(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115315264 A
(43)申请公布日 2022.11.08

(21)申请号 202180022225.5

(22)申请日 2021.03.17

(30)优先权数据
2004121.6 2020.03.20 GB
2005288.2 2020.04.09 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/056803 2021.03.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/185897 EN 2021.09.23

(71)申请人 奇华顿股份有限公司
地址 瑞士韦尔涅

(72)发明人 R·莱克赞奈特
P·E·R·方卡-贝尔东

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 张小勇

(51)Int.Cl.
A61K 31/704(2006.01)
A61K 36/258(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A23L 33/105(2006.01)

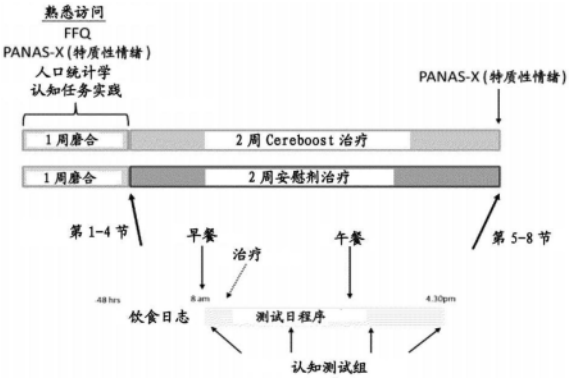
权利要求书4页 说明书31页 附图11页

(54)发明名称

人参皂苷组合物

(57)摘要

本发明涉及人参皂苷在调节肠道微生物群和增加所述肠道微生物群的有益短链脂肪酸的产生中的用途。



CN 115315264 A

1.包含人参皂苷的组合物,其用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度;增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA的血液浓度。

2.包含人参皂苷的组合物用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度;增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA的血液浓度的用途。

3.(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的包含人参皂苷的组合物。

4.(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度以改善或增加认知/工作记忆、治疗、减少、预防和/或改善疲劳;改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的包含人参皂苷的组合物。

5.(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度以调节饱腹感、逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调,治疗或预防肠道菌群失调引起的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防轻度炎症,治疗或预防肥胖,治疗或预防睡眠障碍,如失眠,治疗或预防神经精神障碍,如抑郁和焦虑,治疗或预防神经退行性疾病,如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病,和/或治疗或预防衰老诱发的认知下降的注意力、警觉性和/或情绪的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的包含人参皂苷的组合物。

6.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法,其中所述肠道微生物群是产生异丁酸的肠道微生物群、产生戊酸的肠道微生物群、产生异戊酸的肠道微生物群、产生异己酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群、产生丙酸的肠道微生物群和/或产生丁酸的微生物群,更优选产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群。

7.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法,其中所述肠道微生物群是阿克曼菌属和/或乳杆菌属。

8.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法,其中所述SCFA是异丁酸、戊酸、异戊酸、异己酸、乙酸、丙酸和/或丁酸。

9.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法,其中所述SCFA是乙酸、丙酸和/或丁酸。

10.包含人参皂苷的组合物,其用于治疗、减少、预防和/或改善疲劳,改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信。

11.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法,其中所述人参皂苷来自天然来源,尤其是来自人参(Panax)属的根。

12.根据前述权利要求中任一项所述的组合物、用途或方法,其中所述人参皂苷获自西洋参(Panax quinquefolius)、高丽参(Panax ginseng)和/或三七(Panax notoginseng)的根。

13.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法,其中所述包含人参皂苷的组合物是从人参属的根获得的天然提取物。

14.根据前述权利要求中任一项所述的组合物、用途或方法,其中所述包含人参皂苷的

组合物是从西洋参、高丽参和/或三七的根获得的天然提取物。

15.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法，其中所述包含人参皂苷的组合物包含按重量计约3％至约100％，例如按重量计3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％至约99％、95％、85％、75％、70％、65％、60％、55％、50％、40％、35％、30％、25％、20％、15％或10％，优选按重量计约5％至约19％的人参皂苷，更优选按重量计约8％至约15％的人参皂苷，更优选按重量计约10％至约13％的人参皂苷。

16.根据权利要求15所述使用的组合物、用途或方法，其中所述包含人参皂苷的组合物包含以下人参皂苷：总人参皂苷的按重量计约1％至4％，总人参皂苷的按重量计约3％至4％，优选总人参皂苷的按重量计约3.6％的Rg1，总人参皂苷的按重量计约4％至35％，总人参皂苷的按重量计约12％至17％，优选总人参皂苷的按重量计约16％的Re，总人参皂苷的按重量计约40％至70％，总人参皂苷的按重量计约40％至50％，优选总人参皂苷的按重量计约48％的Rb1，总人参皂苷的按重量计约5％至35％，总人参皂苷的按重量计约12％至17％，优选总人参皂苷的按重量计约16％的Rc，总人参皂苷的按重量计约2％至15％，总人参皂苷的按重量计约2％至5％，优选总人参皂苷的按重量计约4％的Rb2，和/或总人参皂苷的按重量计约9％至30％，总人参皂苷的按重量计约12％至15％，优选总人参皂苷的按重量计约14％的Rd。

17.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法，其中包含人参皂苷的组合物以以下形式施用：(a)包含如前述权利要求中任一项或多项所定义的人参皂苷和任选药学上可接受的赋形剂的药物或营养组合物；或(b)包含如前述权利要求中任一项或多项所定义的人参皂苷和任选食品可接受成分的食品组合物。

18.根据权利要求17所述使用的组合物、用途或方法，其中所述包含人参皂苷的组合物用于口服施用。

19.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法，其中所述包含人参皂苷的组合物以约100mg/天至约2000mg/天，或约500mg/天至约1500mg/天，优选约100mg/天至400mg/天，更优选200mg/天的量施用。

20.根据前述权利要求中任一项所述使用的组合物、用途或方法，其中所述受试者是人。

21.西洋参提取物，其用于调制或调节肠道微生物群；增加肠道中SCFA的浓度；增加肠道微生物群的SCFA产生，和/或增加SCFA的血液浓度。

22.西洋参提取物用于调制或调节肠道微生物群；增加肠道中SCFA的浓度；增加肠道微生物群的SCFA产生，和/或增加SCFA的血液浓度的用途。

23.(i)调制或调节肠道微生物群；(ii)增加肠道中SCFA的浓度；(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生，和/或(iv)增加SCFA血液浓度的方法，包括向有需要的受试者施用有效量的西洋参提取物。

24.(i)调制或调节肠道微生物群；(ii)增加肠道中SCFA的浓度；(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生，和/或(iv)增加SCFA血液浓度以改善或增加认知/工作记忆、治疗、减少、预防和/或改善疲劳；改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信的方法，包括向有需要的受试者施用有效量的西洋参提取物。

25.(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度以调节饱腹感、逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调,治疗或预防肠道菌群失调引起的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防轻度炎症,治疗或预防肥胖,治疗或预防睡眠障碍,如失眠,治疗或预防神经精神障碍,如抑郁和焦虑,治疗或预防神经退行性疾病,如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病,和/或治疗或预防衰老诱发的认知下降的注意力、警觉性和/或情绪的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的西洋参提取物。

26.根据权利要求21至25中任一项所述使用的提取物、用途或方法,其中所述肠道微生物群是产生异丁酸的肠道微生物群、产生戊酸的肠道微生物群、产生异戊酸的肠道微生物群、产生异己酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群、产生丙酸的肠道微生物群和/或产生丁酸的微生物群,更优选产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群。

27.根据权利要求21至26中任一项所述使用的提取物、用途或方法,其中所述肠道微生物群是阿克曼菌(Akkermansia)属和/或乳杆菌(Lactobacillus)属。

28.根据权利要求21至25中任一项所述使用的提取物、用途或方法,其中所述SCFA是异丁酸、戊酸、异戊酸、异己酸、乙酸、丙酸和/或丁酸。

29.根据权利要求21至28中任一项所述使用的提取物、用途或方法,其中所述西洋参提取物包含按重量计约3%至约100%,例如按重量计3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%至约99%、95%、85%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%,优选按重量计约5%至约19%的人参皂苷,更优选按重量计约8%至约15%的人参皂苷,更优选按重量计约10%至约13%的人参皂苷。

30.根据权利要求29所述使用的提取物、用途或方法,其中所述西洋参提取物包含以下人参皂苷:总人参皂苷的按重量计约1%至4%,总人参皂苷的按重量计约3%至4%,优选总人参皂苷的按重量计约3.6%的Rg1,总人参皂苷的按重量计约4%至35%,总人参皂苷的按重量计约12%至17%,优选总人参皂苷的按重量计约16%的Re,总人参皂苷的按重量计约40%至70%,总人参皂苷的按重量计约40%至50%,优选总人参皂苷的按重量计约48%的Rb1,总人参皂苷的按重量计约5%至35%,总人参皂苷的按重量计约12%至17%,优选总人参皂苷的按重量计约16%的Rc,总人参皂苷的按重量计约2%至15%,总人参皂苷的按重量计约2%至5%,优选总人参皂苷的按重量计约4%的Rb2,和/或总人参皂苷的按重量计约9%至30%,总人参皂苷的按重量计约12%至15%,优选总人参皂苷的按重量计约14%的Rd。

31.根据权利要求21至30中任一项所述使用的提取物、用途或方法,其中所述西洋参提取物以以下形式施用:(a)包含如前述权利要求中任一项或多项所定义的西洋参提取物和任选药学上可接受的赋形剂的药物或营养组合物;或(b)包含如前述权利要求21至30中任一项或多项所定义的西洋参提取物和任选食品可接受成分的食品组合物。

32.根据权利要求31所述使用的提取物、用途或方法,其中所述提取物或所述组合物用于口服施用。

33.根据权利要求21至32中任一项所述使用的提取物、用途或方法,其中所述提取物或

所述组合物以约100mg/天至约2000mg/天，或约500mg/天至约1500mg/天，优选约100mg/天至400mg/天，更优选200mg/天的量施用。

34.根据权利要求21至33中任一项所述使用的提取物、用途或方法，其中所述受试者是人。

人参皂苷组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及人参皂苷在调节肠道微生物群和增加所述肠道微生物群的有益短链脂肪酸的产生中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 在本说明书中明显在先发表的文件的列出或讨论不一定被视为承认该文件是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0004] 人体肠道微生物群由数以万亿计的微生物组成,其中大部分来自细菌和病毒,被认为是非致病性的。微生物群与宿主的防御和免疫系统协同工作,以防止病原体定植和入侵。它还具有重要的代谢功能,作为必需营养素和维生素的来源,并有助于从食物中提取能量和营养素,例如短链脂肪酸(SCFA)和氨基酸(例如,参见Carding,S.等人,2015.Microb Ecol Health Dis,26,26191)。

[0005] 肠道微生物组或微生物群作为控制健康个体肠道稳态的因素而受到越来越多的关注。各种生活方式和环境因素,例如卫生和抗生素的使用,以及摄入低纤维、高脂肪和高糖的“西式饮食”,都与肠道微生物群失衡或生态失调有关,这可能导致慢性炎症和代谢功能障碍(Thorburn AN,等人Immunity.(2014).40:833-842)。微生物群的扰动可以在胃肠道中产生炎症环境,改变肠道稳态(Agus A,等人Sci Rep.(2016)6:1-14)。

[0006] 细菌群落通过免疫系统的“训练”和抑制病原体和致病菌的生长参与维持肠道稳态(Rakoff-Nahoum S,等人Cell.(2015)118:229-41)。肠道炎症反应受肠道微生物群的调节。特别重要的似乎是以不易消化的膳食纤维(DF)为食并产生对肠粘膜产生积极影响的代谢物的细菌物种;例子是短链脂肪酸(SCFA),主要是乙酸、丙酸和丁酸。丁酸是结肠细胞的主要能量来源,并且还通过抗炎作用维持肠道稳态(Donohoe DR,等人Cell Metab.(2011)13:517-26)

[0007] 本发明人现已出乎意料地发现,从富含人参皂苷的美国人参(西洋参(Panax quinquefolius))(本文称为AG)中获得的提取物具有调制或调节肠道微生物群的有效活性。本发明人现在还出乎意料地发现,从富含人参皂苷的美国人参(西洋参(Panax quinquefolius))(本文称为AG)中获得的提取物增加几种SCFA的产生。

[0008] 这些效果表明此类人参皂苷和美国人参(西洋参)提取物可能具有多种治疗和非治疗(例如营养制剂)用途和在预防医疗病况中的用途。

[0009] 发明概述

[0010] 术语“人参”通常用于指代五加科人参属的物种。亚洲人参(高丽参(Panax ginseng))的提取物已在传统中药中使用了数千年。

[0011] 美国人参(西洋参(Panax quinquefolius))具有与高丽参不同的人参皂苷特征谱,并具有公认的认知增强特性。到目前为止,尚未描述人参属如美国人参的人参皂苷对肠道微生物群的有益作用。

[0012] 本发明人现已出乎意料地发现,从美国人参(西洋参(Panax quinquefolius))(本文称为AG)获得的富含人参皂苷的提取物增加了几种SCFA的产生并对肠道微生物群具有影

响。

[0013] 因此,在第一方面,本发明提供了包含人参皂苷的组合物,其用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度;增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA的血液浓度。

[0014] 在第二方面,本发明提供了包含人参皂苷的组合物用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度;增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA的血液浓度的用途。

[0015] 在第三方面,本发明提供了(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的包含人参皂苷的组合物。

[0016] 在第四方面,本发明提供了(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度以改善或增加认知/工作记忆,治疗、减少、预防和/或改善疲劳;改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的包含人参皂苷的组合物。

[0017] 在另一方面,本发明提供了(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道菌群产生的SCFA,和/或(iv)增加SCFA血液浓度以调节饱腹感,逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调,治疗或预防肠道菌群失调-诱发的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防轻度炎症,治疗或预防肥胖,治疗或预防睡眠障碍,如失眠,治疗或预防神经精神障碍,如抑郁和焦虑,治疗或预防神经退行性疾病,如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病和/或治疗或预防衰老诱发的认知下降的注意力、警觉性和/或情绪的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的包含人参皂苷的组合物。

[0018] 在另一方面,本发明提供了西洋参提取物,其用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度;增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA的血液浓度。

[0019] 在另一方面,本发明提供了西洋参提取物用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度;增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA的血液浓度的用途。

[0020] 在另一方面,本发明提供了(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的西洋参提取物。

[0021] 在另一方面,本发明提供了(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度以改善或增加认知/工作记忆,治疗、减少、预防和/或改善疲劳;改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信的方法,包括将有效量的西洋参提取物施用于有需要的受试者。

[0022] 在另一方面,本发明提供了(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道菌群产生的SCFA,和/或(iv)增加SCFA血液浓度以调节饱腹感,逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调,治疗或预防肠道菌群失调-诱发的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防轻度炎症,治疗或预防肥胖,治疗或预防睡眠障碍,如失眠,治疗或预防神经精神障碍,如抑郁和焦虑,治疗或预防神经退行性疾病,如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病和/或治疗或预防衰老诱发的认知下降的注意力、警觉性和/或情绪的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的西洋参提取物。

[0023] 关于本发明的任何一个或多个所述方面提供的细节、示例和优选方案将在本文中进一步描述并且同样适用于本发明的所有方面。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾，否则下文所述的实施方案、示例和优选方案的所有可能变化形式的任何组合都包含在本发明中。

[0024] 发明详述

[0025] 应当理解，前述一般描述和以下详细描述都仅是示例性和解释性的，而不是对如所要求保护的实施方案的限制。在此，除非另有特别说明，否则单数的使用包括复数。如本文所用，除非另有说明，否则“或”的使用意指“和/或”。此外，术语“包括”以及诸如“包含”和“含有”的其他形式的使用不是限制性的。

[0026] 本文使用的章节标题仅用于组织目的，不应解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍等)对于本文讨论的文件的部分以及它们的整体在此明确通过引用并入。

[0027] 包含人参皂苷的组合物

[0028] 根据本发明，提供了一种包含人参皂苷的组合物，其在下文中可称为“本发明的第一组合物”。

[0029] 人参皂苷是皂甙，其是人参属植物的主要药理活性成分。

[0030] 已经从人参属的根中分离和鉴定了40多种结构不同的人参皂苷，并在例如Razgonova等人的出版物中进行了描述，并通过引用包含在本文中。(Razgonova,M.P.,等人(2019).Molecular medicine reports,19(4),2975-2998)。人参皂苷根据其化学结构分为三类:原人参二醇(PD)包括Rb1、Rb2、Rb3、Rc等，原人参三醇(PT)包括Re、Rf、Rg1、Rg2、RhI和齐墩果酸基团(例如Ro)(Qi,L.W.,Wang,C.Z.,&Yuan,C.S.(2011).Isolation and analysis of ginseng:advances and challenges.Natural product reports,28(3),467-495)。

[0031] 如本文所用，术语“人参皂苷”或“人参皂甙”可指从人参属(高丽参(Panax ginseng)、三七(Panax notoginseng)和/或西洋参(Panax quinquefolius))的根中分离和纯化的超过40种人参皂苷中的任何一种，其已在文献中广泛描述，如Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Re、Rf、Rg1、Rg2、Rh1、Ro等。它可以只是一种特定的人参皂苷(即超过99.9％的例如Rb1)或两种或更多种所述人参皂苷(Rb1和Rb2等)的混合物。

[0032] 通常，人参皂苷可以使用如本文所述的方法从含有人参皂苷的任何天然来源(例如人参属，特别是高丽参(或韩国人参或KG)、三七(或华南人参或CHG)和/或西洋参(美国人参或AG))获得。在一个优选的实施方案中，人参皂苷是从西洋参中提取的。

[0033] 包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)可以直接从人参、三七和/或西洋参的磨碎的根中获得。

[0034] 用于制备包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)的方法可以是用于从含有人参皂苷的天然来源例如高丽参、三七和/或西洋参中提取所述人参皂苷的使用不同的合适溶剂的提取方法。

[0035] 在一个优选的实施方案中，本发明的第一组合物的人参皂苷可以使用可以针对所需提取物选择的分离技术(其可以由本领域技术人员确定)从含有人参皂苷的天然来源(例如西洋参，特别是AG根)中分离出来。

[0036] 通常,本发明的第一组合物的人参皂苷可以通过如本文一般描述的提取和分离方法或其常规修改来获得。

[0037] 例如,用于提取和分离包含在本发明的组合物中的人参皂苷的方法可以包括以下步骤(或基本上由以下步骤组成/由以下步骤组成):

[0038] (i)含有人参皂苷的天然来源,例如人参、三七和/或西洋参根(其可以经研磨)的通过合适的溶剂的提取;

[0039] (ii)溶剂的蒸发;并且,如果需要

[0040] (iii)人参皂苷的纯化(例如通过色谱法)。

[0041] 通常,将人参、三七或西洋参根研磨成粒度在约0.1mm至约30mm范围内的颗粒,以增加溶剂接触的表面积并提高提取效率。

[0042] 可用于提取过程的特定溶剂包括醇类(例如甲醇)和醇/水混合物(例如甲醇和水的混合物)。例如,提取溶剂可以是水、水-醇混合物(在水中约1%至约99%的醇。例如,在水中约30%至约75%的醇,或在水中约30%至约50%的醇,例如,在水中约35%或约40%的醇),或醇。可提及的特定醇包括乙醇(EtOH)和甲醇(MeOH)。

[0043] 在特定实施方案中,提取溶剂可以是乙醇-水混合物,例如在水中约30%至约90%的乙醇,或在水中约30%至约50%的乙醇。例如,在水中约35%或约40%的乙醇。在一个优选的实施方案中,提取溶剂是乙醇-水混合物,其中含有约80%的乙醇和约20%的水。

[0044] 在一个实施方案中,提取温度在约20℃至约100℃的范围内。在一个具体实施方案中,提取温度在约50℃至约70℃的范围内。通常,在提取过程中使用的植物材料与溶剂混合物的比例以克到毫升为基础从约1:1到约1:10变化,例如从约1:3到约1:8。孵育期(即植物材料与溶剂接触的时期)通常为约2小时至约24小时。

