



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101277739 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 02

(21) 申请号 200680036064. 0

(22) 申请日 2006. 10. 02

(30) 优先权数据

60/722, 788 2005. 09. 30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 03. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/038287 2006. 10. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02007/041418 EN 2007. 04. 12

(73) 专利权人 雀巢技术公司

地址 瑞士沃韦

(72) 发明人 M·K·沃尔德伦 A·J·雷诺兹

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 刘金辉

(51) Int. Cl.

A61K 31/202 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

A23K 1/18 (2006. 01)

A23K 1/16 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2005/032271 A1, 2005. 04. 14, 说明书第 7 页第 6 段 - 第 8 页第 4 段.

US 2004/068010 A1, 2004. 04. 08, 说明书第 1 页 [0005] 段、[0011] 段, 说明书第 1 页.

US 2004/068010 A1, 2004. 04. 08, 说明书第 1 页 [0005] 段、[0011] 段, 说明书第 1 页 [0009 段] 第 6 行.

W0 2005/032271 A1, 2005. 04. 14, 说明书第 7 页第 6 段 - 第 8 页第 4 段.

Sang-Hee CHEON. Effect of dietary linoleate/alpha-linolenate balance on the brain lipid composition, reproductive outcome and behavior of rats during their prenatal and postnatal development. 《Bioscience, Biotechnology and Biochemistry》. 2000, 第 64 卷 (第 11 期), 第 2290-2297 页.

P. E. Wainwright et al.. Water maze performance is unaffected in artificially reared rats fed diets supplemented with arachidonic acid and docosahexaenoic acid. 《Journal of Nutrition》. 1999, 第 129 卷 (第 5 期), 第 1079-1089 页.

P. E. Wainwright et al.. Water maze performance is unaffected in artificially reared rats fed diets supplemented with arachidonic acid and docosahexaenoic acid. 《Journal of Nutrition》. 1999, 第 129 卷 (第 5 期), 第 1079-1089 页.

Sang-Hee CHEON. Effect of dietary linoleate/alpha-linolenate balance on the brain lipid composition, reproductive outcome and behavior of rats during their prenatal and postnatal development. 《Bioscience, Biotechnology and Biochemistry》. 2000, 第 64 卷 (第 11 期), 第 2290-2297 页.

审查员 赵菁

权利要求书 1 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

用于增强认知功能的方法和组合物

(57) 摘要

公开了用于在动物中增强认知功能的组合物和方法。所述组合物和方法利用了长链多不饱和脂肪酸。

1. 组合物的用途,所述组合物包含多种有效增强动物认知功能的量的长链多不饱和脂肪酸,所述长链多不饱和脂肪酸的缩写为 LCPUFA,其中 LCPUFA 以组合物重量的至少 0.4% 至 5.0% 的量存在,LCPUFA 是花生四烯酸和二十二碳六烯酸,用于制备在怀孕期间和 / 或在跨越分娩至分娩后 12 周的时间期间施用于动物的膳食补充物,以在动物中增强精神稳定性、问题解决能力和记忆力。

2. 权利要求 1 的组合物的用途,其中动物是陪伴动物。

3. 权利要求 2 的组合物的用途,其中陪伴动物是狗或猫。

4. 权利要求 1 的组合物的用途,其中施与动物的 LCPUFA 包含 0.1% 至 15% 的动物总的每日热需要量。

用于增强认知功能的方法和组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及哺乳动物营养物及其对认知功能的效果。特别地,本发明利用长链多不饱和脂肪酸来增强问题解决、记忆维持和精神稳定性,所述多不饱和脂肪酸是在怀孕期间通过母亲饮食、或分娩后从母乳中或随着动物的成熟直接通过饮食来摄取的。

[0002] 发明背景

[0003] 引用了多种出版物,包括专利、公开的申请、技术文章和学术文章贯穿于说明书中。这些所引用的出版物中的每篇均在此处以其全文引用作为参考。说明书中未完全引用的出版物的完整引用在说明书的结尾处有所描述。

[0004] (n-3) 和 (n-6) 类的长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA) 在产期发育中都是重要的。不断增加的证据表明 (n-3) 脂肪酸对于中枢神经系统 (CNS) 的发育是尤其重要的。在灵长类中,神经系统的发育开始于怀孕的妊娠末三个月、大约在出生时达到最高,并在分娩后持续大约 18-24 个月 (Menard, CR 等人 1998, Martinez, M 1992)。尽管差异是可能的,但认为该发育模式适用于大多数哺乳动物种类 (Bauer JE 等人 2004)。

[0005] 在此发育的过程中,脂肪酸例如花生四烯酸 (AA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 快速掺入神经组织中 (Sinclair, AJ 1975, Greiner, RC 等人 1997)。尽管神经组织中的 DHA 富集在分娩后持续进行,但 DHA 的积累主要发生在怀孕晚期和出生后的发育期 (Carnielli, VP 等人 1998)。DHA 主要发现于视网膜和神经组织的丝氨酸和乙醇胺磷脂中。

[0006] 已经对补充性 DHA 向神经组织的掺入进行了研究。体外研究显示,与 DHA 一起孵育的大鼠视网膜神经细胞具有比与其它脂肪酸一起孵育的细胞高 4 至 6 倍的 DHA (Rotstein, NP 等人 1999)。在该研究中其它脂肪酸的加入对改变细胞膜脂肪酸组合物未起任何作用。该报道表明视网膜神经元具有用于处理不同长度的和去饱和的脂肪酸的作用以及选择性摄取 DHA 的特定机制。确实,神经和视网膜组织似乎至少通过一种机制来选择性摄取 DHA。在猪中的研究显示,补充了 DHA 的饮食增加了出生后生长期期间的 DHA 的脑积累 (Morris SA 等人 1999)。另外,体内研究已显示补充性 DHA 在小猪、小猫和非人的灵长类的神经组织中积累 (Pawlosky, RJ 等人 1997, Green, P 等人, 1996)。相反地,在实验物种中 DHA 的缺乏已显示出是有害的。例如,缺陷性饮食喂养的大鼠具有降低的记忆力和认知能力 (Moriguchi T 等人 2000)。在早产的人类婴儿中和用缺乏 DHA 的饮食喂养的猕猴中已观察到类似的结果 (Carlson SE 等人 1993; 和 Neuringer M 等人 1984)。

