(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114072013 A
(43)申请公布日 2022.02.18

(21)申请号 202080048043.0
(22)申请日 2020.05.29
(30)优先权数据
19177274.8 2019.05.29 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/065019 2020.05.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/239996 EN 2020.12.03
(71)申请人 N·V·努特里奇亚
地址 荷兰祖特梅尔
(72)发明人 J·科诺尔 K·本阿默
(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 邹琴琴 张广育
(51)Int.Cl.
A23L 33/21(2016.01)
A23L 33/00(2016.01)

权利要求书1页 说明书13页 附图3页

(54)发明名称

用于降低结肠蛋白发酵的非消化性寡糖

(57)摘要

本发明涉及一种包含非消化性寡糖的婴儿配方物,其用于降低或防止胃肠道中的蛋白水解发酵。

CN 114072013 A

1.一种降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵的非治疗方法,其通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来进行。

2.一种减少受试者的胃肠道中的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌,优选减少克雷伯氏菌属和/或肠杆菌属的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌的非治疗方法,其通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来进行。

3.一种减少受试者的胃肠道中的支链短链脂肪酸(BSCFA)的非治疗方法,其通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来进行。

4.根据权利要求3所述的非治疗方法,其中所述BSCFA是异丁酸。

5.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中所述结合物包含在营养组合物中,优选包含在婴儿配方物或后续配方物中。

6.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中所述受试者是通过剖腹产出生的婴儿。

7.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中在受试者出生后的前2个月内向受试者给予所述结合物,优选在受试者出生后的前4个月内向受试者给予所述结合物。

8.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中在受试者出生后立即向受试者给予所述结合物。

9.根据权利要求1、2、4-8中任一项所述的非治疗方法,其中所述胃肠道是结肠,更优选近端结肠。

10.根据权利要求3-8中任一项所述的非治疗方法,其中所述胃肠道是结肠,更优选远端结肠。

11.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中所述岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖包含岩藻糖基乳糖,优选包含2'-岩藻糖基乳糖(2'-FL)。

12.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中所述低聚半乳糖的平均聚合度为3-7并且所述低聚果糖的平均聚合度为20-40。

13.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中低聚半乳糖与低聚果糖的重量比在5:1和12:1的范围内,优选在8:1和10:1的范围内。

14.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中低聚半乳糖加上低聚果糖的重量与岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的重量之比在100:1至1:1 1的范围内。

15.根据前述权利要求中任一项所述的非治疗方法,其中所述结合物以0.5至20重量%的量包含在营养组合物中,优选所述结合物包含在婴儿配方物或后续配方物中,更优选1.5至15重量%,甚至更优选2.5至12重量%,最优选5.0至10.0重量%,基于营养组合物的干重计。

用于降低结肠蛋白发酵的非消化性寡糖

发明领域

[0001] 本发明属于婴儿和幼儿营养领域,并且涉及用于减少结肠蛋白发酵的营养物。

背景技术

[0002] 人们普遍认为,栖息在肠道中的微生物生态系统会对人体生理和健康产生深远的影响。在这方面,经常提到过度的蛋白水解发酵,因为其与几种不利的状况有关。蛋白水解发酵会影响肠道微生物群,并产生多种生物活性分子。蛋白水解发酵与炎症反应、不良组织渗透性以及肠道结肠炎的严重程度有关。此外,蛋白水解发酵也参与了代谢疾病的发展,包括肥胖、糖尿病和非酒精性脂肪肝疾病(Diether等人,Microorganisms 2019,7)。而且蛋白水解发酵的特定代谢物(如氨、对甲酚、苯酚和硫化氢)还与结肠直肠癌相关(Windey等人,Mol.Nutr.Food Res.2012,56,184-196)。

[0003] 在消化过程中,小肠内未消化的多余蛋白质和蛋白质碎片进入大肠,并且被存在的微生物群发酵。发酵主要发生在远端结肠,因为大部分糖类在消化道的这一部分耗尽。一般来说,微生物群会适应所提供的营养。因此,在蛋白质发酵提高的情况下,蛋白水解物种(其中包括克雷伯氏菌属(Klebsiella)和肠杆菌属(Enterobacter))将更占优势。为了研究蛋白水解发酵,使用了一些蛋白水解发酵特有的代谢物,例如支链短链脂肪酸(BSCFA)。BSCFA可能会导致肠道气体产生,从而造成不良的肠道生态。在消化道中,蛋白水解发酵是BSCFA的唯一来源。

[0004] 由于胃肠道中的蛋白水解发酵通常是不被需要的,因此已经提出减少蛋白水解发酵的方法。WO 2018/215189 A1讨论了用于减少有害蛋白水解代谢物的两种人乳寡糖(HMO)的结合物。WO 2018/215960 A1涉及相同的目的并且公开了一种中性HMO。WO 2011/060123 A1公开了一种用于减少蛋白水解发酵的长链和短链低聚果糖(fructo-oligosaccharides)与阿拉伯胶的结合物。

[0005] 到目前为止,与非消化性寡糖相关的焦点主要在于积极刺激微生物群。例如,对于低聚半乳糖(galacto-oligosaccharides)和低聚果糖的混合物,双歧杆菌(bifidogenic)效果和对胃肠道中病原体的作用是已知的(Fanaro等人Acta **Pædiatrica,**2005;94(增刊449))。然而,尚未研究对蛋白水解发酵的影响。

[0006] 婴儿的胃肠道和微生物群正在发育中。通常建议严格控制蛋白质摄入量,因为蛋白质在婴儿中的消化效率较低,并且过量的蛋白质会导致不想要的蛋白质发酵。此外,由于大肠中蛋白质的发酵所产生的微生物蛋白酶可能会影响婴儿,因为微生物蛋白酶的存在可能导致结肠疼痛和屏障功能受损(Abrahamse等人,J.of Nutr.2015,145(7))。

发明内容

[0007] 对于用于降低或防止胃肠道中蛋白质的蛋白水解发酵的结合物存在需求。婴儿对此有特殊需求,因为他们的胃肠道仍在发育中。

[0008] 如今发明人出乎意料地发现了一种降低或防止受试者胃肠道中的蛋白水解发酵

的营养组合物，所述营养组合物包含低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖(特别是岩藻糖基乳糖，更特别是2'-岩藻糖基乳糖(2'-FL))。由此降低或预防与蛋白水解发酵相关的有害影响。这种效果是未知的或未被暗示的。在体外胃肠模型(SHIME)中发现，通过给予包含GOS、FOS和2'-FL的组合物，大大减少了变形菌门细菌(proteobacteria)，优选蛋白水解细菌的数量。此外，异丁酸(蛋白水解发酵的专属代谢物)的水平也显著降低。

[0009] 发明人出乎意料地发现，岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖，特别是岩藻糖基乳糖，更特别是2'-FL对蛋白水解发酵几乎没有影响。体外胃肠模型表明，变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)的数量以及异丁酸的水平几乎不受岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的影响。然而，出人意料地是，当将这种岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖与GOS/FOS混合物结合后，对蛋白水解发酵的影响和对于变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)数量的影响大于单独使用GOS/FOS混合物所产生的影响，尤其是在减少异丁酸形成以及减少肠杆菌属方面。

