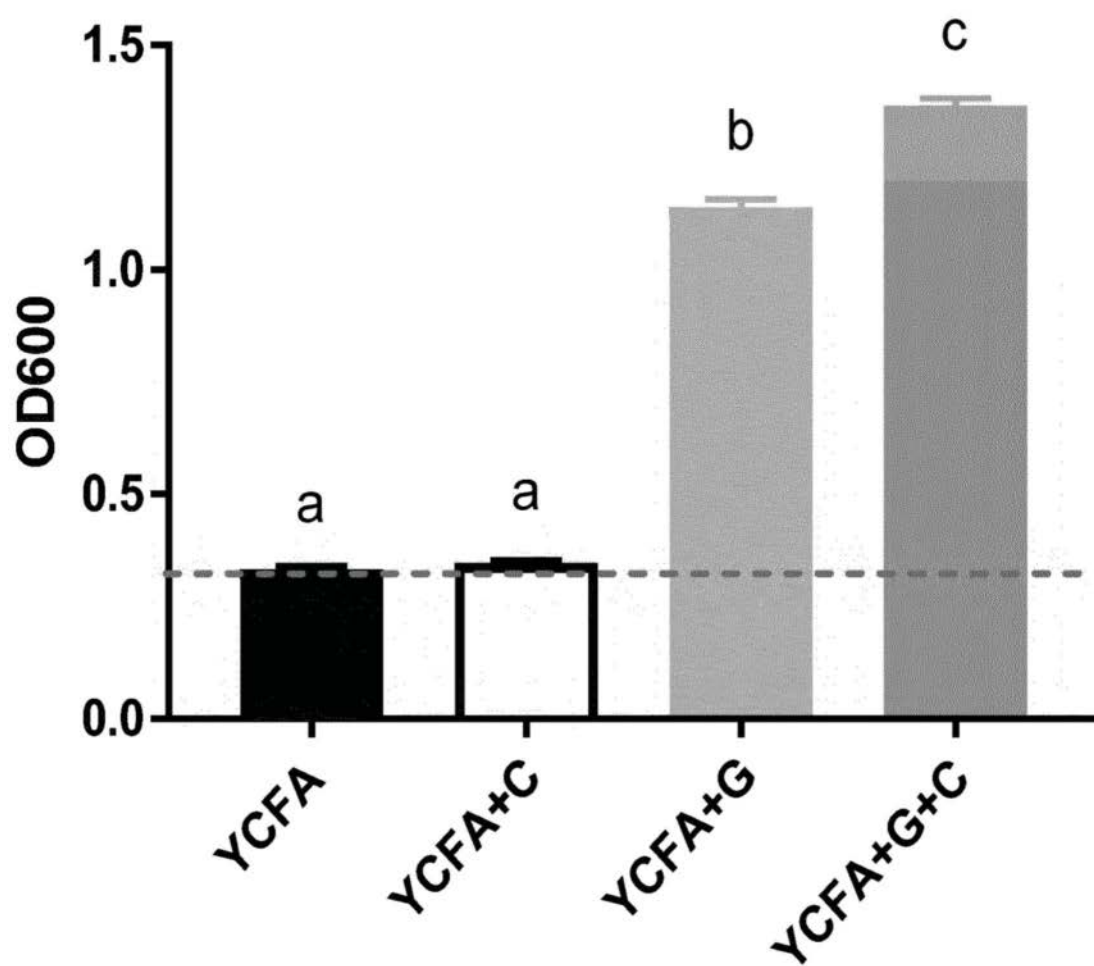


图5D

普拉梭菌DSMZ A2-165

山梨糖醇+槲皮苷（72小时）

