



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102225060 A

(43) 申请公布日 2011.10.26

(21) 申请号 201110084963.0

A61P 31/00(2006.01)

(22) 申请日 2006.12.19

A23L 1/29(2006.01)

(30) 优先权数据

60/752253 2005.12.19 US

(62) 分案原申请数据

200680047936.3 2006.12.19

(71) 申请人 雅培制药有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 D·L·托马斯 P·穆克吉

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘健

(51) Int. Cl.

A61K 31/19(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

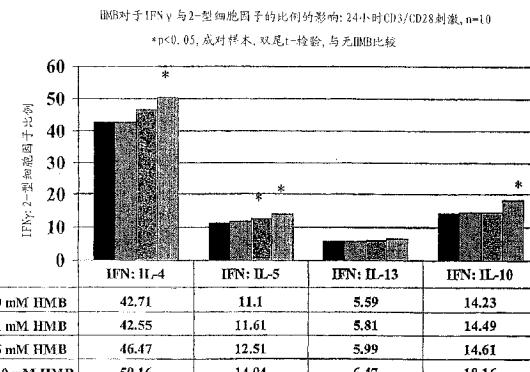
权利要求书 1 页 说明书 16 页 附图 5 页

(54) 发明名称

 β -羟基- β -甲基丁酸盐在调节1型和2型细胞因子生成失衡中的应用

(57) 摘要

本发明公开了治疗患有特征在于1型与2型细胞因子生成失衡的病症的个体的方法，其中所述方法包括给个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐(HMB)以调节或引起1型对2型细胞因子的比例增加，包括提高1型对2型细胞因子的比例，而没有增加2型细胞因子的水平。本发明还公开了使用HMB来治疗哮喘和变态反应的方法。本发明方法是基于以下发现，HMB调节细胞因子生成，更通常提高1型细胞因子，而2型细胞因子没有相应增加。



1. β -羟基- β -甲基丁酸盐在制备用于治疗特征在于 1-型与 2-型细胞因子水平失衡的病症的药物或营养产品中的应用,其中所述病症是哮喘或癌症。
2. 权利要求 1 的应用,其中施用所述药物或营养产品提高了 1- 型对 2- 型细胞因子水平的比例。
3. 权利要求 2 的应用,其中施用所述药物或营养产品提高了 1- 型细胞因子的水平,而没有增加 2- 型细胞因子的水平。
4. 权利要求 2 的应用,其中 β -羟基- β -甲基丁酸盐的有效量为每天 0.5g 至 10g。
5. 权利要求 2 的应用,其中所述应用是 β -羟基- β -甲基丁酸盐在制备还包含一种或多种脂肪、蛋白和糖类的营养产品中的应用。
6. 权利要求 1 的应用,其中所述病症是哮喘。
7. 权利要求 6 的应用,其中所述药物或营养产品能有效改善哮喘症状。
8. 权利要求 6 的应用,其中所述药物或营养产品能有效防止 FEV₁ 降低。
9. 权利要求 6 的应用,其中所述药物或营养产品足以将基础 FEV₁ 保持在 80% 以上。
10. 权利要求 1 的应用,其中所述病症是癌症。
11. 权利要求 1 的应用,其中所述 1- 型细胞因子是干扰素 - γ 或白介素 2,且 2- 型细胞因子是白介素 4。
12. 权利要求 2 的应用,其中所述 1- 型细胞因子是干扰素 - γ 、白介素 2 或白介素 -12,且 2- 型细胞因子是白介素 4、白介素 5、白介素 13 或白介素 10。
13. β -羟基- β -甲基丁酸盐在制备用于治疗患有哮喘或者有发展成哮喘危险的个体中哮喘的药物或营养产品中的应用。
14. 权利要求 13 的应用,其中所述应用是 β -羟基- β -甲基丁酸盐在制备还包含一种或多种脂肪、蛋白和糖类的营养产品中的应用。
15. 权利要求 14 的应用,其中 β -羟基- β -甲基丁酸盐的有效量为每天 0.5g 至 10g。
16. β -羟基- β -甲基丁酸盐在制备用于降低有发展成感染危险的老年个体中感染危险的药物或营养产品中的应用。
17. 权利要求 16 的应用,其中所述应用是 β -羟基- β -甲基丁酸盐在制备还包含一种或多种脂肪、蛋白和糖类的营养产品中的应用。
18. 权利要求 17 的应用,其中 β -羟基- β -甲基丁酸盐的有效量为每天 0.5g 至 10g。

β - 羟基 - β - 甲基丁酸盐在调节 1- 型和 2- 型细胞因子生成失衡中的应用

[0001] 本申请是申请号为“200680047936.3”，发明名称为“使用 β - 羟基 - β - 甲基丁酸盐的方法”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及使用 β - 羟基 - β - 甲基丁酸盐 (β -hydroxy- β -methylbutyrate) (HMB) 调节细胞因子生成来治疗个体的方法。

【0003】发明背景

[0004] 近些年，在工业化国家，变态反应和哮喘的发病率以及严重程度都在增加。实际上，哮喘现在是儿童中最常见的慢性疾病。

[0005] 关于变态反应和哮喘的发病机理已经了解得很多。二者都是基于免疫的疾病。二者都与体内 1- 型和 2- 型细胞因子的相关水平的失衡有关。已经观察到，患有变态反应或哮喘的个体具有较高的 2- 型与 1- 型细胞因子的相对比例。据信，该偏斜的比例导致变态反应和哮喘的发病。

[0006] 通常，细胞因子是细胞产生的调节蛋白，其以旁分泌或自分泌方式影响细胞功能。它们是由免疫细胞产生的，并且因此通过其可诱导的功能以及参与反应的细胞类型进行分类。

[0007] 例如，1- 型细胞因子主要引起或增强抗病原体的细胞介导的免疫反应。1- 型细胞因子参与免疫反应、病毒免疫、细胞内寄生虫免疫和同种异体移植排斥。1- 型细胞因子包括白介素 2(IL-2)、白介素 12(IL-12) 和干扰素 γ (IFN γ)。1 型细胞因子可以抑制 2- 型细胞因子的生成。

[0008] 相反，2- 型细胞因子主要引起或增强抗病原体的抗体介导的免疫反应。2 型细胞因子参与体液反应、蠕虫免疫和变态反应。2 型细胞因子包括白介素 4(IL-4)、白介素 5(IL-5)、白介素 10(IL-10) 和白介素 13(IL-13)。2- 型细胞因子可以抑制 1 型细胞因子的生成。

[0009] 由于变态反应与哮喘中的细胞因子失衡之间的联系，因此据信目标是将 1- 型与 2- 型细胞因子水平的比例恢复正常。治疗将有助于治疗或甚至预防这样的疾病。为了该目的，本文中已经发现，β - 羟基 - β - 甲基丁酸盐 (HMB) 暴露（体外）提高了刺激的周围血液单核细胞 (PBMC) 中的 1- 型与 2- 型细胞因子的相对比例，由此提供了治疗患有变态反应和哮喘或者有发展为变态反应和哮喘的危险的个体的新的可能治疗。

[0010] 作为可商购获得的组分，在很多营养产物中发现了 HMB。其还是必需氨基酸亮氨酸的代谢物，并且因此在身体中天然发现了。还中多种植物，包括 citrus fruits 和苜蓿，以及鲶鱼中发现了 HMB。其还已知和用于多种目的，包括在适当个体中构建或维持肌肉以及提高整个免疫功能。

[0011] 然而，迄今为止，没有关于 HMB 在调节 1- 型与 2- 型细胞因子生成中的作用的报道，也没有任何关于使用 HMB 来影响细胞因子失衡以治疗对其有反应的病症，包括变态反

应和哮喘的公开内容。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明方法涉及在患有特征是相应的细胞因子失衡的病症的个体的体内调节 1-型对 2-型细胞因子水平,以由此提供相关病症的治疗。最值得关注的病症有例如变态反应和哮喘。

[0014] 本发明的第一个实施方案是治疗患有病症的个体的方法,所述病症的特征在于体内 1-型对 2-型细胞因子水平的相对失衡,其中所述方法包括给个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐以由此调节该失衡,通常是提高 1-型对 2-型细胞因子的相对水平或生成。本发明包括其中所述病症是哮喘、变态反应或二者的实施方案。