[0010] 岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖，特别是岩藻糖基乳糖，更特别是2'-FL构成人乳的主要部分。岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖，尤其是2'-FL与抗粘附抗菌作用、肠上皮细胞反应的调节有关，与对于免疫发育以及对于大脑发育的影响有关。

具体实施方式

[0011] 因此，本发明涉及将低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物用于降低或防止受试者胃肠道中的蛋白水解发酵。

[0012] 本发明还涉及将低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物用于减少受试者胃肠道中的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌，优选用于减少克雷伯氏菌属和/或肠杆菌属的细菌。

[0013] 本发明还涉及将低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物用于减少受试者胃肠道中的支链短链脂肪酸(BSCFA)。

[0014] 对于一些司法管辖区，本发明也可表述为，低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖用于制备用于降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白质水解发酵的组合物、优选营养组合物的用途。

[0015] 对于一些司法管辖区，本发明也可表述为，低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖用于制备用于减少受试者的胃肠道中的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌的组合物、优选营养组合物的用途，优选用于制备用于减少受试者的胃肠道中的克雷伯氏菌属和/或肠杆菌属的细菌的组合物、优选营养组合物的用途。

[0016] 对于一些司法管辖区，本发明也可表述为，低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖用于制备用于减少受试者的胃肠道中的支链短链脂肪酸(BSCFA)的组合物、优选营养组合物的用途。

[0017] 对于一些司法管辖区，本发明也可表述为通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵的方法。

[0018] 对于一些司法管辖区，本发明也可表述为通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来减少受试者的胃肠道中的变形菌门细菌

(优选蛋白水解细菌)的方法,优选减少克雷伯氏菌属和/或肠杆菌属的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌的方法。

[0019] 对于一些司法管辖区,本发明也可表述为通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来减少受试者的胃肠道中的支链短链脂肪酸(BSCFA)的方法。

[0020] 在一个实施方案中,降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵被认为是非治疗性的。因此,在一个实施方案中,本发明涉及一种通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵的非治疗方法。

[0021] 在一个实施方案中,减少受试者的胃肠道中的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌,优选减少克雷伯氏菌属和/或肠杆菌属的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌,被认为是非治疗性的。因此,在一个实施方案中,本发明涉及一种通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来减少受试者的胃肠道中的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌,优选减少克雷伯氏菌属和/或肠杆菌属的变形菌门细菌、优选蛋白水解细菌的非治疗方法。

[0022] 在一个实施方案中,减少受试者的胃肠道中的支链短链脂肪酸(BSCFA)被认为是非治疗性的。因此,在一个实施方案中,本发明涉及一种通过向受试者给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物来减少受试者的胃肠道中的支链短链脂肪酸的方法。

[0023] 蛋白水解发酵

[0024] 蛋白水解发酵是微生物厌氧分解蛋白质和/或肽的过程。蛋白水解发酵也称为蛋白质发酵或蛋白质腐败或腐败(putrefaction or putrefactive)发酵。在哺乳动物中,蛋白水解发酵发生在胃肠道中,更具体地是在小肠和/或大肠(或结肠)中,最具体地是在大肠中。

[0025] 在蛋白水解发酵期间,蛋白质和肽被所存在的微生物群分解。分解可能通过几种代谢途径发生,所述代谢途径包括由微生物胞外蛋白酶和/或肽酶和/或内源性(哺乳动物)蛋白酶和肽酶进行的部分胞外分解。所得氨基酸可被微生物吸收并用作能量来源和/或结构单元(building block)。因此,在暴露于蛋白质和/或肽酶后,微生物群的组成不利地转向变形菌门细菌,优选蛋白水解细菌。因此,认为胃肠道中的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)的水平的提高是蛋白水解发酵增加的指标,或者相反,认为胃肠道中的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)的水平降低是蛋白水解发酵减少的指标。

[0026] 参与蛋白水解发酵的肽酶和/或蛋白酶(均为微生物内源性)可能导致胃肠道不适甚至紊乱。众所周知,胃肠道中的肽酶和/或蛋白酶能够导致炎症和/或免疫反应。这对婴儿尤其不利,因为他们的胃肠道正在发育中。

[0027] 如果在结肠中发生蛋白水解发酵,则在小肠中未完全消化和/或发酵的蛋白质和/或肽离开回肠并进入大肠。由于结肠中不存在身体自身的蛋白质消化机制,因此蛋白质和/或肽的任何进一步分解都是通过蛋白水解发酵。蛋白水解分解产物可能被结肠常规吸收或通过粪便离开身体。

[0028] 通常,与远端结肠相比,近端结肠中的糖分解发酵更占优势,因为碳水化合物在通

过结肠时会耗尽。

[0029] 蛋白水解物种

[0030] 在受试者的肠道中的微生物群适应所提供的营养物。肠道中存在多种能够进行蛋白水解发酵的微生物，它们是蛋白水解微生物。在微生物是细菌的情况下，变形菌门细菌(特别是蛋白水解细菌)是能够进行蛋白水解发酵的细菌。在本发明的上下文中，变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)可以是变形菌门细菌的亚种或属，优选蛋白水解细菌亚种或属。变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)还可以是变形菌门亚种或属的任意结合，优选蛋白水解细菌亚种或属的任意结合。

[0031] 降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵对该受试者是有益的。在本发明的上下文中，与对照相比，降低或防止了蛋白水解发酵，所述对照是指在没有给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物的受试者中的蛋白水解发酵。优选地，与对照相比蛋白水解发酵减少了至少10％，更优选与对照相比减少了至少20％，更优选与对照相比减少了至少40％，更优选与对照相比减少了至少60％。

[0032] 合适地，蛋白水解发酵能够通过确定胃肠道中变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)的丰度来确定。因此，在一个实施方案中，蛋白水解发酵的减少就是变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)的减少。在本发明的上下文中，与对照比较，减少了变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)，所述对照是指在在没有给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物的受试者中出现的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)。优选地，与对照相比变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)减少了至少10％，更优选与对照相比减少了至少20％，更优选与对照相比减少了至少40％，更优选与对照相比减少了至少60％。

[0033] 减少受试者的胃肠道中的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)对该受试者是有益的。在本发明的上下文中，与对照比较，减少了变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)，所述对照是指在没有给予低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物的受试者中出现的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)。优选地，与对照相比变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)减少了至少10％，更优选与对照相比减少了至少20％，更优选与对照相比减少了至少40％，更优选与对照相比减少了至少60％。

[0034] 在一个实施方案中，在受试者的胃肠道中的蛋白水解物种克雷伯氏菌属或蛋白水解物种肠杆菌属或这两者均减少了。克雷伯氏菌属为细菌属，并且所有物种均为革兰氏阴性兼性厌氧菌。克雷伯氏菌属是结肠中的常见寄生物(inhabitant)，但也是已知的结肠外机会性人类病原体。克雷伯氏菌属在结肠中扩张性的存在与克罗恩(Crohn)病、肠道炎症、炎症性肠病和结肠癌有关。

[0035] 肠杆菌属为细菌属，并且所有物种均为革兰氏阴性兼性厌氧菌。肠杆菌属是结肠中的常见细菌，但也是已知的结肠外机会性人类病原体。肠杆菌属在结肠中扩张性的存在与肥胖和结肠癌有关。

[0036] 优选地，在受试者的胃肠道中，降低或防止蛋白水解发酵会伴随着减少变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)，优选减少克雷伯氏菌属或肠杆菌属或这两者。

