



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113413406 A

(43) 申请公布日 2021.09.21

(21) 申请号 202110680811.0	A61K 36/9066 (2006.01)
(22) 申请日 2021.06.18	A61P 31/04 (2006.01)
(71) 申请人 南京北极光生物科技有限公司	A61P 1/00 (2006.01)
地址 210000 江苏省南京市马群街道紫东路2号紫东国际创意园B9栋401室	A23L 33/00 (2016.01)
(72) 发明人 王昭月 李靖 孙雨薇 付修远	A23L 33/135 (2016.01)
(74) 专利代理机构 北京卓岚智财知识产权代理有限公司 (特殊普通合伙) 11624	A23L 11/65 (2021.01)
代理人 郭智	A23L 11/50 (2021.01)
(51) Int. Cl.	A23L 33/105 (2016.01)
A61K 36/48 (2006.01)	A23L 33/15 (2016.01)
A61K 35/747 (2015.01)	A23L 33/10 (2016.01)
A61K 36/484 (2006.01)	A23L 21/20 (2016.01)
A61K 31/198 (2006.01)	A23G 3/48 (2006.01)
A61K 36/67 (2006.01)	A23G 3/36 (2006.01)
A61K 36/61 (2006.01)	A23G 1/48 (2006.01)
A61K 36/8962 (2006.01)	A23G 1/42 (2006.01)
	A23L 21/10 (2016.01)
	A21D 13/06 (2017.01)
	A61K 35/644 (2015.01)

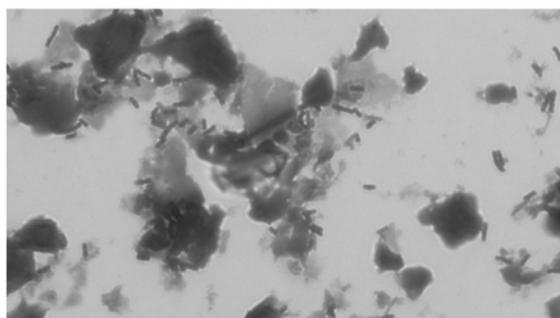
权利要求书1页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

一种后生元复合物、制备方法及其在抗幽门螺旋杆菌及肠胃疾病中的应用

(57) 摘要

本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物;该复合物1.可以实现灭活益生菌及其代谢产物的缓释作用;2.可以有效清除机体内的幽门螺旋杆菌,缓解由其引发的胃部不适,如胃痛、烧心、胃酸、胃溃疡等;3.不但作用时间长,而且作用面积大;4.解决了活菌在储存、转运过程中存在的难题。同时,本发明还提供了该复合物的制备方法及其应用。



1. 一种后生元复合物,其特征在于:包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物。
2. 根据权利要求1所述的后生元复合物,其特征在于:所述益生菌为乳杆菌;优选地,所述乳杆菌选自鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、卷曲乳杆菌、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌、詹氏乳杆菌、加氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、唾液乳杆菌、两权乳杆菌、德氏乳杆菌、高加索酸奶乳杆菌、马乳酒样乳杆菌、戊糖乳杆菌、保加利亚乳杆菌、瑞士乳杆菌、格氏乳杆菌中的一种或两种以上组合。
3. 根据权利要求1所述的后生元复合物,其特征在于:所述豆类种类选自黄豆、青豆、黑豆中的一种或两种以上组合。
4. 根据权利要求1所述的后生元复合物,其特征在于:所述复合物还包括西兰花提取物、高丽菜提取物、甘草提取物、维生素U、南瓜子提取物、胡椒提取物、丁香茶提取物、蜂胶提取物,大蒜提取物、姜黄提取物、余甘子提取物、榆树皮提取物中的一种或两种以上组合。
5. 一种包含权利要求1-4任一项所述的后生元复合物的辅助治疗药品、食品、营养品、膳食补充剂或保健品。
6. 权利要求1-4任一项所述的后生元复合物在制备治疗或预防幽门螺旋杆菌感染及胃肠道疾病的药品、食品、膳食补充剂、营养品或保健品中的应用。
7. 根据权利要求6所述的抗幽门螺旋杆菌的辅助治疗药品食品、营养品、膳食补充剂或保健品,其特征在于:剂型为硬胶囊;包括咀嚼片和含片在内的片剂;包括粉末、颗粒剂、混合粉在内的固体饮料;包括硬糖和软糖在内的糖果;软胶囊;果冻;能量棒;巧克力或饼干。
8. 一种后生元复合物的制备方法,其特征在于:豆类粉预处理,然后与灭活或未灭活益生菌充分混合搅拌,再经干燥处理、包装成品;灭活益生菌还包括其代谢产物;  
或者  
将豆类粉与益生菌进行发酵,在益生菌对数期或稳定期时,对发酵液进行干燥处理、包装成品。
9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于:所述益生菌为乳杆菌;所述乳杆菌选自鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、卷曲乳杆菌、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌、詹氏乳杆菌、加氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、唾液乳杆菌、两权乳杆菌、德氏乳杆菌、高加索酸奶乳杆菌、马乳酒样乳杆菌、戊糖乳杆菌、保加利亚乳杆菌、瑞士乳杆菌、格氏乳杆菌中的一种或两种以上组合。
10. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于:所述豆类选自黄豆、青豆、黑豆中的一种或两种以上组合。

