



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105848499 A

(43)申请公布日 2016.08.10

(21)申请号 201480070402.7

(22)申请日 2014.11.04

(30)优先权数据

13191392.3 2013.11.04 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/NL2014/050762 2014.11.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/065194 EN 2015.05.07

(71)申请人 N·V·努特里奇亚

地址 荷兰祖特梅尔

(72)发明人 T·路德维格 H·鲍里迪尤斯

D·余

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 侯婧 张广育

(51)Int.Cl.

A23L 33/00(2016.01)

A23L 33/125(2016.01)

A23L 33/10(2016.01)

权利要求书1页 说明书15页

(54)发明名称

含有不可消化寡糖的发酵配方物

(57)摘要

本发明涉及包含不可消化寡糖的发酵婴儿配方物或第二阶段配方物,其用于减少婴儿哭泣持续时间、降低婴儿哭泣发作以及绞痛发病率。

1. 发酵成分和不可消化寡糖在生产用于降低婴儿绞痛发病率的婴儿配方物或第二阶段配方物中的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含0.5至20重量%的不可消化寡糖, 基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计, 以及0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和, 基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计, 其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%, 基于总的乳酸和乳酸盐的总和计。

2. 发酵成分和不可消化寡糖在生产用于降低婴儿每天哭泣发作次数的婴儿配方物或第二阶段配方物中的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含0.5至20重量%的不可消化寡糖, 基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计, 以及0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和, 基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计, 其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%, 基于总的乳酸和乳酸盐的总和计。

3. 发酵成分和不可消化寡糖在生产用于减少婴儿哭泣持续时间的婴儿配方物或第二阶段配方物中的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含0.5至20重量%的不可消化寡糖, 基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计, 以及0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和, 基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计, 其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%, 基于总的乳酸和乳酸盐的总和计。

4. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物用于向年龄为6个月或以下的婴儿提供营养。

5. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述不可消化寡糖选自果寡糖、不可消化糊精、半乳寡糖、木寡糖、阿拉伯寡糖、阿拉伯半乳寡糖、葡萄糖寡糖、龙胆寡糖、葡萄糖甘露寡糖、半乳甘露寡糖、甘露寡糖、异麦芽寡糖、黑曲霉寡糖、壳寡糖、大豆寡糖、糖醛酸寡糖、唾液酸寡糖、岩藻寡糖及其混合物。

6. 权利要求5的用途, 其中所述不可消化寡糖选自半乳寡糖、果寡糖及其混合物。

7. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含至少两种不同的不可消化寡糖。

8. 权利要求7的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含半乳寡糖和果寡糖。

9. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含0.2-4U β -半乳糖苷酶活性每克干重。

10. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述发酵成分通过嗜热链球菌和/或短双歧杆菌发酵。

11. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含嗜热链球菌和/或短双歧杆菌。

12. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含至多 1×10^5 cfu 乳酸菌每克所述婴儿配方物或第二阶段配方物干重。

13. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含 1×10^2 c- 1×10^5 cfu 嗜热链球菌每克所述婴儿配方物或第二阶段配方物干重。

14. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含灭活的乳酸菌。

15. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物是粉末的形式。

含有不可消化寡糖的发酵配方物

技术领域

[0001] 本发明属于婴儿营养领域。

背景技术

[0002] 出生后,婴儿的消化道必须适应完全的肠道喂养。同时仍未成熟的消化道必须发育并成熟。对婴儿而言,人乳是优选的喂养方法。然而,也有使母乳喂养不可能进行或不太期望进行的情况。在这些情况下,婴儿配方物可被视为替代品。调节现代婴儿配方物的组成以使其符合快速生长和发育的婴儿的许多特殊营养需求。

[0003] 婴儿绞痛在婴儿中是普遍的临床问题。它是所有早期儿科医生门诊的10至20%的原因并常常导致父母亲的疲惫和紧张。已观察到产妇产后抑郁症的风险增加。在10至30%原本健康的婴儿中观察到婴儿绞痛。婴儿绞痛通常发生在2周至4个月的年龄。

[0004] 婴儿绞痛的原因尚未完全了解,这使得难以找到好的预防或治疗方法。有时使用抗胆碱能药如双环胺和双环维林,但是由于严重的副作用,它们是不被推荐的。营养的作用已是研究的主题,在牛乳过敏是绞痛的潜在原因的那些情况下,低敏配方物可以解决该问题。然而,牛乳过敏仅存在于小部分患有绞痛的婴儿中。

[0005] EP 2 520 181公开了发酵的或部分发酵的婴儿配方物用于促进肠健康的用途,尤其包括绞痛或痉挛的治疗和/或预防。Savino等,2006,Eur J Clin Nutr 60,1304-1310公开了在患有绞痛的婴儿中使用部分水解配方物7和14天后使作为哭泣发作而测量的绞痛发作减少,所述部分水解配方物补充有果寡糖(fructo-oligosaccharides)和半乳寡糖(galacto-oligosaccharides)并包含低乳糖和在 β -位增加的棕榈酸。EP1685763公开了GOS和聚果糖(polyfructose)的结合物用于尤其是绞痛和/或腹部痉挛的用途。WO 2010/008278公开了抗生素或益生菌用于治疗肠运动紊乱的用途。

发明内容

[0006] 本发明人发现,当将包含至少两种不可消化寡糖的部分发酵婴儿配方物给予婴儿时,与仅给与不含不可消化寡糖的部分发酵婴儿配方物或含有不可消化寡糖的非发酵婴儿配方物的对照相比,绞痛发病率和每天哭泣发作次数在统计上显著降低。所述降低出乎意料地比当给予不含不可消化寡糖的部分发酵婴儿配方物时,或当给予含有不可消化寡糖的非发酵婴儿配方物时所观察到的要高得多。

具体实施方式

[0007] 因此,本发明涉及降低婴儿绞痛发病率的方法,其包括给予所述婴儿婴儿配方物或第二阶段配方物(follow on formula),所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含:

[0008] -发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,

[0009] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0010] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总的乳酸和乳酸盐的总和计。

[0011] 换言之,本发明涉及发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,和不可消化寡糖在生产用于降低婴儿绞痛发病率的婴儿配方物或第二阶段配方物中的应用,其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含:

[0012] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0013] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总的乳酸和乳酸盐的总和计。

[0014] 本发明也可被表述为用于降低婴儿绞痛发病率的婴儿配方物或第二阶段配方物,其包含:

[0015] -发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,

[0016] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0017] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总的乳酸和乳酸盐的总和计。

