



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102281894 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 14

(21) 申请号 200980154438. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 11. 09

A61K 39/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 39/07 (2006. 01)

2008905902 2008. 11. 13 AU

A61K 39/05 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 07. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/AU2009/001451 2009. 11. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02010/054424 EN 2010. 05. 20

(71) 申请人 菲利普·科曼斯

地址 澳大利亚新南威尔士

(72) 发明人 菲利普·科曼斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾 沙捷

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 1 页

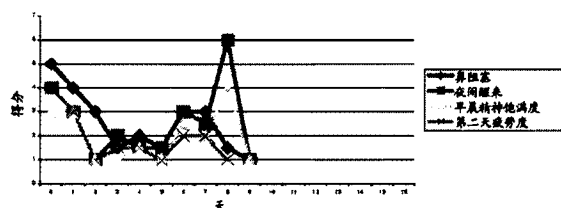
(54) 发明名称

睡眠中呼吸努力相关觉醒和打鼾的治疗以及
药剂

(57) 摘要

在此提供了一种用于预防或治疗在受试者的睡眠期间呼吸努力相关觉醒的方法。该方法包括向该受试者施用一个有效量的药剂来减少或抑制该受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖。典型地,该呼吸努力相关觉醒是与打鼾相关联的。该药剂可以选自下组,该组是由以下各项组成的: 抗生素、免疫刺激剂、益生菌、以及前述的混合物。在此还提供了一种用于预防或治疗打鼾的方法,该方法包括将该药剂施用于该受试者。

每日服用益生菌对慢性鼻阻塞的症状的影响



1. 一种用于预防或治疗受试者的睡眠期间呼吸努力相关觉醒的方法,该方法包括向该受试者施用一个有效量的药剂来减少或抑制该受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中该呼吸努力相关觉醒是与打鼾相关联的。

3. 一种用于预防或治疗受试者打鼾的方法,该方法包括向该受试者施用一个有效量的药剂来减少或抑制该受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖。

4. 根据权利要求1至3中任何一项权利要求所述的方法,其中该药剂抑制金黄色葡萄球菌感染或定殖鼻道的鼻孔。

5. 根据权利要求1至4中任何一项所述的方法,其中该药剂是选自下组,该组由以下各项组成:抗生素以及免疫刺激剂。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中该药剂是一种抗生素。

7. 根据权利要求5所述的方法,包括将一种免疫刺激剂施用于该受试者。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中该免疫刺激剂激发了一种抗金黄色葡萄球菌的特异性免疫应答。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中该免疫刺激剂包括用于激发该免疫应答的金黄色葡萄球菌抗原。

10. 根据权利要求7所述的方法,其中该免疫刺激剂激发了一种抗金黄色葡萄球菌的非特异性粘膜免疫应答。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中该免疫刺激剂是一种益生菌。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中该益生菌由选自下组的细菌的一个或多个菌株组成,该组由以下各项组成:乳杆菌属、双歧杆菌属、短杆菌属、丙酸杆菌属、分枝杆菌属、以及前述的免疫活性部分或佐剂部分的混合物。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中该益生菌是由有生存能力的全细胞或灭活的细胞组成的。

14. 根据权利要求12或13所述的方法,其中该益生菌在该受试者体内激发了一种 Th1 免疫应答和 / 或抑制了一种 Th2 免疫应答。

15. 一种用于提高受试者的睡眠质量的方法,该方法包括向该受试者施用一个有效量的药剂来减少或抑制该受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖。

16. 根据权利要求1至15中任何一项所述的方法,其中该受试者是一个人。

睡眠中呼吸努力相关觉醒和打鼾的治疗以及药剂

发明领域

[0001] 本发明涉及使用一种用于减少或抑制受试者的鼻腔的金黄色葡萄球菌的定殖的药剂用于预防或治疗受试者体内的睡眠相关性病症的一种方法。

[0002] 发明背景

[0003] 打鼾源于口咽软组织的振动并且在普通人群中是一种普遍的现象,其中一些报告提出至少 20% 的人打鼾。它最常见于中年男性,尽管更年期后的女性变得更倾向于打鼾。打鼾还与不利的健康结果相关联,包括疲劳以及高血压、以及缺血性心脏病以及脑缺血这样更严重的病症。

[0004] 深入打鼾的研究表明它通常具有一种以上的原因并且已经鉴定了多种风险因子,包括吸烟、酒精、肥胖、多种生理学原因(例如,鼻中隔弯曲以及内部鼻结构的其他异常、慢性鼻充血、喉组织的充血、适合度以适能(fitness)及肌肉张力的缺乏、扁桃体和/或腺样体的肥大、以及舌肿大)。药物治疗(例如,苯并二氮杂卓类(benzodazepines)以及镇静剂类)还可能导致肌肉松弛,由此增加了打鼾的风险和/或倾向。可以将打鼾分成多个种类,范围从轻度打鼾到重度打鼾,包括呼吸不足(在此期间人的呼吸可能变得异常地慢和浅)以及窒息事件(在此期间呼吸停止)。这些情况中的后者是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的特征,涉及完全的气路封闭气道闭合。

[0005] 已经报道夜间慢性鼻充血是习惯性打鼾(包括无 frank 睡眠呼吸暂停的打鼾)的一种风险因子(Young et al, 2001)。发现了由于过敏反应造成的充血并不是比其他原因(例如,中隔弯曲)更强的打鼾的预测子。可以获得多种用于打鼾的治疗,范围从使用减充血药和粘鼻贴(这些粘鼻贴被粘性地固定到鼻梁以及鼻尖上从而开放鼻道)至连接到气泵上的面罩(这些气泵起作用从而施加连续正气压以维持呼吸通道开放)。然而,使用这些介入物(例如粘性鼻贴)可能是不舒服的并且可以引起皮肤过敏和刺激,而用于施加连续正气压以缓解打鼾的装置是不方便的并且可能是笨重的并且费用昂贵的。用于这类设备中的气泵还可能是相对噪音大的因此干扰在该泵的听觉范围内的睡眠伙伴以及其他人的睡眠。