[0037] 支链短链脂肪酸

[0038] 短链脂肪酸(SCFA)是具有少于六个碳原子的脂肪酸，并且是在大肠中由厌氧肠道微生物群发酵非消化性碳水化合物和蛋白质的最终产物。乙酸、丙酸、以及丁酸是结肠中最

主要的SCFA。支链短链脂肪酸(BSCFA)(如异丁酸和异戊酸)是通过支链氨基酸(如缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸)的发酵产生的。由于这一事实——在胃肠道中的BSCFA只能通过蛋白水解发酵产生,因此这些分子是蛋白水解发酵的标志物(Windey等人,Mol.Nutr.Food Res.2012,56,184-196)。结肠中BSCFA的减少与蛋白水解发酵的减少直接相关。

[0039] 在一个实施方案中,本发明的结合物减少了受试者的胃肠道中的BSCFA,优选减少异丁酸和/或异戊酸,最优选减少异丁酸。优选地,在受试者的胃肠道中的BSCFA的减少伴随着降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵。

[0040] 非消化性寡糖

[0041] 根据本发明,发现非消化性寡糖降低或防止在受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵、减少在受试者的胃肠道中的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)和/或减少在受试者的胃肠道中的BSCFA。已发现,低聚半乳糖和低聚果糖以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物特别适用于前述效果。

[0042] 非消化性寡糖(NDO)是不可消化的糖类化合物。这些化合物通过了胃肠道的第一部分,但基本上没有被消化。在肠道中,这些化合物被微生物群发酵,释放出被人体吸收的短链脂肪酸。优选地,NDO在肠道中不被人上消化道中存在的酸或消化酶消化或仅被其部分消化,并且被人肠道微生物群发酵。例如,蔗糖、乳糖、麦芽糖和常见的麦芽糖糊精被认为是可消化的。

[0043] 低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)

[0044] 本发明的结合物包含低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)。

[0045] 优选地,GOS选自β-低聚半乳糖、α-低聚半乳糖和半乳聚糖。根据一个优选的实施方案,GOS是β-低聚半乳糖。优选地,GOS包含具有β(1,4)、β(1,3)和/或β(1,6)糖苷键和末端葡萄糖的低聚半乳糖。反式低聚半乳糖例如可以商品名**Vivinal®**GOS(Domo FrieslandCampina Ingredients),Bi2muno(Clasado),Cup-oligo(Nissin Sugar),Oligomate55(Yakult),Promovita(Dairy Crest),Bioligo(Ingredion)获得。

[0046] 在其他内容中,低聚果糖可以具有例如果聚糖(fructopolysaccharides)、低聚果糖(oligofructose)、多聚果糖(polyfructose)、多聚果糖(polyfructan)、菊粉、左聚糖(levan)和果聚糖(fructan)的名称,并且可以指的是包含β-连接的果糖单元的寡糖,这些单元优选通过β(2,1)和/或β(2,6)糖苷键连接且DP优选为2至200。优选地,低聚果糖含有末端β(2,1)糖苷键连接的葡萄糖。优选地,低聚果糖含有至少7个β-连接的果糖单元。在另一个优选的实施方案中,使用菊粉。菊粉是一种低聚果糖,其中至少75%的糖苷键是β(2,1)键。通常,菊粉的平均链长为8至60个单糖单元。适用于本发明结合物的低聚果糖可以商品名**Raftiline®**HP(Orafti)商购获得。其他合适的来源为Raftilose(Orafti)、Fibrulose和Fibruline(Cosucra)以及Frutafit和Frutalose(Sensus)。

[0047] 本发明的结合物包含GOS和FOS的混合物。优选地,混合物中的GOS与FOS以下述重量比存在:1/99至99/1,更优选1/19至19/1,更优选1/1至19/1,更优选2/1至15/1,更优选5/1至12/1,甚至更优选8/1至10/1,甚至更优选约9/1的比例。当GOS具有低平均DP且FOS具有相对较高的DP时,所述重量比特别有利。优选地,GOS是短链低聚半乳糖(scGOS)并且FOS是长链低聚果糖(lcFOS)。最优选地,混合物中GOS的平均DP为小于10,优选小于6,以及FOS的平均DP为大于7,优选大于11,甚至更优选大于20。优选地,GOS的平均DP为3-7并且FOS的平

均DP为20-40。在该实施方案中，进一步优选GOS和FOS以5:1至12:1的重量比存在，优选以8:1至10:1的重量比存在。

[0048] 人乳寡糖

[0049] 人乳是婴儿的首选食品，并且也被称为黄金标准。人乳中的寡糖含量特别高，约为10g/L，通常远高于驯养动物乳汁中NDO的含量。此外，与驯养动物乳汁中的NDO相比，HMO在结构上有所不同。人类NDO非常复杂，并且由具有130多种具有不同糖成分的不同化合物的异质组组成。由于它们的复杂和多晶型结构，大规模合成是复杂的。因此，制备具有与人乳相同的NDO组成的结合物，例如婴儿配方物，在技术和经济上是不可行的。在根据本发明使用的结合物中，包含岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖。

[0050] 岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖

[0051] 岩藻糖基乳糖(FL)是一种存在于人乳中的岩藻糖基化的非消化性寡糖。它并不存在于牛奶中。它由三个单糖单元(岩藻糖、半乳糖和葡萄糖)连接在一起组成。乳糖是通过β1,4键连接的半乳糖单元与葡萄糖单元。岩藻糖单元通过α1,2键与乳糖分子的半乳糖单元连接(2'-岩藻糖基乳糖，2'-FL)或通过α1,3键与乳糖的葡萄糖单元连接(3-岩藻糖基乳糖，3-FL)。2'-FL是人乳中含量最高的NDO。本发明中使用的HMO最优选为2'-FL。

[0052] 2'-FL(β-L-Fuc-(1→2)-β-D-Gal-(1→4)-D-Glc)和3-FL(β-L-Fuc-(1→3)-[β-D-Gal-(1→4)]-D-Glc)例如可从Sigma-Aldrich商购获得。或者，它们可从人乳中分离，例如记载于Andersson&Donald,1981,J Chromatogr.211:170-1744中，或由遗传修饰的微生物产生，例如记载于Albermann等人,2001,Carbohydrate Res.334:97-103中。

[0053] 根据本发明使用的结合物优选包含GOS加上FOS，以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖，所述GOS加上FOS的重量与岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的重量之比在100:1至1:1范围内、更优选在80:1至1:1范围内，优选在60:1至1:1范围内，更优选在40:1至1:1范围内，更优选在20:1至1:1范围内，更优选在10:1至1:1范围内，更优选在100:1至4:1范围内，更优选在80:1至4:1范围内，优选在60:1至4:1范围内，更优选在40:1至4:1范围内，更优选在20:1至4:1范围内，更优选在10:1至4:1范围内，更优选在100:1至6:1范围内，更优选在80:1至6:1范围内，优选在60:1至6:1范围内，更优选在40:1至6:1范围内，更优选在20:1至6:1范围内，更优选在10:1至6:1范围内。优选地，GOS的平均DP为3-7并且FOS的平均DP为20-40。在该实施方案中，进一步优选GOS和FOS以5:1至12:1的重量比存在，优选以8:1至10:1的重量比存在。