[0015] 本发明的第二个实施方案是治疗患有变态反应或者有发展成变态反应的危险的个体的方法,所述方法包括给个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐 (HMB)。

[0016] 本发明的第三个实施方案是治疗患有哮喘或者有发展成哮喘的危险的个体的方法,所述方法包括给个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐 (HMB)。

[0017] 本发明的第四个实施方案是治疗有发展成老年感染的危险的老年个体的方法,所述方法包括给这样的个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐 (HMB)。

[0018] 本发明是基于以下发现:用 T 细胞刺激剂 CD3/CD28 刺激并且同时暴露于 HMB 的周围血液单核细胞 (PBMC) 表现出 1-型和 2-型细胞因子生成的转变,有利于 1-型细胞因子生成。作为 HMB 暴露发生的转变提高了 1-型细胞因子例如干扰素- γ (IFN γ)、白介素 12 (IL-12) 和白介素 2 (IL-2) 的生成,而 2-型细胞因子例如白介素 4 (IL-4)、白介素 5 (IL-5)、白介素 10 (IL-10) 和白介素 13 (IL-13) 的生成没有相应提高。

[0019] 附图简述

[0020] 图 1 总结了实验数据,其表明了 HMB 对于同时用 CD3/CD28 刺激 24 小时的周围血液单核细胞所产生的 1-型细胞因子 (IL-2、IL-12、IFN γ 、TNF α 、GM-CSF) 的影响 ($*p < 0.05$, 成对样本, 双尾 t- 检验, 与没有 HMB 相比)。

[0021] 图 2 总结了实验数据,其表明了 HMB 对于同时用 CD3/CD28 刺激 24 小时的周围血液单核细胞所产生的 2-型细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-10、IL-13) 的影响 ($*p < 0.05$, 成对样本, 双尾 t- 检验, 与没有 HMB 相比)。

[0022] 图 3 总结了实验数据,其表明了 HMB 对于同时用 CD3/CD28 刺激 24 小时的周围血液单核细胞所产生的 1-型细胞因子 (IL-2) 与 2-型细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13、IL-10) 的比例的影响 ($*p < 0.05$, 成对样本, 双尾 t- 检验, 与没有 HMB 相比)。

[0023] 图 4 总结了实验数据,其表明了 HMB 对于同时用 CD3/CD28 刺激 24 小时的周围血液单核细胞所产生的 1-型细胞因子 (IL-12) 与 2-型细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13、IL-10) 的比例的影响 ($*p < 0.05$, 成对样本, 双尾 t- 检验, 与没有 HMB 相比)。

[0024] 图 5 总结了实验数据,其表明了 HMB 对于同时用 CD3/CD28 刺激 24 小时的周围血液单核细胞所产生的 1-型细胞因子 (IFN γ) 与 2-型细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13、IL-10) 的比例的影响 ($*p < 0.05$, 成对样本, 双尾 t- 检验, 与没有 HMB 相比)。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明方法包括以本文所述方式和目的给有此需要的个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐 (HMB)。下面详细描述本发明方法的这些和其他必需或任选要素或特

征。

[0027] 除非另有说明,否则本文所用术语“治疗”包括预防病症,延迟病症的发作,减轻病症的症状的严重程度,或者消除病症的某些或所有症状。

[0028] 除非另有说明,否则本文所用术语“改善”是指消除、延迟或减轻与病症有关的症状的流行或严重程度。

[0029] 除非另有说明,否则本文所用术语“病症”包括病理学和非病理学状态,所有它们的特征都在于 1- 型对 2- 型细胞因子的相对量失常或失衡。

[0030] 除非另有说明,否则本文所用术语“老年个体”是指年龄在 60 岁以上,优选 70 岁以上的个体。

[0031] 除非另有说明,否则本文所用术语“调节”是指降低体内 1- 型对 2- 型细胞因子水平的失衡(即与病症有关的失衡),或者提高 1- 型对 2- 型细胞因子的比例,包括提高 1- 型细胞因子水平,而不相应地提高 2- 型细胞因子水平。

[0032] 除非另有说明,否则本文所用的所有百分比、份数和比例都是基于总组合物的重量计的。除非另有说明,否则在描述所列组分时,所有这样的重量都是基于活性水平,因此不包括可能包含在市售材料中的溶剂或副产物。

[0033] 除非另有说明,否则本文所用的所有数字范围,无论前面是否有术语“约”修饰,都意欲和理解由该术语修饰。

[0034] 除非另有说明或者在相关提及的上下文中清楚地有相反暗示,否则本发明提及的单数特征或限定应当包括相应的复数特征或限定,反之亦然。

[0035] 除非另有说明或者在相关提及的上下文中清楚地有相反暗示,否则本文所用方法或步骤的组合可以以任何顺序进行。

[0036] 本发明方法还可以基本上不含任何任选或选择的本文所述必需特征,条件是剩余方法仍然含有所有如本文所述的必需限定。

[0037] 实施方案

[0038] 现描述本发明的第一个实施方案。包括在本发明的第一个实施方案内的病症包括变态反应,哮喘,实体瘤,癌症,包括沉重期卵巢癌和黑素瘤,肾肿瘤,和紧张,包括烧伤之后的精神紧张,手术紧张和手术前紧张。本发明方法尤其可用于治疗变态反应、哮喘或二者。

[0039] 至于变态反应和哮喘,已经发现,高水平的 IL-4,一种 2- 型细胞因子与变态反应和哮喘的促进或加重有关。因此,涉及治疗患有病症的个体,包括给个体施用有效量 HMB 来调节或引起 1- 型细胞因子水平的提高,而 2- 型细胞因子水平没有相应提高的方法的本发明第一个实施方案,可治疗患有变态反应和哮喘的症状的个体,因为 1- 型细胞因子的增加将促进 1- 型对 2- 型细胞因子状况的平衡。

[0040] 至于癌症,包括沉重期卵巢癌,研究已经表明,把 1- 型细胞因子 IFN- γ 直接注射到腹腔内可以延长患有沉重期卵巢癌的女性的存活时间。已经表明,对于化疗已经失败的个体,该治疗在初始治疗期间以及在化疗之后都是有效的。因此,涉及治疗患有病症的个体,包括给个体施用有效量 HMB 来调节或引起 1- 型细胞因子水平的提高,而 2- 型细胞因子水平没有相应提高的方法的本发明第一个实施方案,能够增强患有癌症,包括沉重期卵巢癌的个体的治疗,因为已经发现所述方法能够提高 1- 型细胞因子,包括 IFN γ 的水平。

[0041] 至于肾肿瘤和黑素瘤,研究已经表明,皮下注射给予的白介素 2 可以治疗某些肾

肿瘤和黑素瘤。当用作癌症治疗时,据信 IL-2 增强了身体的天然防卫机制,并且引起某些癌细胞被免疫细胞识别和消除。因此,涉及治疗患有病症的个体,包括给个体施用有效量 HMB 来调节或引起 1-型细胞因子水平的提高,而 2-型细胞因子水平没有相应提高的方法的本发明第一个实施方案,能够增强具有肾肿瘤或黑素瘤的个体的治疗,因为本发明者们已经发现,本发明第一个实施方案的方法能够提高 1-型细胞因子,包括 IL-2 的水平。

[0042] 至于烧伤之后的精神紧张,手术紧张和手术前紧张,研究已经表明,紧张增加 2-型细胞因子生成以及抑制 1-型细胞因子生成。当个体表现出紧张时,由于伴随紧张期的 2-型细胞因子的生成和 1-型细胞因子的抑制,免疫系统受到损害。因此,涉及治疗患有病症的个体,包括给个体施用有效量 HMB 来调节或引起 1-型细胞因子水平的提高,而 2-型细胞因子水平没有提高的方法的本发明第一个实施方案,可以治疗烧伤之后的精神紧张,手术紧张和手术前紧张,因为给个体施用有效量 HMB 来提高 1-型细胞因子,而 2-型细胞因子水平没有提高,能够调节与紧张有关的细胞因子失衡。1-型细胞因子的增加促进了个体中 1-型对 2-型细胞因子的平衡状况。

[0043] 包括在本发明第一个实施方案内的 1-型细胞因子包括干扰素 - γ 、白介素 2 和白介素 12。包括在本发明第一个实施方案内的 2-型细胞因子包括白介素 4、白介素 5、白介素 10 和白介素 13。