[0018] 优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物用于向年龄为6个月或以下的婴儿提供营养。在一个实施方案中,所述婴儿患有绞痛或有发展为绞痛的风险。在一个实施方案中,所述婴儿患有绞痛。

[0019] 本发明还涉及降低婴儿每天哭泣发作次数的方法,其包括给予所述婴儿婴儿配方物或第二阶段配方物,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含:

[0020] -发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,

[0021] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0022] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总乳酸和乳酸盐的总和计。

[0023] 换言之,本发明还涉及发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,和不可消化寡糖在生产用于降低婴儿每天哭泣发作次数的婴儿配方物或第二阶段配方物中的用途,其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含:

[0024] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0025] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总乳酸和乳酸盐的总和计。

[0026] 本发明也可被表述为用于降低婴儿每天哭泣发作次数的婴儿配方物或第二阶段配方物,其包含:

[0027] -发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,

[0028] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0029] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总乳酸和乳酸盐的总和计。

[0030] 在一个实施方案中,用于降低每天哭泣发作次数的用途是用于降低婴儿绞痛发病率。

[0031] 术语降低每天哭泣发作次数也可称为减少哭泣。

[0032] 本发明还涉及减少婴儿哭泣持续时间的方法,包括给予所述婴儿配方物或第二阶段配方物,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含:

[0033] -发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,

[0034] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0035] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总乳酸和乳酸盐的总和计。

[0036] 换言之,本发明还涉及发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,和不可消化寡糖在生产用于减少婴儿哭泣持续时间的婴儿配方物或第二阶段配方物中的用途,其中所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含:

[0037] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0038] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总乳酸和乳酸盐的总和计。

[0039] 本发明也可被表述为用于减少婴儿哭泣持续时间的婴儿配方物或第二阶段配方物,其包含:

[0040] -发酵成分,特别是通过乳酸菌发酵的组合物,

[0041] -0.5至20重量%的不可消化寡糖,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,以及

[0042] -0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总乳酸和乳酸盐的总和计。

[0043] 在一个实施方案中,所述用于减少哭泣持续时间的用途是用于降低婴儿绞痛发病率。

[0044] 优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物用于向年龄为6个月或以下的婴儿提供营养。在一个实施方案中,所述婴儿患有哭泣发作或有发展为哭泣发作的风险。在一个实施方案中,所述婴儿患有哭泣发作。

[0045] 发酵成分

[0046] 发酵是利用内源性电子受体(通常为有机化合物)从碳水化合物(如乳中存在的乳糖)的氧化中得到能量的过程。这与细胞呼吸相反,在细胞呼吸中,通过电子传递链将电子提供给外源性电子受体,如氧。在本发明中,通过产乳酸菌进行的组合物的发酵具有将所述组合物中存在的碳水化合物转化成有机酸的通常含义。除乳酸外,所形成的这些有机酸还可包括其他有机酸如乙酸。在本发明的上下文中,有机酸被理解为包括相应的共轭碱(例如

乳酸可包括乳酸盐,以及乙酸可包括乙酸盐)。

[0047] 因此,根据本发明,使用发酵成分。所述发酵成分是通过乳酸菌发酵的组合物。优选地,所述通过乳酸菌发酵的组合物包含乳糖和/或蛋白质,优选地,所述通过乳酸菌发酵的组合物至少包含乳糖。在另一个优选的实施方案中,所述通过乳酸菌发酵的组合物包含乳糖和蛋白质。更优选地,所述通过乳酸菌发酵的组合物为来自乳的组合物。被发酵的碳水化合物优选为乳糖。在本发明的上下文中,无论何处提及‘发酵’,都表示‘通过乳酸菌发酵’。

[0048] 乳酸菌也称为产乳酸菌,包括链球菌属(*Streptococcus*)、乳球菌属(*Lactococcus*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、明串珠菌属(*Leuconostoc*)、肠球菌属(*Enterococcus*)、酒球菌(*Oenococcus*)属、片球菌属(*Pediococcus*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)的细菌。

[0049] 根据本发明,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含发酵成分。在本发明的方法或用途中的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含发酵的来自乳的组合物。所述发酵的来自乳的组合物是通过对乳(例如脱脂乳)或来自乳的产品(例如乳清)与至少一种乳酸菌菌株(例如乳球菌属、乳杆菌属、链球菌属和双歧杆菌属)的结合物进行孵育而得到的,优选地,所述发酵的来自乳的组合物是通过与至少一种选自乳球菌属、乳杆菌属和链球菌属的菌株,优选与至少一种选自链球菌属的菌株进行孵育而得到的。优选地,使用进行同型乳酸发酵(homolactic fermentation)的乳酸菌进行发酵,因为在这种情况下,每个糖部分产生两个乳酸分子并且不形成气体。同型乳酸的乳酸菌包括嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)、乳球菌属种,优选乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*),以及I类乳杆菌如嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus*)和唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*),以及由己糖产生两个乳酸的兼性异型发酵的乳杆菌,包括干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、副干酪乳杆菌(*Lactobacillus paracasei*)、鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、清酒乳杆菌(*Lactobacillus sakei*)。因此,在一个实施方案中,优选地,所述发酵的来自乳的组合物是通过对乳(例如脱脂乳)或来自乳的产品(例如乳清)与至少一种选自嗜热链球菌、乳酸乳球菌、嗜酸乳杆菌、瑞士乳杆菌、唾液乳杆菌、干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌和清酒乳杆菌的菌株的结合物进行孵育而得到的,优选地,所述发酵的来自乳的组合物是通过与嗜热链球菌进行孵育而得到的。优选地,对所述结合物孵育10分钟至约6小时。孵育期间的温度优选在20和50℃之间。在一个实施方案中,孵育之后,优选对经孵育的组合物进行热处理。通过所述热处理,优选至少90%、更优选至少95%的活乳酸菌被灭活。优选地,所述发酵成分,更优选所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含少于 1×10^5 菌落形成单位(cfu)的乳酸菌每克干重。优选在80和180℃之间的温度下进行所述热处理。乳酸菌的灭活有利地导致更少的后酸化作用和更安全的产品。这是尤其有利的,因为生产的婴儿配方物或第二阶段配方物将要给予婴儿。因此,在一个实施方案中,所述发酵成分,更优选所述婴儿配方物或第二阶段配方物,包含灭活的乳酸菌。制备适合于本发明目的的发酵成分的方法本身在EP 778885中是已知的,其以引用的方式纳入本文,特别地,在实施例7中公开了制备发酵成分的合适方法。FR2723960(其以引用的方式纳入本文)特别地在实施例6中公开了制备发酵成分的合适方法。

