



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201345533 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：102101397

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 14 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/732 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

C07D311/02 (2006.01)

A61K31/702 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/01/16 美國

61/586,929

(71)申請人：葛蘭素史密斯克藍智慧財產權有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：寶立克 馬克 安德魯 PAULIK, MARK ANDREW (US)；荷居 蘿貝卡 珍

HODGE, REBECCA JANE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 46 頁

(54)名稱

治療糖尿病及 / 或肥胖之組合物與方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DIABETES AND/OR OBESITY

(57)摘要

本發明揭示包含以下物質中之一或多者之組合物：花青素、寡糖、果膠或長鏈脂肪酸。該等組合物可用於治療糖尿病或肥胖。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201345533 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：102101397

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 14 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/732 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

C07D311/02 (2006.01)

A61K31/702 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/01/16 美國

61/586,929

(71)申請人：葛蘭素史密斯克藍智慧財產權有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：寶立克 馬克 安德魯 PAULIK, MARK ANDREW (US)；荷居 蘿貝卡 珍
HODGE, REBECCA JANE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 46 頁

(54)名稱

治療糖尿病及 / 或肥胖之組合物與方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DIABETES AND/OR OBESITY

(57)摘要

本發明揭示包含以下物質中之一或多者之組合物：花青素、寡糖、果膠或長鏈脂肪酸。該等組合物可用於治療糖尿病或肥胖。

發明摘要

※ 申請案號： 102101397

※ 申請日： 102.1.14

※IPC 分類：A61K 31/732 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

C07D 311/02 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

【發明名稱】

治療糖尿病及／或肥胖之組合物與方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DIABETES
AND/OR OBESITY

○ 【中文】

本發明揭示包含以下物質中之一或多者之組合物：花青素、寡糖、果膠或長鏈脂肪酸。該等組合物可用於治療糖尿病或肥胖。

【英文】

Compositions are disclosed which comprise one or more of the following; an anthocyanin, an oligosaccharide, a pectin, or a long-chain fatty acid. Such compositions are useful for treating diabetes or obesity.

○

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

治療糖尿病及／或肥胖之組合物與方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DIABETES
AND/OR OBESITY

【技術領域】

本發明係關於治療糖尿病或肥胖之組合物與方法。具體而言，本發明係關於含有以下物質中之一或多者之組合物：花青素、寡糖、果膠或長鏈脂肪酸。

【先前技術】

花青素係類黃酮類中可溶於水且通常呈現紅色、紫色或藍色之分子。其發現於大多數植物之葉、莖、根、花及果實中，且在諸如以下等植物中之濃度尤其高：藍莓、苔莓、樹莓、黑加侖(blackcurrant、cassis)、黑莓、山桑、紫色玉米及亞馬遜棕櫚莓(Amazonian palmberry)(巴西莓(acai))。花青素係活體外強抗氧化劑，但有證據表明，其在食用後具有極少或沒有直接的抗氧化效應(Lotito SB、Frei B, **Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: Cause, consequence, or epiphenomenon?**, Free Radical Biology & Medicine 41 2006 1727–1746)。使用果實提取物或特定花青素(例如C3G (花青基-3-O-葡萄糖苷))之研究已顯示一系列代謝效應。在小鼠中，已顯示C3G及富C3G之紫色玉米色素改良胰島素敏感性且降低高脂肪及糖尿病模型中之空腹葡萄糖含量，以及提高發炎性細胞介素之含量且降低肝臟三酸甘油酯含量及脂肪變性。例如，參見：Guo H等人，**Cyanidin 3-glucoside**

attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db mice via the transcription factor FoxO1, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 出版中, 可在線獲得, 2011年5月2日; Sasaki R等人, **Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice**, *Biochemical Pharmacology* 2007 74:1619-27; 及 Tsuda T、Horio F、Uchida K、Aoki H、Osawa T, **Dietary Cyanidin 3-O- -D-Glucoside-Rich Purple Corn Color Prevents Obesity and Ameliorates Hyperglycemia in Mice**, *J. Nutr.* 2003 133: 2125-2130。已有人提出將花青素作為有效抗肥胖劑 (Tsuda 2008) 以及潛在抗癌劑 (Wang L、Stoner GD, **Anthocyanins and their role in cancer prevention**, *Cancer Lett.* 2008年10月8日; 269(2): 281-290)。活體外及活體內研究已顯示, 花青素能夠激活脂肪細胞中之AMPK且能夠藉助PPAR γ 獨立機制誘發脂聯素基因表現 (Tsuda T, **Regulation of Adipocyte Function by Anthocyanins; Possibility of Preventing the Metabolic Syndrome**, *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56, 642-646), 此暗示該等花青素及/或其代謝物可能對脂肪代謝有直接效應。

寡糖係簡單糖鏈, 其通常係由兩個至十個簡單糖單元組成。多糖通常含有更大數目之簡單糖。此類別中之分子之特徵在於以下事實: 其在哺乳動物腸近端無法消化, 而是由內源腸細菌部分或完全發酵。此類別包括(但不限於)以下實例。菊糖, 其係不可消化、可發酵、可溶多糖纖維, 且係由藉由 β 2-1鍵連接且具有 α 1-2連接之末端d-葡萄糖之d-果糖分子鏈組成。菊糖鏈長度高度可變且可在10個至60個果糖分子範圍內(「聚合度」或DP為10至60)。菊糖發現於眾多種植物中, 包括菊芋(Jerusalem artichoke)、菊苣、洋蔥、大蒜及蘆筍。果寡

糖(OFS)係經進一步水解而產生中鏈分子與短鏈分子之混合物之菊糖。在一些情形下，以酶促方式自較小糖分子合成而形成短鏈或中鏈之分子亦稱作OFS。果寡糖(FOS)係通常指甚至更短之果糖鏈分子之術語，但其有時可與OFS互換使用。該等較短FOS分子可發現於天然植物中，或可以酶促方式自較小糖合成。在合成之FOS分子中，除 β 2-1外之鍵可以不同數目存在。FOS之實例包括(但不限於)以下糖：蔗果三糖(GF2)，其係兩個d-果糖分子及末端d-葡萄糖分子之三糖聚合物；蔗果四糖(GF3)，其係三個d-果糖分子及末端d-葡萄糖分子之四糖聚合物；蔗果五糖(GF4)，其係由4個d-果糖分子及末端d-葡萄糖分子組成之聚合物；1 β -呋喃糖基蔗果四糖，其係末端果糖呈呋喃糖基形式之4-果糖聚合物；黑麥雙叉寡糖(Bifurcose, GF3) 1及6-蔗果四糖；以及菊粉二糖(F2)、菊粉三糖(F3)及菊粉四糖(F4)。半乳-寡糖(GOS)亦稱為寡半乳糖基乳糖、寡半乳糖、寡乳糖或反式半乳寡糖(TOS)，其係由半乳糖單元鏈及末端葡萄糖組成之纖維。其通常係藉助乳糖之酶促轉化來形成，且DP係在2至約8範圍內。水蘇糖係發現於許多蔬菜中且通常自大豆提取之寡糖。其係由兩個 α -d-半乳糖單元、一個 α -d-葡萄糖單元及一個 β -d-果糖單元組成之四糖。蜜三糖係由半乳糖、果糖及葡萄糖組成之三糖。毛蕊花糖係 β -D-果呋喃糖基O- α -D-半乳吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 6)-[O- α -D-半乳吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 6)]2- α -D-葡萄糖吡喃糖苷。乳酮糖係由一個果糖分子及一個半乳糖分子組成之合成二糖。乳果寡糖係4G- β -D-半乳糖基蔗糖。麥芽-寡糖係僅含有 α -1-4葡萄糖苷鍵之寡糖。異麥芽-寡糖或具支鏈-寡糖含有 α 1-4葡萄糖苷鍵與 α -1-6葡萄糖苷鍵之混合物。木-寡糖、瓊脂-寡糖、甘露-寡糖、幾丁質/幾丁聚糖寡糖分別係衍生自木聚糖、瓊脂、甘露聚糖、幾丁質及幾丁聚糖之寡糖。龍膽-寡糖係由經 β 1-6鍵連接之葡萄糖單元組成且長度通常為2個至5個單元之葡萄糖聚合物。環糊精係含有6個至12個葡萄

糖單元之 α -1,4連接之環狀麥芽-寡糖。

人們認為寡糖及菊糖係益菌生或促進腸中有益細菌(尤其雙歧桿菌(*Bifidobacteria*)及乳酸桿菌(*Lactobacillus*))之生長之物質。例如，參見：Delzenne NM, **Oligosaccharides: State of the Art**, Proceedings of the Nutrition Society 2003, 62, 177-182；Ramirez-Farias C等人，**Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii***, British Journal of Nutrition (2009), 101, 541-550；及Niness KR, **Inulin and oligofructose: What are they?**, J. Nutr. 1999 129: 1402S-1406S。由於益菌生可抵抗唾液及消化酶之消化，故其相對完整地進入迴腸遠端及結腸中，其在其中藉由內源細菌消化。例如，參見Bouhnik, Y.、Raskine, L.、Simoneau, G.、Vicaut, E.、Neut, C.、Flourié, B.、Brouns, F.、Bornet, F.R., **The capacity of nondigestible carbohydrates to stimulate fecal bifidobacteria in healthy humans: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-response relation study**, Am. J. Clin. Nutr. 2004 80:1658-64。細菌(如雙歧桿菌及乳酸桿菌)在細胞內消化其食物，且因此依賴於短長度及中長度纖維。較長鏈纖維進入腸中之更遠端且可藉由排出酶而允許細胞外消化之細菌來消化。此有助於解釋投與該等纖維之短鏈形式相對於長鏈形式時所看到之不同效應。

改變腸菌群以有利於有益細菌之效應眾多。短鏈脂肪酸產生增加，腸中L-細胞之數目增加(Cani PD、Hoste S、Guiot Y、Delzenne NM, **Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats**, British Journal of Nutrition (2007), 98, 32-37)，且因此，若干種腸肽(包括GLP-1、GLP-2 (升糖素樣肽1及2)及PYY (酪酪肽))之釋放增加(Delzenne NM、Cani