[0054] 根据本发明使用的结合物优选包含GOS加上FOS，以及2'-FL，所述GOS加上FOS的重量与2'-FL的重量之比在100:1至1:1范围内，更优选在80:1至1:1范围内，优选在60:1至1:1范围内，更优选在40:1至1:1范围内，更优选在20:1至1:1范围内，更优选在10:1至1:1范围内，更优选在100:1至4:1范围内，更优选在80:1至4:1范围内，优选在60:1至4:1范围内，更优选在40:1至4:1范围内，更优选在20:1至4:1范围内，更优选在10:1至4:1范围内，更优选在100:1至6:1范围内，更优选在80:1至6:1范围内，优选在60:1至6:1范围内，更优选在40:1至6:1范围内，更优选在20:1至6:1范围内，更优选在10:1至6:1范围内。优选地，GOS的平均DP为3-7并且FOS的平均DP为20-40。在该实施方案中，进一步优选GOS和FOS以5:1至12:1的重量比存在，优选以8:1至10:1的重量比存在。

[0055] 除GOS、FOS和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖以外的非消化性寡糖

[0056] 在一个实施方案中，营养组合物还包含除GOS、FOS和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖之外的NDO。优选地，此类其他NDO选自低聚木糖、阿拉伯寡糖(arabino-oligosaccharide)、阿拉伯低聚半乳糖(arabinogalacto-oligosaccharide)、低聚葡萄糖(gluco-oligosaccharide)、壳寡糖(chito-oligosaccharide)、葡甘露寡糖(glucomanno-oligosaccharide)、半乳甘露寡糖(galactomanno-oligosaccharide)、甘露寡糖、N-乙酰化寡糖和唾液酸化寡糖。其他NDO刺激健康的肠道微生物群的形成。

[0057] 营养组合物

[0058] 根据本发明使用的GOS、FOS和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物优选包含在营养组合物中。下文中，将包含在营养组合物中的GOS、FOS和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物也称为根据本发明使用的营养组合物或根据本发明的营养组合物或本发明的营养组合物。

[0059] 本发明的营养组合物优选包含0.5至20重量％的GOS、FOS和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物，更优选1.5至15重量％，甚至更优选2.5至12重量％，最优选5.0至10.0重量％，基于营养组合物的干重计。按照100ml计，本发明的营养组合物优选包含0.35至2.5重量％的GOS、FOS和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物，更优选0.35至2.0重量％，甚至更优选0.4至1.5重量％基于100ml的营养组合物计。较低的量的结合物在减少和/或防止蛋白水解发酵方面的效果较差，而过高的量则会导致腹胀和腹部不适的副作用。

[0060] 优选地，本发明的营养组合物包含1mg至3g的岩藻糖基乳糖/100ml，更优选10mg至2g，更优选20mg至1g，甚至更优选20mg至500mg，甚至更优选50mg至500mg的FL/100ml。基于干重计，本发明的营养组合物优选包含0.005重量％至20重量％的岩藻糖基乳糖，更优选0.07重量％至10重量％，更优选0.15重量％至5重量％，更优选0.15重量％至3重量％。优选地，本发明的营养组合物包含1mg至3g的2'-FL/100ml，更优选10mg至2g，更优选20mg至1g，甚至更优选20mg至500mg FL，甚至更优选50mg至500mg的FL/100ml。基于干重计，本发明的营养组合物优选包含0.005重量％至20重量％的2'-FL，更优选0.07重量％至10重量％，更优选0.15重量％至5重量％，更优选0.15重量％至3重量％的2'-FL。较低的量的岩藻糖基乳糖在减少蛋白水解发酵方面的效果较差，而过高的量则导致产品的不必要的高成本。在一个实施方案中，根据本发明使用的岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖由岩藻糖基乳糖组成。在一个实施方案中，根据本发明使用的岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖由2'-岩藻糖基乳糖组成。

[0061] 本发明的营养组合物优选为婴儿配方物、后续配方物(follow on formula)、学步儿童乳或学步儿童配方物或用于幼儿的成长乳(growing up milk)，优选婴儿配方物或后续配方物。本营养组合物可有利地用作婴儿的完全营养物。优选地，本发明的营养组合物为婴儿配方物。婴儿配方物定义为用于婴儿的配方物，并且例如可为用于0至6或0至4月龄婴儿的起始配方物。后续配方物用于4或6月龄至12月龄的婴儿。在这个月龄，婴儿开始断奶吃其他食物。学步儿童乳或成长乳或配方物用于12至36月龄的儿童。本发明的营养组合物优选包含脂质组分、蛋白质组分和碳水化合物组分，并且优选以液体形式给予。本发明的营养组合物还可为干食品的形式，优选为粉末形式，其附有将所述干食品(优选粉末)与合适的液体(优选水)进行混合的说明书。本发明使用的营养组合物优选包含其他成分，例如维生素、矿物质、微量元素和其他微量营养素，以使其成为完全营养组合物。根据国际指令，优选

地婴儿配方物包含维生素、矿物质、痕量元素和其他微量营养素。

[0062] 本发明的营养组合物优选包含脂质、蛋白质和可消化碳水化合物，其中脂质提供总热量的5至50％，蛋白质提供总热量的5至50％，并且可消化碳水化合物提供总热量的15至90％。优选地，在本发明的营养组合物中，脂质提供总热量的35至50％，蛋白质提供总热量的7.5至12.5％，并且可消化碳水化合物提供总热量的40至55％。为了计算蛋白质占总热量的百分比，需要考虑由蛋白质、肽和氨基酸提供的总能量。优选地，提供3至7g脂质/100kcal营养组合物，优选4至6g脂质/100kcal营养组合物；提供1.6至4g蛋白质/100kcal营养组合物，优选1.7至2.5g蛋白质/100kcal营养组合物；并且提供5至20g可消化碳水化合物/100kcal营养组合物，优选8至15g可消化碳水化合物/100kcal营养组合物。优选地，本发明的营养组合物包含提供的4至6g脂质/100kcal营养组合物，提供的1.6至2.0g蛋白质/100kcal营养组合物、更优选1.7至1.9g蛋白质/100kcal营养组合物，并且提供的8至15g可消化碳水化合物/100kcal营养组合物。在一个实施方案中，提供3至7g脂质/100kcal营养组合物，优选4至6g脂质/100kcal营养组合物；提供1.6至2.1g蛋白质/100kcal营养组合物，优选1.6至2.0g蛋白质/100kcal营养组合物；并且提供5至20g可消化碳水化合物/100kcal营养组合物，优选8至15g可消化碳水化合物/100kcal营养组合物，并且其中优选地可消化碳水化合物组分包含至少60重量％的乳糖，基于总的可消化碳水化合物计，更优选至少75重量％、甚至更优选至少90重量％的乳糖，基于总的可消化碳水化合物计。热量的总量由来自蛋白质、脂质、可消化碳水化合物和非消化性寡糖的热量的总和来确定。

