

1. 一种治疗需要所述治疗的病人短肠综合征的方法，包括将有效量的含有二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸的配方给予所述病人。
2. 如权利要求1的方法，其中所述配方包括比例为2 : 1 - 1 : 1的二十
5 碳四烯酸和二十二碳六烯酸。
3. 如权利要求2的方法，其中所述配方包括比例为1.5 : 1的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸。
4. 如权利要求1的方法，其中所述配方是完全营养饮料。
5. 如权利要求4的方法，其中所述完全营养饮料是婴儿配方。
- 10 6. 一种适于治疗短肠综合征的完全营养饮料，其包括二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸。
7. 如权利要求6的完全营养饮料，还包括麦芽糖糊精。
8. 如权利要求7的完全营养饮料，其完全不含乳糖。
9. 如权利要求6的完全营养饮料，其中二十碳四烯酸与二十二碳六
15 烯酸的比例为2 : 1 - 1 : 1。
10. 如权利要求9的完全营养饮料，其中二十碳四烯酸与二十二碳六烯酸的比例为1.5 : 1。
11. 如权利要求6的完全营养饮料，其为婴儿配方。
12. 一种用于治疗婴儿短肠综合征的方法，包括将含有二十碳四烯
20 酸和二十二碳六烯酸的婴儿配方给予所述婴儿。
13. 如权利要求12的方法，其中所述婴儿配方包括比例为2 : 1 - 1 : 1的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸。
14. 如权利要求13的方法，其中所述婴儿配方包括比例为1.5 : 1的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸。
- 25 15. 如权利要求12的方法，其中通过供给高二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸水平的膳食改变了前列腺素的生成，增加了可促进增殖的环氧合酶途径的代谢物。
16. 如权利要求6-10中任一项的完全营养饮料，其中二十二碳六烯酸和二十碳四烯酸分别至少占饮料中脂肪酸总量的1.5%。
- 30 17. 如权利要求16的完全营养饮料，其含有的二十二碳六烯酸至少占饮料中脂肪酸总量的2.2%，二十碳四烯酸至少占饮料中脂肪酸总量的3.32 %。



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817254.4

[43] 公开日 2003 年 4 月 16 日

[11] 公开号 CN 1411347A

[22] 申请日 2000.12.14 [21] 申请号 00817254.4

[30] 优先权

[32] 1999.12.17 [33] US [31] 09/466,751

[86] 国际申请 PCT/US00/33783 2000.12.14

[87] 国际公布 WO01/43570 英 2001.6.21

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.17

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·A·范德霍夫 K·A·科尔曼

E·L·利恩 J·C·瓦林福德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 赵苏林 徐雁漪

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 用于胃肠道适应期间促进增殖反应的
组合物及其在短肠综合征中的用
途

[57] 摘要

提供了治疗病人短肠综合征的方法, 包括将有
效量的含有二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸的配方
给予所述需要治疗的病人。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

18. 如权利要求17的完全营养饮料, 其含有的二十二碳六烯酸至少占饮料中脂肪酸总量的3.32%, 二十碳四烯酸至少占饮料中脂肪酸总量的4.44%。

5 19. 如权利要求17的完全营养饮料, 其含有的二十二碳六烯酸至少占饮料中脂肪酸总量的12%, 二十碳四烯酸至少占饮料中脂肪酸总量的18%。

用于胃肠道适应期间促进增殖反应的组
合物及其在短肠综合征中的用途

5

发明领域

本发明涉及治疗患有短肠综合征病人的方法，以及这种方法所用的包含长链多不饱和脂肪酸(PUFA)的配方。

发明背景

10 短肠综合征，一般指小肠经广泛外科切除术后出现的营养吸收不良状态(Vanderhoof, J.A., Gastroenterology 113 (5) : 1767-78 (1997))。吸收障碍发生的程度不仅取决于小肠中吸收组织的切除数量，而且与小肠的具体切除部位有关。例如，与切除肠的近端相比，切除回肠的远端会产生更大的副作用，这是由于切除回盲瓣可使残余
15 小肠与大肠之间的连通更自由。虽然微环境的损失对下端胃肠(GI)微生物区系发酵复合糖的能力没有明显影响，但是会削弱双区(two regions)的独特吸收特性(Nordgarachidonic acidrd I.H. 等, Scandina-vian Journal of Gastroenterology 30 (9): 897 - 904 (1995))。