## 一种后生元复合物、制备方法及其在抗幽门螺旋杆菌及肠胃疾病中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种后生元复合物,特别涉及一种可以对抗幽门螺旋杆菌及胃相关疾病辅助治疗的复合物。

### 背景技术

[0002] 幽门螺旋杆菌(Hp)是一种呈螺旋状或S形、微需氧的革兰阴性杆菌,属于弯曲杆菌目、螺旋杆菌科、螺旋杆菌属。其感染具有专一性,常定居于胃粘膜表面。由于其端部具有数根单极带鞘的鞭毛,使其可以快速逃离胃腔内的酸性环境,进而穿过厚厚的黏液层,到达并定植于胃粘膜表面。幽门螺旋杆菌感染是导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌及胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤等上消化道疾病的病因。据流行病学调查显示,全球超过一半的人口存在Hp的感染,在发展中国家、少数民族记忆迁徙者中感染率较高,甚至儿童的感染几率也在大幅度提高。因此,有效控制Hp的感染是控制肠胃类疾病的主要途径之一。

[0003] 目前医学上,铋剂四联疗法(质子泵抑制剂、铋剂和2种抗生素)已作为国内根除Hp的首选治疗方案。众所周知,保持体内微生物菌群平衡对人体健康起到重要作用。采用四联疗法根除Hp的治疗中抗生素的使用,不仅可以导致人体内微生物失衡,而且肠胃内的菌群的数量、种类、和组成均会发生不同程度的改变。抗生素还会引起人体的不适反应,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、口干、口苦、食欲不振等。而且,抗生素还能诱导Hp由杆状菌变成球形菌,导致耐药率增加。

[0004] 专利CN112353822A公开了一种乳酸乳球菌粒子与益生菌在制备抗幽门螺旋杆菌感染药物中的应用,采用长双歧杆菌冻干粉、乳双歧杆菌冻干粉、青春双歧杆菌冻干粉、嗜热链球菌冻干粉、嗜酸乳杆菌冻干粉、德氏乳杆菌或保加利亚亚种冻干粉,可以显著减少Hp的定植,增加胃部抗菌蛋白的表达,缓解炎症,尤其在增加胃部适应性免疫方面,两者联用具有很好的协同作用,能有效治疗幽门螺旋杆菌感染导致的胃炎等疾病。国际专利W02007/073709,筛选出一种乳杆菌,在体外模拟胃液环境下,能够结合游离的幽门螺旋杆菌并形成聚集体,从而防止幽门螺旋杆菌到达并感染胃的上皮细胞,聚集体穿过胃肠道以自然的方式离开。虽然采用益生菌作为抗幽门螺旋杆菌的主要成分,不但不会破坏胃肠道内的菌群平衡、防止耐药菌株的产生。但是,一般情况下,益生菌存在以下弊端:一、益生菌的保存期较短,对保存环境要求苛刻;二,绝大多数益生菌在进入消化系统时,会受到消化道中的机械作业、酸性环境以及抑菌成分的影响,导致益生菌到达胃肠道时的活菌数量已经大大减少,无法达到很好的益生效果。

[0005] 因此,在抗幽门螺杆菌的治疗上,亟需一种既不会像抗生素一样产生副作用,又能解决益生菌利用率低、不易保存问题的替代品出现。

### 发明内容

[0006] 本发明为了解决现有技术中存在的上述缺陷和不足,提供了一种益生菌复合物,

该复合物不但可以对抗人体的Hp感染以及肠胃相关疾病,还可以很好的解决活菌储存、运输等存在的问题。

[0007] 为解决上述技术问题,本发明提供一种后生元复合物,包括包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物。

[0008] 需要说明的是:“益生菌”是指一类对宿主有益的活性微生物,是定植于人体肠道、生殖系统内,能够产生健康功效并改善宿主体内微生态平衡、发挥有益作用的活性有益微生物的总称;“灭活益生菌”是指利用加热、紫外照射、或化学处理的方式将活的益生菌处死或活体杀死,使得菌体保留有原有的结构和特性,只是不具备生长繁殖的能力。豆类经发酵后的产物、灭活益生菌及其代谢产物统称为“后生元”。益生菌代谢产物是指豆类粉为底物的代谢产物。

[0009] 进一步,所述益生菌为乳杆菌;优选地,所述乳杆菌选自鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、卷曲乳杆菌、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌、詹氏乳杆菌、加氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、唾液乳杆菌、两权乳杆菌、德氏乳杆菌、高加索酸奶乳杆菌、马乳酒样乳杆菌、戊糖乳杆菌、保加利亚乳杆菌、瑞士乳杆菌、格氏乳杆菌中的一种或两种以上组合;优选地,所述乳杆菌为鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、发酵乳杆菌、德氏乳杆菌、干酪乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、唾液乳杆菌、副干酪乳杆菌、马乳酒样乳杆菌、瑞士乳杆菌、格氏乳杆菌中的一种或两种以上组合;