[0006] 已经报道摄入包含乳杆菌 GG、嗜热链球菌、嗜酸乳杆菌以及双歧杆菌的益生菌乳饮料减少了潜在致病菌(PPB)金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌以及 β -溶血链球菌的鼻部定殖(Gluck and Gebbers, 2003)。已经表明多种抗菌方案对于以下各项的感染控制是潜在重要的:在重症监护病房(或具有免疫受损)对于头部、鼻窦、或肺的大手术或损伤后携带 PPB 的患者,以及还可能地对于糖尿病患者以及接受血液透析的人员,并且开展了这项研究以测试摄入益生菌对鼻子的菌群的可能的作用。

[0007] 发明概述

[0008] 金黄色葡萄球菌是一种通常发现于皮肤上和鼻腔中(例如,鼻孔)的细菌病原体,并且可以引起成脓性感染,例如在皮肤中的丘疹、麦粒肿、疖、脓疱疮以及脓肿连同在血液和关节中的严重感染,包括脑膜炎、肺炎、心内膜炎(心脏瓣膜的感染)以及脓毒性静脉炎(如果它通过切口、擦伤或创伤进入身体)。对于金黄色葡萄球菌的局部宿主应答可以涉及组织的炎症。几种耐抗生素的金黄色葡萄球菌菌株(例如,耐甲氧西林)是已知的并且在

医院中引起重要感染问题,其中病原体可以通过导管或例如在透析或外科手术期间进入身体。在较宽的群落中,多种金黄色葡萄球菌菌株对于一定范围的通常使用的抗生素经常是敏感的。然而,患者、医院工作者、以及普通公众可以被病原体定殖并且起到病原体的传输贮主的作用。已经表明的是,每 10 个人中高达 2 个人可以被病原体定殖。

[0009] 本发明源于以下认识,即金黄色葡萄球菌感染或定殖鼻腔可以对睡眠期间的呼吸造成影响并且与打鼾相关联。虽然,打鼾具有有害的影响,例如患者的疲劳或困倦,不是所有的发作性上气道阻力都引起打鼾(打鼾本质上可以是多因素的),但是尽管如此,可以导致从睡眠中短暂觉醒。这个现象被称为“呼吸努力相关觉醒”,它可以导致更严重的睡眠障碍和/或睡眠相关呼吸障碍,并且还可以引起疲劳和困倦。

[0010] 广义地讲,本发明涉及施用一种用于减少或抑制受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖的药剂,从而缓解睡眠期间呼吸努力相关觉醒和/或改善受试者的睡眠质量。

[0011] 因此,本发明的一个方面提供了一种用于预防或治疗受试者的睡眠期间呼吸努力相关觉醒的方法,该方法包括向该受试者施用一个有效量的用于减少或抑制该受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖的药剂。

[0012] 这些呼吸相关睡眠觉醒可能或可能不与打鼾相关联。尽管如此,本发明的实施方案对于预防或治疗打鼾具有具体的应用。

[0013] 因此,本发明的另一个方面提供了一种用于预防或治疗受试者打鼾的方法,该方法包括向该受试者施用一个有效量的用于减少或抑制受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖的药剂。

[0014] 典型地,该药剂将抑制金黄色葡萄球菌感染或定殖鼻道的鼻孔。

[0015] 该药剂可以是能够直接或间接减少鼻道中金黄色葡萄球菌感染或定殖或导致其抑制的任何一种治疗剂,例如选自下组,该组由抗生素和免疫刺激剂组成。术语“免疫刺激剂”是指一种药剂,该药剂在受试者体内激发了一种抗金黄色葡萄球菌的特异性或非特异性免疫应答并且包括益生菌。

[0016] 该益生菌可以是用于激发抗金黄色葡萄球菌的免疫系统的全(有生存能力的/活的或灭活的)细胞或其一部分。典型地,该益生菌在受试者体内将激发受试者的普通免疫系统并且激发 Th1 免疫应答和/或抑制 Th2 免疫应答。

[0017] 此外,在至少一些实施方案中,该免疫刺激剂可以是一种金黄色葡萄球菌抗原制剂,用于产生抗鼻腔被病原体感染或定殖的特异性免疫应答。

[0018] 本发明的另一个方面提供了一种用于提高受试者的睡眠质量的方法,该方法包括向该受试者施用一个有效量的药剂来减少或抑制该受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖。

[0019] 本发明的另一个方面提供了使用一种用于减少或抑制受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖的药剂来预防或治疗该受试者在睡眠过程的呼吸努力相关觉醒。

[0020] 本发明的另一个方面提供了一种用于减少或抑制受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖的药剂来改善受试者的睡眠质量的用途。

[0021] 本发明的另一个方面提供了一种用于减少或抑制受试者的鼻腔被金黄色葡萄球菌感染或定殖的药剂来预防或治疗受试者打鼾的用途。

[0022] 该受试者可以是用于打鼾的任何哺乳动物模型或一个人。典型地,该受试者将是

一个人。

[0023] 在本说明书中提及的所有出版物都通过引用结合在此。已经被包括在本说明书中的文件、法案、材料、装置、物品等的任何讨论仅仅是用于提供用于本发明的背景的目的。当本申请在优先权日期之前存在于澳大利亚或其他管辖区域时，不应该被认为是承认这些事物的任何一个或全体形成现有技术基础的一部分或是本发明相关领域的普通常识。