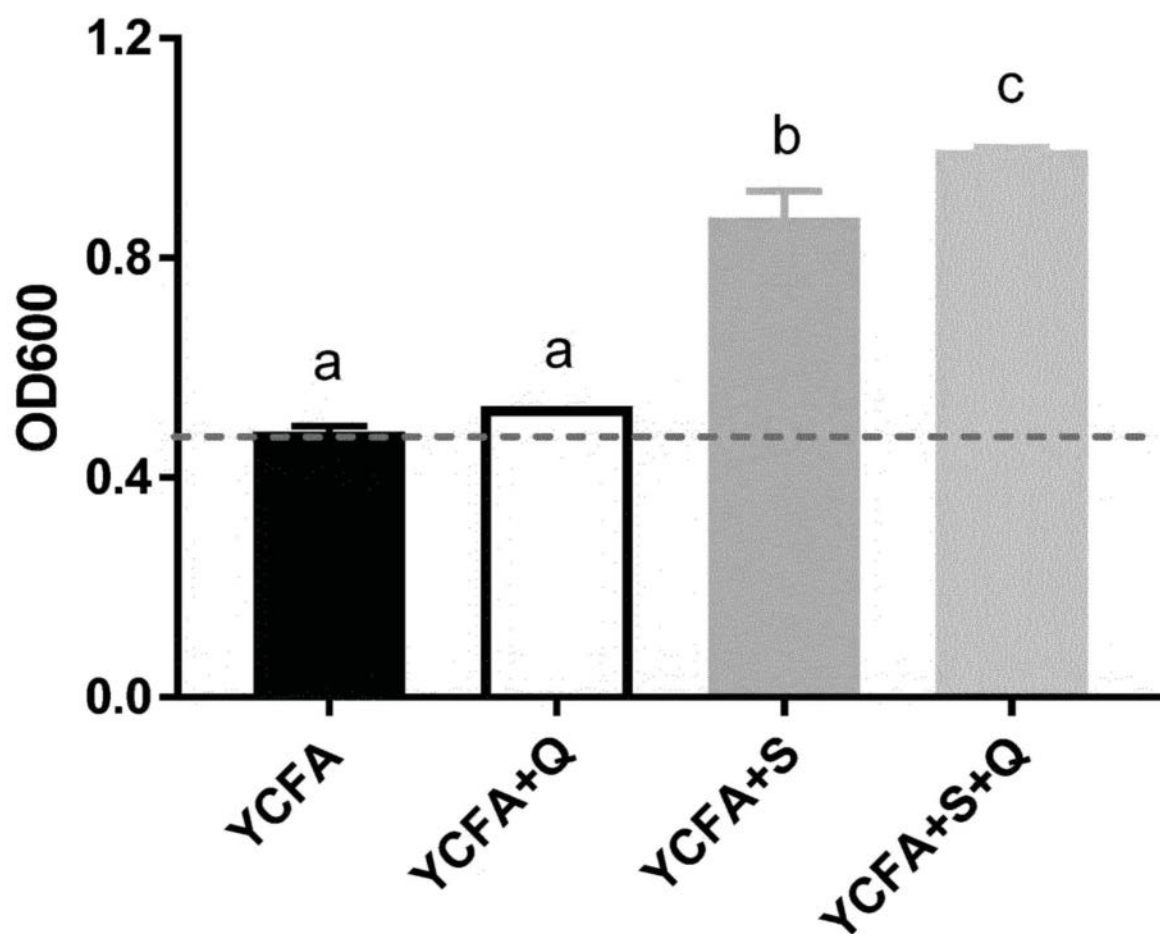


图5E

普拉梭菌DSMZ A2-165

肌醇+槲皮苷（72小时）