[0063] 本发明的营养组合物优选包含可消化碳水化合物组分。优选的可消化碳水化合物组分为乳糖、葡萄糖、蔗糖、果糖、半乳糖、麦芽糖、淀粉和麦芽糖糊精。乳糖是人乳中存在的主要的可消化碳水化合物。本发明的营养组合物优选包含乳糖。优选地，除了乳糖以外，本发明的营养组合物不包含大量的碳水化合物。与可消化碳水化合物如麦芽糖糊精、蔗糖、葡萄糖、麦芽糖和具有高血糖指数的其他可消化碳水化合物相比，乳糖具有较低的血糖指数，因此是优选的。本发明的营养组合物优选包含可消化碳水化合物，其中至少35重量％、更优选至少50重量％、更优选至少60重量％、更优选至少75重量％、甚至更优选至少90重量％、最优选至少95重量％的可消化碳水化合物为乳糖。基于干重计，本发明的营养组合物优选包含至少25重量％的乳糖，优选至少40重量％、更优选至少50重量％的乳糖。

[0064] 本发明的营养组合物优选包含至少一种选自动物脂质(不包括人脂质)和植物脂质的脂质。优选地，本发明的营养组合物包含植物脂质和至少一种油的结合物，所述油选自鱼油、动物油、藻油、真菌油(fungal oil)和细菌油(bacterial oil)。本发明的营养组合物优选提供3至7g脂质/100kcal营养组合物，优选提供4至6g脂质/100kcal营养组合物。当呈液体形式例如作为即食液体时，营养组合物优选包含2.1至6.5g脂质/100ml，更优选3.0至4.0g/100ml。基于干重计，本发明的营养组合物优选包含12.5至40重量％、更优选19至30重量％的脂质。优选地，脂质包含必需脂肪酸α-亚麻酸(ALA)、亚油酸(LA)和/或长链多不饱和脂肪酸(LC-PUFA)。LC-PUFA、LA和/或ALA可作为游离脂肪酸，以甘油三酯形式、甘油二酯形式、单甘油酯形式、磷脂形式或作为上述的一种或多种的混合物来提供。优选地，本发明的营养组合物包含至少一种、优选至少两种选自以下的脂质来源：菜籽油(例如菜油(colza oil)、低芥酸菜籽油和芥花油)、高油酸葵花籽油，高油酸红花油、橄榄油、海产油(marine oil)、微生物油、椰子油、棕榈仁油。本发明的营养组合物不是人乳。

[0065] 本发明的营养组合物优选包含蛋白质。营养组合物中使用的蛋白质优选选自非人动物蛋白质，优选乳蛋白、植物蛋白(例如优选大豆蛋白和/或大米蛋白)及其混合物。本发明的营养组合物优选含有酪蛋白和/或乳清蛋白，更优选牛乳清蛋白和/或牛酪蛋白。因此，在一个实施方案中，本发明的营养组合物中的蛋白质包含选自乳清蛋白和酪蛋白的蛋白质，优选乳清蛋白和酪蛋白，优选地乳清蛋白和/或酪蛋白来自牛乳。优选地，蛋白质包含小于5重量％的游离氨基酸、二肽、三肽或水解蛋白质，基于总蛋白质计。本发明的营养组合物优选包含酪蛋白和乳清蛋白，酪蛋白:乳清蛋白的重量比为10:90至90:10，更优选20:80至80:20，甚至更优选35:65至55:45。

[0066] 根据凯氏定氮法(Kjeldahl-method)，通过测量总氮并在酪蛋白的情况下使用6.38的转换因子或者对于除酪蛋白之外的其他蛋白质使用6.25的转换因子，计算蛋白质的重量％，基于本发明的营养组合物的干重计。本发明中使用的术语“蛋白质”或“蛋白质组分”是指蛋白质、肽和游离氨基酸的总和。

[0067] 本发明的营养组合物优选提供1.6至4.0g蛋白质/100kcal营养组合物、优选提供1.6至3.5g蛋白质/100kcal营养组合物、甚至更优选1.75至2.5g蛋白质/100kcal营养组合物。在一个实施方案中，本发明的营养组合物包含提供的1.6至2.1g蛋白质/100kcal营养组合物、优选提供的1.6至2.0g蛋白质/100kcal营养组合物、更优选1.75至2.1g蛋白质/100kcal营养组合物、甚至更优选1.75至2.0g蛋白质/100kcal营养组合物。在一个实施方案中，本发明的营养组合物包含的蛋白质的量小于2.0g/100kcal营养组合物，优选提供1.6至1.9g/100kcal营养组合物，甚至更优选1.75至1.85g/100kcal营养组合物。基于总热量计过低的蛋白质含量将导致婴儿和幼儿的生长和发育不充分。过高的量的蛋白质会在例如婴儿和幼儿的肾脏上产生代谢负荷。当呈液体形式例如作为即食液体时，营养组合物优选包含0.5至6.0g蛋白质/100ml、更优选1.0至3.0g蛋白质/100ml、甚至更优选1.0至1.5g蛋白质/100ml，最优选1.0至1.3g蛋白质/100ml。基于干重计，本发明的营养组合物优选包含5至20重量％的蛋白质，优选至少8重量％的蛋白质，基于总的营养组合物的干重计，更优选8至14重量％的蛋白质，甚至更优选8至9.5重量％的蛋白质，基于总的营养组合物的干重计。

[0068] 为了满足婴儿或学步儿童的热量需求，营养组合物优选包含45至200kcal/100ml液体。对于婴儿，营养组合物更优选具有60至90kcal/100ml液体，甚至更优选65至75kcal/100ml液体。这种热量密度确保水和热量消耗之间的最佳比例。对于学步儿童——12至36月龄的人类受试者，营养组合物更优选具有45至65的热量密度，甚至更优选50至60kcal/100ml。本发明组合物的摩尔渗透压浓度优选为150至420mOsmol/L，更优选260至320mOsmol/L。低的摩尔渗透压浓度旨在进一步降低胃肠道应力。

[0069] 当营养组合物为即食、液体形式时，每日给予的体积优选为约80至2500ml/日，更优选约200至1200ml/日。优选地，每日的喂食次数为1至10次，优选3至8次。在一个实施方案中，每日以液体形式给予营养组合物，持续至少2天，优选至少4周，优选至少8周，更优选至少12周，其中以液体形式，每日给予的总体积为200ml至1200ml，并且其中每日的喂食次数为1至10次。

[0070] 当呈液体形式时，优选地本发明的营养组合物的粘度为1至60mPa.s、优选1至20mPa.s、更优选1至10mPa.s、最优选1至6mPa.s。低粘度确保了液体的适当的给予，例如，适合通过整个奶嘴。而且所述粘度还非常类似于人乳的粘度。此外，低粘度引起正常的胃排空

和更好的能量摄入，这对需要能量用于最佳生长和发育的婴儿是必需的。本发明的营养组合物可选地为粉末状，适于用水复原(reconstitution)成即饮液体。本发明的营养组合物优选通过将粉末状组合物与水混合来制备。通常，婴儿配方物以这种方式制备。因此，本发明还涉及一种包装的粉末组合物，其中所述包装提供有将粉末与适量液体混合从而得到粘度为1至60mPa.s的液体组合物的说明书。使用Physica Rheometer MCR 300(Physica Messtechnik GmbH,Ostfilden,Germany)在20℃下以95s^{-1}的剪切速率测定液体的粘度。

[0071] 用途

[0072] 出人意料地发现，低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖(优选岩藻糖基乳糖，更优选2'-岩藻糖基乳糖(2'-FL))的结合物，降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵。由此降低或防止与蛋白水解发酵相关的有害影响。因此，在一个方面，低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物用于降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵。优选降低或防止蛋白水解发酵在结肠中，更优选在近端结肠中发生。