20 小肠经外科切除术后，残余组织会立即出现吸收表面积의增殖反应。同与吸收不良有关的因素一样，与切除术后增殖反应有关的因素也受切除组织的量和部位影响。然而，增殖反应还受腔的luminal营养供给的影响。

为了使小肠切除术后的增殖反应最大化，人们对许多营养物质进
25 行了研究。其中对含有高生长激素、谷氨酰胺的膳食和高碳水化合物-低脂膳食做了研究(例如，参见 Byrne, T.P. 等, Annals of Surgery 222 (3) : 254 - 5 (1995) ; Scolapio, J.S. 等, Gastroenterology 113 (4) : 1402 - 5 (1997) ; Sax, H., Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 26 (2) : 123 - 8 (1998))。为了避免
30 完整蛋白质的应激性和消化，对包含氨基酸的配方也进行了研究(Bines, J.F. 等, Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 26(2) : 123-8(1998))。尽管有证据表明少量的乳糖

是可以耐受的 (Marteau, P.M. 等, Nutrition 13 (1):13 - 16 (1997)), 但仍有人提出限制不溶性纤维、草酸盐和乳糖膳食 (Lykins, T.S. 等, Journal of the American Dietetic Association 98 (3):309 - 15 (1998))。

- 5 当短肠综合征发生婴儿期, 脂肪的消化和吸收尤其成问题, 因为脂肪消化能力受生命早期的发育限制 (例如, Heineman, E.D. 等, Journal of Pediatric Surgery 31 (4):520 - 5 (1996))。有人建议使用中链甘油三酯, 从而避开了在肠上皮细胞中将脂肪组装 (package) 成三酸甘油酯的必要, 并减轻脂肪吸收的负荷 (Goulet, 10 O., European Journal of Medical Research 2(2):79-83(1997))。同时, 向患有短肠综合征的病人供给必需脂肪酸是一种重要的营养任务。

- 某些脂肪酸据推断可以提高残余胃肠道的增生。例如, Kollman, K.A. 等, Journal of Pediatric Gastroenterol Nutrition 28:41
15 - 5 (1999) 系统地改变四组膳食的脂肪和油类来源, 其中每一膳食的30%卡路里固定地由脂肪提供。每一膳食提供10%的大豆油脂脂肪, 这足以满足对必需脂肪酸的需求。脂肪的平衡(balance)来源于氢化椰子油和二十二碳六烯酸, 即n-3系的22碳长链多不饱和脂肪酸, 和二十碳四烯酸, 即n-6系的20碳长链脂肪酸。一个治疗组给予0%的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸; 第二组给予5%的二十碳四烯酸和3.3%的二十二
20 碳六烯酸; 另一组给予15%的二十碳四烯酸和10%的二十二碳六烯酸, 和第四组给予45%的二十碳四烯酸和30%的二十二碳六烯酸。在该实验中, 每只动物切除80%的肠, 或者切除肠部。在采用两组膳食(不含二十碳四烯酸或二十二碳六烯酸, 但含有高比例红花油和45%二十碳四
25 烯酸、30%二十二碳六烯酸)的附加实验中, 研究了肠切除程度的影响。切除程度分别为60%、70%或80%。在切除80%的动物中, 表现出取决于膳食的增殖反应, 与未给予二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸相比, 给予非常高水平的二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸会导致残余十二指肠DNA的增殖较低。十二指肠中粘膜物质、蛋白质与蔗糖酶的活性经测
30 量并无变化。明显不同的是, 与不含二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸的膳食相比, 高二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸膳食显著地增加了回肠中的粘膜物质物质和蛋白质。高二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸膳食下

DNA增多更明显,但是这种差异尚不具备统计学显著性。这些结果表明高二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸含量的膳食可能特别有益。