[0045] 在植物材料和溶剂已经孵育之后,将溶剂与残留的植物材料分离并且将提取组合物浓缩(即,除去溶剂)直到提取组合物具有固体成分。

[0046] 通常,固体组分可以包含约1%至约35%的人参皂苷(或基本上由其组成/由其组成),并且还可以存在其他组分,例如萜烯、酚类化合物、氨基酸、类黄酮、挥发油、维生素和矿物质。这种含有人参皂苷和其他天然成分的天然提取物可用于配制本发明的组合物。

[0047] 然而,在提取过程完成后,人参皂苷本身可以使用合适的纯化过程如色谱过程从提取物中分离(即纯化)。

[0048] 例如,纯化的人参皂苷可以使用以下过程获得:

[0049] -将含有人参皂苷的天然来源例如人参、三七和/或西洋参粉末(即通过制备磨碎的根获得)溶解在醇中,并通过醇从粉末中提取人参皂苷。

[0050] 然后蒸发醇,将剩余的包括人参皂苷的残余物装入填充有反相C-18树脂的色谱柱中;

[0051] -用一系列水和10%MeOH/90%水和MeOH系统洗脱含有不同化合物的几个级分。通过高效液相色谱(HPLC)分析比较级分,并将具有相似HPLC模式的那些洗脱液合并;

[0052] -合并的级分在正相硅胶柱色谱上分离并用氯仿(CHCl3)、CHC洗脱

[0053] -从90%、80%CHCl3到100%MeOH的甲醇混合物,得到几个亚级分。通过HPLC比较亚级分,并分别合并含有人参皂苷的级分。合并的级分通过在C-18、MCI GEL CHP-20P和/或Sephadex LH-20树脂上的柱色谱组合进一步纯化,以提供纯人参皂苷。如本文所用,术语

“分离的”和“纯化的”是指提取物或人参皂苷与至少一种与提取物或人参皂苷一起存在于其天然来源中的其他组分(例如多肽或纤维素衍生物)分离。在一个实施方案中,提取物或人参皂苷以纯的形式或在溶剂、缓冲液、离子或通常存在于其溶液中的其他组分的存在下提供。在一个优选的实施方案中,纯化的人参皂苷多于60%、70%、80%多于99%。

[0054] 此外,可以使用Kazuyoshi Kitaoka,等人(Sleep.2009Mar 1;32(3):413-421)所述的发酵过程。制备包含AG混合物和发酵生物的培养基。在一个优选的实施方案中,发酵生物是安全认可的益生菌。在一个优选的实施方案中,发酵生物是副干酪乳杆菌(L.paracasei)A221,一种从传统发酵食品中分离的同型发酵乳杆菌。其16S rRNA序列以登录号AB126872保存在GenBank数据库中。乳杆菌属细菌被用作发酵食品(包括酸奶和奶酪)的起始物。传统上,它们作为益生菌的安全性已经确立。副干酪乳杆菌A221水解植物糖苷,包括人参皂苷、甘草甜素(甘草(Glycyrrhizae Radix))和大豆异黄酮糖苷(大豆(Glycine max))。至于人参皂苷,副干酪乳杆菌A221水解人参皂苷Rb1、Rb2、Rc和Rd(原人参二醇型),以及人参皂苷Rg1和Re(原人参三醇型)。

[0055] 培养基通常包含人参皂苷的天然来源(例如人参、三七和/或西洋参,优选磨碎的根)和用于发酵过程的发酵生物所需的其他组分(即15%AG、84%;酵母提取物[Asahi Food-Healthcare Co.,Ltd,Japan]6.5%;大豆肽[Fuji Oil Co.,Ltd,Japan]3%和碳酸钙6.5%)。发酵过程条件(如发酵温度、发酵时间等)将由本领域技术人员确定,以获得人参皂苷的大于3%、大于5%、6%、7%、8%、9%、10%、13%、15%、18%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、99%的浓度。例如,使用的温度可以是20℃至约80℃,20℃至约50℃,优选为约28℃。发酵时间可由本领域技术人员确定,以获得人参皂苷的大于3%的浓度。发酵时间可为约2小时至约10小时、约4小时至约20小时、约1天至约10天。发酵后,可以使用本领域熟知的方法(即在121℃下10分钟)对培养基进行灭菌并喷雾干燥。剩余的酵母细胞和其他细胞成分(例如植物纤维素等)可以在灭菌过程之前或之后使用本领域公知的分离技术(即过滤)去除。灭菌前或灭菌后的发酵培养基可采用本文所述的提取、分离和纯化方法进行处理,以获得具有大于3%、大于4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、13%、15%、18%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、大于99%的人参皂苷浓度的AG提取物。

[0056] 人参皂苷可以是合成来源的。生物工程化也可用于人参皂苷的生物合成,如在Wang,P.等人(Wang,P.Wei,W.,Ye,W.等人Synthesizing ginsenoside Rh2 in Saccharomyces cerevisiae cell factory at high-efficiency.Cell Discov 5,5(2019)中报道的。所得人参皂苷的纯化可以使用本文已经描述的纯化技术来完成。

[0057] 包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)可具有组合物中总人参皂苷的按重量计约3%至约100%,例如3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%至约95%、85%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%的纯度(基于总人参皂苷)。在一个优选的实施方案中,总人参皂苷为约9%至约15%重量,在一个更优选的实施方案中,总人参皂苷为约10%至约13%重量。

[0058] 在某些实施方案中,包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷):

[0059] a)Rg1:总人参皂苷的按重量计约0.5%至约8%,例如总人参皂苷的按重量计约

1％至约4％，优选例如总人参皂苷的按重量计约2％至约4％

[0060] b)Re：总人参皂苷的按重量计约4％至约50％，例如总人参皂苷的按重量计约4％至约35％，优选例如总人参皂苷的按重量计约10％至约20％

[0061] c)Rb1：总人参皂苷的按重量计约10％至约100％，例如总人参皂苷的按重量计约30％至约80％，优选例如总人参皂苷的按重量计约40％至约70％

[0062] d)Rc：总人参皂苷的按重量计约0.5％至约40％，例如总人参皂苷的按重量计约5％至约35％，优选例如总人参皂苷的按重量计约10％至约20％

[0063] e)Rb2：总人参皂苷的按重量计约0.5％至约20％，例如总人参皂苷的按重量计约2％至约15％，优选例如总人参皂苷的按重量计约2％至约8％，和/或

[0064] f)Rd：总人参皂苷的按重量计约5％至约50％，例如总人参皂苷的按重量计约9％至约30％，优选例如总人参皂苷的按重量计约10％至约20％。

[0065] 在一个优选的实施方案中，包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)包含：总人参皂苷的按重量计约3％至4％，优选总人参皂苷的按重量计3.6％的Rg1，总人参皂苷的按重量计12％至17％，优选总人参皂苷的按重量计16％的Re，总人参皂苷的按重量计40％至50％，优选总人参皂苷的按重量计48％的Rb1，总人参皂苷的按重量计12％至17％，优选总人参皂苷的按重量计16％的Rc，总人参皂苷的按重量计2％至5％，优选总人参皂苷的按重量计4％的Rb2，和/或总人参皂苷的按重量计12％至15％，优选总人参皂苷的按重量计14％的Rd。

[0066] 如前所述，人参皂苷可以是天然来源的，也可以是化学合成的人参皂苷。在一个优选的实施方案中，人参皂苷的来源是天然来源。在一个更优选的实施方案中，人参皂苷是从人参属成员如高丽参、三七和/或西洋参中提取的，优选从根中提取。为避免疑义，人参皂苷可以从西洋参、从高丽参或从三七中获得，但也可以从任意比例的其中两种(即人参和三七、三七和西洋参)或其中三种(高丽参、三七和西洋参)获得。为避免疑义，人参皂苷可以仅为一种类型的人参皂苷或两种或更多种文献报道的不同人参皂苷(如Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Re、Rf、Rg1、Rg2、Rh1、Ro等)的混合物。

[0067] 为避免疑义，除非上下文另有说明，否则针对本发明的给定方面、特征或参数所指示的偏好、选项、特定特征等应被视为已与如针对本发明的相同或其他方面、特征和参数所指示的任何和所有其他偏好、特定特征等结合公开。

[0068] 当我们使用术语“包含”或“包含”时，我们是指所描述的提取物或组合物必须包含列出的成分，但可以任选地包含其他成分。当我们使用术语“基本上由.....组成”或“大体上由.....组成”时，我们是指描述的提取物或组合物必须包含列出的成分并且还可包含少量(例如按重量计多至5％或按重量计多至1％或0.1％)的其他成分，前提是任何其他成分不影响提取物或组合物的基本性质。当我们使用术语“由.....组成”或“组成”时，我们是指所描述的提取物或组合物必须仅包含列出的成分。本文使用的术语“约”，例如当提及可测量的值(例如反应混合物中特定组分的量或重量)时，是指指定量的±20％、±10％、±5％、±1％、±0.5％或特别是±0.1％的变化。

[0069] 此外，其他化合物也可存在于本发明的提取物中。在某些实施方案中，可能存在的其他化合物包括但不限于萜烯、酚类化合物、氨基酸、类黄酮、挥发油、维生素和矿物质。

[0070] 如本文所述的此类组合物可包含一种或多种选自食品成分的其他组分，例如甜味

剂、调味剂、着色剂和防腐剂等。

[0071] 本领域技术人员将理解本发明的提取物可以以固体或液体形式提供。对于固体形式，包括化合物可以作为无定形固体或作为结晶或部分结晶固体提供。

[0072] 人参西洋参的提取物和获得提取物的方法

[0073] 根据本发明，提供了西洋参(美国人参)(AG)提取物(特别是西洋参叶茎或根提取物)，其在下文中可称为“本发明的提取物”。

[0074] 通常，本发明的提取物可以是使用本文所述的方法从西洋参(特别是AG的根)获得的提取物。为避免疑义，本文中提及的西洋参(AG)提取物将特别是指从AG叶茎或根(更特别地，根)提取物中获得的提取物。

[0075] 本发明的提取物可以是美国人参的磨碎的根，其包含约3-15％的人参皂苷。

[0076] 制备本发明的提取物的其他方法可以是水提取物、醇提取物或水-醇提取物。优选地，本发明的提取物是水-醇提取物，例如水-甲醇或水-乙醇提取物。例如，本发明的提取物可以是使用提取溶剂获得的水-乙醇提取物，该提取溶剂包含水中约1至约99％的乙醇，例如水中约30％至约75％的乙醇，或水中约30％至约50％的乙醇，例如水中约35％或约40％的乙醇。

[0077] 如本文所用，术语“水提取物”是指当使用水作为唯一溶剂从植物(特别是根)进行提取时从西洋参(AG)获得的提取物。

[0078] 如本文所用，术语“醇提取物”是指当使用醇作为唯一溶剂从植物(特别是根)进行提取时从西洋参(AG)获得的提取物。例如，100％甲醇和/或100％乙醇。如本文所用，术语“水-醇提取物”是指当使用水和醇的混合物从植物中提取时从西洋参(AG)获得的提取物。例如，在水中约1％至约99％的醇(例如乙醇)，这样的提取物将被称为水-乙醇提取物。

[0079] 本发明的提取物可以使用选择所需提取物的分离技术(这可以由本领域技术人员确定)从美国人参(特别是AG根)中分离。

[0080] 通常，本发明的提取物可以通过如本文一般描述的提取和分离方法或其常规修改获得。

[0081] 例如，本发明的提取物的提取和分离方法可以包括(或基本上由其组成/由其组成)以下步骤：

[0082] (i)AG根(其可经磨碎)的通过合适的溶剂的提取；

[0083] (ii)溶剂的蒸发；并且，如果需要

[0084] (iii)提取物的纯化(例如通过色谱法)。

[0085] 通常，将AG根研磨成粒度在约0.1mm至约30mm范围内的颗粒，以增加溶剂接触的表面积并提高提取效率。

[0086] 可用于提取过程的特定溶剂包括醇类(例如甲醇)和醇/水混合物(例如甲醇和水的混合物)。例如，提取溶剂可以是水、水-醇混合物(在水中约1％至约99％的醇。例如，在水中约30％至约75％的醇，或在水中约30％至约50％的醇，例如，在水中约35％或约40％的醇)，或醇。可提及的特定醇包括乙醇(EtOH)和甲醇(MeOH)。

[0087] 在特定实施方案中，提取溶剂可以是乙醇-水混合物，例如在水中约30％至约90％的乙醇，或在水中约30％至约50％的乙醇。例如，在水中约35％或约40％的乙醇。在一个优选的实施方案中，提取溶剂是乙醇-水混合物，其中含有约80％的乙醇和约20％的水。

[0088] 在一个实施方案中，提取温度在约20℃至约100℃的范围内。在一个具体实施方案中，提取温度在约50℃至约70℃的范围内。通常，在提取过程中使用的植物材料与溶剂混合物的比例以克到毫升为基础从约1:1到约1:10变化，例如从约1:3到约1:8。孵育期(即植物材料与溶剂接触的时期)通常为约2小时至约24小时。

[0089] 在植物材料和溶剂已经孵育之后，将溶剂与残留的植物材料分离并且将提取组合物浓缩(即，除去溶剂)直到提取组合物具有固体成分。通常，固体组分可以包含约1％至约35％的AG人参皂苷(或基本上由其组成/由其组成)。其他成分包括萜烯、酚类化合物、氨基酸、类黄酮、挥发油、维生素和矿物质。提取过程完成后，如果需要，可使用色谱法将人参皂苷本身从AG提取物中分离(即纯化)。

[0090] 通常，本发明的提取物可以使用以下过程获得：

[0091] -将AG提取物粉末(即通过制备磨碎的根获得)溶解在醇中，然后通过醇从粉末中提取人参皂苷。

[0092] 然后蒸发醇，将剩余的包括人参皂苷的残余物装入填充有反相C-18树脂的色谱柱中；

[0093] -用一系列水和10％MeOH/90％水和MeOH系统洗脱含有不同化合物的几个级分。通过高效液相色谱(HPLC)分析比较级分，并将具有相似HPLC模式的那些洗脱液合并；

[0094] -合并的级分在正相硅胶柱色谱上分离并用氯仿(CHCl3)、CHC洗脱

[0095] -从90％、80％CHCl3到100％MeOH的甲醇混合物，得到几个亚级分。通过HPLC比较亚级分，并分别合并含有人参皂苷的级分。合并的级分通过在C-18、MCI GEL CHP-20P和/或Sephadex LH-20树脂上的柱色谱组合进一步纯化，以提供纯人参皂苷。如本文所用，术语“分离的”和“纯化的”是指提取物或人参皂苷与至少一种与提取物或人参皂苷一起存在于其天然来源中的其他组分(例如多肽或纤维素衍生物)分离。在一个实施方案中，提取物或人参皂苷以纯的形式或在溶剂、缓冲液、离子或通常存在于其溶液中的其他组分的存在下提供。

[0096] 此外，可以使用Kazuyoshi Kitaoka，等人(Sleep.2009Mar 1;32(3):413-421)所述的发酵过程。制备包含AG混合物和发酵生物的培养基。在一个优选的实施方案中，发酵生物是安全认可的益生菌。在一个优选的实施方案中，发酵生物是副干酪乳杆菌(L.paracasei)A221，一种从传统发酵食品中分离的同型发酵乳杆菌。其16S rRNA序列以登录号AB126872保存在GenBank数据库中。乳杆菌属细菌被用作发酵食品(包括酸奶和奶酪)的起始物。传统上，它们作为益生菌的安全性已经确立。副干酪乳杆菌A221水解植物糖苷，包括人参皂苷、甘草甜素(甘草(Glycyrrhizae Radix))和大豆异黄酮糖苷(大豆(Glycine max))。至于人参皂苷，副干酪乳杆菌A221水解人参皂苷Rb1、Rb2、Rc和Rd(原人参二醇型)，以及人参皂苷Rg1和Re(原人参三醇型)。

[0097] 培养基通常含有AG(优选磨碎的AG)和用于发酵过程的发酵生物所需的其他组分(即15％AG、84％；酵母提取物[Asahi Food-Healthcare Co.,Ltd,Japan]6.5％；大豆肽[Fuji Oil Co.,Ltd,Japan]3％和碳酸钙6.5％)。发酵过程条件(如发酵温度、发酵时间等)将由本领域技术人员确定，以获得人参皂苷的大于3％、大于5％、6％、7％、8％、9％、10％、13％、15％、18％、20％、30％、40％、60％、70％、80％、99％的浓度。例如，使用的温度可以是20℃至约80℃，20℃至约50℃，优选为约28℃。发酵时间可由本领域技术人员确定，以获得

人参皂苷的大于3%的浓度。发酵时间可为约2小时至约10小时、约4小时至约20小时、约1天至约10天。发酵后，可以使用本领域熟知的方法(即在121℃下10分钟)对培养基进行灭菌并喷雾干燥。剩余的酵母细胞和其他细胞成分(例如植物纤维素等)可以在灭菌过程之前或之后使用本领域公知的分离技术(即过滤)去除。灭菌前或灭菌后的发酵培养基可采用本文所述的提取、分离和纯化方法进行处理，以获得具有大于3%、大于4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、13%、15%、18%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、大于99%的人参皂苷浓度的AG提取物。

[0098] 因此，术语“分离的”和“纯化的”不是指存在于其天然来源中的提取物或人参皂苷。类似地，术语提取物是指通过提取过程获得的天然材料的成分，而不是在其天然来源(例如，作为AG根)中存在的那些成分。

[0099] 在特定的实施方案中，从此类方法获得的本发明的提取物可以是：

[0100] 基本上不含其他植物材料(例如不含植物纤维素)；

[0101] 基本上不含植物细胞；和/或

[0102] 基本上不含植物细胞物质，

[0103] 基本上不含有毒成分，如五氯硝基苯、黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A、镉、砷或汞。

[0104] 如本文所用，提及“基本上不含”另一种材料的材料可指由按重量计小于1%(例如按重量计小于0.1%，例如小于0.01%或小于0.001%)的其他材料组成的材料。

[0105] 在替代实施方案中，从AG根中提取和分离AG提取物的方法可以描述为包括(或基本上由其组成/由其组成)以下步骤：

[0106] (a)将AG根研磨成颗粒；(任选地执行如前所述的发酵过程)

[0107] (b)用溶剂混合物容纳颗粒；

[0108] (c)从溶剂混合物中分离出磨碎的颗粒；和

[0109] (d)蒸发溶剂混合物。

[0110] 在进一步的此类实施方案中，该方法还可以包括(或基本上由其组成/由其组成)以下步骤：

[0111] (e)将(d)的产物溶解在醇中；和

[0112] (f)蒸发醇。

[0113] 通常，在AG提取物从AG根的提取(即上文所述的步骤(a)至(d))中：磨碎的颗粒具有约0.1mm至30mm的直径；和/或温度为约20℃至约100℃；和/或磨碎的颗粒与溶剂混合物的比例为约1g至1ml至约1g至8ml；和/或磨碎的颗粒与溶剂混合物接触约2小时至约24小时；和/或溶剂混合物是水、水-醇混合物或醇。

[0114] 在特定实施方案中，如本文所述的本发明的提取物可以是从如本文所述的方法获得(或可通过)获得的提取物。

[0115] 本领域普通技术人员将理解如何使用不同的提取工艺(其他粉末、提取物和改性产品)制备美国人参提取物以获得含有人参皂苷的美国人参。

[0116] 人参皂苷根据其化学结构可分为三类；人参二醇基团(Rb1、Rb2、Rb3、Rc等)、人参三醇基团(Re、Rf、Rg1、Rg2、RhI)和齐墩果酸基团(例如Ro)。美国人参(西洋参)具有其自身的特征谱，表现出人参皂苷Rb1的高表达。