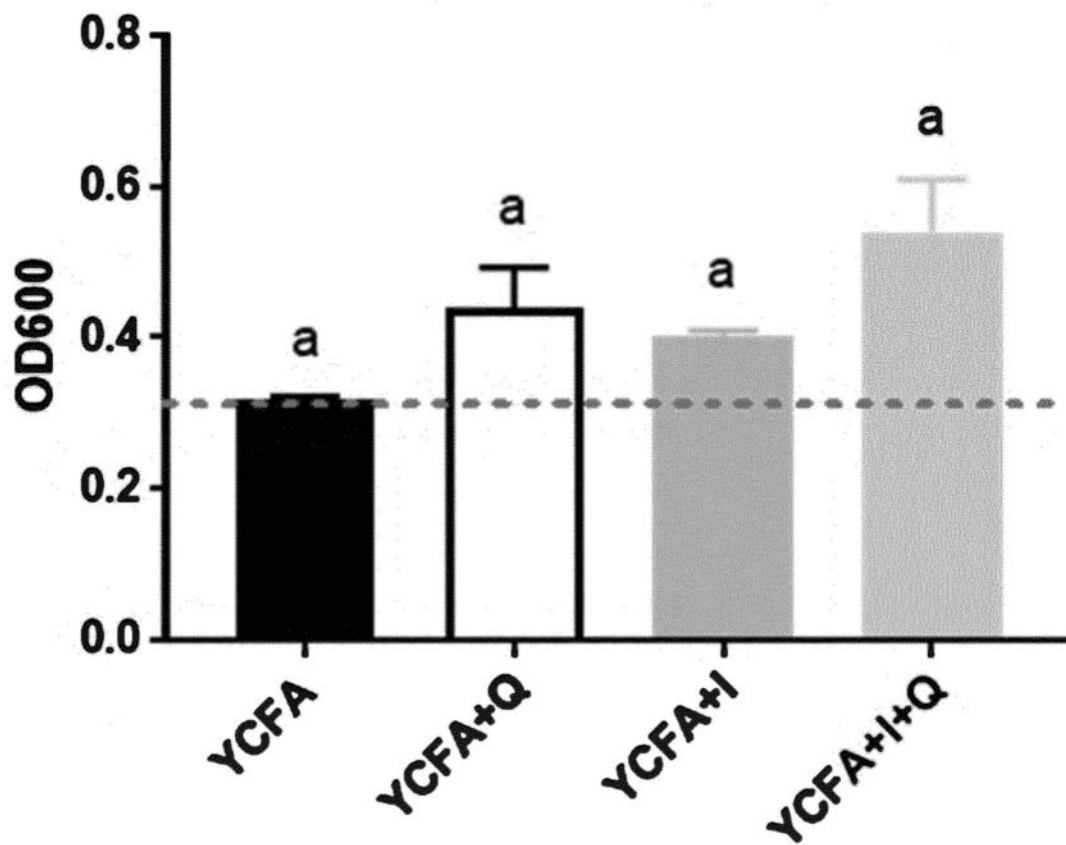


图5F

普拉梭菌 ATCC 27768

肌醇+槲皮苷 (72小时)