[0007] 发现于脑和视网膜中的高含量 DHA 表明了其在那些组织中的功能性角色 (Litman, BJ 等人 2001)。在非人的灵长类和人类婴儿中,补充性 DHA 已显示出增加了视敏度和认知能力 (Willats P 2002; Uauy R 等人 2003; Gil A 等人 2003)。神经组织的发育期过程中 (n-3) 多不饱和脂肪酸的缺乏可导致不可逆的功能异常。

[0008] 含有 DHA 和 AA 的膳食补充物也已显示出增强了大鼠和猕猴的学习 (Lothaller MA 等人 (1991), Greiner RS 等人 (1999), 和 Wainwright PE 等人 (1999))。另外,与匹配的用缺乏 DHA 和 AA 的同样配方喂养的儿童相比,用补充了这些 LCPUFA 的配方喂养的儿童也显示出增强的视敏度和在智力发育指数测试 (MDI) 上的较高分值 (Birch EE 等人, (2000))。

[0009] 并非所有有关补充 DHA 和 AA 对中枢神经系统发育效果的研究均显示此类阳性结果 (Gibson RA 等人 1997)。对于喂养的 AA 和 DHA 的量以及动物发育期的进一步研究,可解释那些其中显示出补充的益处和那些未显示益处的研究之间的差异。早期发育过程中似乎有时间窗口,在此处补充 LCPUFA 是最有益的。此时间可在不同种类之间有所不同,取决于何时是 CNS 生长和发育最快的时候 (Connor WE 等人 (1990), 和 (Liu CC 等人 (1987)))。例如,在一周的补充后,猕猴显示出其大脑皮层的 DHA 含量的显著增加。大脑 DHA 浓度持续增加 12 周,在此时它们稳定在补充前值的 7 倍 (Connor WE 等人 (1990))。因此表明补充必须发生在当脑将以最大速度和浓度掺入 DHA 和 AA 时的时间,并必须持续足够长的时间以允许神经组织中质膜的饱和。尽管 LCPUFA 的最大掺入可发生在有限的时间窗口,但在整个生命过程中需要 LCPUFA 的足够摄取,这已通过猕猴脑中的 DHA 半衰期似乎仅为 21 天的事实所证实 (Connor WE 等人 (1990))。

[0010] 与补充的时间和持续时间一样重要的是动物饮食中所提供的每种类型 LCPUFA 的量。一项研究表明仅获得补充 DHA 的儿童相对于未补充的儿童经历了在其红细胞膜中 DHA 浓度的显著增加,尽管并未观察到其 MDI 分值的显著改变 (Gibson RA 等人 (1997))。儿童 (Carlson SE (1996))、大鼠 (Greiner RS 等人, (1999)) 和猕猴 (Connor WE 等人 (1990)) 中的研究已经显示,在缺乏补充 AA 时的 DHA 补充导致了 DHA 的 CNS 和 RBC 浓度的增加,伴随有这些膜中 AA 浓度的降低。大多数认识到补充 DHA 益处的研究已经同时补充 AA。

[0011] 尽管有关于 DHA 和 AA 益处、和在人类和某些实验室动物中 DHA 和 AA 的饮食补充的益处的知识,家养和陪伴动物例如狗和猫的神经发育中 DHA 和 AA 的益处仍是大量未知的。因此,本领域中需要提供用于将 DHA 和 AA、通常 LCPUFA 的益处传递给这些类型的动物来增强其认知功能并提供相关神经益处的组合物和方法。具有 LCPUFA 的增强生殖 / 泌乳和生长的饮食可为动物提供优秀的认知功能,其转化为更加令人满意的宠物主人关系。本发明满足此需要。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明的一方面描述了用于增强动物认知功能的包含有效量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA) 的组合物。在多个实施方案中,组合物是宠物食物组合物或膳食补充物。在多个实施方案中,动物是陪伴动物,优选地为狗或猫。LCPUFA 可至少包括花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸、或二十二碳六烯酸之一,并可以组合物重量的至少大约 0.1% 至大约 10% 的量存在,更优选地在组合物重量的大约 0.4 至大约 5.0% 之间,甚至更优选地,在组合物重量的大约 2% 和大约 2.5% 之间。

[0014] 本发明的另一方面描述了用于增强动物认知功能的方法,其包括给动物施用一种或多种足以有效增加动物认知功能的量的 LCPUFA。在此方面,LCPUFA 可包括一种或多种花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸、或二十二碳六烯酸。在某些实施方案中,动物是陪伴动物,优选地为狗或猫。

[0015] 在一个实施方案中,在怀孕期间对动物施用 LCPUFA。在另一个实施方案中,在分娩至分娩后大约 12 周的时间期间对动物施用 LCPUFA。在另一实施方案中,在怀孕期间和分娩至分娩后大约 12 周的时间期间对动物施用 LCPUFA。

[0016] 在多个实施方案中,在宠物食物组合物或膳食补充物中施用 LCPUFA。在另一实施方案中,在来自泌乳动物的乳中来施用 LCPUFA,所述动物已被施用了一种或多种 LCPUFA。

在其它实施方案中,在宠物食物组合物或膳食补充物中、以及在来自泌乳动物的乳中施用 LCPUFA,所述动物已被施用了一种或多种 LCPUFA。

[0017] 可以多种方案将 LCPUFA 施与动物。在一个实施方案中,基于天施用 LCPUFA。在另一实施方案中,作为膳食方案的一部分来向动物施用 LCPUFA。在特定的实施方案中,膳食方案的持续期为从分娩至大约 12 周龄。

[0018] 从下面的详述和实施例中将了解到本发明的其它特点和优势。例证性实施方案的详细描述

[0019] 哺乳动物种类的适当的神经发育依赖于胎儿发育和围产期过程中 LCPUFA 特别是 DHA 的存在。在这点上,DHA 和 AA 是特别重要的,因为已证实它们增强某些人和非人灵长类以及实验室动物中的认知能力。与本发明相一致,已证实对动物而言能够在出生前通过母体饮食和出生后通过动物的饮食来获得的长链多不饱和脂肪酸在动物中促进增强的认知能力方面是有效的。当将 LCPUFA 在怀孕期间间接通过其母亲施用于动物、通过其饮食直接施用于动物、或以其组合物施用于动物时,获得了增强的认知功能。