[0117] 本发明的西洋参提取物可具有提取物中总人参皂苷的按重量计约3%至约100%，

例如3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%至约95%、85%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%的纯度(基于总人参皂苷)。在一个优选的实施方案中,总人参皂苷占约9%至约15%重量,在一个更优选的实施例中,总人参皂苷占约10%至约13%重量。

[0118] 在某些实施方案中,本发明的提取物可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷):

[0119] a)按重量计约0.05%至约0.8%的Rg1,例如按重量计约0.1%至约0.4%,优选例如按重量计约0.3%至约0.5%

[0120] b)按重量计约0.3%至约5%的Re,例如按重量计约1%至约3.5%,优选例如按重量计约0.4%至约3.5%

[0121] c)按重量计约1%至约10%的Rb1,例如按重量计约3%至约8%,优选例如按重量计约4%至约7%

[0122] d)按重量计约0.05至约5%的Rc,例如按重量计约0.3至约4%,优选例如按重量计约0.5至约3.5%

[0123] e)按重量计约0.05至约3%的Rb2,例如按重量计约0.1至约2%,优选例如按重量计约0.2至约1.5%,和/或

[0124] f)按重量计约0.5至约5%的Rd,例如按重量计约0.7至约4%,优选例如按重量计约0.9至约3%

[0125] 在一个优选的实施方案中,AG提取物包含约10%至13%,优选约10%的人参皂苷,并且包含以下的人参皂苷:按重量计约0.1%至约0.4%,优选约0.36%的Rg1,约0.4%至3.5%,优选约1.6%的Re,约4%至约7%,优选约4.8%的Rb1,约0.5%至约3.5%,优选约1.6%的Rc,约0.2%至约1.5%,优选约0.4%的Rb2,和/或约0.9%至约3%,优选约1.4%的Rd。

[0126] 除非本文另有说明,所列重量百分比均基于获得的(干)提取物的总重量。

[0127] 在某些实施方案中,本发明的提取物可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷):

[0128] a)Rg1:总人参皂苷的按重量计约0.5%至约8%,例如总人参皂苷的按重量计约1%至约4%,优选例如总人参皂苷的按重量计约2%至约4%

[0129] b)Re:总人参皂苷的按重量计约4%至约50%,例如总人参皂苷的按重量计约4%至约35%,优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%

[0130] c)Rb1:总人参皂苷的按重量计约10%至约100%,例如总人参皂苷的按重量计约30%至约80%,优选例如总人参皂苷的按重量计约40%至约70%

[0131] d)Rc:总人参皂苷的按重量计约0.5%至约40%,例如总人参皂苷的按重量计约5%至约35%,优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%

[0132] e)Rb2:总人参皂苷的按重量计约0.5%至约20%,例如总人参皂苷的按重量计约2%至约15%,优选例如总人参皂苷的按重量计约2%至约8%,和/或

[0133] f)Rd:总人参皂苷的按重量计约5%至约50%,例如总人参皂苷的按重量计约9%至约30%,优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%。

[0134] 在一个优选的实施方案中,AG提取物包含:总人参皂苷的按重量计约3%至4%,优

选总人参皂苷的按重量计3.6％的Rg1，总人参皂苷的按重量计12％至17％，优选总人参皂苷的按重量计16％的Re，总人参皂苷的按重量计40％至50％，优选总人参皂苷的按重量计48％的Rb1，总人参皂苷的按重量计12％至17％，优选总人参皂苷的按重量计16％的Rc，总人参皂苷的按重量计2％至5％，优选总人参皂苷的按重量计4％的Rb2，和/或总人参皂苷的按重量计12％至15％，优选总人参皂苷的按重量计14％的Rd。

[0135] 为避免疑义，除非上下文另有说明，否则针对本发明的给定方面、特征或参数所指示的偏好、选项、特定特征等应被视为已与如针对本发明的相同或其他方面、特征和参数所指示的任何和所有其他偏好、特定特征等结合公开。

[0136] 此外，其他化合物也可存在于本发明的提取物中。在某些实施方案中，可能存在的其他化合物包括但不限于萜烯、酚类化合物、氨基酸、类黄酮、挥发油、维生素和矿物质。

[0137] 本领域技术人员将理解本发明的提取物可以以固体或液体形式提供。对于固体形式，包括化合物可以作为无定形固体或作为结晶或部分结晶固体提供。

[0138] 药物和食品组合物和施用

[0139] 根据本发明，包含人参皂苷的组合物(或本发明的组合物)或本发明的提取物(来自西洋参的提取物)可以以(合适的)组合物(例如“药物组合物”或“食物成分”)的形式提供。

[0140] 在具体的实施方案中，包含人参皂苷的组合物(或本发明的组合物)或本发明的提取物(来自西洋参的提取物)可以以药物组合物(其也可以称为药物制剂或兽医学组合物)、营养组合物或功能性食品组合物(其包含本发明的提取物和任选地药学上可接受的赋形剂或(功能性)食品可接受的成分，视情况而定)的形式提供。

[0141] 如本文所用，“功能性食品组合物”是指用于人类或动物的营养组合物、功能性食品组合物、膳食或食品产品(例如功能性食品组合物，即食品、饮料、饲料或宠物食品或食品、饮料、饲料或宠物食品补充剂)或营养补充剂。功能性食品组合物可以表现为饮料、乳制品、烘焙产品等。

[0142] 如本文所用，提及药学(或兽药)可接受的赋形剂可指本领域技术人员已知的药学(或兽药)可接受的佐剂、稀释剂和/或载体。

[0143] 食品可接受的成分包括本领域已知的那些(包括在本文中也称为药学上可接受的赋形剂的那些)并且可以是天然的或非天然的，即它们的结构可以天然存在或非天然存在。在某些情况下，它们可以源自天然化合物，然后再进行修饰(例如麦芽糊精)。

[0144] 在特定实施方案中，包含人参皂苷的组合物(或本发明的组合物)或本发明的提取物(来自西洋参的提取物)可以以药物组合物或功能性食品组合物的形式提供，进一步包含非天然载体或改性的天然载体，例如麦芽糖糊精或阿拉伯胶。在一个优选的实施方案中，本发明的提取物与麦芽糖糊精一起配制，在另一个优选的实施方案中，本发明的提取物与阿拉伯胶一起配制。

[0145] “药学上可接受的”(或兽医学上可接受的)是指组合物的其他组分是无菌的且无热原的。在与本发明的提取物相容且对其接受者无害的意义上，此类组分必须是“可接受的”。因此，“药学上可接受的”包括用于形成制剂的一部分的任何化合物，其旨在仅用作赋形剂，即旨在本身不具有生物活性。因此，药学上可接受的赋形剂通常是安全的、无毒的，并且在生物学上或其他方面都不是不合需要的。本领域技术人员将理解本发明的提取物(例

如以组合物的形式，例如如本领域技术人员已知的药物组合物，例如本文所述的那些)可以通过任何合适的途径，例如通过口服、直肠、鼻、肺、颊、舌下、经皮、脑池内、腹膜内和肠胃外(包括皮下、肌肉内、鞘内、静脉内和皮内)途径施用于患者或受试者(例如人或动物患者或受试者)。特别地，本发明的提取物可以口服施用。在这种情况下，根据本发明的药物组合物可以专门配制用于通过口服途径施用。

[0146] 用于口服施用的药物(或兽医)组合物包括固体剂型，例如硬胶囊或软胶囊、片剂、锭剂、糖衣丸、丸剂、菱形含片、散剂和颗粒剂。在适当的情况下，它们可以用包衣例如肠溶包衣来制备，或者可以根据本领域熟知的方法将它们进行配制以提供活性成分的控制释放，例如持续或延长释放。用于口服施用的液体剂型包括溶液、乳剂、水性或油性混悬剂、糖浆剂和酏剂。

[0147] 本文所述的组合物(例如药物或食品组合物)，例如那些旨在用于口服施用的组合物，可以根据本领域技术人员已知的方法制备，例如通过将组合物的组分混合。

[0148] 本文所述的此类组合物可包含一种或多种其他组分，选自食品成分，例如甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。片剂可以包含与适合于制造片剂的无毒药学上可接受的赋形剂(或成分)混合的活性成分。这些赋形剂(或成分)例如可以是：惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒和崩解剂，例如玉米淀粉、麦芽糖糊精或海藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的，或者它们可以通过已知技术进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而提供更长时间的持续作用。例如，可以使用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的延时材料。

[0149] 合适的药用(或兽用)载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例是乳糖、白土、蔗糖、环糊精、麦芽糖糊精、滑石粉、明胶、二氧化硅、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸、阿拉伯胶、改性淀粉和纤维素的低级烷基醚。液体载体的例子是糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯和水。此外，载体或稀释剂可包括本领域已知的任何缓释材料，例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，单独的或与蜡混合。

[0150] 取决于病症和待治疗的患者以及施用途径，本发明的提取物可以以不同的剂量施用(即，治疗有效剂量，如施用至有需要的患者)。在这点上，技术人员将理解，在本发明的上下文中，施用至哺乳动物特别是人的剂量应该足以在合理的时间范围内影响哺乳动物的治疗反应。本领域技术人员将认识到，确切剂量和组合物以及最合适的递送方案的选择还将受到除其他以外制剂的药理学特性、所治疗病况的性质和严重程度以及接受者的身体状况和精神敏锐度以及特定化合物的效力、待治疗患者的年龄、状况、体重、性别和反应以及疾病的阶段/严重程度的影响。

[0151] 通常，在本文所述的本发明的用途或方法中，包含人参皂苷的组合物(或本发明的组合物)、本发明的提取物(来自西洋参的提取物)或本文所述的药物或食品组合物以约100mg/天至约2000mg/天，或约500mg/天至约1500mg/天，或约1000mg/天的量施用。在一个优选的实施方案中，该量为约100mg/天至约400mg/天，更优选约150mg/天至约250mg/天，更优选200mg/天。在任何情况下，医学从业者或其他技术人员将能够常规地确定最适合个体患者的实际剂量。上述剂量是平均情况的示例；当然，可能存在需要更高或更低剂量范围的个别情况，并且这些都在本发明的范围内。

[0152] 当包含在如本文所述的组合物(例如药物组合物)中时,包含人参皂苷的组合物(或本发明的组合物)、本发明的提取物(来自西洋参的提取物)通常以按重量计约1%至约100%,例如按重量计约10%至约90%或按重量计约20%至约80%或按重量计约30%至约70%或按重量计约40%至约60%的量存在。

[0153] 本发明的用途和方法

[0154] 如本文所述,本发明的第一组合物(包含人参皂苷的组合物)或本发明的提取物(AG提取物)以及本文所述的"药物组合物"或"食品组合物"可能具有特定的生物学效应,其可以用于治疗医学病况。

[0155] 本发明的第一组合物(包含人参皂苷的组合物)或本发明的提取物(AG提取物)以及本文所述的"药物组合物"、"营养组合物"或"食品组合物"可能具有增加SCFA的作用(如图12至14所示)以及增加肠道微生物群的某些分类群的作用(如图15和16所示)。

[0156] 因此,在第一方面,本发明提供了用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度;增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA的血液浓度的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物。

[0157] 在一个方面,提供了包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度;增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA的血液浓度的用途。

[0158] 在一个方面,提供了(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度;(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度的方法,包括施用有效量的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物至有需要的受试者。

[0159] 在本发明的一个方面,提供了用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度,增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA血液浓度的西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含西洋参提取物的组合物(即药物、营养品或食品组合物)。

[0160] 在本发明的另一个方面,提供了西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含西洋参提取物的组合物(即药物或食品组合物)在制备用于调制或调整肠道菌群;增加肠道中SCFA的浓度,增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA血液浓度的药物中的用途。

[0161] 在本发明的另一个可选方面,提供了西洋参提取物或包含西洋参提取物的组合物(即药物或食品组合物)用于调制或调节肠道微生物群;增加肠道中SCFA的浓度,增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或增加SCFA血液浓度的用途。

[0162] 在本发明的另一个可选方面,提供了(i)调制或调节肠道微生物群;(ii)增加肠道中SCFA的浓度(iii)增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)增加SCFA血液浓度的方法,包括施用有效量的西洋参提取物或包含西洋参提取物的组合物(即药物或食品组合物)至有需要的受试者。

[0163] 如本文所述,肠道微生物群组成的变化,例如肠道微生物群的典型生态组织的改变(生态失调),与诸如肥胖、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、前驱糖尿病的病况有关。还已经报道了肠道微生物群和SCFA组成的变化如何与诸如以下的病况相关:睡眠障碍,如失眠,神经精神疾病,如抑郁和焦虑,神经退行性疾病,如精神分裂症,阿尔茨海默病,帕金森病,衰老引起的认知下降、注意力和警觉性、情绪等。因此,恢复最佳肠道微生物系统的潜力提供

了预防所述病况的策略。此外，这种效果也可用于促进未患有特定医学疾病或病症的患者的总体健康。

[0164] 因此，在本发明的另一方面，提供了包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物、营养品或食品组合物，或西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含西洋参提取物的组合物(即药物或食品组合物)，其用于逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调，治疗或预防肠道菌群失调诱导的心血管疾病和/或心脏代谢疾病；治疗或预防低度炎症，治疗或预防肥胖，治疗或预防睡眠障碍，例如失眠，治疗或预防神经精神障碍，例如抑郁和焦虑，治疗或预防神经退行性疾病，例如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病，治疗或预防预防衰老引起的认知下降、注意力、警觉性和/或情绪下降，治疗、减少、预防和/或改善疲劳；改善或增加认知/工作记忆，改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信

[0165] 在本发明的一个替代方面，提供了包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物、营养品或食品组合物或西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物、营养品或食品组合物)在制备用于以下用途的药物中的用途：用于逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调、治疗或预防肠道菌群失调引起的心血管疾病和/或心脏代谢疾病；治疗或预防低度炎症，治疗或预防肥胖，治疗或预防睡眠障碍，例如失眠，治疗或预防神经精神障碍，例如抑郁和焦虑，治疗或预防神经退行性疾病，例如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病，治疗或预防衰老引起的认知下降、注意力、警觉性和/或情绪下降，治疗、减少、预防和/或改善疲劳；改善或增加认知/工作记忆，改善或增加注意力/警觉性，和/或改善或增加自信。

[0166] 在本发明的另一个可选方面，提供了包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物或西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)的用途，用于逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调，治疗或预防肠道菌群失调诱导的心血管疾病和/或心脏代谢疾病；治疗或预防低度炎症，治疗或预防肥胖，治疗或预防睡眠障碍，例如失眠，治疗或预防神经精神障碍，例如抑郁和焦虑，治疗或预防神经退行性疾病，例如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病，治疗或预防衰老引起的认知下降、注意力、警觉性和/或情绪下降，治疗、减少、预防和/或改善疲劳；改善或增加认知/工作记忆，改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信

[0167] 因此，在本发明的另一个可选方面，提供了包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物或西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)，其用于调节饱腹感、逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调、治疗或预防肠道菌群失调诱导的心血管疾病和/或心脏代谢疾病；治疗或预防低度炎症，治疗或预防肥胖，治疗或预防睡眠障碍，例如失眠，治疗或预防神经精神障碍，例如抑郁和焦虑，治疗或预防神经退行性疾病，例如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病，治疗或预防预防衰老引起的认知下降、注意力、警觉性和/或情绪，治疗、减少、预防和/或改善疲劳，改善或增加认知/工作记忆，改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信。

[0168] 在本发明的另一个可选方面，提供了一种方法：调节饱腹感，逆转肥胖相关和/或

代谢综合征相关的肠道菌群失调,治疗或预防肠道菌群失调诱导的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防低度炎症,治疗或预防肥胖,治疗或预防睡眠障碍,例如失眠,治疗或预防神经精神障碍,例如抑郁和焦虑,治疗或预防神经退行性疾病,例如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病,治疗或预防衰老引起的认知下降、注意力、警觉性和/或情绪下降,治疗、减少、预防和/或改善疲劳;改善或增加认知/工作记忆改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信,包括施用有效量的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物或西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)至有需要的受试者。

[0169] 在本发明的另一个可选方面,提供了包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)或包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物或西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)用作饱腹感调节剂的用途。

[0170] 如本文所示,西洋参提取物(即本发明的提取物)的提取增加短链脂肪酸(SCFA)丁酸、乙酸和丙酸的产生(图12、13和14)。

[0171] "SCFA"是指SCFA是具有1-6个碳原子的脂肪族尾部的羧酸,其中乙酸(C2)、丙酸(C3)和丁酸(C4)是在肠中由膳食纤维(DF)厌氧发酵产生的最丰富的。肠道中丁酸和丙酸的形成主要来自糖酵解中的碳水化合物代谢,但也可能来自有机酸和氨基酸代谢。此外,乙酸是在肠道中由来源于糖酵解的乙酰辅酶A产生的最丰富的SCFA,并且还可以通过丁酰辅酶A:乙酰辅酶A转移酶转化为丁酸。(Louis P,Flint HJ.Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota.Environ Microbiol.(2017)19:29-41.;den Besten G,van Eunen K,Groen AK,Venema K,Reijngoud D-J,Bakker BM.The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet,gut microbiota,and host energy metabolism.J Lipid Res.(2013)54:2325-40).SCFA

[0172] 在本文所述的用途和方法的某些实施方案中,增加的SCFA选自异丁酸、戊酸、异戊酸、异己酸、乙酸、丙酸和/或丁酸。在一个更优选的实施方案中,增加的SCFA是乙酸、丙酸和/或丁酸。

[0173] SCFA似乎与微生物-肠-脑信号传导途径高度相关,包括免疫(神经炎症反应、情绪)、内分泌(学习和记忆)、迷走神经/神经(学习和记忆)和体液(压力、神经保护)(Dalile,B.,Van Oudenhove,L.,Vervliet,B.等人The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication.Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16,461-478(2019))。SCFA产生似乎由嗜黏蛋白阿克曼菌(Akkermansia muciniphila)介导,并且还与肥胖引起的食物摄入认知缺陷有关(Yang,Y.,Zhong,Z.,Wang,B.,Xia,X.,Yao,W.,Huang,L.&Ding,W.(2019).Early-life high-fat diet-induced obesity programs hippocampal development and cognitive functions via regulation of gut commensal Akkermansia muciniphila.Neuropsychopharmacology,1-11)。嗜黏蛋白阿克曼菌的增加也与肥胖、超重和肝功能障碍和炎症标志物的减少相关(Depommier,C.,Everard,A.,Druart,C.,Plovier,H.,Van Hul,M.,Vieira-Silva,S.,&de Barsy,M.(2019).Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers:a proof-of-concept exploratory study.Nature medicine,25(7),1096-1103)。乳杆菌也已知产生内源性维生素B3、B6和B9(Hamzehlou,P.,Sepahy,A.A.,

Mehrabian,S.,&Hosseini,F.(2018).Production of vitamins B3,B6 and B9 by Lactobacillus isolated from traditional yogurt samples from 3cities in Iran, winter 2016.Applied Food Biotechnology,5(2),107-120.),这也与大脑健康有关(Hutto,B.R.(1997).Folate and cobalamin in psychiatric illness.Comprehensive psychiatry,38(6),305-314)

[0174] 如本文所示,西洋参提取物(即本发明的提取物)的提取增加了肠道微生物群的一些分类群(图15和16),因此施用西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含人参皂苷的组合物(本发明的组合物)可导致肠道中存在的某些分类群(门、纲、目、科和属)增加和/或减少,例如增加(富集)和/或减少存在于肠道中的某些操作分类单位(OTU)。

[0175] 如本文所用,术语“调制”(或“调节”)或“调节”(或“调整”)可以指增加(富集)和/或减少存在于肠道中的某些分类群(门、纲、目、科和属)。例如,对调制或调节的提及可以指增加和/或减少存在于肠道(肠道微生物群)中的某些操作分类单位(OTU)的效果。可以建立粪便浓度微生物群与肠道微生物群的相关性,并且可以如Sarah L.Hagerty,等人(2020PLoS One.2020;15(3))中所述或如在本文件的结果(微生物群落分析)中所述分析粪便微生物群的测量。