[0044] IFN γ 的某些保护功能包括抑制病毒复制,刺激巨噬细胞以及增加免疫反应中自身识别所必需的细胞表面分子。此外,对于抗感染和疾病的保护作用来说,足够水平的 IFN γ 是必需的。IFN γ 还拮抗 2-型细胞因子 IL-4 的几种作用,并且抑制 IL-4 生成细胞的增殖。因此,诱导 IFN γ 生成的能力有助于治疗患有病症例如本文所述病症的个体。本发明者们已经发现 HMB 可以诱导 IFN γ 生成,而没有影响 2-型细胞因子的生成,因此本发明方法可有效治疗本文所述这类病症。

[0045] IL-2 的某些保护功能包括诱导所有 T 细胞、激活的 B 细胞以及天然杀伤细胞的增殖,以及通过从 T 细胞和天然杀伤细胞诱导杀肿瘤细胞因子来促进杀死肿瘤细胞。对于抗感染和疾病的保护作用来说,足够水平的 IL-2 也是必需的。因此,诱导 IL-2 生成的能力有助于治疗患有病症例如本文所述病症的个体。本发明者们已经发现 HMB 可以诱导 IL-2 生成,而没有增加 2-型细胞因子水平,因此本发明方法可有效治疗本文所述这类病症。

[0046] 虽然对于抗感染和疾病的保护作用来说,足够水平的 2-型细胞因子 IL-4 也是必需的,但是高水平的 IL-4 与变态反应、哮喘和紧张的加重有关。因此,治疗患有本文所述病症的个体的能力取决于诱导 1-型细胞因子例如 IFN γ 和 IL-2 生成的能力,以及同时不增加 2-型细胞因子,特别是 IL-4 生成的能力,因为已知 IL-4 的水平增加会加重变态反应、哮喘和紧张。本发明的第一个实施方案涉及治疗患有病症的个体的方法,其中 HMB 的给药诱导 IL-2 和 IFN γ 的生成,而 IL-4 水平没有相应的增加。

[0047] 本发明的第一个实施方案的另一个方面涉及治疗患有特征是 1-型和 2-型细胞因子失衡的病症的个体的方法,所述方法包括给个体施用有效量 HMB 以调节或引起 1-型细胞因子水平增加,而 2-型细胞因子水平没有相应的增加,其中施用的 HMB 的量能有效改善变态反应症状。高水平的 2-型细胞因子 IL-4 与变态反应的加重有关。但是 1-型细胞因子例如 IFN γ 拮抗 IL-4 的几个作用并且抑制 IL-4 生成细胞的增殖。因此,当 HMB 对个体的给药量是促进 1-型对 2-型细胞因子状况平衡的有效量时,本发明方法能够改善变态反应

的症状。

[0048] 类似地,本发明涉及治疗患有特征是 1- 型和 2- 型细胞因子失衡的病症的个体的方法,所述方法包括给个体施用有效量 HMB 以调节或引起 1- 型细胞因子水平增加,而 2- 型细胞因子水平没有相应的增加,其中施用的 HMB 的量能有效改善哮喘的症状。高水平的 2- 型细胞因子 IL-4 与哮喘的加重有关。但是 1- 型细胞因子例如 IFN γ 抗 IL-4 的几个作用并且抑制 IL-4 生成细胞的增殖。因此,当 HMB 对个体的给药量是促进 1- 型对 2- 型细胞因子状况平衡的有效量时,本发明方法能够改善哮喘的症状。

[0049] 本发明的第一个实施方案的另一个方面涉及治疗患有特征是 1- 型和 2- 型细胞因子失衡的病症的个体的方法,所述方法包括给个体施用有效量 HMB 以调节或引起 1- 型细胞因子水平增加,而 2- 型细胞因子水平没有相应的增加,其中施用的 HMB 的量是有效预防 FEV₁ 或 1 秒内受迫呼气容积 (forced expiratory volume) 降低的量。患有严重和持续哮喘的个体表现出低的 FEV₁ 百分比值,而仅经历轻微和间歇性哮喘的个体表现出较高的百分比值。因此,在施用有效量 HMB 以诱导 1- 型细胞因子生成,而不诱导 2- 型细胞因子生成,来降低与 1- 型对 2- 型细胞因子状况失衡有关的哮喘加重时,本发明方法能够防止 FEV₁ 的下降。

[0050] 仅经历轻微和间歇性哮喘的个体表现出大于或等于 80% 的 FEV₁ 值。因此,本发明第一个实施方案的另一个方面涉及治疗患有病症的个体的方法,其中诱导细胞因子生成,包括给个体施用有效量 HMB 以引起 1- 型细胞因子水平增加,而 2- 型细胞因子水平没有相应的增加,其中施用的 HMB 的量是能有效地维持基础 FEV₁ 在 80% 以上的量。在通过本发明第一个实施方案的方法以改变与哮喘有关的 1- 型对 2- 型细胞因子状况失衡时,该方法能够维持基础 FEV₁ 在 80% 以上。

[0051] 现在描述本发明的第二个实施方案。本发明包括治疗患有变态反应或者有发展成变态反应的危险的个体中变态反应的方法,所述方法包括给个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐来预防或改善变态反应的症状。有变态反应危险的个体包括已经患有变态反应的个体以及在遗传上具有或者易患有变态反应的个体。

[0052] 本文所用术语“变态反应”包括枯草热、食物过敏、过敏性结膜炎、特应性皮炎、吸入性 (空气携带的变应原) 变态反应和其他常见变态反应。这样的变态反应经常经常与暴露于变应原例如动物皮屑、花粉、昆虫叮咬、房屋粉尘、房屋尘螨、霉菌、某些药物和食品,尤其是鱼、蛋、奶和坚果。

[0053] 现在描述本发明的第三个实施方案。本发明包括治疗患有哮喘或者有发展成哮喘的危险的个体中哮喘的方法,所述方法包括给个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐来预防或改善哮喘的症状。有哮喘危险的个体包括已经患有哮喘的个体以及在遗传上具有或者易患有哮喘的个体。

[0054] 现在描述本发明的第四个实施方案。本发明包括治疗有发展成老年感染的危险的老年个体的方法,所述感染包括呼吸和非呼吸性细菌和病毒感染,所述方法包括给这样的个体施用有效量的 β -羟基- β -甲基丁酸盐以降低这样的感染的危险或发病率。

[0055] 对于本文所述方法的目的, HMB 的有效量最通常为 0.1g-10g, 包括 0.5g-5.0g, 并且还包括 1.0g-3.5g HMB/ 天。总日剂量可以作为单一、分开或连续 (或半连续) 剂量 (例如肠给药), 每一天或在选择的间歇的天给予。

[0056] 本发明方法优选涉及口服给药。

[0057] 产物形式

[0058] 本发明方法可涉及适于依据本文所述方法将有效量 HMB 安全施用给目标群体或所选个体的任何产品形式。这样的产品包括药物剂型（例如胶囊、片剂、液体剂型、局部给药剂型等）以及营养产品。

[0059] 用于本发明的营养产品还包括脂肪、蛋白、糖类、矿物质以及维生素的一种或多种（优选所有）。这样的产品包括固体、液体、粉末以及凝胶。

[0060] 适用于本发明的固体营养产品形式的非限制性实例包括小吃和膳食替代产品，包括配制成下列的那些：棒、条、饼干或面包或蛋糕或其他焙烤食品，冷冻液体，糖果，早餐谷类食品，粉末或粒状固体或其他颗粒，小吃薄片或咬片等。

[0061] 适用于本发明的液体营养产品形式的非限制性实例包括小吃和膳食替代产品，包括配制成下列的那些：果汁或其他酸性饮料，基于奶或大豆的饮料，使用前预先摇动的饮料（shakes），咖啡，茶，碳酸饮料，非碳酸饮料，肠给予组合物等。这些液体组合物最通常配制成为悬浮液或乳液，但是还可以配制成为其他合适的形式例如乳液、液体凝胶等。

[0062] 很多不同来源和类型的蛋白、液体和糖类是已知的，并且可以用于本文描述的不同营养产品，条件是所选择的营养物对于口服给予是安全有效的，并且与必需成分以及其他加入的成分是相容的。