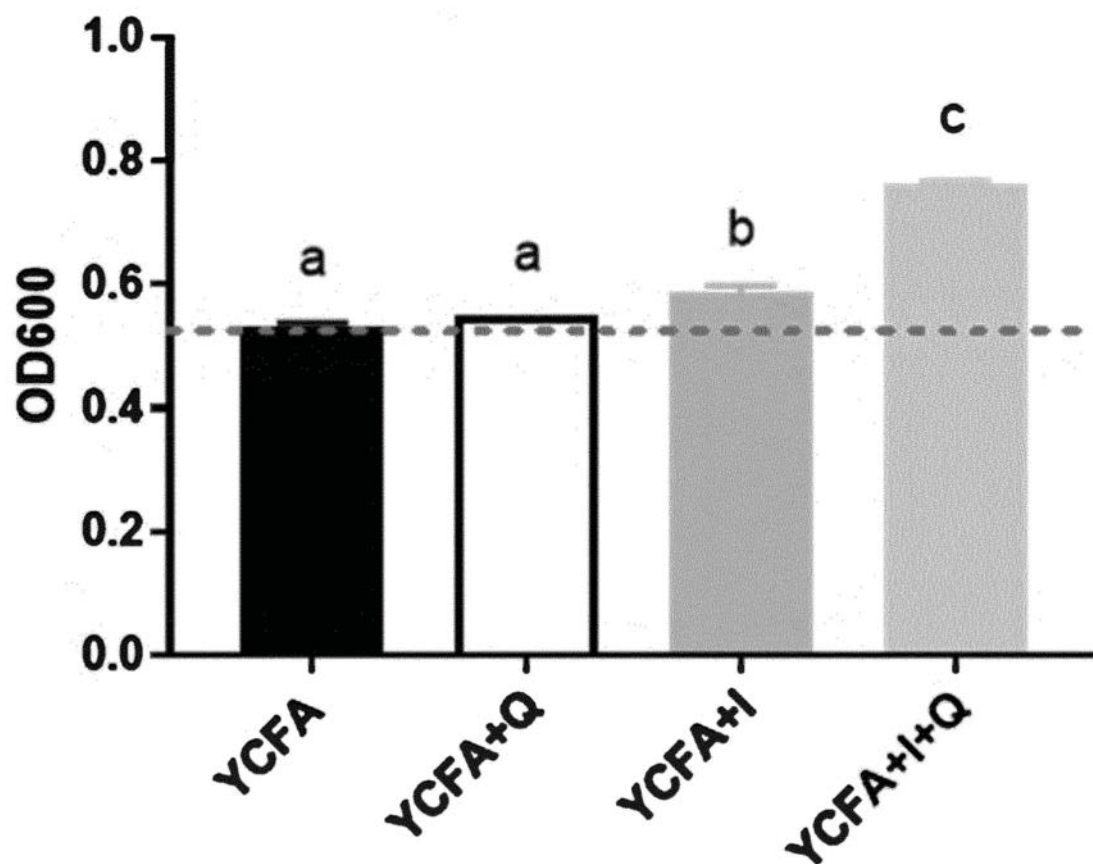


图5G

DSMZ A2-165_1

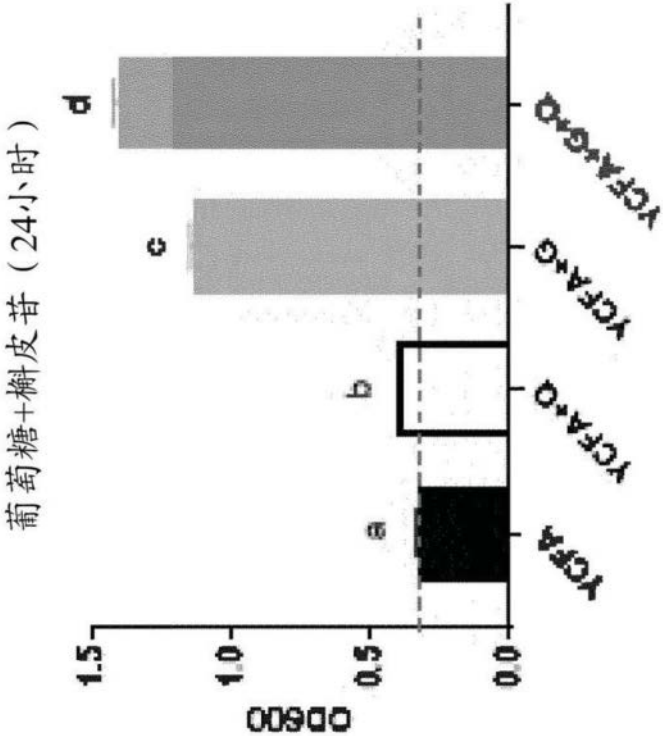


图5H

DSMZ A2-165_2

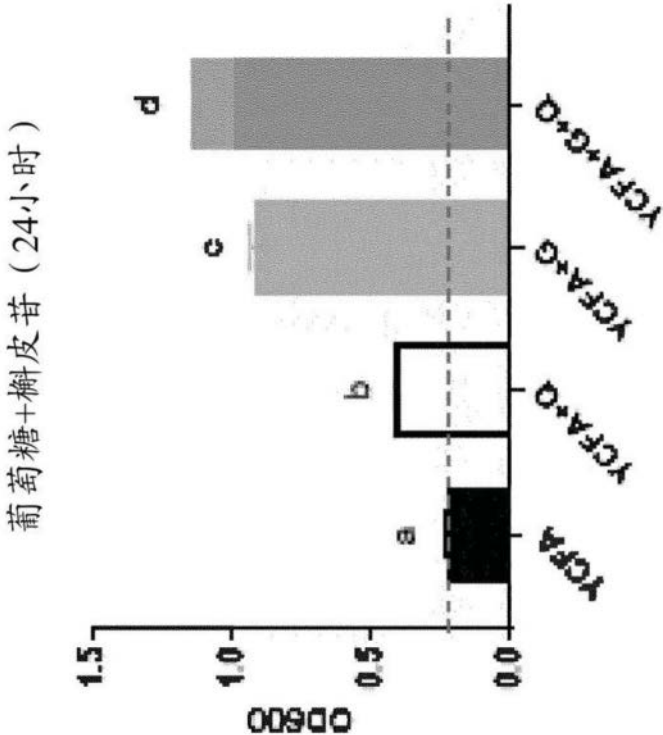