[0010] 更优的,鼠李糖乳杆菌可以选自*Lactobacillus rhamnosus* GG(ATCC 53103)、*Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11、*Lactobacillus rhamnosus* HN001、*Lactobacillus rhamnosus* LR06、*Lactobacillus rhamnosus* F-1,嗜酸乳杆菌可以选自*Lactobacillus acidophilus* Rosell-52、*Lactobacillus acidophilus* Rosell-418、*Lactobacillus acidophilus* NCFM、*Lactobacillus acidophilus* LA27、*Lactobacillus acidophilus* LA28、*Lactobacillus acidophilus* LA85、*Lactobacillus acidophilus* Lac361、*Lactobacillus acidophilus* La-02、*Lactobacillus acidophilus* LPL28、*Lactobacillus acidophilus* HA-122、*Lactobacillus acidophilus* LA-G80,植物乳杆菌可以选自*Lactobacillus plantarum* HA-119、*Lactobacillus plantarum* 299v、*Lactobacillus plantarum* Rosell-1012、*Lactobacillus plantarum* L-137、*Lactobacillus plantarum* CN2018、*Lactobacillus plantarum* LP45、*Lactobacillus plantarum* LP23、*Lactobacillus plantarum* CW006、*Lactobacillus plantarum* P-8、*Lactobacillus plantarum* LP01、*Lactobacillus plantarum* Lp-G18、*Lactobacillus plantarum* ZJUFT34,发酵乳杆菌可以选自*Lactobacillus fermentum* CECT5716、*Lactobacillus fermentum* DR9,德氏乳杆菌可以选自*Lactobacillus delbrueckii* spp.lactis Rosell-187、*Lactobacillus delbrueckii* Subsp.delbrueckii LDD01,干酪乳杆菌可以选自*Lactobacillus casei* Zhang、*Lactobacillus casei* HA-108、*Lactobacillus casei* LC-G11,罗伊氏乳杆菌可以选自*Lactobacillus reuteri* DSM17938、*Lactobacillus reuteri* HA-188、*Lactobacillus reuteri* DSM17648、*Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242、*Lactobacillus reuteri* LR-G100,唾液乳杆菌可以选自*Lactobacillus salivarius* HA-118、*Lactobacillus salivarius* AP-32,副干酪乳杆菌可以选自*Lactobacillus paracasei* HA-196、*Lactobacillus paracasei* LpC-G110,马乳酒样乳杆菌可以选自

Lactobacillus equine ZW3, 瑞士乳杆菌可以选自Lactobacillus helveticus LH-G51, 格氏乳杆菌可以选自Lactobacillus gasseri CECT5714。

[0011] 进一步, 所述豆类可以选自黄豆、青豆、黑豆中的一种或两种以上组合。黄豆, 含有蛋白质、脂肪和碳水化合物以及胡萝卜素、维生素B1、维生素B2、烟酸等外, 还含有豆类低聚糖、异黄酮、皂甙、核酸等对人类健康极为珍贵的保健因子。青豆, 富含不饱和脂肪酸和豆类磷脂, 有保持血管弹性、健脑和防止脂肪肝形成。研究表明, 青豆中富含多种抗氧化成分, 还能消除炎症。青豆可以为人体提供儿茶素以及表儿茶素两种类黄酮抗氧化剂。这两种物质能够有效去除体内的自由基, 预防由自由基引起的疾病, 延缓身体衰老速度, 还有消炎、广谱抗菌的作用。青豆中还含有两种胡萝卜素:  $\alpha$ -胡萝卜素和 $\beta$ -胡萝卜素。2010年, 美国疾控中心根据一项长达14年的跟踪研究发现, 血液中 $\alpha$ -胡萝卜素的含量越高, 个体的寿命越长。 $\beta$ -胡萝卜素也是一种抗氧化剂, 具有解毒作用, 能够降低患有心脏病以及癌症的风险。黑豆, 主要含不饱和脂肪酸, 吸收率高达95%, 除满足人体对脂肪的需要外, 还有降低血液中胆固醇的作用; 黑豆含有丰富的维生素、蛋黄素及黑色素等物质, 其中B族维生素和维生素E含量很高, 具有营养保健作用, 黑豆中还含有丰富的微量元素, 对保持机体功能完整、延缓机体衰老、降低血液粘度、满足大脑对微量物质需求都是必不可少的。

[0012] 本发明提供的豆类后生元还可以与其他功能性成分复配, 如西兰花提取物、高丽菜提取物、甘草提取物、维生素U、南瓜子提取物、胡椒提取物、丁香茶提取物、蜂胶提取物, 大蒜提取物、姜黄提取物、余甘子提取物中的一种或两种以上组合; 加入方式可以在豆类后生元复合物制备完成后加入, 也可以先与豆类粉混合后, 再制备。