[0020] 因此确保 LCPUFA 例如 DHA 和 AA 在雌性哺乳动物怀孕期间的血液中充分供给、并在经过围产期的初生动物血液中充分供给是重要的。完成此目标的一种方式是通过怀孕女性及其生产的新生儿的饮食来实现。

[0021] 在此方面特别注意的是,可通过泌乳雌性动物的乳来向新生动物提供饮食 LCPUFA。在人类中,补充有鱼粉或鱼油的膳食补充物导致了 (n-3) 脂肪酸特别是 DHA 在母乳中的积累。人母乳的 DHA 含量是与母亲饮食中的 DHA 含量成比例的。此发现看起来适用于其它哺乳动物,包括非人的灵长类、大鼠和狗。在饮食的 DHA 含量和泌乳雌狗的乳中 DHA 的含量之间观察到剂量效应 (Bauer JE 等人,2004 摘要)。因此,向新生和年幼动物特别是在围产期期间提供饮食 LCPUFA 的一种方式是通过泌乳雌性动物的乳。

[0022] 定义

[0023] 贯穿于说明书和权利要求书中使用了多种涉及本发明的方法和其它方面的术语。此类术语是以其在本领域中的通常含义给出的,除非另有说明。其它特别规定的术语将以与此处所提供的定义相一致的方式进行解释。

[0024] 下列缩写可用于说明书和实施例中:AA,花生四烯酸;ANOVA,方差分析;BW,体重;DHA,二十二碳六烯酸;DM,干物质;DPA,二十二碳五烯酸;EPA,二十碳五烯酸;LCPUFA,长链多不饱和脂肪酸。

[0025] 术语“有效量”指的是如此处所述的能有效获得特定生物学结果的化合物、材料或组合物的量。此类结果包括但不限于,增强认知功能、增强问题解决能力、增强记忆力、并增强精神稳定性。此类有效活性可通过例如向动物施用本发明的组合物来获得。

[0026] 术语“认知功能”指的是脑的特定、正常、或适当的生理活性,包括但不限于,精神稳定性、记忆力/回忆能力、问题解决能力、推理能力、思考能力、判断能力、学习、感觉、直觉和觉察能力。“增强的认知功能”指的是在脑的特定、正常、或适当的生理活性方面的任何增强,包括但不限于,精神稳定性、记忆力/回忆能力、问题解决能力、推理能力、思考能力、判断能力、学习、感觉、直觉和觉察的能力,如通过本领域中任何合适的方法所测定的。

[0027] 术语“长链多不饱和脂肪酸”或“LCPUFA”指的是任何具有至少 20 个碳原子和至少两个双键的一元羧酸。LCPUFA 的非限制性例子包括 (n-6) 脂肪酸例如花生四烯酸和 (n-3)

脂肪酸例如二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸和二十二碳六烯酸。

[0028] 本发明涉及任何动物,优选地哺乳动物,更优选地陪伴动物。“陪伴动物”是任何家养的动物,包括但不限于猫、狗、兔子、豚鼠、雪貂、仓鼠、小鼠、沙鼠、马、奶牛、山羊、绵羊、驴、猪等等。狗和猫是最优选的,且在此处将狗作为例子。

[0029] 如此处所述,术语“宠物食品”或“宠物食物组合物”是指旨在用于由动物、优选地由陪伴动物来摄取的组合物。“完全的和营养均衡的宠物食品”是一种含有所有已知必需营养物的食品,所述营养物以基于陪伴动物营养领域的公认权威所建议的合适的量和比例存在,并因此能够作为饮食摄取的唯一来源来维持生命并促进生产,无任何补充营养来源的补充。营养均衡的宠物食物组合物在本领域中是广泛公知并广泛应用的。

[0030] 如此处所述,“膳食补充物”是除动物的正常饮食之外用于摄取的产品。

[0031] 组合物

[0032] 本发明的一个实施方案描述了包含有效增强动物的认知功能的量的一种或多种 LCPUFA 的组合物。LCPUFA 可作为成分或添加物存在于组合物中。在一种优选的实施方案中,组合物包含 (n-3) 脂肪酸例如 EPA、DPA 和最优选地, DHA。在另一优选的实施方案中,组合物包含 (n-6) 脂肪酸例如 AA。在更优选的实施方案中,组合物包含 (n-3) 和 (n-6) 脂肪酸的组合,最优选地 DHA 和 AA 的组合。组合物在施用了该组合物的动物中使血浆中富集 LCPUFA,并在施用了该组合物的泌乳动物中使泌乳动物的乳中富集 LCPUFA。

[0033] 在优选的实施方案中,本发明的组合物是宠物食物组合物。这些有利地包括提供必需的饮食需要的食品,以及零食 (treats) (例如,饼干) 或其它膳食补充物。任选地,宠物食物组合物可为干组合物 (例如,磨成粗粒的食物)、半湿组合物、湿组合物、或其任何混合物。在另一优选的实施方案中,组合物是膳食补充物,例如肉汁、饮用水、饮料、酸奶、粉末、颗粒、糊、悬浮液、咀嚼物、佳肴、零食、点心、片剂、丸剂、胶囊、药片、或任何其它递送形式。在详细的实施方案中,膳食补充物可包含高浓度的 LCPUFA 或 DHA 和 AA,以便补充物可以小量施与动物,或备选地,可在施用于动物之前经稀释。在施用于动物之前,可以将膳食补充物与水混和。

[0034] 组合物可冷藏或冷冻。LCPUFA 可与组合物的其它成分预混和以提供所需的有益量,可包衣至宠物食物组合物上,或可在提供给动物之前添加至组合物中,例如,利用喷洒的粉末或混合物。