PD、Daubioul C、Neyrinck AM, **Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides**, British Journal of Nutrition (2005), 93,增刊1, S157-S161)。已經鑑別之其他促進健康之益處包括刺激免疫功能，改良諸如鎂及鈣等營養素之吸收(Van den Heuvel、E GHM、Muys T、van Dokkum W、Schaafsma G, **Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents**, Am J Clin Nutr 1999；69:544-8)，以及骨密度因而改良且抑制有害細菌生長。已顯示，由OFS刺激之GLP-2在動物模型中降低全身發炎且尤其降低肝臟之發炎(Cani PD等人，**Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability**, Gut 2009；58:1091-1103)。終身飲食為OFS強化菊糖之大鼠顯示總體健康及壽命有所改良(Rozan P等人，**Effects of lifelong intervention with an oligofructose-enriched inulin in rats on general health and lifespan**, British Journal of Nutrition (2008), 100, 1192-1199)。

已在人類中廣泛研究了該等纖維對眾多適應症之效應(Loo JV等人，**Functional Food Properties of Non-Digestible Oligosaccharides: A Consensus Report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095)**, British Journal of Nutrition 1999, 81, 121-132)，該等適應症包括(但不限於)：作為潛在療法用於腸易激疾病(IBS)、發炎性腸疾病、潰瘍性結腸炎及克隆氏症(Crohn's Disease)(例如，參見：Hedin, C、Whelan K、Lindsay JO, **Evidence for the use of Probiotics and Prebiotics in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Clinical Trials**, Proceedings of the Nutrition Society 2007, 66, 307-315；及Leenen CH、Dielman LA, **Inulin and oligofructose in chronic inflammatory bowel disease**, J. Nutr. 2007 137: 2572S-

2575S)；其尤其在嬰兒及在老年人中增強免疫功能之性質(例如，參見：Vulevic J、Drakoularakou A、Yaqoob P、Tzortzis G及Gibson GR；**Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers**, Am J of Cl Nutr 2008 88；1438-1446；Gibson, G.R.、McCartney, A.L.、Rastall, R.A.、**Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections**, Br J of Nutr. 2005 93，增刊1，第31-34頁；及Lomax, AR、Calder, PC, **Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence**, British Journal of Nutrition 2009, 101, 633-658)；作為體重減輕之助劑(例如，參見Cani PD、Joly E、Horsmans Y、Delzenne NM, **Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study**, European Journal of Clinical Nutrition 2006 60, 567-572；及Parnell JA、Reimer RA, **Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults**, Am J Clin Nutr 2009；89:1751-9)；及作為糖尿病患者中血糖含量之調節劑(例如，參見Luo J、Yperselle MV、Rizkalla SW、Rossi F、Bornet FRJ、Slama G, **Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production of insulin resistance in type 2 diabetics**, J. Nutr. 2000 130: 1572-1577)。研究結果略顯好壞參半，但人們仍對使用該等纖維極感興趣。由於其有益效應，此類型之纖維當前用以補充眾多種高纖維食品、嬰兒配方及寵物食品，並與益生菌組合以改良腸健康。

在其他非齧齒動物物種中實施之研究極少，但一般而言，各種效應似乎能充分轉移到其他單胃哺乳動物(包括狗及貓)中。例如，參見：Massimino SP等人，**Fermentable dietary fiber increases GLP-1**

secretion and improves glucose homeostasis despite increased intestinal glucose transport capacity in healthy dogs, *J. Nutr.* 1998 128: 1786-1793 ; Bosch G等人, **The effects of dietary fibre type on satiety-related hormones and voluntary food intake in dogs**, *British Journal of Nutrition* 2009, 102, 318-325 ; Respondek F等人, **Short-chain fructooligosaccharides influence insulin sensitivity and gene expression of fat tissue in obese dogs**, *J. Nutr.* 2008 138: 1712-1718 ; 及 Verbrugghe A等人, **Oligofructose and inulin modulate glucose and amino acid metabolism through propionate production in normal-weight and obese cats**, *British Journal of Nutrition* (2009), 102, 694-702 。

果膠係發現於幾乎所有陸生植物之細胞壁中之複合多糖。其確切結構隨具體植物、植物之部分及其發育階段而變，且果膠之組份亦隨所使用提取方法而變。其係在消化道近端難以消化且在腸遠端由腸細菌部分發酵之可溶性膳食纖維。商業果膠可自許多來源獲得，但主要原料成份往往係柑橘皮或蘋果渣。果膠主要在諸如果醬、果凍及橘皮果醬等食品中用作膠凝劑及增稠劑。其已用以增加糞便黏度且以往係高克力(Kaopectate)之關鍵成份。已顯示果膠顯著延遲胃排空且增進飽食感，且因此已提出將其作為抗肥胖劑。例如，參見：DiLorenzo C、Williams CM、Hajnal F、Valenzuela JE, **Pectin delays Gastric Emptying and Increases Satiety in Obese Subjects**, *Gastroenterology* 1988第95卷，第5期，第1211至第1215頁；Sanaka M等人, **Effects of agar and pectin on gastric emptying and postprandial glycaemic profiles in healthy human volunteers**, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007 34, 1151-1155 ; Schwartz SE等人, **Sustained pectin ingestion: effect on gastric emptying and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetic**

patients, AmJ Clin Nutr 1988 ; 48:1413-7 ; 及 Tiwary CM、Ward JA、Jackson BA, **Effect of Pectin on Satiety in Healthy US Army Adults**, Journal of the American College of Nutrition, 1997 第16卷, 第5期, 423-428。然而, 公開的資料好壞參半, 且一些研究顯示對體重無有益效應。例如, 參見 Howarth NC 等人, **Fermentable and Nonfermentable Fiber Supplements Did Not Alter Hunger, Satiety or Body Weight in a Pilot Study of Men and Women Consuming Self-Selected Diets**, J. Nutr. 2003 133: 3141-3144。在健康志願者中, 已顯示果膠顯著降低血糖含量(Holt S、Heading RC、Carter DC、Prescott LF、Tothill P, **Effect of gel fibre on gastric emptying and absorption of glucose and paracetamol**, The Lancet, 1979年3月24日, 636-639), 但一些在2型糖尿病個體中之研究未顯示葡萄糖效應(Schwartz等人)。

長鏈脂肪酸係含有12個至22個碳原子之羧酸, 其具有不同飽和度。此類別包括(但不限於): 油酸, 其係在一系列植物及動物產品中發現之具有單一順式雙鍵之單不飽和18-碳羧酸; 亞麻油酸, 其係具有兩個順式雙鍵之多不飽和18-碳羧酸; 二十碳五烯酸(EPA, eicosapentaenoic acid, icosapentaenoic acid, timnodonic acid), 其係發現於藻類及魚產品中之具有20個碳原子及三個順式雙鍵之 ω -3脂肪酸; 及二十二碳六烯酸(DHA, docosahexaenoic acid, cervonic acid), 其係發現於藻類及魚產品中之具有22個碳原子及六個順式雙鍵之 ω -3脂肪酸。已顯示油酸在動物中及人類中直接刺激多種腸肽(包括GLP-1、PYY、GIP及調酸素)之釋放, 且已相信其作為橄欖油之主要組份具有一些在利用地中海式飲食時看到之積極效應(包括降低血壓)。例如, 參見 Anini Y 等人, **Comparison of the postprandial release of peptide YY and proglucagon-derived peptides in the rat**, Eur J Physiol 1999 438:299-306; Carr RD 等人, **Incretin and islet hormonal**

responses to fat and protein ingestion in healthy men, Am J Physiol Endocrinol Metab 2008 295: E779-E784 ; 及 Teres S 等人 , **Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil**, PNAS 2008 105(37) 13811–13816 。亦已顯示亞麻油酸刺激釋放GLP-1 (Adachi T 等人 , **Free fatty acids administered into the colon promote the secretion of glucagon-like peptide-1 and insulin**, Biochemical and Biophysical Research Communications 2006 340 332-337) 。在小鼠中 , 已顯示補充共軛亞麻油酸降低體脂肪 , 但迄今為止在人類中所實施之研究尚未顯示一致之效應(Terpstra AHM, **Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature**, Am J Clin Nutr 2004 ; 79: 352-61) 。

GLP-1係由腸L-細胞因應食物攝取分泌之腸促胰島素。其係作為三十個胺基酸之激素(GLP-1₇₋₃₆ , 「活性」GLP-1)來分泌 , 然後藉由酶二肽基肽酶IV (DPP-IV)裂解成其「無活性」形式(GLP-1₉₋₃₆)。活性肽在餐後血糖含量調節中發揮重要作用 , 其藉由刺激胰島素之葡萄糖依賴性分泌來增加分配至組織中之葡萄糖。GLP-1亦阻抑升糖素分泌 , 從而降低肝臟葡萄糖排出。此外 , GLP-1延遲胃排空時間且減緩小腸運動性 , 從而延遲食物吸收。艾克森丁-4 (Exendin-4 , 39個胺基酸之肽)最初係在吉拉毒蜥(*Gila monster* , *Heloderma suspectum*)之唾液中鑑別到 , 且作為有效GLP-1擬似物起作用。(Neary MT、Batterham RI, **Gut Hormones: Implications for the Treatment of Obesity**, Pharmacology & Therapeutics 124 44-56 2009)。

當前 , 已批准兩種GLP-1擬似物用於治療2型糖尿病 : 艾塞那肽(exenatide , 艾克森丁-4 , BYETTA , BYDUREON)及利拉魯肽(liraglutide , VICTOZA)。兩種藥劑使得糖尿病患者體重減輕 , 且另

外正探索將利拉魯肽用作肥胖非糖尿病患者之體重減輕劑。例如，參見Astrup A等人，**Effects of Liraglutide in the Treatment of Obesity: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study**, *Lancet* 374:1606-16, 2009。此類中之多種其他化合物正在研發中，包括阿必魯泰(albiglutide)、利西拉來(lixisenatide)、LY2189265 (杜拉魯泰(dulaglutide))、PF-4856883、ZDY-1、HM11260C (LAPS艾克森丁)及其他。此外，若干種在GLP-1受體處以及在其他受體位點處具有活性之藥劑正在研發中，包括MAR-701 (GLP-1及GIP激動劑)、OAP-189、ZP2929及DualAG (GLP-1及升糖素激動劑)及ZP3022 (GLP-1及胃泌素激動劑)。