[0013] 本发明还提供了一种抗幽门螺旋杆菌的辅助治疗药品、食品、营养品、膳食补充剂或保健品, 包括前述的豆类后生元复合物和辅料。剂型可以为硬胶囊; 片剂, 如咀嚼片和含片; 固体饮料, 如粉末、颗粒剂、混合粉; 糖果, 如硬糖和软糖; 软胶囊; 果冻; 能量棒; 巧克力或饼干。在制备过程中, 可以添加常规的助剂如载体物质、分裂剂、粘结剂、镀层剂、溶胀剂、润滑剂或滑动剂、增味剂、甜味剂和增溶剂。

[0014] 本发明还提供了将上述后生元复合物在制备治疗或预防幽门螺旋杆菌感染及胃肠道疾病的药品、食品、膳食补充剂、营养品或保健品中的应用。

[0015] 本发明还提供一种后生元复合物的制备方法, 豆类粉预处理, 然后与灭活或未灭活益生菌与团聚体充分混合搅拌, 再经高温喷雾干燥处理、包装成品; 灭活益生菌还包括其代谢产物; 作为一种具体实施方式, 豆类粉的预处理方法可以为: 将豆类经浸泡、研磨、加热处理; 或者, 将豆类磨粉后进行发酵处理。

[0016] 或者

[0017] 将豆类粉与益生菌进行发酵, 在益生菌对数期或稳定期时, 对发酵液进行高温喷雾干燥处理、包装成品。作为本发明的一些实施例, 利用益生菌发酵豆类粉,

[0018] a) 豆类预处理: 将豆类磨粉, 0.1MPa 121℃灭菌20min, 冷却后置于4℃环境中冷藏备用;

[0019] b) 益生菌菌种活化: 菌种活化过程为: 取4℃环境中冷藏的益生菌冻干粉 ( $8.0 \times 10^8$  total CFU/g), 移植到40ml无菌培养液中, 37度摇床培养10小时, 摇床振动速率为120rpm/min;

[0020] c) 豆类经预处理后接种活化后的益生菌, 进行发酵, 获得发酵液; 具体发酵过程

为:将豆粉、葡萄糖、碱性蛋白酶于超纯水中混合形成发酵底物,向发酵底物中加入活化后的菌液,搅拌均匀后在37℃下培养,其中各组分按重量百分比含量,豆粉为14%,葡萄糖为0.5%,碱性蛋白酶为0.5%,菌液为0.5%;

[0021] d) 发酵8小时后,用盐溶液清洗三次,然后用蒸馏水制备悬浮液,70度加热10分钟后冻干。

[0022] 进一步,所述益生菌为乳杆菌;优选地,所述乳杆菌选自鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、卷曲乳杆菌、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌、詹氏乳杆菌、加氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、唾液乳杆菌、两权乳杆菌、德氏乳杆菌、高加索酸奶乳杆菌、马乳酒样乳杆菌、戊糖乳杆菌、保加利亚乳杆菌、瑞士乳杆菌、格氏乳杆菌中的一种或两种以上组合;优选地,所述乳杆菌为鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、发酵乳杆菌、德氏乳杆菌、干酪乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、唾液乳杆菌、副干酪乳杆菌、马乳酒样乳杆菌、瑞士乳杆菌、格氏乳杆菌中的一种或两种以上组合;

[0023] 更优的,鼠李糖乳杆菌可以选自*Lactobacillus rhamnosus* GG(ATCC 53103)、*Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11、*Lactobacillus rhamnosus* HN001、*Lactobacillus rhamnosus* LR06、*Lactobacillus rhamnosus* F-1,嗜酸乳杆菌可以选自*Lactobacillus acidophilus* Rosell-52、*Lactobacillus acidophilus* Rosell-418、*Lactobacillus acidophilus* NCFM、*Lactobacillus acidophilus* LA27、*Lactobacillus acidophilus* LA28、*Lactobacillus acidophilus* LA85、*Lactobacillus acidophilus* Lac361、*Lactobacillus acidophilus* La-02、*Lactobacillus acidophilus* LPL28、*Lactobacillus acidophilus* HA-122、*Lactobacillus acidophilus* LA-G80,植物乳杆菌可以选自*Lactobacillus plantarum* HA-119、*Lactobacillus plantarum* 299v、*Lactobacillus plantarum* Rosell-1012、*Lactobacillus plantarum* L-137、*Lactobacillus plantarum* CN2018、*Lactobacillus plantarum* LP45、*Lactobacillus plantarum* LP23、*Lactobacillus plantarum* CW006、*Lactobacillus plantarum* P-8、*Lactobacillus plantarum* LP01、*Lactobacillus plantarum* Lp-G18、*Lactobacillus plantarum* ZJUFT34,发酵乳杆菌可以选自*Lactobacillus fermentum* CECT5716、*Lactobacillus fermentum* DR9,德氏乳杆菌可以选自*Lactobacillus delbrueckii* spp.lactis Rosell-187、*Lactobacillus delbrueckii* Subsp.delbrueckii LDD01,干酪乳杆菌可以选自*Lactobacillus casei* Zhang、*Lactobacillus casei* HA-108、*Lactobacillus casei* LC-G11,罗伊氏乳杆菌可以选自*Lactobacillus reuteri* DSM17938、*Lactobacillus reuteri* HA-188、*Lactobacillus reuteri* DSM17648、*Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242、*Lactobacillus reuteri* LR-G100,唾液乳杆菌可以选自*Lactobacillus salivarius* HA-118、*Lactobacillus salivarius* AP-32,副干酪乳杆菌可以选自*Lactobacillus paracasei* HA-196、*Lactobacillus paracasei* LpC-G110,马乳酒样乳杆菌可以选自*Lactobacillus equine* ZW3,瑞士乳杆菌可以选自*Lactobacillus helveticus* LH-G51,格氏乳杆菌可以选自*Lactobacillus gasseri* CECT5714。