[0073] 由于受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵可导致炎症和/或免疫反应，因此本发明还涉及通过给予如本文所定义的低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物，优选包含在营养组合物中的该结合物，来降低或防止受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵，从而降低受试者的炎症和/或免疫反应，或降低受试者的炎症和/或免疫反应的风险，或预防受试者的炎症和/或免疫反应。

[0074] 还出人意料地发现，使用低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖(优选岩藻糖基乳糖，更优选2'-岩藻糖基乳糖(2'-FL))的结合物后，受试者的胃肠道中的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)的量大大减少。因此，在一个方面，将低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物用于减少受试者的胃肠道中的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)，优选用于减少克雷伯氏菌属和/或肠杆菌属的细菌。优选地，变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)的减少在结肠中，更优选在远端结肠中发生。

[0075] 由于受试者的胃肠道中的蛋白水解发酵可导致炎症和/或免疫反应，因此本发明还涉及通过给予如本文所定义的低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物，优选包含在营养组合物中的该结合物，来减少受试者的胃肠道中的变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)，从而降低受试者的炎症和/或免疫反应，或降低受试者的炎症和/或免疫反应的风险，或预防受试者的炎症和/或免疫反应。

[0076] 此外，还发现支链短链脂肪酸异丁酸(蛋白水解发酵的专属代谢物)的水平显著降低。因此，在一个方面，低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物用于减少受试者的胃肠道中的支链短链脂肪酸(BSCFA)。优选地，BSCFA的减少在结肠中，更优选在远端结肠中发生。

[0077] 在将岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖与GOS/FOS混合物结合时，对蛋白水解发酵的影响和对变形菌门细菌(优选蛋白水解细菌)的水平的影响比单独使用GOS/FOS混合物产生的影响更大，尤其是对形成异丁酸和减少克雷伯氏菌属和/或肠杆菌属细菌的影响。

[0078] 优选地，以低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)以及岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物优选地为包含在营养组合物中的形式，其适用于(或适合给予)人类受试者。在

一个实施方案中，本发明的营养组合物适用于婴儿和/或幼儿。在一个实施方案中，本发明的营养组合物用于向0至36月龄的人类受试者提供营养。将幼儿或学步儿童定义为12至36月龄的人类受试者。婴儿定义为12月龄以下的人类受试者。因此换言之，本发明的营养组合物适用于0至36月龄的人类受试者。无论在本说明书中任一处使用术语“婴儿和/或幼儿”，都可以替换为“0至36月龄的人类受试者”。优选地，本发明的营养组合物适用于0至12月龄的人类受试者。此类婴儿的肠道仍在发育中，因此需要减少蛋白水解发酵。此外，此类婴儿的微生物群尚未完全发育，因此减少蛋白水解发酵以支持健康微生物群的发育。在一个优选的实施方案中，根据本发明使用的营养组合物用于通过剖腹产出生的婴儿，也称为剖腹产婴儿。在剖腹产婴儿中，健康微生物群的发育由于出生时的无菌条件而延迟，因此此类婴儿特别需要在胃肠道中，降低或防止蛋白水解发酵并且减少变形菌门细菌，优选蛋白水解细菌。

[0079] 早产儿的肠道更不发达。早产儿，定义为在妊娠37周之前，优选在32周之前出生的婴儿，因此早产儿特别需要减少胃肠道中的蛋白水解发酵。在一个优选的实施方案中，本发明的营养组合物适用于早产儿，优选适用于在妊娠第37周之前出生的早产儿，更优选适用于在妊娠第32周之前出生的早产儿。

[0080] 优选地，在受试者出生后立即向受试者给予本发明的营养组合物。优选地，在受试者出生后的前2个月内向受试者给予本发明的营养组合物，优选在受试者出生后的前4个月内向受试者给予本发明的营养组合物。

[0081] 根据本发明的方法，包含给予本发明的低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物或给予包含低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物的营养组合物，也指的是向有此需要的受试者给予有效量的低聚半乳糖、低聚果糖和岩藻糖基化的非消化性人乳寡糖的结合物。

[0082] 本发明的营养组合物优选经肠给予，更优选口服给予。

附图说明

[0083] 图1示出了未补充(对照)和补充SHIME®单元的远端结肠中产生的丁酸。

[0084] 图2示出了未补充(对照)和补充SHIME®单元的远端结肠中产生的异丁酸。

[0085] 图3示出了近端结肠中双歧杆菌属(Bifidobacterium)细菌的相对丰度。

[0086] 图4示出了近端结肠中韦荣球菌属(Veillonella)细菌的相对丰度。

[0087] 图5示出了近端结肠中变形菌门细菌的相对丰度。

[0088] 图6示出了阴道出生婴儿的近端结肠中变形菌门细菌的相对丰度。

[0089] 实施例

[0090] 实施例1在人类肠道微生物生态系统模拟器(SHIME®)中，scGOS/lcFOS与2’-FL的结合物对婴儿肠道微生物群的组成和代谢活动产生积极影响

[0091] 在该实验中，使用体外肠道模型SHIME®研究了i)scGOS/lcFOS(比率9:1)的混合物，ii)2’-FL和iii)scGOS/lcFOS(比率9:1)和2’-FL的结合物对于肠道微生物群的生态生理学的影响。

[0092] 材料与方法

[0093] 使用来自完全母乳喂养、没有抗生素使用史、3月龄的通过剖腹产出生的健康婴儿的粪便样本作为接种物，以模拟**quad-SHIME®**结肠隔室中的婴儿肠道微生物群，**quad-SHIME®**是一种包含4个并行运行的**SHIME®**单元的人类胃肠道动态模型(来自ProDigest,Gent,Belgium)。每个**SHIME®**单元由3个反应器组成，模拟1)胃和小肠，2)近端结肠和3)远端结肠。

[0094] **SHIME®**单元接受进食改进的**SHIME®，**其中1个没有补充物，作为基线对照(0.5g/L酪蛋白、4.6g/L乳清蛋白、4g/L粘蛋白、1g/L酵母提取物、0.2g/L半胱氨酸、2.3g/L葡萄糖、2.6g/L乳糖和0.12g/L半乳糖)，另外3个分别补充有2'-FL(0.1%w/v)、scGOS/lcFOS(9:1)(0.8w/v)或scGOS/lcFOS/2'-FL(0.8%w/vscGOS/lcFOS-比例9/1+0.1w/v 2'-FL)。scGOS是**VivinalGOS®，**lcFOS是**RaftilineHP®。**在为期2周的模拟期间收集来自结肠血管的样本。使用16s rRNA测序、气相色谱-质谱(GCMS)和高效阴离子交换色谱-脉冲安培检测法(HPAEC-PAD)分别分析微生物群组成、短链脂肪酸(SCFA)和糖谱(glycoprofile)。

[0095] 结果

[0096] 短链脂肪酸的产生

[0097] 短链脂肪酸(SCFA)图谱表明，远端结肠中乙酸含量最高，其次是丙酸。在scGOS/lcFOS和scGOS/lcFOS/2'-FL的存在下，乙酸和丙酸的浓度比对照和2'-FL补充单元更高。出人意料地是，用2'-FL替代一部分scGOS/lcFOS不会减少形成乙酸和丙酸的量。在近端结肠中也观察到与远端结肠类似的观察结果。