对饲以两种极端膳食之一的动物进行了切除程度研究,结果表明:虽然切除程度不同,但是给予红花油的动物间任何所测得的反应
5 并无差异。然而,对于饲以高二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸膳食的动物,其十二指肠中的DNA含量和蔗糖酶活性,以及回肠中的粘膜物质、DNA含量和蛋白质含量均有一定程度的反应。在每种情况下,切除最严重的动物均表现出最大的增殖反应。

这些结果表明:与喂食红花油相比,二十碳四烯酸与二十二碳六
10 烯酸的联用会在很大程度上增加残余肠的增殖,并且与饲以含有10%豆油或更少的PUFA(3.3%二十二碳六烯酸和5%二十碳四烯酸)膳食相比,切除量可比但饲以高含量PUFAs的大鼠粘膜物质显著增加,而肠切除程度最大时补充二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸具有最大的潜在效用。

15

发明概述

本发明涉及治疗对此有需要的病人的短肠综合征的方法,其中包括给予病人有效量的含有二十二碳六烯酸和二十碳四烯酸的配方。本
20 发明还涉及适用于该方法的配方。

20

发明详述

本发明涉及治疗短肠综合征的方法,包括将含有二十碳四烯酸和
25 二十二碳六烯酸的配方给予短肠综合征病人。在该配方中,二十碳四烯酸的量至少等于或高于二十二碳六烯酸的量。优选地,二十碳四烯酸的量与二十二碳六烯酸的量比例为2:1-1:1,更优选比例为1.5:1。以饮料中总脂肪酸含量计算,本发明饮料中二十二碳六烯酸的含量优选至少为1.5重量%,更优选至少为2.2重量%,最好至少为3.32重量%。以饮料中总脂肪酸含量计算,含量最好为12%。以饮料中总脂肪
30 酸含量计算,本发明饮料中二十碳四烯酸的含量优选至少1.5重量%,更优选至少为3.32重量%,最好至少为4.44重量%。以饮料中总脂肪酸含量计算,含量最好为18%。

业已发现，本发明的配方在治疗短肠综合征方面尤其有效。含有上述比例的二十碳四烯酸与二十二碳六烯酸的配方同样适用于婴儿短肠综合征的治疗。

5 本发明并不限于特定配方，只要其中包含适量的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸即可。然而，该配方的优选形式是全营养型饮料，其中包含蛋白质、碳水化合物、维生素和矿物质，并且含有适于获得特殊脂肪酸类型的特定植物脂肪掺合物。本发明配方可配制成液体形式，或者是欲在供施用前加适量水重建（reconstitute）的粉末。在该实施方案中，本发明的配制方式可以提供短肠综合征婴儿全部营养
10 需要。不论是婴儿期还是短肠综合征的个体都有其单独遵循的严格膳食需求，因此如上所述，至今为止并没有可以同时满足婴儿期和短肠综合征需要的适宜营养干预措施。

本发明配方所用的脂肪酸 - 二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸，优选制成单晶油（single cell oils）形式。该配方中的二十二碳六烯酸的量可等于或高于美国食品和药品管理局批准的公认对一般人群安全的
15 二十二碳六烯酸的量（3克/天的总摄入量）（21 CFR 184.XX）。然而，由于该配方是用于治疗短肠综合征，因此无需考虑与一般食物供给品相关的安全性限制。鉴于不采用该配方时出现的风险和对生理活性脂肪酸的各种理论上的考虑，短肠综合征的治疗要求所用配方应具备一定的特殊效益，这包括增加体重、更快地过渡到全肠内营养以及
20 减少乳酸中毒。

如上所述，本发明优选实施方案是适用于本发明治疗婴儿和儿童短肠综合征的方法的完全营养婴儿配方。本发明配方含有蛋白质、碳水化合物、脂质以及有效量的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸。

25 术语“婴儿配方”为本领域技术人员所熟知。如果最初是浓缩或粉末形式，则可稀释或重建成供喂食的状态，此时典型的婴儿配方每升包含约60-110克糖、10-35克蛋白质和20-50克脂质，以及维生素、矿物质、纤维、乳化剂等。按照本发明，可向这种婴儿配方中加入适量的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸。