[0024] 从随后的其实施方案的详细描述与附图一起，本发明的特征和优点将变得更清楚。

[0025] 附图简要说明

[0026] 图 1 显示了在将单剂量的莫匹罗星软膏施用于受试者的鼻孔区域之后，在金黄色葡萄球菌的男性慢性携带者中关于打鼾和睡眠障碍相关因子的变化。对每个记录的参数存在一个初始显著效应，该效应持续约 3 天。然后症状开始返回但是在 2 个星期之后没有返回到基线水平；以及

[0027] 图 2 显示了在每日用益生菌（嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌）进行治疗期间该金黄色葡萄球菌（与打鼾相关并且与睡眠障碍因子相关联）的男性慢性携带者在鼻阻塞方面的变化。对于每个记录的参数存在一个初始显著效应，该效应持续约 3 天，并且然后在治疗期间稳定下来。在第 8 天的峰值是与该受试者所报告的特别紧张情况相关联的。

[0028] 本发明的实施方案的详细说明

[0029] 本发明扩展至抗生素以及免疫刺激剂（例如，益生菌以及金黄色葡萄球菌抗原制剂）减少或抑制金黄色葡萄球菌的鼻道定殖用于预防或治疗打鼾的用途。

[0030] 可以将一个范围的抗生素的任何一种用于本发明所实施的方法中。目前许多金黄色葡萄球菌菌株是耐青霉素的，主要是因为该细菌生产了 β -内酰胺酶，该酶降解了青霉素，破坏了其抗菌活性。虽然仍然可以使用青霉素来治疗对其有反应的金黄色葡萄球菌菌株，通常可以使用其他的抗生素，包括但不限于甲氧西林、氟氯西林、莫匹罗星（例如，Bactroban™ 鼻用）、红霉素、环丙沙星（例如，Ciproxin™）、万古霉素以及替考拉宁（例如，Targocid™）。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌菌株被称为 MRSA。仍然可以用莫匹罗星或例如万古霉素或替考拉宁来对付 MRSA。可以将选择的抗生素口服、静脉内施用，或施用到鼻腔粘膜上。在至少一些实施方案中，将在局部可接受的载体（例如，像乳膏或软膏）中的抗生素局部地涂敷于受试者的鼻孔。局部涂敷抗生素是优选的，因为长期口服使用抗生素可以对肠道菌群造成影响并且具有不想要的副作用（包括腹泻）。

[0031] 术语“益生菌”包括细菌和酵母，以及它们的多个部分（例如，该益生菌的一个或多个部分或特异性细胞表面组分），这些部分起作用从而减少或抑制鼻孔被金黄色葡萄球菌感染或定殖。益生菌可以是灭活的或有生存能力的（活的）全细胞。典型地，益生菌是有生存能力的全细胞。

[0032] 具体地说，适合的细菌益生菌包括乳杆菌属、双歧杆菌属、短杆菌属、丙酸杆菌属以及分枝杆菌属的菌株。可以用于本发明的多个实施方案中的酵母益生菌包括酵母菌属（例如布拉酵母菌）的菌株。细菌益生菌的实例包括嗜酸乳杆菌、发酵乳杆菌、干酪乳杆菌、植物乳杆菌以反鼠李糖乳杆菌、母牛分支杆菌、短双歧杆菌、詹氏丙酸杆菌。可以将益生菌作为食物（该食物可以是发酵的或未发酵的食物）或作为益生菌补充制剂（例如浓缩的益生菌饮料或以胶囊的形式或以片剂的形式）而采用。胶囊形式的益生菌是可以广泛地商购

的并且特别适合用于在此所说明的方法中。同样地,可以口服摄取包含灭活的全益生菌细胞(例如,热灭活的)或其部分的片剂可以将报有肠溶衣的胶囊和片剂用于使该益生菌通过胃的酸性环境并且在小肠中进行释放。胶囊或片剂还可以包含益生元以及益生菌。例如,益生元可以选自下组:碳水化合物、单糖以及低聚糖,尽管不排除非碳水化合物益生元。可以使用的益生元单糖和低聚糖的实例包括低聚果糖(FOS)、低聚木糖(XOS)、聚右旋糖、低聚半乳糖(GOS)以及单糖塔格糖。< 0}

[0033] 口服施用的益生菌可以被在小肠中的称为派伊尔集合淋巴结的淋巴结所吸收,在小肠中将这些益生菌进行处理并且将益生菌抗原提呈(例如,由树突细胞以及巨噬细胞)给免疫效应细胞。这些效应细胞通过输出淋巴迁移到远距离的粘膜位点,这些粘膜位点包括呼吸器官和鼻腔的粘膜表面,在这些粘膜表面上它们可以产生非特异性细胞介导的免疫应答,提供了抗金黄色葡萄球菌感染或定殖的粘膜保护。因此,通过口服途径来施用一种或多种益生菌可以在远距离的粘膜表面处激发一种免疫应答,这个系统被称为“共同粘膜系统”(参见例如国际专利申请号 PCT/AU01/00726)。

[0034] 效应 T 淋巴细胞负责适应性免疫的细胞介导的免疫应答并且可以被大概地分类成三组,即细胞毒性 T 细胞、Th1 细胞以及 Th2 T- 细胞。Th1 细胞激发吞噬细胞(例如嗜中性粒细胞以及巨噬细胞)的抗菌机制,并且释放出多种细胞因子,这些细胞因子将吞噬细胞吸引到感染/定殖的位点上。Th2 细胞在激活 B 细胞产生抗细菌以及其他抗原的抗体方面起一定作用。本发明的方法中所使用的一种或多种益生菌或它们的一种或多种元件可以典型地产生一种 Th1 免疫应答和/或下调/抑制 Th2 应答。类似地,典型地也将选择加入到免疫刺激剂中的任何一种或多种佐剂来产生一种 Th1 免疫应答。