[0024] 进一步,所述豆类选自黄豆、青豆、黑豆中的一种或两种以上组合。

[0025] 本发明所达到的有益技术效果:

[0026] 第一、该复合物中,豆类粉为团聚体,内部分布许多微孔,灭活益生菌及其代谢产

物可以附着在微孔或外壁上。进入机体内后,由于胃中蛋白酶的消化作用,更多的灭活益生菌及其代谢产物暴露出来,从而实现灭活益生菌及其代谢产物的缓释作用;

[0027] 第二、该复合物可以有效对抗人体内的幽门螺旋杆菌的感染以及由幽门螺旋杆菌引起的各种胃肠不适,如胃烧心、胃酸、胃痛等等。产生这一效果的原因有可能是,1.复合物进入胃部以后,复合物表面附着的灭活益生菌及代谢产物如多糖、结合蛋白等黏附素将幽门螺旋杆菌聚集在复合物上;2.豆类发酵的产物如各种多肽、长短链脂肪酸、有机酸等和灭活的益生菌及其代谢产物如各种酶等,会在一定程度上破坏幽门螺旋杆菌的定植环境、削弱幽门螺旋杆菌在胃上皮细胞上的定植;这在一定程度上利于对定植后的幽门螺旋杆菌的团聚。复合物中的膳食纤维,可以促进肠胃的蠕动,从而帮助被团聚的幽门螺旋杆菌的外排。3.幽门螺旋杆菌排出体外后,被损伤的胃粘膜获得一个良好的治疗或修复环境。豆类发酵产物中的不饱和脂肪酸、以及灭活益生菌表面的蛋白、聚多糖等疏水性物质,粘附在损伤的胃粘膜上,防止被再次感染。从而可以快速有效地缓解由幽门螺杆菌引起的各种胃部不适,如胃痛、烧心、胃酸、胃溃疡等。

[0028] 第三、前述讲到,复合物的团聚体在胃部蛋白酶的作用下部分被水解成多肽,使得置于团聚体微孔内的益生菌得以释放。因此,本发明复合物不但可以有效延长作用时间,而且随着团聚体经过胃、肠等部位,由于缓释的作用,还可以扩大作用面积。如在肠道内,释放出来的后生元可以帮助肠道内有益菌的生长繁殖,从而调节肠道内有益菌群的微生态平衡。

[0029] 第四、灭活的益生菌除了不具备生长繁殖能力外,保留有原有的结构和特性,因此解决了活菌在储存、转运过程中存在的难题。

## 附图说明

[0030] 图1本发明之豆类后生元复合物染色图。

## 具体实施方式

[0031] 下面结合具体实施例对本发明作进一步描述。以下实施例仅用于更加清楚地说明本发明的技术方案,而不能以此来限制本发明的保护范围。

[0032] 下面结合附图和实施例对本发明专利进一步说明。

[0033] 实施例1

[0034] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉,灭活乳杆菌Rose11-11菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0035] 实施例2

[0036] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌LR06菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0037] 实施例3

[0038] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌F-1菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0039] 实施例4

[0040] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌Rose11-418菌体及其代

谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0041] 实施例5

[0042] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌LA27菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0043] 实施例6

[0044] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌HA-122菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0045] 实施例7

[0046] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌LA-G80菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0047] 实施例8

[0048] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌HA-119菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0049] 实施例9

[0050] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌L-137菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0051] 实施例10

[0052] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌HA-108菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0053] 实施例11

[0054] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌LC-G11菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0055] 实施例12

[0056] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌HA-188菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0057] 实施例13

[0058] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌DSM17648菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0059] 实施例15

[0060] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌NCIMB 30242菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0061] 实施例16

[0062] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌HA-118菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0063] 实施例17

[0064] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌HA-196菌体及其代谢产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0065] 实施例18

[0066] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活乳杆菌LPc-G110菌体及其代谢

产物;其中,1g复合物中,乳杆菌菌数为100亿。

[0067] 实施例19

[0068] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活益生菌菌体及其代谢产物;其中,益生菌为乳杆菌Rose11-11、乳杆菌HA-119;1g复合物中,乳杆菌Rose11-11菌数为50亿,乳杆菌HA-119菌数为50亿。

[0069] 实施例20

[0070] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活益生菌菌体及其代谢产物;其中,益生菌为乳杆菌HA-122、乳杆菌HA-119、乳杆菌L-137、乳杆菌DSM17648;1g复合物中,乳杆菌HA-122菌数为25亿,乳杆菌HA-119菌数为25亿,乳杆菌L-137菌数为25亿,乳杆菌DSM17648菌数为25亿。