[0098] 有趣的是，相对于对照组和scGOS/lcFOS组，在2'-FL和scGOS/lcFOS/2'-FL存在的情况下，在远端结肠中更早地生成丁酸，并且浓度更高(图1)。在scGOS/lcFOS存在的情况下，异丁酸(一种由蛋白水解发酵产生的支链SCFA)的水平在远端结肠中意外地降低(图2)。出乎意料的是，用2'-FL替代一部分scGOS/lcFOS，进一步降低了远端结肠中异丁酸的产生。这种减少超过了单个成分的可预期的减少。异丁酸的减少表明蛋白水解发酵减少。

[0099] 糖谱

[0100] 测定不同进食的SHIME模型的每个反应器随时间变化的糖谱。记录了代表近端结肠(PC)和远端结肠(DC)在不同时间点的色谱图(未显示)，即在前一个进食周期后8小时(T0)、在发酵1小时后(T1)、发酵3小时后(T3)和发酵5小时后(T5)。

[0101] 糖谱数据显示，2'-FL在单独补充时不使用，但出人意料地是，仅在scGOS/lcFOS存在的情况下利用2'-FL，2'-FL在近端和远端结肠中代谢缓慢。包括scGOS在内的所有其他碳水化合物在近端结肠的第一小时内被耗尽。

[0102] 微生物群落

[0103] 16S rRNA测序结果显示，当补充有scGOS/lcFOS或scGOS/lcFOS/2'-FL时，近端结肠中双歧杆菌属细菌的相对丰度增加(图3)。出人意料地是，用2'-FL替代一部分scGOS/lcFOS，不会降低双歧杆菌属细菌的相对丰度，即使2'-FL没有表现出双歧杆菌的增长作用。在远端结肠中观察到类似的趋势(数据未显示)。

[0104] 此外，在scGOS/lcFOS/2'-FL组中主要观察到韦荣球菌属(一种利用乳酸产生丙酸的细菌)的丰度增加(图4)。相比之下，在补充有scGOS/lcFOS或scGOS/lcFOS/2'-FL但不是

在2'-FL组中时，变形菌门细菌(主要是克雷伯氏菌属细菌)的丰度出人意料地降低(图5)。这表明蛋白水解发酵减少。考虑到scGOS/lcFOS和2'-FL的个体效应，scGOS/lcFOS/2'-FL的组合效应是出乎意料的。

[0105] 结论

[0106] 结果表明，2'-FL仅在scGOS/lcFOS存在的情况下才被代谢，从而形成了一个被认为具有健康益处的微生物生态系统。特别是，可以得出结论，scGOS/lcFOS/2'-FL增加了双歧杆菌属和韦荣球菌属细菌的水平，并且减少了潜在的病原体。此外，scGOS/lcFOS/2'-FL降低了异丁酸的水平，这表明结肠中的蛋白水解活性较低。事实上，对于单独的scGOS/lcFOS，已经观察到结肠中蛋白水解活性较低的这种迹象，因此无需进一步地存在2'-FL。还发现scGOS/lcFOS/2'-FL提高了丁酸的产生，丁酸是肠道成熟和发育中重要的SCFA。还可以得出结论，特别是通过剖腹产出生的婴儿因为较低的蛋白水解发酵而从scGOS/lcFOS/2'-FL结合物中受益。

[0107] 实施例2:婴儿配方物

[0108] 一种粉状婴儿配方物，用水复原为即食婴儿配方物，每100ml包含：

[0109] 约13.7g干物质，66kcal

[0110] 1.35g蛋白质(牛乳清蛋白/酪蛋白的重量比为1/1)，基于干重计为11重量%，2.0g/100kcal

[0111] 8.2g可消化碳水化合物(其中5.6g乳糖和2.1g麦芽糖糊精)

[0112] 3.0g脂肪(主要是植物脂肪)。

[0113] 0.8g包含scGOS(来源Vivinal GOS)和lcFOS(来源RaftilinHP)的非消化性寡糖以9:1重量比，以及0.1g 2'-岩藻糖基乳糖。

[0114] 根据用于婴儿配方物的国际指令2006/141/EC，该组合物还包含维生素、矿物质、痕量元素和其他微量营养素。

[0115] 婴儿配方物特别适用于通过剖腹产出生的婴儿。此外，婴儿配方物旨在促进肠道健康和/或用于减少蛋白水解发酵和/或减少蛋白水解发酵的不良影响。

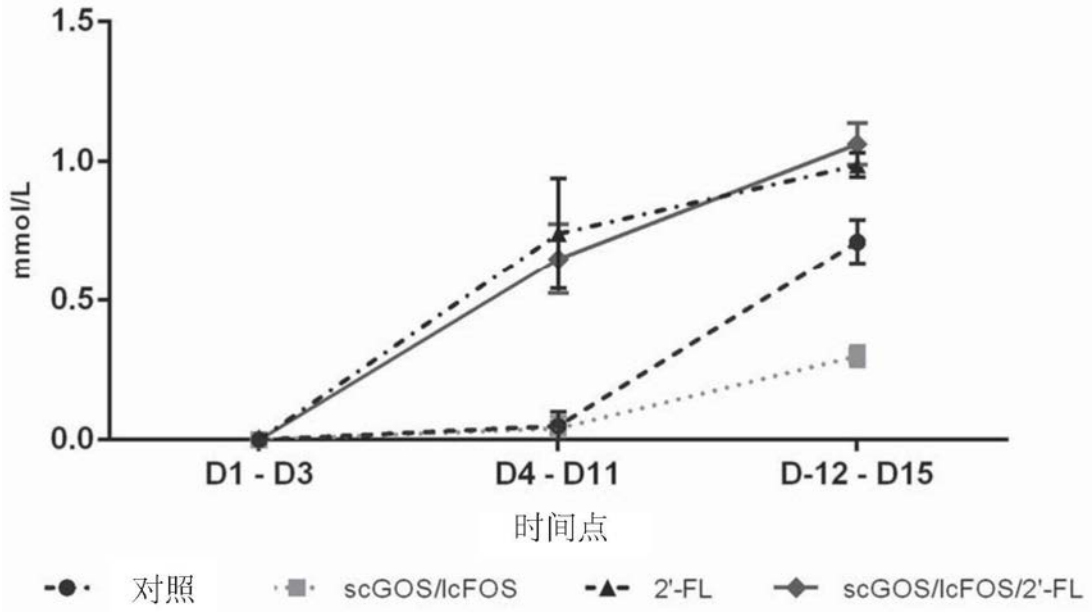

1.5
1.0
0.5
0.0
mmol/L
D1 - D3
D4 - D11
D-12 - D15
时间点
对照
scGOS/lcFOS
2'-FL
scGOS/lcFOS/2'-FL