[0176] 在本文描述的方法和用途的某些实施方案中,肠道微生物群中的调制或调节作用是调制或调节产生异丁酸的肠道微生物群、产生戊酸的肠道微生物群、产生异戊酸的肠道微生物群、产生异己酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群,产生丙酸的肠道微生物群和/或产生丁酸的肠道微生物群。在一个更优选的实施方案中,肠道微生物群中的调制或调节作用是调制或调节产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群。

[0177] “产生丁酸的肠道微生物群”是能够通过不同途径(例如用于丁酸生产的丁酰辅酶A-乙酰辅酶A转移酶途径)合成丁酸的那些肠道细菌和其他肠道微生物。本领域技术人员可以使用例如Barcenilla A.等人(APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY,Apr.2000,p.1654-1661)描述的方法分离和确定微生物是否可以产生丁酸。例如,细菌样品可以在基于瘤胃液的培养基中生长,该培养基已被证明支持多种厌氧菌的生长,然后可以挑选和纯化菌落。挑选的样品可以在肉汤培养中生长,并测试挥发性脂肪酸的产生。

[0178] 产生丁酸的微生物的实例是细菌,例如直肠真杆菌(Eubacterium rectale)、枝状真杆菌(Eubacterium ramulus)和盲肠罗斯氏菌(Roseburia cecicola),厚壁菌门(Firmicutes),特别是普拉梭菌(Faecalibacterium prausnitzii),和瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)的柔嫩梭菌(Clostridium leptum),毛螺菌科(Lachnospiraceae),球形梭菌(Clostridiumcoccoides);从乳酸和乙酸产生丁酸的利用糖和/或乳酸的细菌,例如霍氏真杆菌(Eubacterium hallii)和厌氧杆菌属的几个种(Anaerostipes spp);放线菌门(Actinobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、梭杆菌门(Fusobacteria)、变形杆菌门(Proteobacteria)、螺旋体门(Spirochaetes)和热袍菌门(Thermotogae)的成员。

[0179] “产生丙酸的肠道微生物群”是能够通过不同途径合成丙酸的那些肠道细菌和其他肠道微生物。本领域技术人员可以使用例如Barcenilla A.等人(APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY,Apr.2000,p.1654-1661)描述的方法分离和确定微生物是否可以产生丁酸。例如,细菌样品可以在基于瘤胃液的培养基中生长,该培养基已被证明支

持多种厌氧菌的生长，然后可以挑选和纯化菌落。挑选的样品可以在肉汤培养中生长，并测试挥发性脂肪酸的产生。产生丙酸的微生物的例子是细菌，例如产生丙酸和乙酸的嗜黏蛋白阿克曼菌(疣微菌门)。

[0180] “产生乙酸的肠道微生物群”是能够通过不同途径合成乙酸的那些肠道细菌和其他肠道微生物。本领域技术人员可以使用例如之前描述的方法(Barcenilla A.等人)分离和确定微生物是否可以产生丁酸。产生丙酸的微生物的例子是在碳水化合物发酵过程中产生乙酸和乳酸的双歧杆菌物种(属于放线菌门)。

[0181] “产生异丁酸的肠道微生物群”是能够通过不同途径合成异丁酸的那些肠道细菌和其他肠道微生物。“产生戊酸的肠道微生物群是能够通过不同途径合成戊酸的那些肠道细菌和其他肠道微生物。“产生异戊酸的肠道微生物群”是能够通过不同途径合成异戊酸的那些肠道细菌和其他肠道微生物。“产生异己酸的肠道微生物群”是能够通过不同途径合成异己酸的那些肠道细菌和其他肠道微生物。本领域技术人员可以使用例如之前描述的方法(Barcenilla A.等人)分离和确定微生物是否可以产生戊酸、异丁酸、异戊酸、异己酸等。

[0182] 一些细菌可以产生一种或多种SCFA(例如异丁酸、戊酸、异戊酸、异己酸、乙酸、丙酸和/或丁酸)，因此可以属于一个或多个前述组。

[0183] 在具体实施方案中，调制或调节是指增加产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群(尤其是阿克曼菌属，更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌和/或乳杆菌属)的水平。

[0184] 在本文所述的用途和方法的某些实施方案中，增加的SCFA选自异丁酸、戊酸、异戊酸、异己酸、乙酸、丙酸和/或丁酸。在一个更优选的实施方案中，增加的SCFA是乙酸、丙酸和/或丁酸。

[0185] 微生物代谢物短链脂肪酸(SCFA)与胃肠功能、(神经)免疫调节和宿主代谢有关(Dalile,B.,等人Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16,461-478(2019))

[0186] 丙酸和丁酸都会增加葡萄糖的肠道产生并抑制与一系列神经精神疾病(包括抑郁症、精神分裂症和阿尔茨海默病)有关的酶的活性。在阿尔茨海默病的小鼠模型中，丁酸施用挽救了记忆功能并增加了与学习有关的基因的表达。在躁狂动物模型中，丁酸逆转了行为多动症。

[0187] Van de Wouw等人(Van de Wouw,M.,等人2018.The Journal of physiology,596(20),4923-4944)发现社会心理压力会影响寻求奖励的行为并增加压力反应能力和体内肠道通透性，所有这些都通过SCFA处理得到改善。他们发现，SCFA组显示在下丘脑、海马和结肠中与压力信号传导相关的受体的降低的基因表达。

[0188] SCFA补充可以改善慢性应激小鼠中急性应激引起的体温过高和皮质酮水平(Van de Wouw等人,2018)。SCFA可以下调应激信号传导和HPA轴反应性，这是微生物群-肠-脑轴交流的关键途径(Wiley,N.C.,等人(2017).Journal of animal science,95(7),3225-3246.)。HPA轴代表下丘脑、垂体和肾上腺之间的相互作用，其在应激反应中起重要作用。

[0189] SCFA减少了旷场实验中的焦虑样行为和对照小鼠强迫游泳测试中的抑郁样行为。动物研究提供了SCFA对神经精神疾病和心理功能影响的直接证据，

[0190] 在外周，SCFA通过调节白细胞介素的分泌来影响全身炎症。SCFA可以通过调节诸如中性粒细胞、巨噬细胞和T细胞的免疫细胞的分化、募集和激活来调制神经炎症并影响免

疫系统。SCFA还通过影响小胶质细胞的形态和功能来影响神经炎症，从而可能影响精神障碍的情绪、认知和病理生理学。

[0191] SCFA增加胃肠道中某些激素的产生，这些激素影响情绪和认知。此外，SCFA调制血清素的外周水平，其进而可能通过影响免疫系统(Stasi,C.,等人2014.Techniques in coloproctology,18(7),613-621)或通过迷走神经传入纤维上的5-HT受体信号传导到大脑(Browning,K.N.(2015).Role of central vagal 5-HT3 receptors in gastrointestinal physiology and pathophysiology.Frontiers in neuroscience,9,413)来调节大脑功能。

[0192] 最近的证据支持SCFA作为微生物群肠道大脑相互作用的介质的作用。通过各种肠道-大脑信号传导途径对大脑功能的假定影响，它们可以充当益生菌、益生元和饮食干预对一系列心理功能影响的介质。总之，SCFA可能通过跨越血脑屏障、增强BBB完整性、调节神经传递、影响神经营养因子水平和促进血清素生物合成来直接影响大脑。

[0193] 因此，由于SCFA与肠-脑调节有关，并且对情绪和认知、神经炎症、焦虑样行为和神经精神疾病(包括抑郁症、精神分裂症和阿尔茨海默病)具有积极作用，因此由人参皂苷和本发明的提取物或包含本发明的提取物的组合物的调制或调节而产生的产生这些SCFA的某些细菌分类群的富集可以预防或治疗此类病症。

[0194] 因此，在前述用途和方法的具体实施方案中，调制或调节肠道微生物群(特别是产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群，特别是阿克曼菌属，更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌和/或乳杆菌)是用于(即导致或具有以下的作用)治疗或预防睡眠障碍，例如失眠，治疗或预防神经精神障碍，例如抑郁症和焦虑症，治疗或预防神经退行性疾病，例如精神分裂症、阿尔茨海默氏病、帕金森症，和/或治疗或预防衰老引起的认知下降的注意力、警觉性和/或情绪，包括施用有效量的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)至有需要的受试者。

[0195] 在本发明的另一方面，提供了调制或调节肠道微生物群(特别是产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群；更特别是阿克曼菌属，更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌；和/或乳杆菌)以治疗或预防睡眠障碍，例如失眠，治疗或预防神经精神障碍，例如抑郁症和焦虑症，治疗或预防神经退行性疾病，例如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病，和/或治疗或预防衰老诱导的认知下降的注意力、警觉性和/或情绪的方法，包括施用有效量的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)至有需要的受试者。

[0196] 在本发明的另一方面，提供了增加肠道微生物群的SCFA产生和/或增加SCFA血液浓度(特别是乙酸丁酸和/或丙酸)以治疗或预防睡眠障碍例如失眠，治疗或预防神经精神疾病，例如抑郁症和焦虑症，治疗或预防神经退行性疾病，例如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病，和/或治疗或预防衰老引起的认知下降的注意力、警觉性和/或情绪的方法，包括施用有效量的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合

物(即药物或食品组合物)至有需要的受试者。

[0197] 包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物在治疗或预防睡眠障碍如失眠、治疗或预防神经精神障碍如抑郁和焦虑、治疗或预防神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病和/或治疗或预防衰老引起的认知下降的注意力,警觉性和/或情绪中的效果可以通过以下方式实现:(i)增加肠道微生物群的水平;特别是产生丁酸的肠道菌群、产生乙酸的肠道菌群和/或产生丙酸的肠道菌群;更特别是阿克曼菌属,更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌和/或乳杆菌;(ii)增加肠道中SCFA的浓度(iii)通过增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)通过增加SCFA血液浓度(特别是丁酸、乙酸和/或丙酸)。

[0198] 此外,本发明的发明人还显示了本发明的提取物或本发明的组合物在减轻疲劳方面的作用(如图9所示)

[0199] 本发明的提取物还可以具有改善受试者情绪的效果。通常,本发明的提取物可以减少或降低负面影响并增加自信(如图10所示)。此外,本发明的提取物增加了长期治疗后的注意力和警觉性(如图2、3、4、5、6、7和8所示)。

[0200] 由于SCFA与肠-脑调节有关,并且本发明已经显示出富含人参皂苷的西洋参提取物在减轻受试者的疲劳、增强自信和提高注意力/警觉性方面的惊人效果,在之前描述的用途和方法的具体实施方案中,调制或调节肠道微生物群(特别是产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群,特别是阿克曼菌属,更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌和/或乳杆菌)是用于(即导致或具有以下的作用)在受试者中治疗、减少、预防和/或改善疲劳;改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信。

[0201] 在本发明的另一方面,提供了调制或调节肠道微生物群(特别是产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群;更特别是阿克曼菌属,更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌;和/或乳杆菌属)以治疗、减少、预防和/或改善疲劳;改善或增加认知/工作记忆、改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加受试者的自信的方法,包括施用有效量的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)至有需要的受试者。

[0202] 在本发明的另一方面,提供了增加肠道微生物群的SCFA产生和/或增加SCFA血液浓度(特别是乙酸丁酸和/或丙酸)以在受试者中治疗、减少、预防和/或改善疲劳;改善或增加认知/工作记忆、改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信的方法,包括施用有效量的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)至有需要的受试者。

[0203] 包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)在受试者中治疗、减少、预防和/或改善疲劳;改善或增加认知/工作记忆、改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信中的作用可以通过以下方式实现:(i)增加肠道微生物群的水平;特别是产生丁酸的肠道菌群、产生乙酸的肠道菌群和/或产

生丙酸的肠道菌群;更特别是阿克曼菌属,更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌和/或乳杆菌;

[0204] (ii)通过增加肠道微生物群的SCFA产生,(ii)通过增加肠道中SCFA的浓度,和/或(iv)通过增加SCFA血液浓度(特别是乙酸丁酸和/或丙酸)。

[0205] 由于某些细菌分类群的存在与饱腹感调节、肥胖相关和代谢综合征相关的肠道菌群失调、肠道菌群失调引起的心血管疾病、肠道菌群失调引起的心脏代谢疾病、低度炎症和肥胖有关,由本发明的提取物或包含本发明的提取物的组合物的调节或调整产生的某些细菌分类群的富集可以调节饱腹感并治疗或逆转肥胖相关和代谢综合征相关的肠道微生物群失调、肠道微生物群失调诱导的心血管疾病、肠道菌群失调引起的心脏代谢疾病、低度炎症和肥胖。

[0206] 因此,在前述用途和方法的具体实施方案中,调制或调节肠道微生物群(特别是产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群,特别是阿克曼菌属,更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌和/或乳杆菌)是用于(即导致或具有以下的作用)调节饱腹感、逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调、治疗或预防肠道菌群失调引起的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防低度炎症和/或治疗或预防肥胖。

[0207] 在本发明的另一方面,提供了调制或调节肠道微生物群(特别是产生丁酸的肠道微生物群、产生乙酸的肠道微生物群和/或产生丙酸的肠道微生物群;更特别是阿克曼菌属,更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌和/或乳杆菌)以调节饱腹感,逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调,治疗或预防肠道菌群失调引起的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防低度炎症和/或治疗或预防肥胖症的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的西洋参提取物(或包含西洋参提取物的组合物)。

[0208] 在本发明的另一方面,提供了增加肠道微生物群的SCFA产生、增加肠道中SCFA浓度和/或增加SCFA血液浓度(特别是乙酸丁酸和/或丙酸)以调节饱腹感,逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调,治疗或预防肠道菌群失调引起的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防低度炎症和/或治疗或预防肥胖症的方法,包括施用有效量的包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)至有需要的受试者。

[0209] 包含人参皂苷的组合物(本发明的第一组合物)、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物(即药物或食品组合物)在调节饱腹感、逆转肥胖相关和/或代谢综合征相关的肠道菌群失调、治疗或预防肠道菌群失调引起的心血管疾病和/或心脏代谢疾病;治疗或预防低度炎症和/或治疗或预防肥胖中的效果可以通过以下方式实现:(i)增加肠道微生物群的水平;特别是产生丁酸的肠道菌群、产生乙酸的肠道菌群和/或产生丙酸的肠道菌群;更特别是阿克曼菌属,更特别是嗜黏蛋白阿克曼菌和/或乳杆菌;(ii)增加肠道中CFA的浓度,(iii)通过增加肠道微生物群的SCFA产生,和/或(iv)通过增加SCFA血液浓度(特别是乙酸丁酸和/或丙酸)。

[0210] 在本文所述的用途和方法的某些实施方案中,增加的SCFA选自异丁酸、戊酸、异戊酸、异己酸、乙酸、丙酸和/或丁酸。在一个更优选的实施方案中,增加的SCFA是乙酸、丙酸和/或丁酸。

[0211] 为避免疑义，在本文所述的用途和方法的特定实施方案中，包含人参皂苷的本发明的组合物、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷)：按重量计约3％至约100％，例如3％、4％、5％，6％、7％、8％、9％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％至约95％、85％、75％、70％、65％、60％、55％、50％、40％、35％、30％、25％、20％、15％或10％的总人参皂苷。在一个优选的实施方案中，包含人参皂苷的本发明的组合物或本发明的提取物中的总人参皂苷为约9％至约15％重量，在一个更优选的实施方案中，总人参皂苷为约10％至约13％重量。

[0212] 为避免疑义，在本文所述的用途和方法的具体实施方案中，包含人参皂苷的本发明的组合物(或包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物)或西洋参提取物(即本发明的提取物或包含本发明的提取物的组合物)可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷)：

[0213] a)按重量计约0.01％至约0.8％的Rg1，例如按重量计约0.05％至约0.4％，优选例如按重量计约0.1％至约0.4％，b)按重量计约0..1％至约5％的Re，例如按重量计约0.4％至约4％，优选例如按重量计约0.8％至约3.5％

[0214] b)按重量计约1％至约10％的Rb1，例如按重量计约3％至约8％，优选按重量计约4％至约7％

[0215] c)按重量计约0.05至约5％的Rc，例如按重量计约0.1至约4％，优选例如按重量计约0.5至约3.52％

[0216] d)按重量计约0.05至约3％的Rb2，例如按重量计约0.1至约2％，优选例如按重量计约0.2至约1.5％，和/或

[0217] e)按重量计约0.5至约5％的Rd，例如按重量计约0.7至约4％，优选例如按重量计约0.9至约3％

[0218] 在本文所述的用途和方法的一个优选实施方案中，包含人参皂苷的本发明的组合物、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物包含约10％至13％，优选约10％的人参皂苷，并且包含以下人参皂苷：按重量计约0.1％至0.4％，优选0.36％的Rg1，0.8％至3.5％，优选1.6％的Re，4％至7％，优选4.8％的Rb1，0.5％至3.5％，优选1.6％的Rc，0.2％至1.5％，优选0.4％的Rb2，和/或0.9％至3％，优选1.4％的Rd。

[0219] 除非本文另有说明，所列重量百分比均基于获得的(干)提取物的总重量。

[0220] 为避免疑义，在本文所述的用途和方法的具体实施方案中，包含人参皂苷的本发明的组合物、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷)：

[0221] a)Rg1：总人参皂苷的按重量计约0.5％至约8％，例如总人参皂苷的按重量计约1％至约4％，优选例如总人参皂苷的按重量计约3％至约4％

[0222] b)Re：总人参皂苷的按重量计约5％至约50％，例如总人参皂苷的按重量计约10％至约35％，优选例如总人参皂苷的按重量计约12％至约20％

[0223] c)Rb1：总人参皂苷的按重量计约10％至约100％，例如总人参皂苷的按重量计约

30％至约80％，优选例如总人参皂苷的按重量计约40％至约60％

[0224] d)Rc：总人参皂苷的按重量计约0.5％至约40％，例如总人参皂苷的按重量计约5％至约35％，优选例如总人参皂苷的按重量计约10％至约20％

[0225] e)Rb2：总人参皂苷的按重量计约0.5％至约20％，例如总人参皂苷的按重量计约2％至约10％，优选例如总人参皂苷的按重量计约2％至约5％，和/或

[0226] f)Rd：总人参皂苷的按重量计约5％至约50％，例如总人参皂苷的按重量计约7％至约30％，优选地总人参皂苷的按重量计约10％至约20％。

[0227] 在本文所述的方法和用途的一个优选实施方案中，AG提取物包含：总人参皂苷的按重量计约3％至4％，优选总人参皂苷的按重量计3.6％的Rg1，总人参皂苷的按重量计12％至17％，优选总人参皂苷的按重量计16％的Re，总人参皂苷的按重量计40％至50％，优选总人参皂苷的按重量计48％的Rb1，总人参皂苷的按重量计12％至17％，优选总人参皂苷的按重量计16％的Rc，总人参皂苷的按重量计2％至5％，优选总人参皂苷的按重量计4％的Rb2，和/或总人参皂苷的按重量计12％至15％，优选总人参皂苷的按重量计14％的Rd。

[0228] 此外，为避免疑义，西洋参提取物可以是本文所述的组合物(例如药物组合物、营养品或食品组合物)的形式。

[0229] 在本文所述的本发明的用途或方法的具体实施方案中，包含人参皂苷的本发明的组合物、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物以约100mg/天至约2000mg/天，或约500mg/天至约1500mg/天，或约200至约1000mg/天的量施用。在一个优选的实施方案中，该量为约100mg/天至400mg/天，优选200mg/天。在任何情况下，医学从业者或其他技术人员将能够常规地确定最适合个体患者的实际剂量。上述剂量是平均情况的示例；当然，可能存在需要更高或更低剂量范围的个别情况，这些都在本发明的范围内。