[0035] 本发明的组合物包含以能有效增强施用了该组合物的动物中认知功能的量存在的 LCPUFA。对于宠物食品,以占组合物的百分比计, (n-3) LCPUFA 的量在某些实施方案中是在干物质基础上占组合物的约 0.1% 至约 10%, 在其它实施方案中高达 5%, 并且在特定的实施方案中是约 2%, 尽管可以提供更高的百分比。在多个实施方案中,该量为在干物质基础上占组合物的约 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 或更大比例。以占组合物的百分比计, (n-6) LCPUFA 的量在某些实施方案中是在干物质基础上占组合物的约 0.1% 至约 10%, 在其它实施方案中高达 5%, 并且在特定实施方案中约 2%, 尽管可以提供更多的百分比。

在多个实施方案中,该量为在干物质基础上占组合物的大约 0.1%,0.2%,0.3%,0.4%,0.5%,0.6%,0.7%,0.8%,0.9%,1.0%,1.1%,1.2%,1.3%,1.4%,1.5%,1.6%,1.7%,1.8%,1.9%,2.0%,2.1%,2.2%,2.3%,2.4%,2.5%,2.6%,2.7%,2.8%,2.9%,3.0%,3.1%,3.2%,3.3%,3.4%,3.5%,3.6%,3.7%,3.8%,3.9%,4.0%,4.1%,4.2%,4.3%,4.4%,4.5%,4.6%,4.7%,4.8%,4.9%,5.0%,或更大比例。膳食补充物可配制成含有几倍高浓度的 LCPUFA,适合于以片剂、胶囊剂、浓缩的液体或其它类似剂型施用于动物,或在施用前经过稀释,例如通过在水中稀释、喷雾或喷洒在宠物食品上,和其它类似的施用模式。

[0036] 在另一实施方案中,组合物中 LCPUFA 的量是在动物血清中建立特定浓度的 LCPUFA 所需的量的函数。血清中 LCPUFA 的特定浓度是在血清中总脂肪酸含量的大约 0.1% 至大约 25% 范围内。在另一实施方案中,组合物中 LCPUFA 的量是在泌乳动物的乳中建立特定浓度的 LCPUFA 所需的量的函数。乳中 (n-3) LCPUFA 的特定浓度是在乳中总脂肪酸含量的大约 0.1% 至大约 7.0% 的范围内。乳中 (n-6) LCPUFA 的特定浓度是在乳中总脂肪酸含量的大约 0.1% 至大约 7.0%。

[0037] 每种 LCPUFA 的来源可为任意合适的来源,合成的或天然的。优选的 LCPUFA 来源包括,但不限于,蓝细菌和藻类,例如寇氏隐甲藻 (*Cryptocodinium cohnii*) 和 *Schizochytrium* 中的种,和鱼,尤其是冷水鱼例如鲑鱼、鲈鱼、鲱鱼、鲱鱼、黑鲈、条纹鲈 (striped bass)、鲨鱼、大比目鱼、鲱鱼、沙丁鱼、河虾、和蛤、及其提取的油、或可根据本领域任何合适的方式从头合成 LCPUFA。

[0038] 本发明的组合物可任选地包含补充的物质例如矿物质、维生素、盐、调味品、着色剂和防腐剂。补充的矿物质的非限制性例子包括钙、磷、钾、钠、铁、氯、硼、铜、锌、锰、碘、硒等等。补充的维生素的非限制性例子包括维生素 A、多种 B 族维生素、维生素 C、维生素 D、维生素 E 和维生素 K。其它的膳食补充物也可包括,例如,烟酸、泛酸、菊糖、叶酸、生物素、氨基酸等等。

[0039] 本发明的组合物可任选地包含一种或多种促进或维持正常神经健康或进一步增强认知功能的补充物质。此类物质包括但不限于,胆碱、磷脂酰丝氨酸、乙酰-L-肉碱、和草药提取物例如银杏 (*Ginkgo biloba*)、假马齿苋 (*Bacopa monniera*)、多茎旋花 (*Convolvulus pluricaulis*) 和夏雪片莲 (*Leucosium aestivum*)。

[0040] 在多个实施方案中,本发明的宠物食品或宠物治疗组合物可包含,在干物质的基础上,占组合物重量的大约 15% 至大约 50% 的粗蛋白。粗蛋白物质可包含植物蛋白例如大豆、棉籽、和花生、或动物蛋白例如酪蛋白、白蛋白和肉蛋白质。用于此处的肉蛋白质的非限制性例子包括猪肉、羔羊肉、马肉、禽肉、鱼肉、及其混合物。

[0041] 组合物可进一步包含,在干物质基础上,占组合物重量的大约 5% 至大约 40% 的脂肪。组合物可进一步包含碳水化合物源。组合物可包含,在干物质基础上,占组合物重量的大约 15% 至大约 60% 的碳水化合物。此类碳水化合物的非限制性例子包括谷物或谷类例如稻、玉米、高粱、蜀黍、苜蓿、大麦、大豆、芸苔、燕麦、小麦、及其混合物。组合物还可任选地包含其它物质例如干乳清和其它乳副产品。

[0042] 组合物还可包含至少一种纤维源。可利用多种可溶的或不溶的纤维,这将是本领域普通技术人员所知的。纤维源可为甜菜果肉 (来自甜菜)、阿拉伯胶、塔尔哈胶、欧车前、

米糠、角豆胶、柑桔果肉、果胶、低聚果糖添加至短链果寡糖、甘露寡果糖、大豆纤维、阿拉伯半乳聚糖、半乳寡聚糖、阿拉伯木聚糖、及其混合物。备选地，纤维源可为可发酵纤维。以前曾描述过有益于陪伴动物免疫系统的可发酵纤维。也可将本领域技术人员已知的可发酵纤维或其它组分掺入组合物中以帮助增强本发明对动物的免疫系统所产生的益处，所述可发酵纤维或其它组分在肠内提供了可增强有益微生物生长的有益组合物。另外，有益微生物，例如乳杆菌 (*Lactobacillus*) 种或双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 种，例如，可加入组合物中。

[0043] 在详细的实施方案中，组合物是完全的和营养均衡的宠物食品。在此上下文中，宠物食品可为湿食品、干食品或中等湿含量的食品，这将受到宠物食品配方和制造领域技术人员的公认。“湿食品”描述了一般罐装或锡箔袋状并具有一般大约 70% 至大约 90% 湿含量的宠物食品。“干食品”描述了与湿食品具有类似组成、但含有通常为大约 5% 至大约 15% 的有限湿含量、因而呈现为例如小的饼干样食物的宠物食品。组合物和膳食补充物可特定地为成年动物、或为较老或年轻的动物配制，例如“小狗食”、“小猫食”或“年长的”配方。通常，特殊配方将包含适合于不同发育或年龄阶段的动物的能量和营养所需。