图5I

ATCC 27768_1

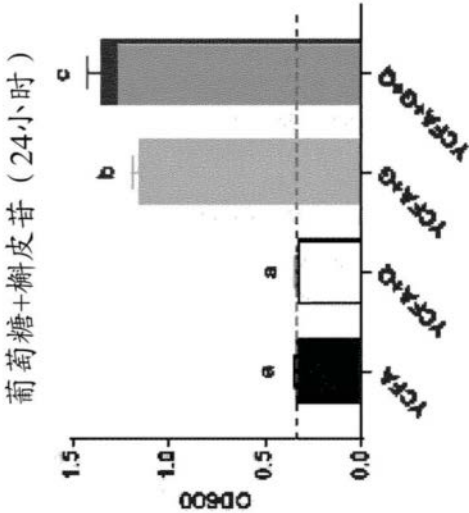


图5J

ATCC 27768_2

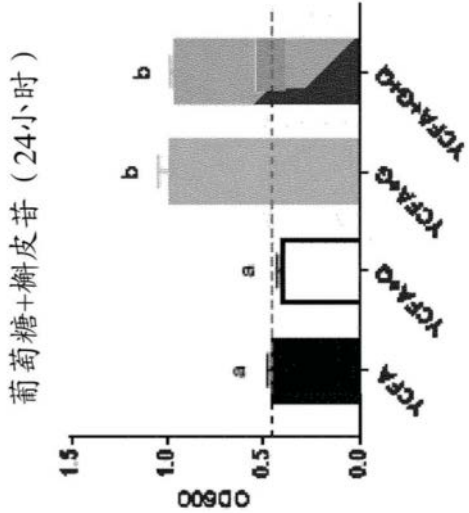


图5K