[0035] 典型地由 Th1 细胞分泌的细胞因子包括 γ -干扰素(γ -IFN)、IL-12 以及 TNF- β 。 γ -IFN 是主要的吞噬细胞激活细胞因子。TNF- β 对于一些细胞直接地具有细胞毒性的。相比之下, Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、TGF- β 以及其他细胞因子。虽然, Th1 和 Th2 细胞两者都分泌 IL-3、GM-CSF 以及例如 TNF- α , 每种类型的细胞的总体细胞因子谱是不同的。因此,通过细胞因子或结合以 Th1 免疫应答为特征的细胞因子(例如 γ -IFN 和/或 IL-12)的上调分泌可以检测出 Th1 应答。类似地,可以通过细胞因子或结合以 Th2 应答为特征的细胞因子(例如 IL-4 或 IL-10)的上调表达来表征 Th2 免疫应答。

[0036] 可以用于本发明所实施的方法中的免疫刺激剂包括金黄色葡萄球菌抗原(例如,减毒的、全灭活或颗粒性抗原)的制剂,该金黄色葡萄球菌抗原可以产生抗该病原体的特异性和/或系统性免疫应答。虽然所希望的是对于金黄色葡萄球菌免疫应答是特异性的,这不是必要的,并且也可以使用来自其他细菌或来源的抗原,这些来自其他细菌或来源的抗原产生非特异性免疫应答,该非特异性免疫应答减少或抑制了金黄色葡萄球菌感染或定殖鼻腔。免疫刺激剂可以包括一种佐剂,例如该佐剂可以选自:例如,霍乱毒素 B 亚基以及常规已知的矾佐剂。

[0037] 特别适合免疫刺激剂包括金黄色葡萄球菌凝集因子 B(C1fB),已经显示在鼠模型中该因子减少了金黄色葡萄球菌的鼻定殖(Schaffer et al., 2006)。

[0038] 在这项研究中,缺乏凝集因子 A(C1fA)、胶原结合蛋白、纤连蛋白结合蛋白 A 和 B、多糖细胞内粘附、或附属基因调节子的金黄色葡萄球菌突变体与该病原体的野生型菌株一样发生定殖。然而, C1fB 或分选酶 A 的缺陷型突变体显示了定殖的减少。此外,与用抗 C1fB

的单克隆抗体 (MAb) 进行被动免疫的小鼠相同, 据发现用由 C1fB 的结构域 A 组成的重组疫苗进行全身或鼻内免疫的小鼠展示出金黄色葡萄球菌鼻定殖的减少。当处于荚膜不存在的对数生长期时, C1fB 被大量地表达, 但是当处于荚膜存在的静止期时, C1fB 没有被大量地表达。因此, 当处于表达 C1fB 的对数生长期时, 可以收获表达 C1fB 的金黄色葡萄球菌, 该 C1fB 用作如在此所说明的抗原。

[0039] 已知小鼠的鼻子包含等效于人体内的派伊尔集合淋巴结的高密度免疫结。这样的结也发现于人类的鼻道中, 并且如上所述鼻内 (例如, 通过喷雾) 或口服施用金黄色葡萄球菌抗原提供了用于激发抗该病原体的免疫应答的机制。

[0040] 还可以在本发明实施的多种方法中采用益生菌和金黄色葡萄球菌的细胞部分。该部分可以通过以下步骤来制备: 使灭活的或有生存能力的一个或多个微生物破裂, 并且将得到的产物进行过滤从而获得在离散尺寸范围内的细胞物质。可以使用实现适当水平的细胞破裂的任何适合的方法, 包括使用适当的表面活性剂以及搅拌来溶解细胞。总体上, 该一个或多个微生物将经受超声处理。不受理论的限制, 益生菌细胞碎片可以包括一种或多种天然佐剂, 该佐剂帮助激发抗金黄色葡萄球菌的粘膜免疫应答。例如, 该一种或多种天然佐剂可以包括脂多糖以及 CpG 寡聚脱氧核苷酸。可以将超声步骤重复多次以获得所希望程度的微生物的破裂并且释放或产生适当大小的可溶性抗原 / 细胞物质。可以通过使用每次不同数量的循环将该过程重复多次来确定循环的数量以及每个循环的长度。可替代地, 或并且, 微生物的超声处理的时间长度是可以改变的。然后对所收集的部分就产生抗金黄色葡萄球菌的免疫应答的能力进行测试。

[0041] 如在此所说明的免疫刺激剂可以包括足够的抗原, 这样使得可以将有效剂量递送到受试者体内用于产生免疫应答 (考虑了可以使用免疫领域中所普遍接受的原理确定推荐的递送模式以及加入的一种或多种佐剂 (如果有的话))。典型地, 包含金黄色葡萄球菌抗原的免疫刺激剂的剂量可以典型地在约 10^9 至约 10^{12} 个有生存能力的或灭活的细菌的范围内, 并且更通常地在从约 10^{10} 至约 10^{11} 个有生存能力的或灭活的细菌的范围内。可以通过在随后用金黄色葡萄球菌鼻内感染各组中的动物之前将不同的剂量施用于不同组的试验动物, 并且确定为了实现令人满意的病原体清除或感染 / 定殖的抑制所要求的剂量水平来确定抗原的最佳剂量。此外, 可以根据适合用于产生抗金黄色葡萄球菌感染或定殖鼻腔的有效免疫应答的任何方案来施用免疫刺激剂。例如, 可以施用一个单一剂量的免疫刺激剂。也可以按数星期或数月的间隔施用一个或多个“加强”剂量。