[0050] 简言之,将含有乳糖和任选地其他常量营养物如脂肪(优选植物脂肪)、酪蛋白、乳清蛋白、维生素和/或矿物质等的来自乳的组合物(优选经过巴氏杀菌)浓缩至例如15至50%干物质之间,然后用嗜热链球菌接种,例如用5%的含有 10^6 至 10^{10} 细菌/ml的培养物接种。优选地,所述来自乳的组合物包含乳蛋白肽。发酵的温度和持续时间如上所述。适当地,在发酵后,可对发酵成分进行巴氏杀菌或灭菌,并且进行例如喷雾干燥或冻干,以提供适于在最终产品中配制的形式。

[0051] 为了本发明目的优选用于制备发酵成分的嗜热链球菌的细菌菌株在底物发酵过程中产生 β -半乳糖苷酶活性。优选地, β -半乳糖苷酶活性与酸度同时产生。在EP 778885的实施例2和FR 2723960的实施例1中记载了合适的嗜热链球菌菌株的选择。优选地,在根据本发明的方法或用途的婴儿配方物或第二阶段配方物中,至少部分在发酵过程中产生的 β -半乳糖苷酶活性被保留。优选地,所述被保留的至少部分 β -半乳糖苷酶活性是乳糖酶活性。当在婴儿中消化时,所述婴儿配方物或第二阶段配方物中的乳糖酶活性对促进肠道健康具有有益效果。优选地,根据本发明,每克干重的所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含0.2-4U(单位) β -半乳糖苷酶活性,优选地,所述婴儿或第二阶段配方物包含0.2-4U乳糖酶活性每克干重。1.0U(一个单位)的 β -半乳糖苷酶活性对应应在pH 7.3、37℃下每分钟将1.0 μ mol的邻硝基苯基- β -D-半乳糖苷水解成邻硝基苯酚和D-半乳糖的能力。

[0052] 在本发明的另一个优选的实施方案中,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含至多 1×10^5 cfu嗜热链球菌的活细菌,优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含至多 1×10^4 cfu嗜热链球菌的活细菌,基于克干重计。在一个实施方案中,优选并非所有乳酸菌,优选并非所有嗜热链球菌被灭活。因此,优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含至少 1×10^2 cfu嗜热链球菌的活细菌,优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含至少 1×10^3 cfu嗜热链球菌的活细菌每克干重。

[0053] 为了本发明的目的,用于制备发酵成分,优选发酵的来自乳的组合物的嗜热链球菌的优选菌株已经由Compagnie Gervais Danone于1995年8月23日以登录号I-1620和1994年8月25日以登录号I-1470保藏于由巴斯德研究院(Institut Pasteur)管理的法国国家培养物和微生物保藏中心(Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM)),其地址为25rue du Docteur Roux,巴黎,法国。所述菌株I-1620和I-1470已在EP 0778885中公开。

[0054] 优选地,在所述发酵成分的制备中,还存在一种或多种其他乳酸菌菌株,或同时地或连续地存在,所述组合物还补充有一种或多种其他乳酸菌菌株或还通过一种或多种其他乳酸菌菌株发酵。所述一种或多种其他菌株各自为不同于用于发酵如上所述的组合物的第一菌株的菌株,优选为不同于嗜热链球菌的菌株。这类不同的乳酸菌菌株优选选自乳杆菌和双歧杆菌,更优选短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*),最优选由Compagnie Gervais Danone于1999年5月31日以登录号I-2219保藏于CNCM的短双歧杆菌菌株。菌株I-2219已在EP 1615657中公开。

[0055] 在一个实施方案中,所述发酵成分包含嗜热链球菌和/或短双歧杆菌。在一个实施方案中,所述发酵成分通过嗜热链球菌和/或短双歧杆菌进行发酵。

[0056] 在一个实施方案中,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含发酵成分,其中在发酵后灭活所述乳酸菌。

[0057] 优选地,所述通过乳酸菌发酵的组合物不是通过保加利亚乳杆菌(*Lactobacillus bulgaricus*)发酵的。保加利亚乳杆菌发酵的产品被认为不适合婴儿,因为在年幼的婴儿中,将D-乳酸盐转化成丙酮酸盐的特异性脱氢酶远不及转化L-乳酸盐的脱氢酶活泼。

[0058] 所述发酵成分优选包含蛋白质。所述蛋白质优选选自非人动物蛋白,优选非人乳蛋白。所述发酵的组合物优选含有酪蛋白和/或乳清蛋白,更优选牛乳清蛋白和/或牛酪蛋白。

[0059] 用于本发明的用途的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含25至100重量%,更优选30至99.5重量%的所述发酵成分,优选所述发酵的来自乳的组合物,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计。在一个实施方案中,本发明婴儿配方物或第二阶段配方物优选含有30至99重量%,更优选30至70重量%,更优选40至60重量%的所述发酵成分,基于最终的婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计。较高浓度的发酵的组合物,例如25重量%,优选30重量%或以上,有利地改善对于绞痛发病率和哭泣发作的效果。

[0060] 本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物的pH优选在5.0和7.5之间,更优选在5.0和7.0之间,甚至更优选在5.5和7.0之间,最优选在5.5和6.0之间。

[0061] 用于本发明的用途的婴儿配方物或第二阶段配方物包含乳酸和/或乳酸盐。乳酸和/或乳酸盐是在通过乳酸菌发酵时形成的。本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物包含0.25至1.5重量%的乳酸和乳酸盐的总和,优选0.30至1.0重量%,更优选0.4至0.7重量%的乳酸和乳酸盐的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计。存在的乳酸盐和乳酸越多,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含的发酵成分越多。优选至少50重量%,甚至更优选至少90重量%的乳酸和乳酸盐的总和是L-异构体的形式。因此,在一个实施方案中,L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,更优选大于90重量%,基于总乳酸和乳酸盐的总和计。L-乳酸盐和L-乳酸与L-(+)-乳酸盐和L-(+)乳酸相同。在一个实施方案中,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含从0.25至1.5重量%的乳酸盐和乳酸的总和,优选0.30至1.0重量%的乳酸盐和乳酸的总和,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,并且其中L-乳酸和L-乳酸盐的总和大于50重量%,基于总乳酸和乳酸盐的总和计。