[0063] 适用于营养产品的糖类可以是单纯物、复合物或变型或其组合。合适的糖类的非限制性实例包括水解或变性淀粉或玉米淀粉、麦芽糖糊精、葡萄糖聚合物、蔗糖、玉米糖浆、玉米糖浆固体、源自米的糖类、葡萄糖、果糖、乳糖、高果糖玉米糖浆、不可消化的低聚糖（例如低聚果糖）、蜂蜜、糖醇（例如麦芽糖醇、赤藓醇、山梨醇）及其组合。

[0064] 适用于本发明的糖类还包括可溶性食用纤维，其非限制性实例包括阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、瓜尔胶、柑橘果胶、低和高甲氧基果胶、燕麦和大麦葡聚糖、角叉菜聚糖、洋车前子纤维（psyllium）及其组合。可溶性食用纤维也适合用作糖类来源，其非限制性实例包括燕麦壳纤维、豌豆壳纤维、大豆壳纤维、大豆子叶纤维、甜菜纤维、纤维素、玉米糠及其组合。

[0065] 适用于营养产品的蛋白包括水解、部分水解或非水解蛋白或蛋白来源，并且可以源自任何已知或其他合适的来源例如奶（例如酪蛋白、乳清）、动物（例如肉、鱼）、谷物（例如米、玉米）、蔬菜（例如大豆）或其组合。可用于本发明的蛋白还可以包括已知用于营养产品的游离氨基酸或者完全或部分由其替代，其非限制性实例包括色氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、精氨酸及其组合。

[0066] 适用于营养产品的脂肪包括椰子油、分馏植物油、大豆油、玉米油、橄榄油、红花油、MCT 油（中链甘油三酯）、向日葵油、高油酸向日葵油、棕榈油和棕榈仁油、棕榈油精、低芥酸菜子油、海生油（marineoil）、棉籽油及其组合。

[0067] 糖类、蛋白和脂肪在本发明营养组合物中的浓度可以根据具体产品形式以及不同其他制剂以及目的饮食需求而有显著改变。这些大量营养物最通常在下表中描述的任何卡路里范围（实施方案 A、B 或 C）内配制。

[0068]

[0069]

营养物	营养实施方案		
	A	B	C
糖类 - %总卡路里	1-98	10-75	30-50
脂肪 - %总卡路里	1-98	20-85	35-55
蛋白 - %总卡路里	1-98	5-70	15-35

[0070] 用于本发明的营养组合物还可以包含其他任选成分，这些任选成分可以改进产品的物理、化学、美观或加工特征，或者当用于目标群体时，起药物或另外的营养成分的作用。很多这样的任选成分是已知的，或者适用于医疗食品或其他营养产品或药物剂型，并且还可以在本发明组合物中使用，条件是这样的任选成分对于口服给予是安全有效的，并且在所选的产品形式中与必需成分以及其他加入的成分是相容的。

[0071] 这样的任选成分的非限制性实例包括防腐剂，抗氧化剂，乳化剂，缓冲剂，另外的药物活性剂，本文所述的另外的营养物，甜味剂，包括人工甜味剂（例如糖精、天冬甜素、合成糖精（安赛蜜（acesulfame K）、三氯蔗糖（Sucratose）），着色剂，矫味剂，增稠剂和稳定剂，乳化物质，润滑剂等。

[0072] 用于本发明的营养组合物还可以包含任何多种其他维生素或相关营养物，其非限制性实例包括维生素A、维生素D、维生素E、维生素K、硫胺素、核黄素、吡多醇、维生素B₁₂、类胡萝卜素（例如β-胡萝卜素、玉米黄质、叶黄素、番茄红素）、烟酸、叶酸、泛酸、生物素、维生素C、胆碱、肌醇、其盐和衍生物及其组合。

[0073] 用于本发明的营养组合物还可以包含任何多种其他另外的矿物质，其非限制性实例包括钙、磷、镁、铁、锌、锰、铜、钠、钾、钼、铬、氯化物及其组合。

[0074] 实验

[0075] 进行下列实验来确定 HMB 暴露与细胞因子生成之前的关系。

[0076] 为了诱导细胞因子产生，将从 10 个正常健康供体的周围血液分离的 PBMC 用 T 细胞刺激剂 CD3/CD28 刺激 24 小时。使用 Bio-plexCytokine Assay 分析细胞因子产生。Bio-Plex 技术是基于抗体 - 抗原相互作用，其中抗目标细胞因子的与抗体缀合的荧光标记的珠子把目标细胞因子结合到珠子上。然后将该珠子 - 细胞因子复合物暴露于生物素化检测个体以及链霉抗生物素蛋白 -PE（藻红蛋白）报道分子。从报道分子传出的信号与存在的细胞因子的量成正比，因此能够定量确定细胞因子。

[0077] 在实验中定量测定的每一 T 细胞衍生细胞因子在下表中描述：

[0078]

1-型细胞因子 s

白介素 2 (IL-2)	所有亚群体 T 细胞的生长因子，并且也促进激活的 B 细胞的增殖
白介素 12 (IL-12)	从负责 1-型细胞因子的 T 细胞(Th1 细胞)中诱导 IFN γ 、IL-2 和肿瘤坏死因子 α (TNF α)的合成，促进淋巴因子激活的杀伤细胞的产生，抑制 IgE 产生的合成
干 扰 素 γ (IFN γ)	影响细胞介导的细胞毒性机制，具有抗病毒和抗寄生虫活性并且抑制转化细胞的增殖
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)	刺激嗜中性细胞、嗜酸性细胞和单核细胞系的增殖和分化以及激活这些细胞类型的成熟形式
肿瘤坏死因子 α (TNF α)	诱导肿瘤细胞的细胞溶解和细胞静止，增强 T 细胞的增殖，促进 B 细胞在 IL-2 存在下的增殖和分化

2-型细胞因子

白介素 4 (IL-4)	促进激活的 B 细胞的增殖和分化
白介素 5 (IL-5)	促进嗜酸性细胞的生长和增殖
白介素 13 (IL-13)	下调巨噬细胞活性，减少促炎性细胞因子生成，诱导人单核细胞增殖以及 B 细胞分化和增殖
白介素 10 (IL-10)	抑制下调 1-型细胞因子生成的细胞因子

[0079] 进行 t- 检验 (成对样本, 双尾)，其中从具有 HMB 的培养物和与之比较的不具有 HMB 的培养物评估了宽范围的 1- 型和 2- 型细胞因子。

[0080] 在下列 1- 型细胞因子的生成中观测到了显著的剂量反应增加 :IL-2 (5mM 和 10mM HMB) 、 IL-12 (5mM 和 10mM HMB) 和 IFN γ (5mM 和 10mM HMB) ; 结果总结在图 1 中。

[0081] 至于 2- 型细胞因子生成，在暴露于 10mM HMB 后观测到 IL-10 生成的显著降低 (见图 2)，而 HMB 不显著影响 GC-CSF、TNF α 、 IL-4、IL-5 和 IL-13 的生成。这些结果总结在图

1 和图 2 中。

[0082] 图 3、4 和 5 总结了有利于 1- 型生成的细胞因子转变。在 5mM 和 10mM 浓度的 HMB 证实了相对于 IL-4 和 IL-10 生成, IL-2 生成的增加, 而在 1mM、5mM 和 10mM 浓度的 HMB 证实了相对于 IL-5 和 IL-13 生成, IL-2 生成的增加 (图 3)。在 5mM 和 10mM 浓度的 HMB 证实了相对于 IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-10 生成, IL-12 生成的增加 (图 4)。在 10mM 浓度的 HMB 证实了相对于 IL-4 和 IL-10, IFN γ 生成的增加, 在 5mM 和 10mM 浓度的 HMB 证实了相对于 IL-5, IFN γ 生成的增加 (图 5)。

[0083] 数据表明, HMB 暴露增加了 1- 型细胞因子生成 (IL-2、IL-12、IFN γ), 而降低了一些 2- 型细胞因子 (IL-10) 的生成, 并且不显著影响其他 2- 型细胞因子 (GC-CSF、TNF α 、IL-4、IL-5、IL-13) 的生成。因此, 净结果是有利于 1- 型细胞因子生成的 1- 型和 2- 型细胞因子生成的转变。