[0071] 实施例21

[0072] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活益生菌菌体及其代谢产物;其中,益生菌为乳杆菌Rose11-418、乳杆菌LA27、乳杆菌L-137、乳杆菌HA-188;1g复合物中,乳杆菌Rose11-418菌数为25亿,乳杆菌LA27菌数为25亿,乳杆菌HA-188菌数为25亿,乳杆菌L-137菌数为25亿。

[0073] 实施例22

[0074] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活益生菌菌体及其代谢产物;其中,益生菌为乳杆菌Rose11-418、乳杆菌LA27、乳杆菌L-137、乳杆菌HA-188;1g复合物中,乳杆菌Rose11-418菌数为25亿,乳杆菌LA27菌数为25亿,乳杆菌HA-188菌数为25亿,乳杆菌L-137菌数为25亿。

[0075] 实施例23

[0076] 本发明提供一种后生元复合物,包括豆类粉、灭活益生菌菌体及其代谢产物;其中,益生菌为乳杆菌HA-122、乳杆菌HA-119、乳杆菌HA-108、乳杆菌HA-188、乳杆菌HA-118、乳杆菌HA-196;1g复合物中,乳杆菌HA-122菌数为20亿,乳杆菌HA-119菌数为20亿,乳杆菌HA-188菌数为20亿,乳杆菌HA-108菌数为20亿,乳杆菌HA-118菌数为20亿,乳杆菌HA-196菌数为20亿。

[0077] 实施例24

[0078] 本发明提供一种抗幽门螺旋杆菌的辅助治疗药品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物,该药品为硬胶囊。

[0079] 实施例25

[0080] 本发明提供一种抗幽门螺旋杆菌的辅助治疗药品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物,该药品为片剂。

[0081] 实施例26

[0082] 本发明提供一种对抗幽门螺旋杆菌的食品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物;该食品为糖果。

[0083] 实施例27

[0084] 本发明提供一种对抗幽门螺旋杆菌的食品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物;该食品为果冻。

[0085] 实施例28

[0086] 本发明提供一种对抗幽门螺旋杆菌的食品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物;该食品为能量棒。

[0087] 实施例29

[0088] 本发明提供一种对抗幽门螺旋杆菌的食品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物;该食品为巧克力。

[0089] 实施例30

[0090] 本发明提供一种对抗幽门螺旋杆菌的食品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物;该食品为饼干。

[0091] 实施例31

[0092] 本发明提供一种对抗幽门螺旋杆菌的膳食补充剂,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物,膳食补充剂为固体饮料。

[0093] 实施例32

[0094] 本发明提供一种对抗幽门螺旋杆菌的营养品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物;该营养品为能量棒。

[0095] 实施例33

[0096] 本发明提供一种对抗幽门螺旋杆菌的保健品,包括豆类粉、灭活益生菌及其代谢产物,该保健品为软胶囊。

[0097] 实施例34

[0098] 本发明提供一种豆类后生元复合物的制备方法,具体过程如下:

[0099] a) 豆类预处理:将豆类磨粉,0.1MPa 121℃灭菌20min,冷却后置于4℃环境中冷藏备用;

[0100] b) 益生菌(以罗伊氏乳杆菌HA-188为例)菌种活化:菌种活化过程为:取4℃环境中冷藏的益生菌冻干粉( $8.0 \times 10^8$  total CFU/g),移植到40ml无菌培养液中,37度摇床培养10小时,摇床振动速率为120rpm/min;

[0101] c) 豆类经预处理后接种活化后的益生菌,进行发酵,获得发酵液;具体发酵过程为:将豆粉、葡萄糖、碱性蛋白酶于超纯水中混合形成发酵底物,向发酵底物中加入活化后的菌液,搅拌均匀后在37℃下培养,其中各组分按重量百分比含量,豆粉为14%,葡萄糖为0.5%,碱性蛋白酶为0.5%,菌液为0.5%;

[0102] d) 发酵8小时后,用盐溶液清洗三次,然后用蒸馏水制备悬浮液,70度加热10分钟后冻干。

[0103] 豆类作为传统美食的基本食物,富含蛋白质、碳水化合物、膳食纤维、矿物质和维生素等,为异黄酮的主要来源。经常食用豆类,可以减低患心脑血管疾病、糖尿病、癌症和消化道疾病的风险。但人体服用豆类一般会产生以下问题,含有难以消化的碳水化合物、胰蛋白酶抑制剂、凝结素等蛋白质,它还是主要的过敏原。因此,豆类的产品应用受到很大的限制。肠胃类疾病,如胃炎、浅表性胃炎、胃溃疡、以及由幽门螺旋杆菌引起的各种胃部不适,均会因为胃部消化功能减弱。所以豆类的产品很少应用在肠胃部疾病的治疗中。但经过申请人的长期研究发现,采用益生菌对豆类发酵可以解决上述问题,应用于对抗幽门螺旋杆菌感染及由幽门螺旋杆菌引起的各种胃部疾病。

[0104] 2. 革兰氏染色表征:

[0105] 1) 仪器:精密天平ME204E/02,热板磁力搅拌器IT-09B15,生物显微镜ML31,酒精灯,100ml烧杯,玻璃棒,载玻片,盖玻片等。

[0106] 2) 试剂:革兰氏染色液(快速法),蒸馏水。

[0107] 3) 染色:电子天平称量复合物1g,加水50ml,在25℃恒温水浴中采用磁力搅拌器搅拌60min,速度640rpm;用无菌玻璃棒轻蘸溶液并涂在载玻片上,确保薄而均匀。室温静置干燥。之后采用酒精灯加热固定,温度不宜过高,以玻片背面接触手背不烫为准。然后加龙胆紫液染色10秒,水洗,甩干;加碘溶液染色10秒,水洗甩干;加脱色液脱色10-20秒,水洗甩干;加沙黄溶液复染10秒,水洗。待干,镜检。(用油镜观察,物镜100×,目镜10×)。结果如图1所示。

[0108] 从图1中可以看出,豆类粉经罗伊氏乳杆菌HA-188发酵后,形成粒径大小不一的团聚体。经处理后,益生菌保持有完整的细胞结构,分布在团聚体的表面或内部。

[0109] 实验例一 小鼠体内抗幽门螺旋杆菌感染试验

[0110] 申请人通过小鼠模型,来说明益生菌发酵豆类的发酵产物在对抗幽门螺旋杆菌的效果。

[0111] 1. 作为抗幽门螺旋杆菌感染效果试验用发酵产物:将复合物制成液体剂100ml,其中复合物的量为1g。

[0112] 2. 幽门螺旋杆菌感染小鼠模型的建立: BALB/c小鼠,6-8周龄,无特定病原体级别(specific pathogen Free, SPF级),雄性,体重为20-25g,购自南京大学模式动物研究所;在感染Hp之前,先用混合抗生素溶液灌胃以排除干扰因素,0.3ml/只,1次/天,共3天,混合抗生素包括氨苄青霉素10mg/mL、庆大霉素1.2mg/mL、阿奇霉素10mg/mL。一周后灌胃0.3ml新鲜培养的Hp溶液( $1 \times 10^9$  CUF/ml)。48小时后,采用Hp尿素酶试剂盒检测小鼠感染Hp,以确定建模成功小鼠。

[0113] 3. 动物分组:将建模成功的小鼠平均分成5组,每组50只,分别为空白对照组、组1(豆类粉组)、组2(实施例23复合物组)、组3(罗伊氏乳杆菌DSM17648菌液)以及阳性对照组;建模成功后24小时开始对小鼠灌胃给药,每日一次,一次0.3ml,4周为一个疗程。其中:空白对照组灌胃同等量的清水,阳性对照组给药同等量的质子泵抑制剂+阿莫西林+克拉霉素”的组合药物。

[0114] 4. 小鼠生长状况统计:参考参照《中药治疗脾虚证的临床研究指标原则》评价小鼠的给药后的生长状态,评价指标包括精神状态、活动状态、毛发状态、粪便情况,每个指标各占25%权重,评分标准如表1所示。每隔7天将小鼠分离至观察笼,对小鼠的生长情况进行评分,评价评分取10只小鼠得分的平均值,结果如表2所示。

[0115] 表1小鼠生长情况评价指标分布表

观察指标	得分		
	2	1	0
[0116] 精神状态	乏力昏睡	疲倦无力	正常
活动状况	懒动嗜睡	懒散昏沉	活泼好动
毛发状况	蓬乱不洁	少光稍乱	光亮整洁
粪便情况	稀	偏软	正常

[0117] 表2给药期间,小鼠生长情况得分评分表

[0118]	组别	给药前	第7天	第14天	第21天	第28天
	空白对照组	1.53	1.49	1.63	1.60	1.65
	组1	1.60	1.59	1.57	1.62	1.60
	组2	1.57	1.42	1.04	0.87	0.48
	组3	1.56	1.48	1.34	1.14	0.81
	阳性对照组	1.58	1.39	1.06	0.95	0.54

[0119] 由表2可知,给药期间,组2、组3和阳性对照组小鼠的生长状态均有明显好转,尤其是在28天后,症状基本消失。其中,组2,豆类后生元组相比空白对照组,改善情况更为明显,甚至比阳性对照组转变的更为明显;而组1即豆类粉组,主要成分为豆类磨制成粉,小鼠的生长状态和空白对照组相比没有明显改变,说明豆类本身对小鼠幽门螺旋杆菌感染没有改善作用。由此可以说明,本发明提高的豆类后生元复合物,可以改善由于感染幽门螺旋杆菌而导致小鼠生长状态不好的情况。

[0120] 5. 小鼠转阴情况统计:一个疗程结束后,采用椎脱臼处死法处死小鼠,纵向剪取一条小鼠胃组织,利用Hp尿素酶试剂盒检测小鼠Hp感染情况。结果如表3所示:

[0121] 表3小鼠感染幽门螺旋菌治疗情况统计

[0122]	组别 (n=50)	第7天		第14天		第21天		第28天	
		转阴动物数	转阴率	转阴动物数(只)	转阴率	转阴动物数(只)	转阴率	转阴动物数(只)	转阴率