30 可向其中添加二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸的市售婴儿配方示例包括Wyeth Nutritionals国际公司的S-26、S-26LBW和SMA 婴儿配方。

优选地，本发明所用配方不含乳糖作为碳水化合物，这是标准婴儿配方的典型标志，但可以含麦芽糖糊精。麦芽糖糊精可与其它形式的聚合葡萄糖(包括以前用于婴儿配方的淀粉例如木薯淀粉)联用。另外，可采用蔗糖形式的部分碳水化合物(20%)来改善配方的味道。碳水化合物使该配方可在切除术后长期经口服施用。然而，为了避免肠内细菌引起最终配方中D-乳酸的代谢产物过剩，必须谨慎考虑碳水化合物的用量。

通过下面特定实施例，将对本发明作进一步阐明。

10

实施例

下面列出了适用于本发明的婴儿配方：

配方A		
组分	克	%
水	48.5	82.5
麦芽糖糊精	7.1	10.6
酪酸钠和酪酸钙	1.6	2.4
浓缩乳清蛋白	2.6	3.9
植物油	6.0	9.0
矿物质	0.25	0.37
维生素	0.02	0.03
	66.0	100

15 配方A的热量分布约为28.4% CHO、16.8%蛋白质和54.8%脂肪；150千卡/100cc。

20 下面列出多种脂肪掺合物，它们用来优化本发明配方中必需的高含量二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸的供给。脂肪掺合物1-3配方中含有不同浓度的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸，符合美国食品和药物管理局有关二十二碳六烯酸施用的GRAS规定。这些特定的脂肪掺合物最适用于快速增殖期后短肠综合征的治疗，为个体供给高二十碳四烯酸/二十二碳六烯酸含量的膳食。

脂肪掺合物 # 1

	植物油	92.5%
	DHASCO (40%二十二碳六烯酸)	3.7 (1.5%二十二碳六烯酸)
	ARASCO (40%二十碳四烯酸)	<u>3.8 (1.5%二十碳四烯酸)</u>
5		100

比例为1:1的二十二碳六烯酸+二十碳四烯酸的浓度可提供3.0g/天的LCP, 热量为1666 千卡/天。

脂肪掺合物 # 2

10	植物油	83.4%
	DHASCO (40%二十二碳六烯酸)	8.3%
	ARASCO (40%二十碳四烯酸)	<u>8.3%</u>
		100

15 比例为1 : 1的DHASCO 和 ARASCO的浓度可提供3.0 g/天的LCP, 热量为750千卡/天。

脂肪掺合物 # 3

	植物油	83.4%
	DHASCO (40%二十二碳六烯酸)	5.5%
20	ARASCO (40%二十碳四烯酸)	<u>11.1%</u>
		100

该浓度的DHASCO 和ARASCO (2 : 1的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸), 可提供3.0 g/天的LCP, 热量为750 千卡/天。

25 然而, 用于短肠综合征的配方优选采用比该含量更高的二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸。在本发明的优选形式中, 二十碳四烯酸占脂肪酸的18%, 二十二碳六烯酸占脂肪酸的12% (表7)。

脂肪掺合物 # 4

	植物油	10%
	氢化椰子油	15%
30	DHASCO (40%二十二碳六烯酸)	30%
	ARASCO (40%二十碳四烯酸)	<u>45%</u>
		100

脂肪掺合物 # 4 的完全脂肪酸组合物如下所示：
 优选脂肪掺合物中的脂肪酸分布

	脂肪酸	%
饱和	8	1.5
	10	1.3
	12	8.2
	14	6.7
	16	7.9
	18	5.4
	20	0.4
	22	0.9
	24	0.7
不饱和	18:1w9	25.2
	18:1w7	0.3
	18:2w6	8.4
	18:3w6	0.9
	18:3w3	0.9
	20:1w9	0.2
	20:2w6	0.3
	20:3w6	0.6
	20:4w6	18.01
	20:5w3	0.1
	22:6w3	10.89