[0230] 包含人参皂苷的本发明的组合物、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物可以提供量为约0.11至约10mg/kg体重，例如2.5至约6mg/kg体重或约3mg/kg的人参皂苷。

[0231] 在一个优选的实施方案中，包含人参皂苷的本发明的组合物、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物被长期施用。通常，用于本文所述的本发明的方法的包含人参皂苷的本发明的组合物、包含本发明的所述第一组合物的药物或食品组合物、西洋参提取物(即本发明的提取物)或包含本发明的提取物的组合物的施用期是超过2天、超过3天、超过4天、超过5天、超过6天、超过7天；超过1周、超过2周、超过3周、超过4周、超过5周、超过6周、超过7周、超过8周、超过9周、超过10周、超过1个月、超过1个月、超过2个月、超过3个月、超过4个月、超过5个月、超过6个月、超过7个月、超过8个月、超过9个月、超过10个月、超过11个月、超过12个月。

[0232] 如本文所用，术语“受试者”和“患者”可以互换使用并且包括哺乳动物物种(特别是人类)。

[0233] “哺乳动物”是指人类或非人类动物，包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、狗、猫、猪、牛和非人类灵长类动物，包括但不限于猴子和黑猩猩。

[0234] 术语“有效量”是指本发明的提取物或包含本发明的提取物的组合物的量，其赋予已施用(例如足以引起期望的效果，例如增加和/或减少肠道中存在的某些分类群(门、纲、

目、科和属)的量)该提取物或组合物的受试者的效果。效果可能是客观的(即可以通过某些测试或标记测量)或主观的(即受试者给出效果的指示或感觉到效果)。

[0235] “施用”或“给药”是指将本文提供的化合物或组合物引入个体以执行其预期功能的途径。可以使用的施用途径的实例包括但不限于口服、肠胃外施用,例如皮下、静脉内或肌肉内注射或输注等。

[0236] “健康受试者”是指不知道患有任何重大疾病并且对应于一般群体的个体。

[0237] 如本文所用,术语“治疗”(并且类似地,“医治”)在医学领域具有其正常含义。特别地,该术语可以指实现与疾病或病症(例如肥胖症)相关的一种或多种临床症状的严重程度的降低,如可以使用本领域技术人员已知的技术来确定(例如,通过医生),和/或减缓疾病或病症的进展(即增加疾病或病症进展到更严重状态所需的时间,例如,与未如此治疗的患者中预期消耗的时间相比)。如本文所用,术语“预防”(并且类似地,“防止”)包括提及疾病或病症的预防(反之亦然)。特别地,该术语可以指实现患者(或健康受试者)发展病况的可能性的降低(例如,降低至少10%,例如降低至少20%、30%或40%,例如降低至少50%)。

[0238] 为避免疑义,在本发明的上下文中,术语“治疗”和“预防”包括有需要的受试者/患者的治疗性或姑息性治疗,以及易患相关疾病状态的患者的预防性治疗和/或诊断。

[0239] 如本文所用,与医学病况相关,术语“减少”可以指使观察到的量更小或尺寸减小(即减少受试者中肠道微生物群失调诱导的心血管疾病)。

[0240] 如本文所用,与医学状况相关,术语“增加”可以指使观察到的量更高或尺寸增加(即增加肠道中SCFA的浓度或增加肠道微生物群的SCFA产生)。

[0241] 血液中SCFS的浓度可以在全身血液或门静脉血、主动脉血和/或肝静脉血中测量。

[0242] 可以使用本领域中使用的任何合适的技术,例如如(Garcia-Villalb R等人2012.J Sep Sci.2012;35(15):1906-13)中所述的气相色谱-质谱(GC-MS),从血液(即血清)或粪便样品进行SCFA的浓度的测量。已证实大鼠中SCFA的盲肠水平与SCFA的门静脉和主动脉血液水平之间存在相关性(Jakobsdottir G等人2013.Br J Nutr.2013;110(9):1565-72)。肠道中SCFA的浓度的增加可以通过与受试者血液或粪便中的SCF浓度相关联来计算。

[0243] 如本文所用,术语“疲劳”可指健康受试者的疲倦或缺乏能量的整体感觉,但也与某些医学病况有关。疲劳是许多疾病的常见症状,其严重程度从轻微到严重不等。许多医学病况也会导致疲劳。例子包括:贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染(如感冒和流感)、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍(如失眠)、进食障碍(如厌食)、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。疲劳也可以描述为受试者具有除其他以外困倦感、疲倦感、迟钝感和/或昏睡感等情况。可以使用本领域技术人员已知的标准方法测量疲劳(整体缺乏能量)。可以使用的方法示例包括但不限于以下示例,PANAS-X(Watson,D.,&Clark,L.A.(1994).The PANAS-X:Manual for the positive and negative affect schedule-expanded form)和精神疲劳视觉模拟量表(Scholey,A.B.,等人(2010).Journal of Psychopharmacology,24(10),1505-1514)。

[0244] PANAS-X量表由许多描述不同感觉和情绪的单词和短语组成,包括自信(困倦、疲

倦、迟钝、昏昏欲睡)。参与者阅读每个项目,然后在该单词旁边的空白处标记适当的答案(从1到5分)。指出你在过去一周内有多大程度的这种感觉。较高的等级意味着较高的疲劳状态。

[0245] 疲劳也可以通过精神疲劳视觉模拟量表来衡量:参与者通过在9点李克特量表上打分来评估他们当前的主观精神疲劳状态,终点标记为"完全没有"(左手端)和"非常如此"(右手端)(Scholey,A.B等人(2010)Journal of Psychopharmacology,24(10),1505-1514)。

[0246] 如本文所用,术语"注意力"和"警觉性"是可互换的,并且可以指代健康受试者的更高意识或更高注意力和关注或决心的总体状态,但也与一些医学病况有关。缺乏注意力/警觉性是许多疾病的常见症状,其严重程度从轻微到严重不等。许多医学病况也可能导致注意力/警觉性不足。例子包括:贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染(如感冒和流感)、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍(如失眠)、进食障碍(如厌食)、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。注意力和警觉性也可以描述为处理高认知要求任务的能力,例如但不限于处理复杂信息的反应时间或对需要综合多种信息的复杂任务的正确答案。可以使用本领域技术人员已知的标准方法测量注意力/警觉状态。可以使用的方法的示例(尤其是但不限于以下测量方法)是本申请实施例中描述的改进的注意力网络任务中的准确性和反应时间。注意力和警觉性也可以描述为处理高认知要求任务(例如快速视觉信息处理任务)的能力。在这个持续注意力任务中,一系列数字快速连续地出现在屏幕上。要求参与者监视三个连续偶数或三个连续奇数的序列的数字。参与者通过尽快按下空格键来指示目标序列的结束。因变量是反应时间、准确性和错分误差。(Watson,A.W.,等人(2015).Acute supplementation with blackcurrant extracts modulates cognitive functioning and inhibits monoamine oxidase-B in healthy young adults.Journal of functional foods,17,524-539。

[0247] 如本文所用,术语"自信"可以指健康受试者的自信、自豪、坚强、大胆、无畏、大胆的整体感觉,但也与某些医学病况相关。缺乏自信是许多疾病的常见症状,这些疾病的严重程度从轻微到严重不等。许多医学病况也会导致自信心下降。例子包括:贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染(如感冒和流感)、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍(如失眠)、进食障碍(如厌食)、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。自信也可以说是一种超越自我、克服困难的能力。可以使用本领域技术人员已知的标准方法来测量自信的状态。可以使用的方法示例包括但不限于在本申请的实施例中描述的以下测量方法,PANAS-X(Watson,D.,&Clark,L.A.(1994).The PANAS-X:Manual for the positive and negative affect schedule-expanded form)。该量表由许多描述不同感受和情绪的单词和短语组成,包括自信(骄傲、坚强、自信、大胆、无畏、大胆)。参与者阅读每个项目,然后在该单词旁边的空白处标记适当的答案(从1到5分)。指出你在过去一周内有多大程度的这种感觉。较高的评级意味着较高的自信状态。

[0248] 取决于病症和待治疗的患者以及施用途径，本发明的第一组合物、本发明的提取物以及包含本发明的提取物或第一组合物的药物或食品组合物可以以不同的剂量施用(即治疗有效剂量，如施用至有需要的患者)。在这点上，技术人员将理解，在本发明的上下文中，施用至哺乳动物特别是人的剂量应该足以在合理的时间范围内影响哺乳动物的治疗反应。本领域技术人员将认识到，确切剂量和组合物以及最合适的递送方案的选择还将受到除其他以外制剂的药理学特性、所治疗病况的性质和严重程度以及接受者的身体状况和精神敏锐度以及特定化合物的效力、待治疗患者的年龄、状况、体重、性别和反应以及疾病的阶段/严重程度的影响。

[0249] 通常，在本文所述的本发明的用途或方法中，本发明的第一组合物、本发明的提取物以及包含本发明的提取物或第一组合物的药物或食品组合物以约100mg/天至约2000mg/天，或约500mg/天至约1500mg/天，或约1000mg/天的量施用。在一个优选的实施方案中，该量为约100mg/天至约400mg/天，更优选约150mg/天至约250mg/天，更优选200mg/天。在任何情况下，医学从业者或其他技术人员将能够常规地确定最适合个体患者的实际剂量。上述剂量是平均情况的示例；当然，可能存在需要更高或更低剂量范围的个别情况，这些都在本发明的范围内。

[0250] 附图简要说明

[0251] 图1:Cereboost长期研究的研究设计。

[0252] 图2a:4和6小时后，与安慰剂相比，Cereboost改善了正确反应的比例。

[0253] 图2b:2小时后，与安慰剂相比，Cereboost改善了反应时间

[0254] 图3a:2、4和6小时后，与安慰剂相比，Cereboost改善了正确反应的比例

[0255] 图3b:2、4和6小时后，与安慰剂相比，Cereboost改善了反应时间

[0256] 图4:4小时后，与安慰剂相比，Cereboost改善了正确反应的比例

[0257] 图5:4小时后，与安慰剂相比，Cereboost改善了反应时间

[0258] 图6。6A:在急性2中6小时后，与安慰剂和与急性1相比，Cereboost改善了正确反应的比例。6B:在急性2中4小时后，与安慰剂和急性1相比，Cereboost改善了反应时间。

[0259] 图7:与安慰剂相比，长期Cereboost摄入改善了正确反应的比例

[0260] 图8:与安慰剂相比，长期Cereboost摄入限制了错误数量

[0261] 图9a、b和c:长期Cereboost摄入减少一系列认知要求高的任务之前、期间和之后的疲劳

[0262] 图10:长期Cereboost摄入增加自信。

[0263] 图11:长期Cereboost摄入增加愉悦

[0264] 图12:Cereboost增加远端和近端结肠区域的乙酸水平

[0265] 图13:Cereboost增加远端和近端结肠区域的丙酸水平

[0266] 图14:Cereboost增加远端和近端结肠区域的丁酸水平

[0267] 图15:Cereboost增加远端结肠中的嗜黏蛋白阿克曼菌水平

[0268] 图16:Cereboost增加远端结肠中的乳杆菌水平

实施例

[0269] 实施例1

[0270] 研究设计

[0271] 该实验的目的是评估对健康成人(n＝60)摄入200mg的名为Cereboost的美国人参提取物对注意力/警觉性和情绪的影响。情绪被定义为参与者在特定时间的感觉:充满活力、自信、悲伤、敌对、害羞。

[0272] 本研究中使用的美国人参提取物(Cereboost)的总人参皂苷含量为约10％至12％(HPLC)。特定人参皂苷的浓度为:按重量计提取物的0.1到0.4％的Rg1,0.4到3.5％的R2,Rf不可检测,4到7％的Rb1,0.5到3.5％的Rc,0.2到1.5％的Rb2和0.9至3％的Rd。提取物不含五氯硝基苯,并且粒径小于250微米。

[0273] 研究设计如图1所示。

[0274] 招募到研究后,参与者(N＝60)开始了为期一周的“磨合”阶段,其中他们完成了食物频率问卷,以衡量他们的习惯性饮食,并参加了实验室的认知任务组的初步“练习”期。此后,他们在2周的时间内到实验室进行了另外两天的测试。在第一个测试日(急性1,基线),参与者以禁食状态到达实验室,在那里他们收到标准早餐,然后是一系列认知和情绪任务。然后对受试者进行分配的干预,并在6小时内每隔两小时对任务组进行重新测试(急性1,结果相对基线)。在离开实验室之前,参与者被给予足够的胶囊,以便在接下来的13天每天早上与他们的早餐一起服用1粒胶囊/天的分配干预。治疗2周后,受试者返回实验室并重复第1天的测试程序——基线测试期以评估14天治疗对认知的影响(长期结果相对基线急性1和急性2基线评分),然后在给药后2、4和6小时施用其分配的干预和测试期的最终剂量,以评估耐受性的影响(急性2,结果相对基线2)。对于所有测试期,使用计算机化测试组来评估对认知功能和情绪的影响。任务包括:

[0275] 1)现在正面和负面影响时间表(PANAS-NOW):

[0276] 正面和负面影响量表(PANAS-N)将用于检查认知任务组开始和结束时的情绪状态。它被认为是非临床群体的可靠衡量标准(Crawford,J.R.,&Henry,J.D.(2004).The Positive and Negative Affect Schedule(PANAS):Construct validity,measurement properties and normative data in a large non-clinical sample.British journal of clinical psychology,43(3),245-265.)。参与者被要求在从“非常轻微”到“非常多”的5点李克特量表上对他们经历的20种情绪中每一种的程度进行评分。呈现的情感词的一半涉及负面情绪(苦恼、沮丧、内疚、羞愧、敌对、易怒、紧张、战战兢兢、恐惧、害怕),另一半是正面情绪(感兴趣、警觉、专心、兴奋、热情、鼓舞、自豪、坚定、坚强、积极)。PANAS-X将用于测量特征情绪。此外,将使用从1到9的视觉模拟量表在认知期之前和之后评估疲劳1和2,

[0277] 2)立即和延迟单词回忆,

[0278] 使用Scholey等人,(2010)(Scholey,A等人(2010).Psychopharmacology,212(3),345-356)中概述的方法,将以每秒1个单词的速度给参与者提供15个单词的序列表。然后,参与者将有60秒的时间尽可能多地输入这些单词,并将结果分数记录为准确率。立即单词回忆任务后大约35分钟,参与者将有60秒的时间写下他们可以从立即单词回忆测试中记住的尽可能多的项目。

[0279] 3)Corsi阻塞任务,

[0280] 此任务检查视觉空间记忆。九个相同的方块随机排列在屏幕上。参与者观察两到九个块的空间序列。任务期间呈现的每个序列长度的四个版本。任务是在每次演示后立即

通过按下屏幕上的相关方块来重现序列。因变量是以正确顺序指出的块数。每次都将呈现一个新颖的序列,其顺序将在参与者之间进行平衡。

[0281] 4)快速视觉信息处理任务(RVIP),

[0282] 该任务将评估注意力过程。在此任务中,屏幕上一次一个地显示一系列数字,以100/min的速度快速连续地显示。参与者必须检查三个连续偶数或三个连续奇数的序列的连续系列。一旦他们检测到序列字符串,参与者必须通过尽快按空格键做出响应。每分钟最多显示8个正确的目标字符串,任务将持续大约6分钟。该任务将针对准确性进行评分。

[0283] 5)改进的注意力网络任务(MANT),

[0284] 该任务检查执行功能、注意力和抑制。在此任务中,参与者必须响应中心呈现的箭头,通过按键盘上的相应键指向左侧或右侧。中心箭头的两侧是指向相同(一致)或相反(不一致)方向的箭头。为了有效地执行任务,参与者必须忽略侧翼箭头。先前的研究发现,与一致试验相比,由于不一致的箭头相互干扰,参与者在不一致的试验中表现出更大的延迟和更多的错误。对一致试验的响应延迟反映了处理速度,而不一致试验期间的干扰量表明对干扰的敏感性。

[0285] 6)任务切换任务(TST)。

[0286] 该任务测量执行功能和注意力。参与者观看有8个等间距半径的圆,其中2形成粗等分线。数字从一组1-4和6-9中随机选择,并按顺时针方向顺序显示。高于或低于5的响应用于粗线以下的试验,而偶数或奇数用于线以上的数字。获得了每次任务更改后第一次试验的准确度和响应时间的一般度量以及转换成本的具体度量。

[0287] 已使用线性混合模型对每个结果变量的数据进行分析,并进行事后分析以进一步研究变量之间的任何主要或交互作用。使用上述设计,可以进行三种比较:

[0288] 1)评估Cereboost治疗的急性效果,比较测试第1天的基线表现与治疗后2、4和6小时的表现(第1节相对第2、3和4节);

[0289] 2)通过比较测试第14天基线的表现与治疗后2、4和6小时的表现,评估长期治疗后Cereboost治疗的急性效果(第5节相对第6、7和8节)

[0290] 3)通过比较没有或接受长期治疗的日子期间同一时间的急性表现来评估急性1与急性2之间的改善情况(第2节相对第6节;第3节相对第7节;第4节相对第8节)

[0291] 4)通过比较测试第1天的基线表现与测试第14天的基线表现来评估重复Cereboost治疗的效果(即每天治疗2周后:(第1节相对第5节)

[0292] 结果

[0293] 1-急性1结果:

[0294] MANT任务:Cereboost已显示正确响应比例的增加和MANT中反应时间的改善(图2a和2b)。总体而言,与安慰剂相比,服用Cereboost的参与者反应更快、更准确,表现出更高的注意力和警觉性。

[0295] 2-急性2结果:

[0296] MANT任务:Cereboost已显示正确响应比例的增加和MANT中反应时间的改善(图3a和3b)

[0297] 总体而言,与安慰剂相比,服用Cereboost的参与者反应更快、更准确,表现出更高的注意力和警觉性。

[0298] CORSI任务：

[0299] Cereboost已显示在CORSI任务中正确反应的比例增加(图4)。总体而言，与安慰剂相比，服用Cereboost的参与者反应更准确，表现出更高的注意力和警觉性。有趣的是，4小时对应于出现在安慰剂组中但不是在Cereboost摄入后出现的餐后下降。

[0300] 切换任务：

[0301] Cereboost已显示切换任务中的反应时间增加(图5)

[0302] 总体而言，与安慰剂相比，服用Cereboost的参与者反应更快，表现出更高的注意力和警觉性。

[0303] 3-急性1相对急性2结果：

[0304] MANT任务：

[0305] 从急性1到急性2，Cereboost已显示MANT中正确反应比例的增加和反应时间的改善(图6a和6b)

[0306] 总体而言，与安慰剂相比，服用Cereboost的参与者反应更快、更准确，表现出更高的注意力和警觉性。这些改善因Cereboost预处理14天而增加，这帮助超越认知任务。

[0307] 4-长期结果：

[0308] MANT任务：长期Cereboost摄入已显示MANT中正确反应的比例增加(图7)

[0309] 总体而言，与安慰剂相比，长期服用Cereboost的参与者反应更准确，表现出更高的注意力和警觉性。

[0310] RVIP任务：长期Cereboost摄入已被证明限制RVIP任务中的错误数量(图8)。

[0311] 总体而言，与安慰剂相比，长期服用Cereboost的参与者反应更准确，表现出更高的注意力和警觉性。

[0312] 疲劳1和2/PANAS X疲劳任务：长期Cereboost摄入已被证明在一系列任务之前(疲劳1：图9a)、在任务期间(PANAS-X疲劳，测量感觉和情绪，例如：困倦、疲倦、呆滞、昏昏欲睡，图9b)和任务后(疲劳2：图9C)限制疲劳。

[0313] 总体而言，与安慰剂相比，长期服用Cereboost的参与者感觉更有活力。

[0314] PANAS X自信任务：长期Cereboost摄入已被证明增加自信，在PANAX-X感觉和情绪中重新组合，例如：自豪、坚强、自信、大胆、无畏、勇敢(图10)