[0044] 本发明的某些方面优选地用于与完全的和均衡食品相组合（例如，如国家研究理事会 (National Research Council), 1985, 狗的营养需要物 (Nutritional Requirements for Dogs), National Academy Press, Washington D.C., 或美国喂饲控制官方协会 (Association of American Feed Control Officials), 官方发表 1996 中所述的）。即，根据本发明某些方面的包含 LCPUFA 或 DHA 和 AA 的组合物优选地与高质量的商业食品一起使用。如此处所述的，“高质量的商业食品”指的是生产的能产生 80% 或更大的关键营养素的消化率的食物，如例如，上面国家研究理事会对狗的建议中所述的、或由美国喂饲控制官方协会提出的指导中所述的。类似的高营养标准将用于其它动物。

[0045] 技术人员将了解如何确定加入给定组合物中的 LCPUFA 或 DHA 和 AA 的量。要考虑的此类因素包括组合物的类型（例如，宠物食物组合物还是膳食补充物）、不同动物对特定类型组合物的平均消耗、和组合物的制备条件。优选地，加入组合物的 LCPUFA 或 DHA 和 AA 的浓度是基于动物的能量和营养需要计算的。根据发明的某些方面，可在组合物的制备和 / 或加工过程中的任何时间加入 LCPUFA 或 DHA 和 AA。这包括但不限于，作为宠物组合物或膳食补充物的配方的一部分、或作为应用于宠物食物组合物或膳食补充物的包衣。

[0046] 组合物可根据本领域中任何适合的方法例如，在 Waltham Book of Dog and Cat Nutrition, ATB Edney 编著, A. Rainbird 所撰写的章节, 57 至 74 页, 题目为“均衡食物 (A Balanced Diet)”, Pergamon Press Oxford 中所述的方法来制备。

[0047] 方法

[0048] 在另一方面，发明提供了用于增强动物中认知功能的方法，其包括对动物施用包含一种或多种 LCPUFA 的组合物，所述 LCPUFA 以能够有效增强动物中认知功能的量存在。在详细的实施方案中，组合物是宠物食物组合物或膳食补充物，如此处所列举的。在更加详细的实施方案中，LCPUFA 是 (n-3) LCPUFA，包括但不限于 EPA、DPA 和 DHA。在另一详细的实施方案中，LCPUFA 是 (n-6) LCPUFA，包括但不限于 AA。在另一详细的实施方案中，LCPUFA 是 (n-3) 和 (n-6) LCPUFA 的组合，包括但不限于 EPA、DPA、DHA 和 AA。动物可包括如上所述的任何家养或陪伴动物。在特定的实施方案中，动物是陪伴动物例如狗或猫。在一个实施方

案中,动物是狗。

[0049] 可通过多种备选的施用途径中的任何一种来将组合物施用于动物。此类途径包括但不限于,口服的、鼻内的、静脉内的、肌内的、胃内的、经幽门的、皮下的、直肠的等等。优选地,经口服施用组合物。如此处所述的,术语“口服施用”或“经口地施用”指的是动物摄取或者人们受指导去喂养或直接喂给动物一种或多种此处所述的发明的组合物。

[0050] 当人们受到指导来喂给组合物时,此类指导可为指引或告诉人们组合物的使用可以和/或将提供参考性的益处,例如,动物中认知功能的增强。此类指导可为口头指导(例如,通过来自例如医师、兽医、或其它健康专业人员、或收音机或电视媒体(即,广告)的口头指导),或者书面指导(例如,通过来自例如医师、兽医、或其它健康专业人员(例如配方)、销售专业或机构(例如,通过,例如销售手册、小册子、或其它信息性用品)的书面指导)、书面媒体(例如,互联网、电子邮件、或其它计算机相关媒体,和/或与组合物相关的包装(例如,存在于盛装组合物的容器上的标签)。

[0051] 可在根据需要或根据指导的基础上进行施用,例如,每月一次、每周一次、每天一次或多于每天一次。类似地,施用可每隔一天、每隔一周、或每隔一月,或者每隔两天、每隔两周或每隔两月、每隔三天、每隔三周或每隔三月等等来进行。当用作补充物加至普通的饮食需要中时,可直接将组合物施与动物或者与每日的饲料或食物相接触或混合。当用作每日的饲料或食物时,施用对于本领域的普通技术人员而言将是公知的。

[0052] 也可作为动物中膳食方案的一部分来进行施用。例如,膳食方案可包括通过动物对组合物的规律摄入来引起,所述组合物包含以能够有效增强动物中认知功能的量存在的一种或多种 LCPUFA,优选地 DHA 和 AA。规律摄入可为每日基础上的一日一次、或一日两次、三次、四次或更多次。规律摄入的目的是为动物提供 LCPUFA 的优选的每日剂量,如此处所列举的。

[0053] 可根据动物每千克体重(BW)的 LCPUFA 克数或根据动物总的每日热需要量的百分比来测定 LCPUFA 的每日剂量。LCPUFA 的每日剂量可为大约 0.01g/kg 至大约 2.0g/kg 动物 BW。优选地, LCPUFA 的每日剂量为大约 0.1g/kg 至大约 1.25g/kg 动物 BW。在示例的实施方案中, LCPUFA 的每日剂量由每千克体重 0.11g DHA 和每千克体重的 0.056g AA 组成。

[0054] 在备选方案中, LCPUFA 的每日剂量可为动物总的每日热需要量的大约 0.1 至大约 15%。优选地, LCPUFA 的每日剂量为动物总的每日热需要量的大约 3% 至大约 8%。更优选地, LCPUFA 的每日剂量是动物总的每日热需要量的大约 6 至大约 8%。