[0062] 不可消化寡糖

[0063] 根据本发明,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含不可消化寡糖。发现不可消化寡糖与所述发酵成分协同地发挥作用以降低绞痛发病率和每天的哭泣发作次数。有利地且最优选地,所述不可消化寡糖是水溶性的(根据L.Prosky等,J.Assoc.Anal.Chem 71:1017-1023,1988中公开的方法)并且优选是聚合度(DP)为2至200的寡糖。所述不可消化寡糖的平均DP优选低于200,更优选低于100,甚至更优选低于60,最优选低于40。所述不可消化寡糖不能在肠中通过人上消化道(小肠和胃)中存在的消化酶的作用而被消化。所述不可消化寡糖可被人肠道微生物群(microbiota)发酵。例如,葡萄糖、果糖、半乳糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖和麦芽糊精被认为是可消化的。不可消化寡糖原料可包括单糖如葡萄糖、果糖、岩藻糖、半乳糖、鼠李糖、木糖、葡糖醛酸、N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)等,但这些不是本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物的不可消化寡糖部分的一部分。

[0064] 包含在根据本发明的方法或用途的婴儿配方物或第二阶段配方物中的不可消化寡糖优选包含至少两种不同的不可消化寡糖的混合物。

[0065] 所述不可消化寡糖优选选自果寡糖(如菊粉)、不可消化糊精、半乳寡糖(如反式半

乳寡糖(transgalacto-oligosaccharides)、木寡糖(xylo-oligosaccharides)、阿拉伯寡糖(arabino-oligosaccharides)、阿拉伯半乳寡糖(arabinogalacto-oligosaccharides)、葡萄糖寡糖(gluco-oligosaccharides)、龙胆寡糖(gentio-oligosaccharides)、葡萄糖甘露寡糖(glucomanno-oligosaccharides)、半乳甘露寡糖(galactomanno-oligosaccharides)、甘露寡糖(mannan-oligosaccharides)、异麦芽寡糖(isomalto-oligosaccharides)、黑曲霉寡糖(nigero-oligosaccharides)、壳寡糖(chito-oligosaccharides)、大豆寡糖(soy oligosaccharides)、糖醛酸寡糖(uronic acid oligosaccharides)、唾液酸寡糖(sialyloligosaccharides)(如3-唾液酸乳糖(3-sialyllactose(3-SL))、3-唾液酸乳糖(6-SL)、乳唾液酸四糖(lactosialylterasaccharide(LST))a,b,c、二唾液酸乳-N-四糖(disialyllactotetraose(DSLNT))、唾液酸-乳-N-六糖(sialyl-lactohexaose(S-LNH))、唾液酸-乳-N-六糖(DS-LNH))、岩藻寡糖(fuco-oligosaccharides)(如(未)硫酸化的岩藻依聚糖寡糖(fuoidan oligosaccharides)、2'-岩藻糖基乳糖(2'-fucosyllactose(2'-FL))、3'-岩藻糖基乳糖(3'-fucosyllactose(3'-FL))、二岩藻糖基乳糖(difucosyllactose)、乳-N-岩藻五糖(lacto-N-fucopentaose(LNFP))I、II、III、V、乳-N-新岩藻五糖(Lacto-N-neofucopentaose(LNnFP))、乳-N-二岩藻糖基-六糖(Lacto-N-difucosyl-hexaose(LNDH))及其混合物,更优选选自果寡糖、半乳寡糖、糖醛酸寡糖、岩藻寡糖及其混合物,甚至更优选选自果寡糖、半乳寡糖及其混合物。在一个实施方案中,所述不可消化寡糖由反式半乳寡糖、菊粉和/或糖醛酸寡糖组成,最优选至少包含反式半乳寡糖。在一个实施方案中,所述不可消化寡糖选自反式半乳寡糖、果寡糖和半乳糖醛酸寡糖及其混合物。

[0066] 所述不可消化寡糖优选选自 β -半乳寡糖、 α -半乳寡糖和半乳聚糖。根据更优选的实施方案,所述不可消化寡糖是 β -半乳寡糖。优选地,所述不可消化寡糖包含具有 $\beta(1,4)$ 、 $\beta(1,3)$ 和/或 $\beta(1,6)$ 糖苷键和末端葡萄糖的半乳寡糖。例如,反式半乳寡糖可以以商品名 **Vivinal®GOS**(Borculo Domo Ingredients,Zwolle,荷兰)、**Bi2muno**(Clasado)、**Cup-oligo**(Nissin Sugar)和**Oligomate55**(Yakult)获得。

[0067] 所述不可消化寡糖优选包含果寡糖。在其他上下文中,果寡糖的名字可为,例如果多糖(fructopolysaccharides)、寡果糖(oligofructose)、聚果糖、聚果聚糖(polyfructan)、菊粉、左聚糖(levan)和果聚糖(fructan),并且可指包含 β -连接(优选通过 $\beta(2,1)$ 和/或 $\beta(2,6)$ 糖苷键连接)的果糖单元且DP优选在2和200之间的寡糖。优选地,所述果寡糖含有末端 $\beta(2,1)$ 糖苷连接的葡萄糖。优选地,所述果寡糖含有至少7个 β -连接的果糖单元。在另一个优选的实施方案中,使用菊粉。菊粉是一种果寡糖,其中至少75%的糖苷键是 $\beta(2,1)$ 键。通常,菊粉的平均链长在8至60个单糖单元之间。用于本发明组合物的适合的果寡糖可以以商品名 **Raftiline®HP**(Orafti)商购。其他合适的来源为raftilose(Orafti)、fibrulose和fibruline(Cosucra)以及Frutafit和frutalose(Sensus)。

[0068] 优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含半乳寡糖和果寡糖的混合物,所述半乳寡糖和果寡糖的重量比为1/99至99/1,更优选1/19至19/1,甚至更优选1至19/1。

[0069] 优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含短链果寡糖和长链果寡糖的混合物,所述短链果寡糖和长链果寡糖的重量比为1/99至99/1,更优选1/19至19/1,甚至更优选1至19/1。

[0070] 优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含 β -1,3-半乳寡糖和 β -1,4和/或 β -1,6-半乳寡糖的混合物,所述 β -1,3-半乳寡糖与 β -1,4和/或 β -1,6-半乳寡糖的重量比为1/99至99/1,更优选1/19至19/1,甚至更优选19/1至1。

[0071] 优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含平均DP低于10、优选低于6的反式半乳寡糖和平均DP低于10、优选低于6的果寡糖的混合物。

[0072] 最优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物包含平均DP低于10、优选低于6的果寡糖和平均DP高于7、优选高于11、甚至更优选高于20的果寡糖的混合物。