实施例

[0084] 下面的实施例举例说明了本发明方法的具体实施方案, 包括某些营养以及其他适用于其应用的产品形式。给出这些实施例只是为了举例说明, 而不是限制本发明, 因为其很多变型在不背离本发明实质和范围的情况下是可能的。

[0085] 下面描述的营养组合物是适用于本发明方法的营养产品的代表性实例。每一营养组合物可以通过制备营养乳液的常规方法制得, 某些其实例描述在 U. S. 专利公开 20050215640A1 中, 其说明书引入本文以供参考。

[0086] 营养液 #1 (增加体重配方)

[0087]

组分	量 (kg)	组分	量 (kg)
水	316	维生素 DEK 预混物	0.04
超微量 / 微量矿物质预混物	0.06	角叉菜聚糖	0.03
氯化钾	0.072	大豆卵磷脂	0.6
柠檬酸钠	2.89	酪蛋白酸钠	15.5
碘化钾	0.0001	酪蛋白酸钙	4.2
柠檬酸钾	1.5	HMB 钙一水合物	2.6
玉米糖浆	7.68	乳蛋白分离物	14
麦芽糖糊精	53.6	沙丁鱼油	6.9
磷酸氢镁	0.26	抗坏血酸	0.12
磷酸钙	0.99	KOH 45% 溶液	0.13

氯化镁	1. 2	牛磺酸	0. 12
蔗糖	11. 9	维生素预混物水溶液	0. 11
低聚果糖	5. 9	抗坏血酸棕榈酸酯	0. 03
中链甘油三酯	2. 6	氯化胆碱	0. 25
低芥酸菜子油	1. 5	L- 肉毒碱	0. 0681
大豆油	0. 87	Flavor#1	1. 6
57% 维生素 A 棕榈酸酯	0. 007	Flavor#2	0. 27

[0088] 营养液 #2(低血糖指数配方)

[0089]

组分	每 1,000 kg 的量	组分	每 1,000 kg 的量
水	QS	维生素 C	584 gm
麦芽糖糊精	56 kg	氯化钾	530 gm
酸性酪蛋白	41.09 kg	氯化胆碱	472.1 gm
果糖	28 kg	45% KOH 溶液	402.5 gm
高油酸向日葵油	27.2 kg	UTM/TM 预混物	369.3 gm
麦芽糖醇糖浆	16 kg	磷酸钾	333 gm
麦芽糖醇	12.63 kg	肉毒碱	230.5 gm
Fibersol 2E	8.421 kg	Gellan 胶	125 gm
酪蛋白酸盐	6.043 kg	牛磺酸	100.1 gm
FOS	4.607 kg	维生素 E	99 gm
大豆多糖	4.3 kg	叶黄素酯(5%)	92 gm
低芥酸菜子油	3.2 kg	WSV 预混物	75.4 gm
磷酸三钙	2.8 kg	维生素 DEK 预混物	65.34 gm
氯化镁	2.4 kg	30% β-胡萝卜素	8.9 gm
卵磷脂	1.6 kg	维生素 A	8.04 gm
柠檬酸钠	1.18 kg	吡多醇 HCl	3.7 gm
柠檬酸钾	1.146 kg	氯化铬	1.22 gm
氢氧化钠	1.134 kg	叶酸	0.64 gm
磷酸镁	1.028 kg	碘化钾	0.20 gm
HMB 钙一水合物	5.7 kg	氰钴胺	0.013 gm
m-肌醇	914gm	维生素 C	584 gm

[0090] 营养液 #3(儿童配方)

[0091]

组分	每 771kg	组分	每 771 kg
贮备 PIF 糖浆		最终混合物	
高油酸向日葵油	40.7 kg	PIW 糖浆	251 kg
大豆油	24.4 kg	PIF 糖浆	53 kg
MCT 油	16.3 kg	MIN 糖浆	12.6 kg
卵磷脂	840.2 g	氯化钠	127.4 g
甘油单酯	840.2 g	蔗糖	77.6 kg
角叉菜聚糖	508.9 g	磷酸三钙	2.5 kg
酪蛋白酸盐	32.8 kg	水	167 kg
贮备 OSV 混合物		贮备 WSF 溶液	
DEK 预混物	83.3 g	水	31.7 kg
维生素 A	7.1 g	柠檬酸钾	3.74 g
叶黄素酯(5%)	92 g	UTM/TM 预混物	172.2 g
贮备 PIW 糖浆		WSV 预混物	134.1 g
水	530 kg	m-肌醇	176.7 g
酪蛋白酸盐	11.3 kg	牛磺酸	145.5 g
乳清蛋白	11.9 kg	L-肉毒碱	34.92 g
贮备 MIN 糖浆		氯化胆碱	638.7 g
水	18 kg	贮备抗坏血酸溶液	
纤维素胶	1696 g	水	18.6 kg
HMB 钙一水合物	4.4kg	抗坏血酸	550.0 g
氯化镁	2.7 kg	45% KOH	341 g
氯化钾	1.0 kg	贮备香草矫味剂溶液	
柠檬酸钾	2.7 kg	水	38.5 kg
碘化钾	0.25g	香草矫味剂	4.3 kg
磷酸二钾	1.45 kg		

[0092] 营养液 #4 (营养补充物)

[0093]

组分	每 1,000kg	组分	每 1,000kg
水	QS	氯化镁	558gm

玉米糖浆	33kg	香草矫味剂	544gm
麦芽糖糊精	28kg	氯化钠	272gm
蔗糖	19. 4kg	角叉菜聚糖	227gm
酪蛋白酸盐	8. 7kg	氯化胆碱	218gm
HMB 钙一水合物	5. 7kg	UTM/TM 预混物	165gm
高油酸向日葵油	4. 1kg	氯化钾	146gm
低芥酸菜子油	4. 1kg	抗坏血酸	145gm
大豆蛋白	3. 7kg	柠檬酸钠	119gm
乳清蛋白	3. 2kg	氢氧化钾	104gm
酪蛋白酸盐	2. 9kg	叶黄素 (5%)	46gm
玉米油	2. 0kg	WSV 预混物	33gm
磷酸三钙	1. 4kg	维生素 DEK 预混物	29gm
柠檬酸钾	1. 3kg	维生素 A	3. 7gm
磷酸镁	952gm	碘化钾	86mcg
卵磷脂	658gm		

[0094] 营养液 #5 (哮喘和变态反应配方)

[0095]

组分	Kg 每 1000kg	组分	Kg 每 1000kg
组分水	Q. S.	天然维生素 E	0. 645
紫草油 (Borage oil)	61. 1	微粉化磷酸三钙	0. 631
海生油 (Marine oil)	53. 4	生育酚 -2 抗氧化剂	0. 600
乳蛋白分离物	30. 4	牛磺酸	0. 456
蔗糖	11. 7	香草矫味剂	0. 400
乳清蛋白浓缩物	8. 41	三氯蔗糖 25% 溶液	0. 375

阿拉伯胶	8.00	硫酸锌	0.251
HMB 钙一水合物	5.7	抗坏血酸棕榈酸酯	0.143
大豆卵磷脂	4.77	氯化钠	0.143
纤维素胶	4.00	安赛蜜	0.0750
柠檬酸钾	2.64	硫酸亚铜	0.0177
橙油矫味剂	2.50	FD&C Red#3	0.0150
抗坏血酸	1.13	β - 胡萝卜素 30%	0.00992
姜黄粉	1.00	维生素 A 棕榈酸酯	0.00315
柠檬酸钠	0.901	钼酸钠	0.000529
KOH 45% 溶液	0.799	硒酸钠	0.000441
有机油	0.750		

[0096] 营养粉 #6(训练配方)

[0097]

组分名称	每 1000kg 的量	组分名称	每 1000kg 的量
乳清蛋白浓缩物	282.051kg	氯化钾	5.128kg
酪蛋白酸钙	192.308kg	盐	3.205kg
麦芽糖糊精	165.416kg	黄原酸胶	3.205kg
乳蛋白分离物	138.782kg	胆碱酒石酸氢盐 41% 胆碱	2.782kg
Dutch Cocoa 10/12	76.932kg	安赛蜜	2.718kg
Sunflower Oil Creamer	21.474kg	香草矫味剂	1.923kg
Myoplex Oil PreBlend	19.231kg	无水磷酸二钠	1.667kg
Chocolate Cream	15.256kg	MicroChill WPI	1.282kg
HMB 钙一水合物	13.157kg	β - 胡萝卜素 1% CWS	1.128kg
燕麦纤维	10.897kg	三氯蔗糖	692.3g