多種已市售及正在研發之藥物具有增加GLP-1血漿濃度之機制。該等類型藥物之一些實例包括以下。二甲雙胍(metformin)係市售抗糖尿病劑，已顯示其增加GLP-1之循環含量。例如，參見Maida A、Lamont BJ、Cao X、Drucker DJ, **Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice**, *Diabetologia* 2011 54(2) 339-349及Manucci E等人，**Effect of Metformin on Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and Leptin Levels in Obese Nondiabetic Subjects**, *Diabetes Care* 2001 24:489-494。DPP-IV抑制劑係一類藥物，其包括已市售藥劑西格列汀(sitagliptin)及沙格列汀(saxagliptin)，以及多種正在研發中之其他分子。DPP-IV類中之分子抑制DPP-IV酶之作用，藉此增加活性GLP-1之循環含量。膽汁酸螯合劑係一類防止自腸道再吸收膽汁酸之藥物，且已顯示其增加GLP-1含量。例如，參見Shang Q、Saumoy M、Holst JJ、Salen G、Xu GR **Colesevelam improves insulin resistance in a diet-induced obesity (F-DIO) rat model by increasing the release of GLP-1**, *American Journal of Physiology-Gastrointestinal*

and Liver Physiology 2010 -298(3): G419-G424。市售膽汁酸螯合劑包括考來替泊 (colestipol)、考來烯胺 (cholestyramine) 及考來維綸 (colesevelam)。迴腸膽汁酸輸送(iBAT)抑制劑係藉由干擾使膽汁酸移動穿越腸壁之主動輸送系統而防止再吸收膽汁酸之藥物。當前正在研發中之 IBAT 化合物包括 ALBI-3309、AZD-7806、S-8921 及 SAR-58304。SGLT-1 抑制劑係抑制將葡萄糖輸送出腸腔之 SGLT-1 酶之藥物。當未被吸收之葡萄糖移動至腸遠端中時，其刺激釋放更多 GLP-1。當前正在研發中之 SGLT-1 化合物包括 DSP-3235 (GSK1614235) 及 LX-4211。TGR5、GPR39 或 GPR40 受體處之激動作用可使 GLP-1 增加。蕁毒鹼激動劑直接刺激釋放 GLP-1。例如，參見 Anini Y 及 Brubaker PL, **Muscarinic receptors control glucagon-like peptide 1 secretion by human endocrine L cells**, Endocrinology. 2003年7月；144(7):3244-50。亦已顯示蕁毒鹼拮抗劑增加 GLP-1 含量。

在論述腸微生物區對脂質代謝之作用中，Fava F 等人，**The Gut Microbiota and Lipid Metabolism: Implications for Human Health and Coronary Heart Disease**, Current Medicinal Chemistry, 2006, 13, 3005-3021 評論投與 OFS 所看到之心血管益處以及飲食中之類黃酮之潛在益處。未闡述關於共投與之實驗工作。作者藉由以下語句進行部分概述：「瞭解該等微生物活性對確定不同膳食組份在防止或有益地影響代表 CHD 及 II 型糖尿病之受損脂質代謝及血管功能障礙中之作用甚為重要。此方法為合理選擇健康促進食品、功能性食品之合理目標驅導式設計奠定基礎，且為吾人理解如何辨別食品對人類代謝組有「健康」影響提供迄今始終被忽略的必要動力。」

Campbell JM 等人，**Campbell JM 等人，An Enteral Formula Containing Fish Oil, Indigestible Oligosaccharides, Gum Arabic and Antioxidants Affects Plasma and Colonic Phospholipid Fatty Acid**

and Prostaglandin Profiles in Pigs 1, J. Nutr. 1997 127: 137-145將魚油、果寡糖、木寡糖、阿拉伯膠(gum Arabic)與抗氧化劑之混合物餵給豬，且報導多不飽和脂肪酸含量增加且促炎性前列腺素之合成降低。據報導，經治療與未經治療動物之間之體重無差異。

Rodriguez-Cabezas ME 等人，**The combination of fructooligosaccharides and resistant starch shows prebiotic additive effects in rats**, Clinical Nutrition 2010: 29 832-839在大鼠中使用果寡糖及抗性澱粉之組合來顯示益菌加和效應。作者推斷，「基於兩種沿大腸具有不同發酵速率之不同膳食纖維之組合之功能性食品可產生協同效應，且因此產生可賦予宿主更大健康益處之更顯著益菌效應」。

Cicek B、Arslan P、Kelestimur F, **The Effects of Oligofructose and Polydextrose on Metabolic control Parameters in Type-2 Diabetes**, Pak J Med Sci, 2009 25(4) 573-578在2型糖尿病患者中使用果寡糖與聚葡萄糖之組合(FibreCal)且顯示葡萄糖、脂質及血壓有所改良。未對個別組份之效應進行比較。

Pyra, KA, **Prebiotic Fibre Supplementation In Combination With Metformin Modifies Appetite, Energy Metabolism, And Gut Satiety Hormones In Obese Rats**, Master's Thesis, University of Calgary, 2010, MR69600, 1-114在DIO大鼠中實施8週之研究，其比較補充單獨之果寡糖、單獨之二甲雙胍以及兩者之組合。量測包括在空腹時及在口服葡萄糖耐受性測試後量測之體重、食物攝入、葡萄糖、胰島素、GLP-1、PYY及其他激素，以及各種基因表現測試。組合治療與任一單一藥劑相比，僅發現(1) GIP (降低)、(2) 肝臟AMPK- α -2及SREBP-2表現(均增加)具有統計顯著性。組合在體重及胰島素AUC方面顯示與單獨二甲雙胍類似之效應，且在葡萄糖AUC方面與單獨OFS類似。

Hazan A、Madar Z, **Preparation of a dietary fiber mixture derived from different sources and its metabolic effects in rats**, J Am Coll Nutr. 1993年12月；12(6):661-8在大鼠中使用蘋果果膠、柑橘果膠、刺槐豆膠與玉米穗軸纖維之混合物且顯示升糖反應、空腹膽固醇及三酸甘油酯濃度有所降低。未對單一藥劑進行比較。

Hosobuchi等人，**Efficacy of Acacia, Pectin and Guar Gum-Based Fiber Supplementation in the Control of Hypercholesterolemia**, Nutrition Research, 1999，第19卷，第5期，第643頁至第619頁在成年人中使用由阿拉伯膠、果膠及瓜爾膠(guar gum)組成之市售產品達四週，且報導經治療個體之總膽固醇及LDL-膽固醇二者有所改良。未對個別組份之效應進行比較。

Jensen, CD、Haskell W、Whittam JH, **Long-Term Effects of Water-Soluble Dietary Fiber in the Management of Hypercholesterolemia in Healthy Men and Women**, Am J Cardiol 1997；79:34-37在中度高膽固醇血症男性及女性中使用跳蚤車前膠、果膠、瓜爾膠及刺槐豆膠之混合物達6個月，且顯示總膽固醇含量及LDL膽固醇含量有所降低。

Hunninhake等人在中度高膽固醇血症個體中使用瓜爾膠、果膠、大豆、豌豆與玉米麩皮之混合物達51週，且顯示總膽固醇、LDL及LDL/HDL比率有所降低。

Henningsson AM、Bjorck IM、Nyman EMGL, **Combinations of Indigestible Carbohydrates Affect Short-Chain Fatty Acid Formation in the Hindgut of Rats**, J. Nutr. 2002 132: 3098-3104將瓜爾膠及果膠單獨及作為混合物餵給大鼠，且量測於後腸中產生之短鏈脂肪酸。其確定，餵給果膠之大鼠在盲腸中具有高乙酸比例，而彼等餵給瓜爾膠者具有最高丙酸比例。使用組合所產生丁酸之量係使用個別組份所看

到的兩倍。作者推斷，「難以消化之碳水化合物之某些混合物刺激產丁酸細菌，此對於結腸上皮具有潛在益處」；且「該等效應是否在人類中亦有效且對於人類結腸上皮是否具有生理意義仍有待闡明」。

歐洲專利申請案第86103234.0號引用使用果膠或瓜爾膠與抗膽鹼能藥物之組合所實施之工作。經可變時間段向個別個體投與各種調配物。一般而言，在該等個體中觀察到體重減輕及胃排空延遲。

在一專論中，Yarnell JWG、Evans AE, **The Mediterranean diet revisited – towards resolving the (French) paradox**, *Q J Med* 2000 ; 93:783-785提出，地中海式飲食之有益效應可歸因於橄欖油(高油酸)與其他營養組份之組合。其稱酒中之花青素係可能起作用之因素。

眾多臨床研究中已顯示，藉助行為矯正(即飲食及鍛煉)而達成之適度體重減輕(4-10%)顯著改良2型糖尿病且顯著降低高血糖症、異常血脂症及血壓，且與顯著改良肝臟及周邊組織胰島素抗性相關。另外，研究已顯示，在認為具有發生2型糖尿病之高風險之患者中，體重減輕係預防發生糖尿病之最重要因素。因此，由GRAS組合誘發之體重減輕可促進抗糖尿病活性。例如，參見：Kelley DE、Kuller LH、McKonalis TM、Harper P、Mancino J、Kalhan S, **Effects of Moderate Weight Loss and Orlistat on Insulin Resistance, Regional Adiposity, and Fatty acids in Type 2 Diabetes**, *Diabetes Care* 2004, 27:33-40；Knowler WC, Barrett-Connor E、Fowler SE、Hamman RF、Lachin JM、Walker EA等人，**Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin**, *N Engl J Med*. 2002 ; 346(6):393-403；Sjostrom CD、Peltonen M、Wedel H、Sjostrom L, **Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension**, *Hypertension* 36:20-25, 2000；Goldstein D, **Beneficial health effects of modest weight loss**. *Int J*

Obes Relat Metab Disord 16:397-415, 1992 ; Wing RR、Koeske R、Epstein LH、Nowalk MP、Gooding W、Becker D, **Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients**, *Arch Intern Med* 147:1749-1753, 1987 ; 及 **American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Position Statement)**, *Diabetes Care* 25 (增刊1):S50-S60, 2002。