[0315] 总体而言，由于自信的增加，长期服用Cereboost的参与者感到更加自信和坚定。

[0316] PANAS X愉悦任务：长期Cereboost摄入已被证明增加愉悦，在PANAX-X感觉和情绪中重新组合，例如：欢快、快乐、喜悦、高兴、热情、兴奋、活泼、精力充沛(图11)

[0317] 总体而言，长期服用Cereboost的参与者感觉更快乐。

[0318] 实施例2

[0319] 该实验的目的是评估名为Cereboost的美国人参提取物对肠道微生物群的影响。

[0320] 材料和方法：

[0321] 本研究中使用的美国人参提取物(Cereboost)的总人参皂苷含量约为10％至12％(HPLC)。特定人参皂苷的浓度为：按重量计提取物的0.1到0.4％的Rg1，0.4到3.5％的R2，Rf不可检测，4到7％的Rb1，0.5到3.5％的Rc，0.2到1.5％的Rb2和0.9至3％的Rd。提取物不含五氯硝基苯，并且粒径小于250微米。

[0322] 人体肠道微生物生态系统模拟器(SHIME®)

[0323] 如Molly等人(1993)(Molly,K.,Woestyne,M.V.,&Verstraete,W.(1993).Development of a 5-step multi-chamber reactor as a simulation of the human intestinal microbial ecosystem.Applied microbiology and biotechnology,39(2),254-258)所述,反应器配置改编自SHIME®(ProDigest and Ghent University,Belgium)。SHIME的每个部分由三个连续的反应器组成,分别模拟胃和小肠、近端结肠(PC)和远端结肠(DC)。Possemiers,S.,Verthé,K.,Uyttendaele,S.,&Verstraete,W.(2004).PCR-DGGE-based quantification of stability of the microbial community in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem.FEMS Microbiology Ecology,49(3),495-507之前描述了接种物制备、保留时间、pH、温度设置和反应器进料组成。Possemiers,S.,Verthé,K.,Uyttendaele,S.,&Verstraete,W.(2004).PCR-DGGE-based quantification of stability of the microbial community in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem.FEMS Microbiology Ecology,49(3),495-507。用健康成人的粪便样品接种后,开始为期两周的稳定期,以使粪便微生物群落分化为结肠区域特异性微生物群。在随后的控制期间,建立了微生物活性和组成的基线值。在控制期之后,开始了为期三周的治疗期,在此期间施用Cereboost。

[0324] 微生物代谢活动

[0325] 从控制阶段开始,每周3次从每个结肠隔室收集用于微生物代谢活性的样品。如De Weirdt,R.,Possemiers,S.,Vermeulen,G.,Moerdijk-Poortvliet,T.C.,Boschker,H.T.,Verstraete,W.,&Van de Wiele,T.(2010).Human faecal microbiota display variable patterns of glycerol metabolism.FEMS microbiology ecology,74(3),601-611所述,分析SCFA水平,包括乙酸、丙酸、丁酸和支链SCFA(异丁酸、异戊酸和异己酸)。根据制造商的说明,使用市售的酶测定试剂盒(R-Biopharm,Darmstadt,Germany)测定乳酸浓度。

[0326] 微生物群落分析

[0327] 从控制阶段开始,每周一次从每个结肠反应器收集用于微生物群落分析的样品。如Vilchez-Vargas,R.,Geffers,R.,Suárez-Diez,M.,Conte,I.,Waliczek,A.,Kaser,V.S.&Pieper,D.H.(2013).Analysis of the microbial gene landscape and transcriptome for aromatic pollutants and alkane degradation using a novel internally calibrated microarray system.Environmental microbiology,15(4),1016-1039所述分离DNA,从源自1mL luminal样品的颗粒状细胞开始。随后,对嗜黏蛋白阿克曼菌和乳杆菌的几个种在QuantStudio 5实时PCR系统(Applied Biosystems,Foster City,CA USA)上进行定量聚合酶链反应(qPCR)。每个样品以三次技术重复进行分析,并省略了异常值(超过1个CT差异)。使用分别由Collado等人(2007)(Collado,M.C.,Derrien,M.,Isolauri,E.,de Vos,W.M.,&Salminen,S.(2007).Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila,a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants,adults,and the elderly.Appl.Environ.Microbiol.,73(23),7767-7770)和Furet等人(2009)(Furet,J.P.,Firmesse,O.,Gourmelon,M.,Bridonneau,C.,Tap,J.,Mondot,S.,...&Corthier,G.(2009).Comparative assessment of human and farm animal faecal microbiota using real-time quantitative PCR.FEMS microbiology ecology,68(3),351-362)描述的方案进行嗜黏蛋白阿克曼菌和乳杆菌的

qPCR。

[0328] 结果与讨论：

[0329] 根据控制期间的要求，SCFA和微生物群组成都非常稳定。这表明SHIME模型在其最佳条件下运行。这种稳定性是做出在治疗期间观察到的效果真正来自施用的测试产品的坚定声明的先决条件。

[0330] 在开始使用Cereboost进行治疗后，观察到在治疗开始时近端结肠中的碱消耗略有增加，表明微生物发酵的刺激。这伴随着天然气生产的温和增长。虽然碱消耗和气体产生只是微生物发酵的粗略指标，但SCFA测量提供了发酵过程的更详细信息。

[0331] Cereboost在治疗期结束时显著增加了两个结肠区域中的乙酸、丙酸和丁酸水平(图12、13和14)。

[0332] 乙酸(图12)可由多种肠道微生物产生，除其他以外包括拟杆菌属的几个种(拟杆菌门)和双歧杆菌。随后，测试产品在接近治疗期结束时显著增加了近端结肠中的乙酸水平。

[0333] 观察到7.8mM(或+42.0％)的平均增加。在远端结肠中，观察到与近端结肠相似的效果。同样，在用Cereboost治疗后，观察到乙酸水平的强平均增加，即6.2mM(或+21.2％)的平均增加。

[0334] 丙酸(图13)可由多种肠道微生物产生，其中最丰富的丙酸生产者是拟杆菌属的几个种(拟杆菌门)、韦荣氏菌(厚壁菌门)和嗜黏蛋白阿克曼菌(疣微菌门)。随后，使用Cereboost的治疗导致近端结肠中显著增加的丙酸水平，即+1.77mM(或相对于对照期+37.9％)的平均增加。在远端结肠，Cereboost治疗也导致丙酸水平的显著增加，平均增加1.96mM(或+24.1％)。

[0335] 丁酸(图14)由梭菌簇IV和XIVa(厚壁菌门)的成员产生。在称为交叉喂养的过程中，这些微生物将乙酸和/或乳酸(连同其他底物)转化为与健康相关的丁酸。随后，Cereboost显著增加了近端结肠中的丁酸水平，导致3.0mM(或+22.6％)的平均增加。在远端结肠中，补充Cereboost导致显著增加的丁酸水平，即平均增加1.1mM(或+10.5％)。

[0336] 在目前的研究中，嗜黏蛋白阿克曼菌确实低于近端结肠的检测限。在远端结肠中，嗜黏蛋白阿克曼菌水平在使用Cereboost治疗后显著增加。这表明嗜黏蛋白阿克曼菌可能(至少部分地)负责治疗后在远端结肠中观察到的乙酸和丙酸浓度增加。(图15)。

[0337] 乳杆菌被认为是有益的糖分解细菌，其能够产生高浓度的乳酸。乳酸是人体结肠环境中的重要代谢物，因为它具有抗微生物特性，还因为它是与其他细菌的一系列营养相互作用的驱动力，从而导致下游代谢物的产生。关于乳杆菌水平(图16)，在近端结肠中用Cereboost治疗后，该水平保持不受影响。在远端结肠中，Cereboost补充增加了腔内的乳杆菌水平，并在粘膜隔室中显著增加(图16)

[0338] 根据控制期间的要求，酸/碱消耗、SCFA、乳酸、铵和微生物群组成在每个SHIME单元内都非常稳定并且在每个SHIME单元之间可重现。

[0339] 这表明SHIME模型在其最佳条件下运行，从而产生了稳定且可重复的结肠微生物群。这种稳定性是做出在治疗期间观察到的效果真正来自施用的测试产品的坚定声明的先决条件。在开始使用Cereboost进行治疗后，观察到在治疗开始时近端结肠中的碱消耗略有增加，表明微生物发酵受到了刺激。这伴随着天然气产生的温和增长。虽然碱消耗和气体产

生只是微生物发酵的粗略指标，但SCFA测量提供了发酵过程的更详细信息。随后，Cereboost在两个结肠区域的治疗期结束时显著增加了乙酸、丙酸和丁酸的水平。就远端结肠中乙酸和丙酸的产生而言，这可能与远端结肠中产生乙酸和丙酸的、降解粘蛋白的嗜黏蛋白阿克曼菌水平的显著增加有关。此外，在治疗期间近端结肠中的乳酸水平仍然很低，表明与其他代谢物的适当交叉喂养。另一方面，在远端结肠中，在治疗期结束时观察到乳酸显著增加，这可能与升高的乳杆菌水平有关。最后，关于蛋白水解发酵的标志物，仅观察到响应于使用不同测试成分的治疗的轻微影响。

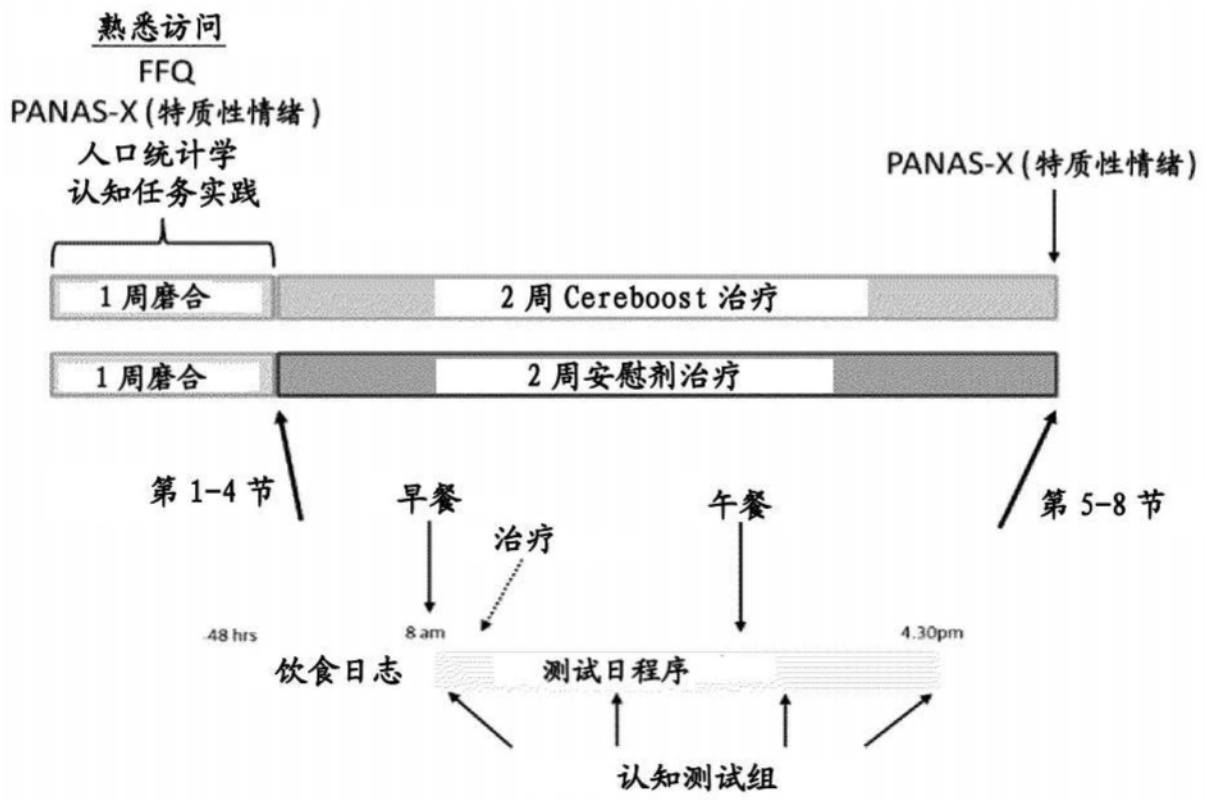

熟悉访问
FFQ
PANAS-X(特质性情绪)
人口统计学
认知任务实践
PANAS-X(特质性情绪)
1周磨合
2周 Cereboost 治疗
1周磨合
2周安慰剂治疗
第 1-4 节
早餐
治疗
午餐
第 5-8 节
48 hrs
8 am
4.30pm
饮食日志
测试日程序
认知测试组