磷酸三钙	8. 526kg	柠檬酸钾 38% K	641. 0g
维生素矿物质预混物	8. 462kg	α - 酮基戊二酸	321. 0g
磷酸二钾	8. 333kg	卵白蛋白粉	321. 0g
Rich Dark Chocolate	7. 051kg	L- 谷氨酰胺	321. 0g
角叉菜聚糖 CSM2	6. 474kg	牛磺酸	321. 0g

[0098] 工作实施例 I

[0099] 给在春天患有季节性变态反应的一名 28 岁个体施用 0.25-1g HMB(营养液#5), 在一年的时间每周施用 4 次。在接下来的春天, 季节性变态反应的症状减轻了。

[0100] 工作实施例 II

[0101] 给每天发生四次哮喘加重的一名 30 岁白种人男性个体施用 1-10gHMB(营养液#5), 在一年的时间每周施用 4 次。哮喘加重频率下降为每年一次。

[0102] 工作实施例 III

[0103] 给已经接受过卵巢癌化疗的一名 45 岁女性个体施用 2-10g HMB(营养液#1), 在一年的时间每周施用 4 次。一年后卵巢癌没有复发。

[0104] 工作实施例 IV

[0105] 给诊断出肾癌并且已经进行过肾癌治疗的一名 50 岁男性个体施用 750mg HMB(胶囊), 在一年的时间每周施用 4 次。6 个月后, 肿瘤没有扩散到个体身体的其他部位。

[0106] 工作实施例 V

[0107] 给诊断出肾癌并且已经进行过黑素瘤治疗的一名 42 岁女性个体施用 1g HMB(营养液#1), 在一年的时间每周施用 4 次。6 个月后, 黑素瘤没有扩散到个体身体的其他部位。

[0108] 工作实施例 VI

[0109] 给患有作为烧伤结果的精神紧张严重症状的一名 37 岁男性个体施用 500mg HMB(营养液#1), 在一年的时间每周施用 4 次。一年后精神紧张的症状减轻。

[0110] 工作实施例 VII

[0111] 给患有手术紧张的一名 29 岁女性个体施用 200mg HMB(营养液#2), 在 2 个月内每周施用 7 次。2 个月后, 手术紧张的症状减轻。

[0112] 工作实施例 VIII

[0113] 给患有手术前紧张的一名 25 岁男性个体施用 200mg HMB(胶囊), 在个体手术之前的 3 周内每天施用 1 次。在 3 周结束时, 手术前紧张的症状减轻。

[0114] 工作实施例 IX

[0115] 测定患有中度持续性哮喘的一名 24 岁男性个体以确定该个体的 FEV₁ 百分比值, 并且记录该值。然后给该个体施用 5-10g HMB(营养液#5), 在一年的时间每周施用 4 次。一年后, 该个体的 FEV₁ 没有下降, 并且哮喘的症状减轻。

[0116] 工作实施例 X

[0117] 测定患有轻度间歇性哮喘的一名 33 岁男性个体以确定该个体的 FEV₁ 百分比值, 该值为 83%, 记录。然后给该个体施用 1.5-6g HMB(营养液#5), 在一年的时间每周施用 4

次。一年后,该个体的 FEV₁ 保持在 80%以上,并且哮喘的症状减轻。

[0118] 工作实施例 XI

[0119] 一名具有季节性变态反应家族史的 14 岁女性个体没有表现出患有季节性变态反应的征状。给该个体施用 0.1-1.5g HMB(营养液 #3),在 6 个月时间内每天施用一次。6 个月后,该个体没有表现出患有季节性变态反应的征状。

[0120] 工作实施例 XII

[0121] 一名具有哮喘家族史的 16 岁男性个体没有表现出患有哮喘的征状。给该个体施用 250mg HMB(营养液 #4),在 6 个月时间内每天施用一次。6 个月后,该个体没有表现出患有哮喘的征状。

[0122] 工作实施例 XIII

[0123] 一名 72 岁男性个体,在进行常规治疗并且从肺炎痊愈后,给其施用 250mg HMB(营养液 #1),在 6 个月时间内每天施用一次。6 个月期间,个体没有发生呼吸道感染,包括没有肺炎的任何复发。

[0124] 工作实施例 XIV

[0125] 一名 24 岁男性个体正为了纽约马拉松比赛而进行训练。在其训练期间以及在比赛后 3 个月内,该个体每天接受 2 份营养配方 #6(每份含有 1g HMB)。与其之前每年的经历相反,在该剧烈、训练期间他没有发生任何呼吸感染(这样的感染反映了已知与极度身体训练安排有关的免疫抑制)。