有愈來愈多的證據表明，一系列涉及異常食物攝入之病況與腸肽之特定模式相關，且因此可得益於調節腸肽含量之療法。該等病況包括心因性暴食症，其已被描述為與降低之腦腸肽餐後阻抑及降低之PYY含量相關，如Kojima等人，**Altered ghrelin and PYY responses to meals in bulimia nervosa**, *Clinical Endocrinology*, 2005:62:74-78中所詳述。神經性厭食症與增加之腦腸肽及PYY含量相關，如Misra M等人，**Elevated peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa**. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91:1027-33所描述。已顯示，患有及未患暴食症之肥胖個體具有降低含量之腦腸肽及PYY以及降低之餐後PYY反應，如以下文獻中所記載：Monteleone等人，**Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa**. *Psychoneuroendocrinology* 2005 ; 30:243-50 及 Stock 等人，**Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents**. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90:2161-8。Batterham等人在**Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake**, *Nature*, 2002 ; 418:650-654中顯示，輸注PYY可減少人類之食物攝入，此證明腸肽調節可有

助於治療無限制食物渴望及食物成癮。大量文件記載，GLP-1對食物攝入具有效應(Gutzwiller等人，**Glucagon-like peptide 1: a potent regulator of food intake in humans**, *Gut* 1999；44:81-86)，且調酸素亦已顯示有益效應(Cohen等人，**Oxyntomodulin Suppresses Appetite and Reduces Food Intake in Humans**, *J Clin Endocrinol Metab* 2003；88:4696-4701)。

症候群樣過度食物攝入包括(但不限於)普拉德-威利症候群(Prader Willi Syndrome)、巴德-畢德氏症候群(Bardet-Biedl Syndrome)：該等症候群之特徵為極端饑餓、大量食物攝入及肥胖，其可得益於腸肽之調節，如Sze等人，**Effects of a Single dose of Exenatide on Appetite, Gut Hormones, and Glucose Homeostasis in Adults with Prader-Willi Syndrome**. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011；96(8):E1314-1319使用GLP-1擬似物之前期工作所證明。

GLP-1-激動劑療法改良脂質參數，包括降低之總膽固醇及LDL膽固醇、脂蛋白元B及三酸甘油酯以及增加之HDL膽固醇，如Davidson在**Cardiovascular Effects of Glucagonlike peptide-1 Agonists**, *Am J Cardiol*, 2011；108(增刊):33B-41B中所評論。此專利中所闡述之四個藥劑類別中之每一者皆顯示可改良脂質特徵，且因此可證明該等藥劑之組合係脂質異常之有效療法。作為實例，以下文獻中通常引用OFS及益菌生之效應：Delzenne等人，**Oligosaccharides: state of the art** *Proceedings of the Nutrition Society*, 2003, 62, 177-182；Kok等人，**Insulin, GLP-1, GIP, and IGF-1 as putative mediators of the hypolipemic effect of OFS in rats** *Journal of Nutrition* 1998 128:1099-1103；及Ooi等人，**Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: A review of in vivo and in vitro findings** *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11: 2499-2522。在Tsuda等人，

Regulation of Adipocyte function by anthocyanins ; possibility of preventing the metabolic syndrome, *J Agric Food Chem*, 2008, 56, 642-646中引用花青素對脂質之益處，且在Veldman等人，**Dietary pectin influences fibrin network structure in hypercholesterolaemic subjects *Thrombosis Research*, 1997, 86(3) 183-196**中闡述果膠益處。人們已充分研究了油酸對LDL-膽固醇及三酸甘油酯之益處，如歐洲食品安全局(European Food Safety Authority)在其證明該等健康宣稱之2011 Scientific Opinion中所記述。(EFSA Journal 2011 ; 9(4):2043-2060)。

GLP-1已顯示在心臟衰竭中之有益效應，如Poornima等人，**Chronic Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Sustains Left Ventricular Systolic Function and Prolongs Survival in the Spontaneously Hypertensive, Heart Failure-Prone Rat, *Circ Heart Fail* 2008 ; 1:153-160**在大鼠中所證實，及Nathanson等人，**Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized controlled clinical trial of efficacy and safety, *Diabetologia*, 2012 ; 55(4):926-35**在患鬱血性心臟衰竭之T2D患者中所證實。Lonborg等人，**Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, *Eur Heart J*, 2012 ; 33(12):1491-9**及Read等人，**A pilot study to assess whether glucagon-like peptide-1 protects the heart from ischemic dysfunction and attenuates stunning after coronary balloon occlusion in humans, *Circ Cardiovasc Interv*, 2011 ; 4(3):266-72**已顯示在心肌梗塞中之益處。一些使用GLP-2之早期工作暗示，此肽亦可對心臟組織具有直接有益效應，如Penna等人在**Postconditioning with glucagon like peptide-2 reduces ischemia/reperfusion injury in isolated rat**

hearts: role of survival kinases and mitochondrial KATP channels, *Basic Res Cardiol*, 2012 ; 107(4):272中所闡述。黃酮醇及花青素已顯示有益心血管效應，包括防止缺血/再灌注損傷，如de Pascual-Teresa等人在**Flavanols and Anthocyanins in Cardiovascular Health: A Review of the Current Evidence**, *Int J Mol Sci*, 2010 ; 11:1679-1703中所概述。已有大量文獻記載油酸對各種心臟疾病之有益效應，如Kris-Etherton在AHA Science Advisory: **Monosaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease**, *Circulation*, 1999 ; 100:1253-1258中所概述。本發明之組份可改變膽汁酸分泌及腸滲透性並降低循環脂多糖之含量，且此可改良血管功能及心臟衰竭(von Haehling等人，**Ursodeoxycholic acid in patients with heart failure**. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 59(6): 585-592)。

除對高血壓具有體重減輕之有益效應以外，亦有證據表明，本發明之組份亦賦予體重減輕獨立性益處。GLP-1激動劑顯示一致之血壓降低(Okerson，**The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists** *Cardiovascular Therapeutics*, 2012 ; 30:e146-155)，OFS及其他益菌生已顯示獨特的抗高血壓效應(Yeo等人，**Antihypertensive Properties of Plant-Based Prebiotics**, *Int J of Mol Sci*, 2009 ; 10:3517-3530)，已顯示花青素降低血壓且改良血管反應性(Jennings等人，**Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women**, *Am J Clin Nutr*, 2012 ; 96:781-8)，且油酸亦具有有益效應(Teres等人，**Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil**, *PNAS*, 2008:105(37)13811-13816)。

已顯示GLP-1保護血管內皮且能夠恢復正常內皮滲透性，如在Dozzier等人，**Glucagon-like Peptide-1 Protects Mesenteric**

Endothelium from Injury During Inflammation, *Peptides*, 2009 ; 30(9):1735-1741中所證實。使用花青素之臨床研究已顯示顯著改良一系列周邊循環病症，如在**Fructus Myrtilli, *World Health Organization Monographs on Selected Medicinal Plants*, 第4卷, 2009:217-220-221**中所引用。

代謝症候群係醫療病況之組合，其在一起發生時會增加以後發生糖尿病、心血管疾病及腦血管疾病之風險。代謝症候群之定義可變，但通常包括腹部肥胖、異常血脂症、高血壓及空腹或餐後葡萄糖異常。該等病況中之每一者皆個別論述於上文中，從而提供在預防及治療代謝症候群中具有治療益處之證據。

治療脂肪性肝病或脂肪變性肝病之基礎係體重減輕，且預計顯示體重減輕之療法亦可有益於該等病況。已顯示適度體重減輕逆轉非酒精性肝臟脂肪變性，如Petersen等人在**Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycemia by Moderate Weight Reduction in Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes*, 2005 ; 54(3):603-608**中所記述。已顯示GLP-1激動劑療法逆轉肝臟脂肪變性(Ding等人，**Exendin-4, a Glucagon-like Protein-1 (GLP-1) Receptor Agonist, Reverses Hepatic Steatosis in ob/ob Mice, *Hepatology*, 2006 ; 43(1):173-181**)。此外，已顯示本發明之若干種個別組份顯示對肝臟之有益效應。作為實例，已顯示OFS在患有非酒精性脂肪變性之人類中降低肝臟酶含量(Daubioul等人，**Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study, *Eur J of Clin Nutr*, 2005 ; 59:723-726**)，且在大鼠中降低肝臟脂肪變性程度(Daubioul，**Dietary oligofructose lessens hepatic steatosis, but does not prevent hypertriglyceridemia in obese Zucker rats, *J Nutr* 2000 ;**

130:1314-1319)。已顯示特定花青素對肝臟脂肪變性具有有益效應，如 Guo 等人，**Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db mice via the transcription factor FoxO1**, *J of Nutr Biochem* 2012；23:349-360所闡述，且已顯示黑加侖在慢性乙醇中毒中具有保護肝臟之效應(Szachowicz-Petelska等人，**Protective Effect of Blackcurrant on Liver Cell Membrane of Rats Intoxicated with Ethanol**, *J Membrane Biol*,2012；245(4):191-200)。

已顯示GLP-2改善發炎性腸疾病之症狀，如在以下文獻中所論述：Drucker等人，**Human [Gly2]GLP-2 reduces the severity of colonic injury in a murine model of experimental colitis**, *Am J Physiol* 276 (Gastro-intest Liver Physiol 39), 1999:G79-G91及Cani等人，**Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2 driven improvement of gut permeability**, *Gut*, 2009:58:1091-1103。益菌生(包括OFS)已顯示抵抗一系列發炎性腸疾病之效能，如在以下文獻中所記載：Hedin等人，**Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials** *Proceedings of the Nutrition Society*, 2007, 66, 307-315；Joossens等人，**Effect of oligofructose-enriched inulin on bacterial composition and disease activity of patients with Crohn's disease: results from a double-blinded randomized controlled trial**, *Gut*, 2012；61(6):958；Leenen等人，**Inulin and OFS in Chronic IBD**, *Journal of Nutrition*, 2007；2572S-2575S；及Lomax等人，**Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence**, *British Journal of Nutrition*, 2009, 101, 633-658。已相信果膠會減少腹瀉、治療口腔及咽喉疼痛、