[0073] 最优选的是平均DP低于10、优选低于6的反式半乳寡糖和平均DP高于7、优选高于11、甚至更优选高于20的果寡糖的混合物。

[0074] 本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物包含0.5至20重量%的总不可消化寡糖,更优选1至10重量%,甚至更优选2至10重量%,最优选2.0至7.5重量%,基于本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计。

[0075] 当为液体形式,例如作为即食(ready-to-feed)液体时,基于100ml计,本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含0.1至2.5重量%的不可消化寡糖,更优选0.2至1.5重量%,甚至更优选0.4至1.5重量%,基于100ml本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物计。

[0076] 婴儿配方物或第二阶段配方物

[0077] 婴儿配方物涉及用于在生命的第一个月期间的婴儿的特殊营养用途的营养组合物,其单独地满足这类婴儿的营养需求,直到引入适当的补充喂养。婴儿配方物有时也称为起始配方物(starter formula)或1段配方物。通常,使用婴儿配方物直到婴儿已达到4至6个月的年龄。

[0078] 第二阶段配方物涉及用于引入适当的补充喂养时的婴儿的特殊营养用途的营养组合物,其构成此类婴儿逐渐多样化饮食中的主要液体成分。第二阶段配方物有时也称为2段(婴儿)配方物。通常,从4-6个月的年龄至12个月的年龄使用第二阶段配方物。

[0079] 婴儿是年龄为0至12个月的人类儿童。

[0080] 婴儿配方物和第二阶段配方物符合国际管理法规。Codex-Stan72-1981给出了婴儿配方物和用于旨在用于婴儿的特殊医疗目的的配方物的国际标准。例如,在欧洲,婴儿配方物和第二阶段配方物还必须遵守2006年12月22日的关于婴儿配方物和第二阶段配方物的欧盟指令2006/141/EC。GB10765-2010和GB10767-2010是中国婴儿配方物以及较大婴儿和幼儿配方物的国家食品安全标准。在美国,美国食品和药品管理局21CFR Ch 1part 107适用于婴儿配方物。在一个优选的实施方案中,根据本发明所使用的本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物符合适当的法规。

[0081] 本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选特别适于向年龄低于12个月、更优选低于6个月的人受试者提供完整的每日营养需求。本发明的营养组合物不是酸奶,因为酸奶按照惯例含有保加利亚乳杆菌(Codex Standard for fermented Milks Codex Stan 243-2003)。

[0082] 本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物包含可消化碳水化合物组分。优选的可消化碳水化合物组分是乳糖、葡萄糖、蔗糖、果糖、半乳糖、麦芽糖、淀粉和麦芽糊精。乳糖是人乳中存在的主要的可消化碳水化合物。本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含乳糖。由于本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物包含通过乳酸菌发酵的组合物,与其来源

相比,乳糖的量由于发酵(通过发酵乳糖被转化成乳酸盐和/或乳酸)而减少。因此,在本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物的制备中,优选加入乳糖。优选地,本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物不包含除乳糖之外的高含量的碳水化合物。与可消化碳水化合物如麦芽糊精、蔗糖、葡萄糖、麦芽糖和其他具有高升糖指数(glycemic index)的可消化碳水化合物相比,乳糖具有较低的升糖指数并且因此是优选的。本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含可消化碳水化合物,其中至少35重量%,更优选至少50重量%,更优选至少60重量%,更优选至少75重量%,甚至更优选至少90重量%,最优选至少95重量%的所述可消化碳水化合物是乳糖。基于干重计,本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含至少25重量%的乳糖,优选至少40重量%,更优选至少50重量%的乳糖。

[0083] 当为液体形式,例如作为即食液体时,所述婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含3.0至30g可消化碳水化合物每100ml,更优选6.0至20,甚至更优选7.0至10.0g每100ml。基于干重计,本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含20至80重量%,更优选40至65重量%的可消化碳水化合物。基于总热量计,所述婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含9至14g可消化碳水化合物每100kcal。

[0084] 本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物包含脂质组分。本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物的脂质组分提供2.9至6.0g,更优选4至6g每100kcal所述婴儿配方物或第二阶段配方物。当为液体形式,例如作为即食液体时,所述婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含2.1至6.5g脂质每100ml,更优选3.0至4.0g每100ml。基于干重计,本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含12.5至40重量%的脂质,更优选19至30重量%。

[0085] 所述脂质组分包含必需脂肪酸 α -亚麻酸(ALA)、亚油酸(LA)以及优选长链多不饱和脂肪酸(LC-PUFA)。所述LC-PUFA、LA和/或ALA可以作为游离脂肪酸、以甘油三酯形式、以甘油二酯形式、以甘油单酯形式、以磷脂形式、或作为以上一种或多种的混合物而提供。优选地,本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物含有至少一种,优选至少两种脂质来源,所述脂质来源选自菜籽油(rape seed oil)(如菜籽油(colza oil)、低芥酸菜籽油和芥花油(canola oil))、高油酸的葵花油、高油酸的红花油、橄榄油、海洋油(marine oils)、微生物油、椰子油、棕榈仁油和乳脂。

[0086] 本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物包含蛋白质组分。在所述婴儿配方物或第二阶段配方物中使用的蛋白质优选选自非人动物蛋白,优选非人乳蛋白,植物蛋白,如优选大豆蛋白和/或稻蛋白,及其混合物。本发明的营养组合物优选含有酪蛋白和/或乳清蛋白,更优选牛乳清蛋白和/或牛酪蛋白。因此,在一个实施方案中,所述蛋白质组分包含选自乳清蛋白和酪蛋白的蛋白质,优选乳清蛋白和酪蛋白二者,且优选地,所述乳清蛋白和/或酪蛋白来自牛乳。优选地,所述蛋白质包含少于5重量%(基于总蛋白质计)的游离氨基酸、二肽、三肽或水解的蛋白质。本发明的营养组合物优选包含酪蛋白和乳清蛋白,重量比酪蛋白:乳清蛋白为10:90至90:10,更优选20:80至80:20,甚至更优选35:65至55:45。

[0087] 本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物包含提供1.8至5.5,优选1.8至3.5g蛋白质/100kcal所述婴儿配方物或第二阶段配方物,优选提供1.8至2.5g/100kcal所述婴儿配方物或第二阶段配方物的蛋白质。在一个实施方案中,本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含2.0g/100kcal或更少量的蛋白质。当为液体形式,例如作为即食液体时,所述婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含0.5至6.0g、更优选1.0至3.0g、甚至更优选1.0至