- 5 对高二十碳四烯酸和二十二碳六烯酸膳食促进增殖反应的机理研究表明，前列腺素的形成是重要的。采用某些药理学试剂可研究二十碳四烯酸的代谢，这些试剂通过抑制环氧合酶和脂加氧酶而选择性地阻滞二十碳四烯酸的代谢途径。那些已实施切除术的大鼠，饲以主要以二十碳四烯酸(45%脂肪酸)和二十二碳六烯酸(30%脂肪酸)提供脂肪的膳食，用脂加氧酶抑制剂处理后，可使其十二指肠的增殖增强。
- 10 阻滞二十碳四烯酸这一代谢途径的结果是，增加了经由环氧合酶途径形成的前列腺素产物。在十二指肠中，粘膜物质、DNA和蛋白质含量均比切除术后的对照大鼠增加。相反，与切除术后的对照大鼠比较，环氧合酶（该途径产生前列腺素例如如血栓烷A₂）受抑制时，粘膜物质、
- 15 DNA、蛋白质或蔗糖酶活性却无变化（表1）。

表1. 大鼠十二指肠中的粘膜物质、DNA、蛋白质和蔗糖酶活性。

	处 理		
	对照	-脂加氧酶	-环氧合酶
粘膜物质 (mg/cm)	108.0+2.5	125+3.6	107.0+4.4
DNA (mcg/cm)	287.1+5.6	323.2+10.6	276.6+11.2
蛋白质 (mg/cm)	87.6+2.0	101.3+3.1	81.0+3.0
蔗糖酶 (umol/cm min)	596.4+20.7	648.0+48.6	513.9+46.2

5 在回肠中也观察到了某些相似结果，环氧合酶抑制剂使回肠中粘
膜物质和蛋白质的含量降低到统计学上有意义的程度（表2）。

表2. 大鼠回肠中的粘膜物质、DNA、蛋白质和蔗糖酶活性。

	处 理		
	对照	-脂加氧酶	-环氧合酶
粘膜物质 (mg/cm)	95.9+3.6	105.0+4.2	73.9+4.4
DNA (mcg/cm)	252.0+9.7	257.1+15.7	223.8+16.2
蛋白质 (mg/cm)	65.9+2.1	69.5+3.3	55.4+3.5
蔗糖酶 (umol/cm min)	196.4+15.6	137.4+16.7	146.7+18.7

10

通过对一系列短肠综合征儿童所进行的膳食治疗研究，本发明人
发现高脂肪、低碳水化合物、高热量的肠内膳食可更快地使病人摆脱
全肠外营养，即更快地实现全肠内进食，并能减少细菌繁殖的发生。
那些以前对标准肠内喂养（包含氨基酸或水解蛋白质配方）耐受性差
15 的儿童，以及改用高脂肪配方后出现体重增加的儿童，均属本研究的
对象。

这些数据表明，大鼠的实验观察结果与人短肠综合征之间存在着
一种生物化学关联性(linkage)。事实上，5位个体施用不含AA或DHA
的高脂肪膳食后出现的体重增加以及乳酸中毒发生率降低等现象，均
20 可由对大鼠的机制研究的结果中得到解释。如果增殖反应取决于经由
环氧合酶途径的前列腺素形成，那么临床结果就有可能完全取决于含
有高水平二十碳四烯酸前体即亚油酸的高脂肪配方的适当施用。临床

反应中采用的脂肪来源基本上是富含亚油酸的玉米油。

然而，与膳食中提供的二十碳四烯酸相比，二十碳四烯酸前体亚油酸所产生的二十碳四烯酸是相当无效的，并且食用玉米油后并未直接测量到胃肠前列腺素的形成。上述大鼠数据显示，肠的增殖取决于前列腺素的形成，这表明本发明富含二十碳四烯酸的膳食优于以前任何用于短肠综合征治疗的膳食。

可采用不背离本发明精神或本质特征的其他特定形式实施本发明，本发明范畴的确定应参考附加权利要求而不是前述说明书。