使輻射效應最小化、預防重金屬中毒並促進「良好消化健康」(Sriamornsak, **Chemistry of Pectin and Its Pharmaceutical Uses: A Review**, *Silpakorn University International Journal* 2003 ; 3: 206-228), 以及在發炎性腸疾病顯示有益效應(Galvez等人, **Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease**, *Mol Nutr Food Res*, 2005 ; 49(6):601-608及Rose等人, **Influence of Dietary Fiber on Inflammatory Bowel Disease and Colon Cancer: Importance of Fermentation Pattern**, *Nutr Rev* 2007 ; 65(2):51-62)。

不可消化多糖(包括OFS及菊糖)已顯示抵抗一系列腸胃感染之治療性及預防性效應, 如Gibson等人在**Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections**, *British Journal of Nutrition*, 2005 ; 93 (增刊):S31-S34中所評論。人們很久以來一直使用果膠作為腹瀉之療法, 如Rabbani等人在**Clinical studies in persistent diarrhea: dietary management with green banana or pectin in Bangladeshi children**, *Gastroenterology*, 2001:121(3):554-60中所論述, 且油酸已顯示經由減慢腸胃通過時間來治療腹瀉之治療價值(Lin等人, **Slowing of Gastrointestinal Transit by Oleic Acid**, *Digestive Diseases and Sciences*, 2001:46(2):223-229)。

有愈來愈多的證據表明, 腸肽在免疫介導性病症中發揮作用, 且因此, 增加腸肽釋放之療法可係有益的。此外, 本文中所評論之所有四個類別之藥劑皆已顯示有益的免疫系統效應。GLP-1療法已在牛皮癬治療中顯示效能(Ahern等人, **Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study**, *JEADV*, 2012, DOI:10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x及Drucker等人, **Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and psoriasis: diabetes meets dermatology**,

Diabetologia, 2011; 54:2741-2744)。已顯示GLP-1擬似物在T2D中逆轉ER壓力及細胞凋亡(Liang等人, **Impaired MEK Signaling and SERCA Expression Promote ER Stress and Apoptosis in Insulin-Resistant Macrophages and Are Reversed by Exenatide Treatment**, *Diabetes*, 2012; 61(10):2609-20)。GLP-2有助於藉助改良腸滲透性來控制發炎(Cani等人, **Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2 driven improvement of gut permeability**, *Gut*, 2009;58:1091-1103)。已探索OFS對異位性皮炎、牛皮癬及氣喘之全身效應及其對食物過敏之降低(Lomax等人, **Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence**, *British Journal of Nutrition*, 2009, 101, 633-658)。黑加侖提取物已顯示廣泛的抗氧化劑及抗炎效應(Tabart等人, **Antioxidant and anti-inflammatory activities of Ribes nigrum extracts**, *Food Chemistry*, 2012; 131:1116-1122)。一些類型之果膠亦已顯示特異性抗炎效應(Silva等人, **Pectin from Passiflora edulis Shows Anti-inflammatory Action as well as Hypoglycemic and Hypotriglyceridemic Properties in Diabetic Rats**, *J Med Food*, 2011; 14(10):118-1126及Ye等人, **Dietary Pectin Regulates the Levels of Inflammatory Cytokines and Immunoglobulins in Interleukin-10 Knockout Mice**, *J Agric Food Chem*, 2010; 58:11281-11286), 且有大量文獻記載油酸之抗炎效應, 如Carillo等人在**Role of oleic acid in immune system: mechanism of action; a review**; *Nutr Hosp*, 2012; 27(4):978-990中所概述。當前人們正在積極探索腸中之發炎過程與1型糖尿病之風險之間之聯繫(Vaarala, **Is the origin of type 1 diabetes in the gut?** *Immunology and Cell Biology*, 2012; 90(3):271-6)。

人們愈來愈認識到，腸肽在調節骨內穩態中具有重大作用，且調節腸肽之療法因此可對骨具有有益效應。Walsh等人，在**Feeding and Bone** (*Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010, 1:503(1), 11-9)中強調腸肽對骨健康之作用並記述，GIP增加成骨細胞數及活性且防止PTH誘發之破骨細胞激活(維持效應可能需要脈衝式遞送)；GLP-1在正常大鼠中增加骨形成；以及GLP-2已顯示在絕經期後女性中以劑量依賴性方式顯著且快速地降低骨再吸收。Nuche-Berenguer等人已證實，GLP-1及艾克森丁-4可在大鼠中逆轉高脂相關骨量稀少(**GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia**, *J of Endocrinology*, 2011; 209:203-210)，且正在進行臨床研究以評估艾克森丁-4在人類中對骨之效應(ClinicalTrials.gov Identifier NCT01381926)。尤其已顯示OFS改良陽離子吸收(Delzenne, **Oligosaccharides: state of the art**, *Proceedings of the Nutrition Society*, 2003, 62, 177-182)，且其在切除卵巢之大鼠中預防骨質疏鬆症(Scholz-Ahrens, **Effect of OFS or dietary Ca on repeated Ca and P balances, bone mineralization and trabecular structure in ovariectomized rats** *British Journal of Nutrition*, 2002, 88, 365-377)。在青少年中，OFS改良鈣吸收，此亦支持骨礦化作用(Van den Heuvel等人, **Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents**, *Am J Clin Nutr*, 1999, 69, 544-8)。花青素及類黃酮攝入與女性之骨礦物密度呈正相關(Welch等人, **Habitual flavonoid intakes are positively associated with bone mineral density in women**, *J Bone Miner Res*, 2012;27(9):1872-8)。

已顯示GLP-1在神經變性疾病模型中藉由刺激神經元細胞增殖、增強突觸可塑性及記憶形成、提供神經保護作用及減少神經運動損害而產生益處，如Salcedo等人在**Neuroprotective and neurotrophic**

actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders, *Br J Pharmacol*, 2012 ; 166(5):1586-99中所概述。此外，已顯示GLP-2具有神經保護性效應，如Voss等人在**Glucagon-like peptides 1 and 2 and vasoactive intestinal peptide are neuroprotective on cultured and mast cell co-cultured rat myenteric neurons**, *BMC Gastroenterology* 2012:1:12-30中所引用。已顯示花青素具有神經保護性效應，如Tarozzi等人，**Neuroprotective effects of anthocyanins and their in vivo metabolites in SH-SY5Y cells**, *Neurosci Lett*, 2007 ; 424(1)36-40所證實，且如Ramassamy在**Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets**, *European Journal of Pharmacology*, 2006 ; 545:51-64中所評論。

由於GLP-1之神經保護性效應，故已假定其係一系列病症(包括躁鬱症及重鬱症)之潛在有效療法，如McIntyre等人在**The neuroprotective effects of GLP-1: Possible treatment for cognitive disorders**, *Behav Brain Res*, 2012 ; 237C:164-171中所評論。已顯示PYY對情感具有直接效應，且其缺失增強焦慮及抑鬱相關行為，如Painsipp等人在**The gut-mood axis: a novel role of the gut hormone peptide YY on emotional-affective behavior in mice**, *BMC Pharmacology*, 2009 (增刊2):A13中所證實。已顯示花青素抑制單胺氧化酶，此支持其作為抑鬱、焦慮及情感病症之潛在療法之用途。(Dreisitel等人，**Berry anthocyanins and their aglycones inhibit monoamine oxidases A and B**, *Pharmacol Res*, 2009 ; 59(5):306-11)。

膳食油酸攝入與抑鬱風險之間之逆相關性已在女性中得到確定(Wolfe等人，**Dietary linoleic and oleic fatty acids in relation to severe**

depressed mood: 10 years follow-up of a national cohort, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009 ; 33(6):972-7)。

已顯示PYY抑制胰臟癌細胞、食道癌細胞及乳癌細胞之生長(Vona-Davis等人, **PYY and the pancreas: inhibition of tumor growth and inflammation**, *Peptides*, 2007 ; 28:334-338)。菊糖型聚果糖(OFS)在肝中降低癌細胞增殖(Bindels等人, **Gut microbiota-derived proprionate reduces cancer cell proliferation in the liver**, *British Journal of Cancer*, 2012:1-8)。菊糖及OFS已顯示抵抗一系列癌症類型之抗癌效應, 以及提高標準化學治療劑之活性(Taper等人, **Inulin/oligoructose and anti-cancer therapy**, *British Journal of Nutrition*, 2002 ; 87(增刊2):S283-S286)。已顯示果膠對前列腺癌具有有益效應(Jackson等人, **Pectin induces aptoptosis in human prostate cancer cells: correlation of apoptotic function with pectin structure**, *Glycobiology*, 2007 ; 17(8):805-819)。花青素已顯示較強癌症預防效應(Wang等人, **Anthocyanins and their role in cancer prevention**, *Cancer Lett*, 2008 ; 269(2):281-290)。

有愈來愈多的證據表明, 調節腸微生物區可對眾多種疾病具有有益效應, 如在以下文獻中所評論: Diamond等人, **It takes guts to grow a brain**, *Bioessays* 2011 ; 33:588-591 ; Kootte等人, **The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus**, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012:14:112-120 ; Bravo等人, **Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve**, *PNAS*, 2011:108(39) 16050-16055 ; 以及Clemente等人, **The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View**, *Cell*, 2012:148:1258-1270。本發明之若

千種組份引起腸微生物群系(microbiome)之構成之變化且因此可在該等病況中具有治療益處。

已顯示GLP-1對視網膜變性具有有益效應，如由於其一般神經保護性效應而可預計到，如Salcedo等人在**Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders**, *Br J Pharmacol*, 2012; 166(5):1586-99中所記述。已顯示花青素對眼睛健康產生眾多益處，包括對白內障、青光眼、糖尿病性視網膜病、近視及夜間視力改良之有益效應，如在**Fructus Myrtilli**, *World Health Organization Monographs on Selected Medicinal Plants*, 第4卷, 2009:217-220中所概述。

多囊性卵巢症候群(PCOS)：PCOS與胰島素抗性及高胰島素血症相關，且使用諸如二甲雙胍等藥劑之療法已靶向降低之胰島素抗性或增加之胰島素敏感性。Svendsen等人(**Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: roles of obesity, insulin sensitivity, and treatment with metformin**, *Metabolism*, 2009:58(5):586-93)記載經二甲雙胍治療之PCOS患者中GIP及GLP-1之變化，且其推斷此機制至少部分負責治療反應。因此，可證明改變胰島素抗性及腸促胰島素含量之療法有益。