1.5g蛋白质/100ml、最优选1.0至1.3g蛋白质/100ml。基于干重计,本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物包含5至20重量%的蛋白质,优选至少8重量%的蛋白质,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计,更优选8至14重量%、甚至更优选8至9.5重量%的蛋白质,基于所述婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计。

[0088] 根据凯氏法(Kjeldahl-method),通过测量总氮并在酪蛋白的情况下使用6.38的转换因子或对于除酪蛋白之外的其他蛋白质使用6.25的转换因子,计算基于本发明婴儿配方物或第二阶段配方物的干重计的蛋白质的重量%。本发明中所使用的术语‘蛋白质’或‘蛋白质组分’指的是蛋白质、肽和游离氨基酸的总和。

[0089] 优选地,所述脂质组分提供2.9至6g脂质/100kcal最终的婴儿配方物或第二阶段配方物,优选地,所述蛋白质组分提供1.8至5.5g/100kcal、优选1.8至2.5g/100kcal最终的婴儿配方物或第二阶段配方物,以及优选地,所述可消化碳水化合物组分提供9至14g/100kcal最终的婴儿配方物或第二阶段配方物,其中优选地,所述可消化碳水化合物组分包含至少60重量%的乳糖,基于总可消化碳水化合物计,更优选至少75重量%、甚至更优选至少90重量%的乳糖,基于总可消化碳水化合物计。通过源于蛋白质、脂质、可消化碳水化合物和不可消化寡糖的热量的总和确定总热量的量。

[0090] 在一个实施方案中,所述婴儿配方物或第二阶段配方物为液体形体。在另一个实施方案中,所述婴儿配方物或第二阶段配方物为粉末的形式,优选为适于用水溶液(优选用水)复原后制成液体的即饮婴儿配方物或第二阶段配方物的粉末。优选地,所述婴儿配方物或第二阶段配方物是待用水复原的粉末。优选地,当用Brookfield粘度计在20℃下以 100s^{-1} 的剪切率测量时,所述液体组合物的粘度低于 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$,更优选低于 $60\text{mPa}\cdot\text{s}$,更优选低于 $35\text{mPa}\cdot\text{s}$,甚至更优选低于 $6\text{mPa}\cdot\text{s}$ 。低粘度对于婴儿配方物或第二阶段配方物是重要的,因为它模拟了母乳的粘度并且然后通过奶嘴给予。优选地,根据本发明,所述营养组合物在给予时的粘度与人乳粘度接近。因此,在本发明的一个实施方案中,所述营养组合物不包含增稠剂,优选地,它不包含选自刺槐豆胶、他拉胶、黄蓍胶、瓜尔豆胶和香豆胶的增稠剂,优选地,它不包含刺槐豆胶、他拉胶、黄蓍胶、瓜尔豆胶或香豆胶的任一种。

[0091] 为了满足婴儿的热量需求,所述婴儿配方物或第二阶段配方物优选包含60至85,更优选60至70kcal/100ml液体。此热量密度确保水和热量消耗之间的最佳比例。本发明组合物的重量克分子渗透压浓度(osmolality)优选在150和420mOsmol/l之间,更优选260至320mOsmol/l。低的重量克分子渗透压浓度旨在进一步降低胃肠压力。

[0092] 当所述婴儿配方物或第二阶段配方物为液体形式时,每天给予的优选体积在约80至2500ml的范围内,更优选约200至1200ml每天。优选地,每天喂养次数在1至10次之间,优选在3至8次之间。在一个实施方案中,每天以液体形式给予所述婴儿配方物或第二阶段配方物,持续至少两天的时间,优选持续至少7天的时间,优选持续至少2周的时间,优选持续至少4周的时间,优选持续至少8周的时间,更优选持续至少12周的时间,其中每天给予的总体积在200ml至1200ml之间,并且其中每天喂养次数在1至10次之间。

[0093] 应用

[0094] 本发明人发现,当给予婴儿包含不可消化寡糖的部分发酵的婴儿配方物时,与给予不含不可消化寡糖的部分发酵婴儿配方物或给予含有不可消化寡糖的非发酵婴儿配方物的婴儿的研究组相比,绞痛发病率和每天哭泣发作次数在统计上显著降低。还发现,与接

受不含不可消化寡糖的非发酵婴儿配方物的婴儿的研究组相比,哭泣持续时间在统计上显著减少。

[0095] 本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物用于向婴儿——年龄为0至12个月的人受试者——提供营养。本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物优选口服给予。因为绞痛和哭泣发作在年幼的婴儿中特别突出,本发明的配方物优选为婴儿配方物和/或所述配方物用于向年龄在0至6个月、更优选0至4个月的人受试者提供营养。

[0096] 绞痛被定义为每周至少三天、每天哭泣持续时间大于3个小时。

[0097] 绞痛降低应被理解为与给予了包含仅不含本文所定义的不可消化寡糖的部分发酵婴儿配方物的婴儿配方物或第二阶段配方物的婴儿相比或与给予了含有本文所定义的不可消化寡糖的非发酵婴儿配方物的婴儿相比,给予了本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物的婴儿的绞痛降低。

[0098] 每天哭泣发作次数降低应被理解为与给予了包含仅不含本文所定义的不可消化寡糖的部分发酵婴儿配方物的婴儿配方物或第二阶段配方物的婴儿相比或与给予了含有本文所定义的不可消化寡糖的非发酵婴儿配方物的婴儿相比,给予了本发明的婴儿配方物或第二阶段配方物的婴儿的每天哭泣发作绝对次数更低。

[0099] 每天哭泣发作与每天哭泣次数相同。

[0100] 哭泣持续时间是指哭泣发作的时间长度。

[0101] 在一个实施方案中,本发明涉及通过给予本文以上所定义的包含发酵成分和不可消化寡糖的婴儿配方物或第二阶段配方物来降低婴儿绞痛发病率以及降低婴儿每天哭泣发作次数。在一个实施方案中,本发明涉及通过给予本文以上所定义的包含发酵成分和不可消化寡糖的婴儿配方物或第二阶段配方物来降低婴儿绞痛发病率以及减少婴儿哭泣持续时间。在一个实施方案中,本发明涉及通过给予本文以上所定义的包含发酵成分和不可消化寡糖的婴儿配方物或第二阶段配方物来降低婴儿每天哭泣发作次数和减少婴儿哭泣持续时间。在一个实施方案中,本发明涉及通过给予本文以上所定义的包含发酵成分和不可消化寡糖的婴儿配方物或第二阶段配方物来降低婴儿绞痛发病率、降低婴儿每天哭泣发作次数以及减少婴儿哭泣持续时间。