[0042] 如普通从业者应所理解的, 可以使用任何适合的配制品、制剂、递送形式、和 / 或适合用于递送、消费或施用用于减少或抑制金黄色葡萄球菌在鼻腔中的感染或定殖的药剂的组合物。例如, 如上所述, 益生菌可以采用浓缩的胶囊形式或片剂的形式。典型地, 受试者将在每日基础上口服摄取范围从约 2×10^9 至 3×10^{11} 个细胞的全活性益生菌持续约 1 天至 2 个星期, 从而激发抗金黄色葡萄球菌的非特异性粘膜免疫应答。然后, 可以将 1×10^9 至 1×10^{11} 个益生菌细胞的随后每日维持剂量施用于该受试者。可替代地, 益生菌还可以作为发酵的或未发酵的食物来进行消费, 该经过足够长的期间 (例如, 数星期) 被消费的食物用于产生非特异性粘膜免疫应答, 从而减少或抑制金黄色葡萄球菌在鼻腔中的感染或定殖。发酵的益生菌食物包含活的益生菌微生物, 这些微生物已经在食物中生长并且产生了一种发酵的产物。非发酵的益生菌食物包含益生菌微生物或已经被加入到该食物中的它们的组

分。发酵的益生菌食物包括益生菌的乳制品,例如酸奶,包括饮用酸奶以及发酵奶。本发明还扩展至两种或更多种益生菌生物的混合培养物的使用,并且包括乳杆菌属与双歧杆菌属、短杆菌属、和 / 或丙酸杆菌属菌株的一种或多种的培养物。

[0043] 如在此所说明的益生菌以及免疫刺激剂制品还可以包含一种或多种防结块剂以及适合用于推荐的施用模式的防腐剂(例如,硫柳汞)、稳定剂(例如氨基酸和 / 或糖部分)、甜味剂(例如,蔗糖、乳糖或糖精)、表面活性剂、pH 缓冲剂以及 pH 调节剂(例如,磷酸二氢钠和 / 或磷酸氢二钠)、一种药学上可接受的载体(例如,生理盐水)、溶剂、以及分散剂。在药物制剂中这些成分以及介质的用途是本领域熟知的。除了在任何常规的介质或药剂与一种或多种金黄色葡萄球菌分离物或抗原、或推荐的施用方式不相容的情况下,它们的使用被特定地包括在内。本发明中有用的配制品以及适合的药学上(包括局部地)可接受的载体可以在本领域从业者熟知的手册以及文件中找到(例如“Remington :The Science and Practice of Pharmacy(Mack Publishing Co.,1995)”),其内容通过引用以其全文结合在此。

[0044] 下面通过多个非限制性实例的方式来进一步说明本发明。为了治疗个体的目的,使用了活的益生菌细菌(除非另外指明)。

实施例

[0045] 实例 1 :抗生素软膏对打鼾以及睡眠质量的影响

[0046] 进行了一项研究来对莫匹罗星软膏对具有打鼾以及睡眠障碍史的男性受试者的打鼾以及睡眠模式的影响进行评估。在该项研究开始之前该受试者已经被鉴定为具有鼻孔的金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌)的慢性定殖。

[0047] 在这项研究的开始的晚间的就寝时间,将莫匹罗星软膏(Bactroban™, GlaxoSmithKline)应用到该受试者的每个鼻孔的基底上以及正好在其鼻孔的内部。该晚该受试者的睡眠伙伴(妻子,年龄 46 岁)不愿意不使用耳塞。在随后 16 天的期间内对后续观察进行记录,并且对该受试者的鼻阻塞和打鼾的程度以及他和他的妻子的早晨的精神饱满度进行评估。在该 16 天观察期期间没有将莫匹罗星软膏施用于该受试者。

[0048] 1. 受试者的人口统计详细内容

[0049] 包括病史在内的受试者的详细情况示于以下表 1-3 中。

[0050] 表 1 :受试者的个人详细资料

[0051]

性别	男性
出生日期	1957 年 7 月 29 日
年龄(岁)	51
体重(kg)	82
身高(cm)	
吸烟史	从不吸烟

[0052] 表 2 :受试者的病史

[0053]

疾病 / 病症	开始	患病中 / 结束日期
冠状动脉旁路移植术	2007 年 12 月 19 日	不适用
高血压	2004	患病中
冠状动脉疾病	2004	患病中
高胆固醇血症	2004	患病中
心绞痛	2007 年 9 月	2007 年 12 月
轻性抑郁症	2002	患病中
轻度膝关节炎	1990	患病中

[0054] 表 3 : 受试者服用的伴随性药物

[0055]

药物	服用的原因	剂型&剂量	在研究当天服用它吗?
喜普妙	轻性抑郁症	口服, 20 mg, 每日一次	是
雷米普利	高血压	口服, 2.5 mg, 每日一次	是
阿斯匹林	冠状动脉疾病	口服, 100 mg, 每日一次	是
依折麦布	胆固醇	口服, 100 mg, 每日一次	是
烟酸	甘油三酯	口服, 12.5 mg, 每日两次	是
Blackmore's 缓释多种维生素	一般健康	口服, 每日一次	是
Blackmore's 关节配方(氨基葡萄糖 250mg/ 软骨素 750mg)	关节炎	口服, 每日两次	是

[0056]

[0057] 2. 受试者的睡眠史

[0058] 在临床和实验设置之前的测试已经显示受试者的鼻子的鼻孔已经被慢性阻塞。对于这项研究开始之前的这个星期, 该具有鼻孔阻塞的受试者感觉面部沉重、日间疲劳、夜间打鼾以及睡眠障碍, 并且失去了睡眠唤醒。受试者的妻子(年龄 46 岁)已经被打鼾所干扰

(尽管带着耳塞), 这迫使她在几个夜晚睡在与受试者不同的房间内。有一次, 受试者的儿子关上他自己卧室的门以及受试者的卧室的门以避免他自己的睡眠被受试者的打鼾所干扰。