已顯示花青素顯著改良月經前及痛經症狀，如在**Fructus Myrtilli**, *World Health Organization Monographs on Selected Medicinal Plants*, 第4卷, 2009:220中所引用。

【發明內容】

簡言之，在一個態樣中，本發明揭示包含果膠及花青素之組合物。

簡言之，在另一態樣中，本發明揭示包含果膠及長鏈脂肪酸之

組合物。

簡言之，在另一態樣中，本發明揭示包含花青素及寡糖之組合物。

簡言之，在另一態樣中，本發明揭示在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之方法，其包含投與果膠、花青素、長鏈脂肪酸及寡糖。

簡言之，在另一態樣中，本發明揭示在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之方法，其包含投與：GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物；及投與果膠。

簡言之，在另一態樣中，本發明揭示在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之方法，其包含投與：GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物；及投與花青素；及投與寡糖。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

【發明內容】中之上述本發明組合物含有以下成份中之2者：果膠、花青素、長鏈脂肪酸或寡糖。本發明之其他實施例係包含4種成份中之另外一者之上述組合物。例如，本發明之其他實施例係：

- 包含花青素、寡糖及果膠之組合物；
- 包含花青素、寡糖及長鏈脂肪酸之組合物；
- 包含花青素、果膠及長鏈脂肪酸之組合物；以及
- 包含寡糖、果膠及長鏈脂肪酸之組合物。

本發明組合物之另一實施例係包含果膠、花青素、長鏈脂肪酸及寡糖之組合物。

[發明內容]中之上述本發明方法係在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之方法，其包含投與果膠、花青素、長鏈脂肪酸及寡糖。此方法可視情況包括共投與GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之

藥物。

[發明內容]中之上述本發明方法係在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之方法，其包含投與GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物；及投與果膠。此方法可視情況進一步包含投與一或多種其他成份(花青素、寡糖或長鏈脂肪酸)。例如，本發明之其他實施例包括投與GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物；及投與果膠；及：

- 投與花青素；
- 投與花青素及投與寡糖；
- 投與長鏈脂肪酸；
- 投與長鏈脂肪酸及投與花青素；或
- 投與長鏈脂肪酸及投與寡糖。

[發明內容]中之上述本發明方法係在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之方法，其包含投與：GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物；及投與花青素；及投與寡糖。此方法可視情況進一步包含投與長鏈脂肪酸。

在本發明之組合物及方法中，花青素之實例係黑加侖提取物(「BCE」)。

在本發明之組合物及方法中，寡糖之實例係果寡糖。

在本發明之組合物及方法中，果膠之實例係源自蘋果之果膠。

在本發明之組合物及方法中，長鏈脂肪酸之實例係油酸。

在本發明方法中，GLP-1擬似物之實例係艾克森丁-4 AlbudAb。

在本發明方法之一個實施例中，該方法係治療糖尿病之方法。

在本發明方法之另一實施例中，該方法係治療肥胖之方法。

在本發明方法中，單胃哺乳動物之實例係人類。

較佳地，可經口投與本發明組合物。預計本發明調配物可含有

某一類型之載劑。另外預計，用於人類之劑量可為約10克/天至約40克/天。10克/天至40克/天意指四種類型之成份(花青素、寡糖、果膠、長鏈脂肪酸)中之任一者每天之總量。例如，若患者欲接受5克OFS/天及5克果膠/天及3克油酸/天及2克BCE/天，則用於該患者之劑量將為15克/天。

本發明組合物包括四種類型之成份(花青素、寡糖、果膠、長鏈脂肪酸)中之一種以上。較佳地，以最少量存在之成份係以最高量成份之至少10重量%存在，更佳以最高量成份之至少20重量%存在。

本發明之較佳組合物包含BCE、OFS、蘋果果膠及油酸。在此組合物中，OFS於組合物中之量較佳係蘋果果膠於組合物中之量之80重量%至120重量%。在此組合物中，BCE於組合物中之量較佳係果膠於組合物中之量之20重量%至60重量%。在此組合物中，油酸於組合物中之量較佳係果膠於組合物中之量之40重量%至80重量%。

藉助有益於治療及/或預防2型糖尿病之相同機制，本發明可用作胰島素抗性症候群、妊娠性糖尿病、葡萄糖耐受不良及空腹葡萄糖異常之療法。

由於本發明調節腸肽含量及/或由於本發明之一或多種組份產生直接治療益處之證據，本發明亦可有益於其他治療領域，該等治療領域部分列示於下文中：

- 非症候群樣異常食物攝入，包括(但不限於)暴食、厭食、無限制食物渴望、食物成癮；

- 症候群樣過度食物攝入，包括(但不限於)普拉德-威利症候群、巴德-畢德氏症候群；

- 異常血脂症，包括(但不限於)空腹及餐後異常血脂症、高血脂症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症；

- 心臟衰竭及心肌梗塞；

- 高血壓；
- 周邊循環病症，包括(但不限於)周邊動脈血管疾病、靜脈曲張、毛細血管擴張、周邊血管功能不全及致糖尿病性周邊水腫；
- 代謝症候群；
- 肝病，包括(但不限於)肝臟脂肪變性、非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎、肝臟纖維變性、肝臟功能不全、酒精性肝病及肝移植後療法；
- 腸胃病症，包括(但不限於)腸易激症候群、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、短腸症候群、便秘、發炎性腸疾病、乳糜瀉；
- 感染性腹瀉及感染後腹瀉症候群，包括(但不限於)抗生素後結腸炎；
- 免疫介導性病症，包括(但不限於)乳糜瀉、氣喘、牛皮癬、濕疹、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、1型糖尿病、成人緩發性自身免疫性糖尿病；
- 骨礦化病症、骨質疏鬆症、骨量稀少；
- 神經變性疾病，包括(但不限於)帕金森氏症候群(Parkinson's syndrome)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、創傷後症候群、亨汀頓氏舞蹈症(Huntington's disease)及縮性脊髓側索硬化症、腦血管意外後恢復；
- 精神異常，包括(但不限於)抑鬱、精神分裂症、躁鬱症、情感病症、焦慮症；
- 癌症治療及預防；
- 可受益於腸微生物群系調節之疾病及病況，包括(但不限於)肥胖、2型糖尿病、1型糖尿病、免疫介導性疾病、神經發育性疾病、癌症、氣喘及呼吸性病況、腸胃病症、認知及感情行為；
- 眼睛疾病，包括(但不限於)黃斑點退化、視網膜變性、白內

障、青光眼、糖尿病視網膜病、近視、發炎性眼睛病症、老花眼及改良夜間視力之療法；

-多囊性卵巢症候群(PCOS)；

-月經前症候群及痛經。

實例

評估各種包含花青素(BCE)、寡糖(OFS)、果膠(蘋果果膠)及長鏈脂肪酸(油酸)中之一或多者之組合物。該等組份中之每一者皆以少量發現於正常飲食中，且各自具有GRAS (Generally Recognized As Safe，一般認為安全)狀態以用作食品成份。所有組合皆係在共投與及不共投與艾克森丁-4 AlbudAb (一種GLP-1擬似物)之兩種情形下來評估。由於有4種類型之成份，故4種類型之成份中之一或多者有4種單一組合、6種成對組合、4種三元組合(triplet)及一種所有四者之組合，總計有15種組合。以下實例證實，當在飲食誘發之肥胖(DIO)小鼠(肥胖模型)或 db/db 小鼠(糖尿病模型)中將一些該等組合物連同諸如GLP-1擬似物(例如艾克森丁-4 AlbudAb)等藥物一起投與時，所觀察到之體重減輕及/或葡萄糖減少遠遠超過使用每一個別GRAS組份時所看到之效應之總和。

在以下實驗中，BCE購自Cyvex Nutrition, Irvine, CA (批號1734-018)；OFS購自Beneo公司, Morris Plains, NJ (批號PCRNX9BNX9)；蘋果果膠購自Herbstreith&Fox, Elmsford, NY (Classic AU201 USP第01104302批)；油酸購自Sigma, St. Louis, MO (批號MKBD0534V)；且Nutella購自Ferrero, Somerset, NJ (批號34RT236B3及37R258C3)。

在以下實驗中，用於共投與之GLP-1擬似物係艾克森丁-4 AlbudAb (一種長效GLP-1擬似物)。此分子因其相對於當前可用之市售藥劑在齧齒動物物種中具有延長之半衰期而一直被用作GLP-1類之代表。艾克森丁-4 AlbudAb係由與抗體輕鏈之可變結構域遺傳融合之

艾克森丁-4組成之重組融合蛋白。艾克森丁-4當前係作為艾塞那肽來出售。AlbudAb係由結合至人類血清白蛋白之小(約14 kDa)人類抗體輕鏈可變結構域組成之結構域抗體。在經皮下注射之後，該分子之AlbudAb部分結合至內源白蛋白，從而顯著延長半衰期($t_{1/2}$)。在齧齒動物中，AlbudAb之 $t_{1/2}$ = 20-40 hr，與之相比，未經修飾之肽對應體之半衰期為4小時至6小時。AlbudAb係GlaxoSmithKline集團公司之商標。艾克森丁-4-albudAb係藉由稀釋至媒劑(20 mM檸檬酸鈉+100 mM NaCl, pH 6.2)中來製備，且以多個等份在-70°C下冷凍。在每次給藥當天，在即將給藥之前使各等份解凍並將其維持於冰上。

長期肥胖效能研究：

使用飲食誘發之肥胖(DIO) C57BL/6雄性小鼠(40-50g體重)及瘦C57BL/6雄性小鼠(Taconic, Hudson, NY)來進行長期肥胖效能研究。DIO小鼠自斷奶時起即由供應商成群飼養並餵給高脂肪飲食(60 kcal%脂肪)。在GlaxoSmithKline Research Triangle Park實驗室收到之後，將所有小鼠分籠飼養且維持在恆定溫度(大約22°C)及12 hr光/暗週期(自5:00 AM至5:00 PM開燈)下。小鼠可隨意獲得食物(DIO小鼠進食研究飲食D12451，45 kcal%脂肪；瘦小鼠進食實驗室飲食5001，13.5 kcal%脂肪)及水。所有動物方案皆經過Research Triangle Park, NC中GlaxoSmithKline處之實驗動物管理及使用委員會批准。