[0102] 在本文及其权利要求书中,动词“包含”及其动词形式的变化以其非限制性意义使用,意指包含该词之后的项目,但不排除未被具体提及的项目。此外,通过不定冠词“一个”或“一种”提到要素时不排除存在多于一个所述要素的可能性,除非上下文明确要求存在一个并且仅存在一个所述要素。因此,不定冠词“一个”或“一种”通常意指“至少一个”。Wt.意指重量。

[0103] 实施例

[0104] 1)包含发酵的组合物和不可消化寡糖的配方物在婴儿绞痛发病率和哭泣发作次数方面的效果

[0105] 征募健康的足月(≥ 37 周并且 ≤ 42 周)婴儿,其母亲已决定不开始母乳喂养或在通知研究的时候已停止了母乳喂养。在登记的时候,所述婴儿必须 ≤ 28 天大,并且出生重量在2.5-4.5kg之间或在胎龄和性别的正常范围内(根据当地适用的生长表第10至第90个百分点)。如果婴儿1)被诊断患有可能干扰所述研究的先天性疾病和/或当前疾病,2)具有增加的牛乳蛋白过敏风险或已知的牛乳蛋白过敏、大豆过敏和/或乳糖过敏,3)其母亲在妊娠期

间患有糖尿病,4)已参与另一个临床试验,则将其排除。从所有参与者的父母双方或法定代表人获得书面知情同意书。431名婴儿被考虑用于意向治疗(ITT)分析。

[0106] 参与者随机接受以下四种研究产品(均为完整的标准牛乳基婴儿配方物)中的一种:试验饮食1,含有50%的Lactofidus™以及90%的短链半乳寡糖(scGOS)和10%的长链果寡糖(lcFOS)的特定混合物,或试验饮食2,含有15%的Lactofidus™以及90%的scGOS和10%的lcFOS的特定混合物,或对照饮食3,仅含有50%的Lactofidus™,或对照饮食4,仅含有90%的scGOS和10%的lcFOS的特定混合物。所有产品都是由Danone, Steenvoorde, 法国生产的。这是前瞻性的、随机的、双盲的、对照的、平行组、多中心临床研究,在三个国家24个地点(爱尔兰(7个地点)、比利时(10个地点)、法国(7个地点))进行。在登记时,进行基线测量,并随机地分配婴儿以接受两种试验饮食的一种或两种对照饮食的一种。将指定的婴儿配方物及其制备说明书交给父母并建议他们随意地喂养婴儿。还给他们提供了一本日记本并要求他们记录他们婴儿的哭泣和睡眠持续时间,从而提供以小时计的总持续时间每天以及哭泣发作次数每天。进行生长测量。主要结果是重量增加,次要结果是身长(recumbent length)和头围。而且,基于父母做的记录,评价了哭泣和睡眠。如果记录了至少3天,就将日记纳入统计分析中。

[0107] 在4周时,通过使用wilcoxon秩和检验分析了哭泣发作次数(次/每天)。

[0108] 基于日记中父母报告的哭泣持续时间来定义绞痛发病率。根据所采用的Wessel标准,如果孩子至少3天每天哭泣持续时间为3小时,则绞痛被定义为“是”(存在)。通过使用卡方检验(Chi-square test)/fisher's精确检验(fisher's exact test)进行分析。

[0109] 测试了以下饮食:

[0110] 饮食1,婴儿配方物1,每100ml包含66kcal、1.35g蛋白质(重量比为1/1的牛乳清蛋白/酪蛋白)、8.2g可消化碳水化合物(其中5.6g乳糖和2.1g麦芽糊精)、3.0g脂肪(主要为植物脂肪)、0.8g不可消化寡糖(重量比为9:1的scGOS(来源为**Vivinal®**GOS)和lcFOS(来源为**RaftilinHP®**))。

[0111] 该婴儿配方物的50%(基于干重计)源自Lactofidus™——一种市售的以商标名Galli销售的婴儿配方物。Lactofidus™是100%的发酵的来自乳的组合物,是通过用嗜热链球菌发酵而生产的,并且包含短双歧杆菌。使用热处理来灭活乳酸菌。

[0112] 该婴儿配方物包含约0.55重量%的乳酸+乳酸盐,基于干重计,其中至少95%为L-乳酸/乳酸盐。根据婴儿配方物国际指令2006/141/EC,所述组合物还包含维生素、矿物质、微量元素和其他微量营养物。

[0113] 饮食2,婴儿配方物2,与婴儿配方物1相似,但是包含15重量%的Lactofidus™而不是50%,以及因此约0.16重量%的乳酸+乳酸盐。

[0114] 饮食3,婴儿配方物3,与婴儿配方物1相似,但不含所述0.8g不可消化寡糖(重量比为9:1的scGOS(来源为**Vivinal®**GOS)和lcFOS(来源为**RaftilinHP®**))。

[0115] 饮食4,婴儿配方物4,非发酵婴儿配方物,其含有0.8g不可消化寡糖(重量比9:1的scGOS(来源为**Vivinal®**GOS)和lcFOS(来源为**RaftilinHP®**)),其余具有与婴儿配方物1相似的组成。

[0116] 结果:

[0117] 群体

[0118] 全部431名婴儿被纳入并被随机分组。试验和对照组之间的中途退出率(dropout rate)在统计上没有显著差异。(fisher's精确检验, $P>0.05$)。

[0119] 哭泣和绞痛

[0120] 4周时,接受饮食1的组的平均哭泣发作最低($3.03 \pm \text{sd } 1.92$),接受饮食2的组的均值为 3.64 ± 2.19 ,接受饮食3的组的均值为 3.72 ± 1.98 ,接受饮食4的组的均值为 3.46 ± 1.92 。然而,由于数据不是正态分布的,中值的数值是更相关的。4周时,已食用饮食1(50%的Lactofidus™以及scGOS/lcFOS)的婴儿组的每天哭泣发作的中值次数最低。4周时,与接受饮食3(50%的Lactofidus™)的对照组相比,接受饮食1(50%的Lactofidus™以及scGOS/lcFOS)的组的每天哭泣发作次数显著更低(中值:2.6对3.4次/天, Wilcoxon秩和检验, $p=0.030$),参见表1,其示出ITT(意向治疗)组的结果。与喂食了饮食4(0%的Lactofidus™以及scGOS/lcFOS)的组相比,哭泣发作次数也更低。在降低每天哭泣发作次数方面,饮食2(15%的Lactofidus™以及scGOS/lcFOS)比饮食1的有效性较差。