HMB对于1-型细胞因子的影响: 24小时CD3/CD28刺激, n=10

* p<0.05, 成对样本, 双尾t-检验, 与无HMB比较

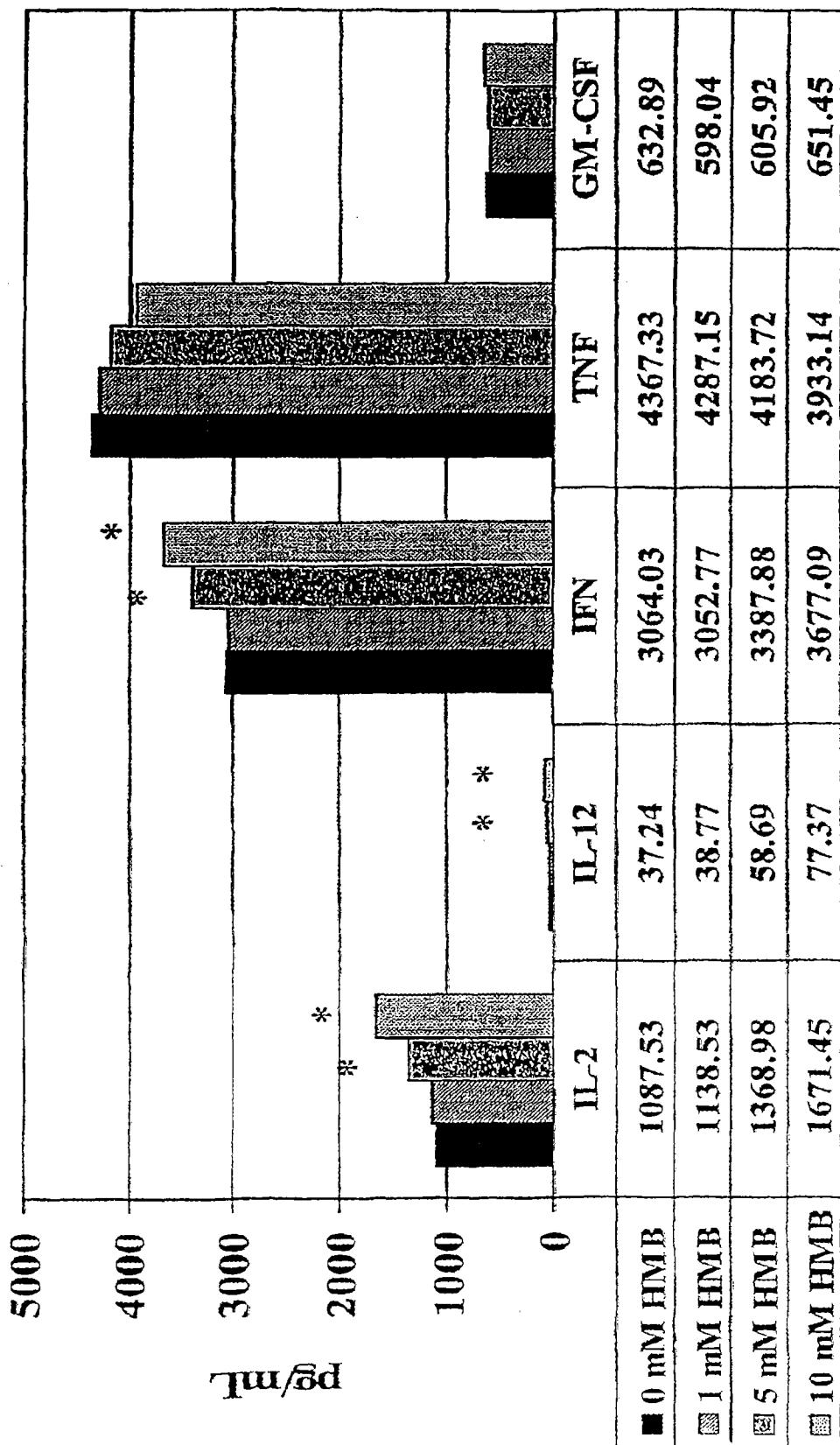


图 1

HMB对于2-型细胞因子的影响: 24小时CD3/CD28刺激, n=10
 *p<0.05, 成对样本, 双尾t-检验, 与无HMB比较

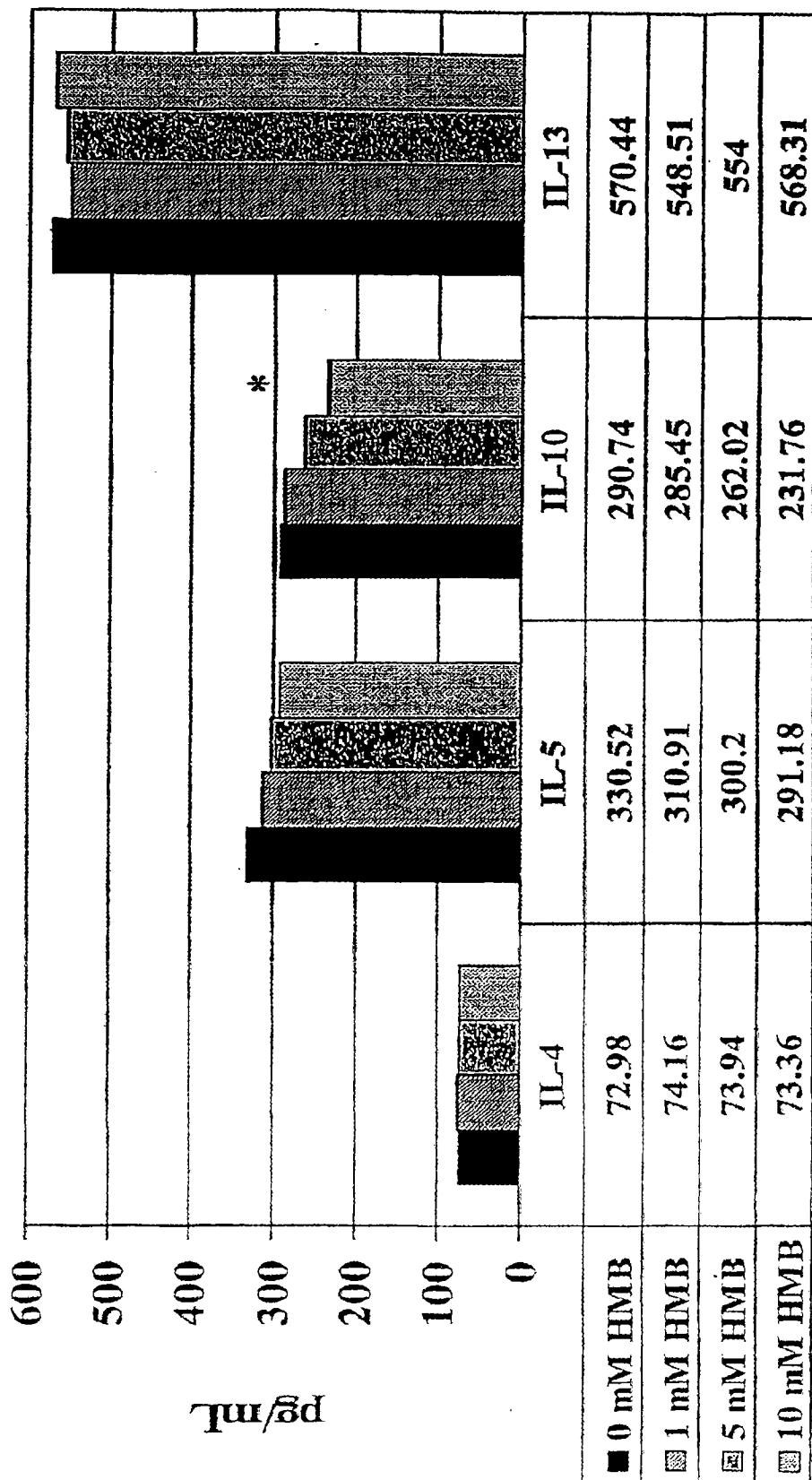


图 2

HMB对于IL-2与2-型细胞因子的比例的影响: 24小时CD3/CD28刺激, n=10

*p<0.05, 成对样本, 双尾t-检验, 与无HMB比较