[0055] 根据本发明的方法, LCPUFA 的施用,包括作为膳食方案的一部分来施用,可跨越从怀孕到动物的成年生活的时间阶段。在优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕到分娩后的大约 36 个月。在更加优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕到分娩后的大约 30 个月。在甚至更加优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 24 个月。在甚至更加优选的实施方案中,实施的持续时间从怀孕到分娩后的大约 18 个月。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 12 个月。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 40 周。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 35 周。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 30 周。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 25 周。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 20 周。在

甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 18 周。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 16 周。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 14 周。在甚至更优选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 12 周。在备选的实施方案中,实施的持续时间从怀孕至分娩后的大约 10 周。在另一备选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后大约 8 周。在另一备选的实施方案中,施用的持续时间从怀孕至分娩后的大约 6 周。

[0056] 在另一实施方案中,本发明方法包括对动物施用乳,其中所述乳来自已经施用了一种或多种 LCPUFA 的泌乳动物。为了增强动物中的认知功能可将富含 LCPUFA 的乳施用于动物。

[0057] 可根据此处所述的发明方法向泌乳动物施用 LCPUFA。在优选的实施方案中,对泌乳动物施用包含一种或多种 LCPUFA 的组合物。在更加优选的实施方案中,对泌乳动物施用包含 DHA 和 AA 的组合物。施用于泌乳动物的包含一种或多种 LCPUFA 的组合物可为宠物食物组合物或膳食补充物,如此处所列举的。可在受孕之前、怀孕过程中、和分娩后哺乳过程中将组合物施用于泌乳动物。泌乳动物可为该乳所要施用的动物的父母。该乳可经哺乳来施用,或可在从泌乳动物分离后来施用。如此处所述,该乳可在根据需要或根据期望的基础上或者作为膳食方案的一部分来施用。

[0058] 在另一实施方案中,本发明方法包括在怀孕期间向动物施用 LCPUFA,通过由已经施用了一种或多种 LCPUFA 的母体动物的途径来实现。在一个优选的实施方案中,对母体动物施用包含一种或多种 LCPUFA 的组合物。在一个较优选的实施方案中,对母体动物施用包含 DHA 和 AA 的组合物。施用于母体动物的包含一种或多种 LCPUFA 的组合物可为宠物食物组合物或膳食补充物,如此处所列举的。可在动情期之前至分娩的时间对母体动物施用组合物。

[0059] 在另一实施方案中,在怀孕期间和分娩之后均要根据上面所述的细节对动物施用 LCPUFA。

[0060] 用于本发明方法的多个实施方案中的组合物的量可取决于多种因素,包括动物的健康、条件、和 / 或年龄、宠物食物组合物或膳食补充物的质量、和动物的种类、大小或品种。

[0061] 通过实践本发明的方法所达到的动物认知功能例如问题解决、记忆力和精神稳定性的增强可以通过本领域中任何适合的方法来确定。合适方法的例子在下面的实施例中有所描述。

[0062] 提供下列实施例来更详细地描述本发明。实施例是用于举例说明而不是限制本发明。

[0063] 实施例 1

[0064] 具有 LCPUFA 的膳食补充物对小狗认知性能的影响

[0065] 动物和饮食。狗是 Husky-Pointer 杂交种。从生育至出生后 3 周在室内 - 室外的狗舍内喂养雌狗。此时将雌狗和她的窝移至带有大屋子的 4×5 米的栏中。将小狗与其母亲放在一起直至 10 周龄,并成群圈养在其栏中直至研究结束。从出生起,对所有的小狗每天抚摸 1-2 次每次 20-45 分钟。从 4 周龄直至研究结束,每天每窝成群地遛走 $\frac{1}{2}$ 至 1 英里。

[0066] 在怀孕和哺乳期间,用 Purina ProPlan Performance 鸡肉和大米食物

(Nestle-Purina Pet Care Co., St. Louis, MO) 喂养 5 只怀孕的雌性。在怀孕和哺乳期间喂养动物以维持最佳体重条件分值 (5/10)。每天提供两次食物。将来自 5 窝的小狗尽可能地根据性别分开,并分配至两个饮食处理小组中的一组:“A”(玉米油安慰剂)、和“B”(DHA 和 AA 补充)。将总共 20 窝小鼠分配至每一组。从 3 周龄开始每天为小狗们提供浸湿的基础饮食。每天一次随早晨喂食将补充物以饮食脂肪摄入的百分比来进行施用 (2% 的 DHA、1% 的 AA、和 3% 的玉米油)。B 组接受到其基础饮食总脂肪酸含量的 1% 的 DHA 和 2% 的 AA 的补充物 (Purina Pro Plan Performance 鸡肉和大米食物)。每周对小狗进行称重,记录重量并相应地调整补充物的剂量。抚摸并带它们遛走以确保其适当的社会化。

[0067] 认知功能测试:在 8 周龄时利用哭喊和尖叫测试开始行为测试。在此测试中,通过小狗分离至笼子中并测定它多长时间哭喊一次以及随后连续尖叫或哭喊 3 次来评价其精神稳定性。在哭喊和尖叫测试中,补充了补充物的狗存在评分更高的数字趋势 (哭喊或尖叫的间隔时间更长),表明具有更好的精神稳定性。这些数据概述于表 1 中。

[0068] 表 1 哭喊和尖叫测试的平均时间 (秒)

[0069]

	哭喊时间	尖叫时间
处理 A (玉米油)	18.5	35
处理 B (DHA 和 AA)	32	51
p- 值对照 = 处理	0.41	0.17

[0070] 在 10 周龄时,通过 U 迷宫的方式评估小狗的问题解决能力。在此测试中,将小狗放置在封闭的 U 形障碍物中,以便它们通过位于迷宫顶端的网筛可看到它们的训练者和一碗食物。为了离开迷宫,它们必须离开其训练者并绕过迷宫的后方。测定完成这个的时间。在其带离这个测试之前,给小狗 3 分钟的时间来解决迷宫问题。每阶段重复 5 次该过程,并在相隔一周的 2 个不同阶段中测试小狗。结果概述于表 2 中。

[0071] 表 2 U 迷宫的平均时间 (秒)

[0072]