[0059] 3. 结果

[0060] 在施用莫匹罗星软膏之后的早晨的及早数小时之内清洁鼻孔的情况下, 受试者醒来感觉精神饱满。受试者和他的妻子两者都报告该夜晚期间他没有打鼾。

[0061] 在随后 16 天进行后续的每日观察显示受试者的鼻孔保持清洁持续至少 3 天 (参见图 1)。虽然受试者报告在 16 天的期间内恢复了鼻孔阻塞的感觉以及睡眠障碍的症状, 当与基线进行比较时他们仍然显示出大约 50% 的改善。在这个期间内没有用莫匹罗星软膏来进一步治疗该受试者。在用莫匹罗星软膏治疗该受试者之后, 受试者的妻子也进行了相应的持续 7 天时间期间的每日观察。

[0062] 用莫匹罗星软膏来治疗该受试者之后由受试者和他的妻子所记录的自身评估参数示于表 4 和表 5 中。这些结果以 1 至 7 的数值范围进行评分, 其中 1 是非常好并且 7 是非常差。受试者的每日评分绘于图 1 中。

[0063] 表 4 : 受试者自身评估

[0064]

症状	以前的夜晚 (未使用莫匹罗星)	使用莫匹罗星
鼻阻塞	7	1
夜间唤醒	6	1
早晨精神饱满度	6	1

[0065] 表 5 : 受试者的妻子自身评估

[0066]

症状	以前的夜晚 (未使用莫匹罗星)	使用莫匹罗星
妻子的在夜晚期间的唤醒	6	2
由于受试者的打鼾在夜晚妻子的唤醒	6	1
受试者打鼾的响度	6	1
早晨的精神饱满度	6	4

[0067] 如图 5 中所示, 在用莫匹罗星软膏治疗受试者之前, 对于所测量的所有参数受试者的妻子记录了得分 6, 尽管她带着耳塞。由于受试者在床上“辗转” (这影响了她早晨的精神饱满度), 受试者的妻子在早上约 5 点钟醒来。在夜晚期间她没有注意到受试者的任何打鼾情况。

[0068] 在随后的 7 天期间, 由受试者的妻子所记录的得分平均数显示所评估的所有参数都改善了, 其中记录下受试者的打鼾的响度以及在夜间被受试者的打鼾所唤醒这两个方面

都实质性降低。

[0069] 4. 讨论

[0070] 这些结果表明通过用莫匹罗星（抗生素）软膏进行治疗来减少鼻道中的金黄色葡萄球菌的定殖减轻了打鼾并且改善了打鼾者和睡眠伙伴两者的睡眠质量。而且，睡眠质量的改善减轻了第二天早晨打鼾者和睡眠伙伴两者的疲劳感。

[0071] 实例 2：益生菌嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌对打鼾和睡眠质量的影响

[0072] 实例 1 中所说明的受试者（男性）具有打鼾、睡眠障碍以及日间疲劳史。这促成他的睡眠伙伴（妻子）的睡眠障碍。如图 1 中所描绘的，调查已经显示受试者的鼻孔已经被金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌）慢性定殖。已知益生菌（嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌）通常通过共同粘膜免疫系统来增强免疫系统性能。进行了一项研究来确定是否用益生菌（嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌）口服治疗男性受试者可以减少金黄色葡萄球菌的鼻定殖并且改善该受试者的打鼾以及睡眠模式。

[0073] 给予受试者包含益生菌的 2 个胶囊的初始剂量，口服，每日 3 次持续 9 天（包含嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌（ 10^9 细胞 / 胶囊）的白色胶囊；澳大利亚新南威尔士州沃里伍德镇 Blackmore 公司），然后给予维持剂量的益生菌的 1 个胶囊，每日三次持续 14 天。在研究期间内每天对观察结果进行记录，并且对包括该受试者的鼻阻塞和打鼾的程度以及他和他的妻子的早晨的精神饱满度进行自我评估。在这项研究的开始之前的这一天（第 0 日）也对观察进行了记录。由受试者记录的自我评估参数被按照 1 至 7 的数值范围进行评分，其中 1 是非常好并且 7 是非常差。受试者的结果提供在下面。

[0074] 1. 结果

[0075] 无论通过 t 检验 ($p = 0.0027$) 还是置信区间进行测量，在治疗前和益生菌之间关于鼻阻塞（金黄色葡萄球菌定殖的证据）存在着统计差异。无论通过 t 检验 ($p = 0.0002$) 还是置信区间进行测量，在治疗后和益生菌之间关于鼻阻塞也存在着统计差异。

[0076] 在用益生菌进行治疗与治疗前得分之间还进行了意向治疗分析 (ITT)。当将用于在夜间醒来和早晨精神饱满度（这发生在特定的胁迫时间期间）的单一异常点得分删除时，t 检验显示出治疗前与治疗之间的统计差异。当用置信区间（不是 ITT）进行测量时，在治疗前与每次治疗的测试得分之间存在着差异。用于意向治疗分析的结果示于表 6 中。

[0077] 表 6：意向治疗分析的结果

[0078]

	鼻阻塞		鼻滴漏		夜间醒来		早晨精神饱满度		疲劳度	
	治疗前	治疗	治疗前	治疗	治疗前	治疗	治疗前	治疗	治疗前	处理

[0079]

平均值	5.0	2.3	5.0	1.6	4.0	2.2	3.0	1.7	4.0	1.6
标准差	0	1.01	0	1.15	0	1.42	0	0.93	0	0.59
CI +/-	5	2.8/ 1.7	5	2.2/ 1.0	4	2.9/ 1.4	3	2.2/ 1.3	4	1.9/ 1.3
p	0.0027		0.0013		0.1071		0.0962		0.0001	