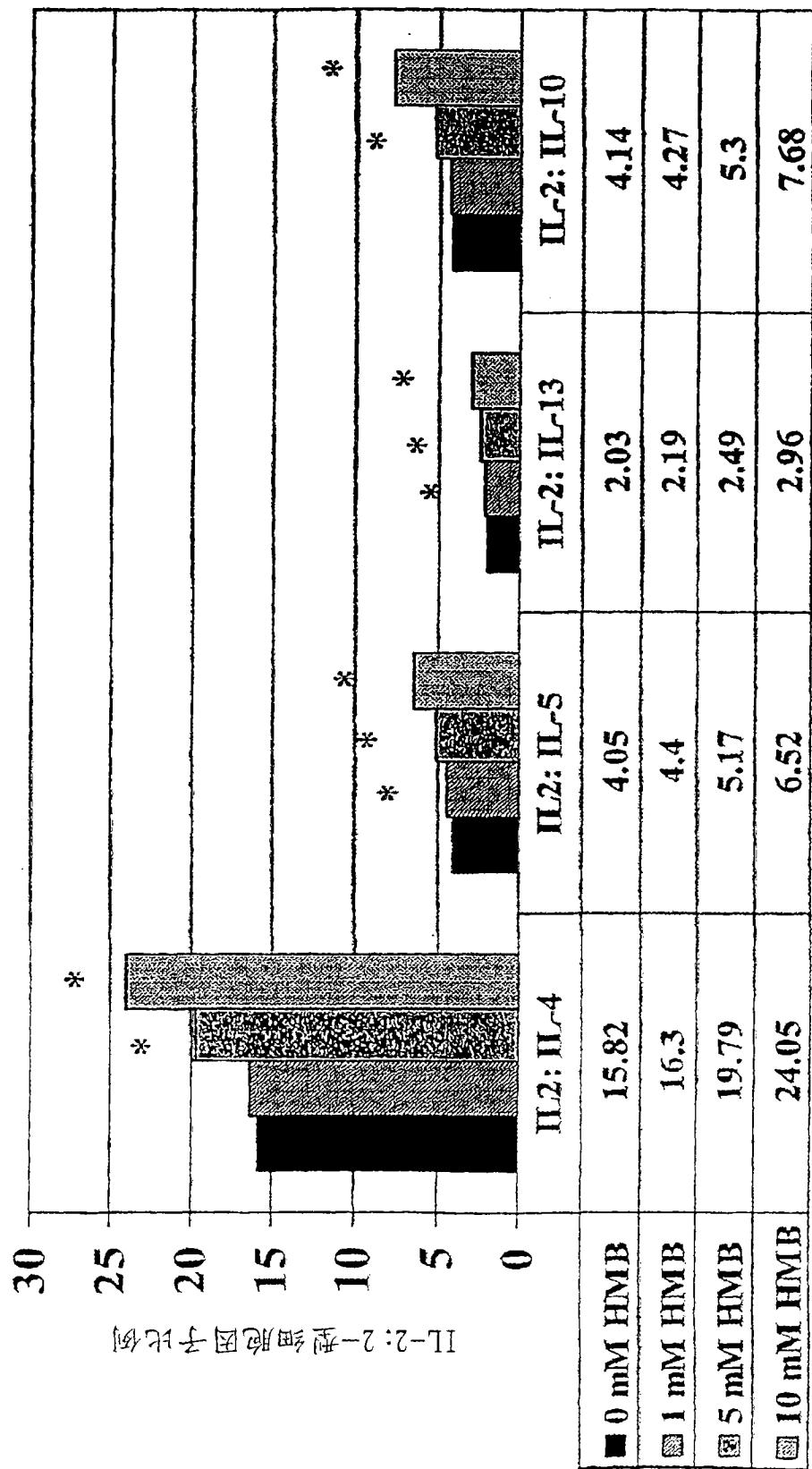


图 3

HMB对于IL-12与2-型细胞因子的比例的影响: 24小时CD3/CD28刺激, n=10
 *p<0.05, 成对样本, 双尾t-检验, 与无HMB比较

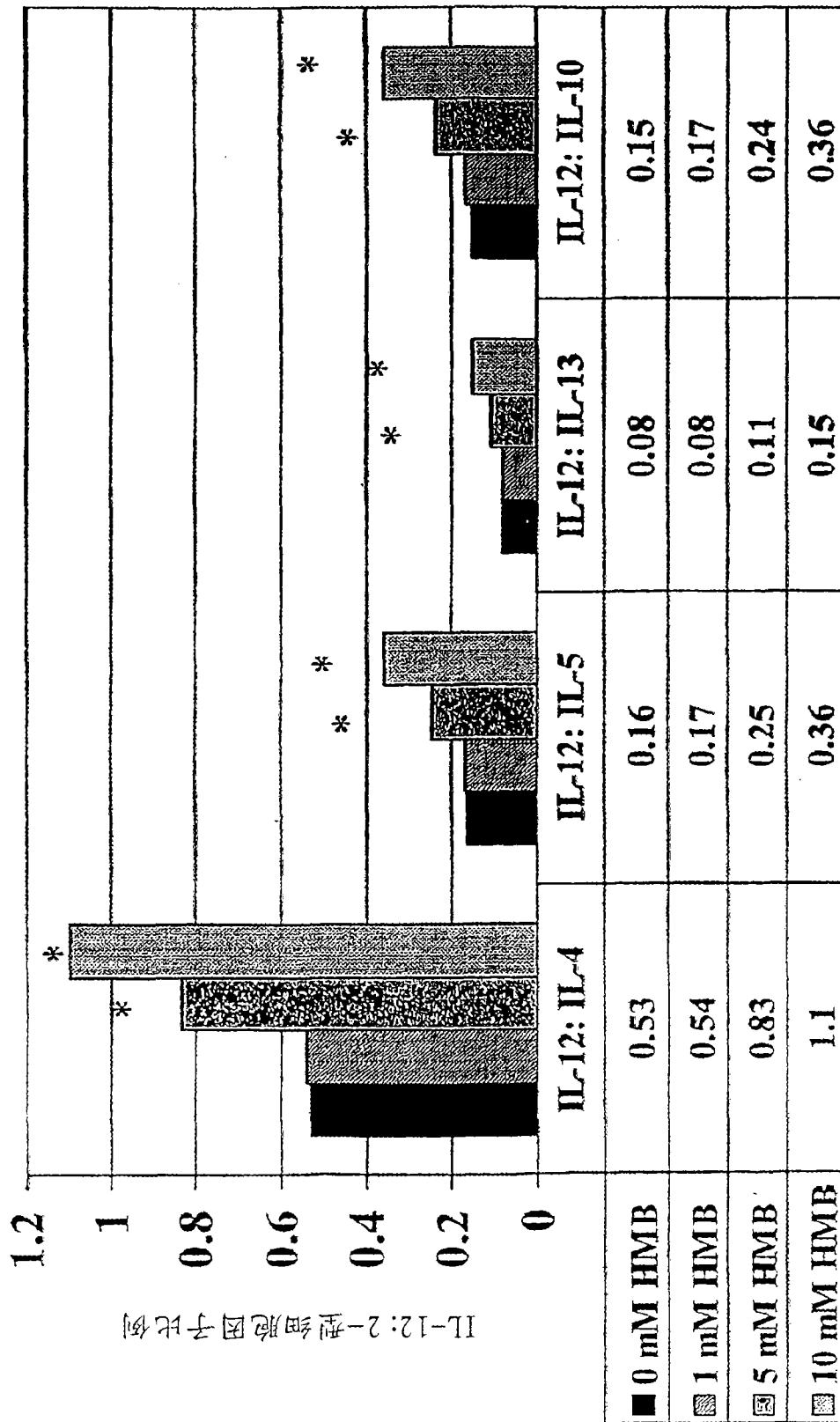


图 4

HMB对于IFN γ 与2-型细胞因子的比例的影响: 24小时CD3/CD28刺激, n=10
 *p<0.05, 成对样本, 双尾t-检验, 与无HMB比较

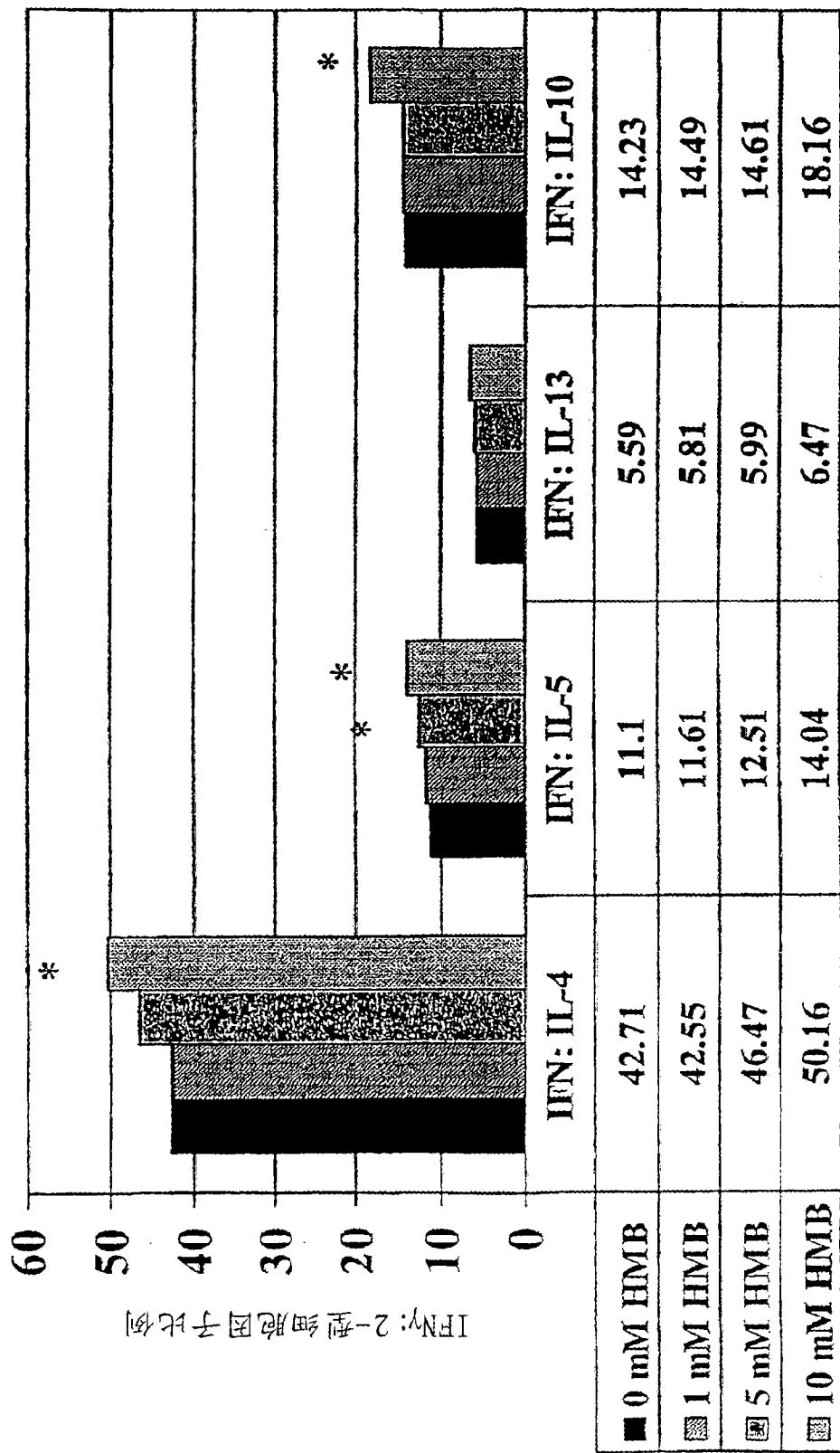


图 5