	测试 1	测试 2
处理 A	27.0	17.3
处理 B	31.3	14.3

[0073] 12 周龄时在长的迷宫中测试问题解决和记忆力。在此测试中,将小狗置于有 6 个门的长的矩形迷宫中。将小狗放在迷宫的一端,而训练者站在远端并呼唤它来吃一碗食物。为到达训练者的位置,小狗不得不寻找并穿过每个门的开放面。每只狗走相同的模式,但在连续的狗之间模式有所改变,以便其不能利用气味来解决迷宫。记录每一轮解决迷宫的时间和错误的数目。每个阶段由通过迷宫的 3 轮测试组成。每周一次对小狗进行测试共计 3 个阶段。在第一次测试中未发现处理组中的差异。在第二次测试中,处理组 (B) 小狗的平均值、中值、和最小跑动次数均显著低 ($p < 0.05$)。处理组 B 的小狗错误的中值和最小数目

定向性地低 ($p < 0.10$)。DHA/AA 处理的狗在长迷宫的第二次跑动中确实做得更好。这些发现表明 DHA/AA 补充增强了记忆力。这些数据概述于表 3 中。

[0074] 表 3 长迷宫的值

[0075]

	测试 1	测试 1	测试 2	测试 2
	跑动时间 (秒)	错误	跑动时间 (秒)	错误
重复几轮的 平均值				
处理 A	74.8	4.2	55.3	4.2
处理 B	94.2	4.3	43.7	2.8
p- 值 A = B	0.51	0.73	0.03	0.15
重复跑动的 平均数				
处理 A	79.0	4.0	53.3	4.0
处理 B	87.5	4.5	40.5	3.0
p- 值 A = B	0.56	0.79	0.03	0.07
重复几轮的 平均值				
处理 A	52.5	3.0	37.5	2.0
处理 B	57	3.0	25.0	1.0
p- 值 A = B	0.33	0.33	0.05	0.08

[0076] 在 15 周龄时,在 T 迷宫中对小狗进行信号联系 (cue association) 测试。在此测试中,小狗观察到在两个入口中的一个前面悬挂有一响铃并发出响声。在铃响之后,将其移走,且小狗必须等待 30 秒后才能进入小室,在此处小狗可选择一面进入。之前,向小狗表明响铃响起的那一面就是迷宫的出口和食物,而另外一面是封闭端。在 T 迷宫中,测试由 10 轮组成且小狗在连续的周内进行两次测试。另外,在 2 次测试后没能做出 7 至 10 次正确选择的小狗将继续进行测试直至在一次测试中完成 7 至 10 次正确的选择。在 T 迷宫中进行高达 4 次测试。第一次测试时在处理组之间并未发现任何差异。在第二次测试中,处理 A 组小狗的平均跑动时间是定向更低的 ($p < 0.10$)。相应的错误率在数值上是更低的。处理

A 组小狗的中值跑动时间在数值上也是更低的。这些数据概述于表 4 中。

[0077] 表 4 T 迷宫的值

[0078]

	测试 1	测试 2	测试 1	测试 2
	跑动时间	错误	跑动时间	错误
重复几轮的平均值				
处理 A	11.5	5	3.85	0.3
处理 B	11.2	5	5.75	0.5
P- 值 A = B	0.85	0.95	0.85	0.12
重复几轮的平均值				
处理 A	7		2.75	
处理 B	5		3.50	
p- 值 A = B	0.7		0.30	

[0079] 对于长的迷宫和 T 迷宫,几种反应来源于多次跑动。将平均值、中值和最小跑动时间和错误率用作长迷宫中的反应。将平均跑动时间和错误率和中值跑动时间用作 T 迷宫中的反应。最大反应的分布显示出从正常分布的显著偏离。在考虑了在处理组内部的不同窝之间的分布差异之后,通过对数据阵列进行方差的非参数分析来测试处理组对每种反应的差异。

[0080] 生物化学测试:从 8 周龄和 16 周龄的小狗收集血液样品。以 1000xG 离心血液样品并除去血浆。将红细胞用等渗的盐水洗涤 3 次,然后贮存在小瓶中。将所有的组织样品(奶、血浆和红细胞)置于空的小瓶中并在贮存于 -70℃ 之前用氮气覆盖直至分析。

[0081] 对 8 和 16 周龄收集的样品的血浆脂肪酸分析的值分别显示于表 5 和表 6 中。在 8 和 16 周龄中,处理组 B 中的血浆 DHA 值均是处理组 A 狗中数值的接近 4 倍高。在任何时间段的处理组之间的 AA、LA、DPA 或 EPA 值中均无显著差异。

[0082] 表 5 收集自 8 周龄的血浆的脂肪酸分析

[0083] (总脂肪酸的相对%)

[0084]

	LA	AA	EPA	DPA	DHA
处理 A	24.6	16.77	.18	.356	1.25

处理 B	22.8	17.23	.33	.325	4.78
P- 值 A = B	.026	.278	< 0.001	.235	< 0.00001

[0085] 表 6 收集自 16 周龄的血浆的脂肪酸分析

[0086] (总脂肪酸的相对%)

[0087]

	LA	AA	EPA	DPA	DHA
处理 A	22.48	16.76	0.179	0.555	0.74
处理 B	20.99	17.07	0.290	0.676	3.58
P- 值 A = B	.005	0.313	< 0.0001	0.009	< 0.0001

[0088] 获得自收集于 16 周龄时的 RBC 的膜脂肪酸值显示于表 7 中。如血浆脂肪酸分析所发现的那样,处理组 B 中的 RBC 膜 DHA 值显著高于处理组 A 的狗中的该值。处理组之间 RBC 膜 DHA 浓度上的差异是在血浆样品中观察到的差异的两倍还多。

[0089] 表 7 16 周龄 RBC 膜脂肪酸含量

[0090] (总脂肪酸的相对%)

[0091]

	LA	AA	EPA	DPA	DHA
处理 A	11.617	21.316	0.139	0.42	0.346
处理 B	10.812	22.735	0.226	0.344	2.65
P- 值 A = B	0.012	0.053	< 0.00001	0.004	< 0.00001

[0092] 参考文献:

[0093] 1. Bauer, J. E., Heinemann, K. M., Bigley, K. E., Lees, G. E. 和 Waldron, M. K. (2004), 在怀孕和哺乳期母亲食用 α -亚麻酸不增加犬奶中的二十二碳六烯酸, J Nutr 134, 2035S-2038S;