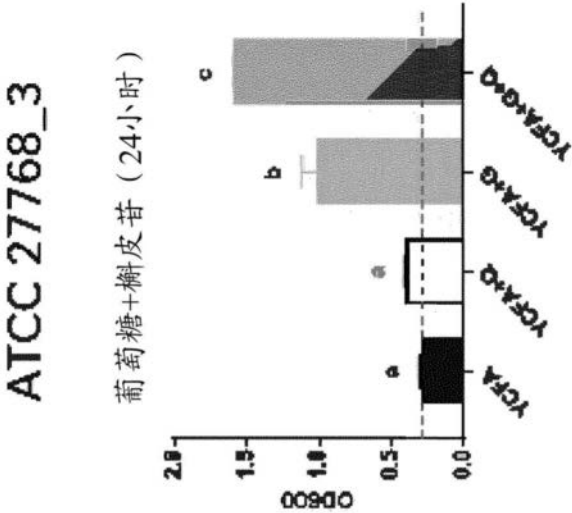


图5L

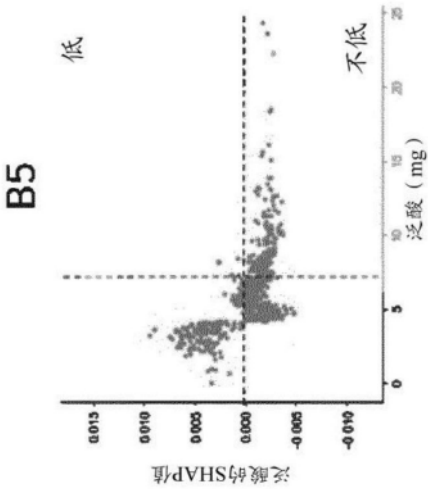


图6A

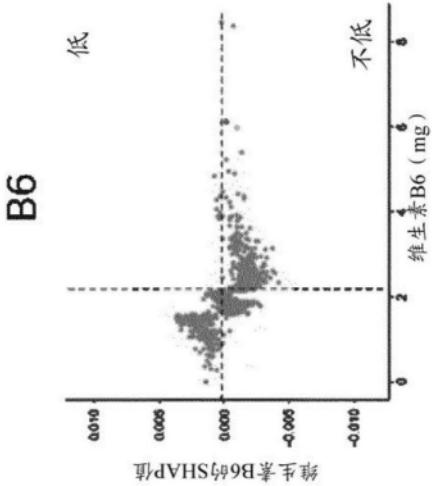


图6B

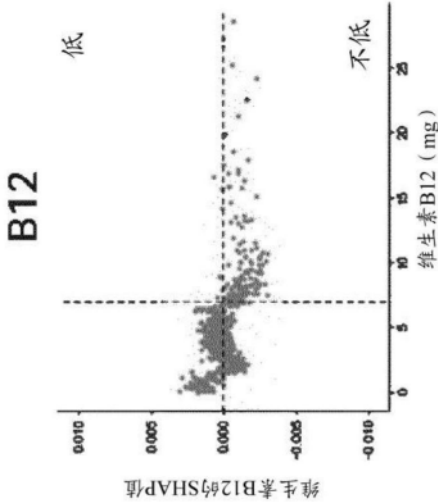