藉由在帶有攪拌附件之Hobart混合器中混合來製備含有BCE、OFS、果膠、油酸、Nutella之飼料，並在4°C下儲存直至使用為止。在具有金屬絲網柱插件之玻璃罐(Unifab公司, Kalamazoo, MI)中餵給小鼠飼料。

在研究開始前使DIO C57BL/6小鼠及年齡相當之瘦對照在飼養室中適應大約4週。將小鼠隨機分成多個具有相似平均體重之治療組。使小鼠適應25% Nutella (w/w)之研究飲食D12451飼料達5天，且然後

單獨及以2者、3者及4者之所有組合餵給存於25% Nutella之D12451飼料中之2% w/w BCE、5% w/w OFS、5% w/w果膠及3% w/w油酸達34天(開始於第-7天)。然後評估與艾克森丁-4-albudAb共治療或無共治療之所有組合。各種治療概述於下表1中。大約每週更換一次飼料。

表1

組號	治療	Ex4 AlbudAb
1	媒劑	
2	5% OFS	
3	5%果膠	
4	2% BCE	
5	3%油酸	
6	2% BCE+5% OFS	
7	2% BCE+5%果膠	
8	2% BCE+3%油酸	
9	5% OFS+5%果膠	
10	5% OFS+3%油酸	
11	5%果膠+3%油酸	
12	2% BCE+5% OFS+5%果膠	
13	2% BCE+5% OFS+3%油酸	
14	2% BCE+5%果膠+3%油酸	
15	5% OFS+5%果膠+3%油酸	
16	2% BCE+5% OFS+5%果膠+3%油酸	
17	Ex4 AlbudAb (0.03 mg/kg)	(+)
18	5% OFS	(+)
19	5%果膠	(+)
20	2% BCE	(+)
21	3%油酸	(+)
22	2% BCE+5% OFS	(+)
23	2% BCE+5%果膠	(+)
24	2% BCE+3%油酸	(+)

25	5% OFS+5%果膠	(+)
26	5% OFS+3%油酸	(+)
27	5%果膠+3%油酸	(+)
28	2% BCE+5% OFS+5%果膠	(+)
29	2% BCE+5% OFS+3%油酸	(+)
30	2% BCE+5%果膠+3%油酸	(+)
31	5% OFS+5%果膠+3%油酸	(+)
32	2% BCE+5% OFS+5%果膠+3%油酸	(+)

在第-1天，經皮下給予小鼠媒劑以使其適應處理壓力。經26天之時段(第0天至第26天；14次給藥)每隔一天(e.o.d.)在介於2 pm至4 pm之間以5 ml/kg之劑量體積經皮下給予艾克森丁-4 AlbudAb融合物。給予未接受艾克森丁-4 AlbudAb之小鼠媒劑。

在5天適應期(第-12天至第-7天)期間確立25% Nutella食物之基線消耗；自第-7天開始在工作日(week day)量測日食物攝入。在第-7天量測體重(BW)且然後在研究持續時間內每3至4天量測。在第24天，使用定量磁共振(QMR)量測身體組成。在第27天，在最後一次給予艾克森丁-4 AlbudAb之後大約19小時，在異氟醚麻醉下收集全血試樣並處理成血清及血漿。使用血清來評估臨床化學參數(例如葡萄糖等)。

表2概述利用各種組合所看到之體重減輕數據範圍且突出顯示利用GLP-1共投與所達成之差異程度及效能。

表2

組號	治療	Ex4 AlbudAb	相對於媒劑 之BW之 Δ %	理論加和之 BW之 Δ %	>加和之 BW之 Δ %
1	媒劑		0.0	---	---
2	OFS		0.0 $\pm$ 0.9	---	---
3	果膠		0.2 $\pm$ 0.8	---	---
4	BCE		-2.2 $\pm$ 1.2	---	---

5	油酸		$-4.3 \pm 0.8^*$	---	---
6	BCE+OFS		$-5.8 \pm 1.7^*$	-2.2 ± 1.5	-3.6
7	BCE+果膠		-2.9 ± 1.5	-1.9 ± 1.8	-1.0
8	BCE+油酸		$-4.6 \pm 1.4^*$	-6.5 ± 1.2	1.9
9	OFS+果膠		-1.2 ± 0.8	0.2 ± 1.3	-1.4
10	OFS+油酸		-2.7 ± 1.5	-4.3 ± 1.1	1.6
11	果膠+油酸		$-5.3 \pm 0.9^*$	-4.1 ± 0.9	-1.2
12	BCE+OFS+果膠		$-7.9 \pm 3.2^*$	-2 ± 2.1	-5.9
13	BCE+OFS+油酸		$-8.0 \pm 1.0^*$	-6.5 ± 1.5	-1.5
14	BCE+果膠+油酸		$-6.0 \pm 0.6^*$	-6.3 ± 1.7	0.3
15	OFS+果膠+油酸		-4.0 ± 1.0	-4.1 ± 1.4	0.1
16	BCE+OFS+果膠+油酸		$-11.8 \pm 1.1^*$	-6.3 ± 2	-5.5
17	媒劑(Ex4 AlbuAb)	(+)	$-4.2 \pm 1.0^*$	---	---
18	OFS	(+)	$-4.5 \pm 0.7^*$	-4.2 ± 1	-0.3
19	果膠	(+)	$-8.2 \pm 1.7^*$	-4 ± 0.9	-4.2
20	BCE	(+)	$-8.4 \pm 1.6^*$	-6.4 ± 1.2	-2.0
21	油酸	(+)	$-6.5 \pm 0.9^*$	-8.5 ± 1.6	2.0
22	BCE+OFS	(+)	$-13.4 \pm 2.5^*$	-6.4 ± 1.3	-7.0
23	BCE+果膠	(+)	$-19.4 \pm 1.5^*$	-6.2 ± 1.6	-13.2
24	BCE+油酸	(+)	$-10.5 \pm 1.2^*$	-10.7 ± 1.5	0.2
25	OFS+果膠	(+)	$-7.9 \pm 1.5^*$	-4 ± 1.2	-3.9
26	OFS+油酸	(+)	$-10.0 \pm 1.4^*$	-8.6 ± 1.6	-1.4
27	果膠+油酸	(+)	$-14.8 \pm 1.8^*$	-8.3 ± 1.3	-6.5
28	BCE+OFS+果膠	(+)	$-17.7 \pm 1.1^*$	-6.2 ± 1.8	-11.5
29	BCE+OFS+油酸	(+)	$-16.2 \pm 1.5^*$	-10.7 ± 1.6	-5.5
30	BCE+果膠+油酸	(+)	$-23.4 \pm 1.3^*$	-10.5 ± 1.7	-12.9
31	OFS+果膠+油酸	(+)	$-16.1 \pm 1.7^*$	-8.3 ± 1.5	-7.8
32	BCE+OFS+果膠+油酸	(+)	$-27.1 \pm 2.5^*$	-10.5 ± 1.9	-16.6

•*表示BW之 Δ %相對於媒劑之統計顯著性； $p < 0.05$ ，司徒登氏 (Student) t-測試。

•灰色單元格表示>加和之BW之 Δ %相對於理論加和之BW之 Δ %

之顯著性： $p < 0.05$ ，司徒登氏 t-測試。N=8，但對於以下組：(1) BCE+果膠，N=7；(2) BCE+油酸，N=7；(3) BCE+OFS+油酸，N=7；BCE+果膠+Ex4 AlbudAb，N=7；BCE+OFS+果膠+Ex4 AlbudAb，N=6

表2中之數據顯示，共投與GLP-1擬似物(第18至第21組)或未共投與GLP-1擬似物(第2至第5組)之大多數單一藥劑與媒劑相比對體重有極小效應甚至沒有效應。在彼等未共投與GLP-1擬似物者中，與媒劑相比僅油酸(第5組)具有統計學上顯著之體重減輕。在彼等共投與GLP-1擬似物者中，與單獨之果膠及單獨之GLP-1擬似物相比，僅果膠(第19組)具有出乎意料之體重減輕。此外，與媒劑相比，GLP-1擬似物亦具有統計學上顯著之體重減輕。在不同成份組合時，或在與GLP-1擬似物共投與之情形下，一些單獨時表現良好之藥劑在共投與時轉而具有拮抗性，從而對體重無淨效應。其他藥劑在一起配對時極佳，從而顯示顯著超過個別藥劑之加和效應之體重減輕。

對於6對共投與GLP-1擬似物(第22至第27組)或未共投與(第6至第11組)者，僅3對(其中每一者共投與GLP-1擬似物)與其單獨之個別成份及單獨之GLP-1擬似物相比具有出乎意料之體重減輕。該3對為BCE+果膠(第22組)、BCE+油酸(第23)及果膠+油酸(第27組)。

對於4個共投與GLP-1擬似物(第28-31組)或未共投與(第12-15組)之三元組合，僅共投與GLP-1擬似物之三元組合與其單獨之個別成份及單獨之GLP-1擬似物相比具有出乎意料之體重減輕。

含有四種成份中之每一者之實例且共投與GLP-1擬似物(第32組)及未共投與(第16組)之組合物與單獨之個別成份及單獨之GLP-1擬似物相比具有出乎意料之體重減輕。OFS、果膠、BCE及油酸之組合(第16組)在26天中產生-11.8%之體重減輕，此遠遠超過基於單獨投與OFS、果膠、BCE及油酸時之體重減輕預計之結果(分別為0%、0.2%、-2.2%及-4.3%，且設想之加和體重減輕為-6.3%；產生>加和

之-5.5%之體重減輕； $P<0.05$)。包含OFS、果膠、BCE及油酸以及艾克森丁-4 AlbudAb (體重減輕之 ED_{20} 劑量；0.03 mg/kg)之第32組在26天中產生-27.1%之體重減輕，此遠遠超過基於單獨投與艾克森丁-4 AlbudAb及OFS、果膠、BCE及油酸時之體重減輕預計之結果(分別為-4.2%及0%、0.2%、-2.2%、-4.3%，且設想之加和體重減輕為-10.5%；產生>加和之-16.6%之體重減輕； $P<0.05$)。