图1

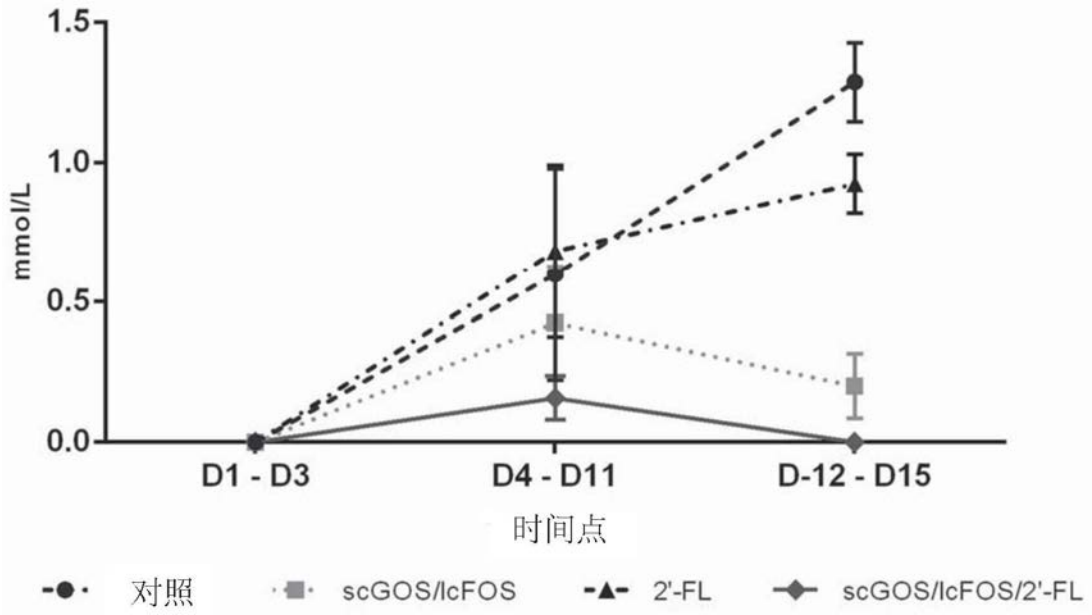

1.5
1.0
0.5
0.0
mmol/L
D1 - D3
D4 - D11
D-12 - D15
时间点
对照
scGOS/lcFOS
2'-FL
scGOS/lcFOS/2'-FL

图2

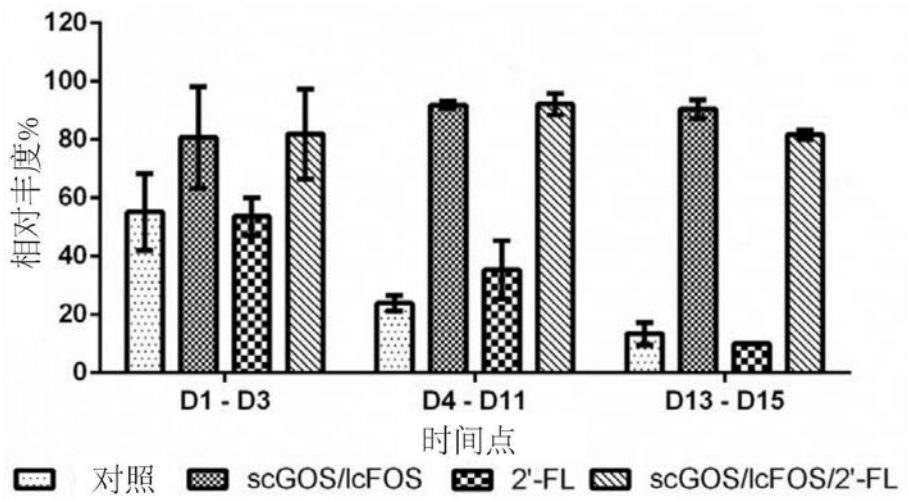

120
100
80
60
40
20
0
相对丰度%
D1 - D3
D4 - D11
D13 - D15
时间点
对照
scGOS/lcFOS
2'-FL
scGOS/lcFOS/2'-FL

图3

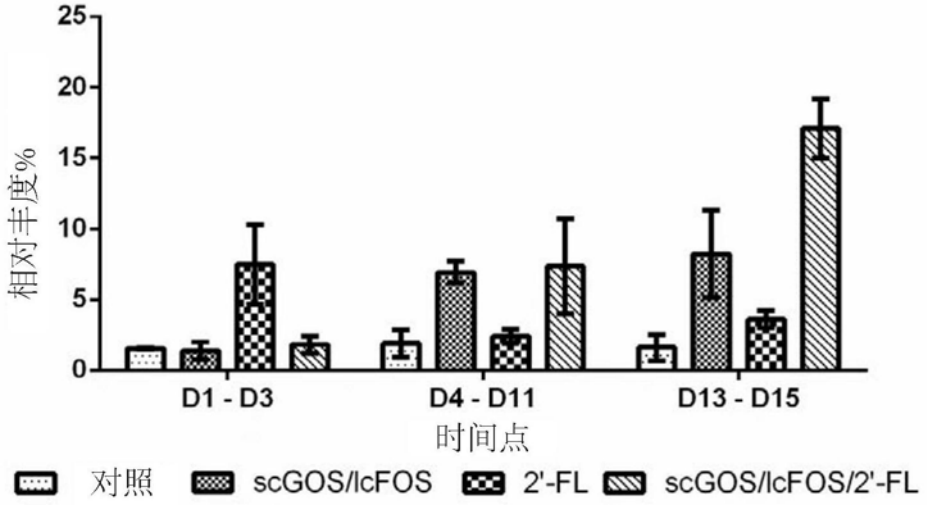

25
20
15
10
5
0
相对丰度%
D1 - D3
D4 - D11
D13 - D15
时间点
对照
scGOS/lcFOS
2'-FL
scGOS/lcFOS/2'-FL

图4

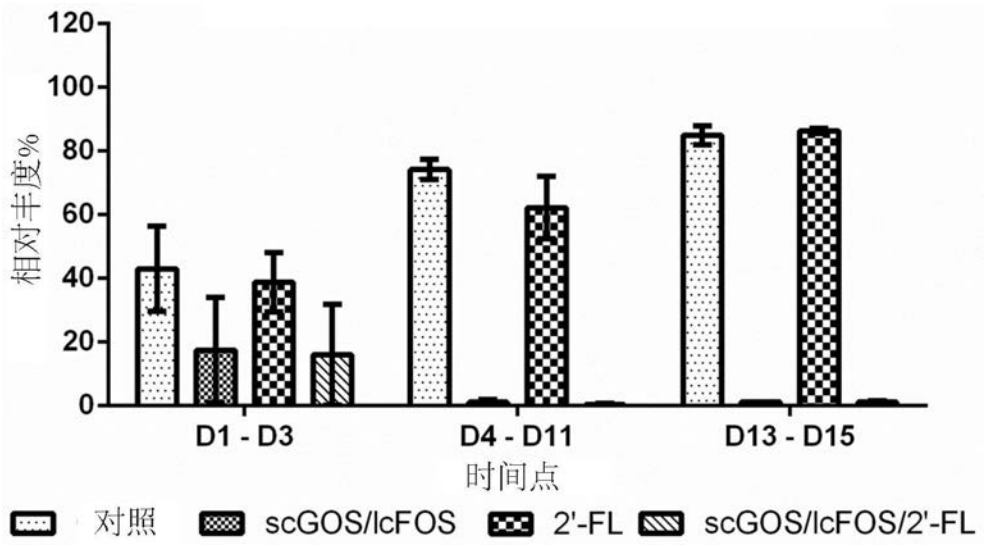

120
100
80
60
40
20
0
相对丰度%
D1 - D3
D4 - D11
D13 - D15
时间点
对照
scGOS/lcFOS
2'-FL
scGOS/lcFOS/2'-FL

图5