图1

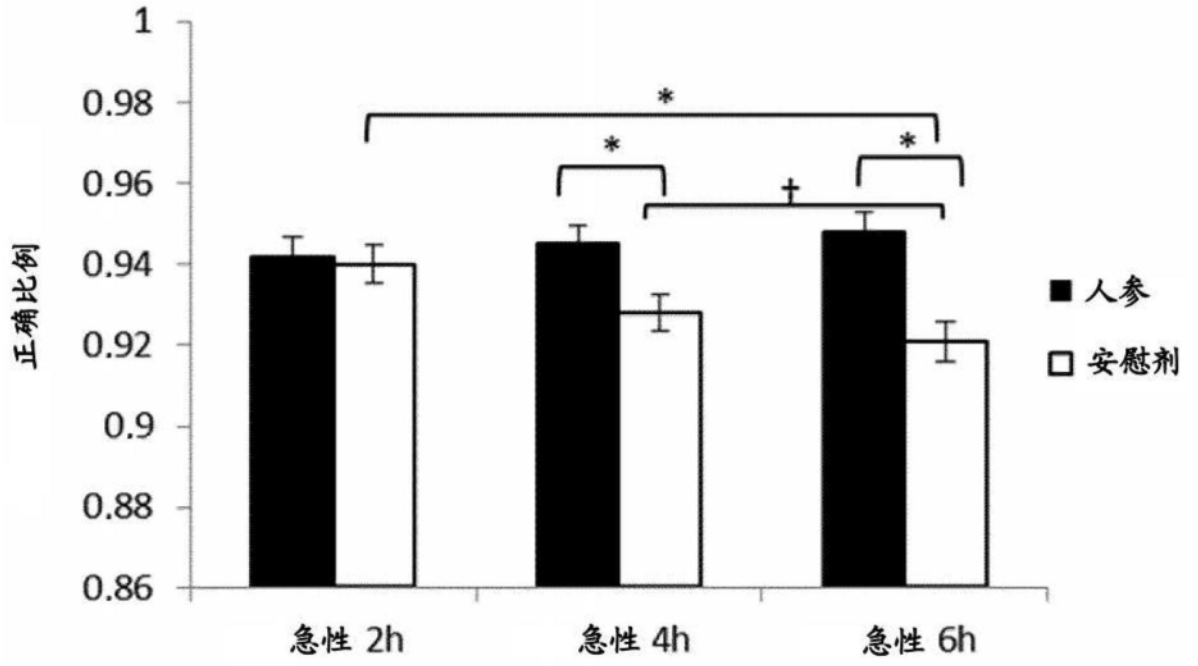

1
0.98
0.96
0.94
0.92
0.9
0.88
0.86
正确比例
*
*
*
†
人参
安慰剂
急性 2h
急性 4h
急性 6h

图2a

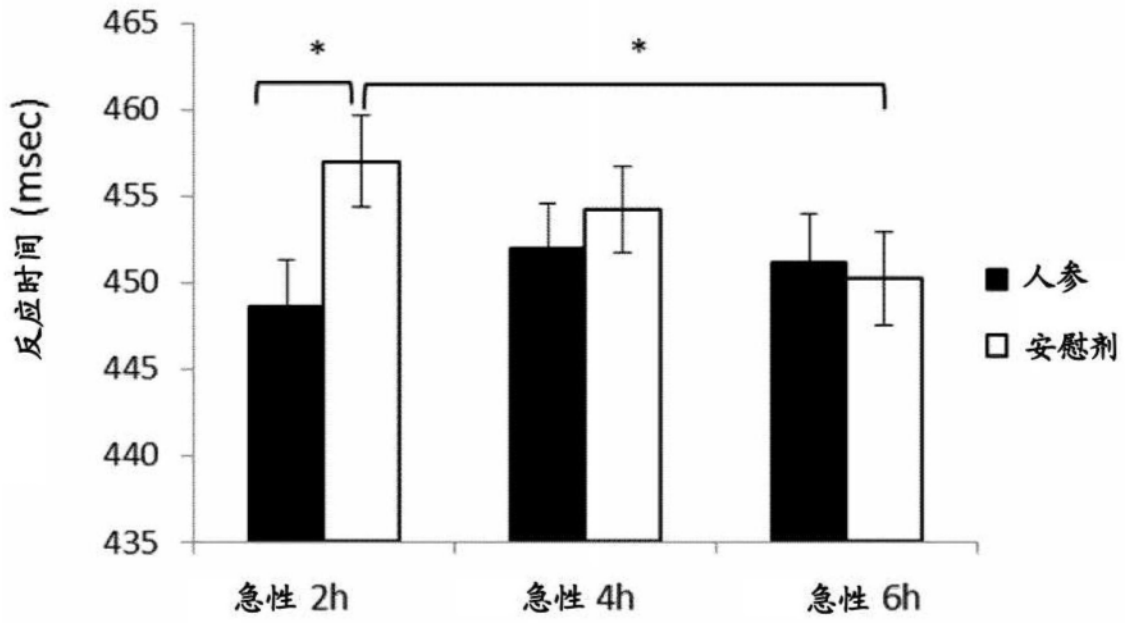

465
460
455
450
445
440
435
反应时间 (msec)
*
*
人参
安慰剂
急性 2h
急性 4h
急性 6h

图2b

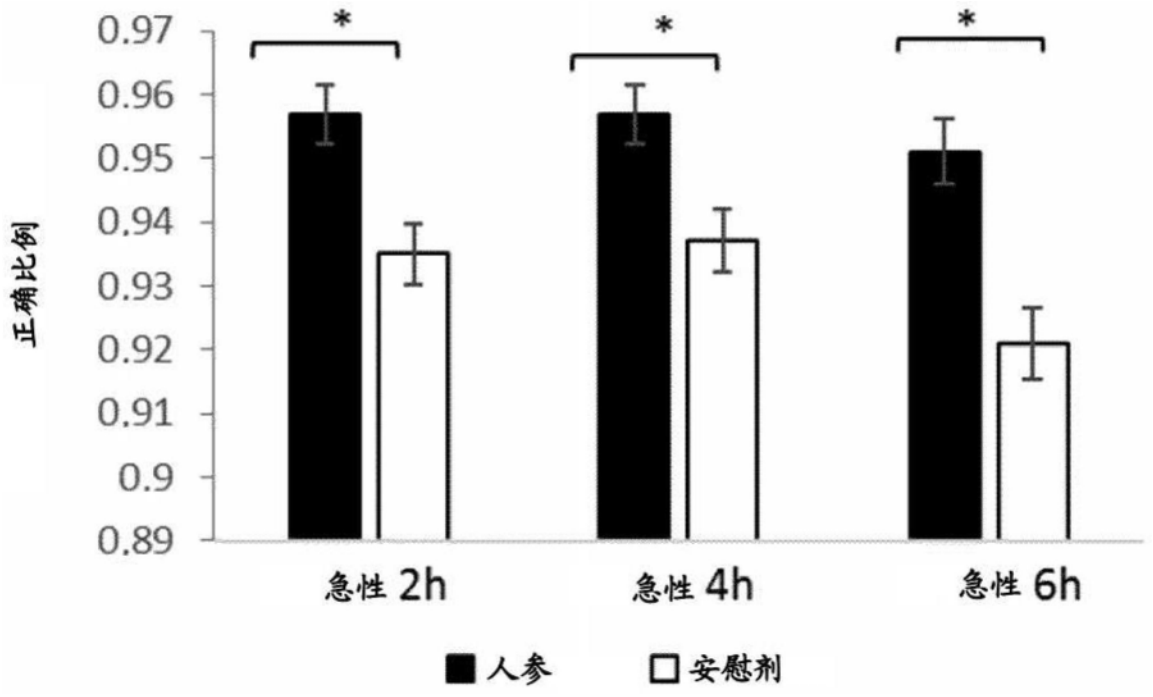

0.97
0.96
0.95
0.94
0.93
0.92
0.91
0.9
0.89
正确比例
*
*
*
急性 2h
急性 4h
急性 6h
人参
安慰剂

图3a

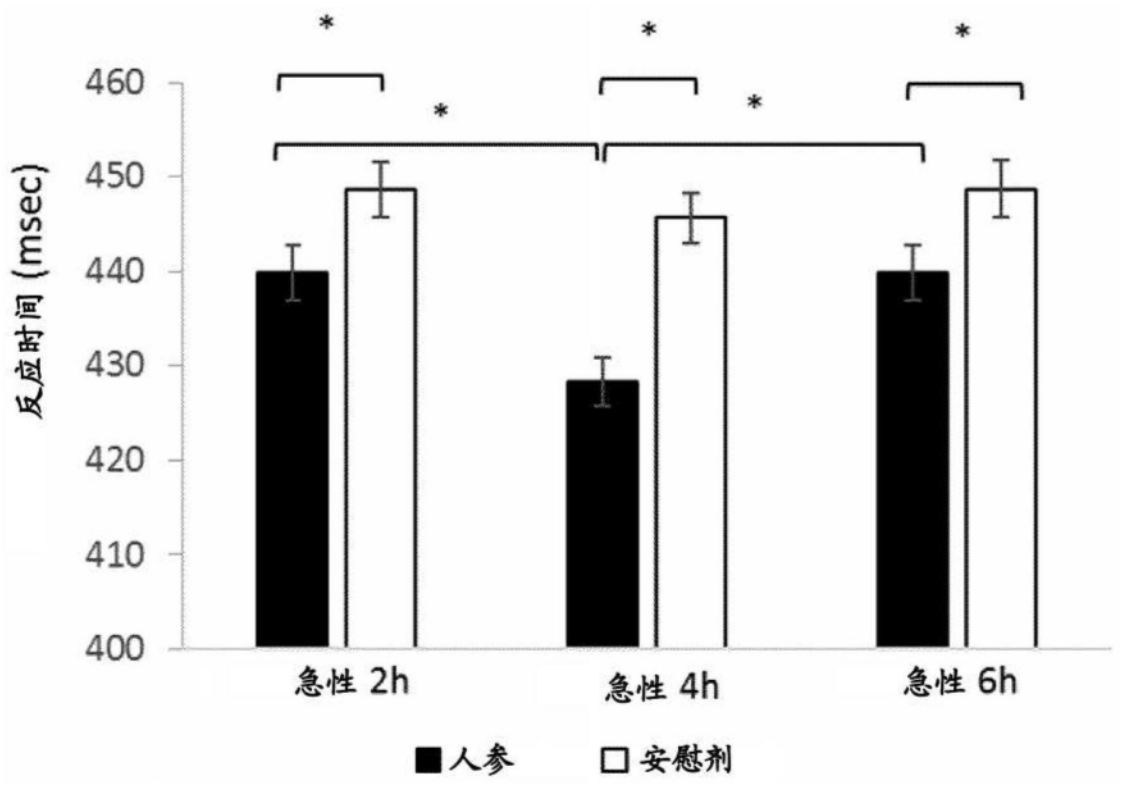

460
450
440
430
420
410
400
反应时间 (msec)
急性 2h
急性 4h
急性 6h
人参
安慰剂

图3b

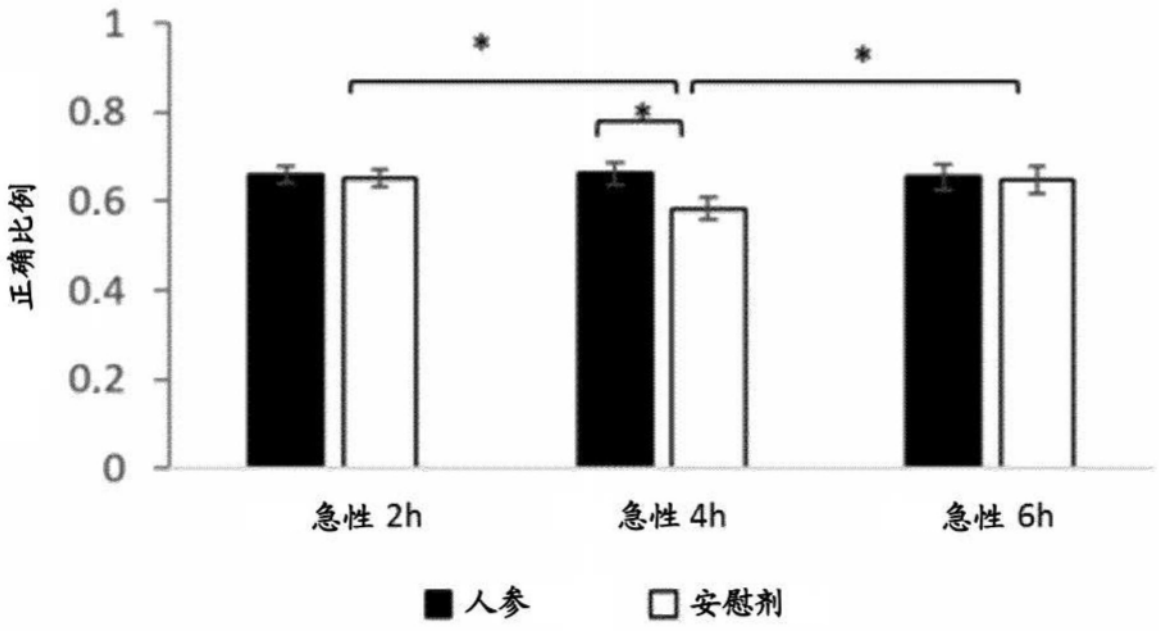

1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
正确比例
急性 2h
急性 4h
急性 6h
人参
安慰剂

图4

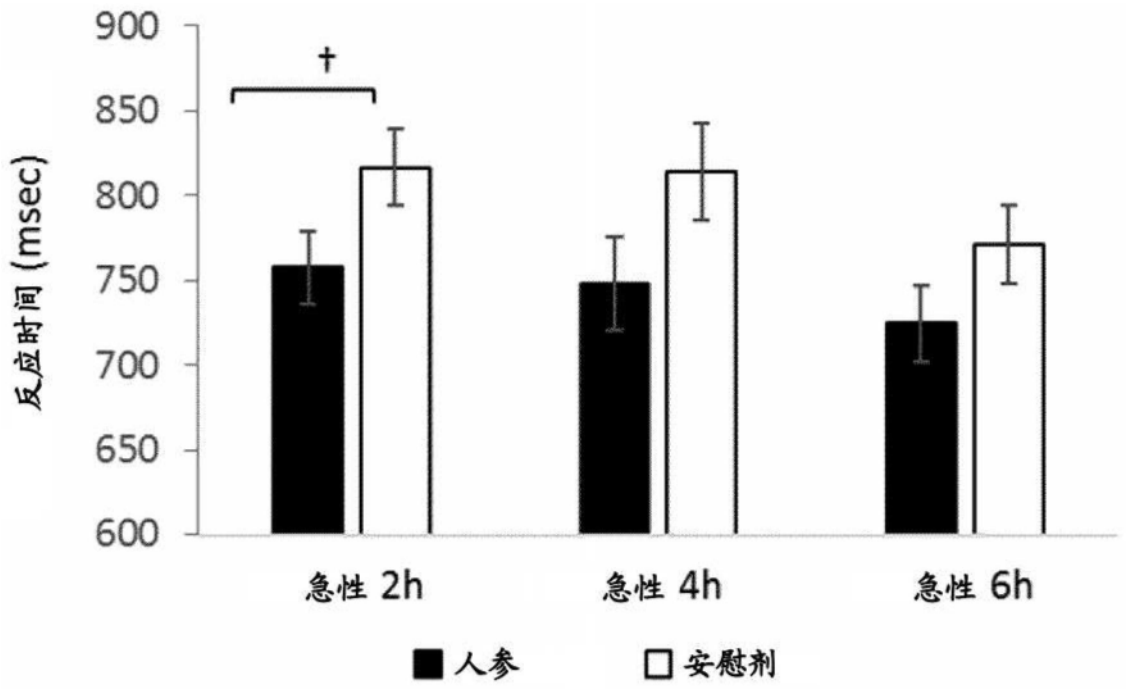

900
850
800
750
700
650
600
反应时间 (msec)
†
急性 2h
急性 4h
急性 6h
人参
安慰剂

图5

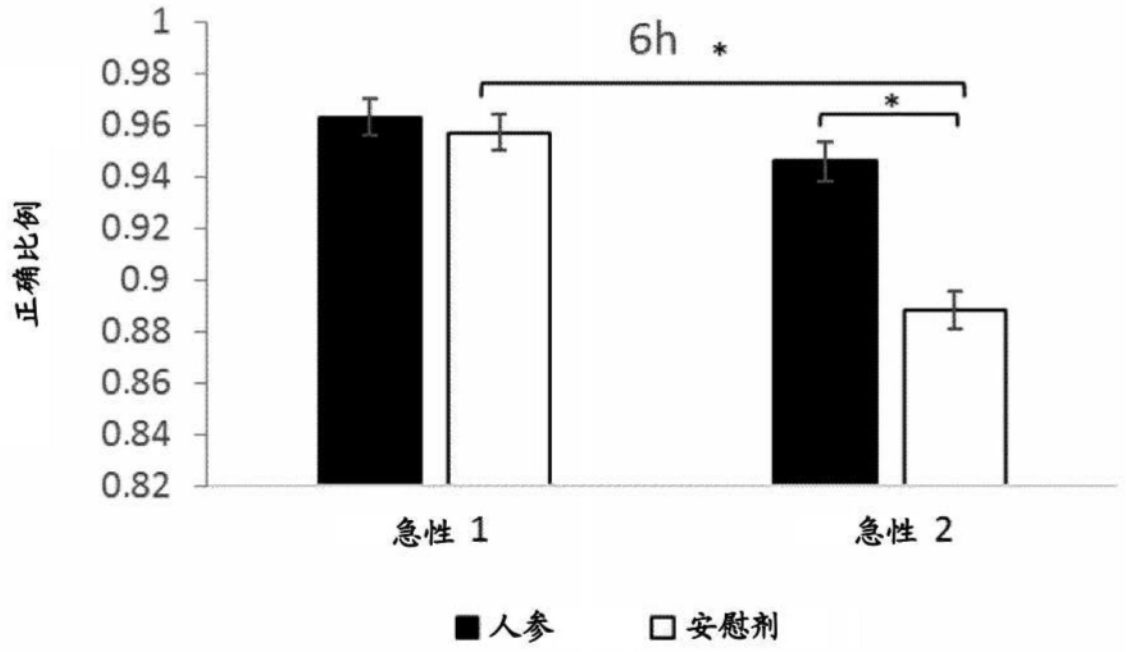

1
0.98
0.96
0.94
0.92
0.9
0.88
0.86
0.84
0.82
正确比例
6h *
*
急性 1
急性 2
人参
安慰剂

图6a

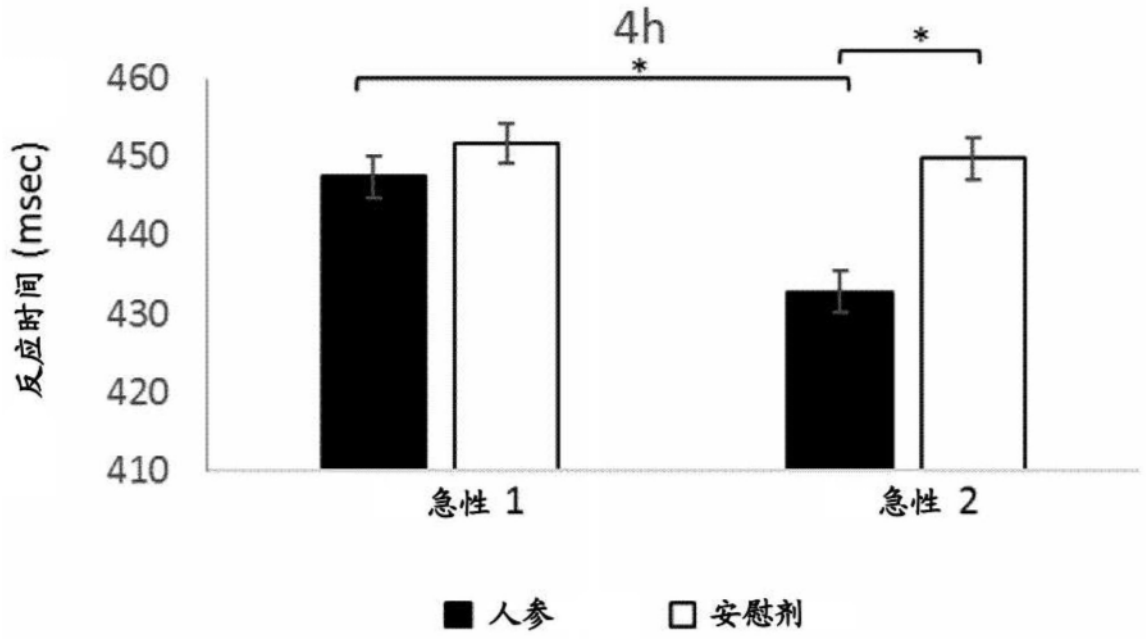

4h
*
*
460
450
440
430
420
410
反应时间 (msec)
急性 1
急性 2
人参
安慰剂

图6b

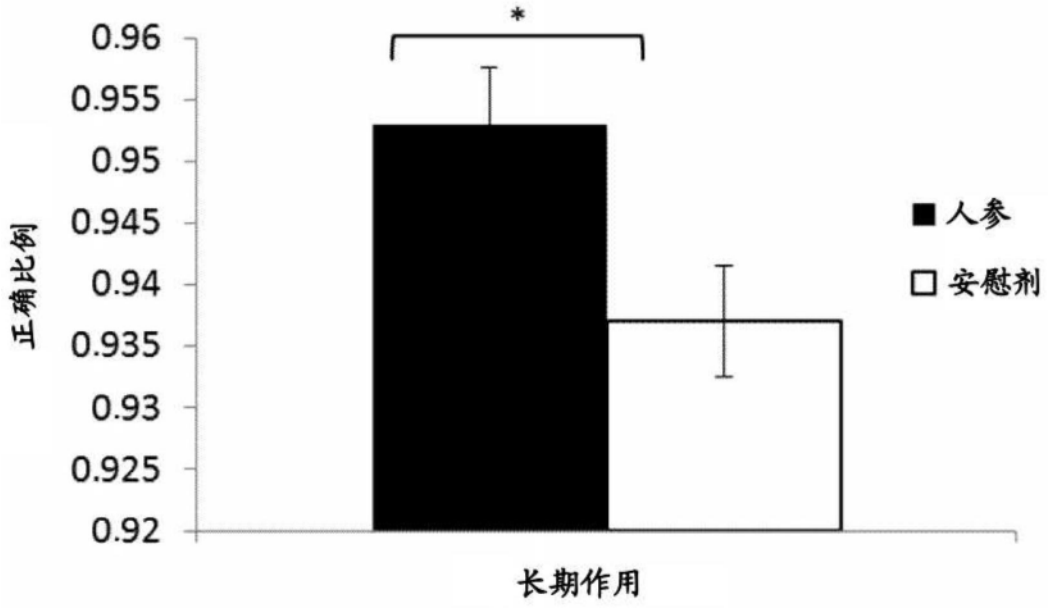

*
0.96
0.955
0.95
0.945
0.94
0.935
0.93
0.925
0.92
正确比例
人参
安慰剂
长期作用

图7

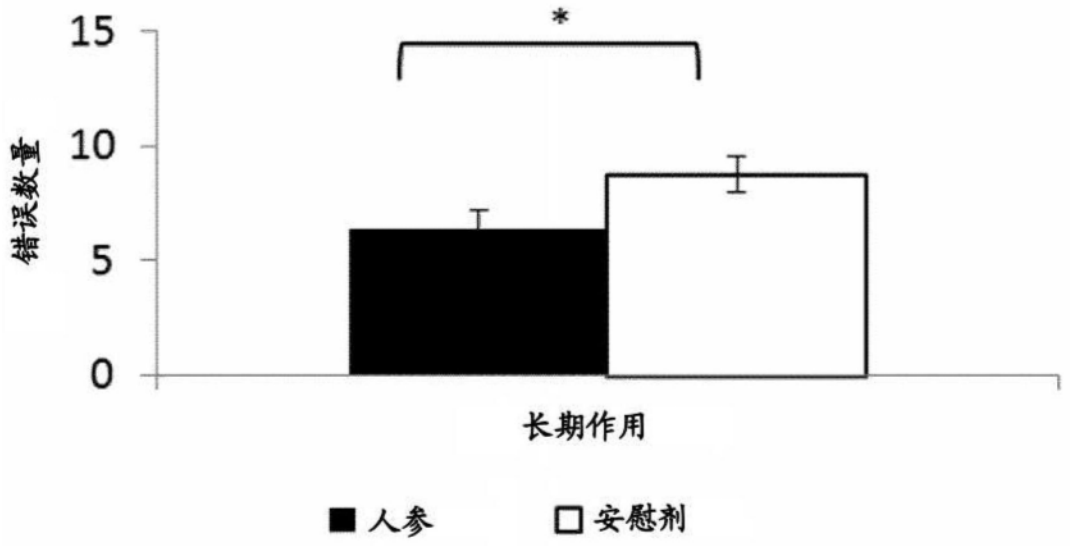


图8

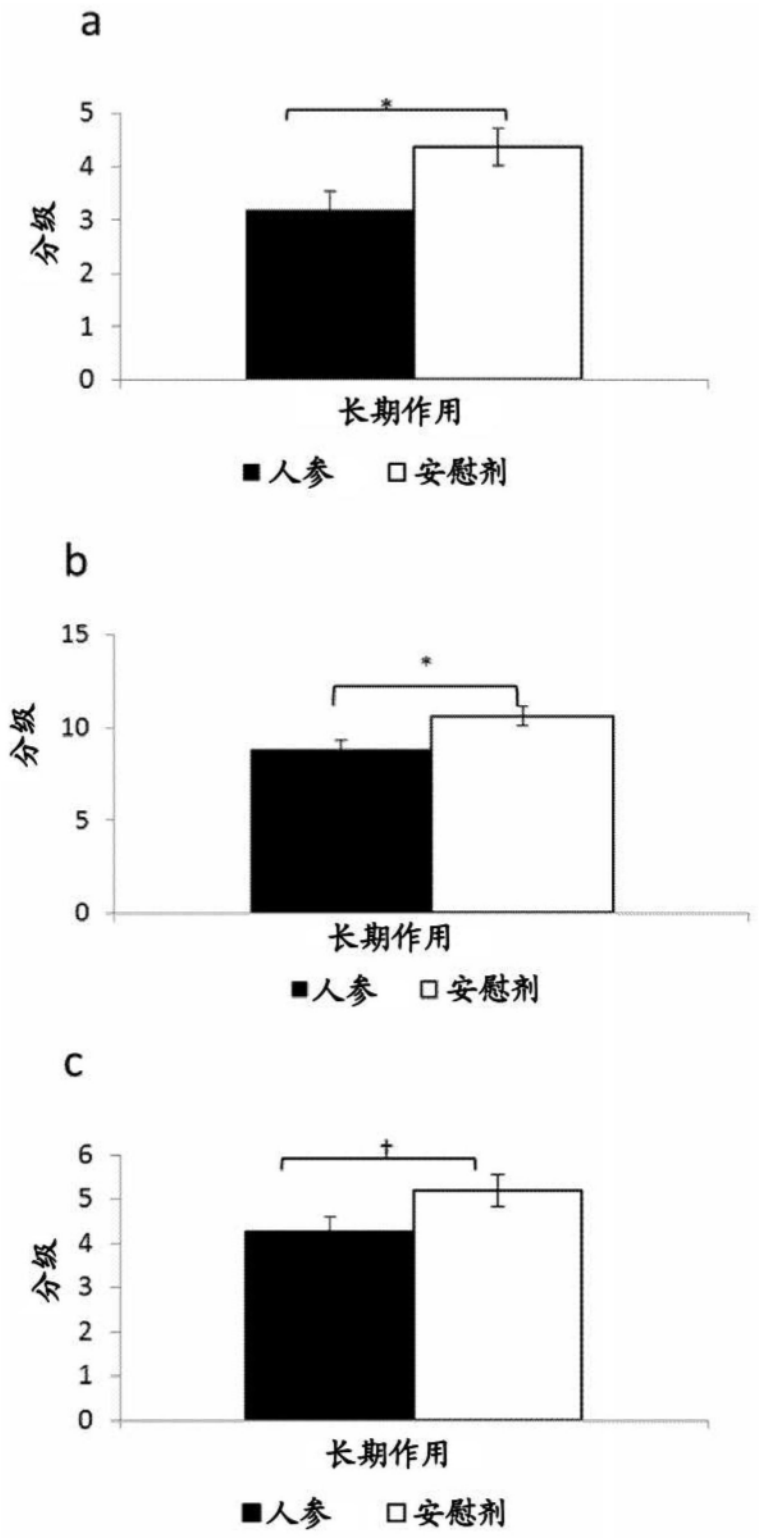

a
*
5
4
3
2
1
0
分级
长期作用
■人参 □安慰剂
b
*
15
10
5
0
分级
长期作用
■人参 □安慰剂
c
†
6
5
4
3
2
1
0
分级
长期作用
■人参 □安慰剂