图6C

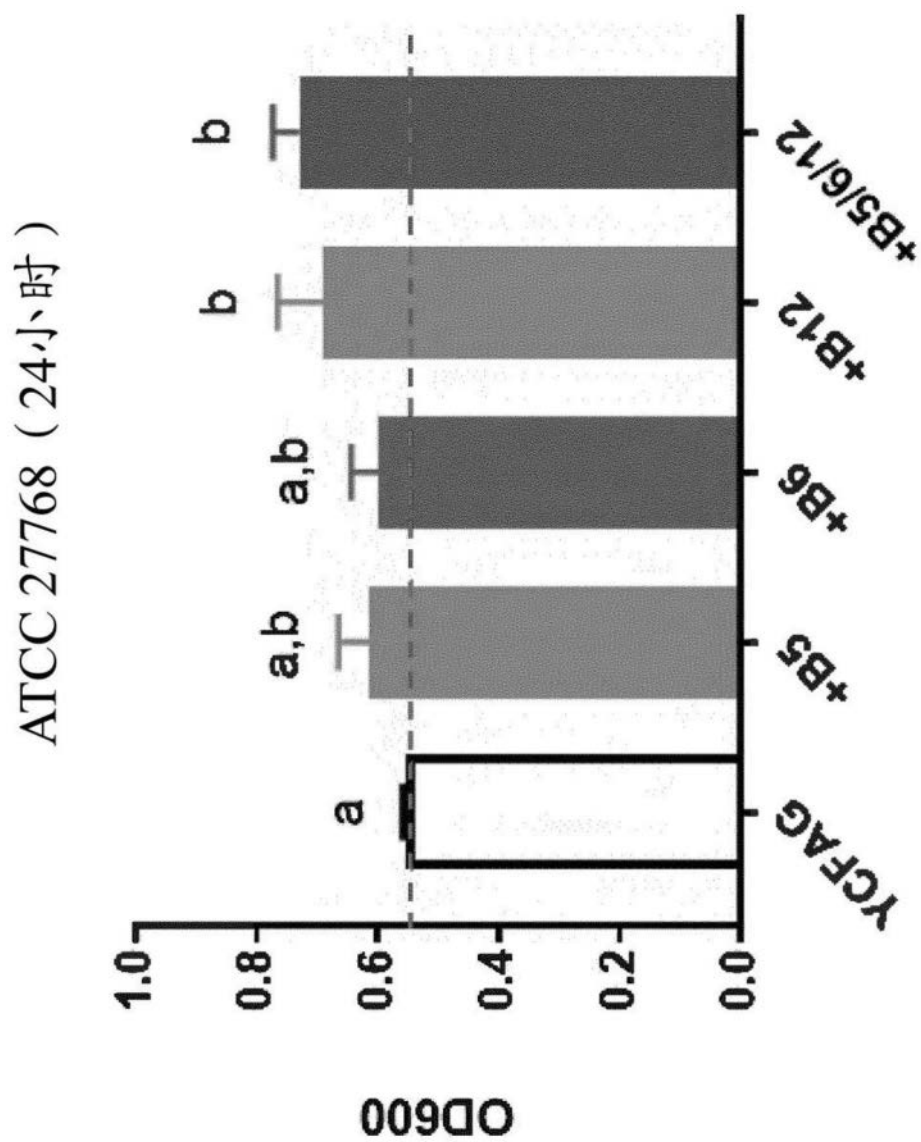


图6D

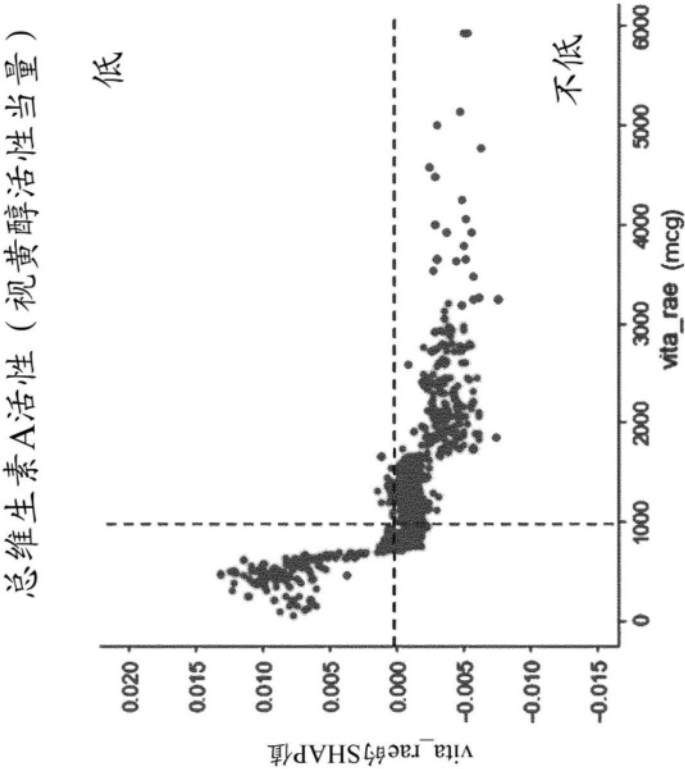


图7A

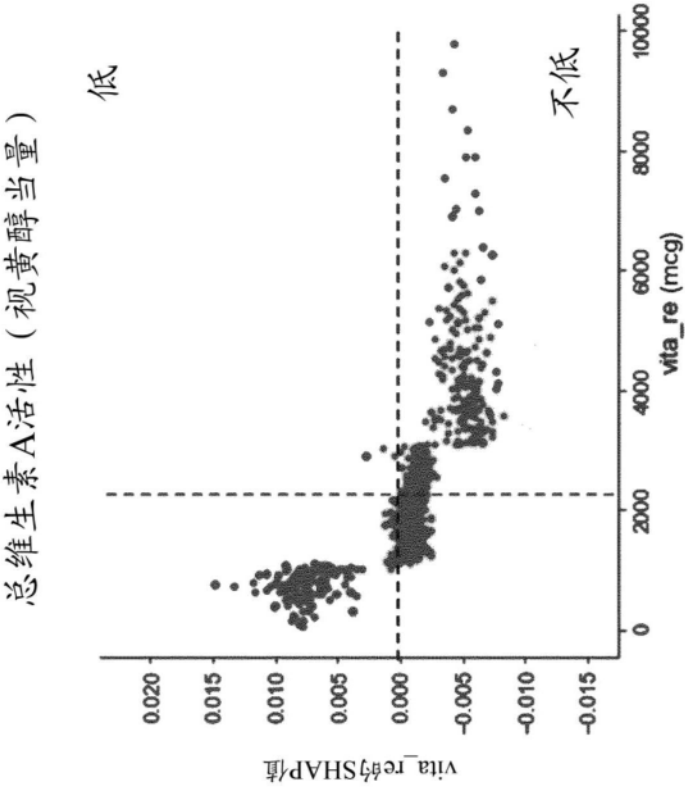


图7B