[0121] 4周时,已食用饮食1(50%的Lactofidus™以及scGOS/lcFOS)的婴儿组的绞痛发病率最低。与已食用饮食3(50%的Lactofidus™)的对照组(8%对20%,卡方检验, $P=0.036$)和已食用饮食4(scGOS/lcFOS)的对照组(8%对20%,卡方检验, $P=0.034$)相比,已食用饮食1(50%的Lactofidus™以及scGOS/lcFOS)的试验组的绞痛发病率最低并且显著不同,参见表2,其示出了ITT组的结果。在降低绞痛发病率方面,饮食2(15%的Lactofidus™以及scGOS/lcFOS)比饮食1的有效性较差。

[0122] 表1:4周时的哭泣发作次数(次/天)

[0123]

	基线 均值	4周 均值	基线 中值 (范围)	4周 中值 (范围)	P-值
饮食 1 (50% LF+寡糖; N = 109)	4.15±2.32 (n=86)	3.03±1.92 (n=74)	4.0 (0.0–9.0)	2.6 (0.0–7.6)	0.100 ^[a] 0.030 ^[b] 0.072 ^[c]
饮食 2 (15% LF+寡糖; N = 111)	3.88±2.36 (n=93)	3.64±2.19 (n=72)	4.0 (0.0–8.0)	3.6 (0.0–9.4)	0.591 ^[a]
饮食 3 (50% LF; N=107)	4.31±2.45 (n=87)	3.72±1.98 (n=70)	5.0 (0.0–10.0)	3.4 (0.0–8.7)	
饮食 4 (寡 糖; N=104)	3.56±2.26 (n=86)	3.46 ±1.92 (n=75)	3.0 (0.0–8.0)	3.4 (0.0–9.3)	

[0124] N为意向治疗组中的婴儿总数,n为对分析做出贡献的婴儿数。如果记录了至少3天,就将日记纳入分析中。使用Wilcoxon秩和检验计算统计相关性:[a]相对于饮食4:[b]相对于饮食3:[c]相对于饮食2。

[0125] 表2:4周时的绞痛发病率(修改自Wessel标准)

4周时的绞痛发病率	否	是	P-值
	n (%)	n (%)	
饮食 1 (50%LF+寡糖; N = 109)	69 (92.0)	6 (8.0)	0.034 ^[a] 0.036 ^[b] 0.109 ^[c]
饮食 2 (15%LF+寡糖; N = 111)	60 (83.3)	12 (16.7)	0.602 ^[a]
饮食 3 (50% LF;N = 107)	56 (80.0)	14 (20.0)	
饮食 4 (寡糖;N = 104)	60 (80.0)	15 (20.0)	

[0127] N为ITT组中的婴儿总数,n为对分析做出贡献的婴儿数。如果婴儿一周至少3天每天哭泣持续时间为至少3小时,则绞痛被定义为‘是’。没有纳入基线,因为在基线处没有7天的日记。如果记录了至少3天,就将日记纳入分析中。使用卡方检验计算P-值:[a]相对于饮食4;[b]相对于饮食3;[c]相对于饮食2。

[0128] 2)包含发酵组合物和不可消化寡糖的配方物在婴儿绞痛发病率方面的效果

[0129] 以与以上相似的评估和访诊进行临床试验。在该临床试验中,200名受试者随机接受饮食5或饮食6。

[0130] 199名婴儿被考虑用于意向治疗(ITT)分析,对于所有接受治疗的受试者(all-subjects treated(AST))而言n=198。受试者随机接受所述两种饮食的一种,所述两种饮食都为完整的标准牛乳基婴儿配方物。这是前瞻性的、随机的、双盲的、对照的、平行组、多中心临床研究,在两个国家意大利和西班牙进行。

[0131] 父母完成标准化的日记以评估哭泣持续时间。对每一位受试者,计算每天哭泣持续时间(h/天)。

[0132] 过度哭泣被定义为哭泣持续时间>3h/天。基于父母在日记中报告的哭泣持续时间,定义绞痛发病率。根据修改的Wessel标准,如果孩子在7天的周期内至少3天每天哭泣持续时间为3小时,则绞痛被定义为“是”(存在)。通过使用重复测量Logistic回归进行分析。

[0133] 饮食5:婴儿配方物,每100ml包含66kcal、1.2g蛋白质(重量比例为1/1的牛乳清蛋白/酪蛋白)、7.7g可消化碳水化合物(其中7.6g乳糖)、3.4g脂肪(主要为植物脂肪)、0.8g不可消化寡糖(重量比为9:1的scGOS(来源为**Vivinal®**GOS)和1cFOS(来源为**RaftilinHP®**))。

[0134] 该婴儿配方物的30%(基于干重计)源自Lactofidus™。该婴儿配方物包含约0.33重量%的乳酸+乳酸盐,基于干重计,其中至少95%为L-乳酸+L-乳酸盐。根据婴儿配方物国际指令2006/141/EC,所述组合物还包含维生素、矿物质、微量元素和其他微量营养物。

[0135] 饮食6:婴儿配方物,与饮食5的婴儿配方物相似,但是不包含Lactofidus™并且没有添加不可消化寡糖(scGOS和1cFOS)。

[0136] 结果:

[0137] 群体

[0138] 全部200名婴儿被随机分组。试验组和对照组之间的提前中止(early terminations)人数在统计上没有显著差异。(卡方检验, $P > 0.05$)。

[0139] 哭泣和绞痛

[0140] 发现,在日龄>7天的婴儿开始使用在研饮食后,与接受饮食6的婴儿相比,接受饮食5的婴儿的哭泣持续时间、过度哭泣发生率以及绞痛发病率更低。对于统计效应,参见下面的表3。

[0141] 表3:统计分析

[0142]

	日龄>7 天的亚组在开始使用研究饮食后,与对照治疗相比的 p-值检验	日龄>21 天的亚组在开始使用研究饮食后,与对照治疗相比的 p-值检验
ITT 哭泣持续时间	0.0200 (n=123)	< 0.0001 (n=64)
ITT 过度哭泣	<0.0001 (n=123)	0.0048 (n=64)
ITT 绞痛	0.1222 (n=122)	0.0449 (n=64)

[0143] n是对分析做出贡献的婴儿数。

[0144] 此外,在AST群体中,与食用饮食6的婴儿(104名婴儿中的9名,8.7%)相比,食用饮食5的婴儿(94名婴儿中的1名,1.1%)的婴儿绞痛(被研究者作为不良反应而记录)显著更低(p-值0.020)。