[0123]		(只)							
	对照组	—	—	—	—	—	—	—	—
	组1	0	0	0	0	0	0	0	0
	组2	2	4%	8	16%	29	58%	46	92%
	组3	0	0	1	2%	11	22%	19	38%
	阳性对照组	1	2%	4	8%	21	42%	34	68%

[0124] 从表3可以看出,组1,即豆类粉组,一个疗程后,没有小鼠转阴,说明豆类粉没有抗幽门螺旋杆菌的功效;组2,即豆类后生元组,在治疗第二周时,开始有小鼠转阴,至疗程结束,转阴率达92%,转阴率相比阳性对照组较高;组3,即罗伊氏乳杆菌DSM17648菌液组,也具有一定的转阴率,但相比阳性对照组较低。伊氏乳杆菌DSM17648是德国ORGANO BALANCE公司于2002年筛选出的一株乳杆菌菌株,通过研究证明,该菌株菌液进入胃内可以减少体内幽门螺旋杆菌的数量,并申请了相关专利(PCT/DE2006/001842)。其作用机理为:该菌株表面具有识别并粘附幽门螺旋杆菌的粘附分子,可以和胃内的幽门螺旋杆菌进行物理性捆绑、缠绕、形成不溶解的聚合物,然后经消化道排出体外。因此,其只能减少幽门螺旋杆菌的数量,而无法进行根治,因此其转阴率较低。

[0125] 本发明的豆类后生元复合物,包含的如豆类多肽、长短链脂肪酸、有机酸等和灭活的益生菌及其代谢产物如各种酶等,会在一定程度上破坏幽门螺旋杆菌的定植环境、削弱幽门螺旋杆菌在胃上皮细胞上的定植;这在一定程度上有利于对定植后的幽门螺旋杆菌的团聚。另外,复合物中的膳食纤维,可以促进肠胃的蠕动,从而帮助被团聚的幽门螺旋杆菌

的外排。幽门螺旋杆菌排出体外后,被损伤的胃粘膜获得一个良好的治疗或修复环境。豆类发酵产物中的不饱和脂肪酸、以及灭活益生菌表面的蛋白、磷脂壁酸、荚膜等疏水性物质,粘附在损伤的胃粘膜上,防止被再次感染。从而可以快速有效地缓解由幽门螺杆菌引起的各种胃部不适,如胃痛、烧心、胃酸、胃溃疡等。因此,豆类粉发酵物与灭活益生菌及其代谢产物之间实现了协同作用,具有较高的转阴率。

[0126] 以上已以较佳实施例公布了本发明,然其并非用以限制本发明,凡采取等同替换或等效变换的方案所获得的技术方案,均落在本发明的保护范围内。

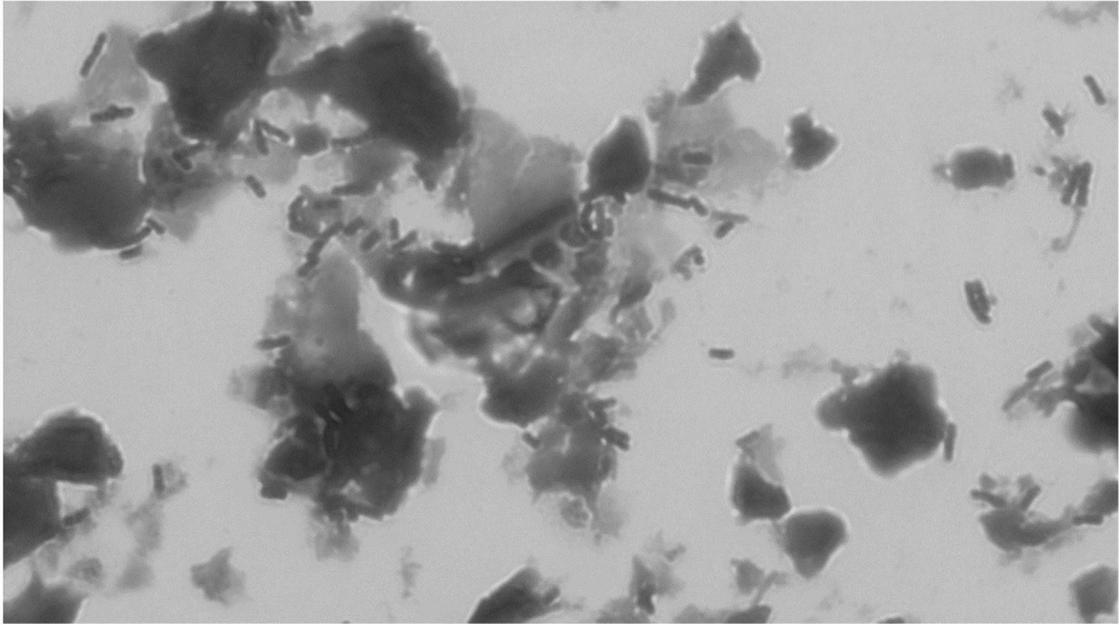


图1