[0080] 如从表 6 中可见,对于以下各项发现了用益生菌进行治疗和治疗后得分之间的统计差异 (ITT 分析):

[0081] ●鼻阻塞的减轻 ($p < 0.001$)

[0082] ●夜间时间觉醒状态 ($p = 0.02$)

[0083] ●早晨精神饱满度 ($p = 0.01$)

[0084] ●日间疲劳度 ($p < 0.001$)

[0085] 无论用 t 检验还是用置信区间进行测量,益生菌与治疗后得分之间的差异是一致的。

[0086] 在治疗的第一天出现了益处,尽管最大益处发生在第 3 天。当维持治疗 (14 天) 时,这些益处得以持续,在治疗后与治疗前得分之间没有统计差异。

[0087] 该受试者报告在该研究的过程期间鼻阻塞减轻并且睡眠模式改善了,并且对于该研究期间的初始 9 天的他的每日得分图示于图 2 中。在所评估的每个参数中,存在一个初始显著效应,该效应持续约 3 天,然后在治疗期间内它稳定下来。在图 2 中显示的第 8 天的峰值是与该受试者所报告的特别紧张事件相关联的。受试者的妻子也报告了在受试者的打鼾以及打鼾的响度方面的实质性降低。

[0088] 2. 讨论

[0089] 这项研究显示每日服用益生菌 (嗜酸菌 / 双歧杆菌) 减轻了打鼾并且改善了睡眠质量。睡眠质量提高改善了早晨精神饱满度并且降低了日间疲劳度。益生菌通过温和地增强免疫系统来起作用。还可以预期特异性增强特异性靶向金黄色葡萄球菌的鼻部定殖的免疫系统的其他方法来改善睡眠质量。

[0090] 实例 3:益生菌嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌对打鼾和睡眠质量的剂量反应效应

[0091] 在一个第三研究中评估了实例 1 和 2 中所描述的受试者 (男性) 的对益生菌治疗的剂量反应,以确定 2×10^9 和 5×10^9 个细菌的益生菌 (嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌) 的剂量口服治疗受试者是否减少金黄色葡萄球菌的鼻部定殖以及改善受试者的打鼾和睡眠模式。

[0092] 在 9 天洗脱期之后,口服给予该受试者 5 个包含益生菌的胶囊 (包含嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌的白色胶囊, 10^9 生物 / 胶囊; 澳大利亚新南威尔士州沃里伍德镇 Blackmore 公司) 的初始剂量持续 4 天,然后给予 2 个胶囊持续 3 天。由受试者和他的妻子记录的自我评估参数按照 1 至 7 的数值范围进行评分,其中 1 是非常好并且 7 是非常差。

[0093] 1. 结果

[0094] 无论通过 t 检验 ($p < 0.001$) 还是置信区间进行测量,在治疗前与益生菌之间关于鼻阻塞 (金黄色葡萄球菌定殖的证据) 存在着统计差异。对于第二天的鼻阻塞和疲劳度这两者,在每日 3 次每次 5 个胶囊的剂量与每日 3 次每次 2 个胶囊的剂量之间也存在着统计差异 ($p < 0.05$)。

[0095] 表 7 :意向治疗分析

	平均值			P-值	
	准备期	5 x	2 x	2 x 相对 准备期	5 x 相对 2 x
[0096] 鼻阻塞	4.6	1.2	2.5	< 0.05	< 0.05
鼻滴漏	2.9	1.1	1.5	< 0.05	0.11
夜间醒来	3.3	2.0	2.2	0.07	0.50
早晨精神饱满度	3.2	1.2	2.0	0.10	0.11
日间疲劳度	3.4	1.5	2.5	< 0.05	< 0.05

[0097] 与实例 2 中 3 天的情况相比较 (每日 3 次, 每次 1 个胶囊的剂量) 在每日 3 次, 每次 5 个胶囊的剂量下, 在 1 小时内达到了初始峰值益处。与使用 2 个胶囊的剂量下 5-6 小时的情况相比较, 在 5 个胶囊的剂量下, 在最后每日剂量之后该益处持续长达 8 小时。

[0098] 受试者报告了关于用金黄色葡萄球菌的鼻阻塞和打鼾的各症状的剂量反应效应。

[0099] 2. 讨论

[0100] 这个研究显示每日服用益生菌 (嗜酸菌 / 双歧杆菌) 减轻了打鼾并且改善了睡眠质量, 并且显示了对于效力、起效时间以及效果持续时间存在着剂量依赖效应。

[0101] 实例 4 : 个体受试者观察 I

[0102] 一名 58 岁的女性在面部的左侧患有慢性充血持续了 1 年以上。对于打鼾, 该个体使用 CPAP (持续正压气道压力通气), 患有慢性鼻充血。鼻充血引起不适和疼痛。用 1x 益生菌 (嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌 2.5×10^{10} 个细菌) 在每个晚上在上床睡觉之前治疗该个体。

[0103] 1. 结果

[0104] 在 4 天之后充血缓解, 并且在一个星期之后, 充血消失。当继续使用 CPAP 时, 睡眠的酣睡度提高了。该个体转换到在早晨服用益生菌, 并且在 6 个星期之后, 在该时间期间内全然没有经历充血。

[0105] 2. 讨论

[0106] 这项研究显示每日施用益生菌 (嗜酸菌 / 双歧杆菌) 减轻了打鼾并且改善了睡眠质量。

[0107] 实例 5 : 个体受试者观察 II

[0108] 一名 52 岁的男性患有慢性充血、打鼾以及睡眠障碍。在每晚上床睡觉前用 1x 益生菌 (嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌 $1-2.5 \times 10^{10}$ 个细菌) 治疗该个体。