[0094] 2. Bauer, J. E., Heinemann, K. M., Bigley, K. E., 和 Waldron, M. K. (2004) 富集 n-3 LCPUFA 的犬奶对怀孕/哺乳期的食物是剂量依赖性的, ABSTRACT 6th Congress of ISSFAL, Brighton, UK;

[0095] 3. Birch, E. E., Garfield, S., Hoffman, D. R., Uauy, R., 和 Birch, D. G. (2000), 早期膳食供应长链多不饱和脂肪酸对婴儿精神发育的随机对照试验, Dev. Med. Child Neurol. 42, 174-178;

[0096] 4. Carlson, S. E., Werkman, S. H., Rhodes, P. G., 和 Tolley, E. A. (1993), 在健康的早产婴儿中的视觉敏锐性发育:海油补充的作用, Am. J. Clin. Nutr. 58, 35-42;

[0097] 5. Carlson, S. E. (1996), 在人类婴儿中花生四烯酸的状态:出生时的孕期和具有

长链 n-3 和 n-6 脂肪酸的食物的影响, J. Nutr. 126 (4Suppl), 1092S-8 ;

[0098] 6. Connor, W. E., Neuringer, M., 和 Lin, D. (1990), 食物对脑脂肪酸组分的影响:在猕猴脑、红细胞和血浆中 n-3 脂肪酸缺乏和二十二碳六烯酸周转的可逆性, J. Lipid Res. 31, 237-241 ;

[0099] 7. Gibson, R. A., Neumann, M. A., 和 Makrides, M. (1997), 增加哺乳的奶中二十二碳六烯酸对专门哺乳喂养的婴儿中血浆、红细胞磷脂脂肪酸和神经指数的影响, Eur. J. Clin. Nutr. 51, 578-82 ;

[0100] 8. Gil, A., Ramirez, M., 和 Gil, M. (2003), 长链多不饱和脂肪酸在婴儿营养中的作用, Eur. J. Clin. Nutr. 57, S31-57 ;

[0101] 9. Green, P. 和 Yavin, E. (1996), 胚胎晚期和出生后早期大鼠脑的脂肪酸组成, Lipids 31, S859-865 ;

[0102] 10. Greiner, R. C., Winter, J., Nathanielsz, P. W. 和 Brenna, J. T. (1997), 在胚胎狒狒中脑二十二碳六烯酸的增长:生物等值的食物 α -亚麻酸和二十二碳六烯酸, Pediatr Res 42, 826-834 ;

[0103] 11. Greiner, R. S., Moriguchi, T., Hutton, A., Slotnick, B. M. 和 Salem, N. (1999), 具低水平脑二十二碳六烯酸的大鼠显示在基于嗅觉的和空间学习任务中受损的表现, Lipids 34 Suppl, S239-43 ;

[0104] 12. Litman, B. J., Niu, S. L., Polozova, A. 和 Mitchell, D. C. (2001), 含有二十二碳六烯酸的磷脂在调节 G 蛋白偶联的信号转导途径中的作用, J. Molec Neurosci 16, 237-242 ;

[0105] 13. Liu C. C., Carlson, S. E., Rhodes, P. G. 和 Rao, V. S. (1987), 在血浆磷脂二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸的 Meydrech 增加作为它们摄入和施用模式的反映, Pediatr. Res. 22, 292-6 ;

[0106] 14. Lothaller, M. A., 和 Widhalm, K. (1991), ω -3-脂肪酸对新生婴儿必需吗? Infusionstherapie 18, 280-282 ;

[0107] 15. Martinez, M. (1992), 人早期发育期间多不饱和脂肪酸的组织水平, J. Pediatr 120, S129-138 ;

[0108] 16. Menard, C. R., Goodman, K. J., Corso, T. N., Brenna, J. T. 和 Cunnane, S. C. (1998), 碳循环入从头合成的脂类是 α -[U-13C] 亚麻酸在发育的大鼠脑中利用的定量重要途径, J. Neurochem 71, 2151-2158 ;

[0109] 17. Neuringer, M., Conner, W. E., Van Paten, C. 和 Barstow, L. (1984), 猕猴婴儿膳食中 ω -3 脂肪酸缺乏和视力损失, J. Clin. Invest. 73, 272-76 ;

[0110] 18. Pawlosky R. J., Denkins, Y., Ward, G. 等人 (1997), 在发育的猫科动物中长链多不饱和脂肪酸在视网膜和脑中的增长:基于谷物的母亲食物的影响, Am. J. Nutr. 665, 465-472 ;

[0111] 19. Rotstein, N. P., Avelldano, M. I. 和 Politi, L. E. (1999), 二十二碳六烯酸在视网膜磷受体细胞发育中的必需性, Lipids 34, S115 ;

[0112] 20. Sinclair, A. J. (1975), 在哺乳动物脑中的长链多不饱和脂肪酸, Proc. Nutr. Soc. 34, 287-291 ;

- [0113] 21. Uauy, R. , Hoffman, D. R. , Mena, P. , Llanos, A. 和 Birch, E. E. (2003), DHA 和 ARA 补充对足月生婴儿神经发育的研究 :随机对照试验结果, J. Pediatr. 143, 17-25 ;
- [0114] 22. Wainwright, P. E. , Xing, H. C. , Ward, G. R. , Huang, Y. S. /Bobik, E. , Auestad, N. 和 Montalto, M. (1999), 在用补充有花生四烯酸和二十二碳六烯酸的食物喂饲的人工饲养大鼠中水迷宫行为未受影响, J Nutr. 129, 1079-1089 ;
- [0115] 23. Willats, P. (2000), 长链多不饱和脂肪酸改善认知发育, J. Fam. Health Care. 12, 5 ;
- [0116] 24. Kelley, R. L. , Lepine, A. J. , Burr, J. R. (2004), 膳食中的鱼油对小动物可训练性的影响, Proc. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, 2004 年 6 月 28 日至 7 月 1 日, Brighton, UK (摘要 1-5)。
- [0117] 本发明并非限制于上面描述和列举的实施例,但是能够在所附加的权利要求的范围内进行改变和变化。