總而言之，第16組、第19組、第22組、第23組、第27組、第28組、第29組、第30組、第31組及第32組之組合物各自具有出乎意料之體重減輕之結果。此外，第32組治療使體重、身體組成及臨床化學參數(例如葡萄糖、膽固醇、三酸甘油酯、AST、ALT)正常化且回復為瘦對照值。此外，第19組、第22組、第23組、第27組、第28組、第29組、第30組及第31組亦使身體組成及各種臨床化學參數(例如葡萄糖、膽固醇、三酸甘油酯、AST及/或ALT中之不同變化)產生與體重減輕相當之統計學上顯著之降低。

長期糖尿病效能研究：

在研究開始之前使*Db/db*小鼠(B6.Cg-m^{+/+}Lepr db/J)、(40-50 g體重)及年齡相當之對照在飼養室中適應大約4週。量測體重及身體組成，並將其隨機分成數個具有相似平均體脂肪%及體重之治療組。

使小鼠適應25% Nutella (w/w)之實驗室飲食5K67飼料(16 kcal%脂肪)達11天，且然後餵給存於25% Nutella 5K67飼料中之1.3% w/w BCE、3.3% w/w OFS、3.3% w/w果膠及2% w/w油酸。在第-1天，經皮下給予小鼠媒劑以使其適應處理壓力。經15天之時段(第0天至第14天；8次給藥)每隔一天(e.o.d.)在介於2 pm至4 pm之間以5 ml/kg之劑量體積經皮下給予艾克森丁-4 AlbudAb融合物。給予未接受艾克森丁-4 AlbudAb之小鼠媒劑。

在11天適應期(第-18天至第-7天)期間確立25% Nutella飼料之基線

消耗；自第-7天開始在工作日量測日食物攝入。在第-7天量測體重且然後在研究持續時間內每3至4天量測。在第14天，使用定量磁共振(QMR)量測身體組成。在第15天，在最後一次給予艾克森丁-4 AlbudAb之後大約19小時，在異氟醚麻醉下收集全血試樣並處理成血清及血漿。使用全血來測定HbA1c %。使用血清來評估臨床化學參數(例如葡萄糖等)。

在*db/db*小鼠中，組合投與OFS、果膠、BCE、油酸及艾克森丁-4 AlbudAb (ED₂₀劑量)達14天相對於媒劑對照顯著降低葡萄糖(Δ -217 mg/dL； $p < 0.001$)及HbA1c含量(Δ -1.2%； $p < 0.001$)。此外，該組合達成之葡萄糖(-217 mg/dL相對於-142 mg/dL之預計加和)及HbA1c(-1.2%相對於-0.7%之預計加和)之降低大於每一組份之預計總和。在*db/db*小鼠中，體重減輕/對體重增加之抑制大於OFS、果膠、BCE、油酸與艾克森丁-4 AlbudAb組合之加和(-7.4%相對於-3.8%之預計加和； $P < 0.05$)。在*db/db*小鼠中，該組合使得脂質參數(例如三酸甘油酯(與媒劑相比 Δ -53%； $p < 0.05$)及膽固醇(與媒劑相比 Δ -34%； $p < 0.05$)以及肝臟酶(例如丙胺酸轉胺酶，與媒劑相比 Δ -48%； $p < 0.05$))產生統計學上顯著之變化。

例示另一GLP-1擬似物(利拉魯肽)之長期肥胖效能研究：

在DIO C57BL/6小鼠中實施與前述使用艾克森丁-4 AlbudAb類似之長期(20天)活體內效能研究，以研究OFS、果膠、BCE、油酸與另一長效GLP-1類似物(利拉魯肽)之組合在降低體重及改良代謝參數中之效能。利拉魯肽(Victoza)係歸類為GLP-1受體激動劑之人類GLP-1之類似物，其經研發用於治療2型糖尿病。利用利拉魯肽之治療使糖尿病個體產生HbA1c之臨床相關降低以及劑量依賴型體重減輕。

在DIO C57BL/6小鼠中，投與存於飼料中之1.7% w/w BCE、3.3% w/w OFS、3.3% w/w 果膠及2% w/w 油酸與利拉魯肽(0.02

mg/kg，體重減輕之ED₂₀劑量；經皮下；n=8/組)之組合達20天產生傾向於出乎意料且大於利用BCE、OFS、果膠及油酸與艾克森丁-4 AlbudAb之組合所獲得之加和體重減輕之體重減輕。在此研究中，首先用利拉魯肽將小鼠治療6天，隨後利用OFS、果膠、BCE、油酸之組合治療15天(總計20天)。用OFS、果膠、BCE、油酸治療15天之小鼠減輕-10.6%體重。用單獨之利拉魯肽治療20天產生-5.4%之最終體重減輕，而用OFS、果膠、BCE、油酸+利拉魯肽治療之小鼠減輕-20.1%，此超過了-16.0%之所設想加和。利用利拉魯肽+OFS、果膠、BCE、油酸之組合觀察到身體組成、血清化學及激素分析物出現與利用艾克森丁-4 AlbudAb組合所看到者相似之變化，該等變化與體重減輕變化量相關。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種組合物，其包含果膠及花青素。
2. 如請求項1之組合物，其進一步包含寡糖。
3. 一種組合物，其包含果膠及長鏈脂肪酸。
4. 如請求項3之組合物，其進一步包含花青素。
5. 如請求項3之組合物，其進一步包含寡糖。
6. 一種組合物，其包含花青素及寡糖。
7. 如請求項6之組合物，其進一步包含長鏈脂肪酸。
8. 如請求項7之組合物，其進一步包含果膠。
9. 如請求項1、2、4、6、7或8中任一項之組合物，其中該花青素源自黑加侖。
10. 如請求項2、5、6、7或8中任一項之組合物，其中該寡糖係果寡糖。
11. 如請求項1至5或8中任一項之組合物，其中該果膠源自蘋果。
12. 如請求項3、4、5、7或8中任一項之組合物，其中該長鏈脂肪酸係油酸。
13. 如請求項1至8中任一項之組合物，其中所主張以最少量存在之成份係以所主張以最高量存在之成份之至少10重量%存在。
14. 如請求項1至8中任一項之組合物，其中該所主張以最少量存在之成份係以該所主張以最高量存在之成份之至少20重量%存在。
15. 如請求項8之組合物，其中該花青素係BCE，該寡糖係果寡糖，該果膠係蘋果果膠，且該長鏈脂肪酸係油酸。
16. 如請求項15之組合物，其中果寡糖於該組合物中之量係該蘋果果膠於該組合物中之量之80重量%至120重量%，BCE於該組合物中之量係該蘋果果膠於該組合物中之量之20重量%至60重量%，

且油酸於該組合物中之量係該蘋果果膠於該組合物中之量之40重量%至80重量%。

17. 一種如請求項1至16中任一項之組合物之用途，其用於製造用於在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之藥劑。
18. 如請求項17之用途，其中該組合物進一步包含GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物。
19. 一種以下之組合物之用途，
GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物；
及果膠，其用於製造用於在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之藥劑。
20. 如請求項19之用途，其中該組合物進一步包含花青素。
21. 如請求項20之用途，其中該組合物進一步包含寡糖。
22. 如請求項19之用途，其中該組合物進一步包含長鏈脂肪酸。
23. 如請求項22之用途，其中該組合物進一步包含花青素。
24. 如請求項22之用途，其中該組合物進一步包含寡糖。
25. 一種以下之組合物之用途，
GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物；
花青素；及
及寡糖，其用於製造用於在單胃哺乳動物中治療糖尿病或肥胖之藥劑。
26. 如請求項25之用途，其中該組合物進一步包含長鏈脂肪酸。
27. 如請求項17、18、20、21、23、25或26中任一項之用途，其中該花青素源自黑加侖。
28. 如請求項17、18、21、24、25或26中任一項之用途，其中該寡糖係果寡糖。
29. 如請求項17至24中任一項之用途，其中該果膠源自蘋果。

30. 如請求項17、18、22至24或26中任一項之用途，其中該長鏈脂肪酸係油酸。
31. 如請求項18至26中任一項之用途，其中該GLP-1擬似物係艾克森丁-4 (exendin-4) AlbudAb。
32. 如請求項18至26中任一項之用途，其中該增加GLP-1血漿濃度之藥物係二甲雙胍(metformin)或DPPIV抑制劑。

申請專利範圍

1. 一種組合物，其包含果膠、花青素、寡糖及長鏈脂肪酸。
2. 如請求項1之組合物，其中該花青素源自黑加侖，該寡糖係果寡糖，該果膠源自蘋果，及該長鏈脂肪酸係油酸。
3. 如請求項2之組合物，其中以最少量存在之成份之量為以最高量存在之成份之量之至少10重量%。
4. 如請求項3之組合物，其中以最少量存在之成份之量為以最高量存在之成份之量之至少20重量%。
5. 如請求項4之組合物，其中該果寡糖於該組合物中之量係該蘋果果膠於該組合物中之量之80重量%至120重量%，該源自黑加侖之花青素於該組合物中之量係該蘋果果膠於該組合物中之量之20重量%至60重量%，且該油酸於該組合物中之量係該蘋果果膠於該組合物中之量之40重量%至80重量%。
6. 一種如請求項1至5中任一項之組合物之用途，其係用於製造治療人類糖尿病或肥胖之藥劑。
7. 如請求項6之用途，其中該花青素源自黑加侖，該寡糖係果寡糖，該果膠源自蘋果，及該長鏈脂肪酸係油酸。
8. 如請求項6或7之用途，其中該藥劑進一步包含GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物。
9. 如請求項8之用途，其中該GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物係GLP-1擬似物且係選自由艾克森丁-4 (exendin-4) AlbuAb及利拉魯肽(Liraglutide)所組成之群組。
10. 如請求項8之用途，其中該GLP-1、GLP-1擬似物或增加GLP-1血漿濃度之藥物係導致增加GLP-1血漿濃度之藥物且係選自由二甲雙胍(metformin)及DPPIV抑制劑所組成之群組。