[0109] 1. 结果

[0110] 在治疗 6 个月之后, 睡眠得以一致地改善。当连续在几个夜晚漏服益生菌时, 存在着显著的睡眠恶化。当使用益生菌时, 该个体的妻子报告虽然有时发生打鼾, 它显著地是响度更低的、频率更低的并且更少地干扰她的夜间睡眠。

[0111] 2. 讨论

[0112] 这项研究显示每日施用益生菌 (嗜酸菌 / 双歧杆菌) 减轻了打鼾并且改善了睡眠质量。

[0113] 实例 6 :个体受试者观察 III

[0114] 实例 5 中所描述的该 52 岁男性患有慢性充血、打鼾以及睡眠障碍并且用含有嗜酸乳杆菌 / 动物双歧杆菌的胶囊进行维持。用 1x 益生菌 (发酵乳杆菌 ; $> 1 \times 10^9$ 个细菌) 在每晚上床睡觉之前治疗该个体。

[0115] 1. 结果

[0116] 用发酵乳杆菌治疗 1 个星期之后,睡眠改善得以维持。然而,出人意料地,该个体报告发酵乳杆菌提供了更好的感觉 / 在鼻腔中的刺激更少。

[0117] 2. 讨论

[0118] 这项研究显示每日施用发酵乳杆菌减轻了打鼾并且改善了睡眠质量。

[0119] 虽然本发明已经参考多个实施方案进行了说明,对于本领域的普通技术人员可以清楚的是可以进行多种改变和 / 或变更。因此,这些实施方案在所有方面应该被认为是说明性的而不是限制性的。

[0120] 参考文献

[0121] Glück, U., and Gebbers, J-O., Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, and β -hemolytic streptococci). Am J Clin Nutr., (2003), Vol. 77, pp. 517-20.

[0122] Schaffer, A. C., et al, Immunization with staphylococcus aureus clumping factor B, a major determinant in nasal carriage, reduces nasal carriage in a murine model. Infection and Immunity, (2006), Vol. 74, pp. 2145-2153.

[0123] Young, T., et al, Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. Arch Intern Med., (2001), Vol. 161, pp. 1514-1519.

莫匹罗星对慢性鼻阻塞的症状的影响

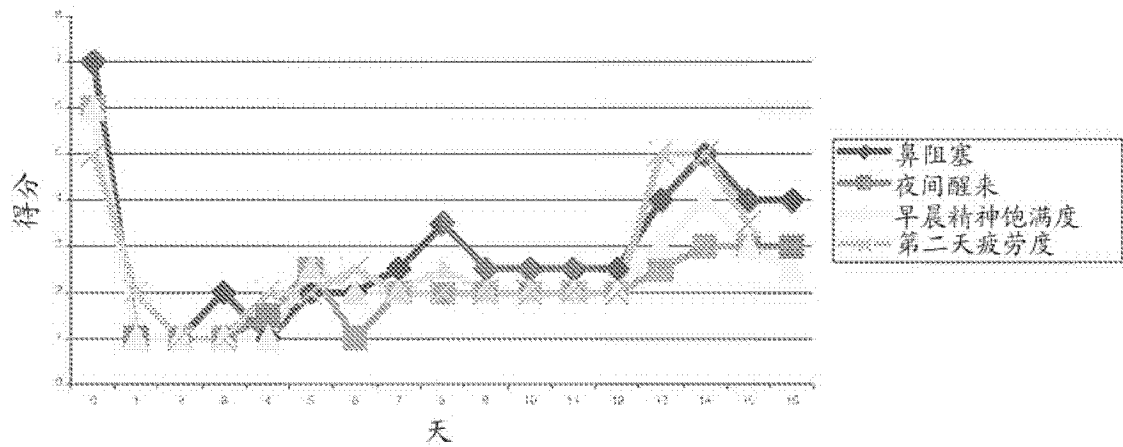


图 1

每日服用益生菌对慢性鼻阻塞的症状的影响

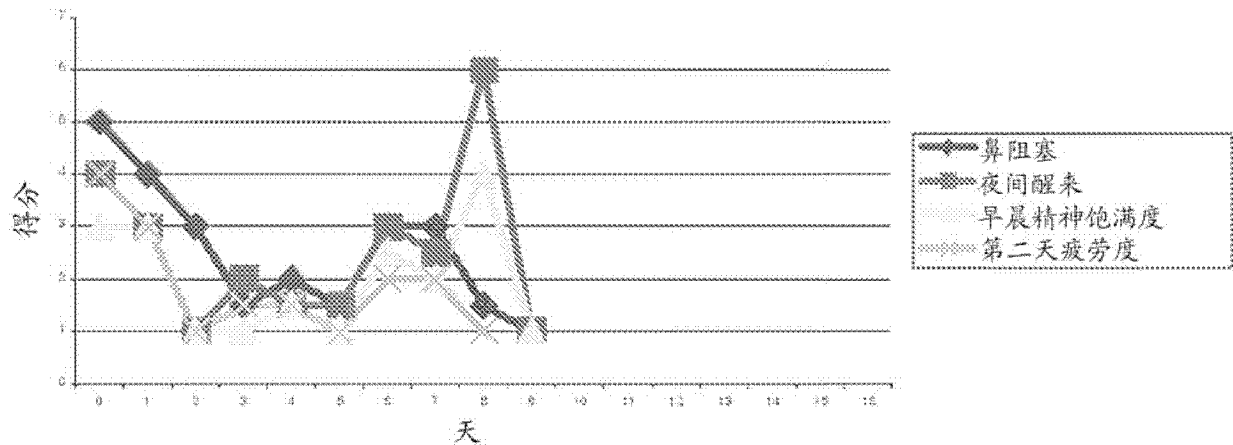


图 2