图9a,9b和9c

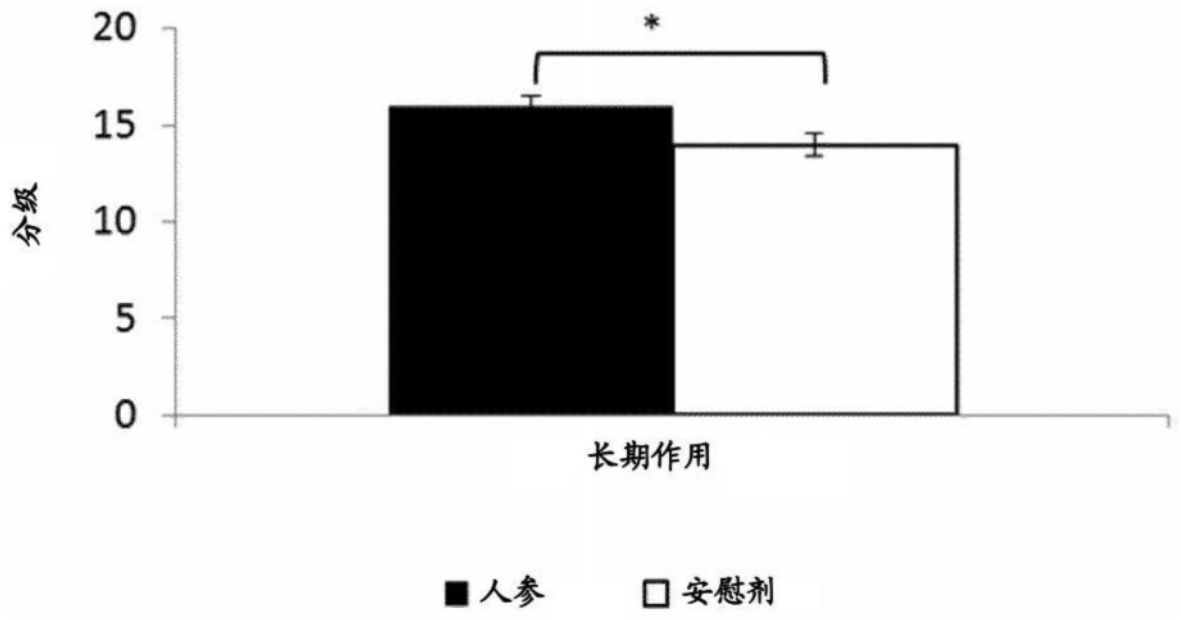


图10

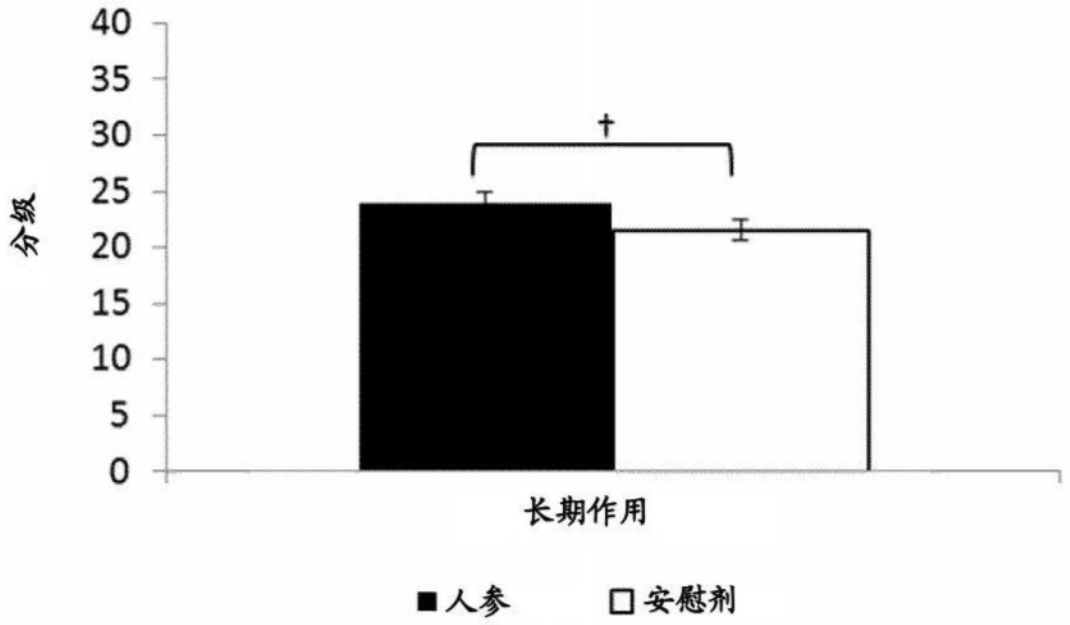


图11

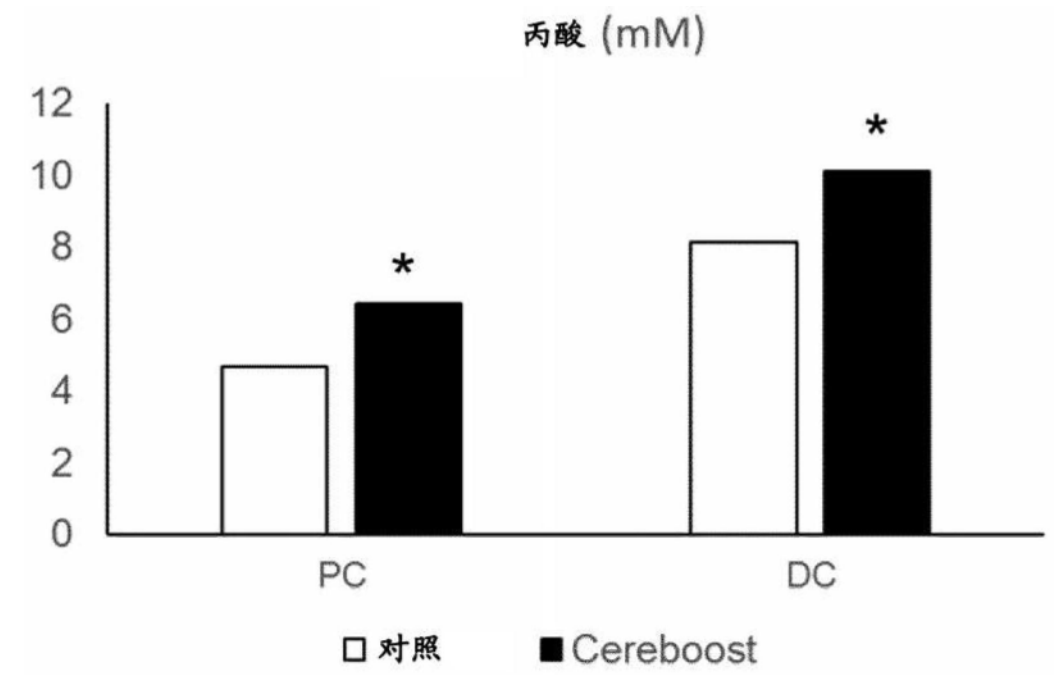

丙酸 (mM)
12
10
8
6
4
2
0
*
*
PC
DC
对照
Cereboost

图12

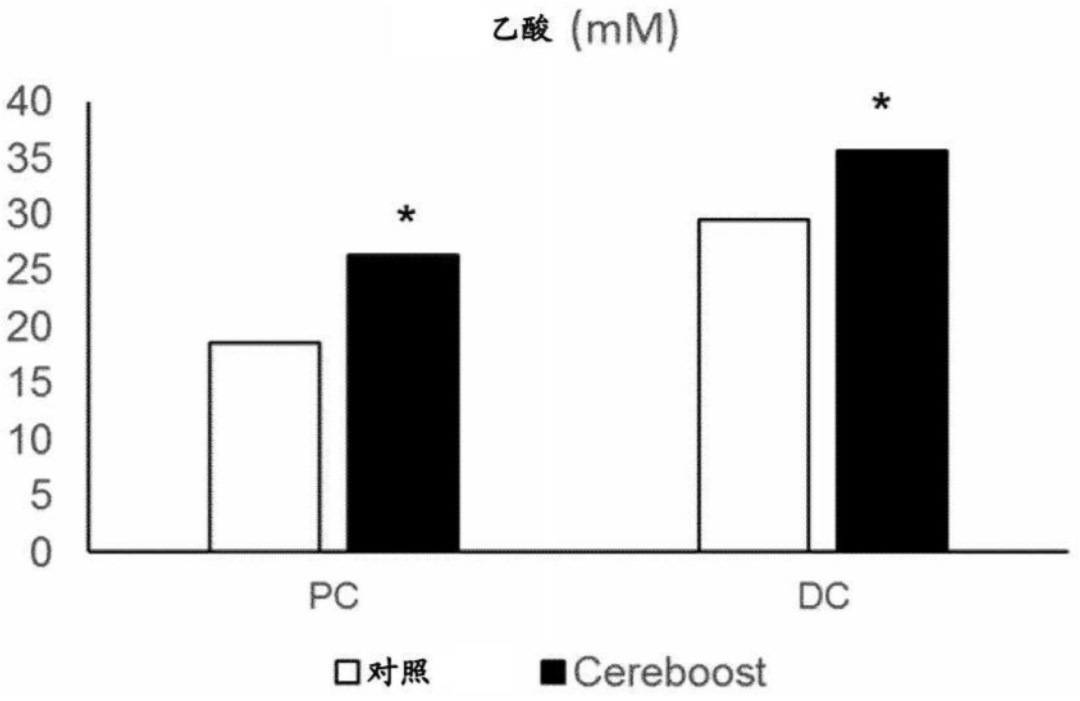

乙酸 (mM)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
*
*
PC
DC
对照
Cereboost

图13

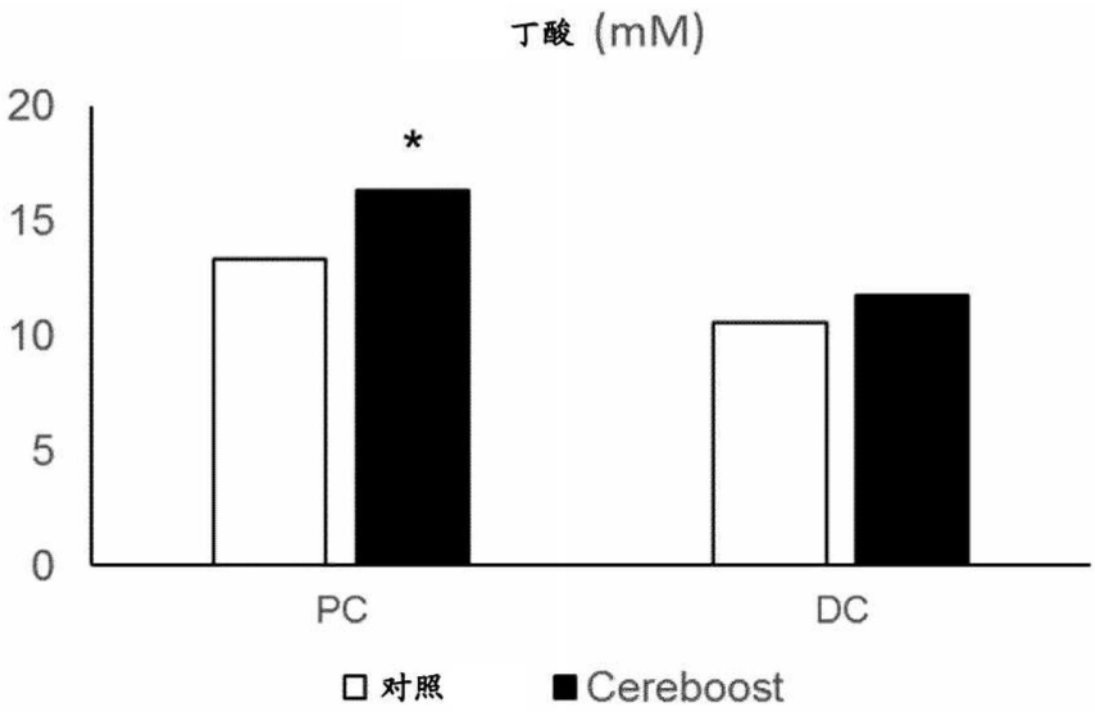

丁酸 (mM)
20
15
10
5
0
*
PC
DC
对照
Cereboost

图14

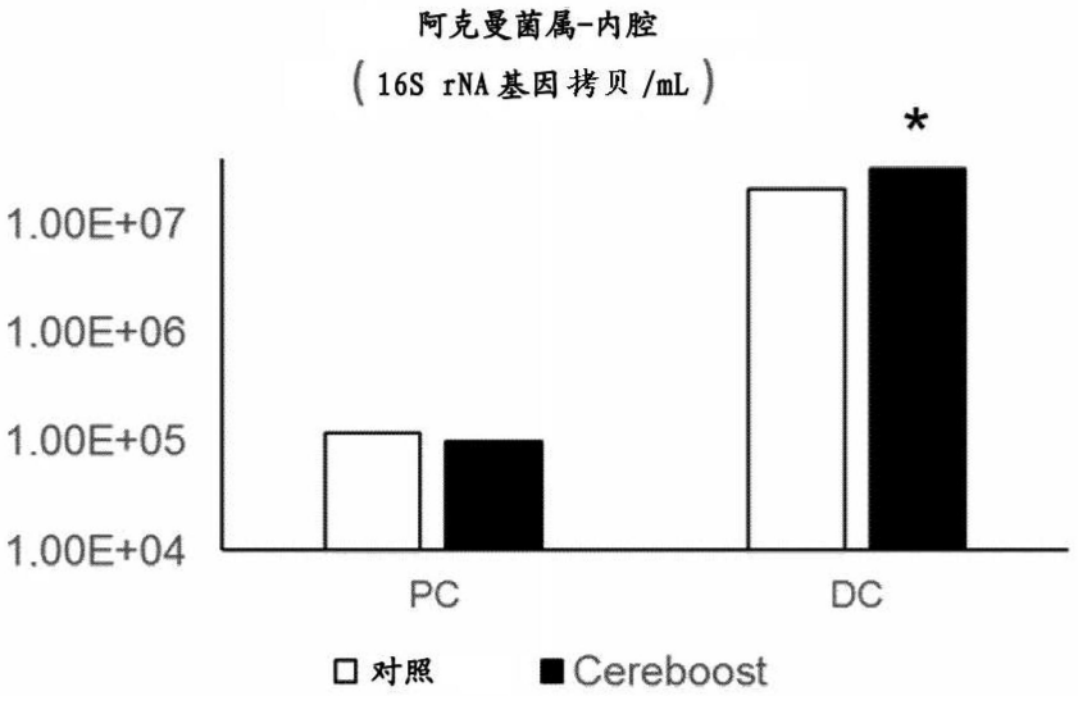

阿克曼菌属-内腔
(16S rNA基因拷贝/mL)
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
*
PC
DC
对照
Cereboost

图15

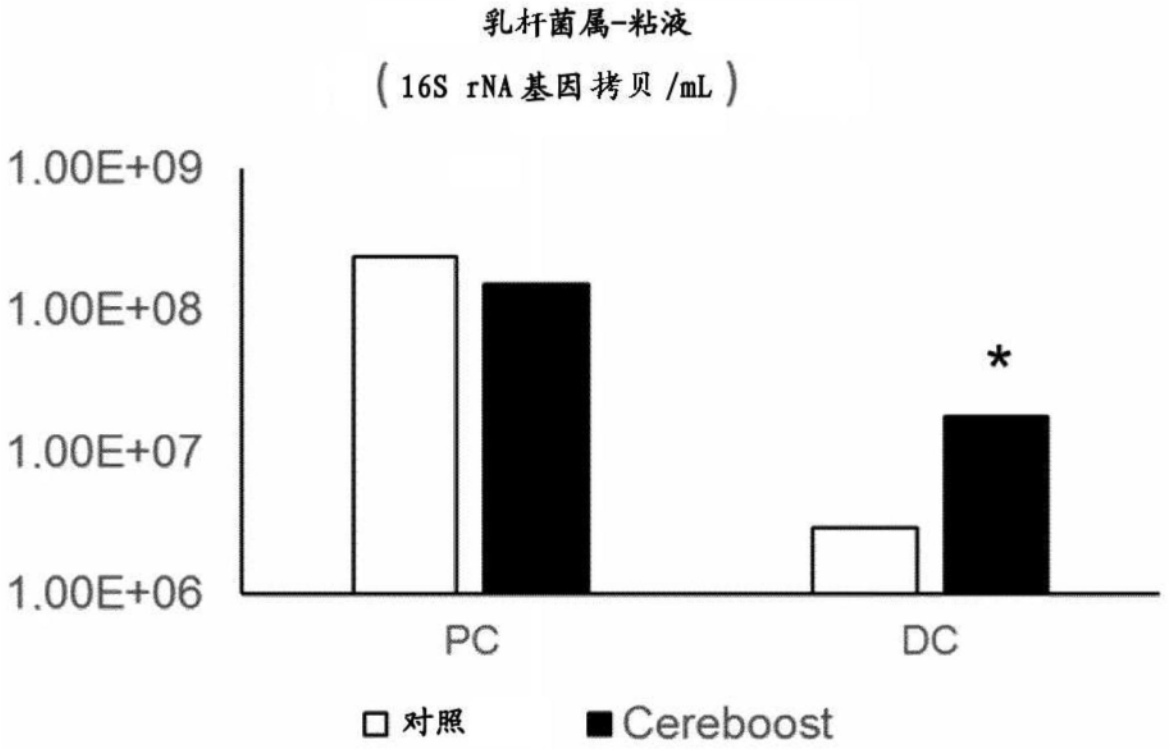

乳杆菌属-粘液
(16S rNA基因拷贝/mL)
1.00E+09
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
*
PC
DC
对照
Cereboost

图16