



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103623010 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 12

(21) 申请号 201310631541. X

A23L 1/30 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 05. 14

(30) 优先权数据

07108492. 5 2007. 05. 18 EP

(62) 分案原申请数据

200880016429. 2 2008. 05. 14

(71) 申请人 雀巢产品技术援助有限公司

地址 瑞士沃韦

(72) 发明人 E·席夫林

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 柴云峰 黄革生

(51) Int. Cl.

A61K 35/74 (2006. 01)

A61K 36/064 (2006. 01)

A61P 1/12 (2006. 01)

A61P 31/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 37/02 (2006. 01)

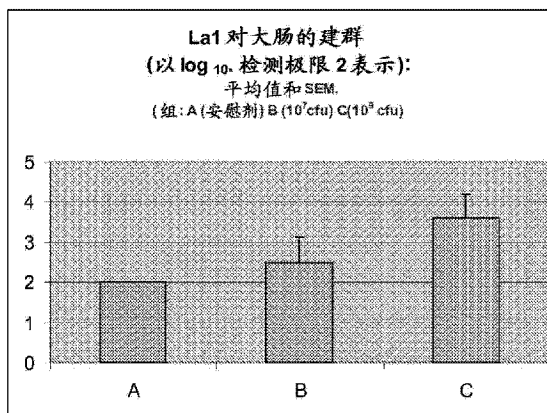
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

在外科手术前和 / 或外科手术中环境中的益生菌

(57) 摘要

本发明总体上涉及营养领域, 更具体地, 涉及益生菌在营养中的用途。特别地, 本发明涉及一种益生菌或益生菌混合物在制造营养组合物或药物中的用途, 以在外科手术前或后环境中作用于结肠。



1. 一种益生菌或益生菌混合物在制造营养组合物中的用途,所述益生菌在外科手术前环境中作用于结肠。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述益生菌通过以存活态到达结肠,特别是通过建群于结肠进行作用。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物用于预防和处理非感染性腹泻。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物用于预防吻合术或细菌迁移中的泄漏继发的骨盆积液引起的外科手术后腹部-骨盆感染。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物用于预防或减轻肠内微生物生态和微生物代谢活动的总体改变继发的胃肠道症状,优选传染性或毒性腹泻。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物用于防止或治疗肠胃感染,优选医院内肠胃感染。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物用于调节炎性反应,特别是在痊愈期间的炎性反应。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中所述营养组合物用于调节免疫系统和/或刺激黏膜分泌性抗体的产生。

9. 根据权利要求1至8任一项所述的用途,其中所选的益生菌选自双歧杆菌属、乳杆菌属、链球菌属和酵母属或其混合物。

10. 根据权利要求1至9任一项所述的用途,其中所选的益生菌选自长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、乳酸双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、约汉逊氏乳杆菌(*Lactobacillus johnsonii*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*)、屎链球菌(*Streptococcus faecium*)、布拉酵母(*Saccharomyces boulardii*)和路氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)或其混合物。

11. 根据权利要求1至10任一项所述的用途,其中所选的益生菌选自约汉逊氏乳杆菌 La1(CNCM I-1225)、长双歧杆菌(CNCM I-2170)、乳酸双歧杆菌 Bb12(德国培养物保藏中心:DSM20215)、类干酪乳杆菌(CNCM I-2116,CNCM I-1292)、鼠李糖乳杆菌 GG、屎链球菌 SF68 和其混合物。

12. 根据前面权利要求任一项所述的用途,其中所述营养组合物进一步包含非存活的益生菌细菌和/或益生菌来源的物质。

13. 根据前面权利要求任一项所述的用途,其中所述营养组合物进一步包含益生菌的发酵底物。

14. 根据前面权利要求任一项所述的用途,其中所述营养组合物进一步包含益生元。

15. 根据前面权利要求任一项所述的用途,其中所述益生菌以大约 10^5 - 10^{11} cfu/毫升,优选大约 10^6 - 10^9 cfu/毫升,最优选大约 10^7 - 10^8 cfu/毫升的量存在。

16. 根据前面权利要求任一项所述的用途,所述营养组合物还包含糖类来源、脂类来源和蛋白质来源。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述蛋白质来源提供所述组合物总卡路里的至少大约8%、优选大约15%-25%,所述脂类来源提供所述组合物总卡路里的至少大约18%,优选大约30%-50%,优选 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 脂肪酸的比值为大约2:1至约10:1,糖类来源

提供所述组合物总卡路里的至少大约 15%，优选大约 20% -40%。

18. 根据前面权利要求任一项所述的用途，其中所述营养组合物还包含微量营养素，优选选自包含至少维生素 E 和维生素 C 的组。

在外科手术前和 / 或手术后环境中的益生菌

[0001] 本申请是申请日为 2008 年 5 月 14 日、发明名称为“在外科手术前和 / 或手术后环境中的益生菌”的中国专利申请 200880016429. 2 (国际申请号 PCT/EP2008/055898) 的分案申请。

[0002] 本发明总体上涉及营养领域,更具体地,涉及益生菌在营养中的用途,并尤其涉及益生菌在外科手术前和 / 或手术后环境中的营养中的用途。

[0003] 早在 1907 年,巴黎巴斯德研究所的俄罗斯科学家 E. Metchnikoff (1845-1919) 就发表了关于乳酪中含有的乳酸细菌具有有益效果的工作。Metchnikoff 猜测,肠菌中高浓度的乳酸杆菌 (lactobacilli) 对于人类的健康和寿命可能很重要 (Metchnikoff EM 等人,生命的延伸:乐观的研究。伦敦:Heinemann 1907;161-183)。

[0004] 自此以后没有其他种类的细菌象乳酸细菌,主要是乳酸杆菌和双歧杆菌 (Bifidobacteria) 这样被提出具有如此之多不同的益处。这些益处包括刺激巨噬细胞对活的沙门氏菌的噬菌作用 (Hatcher G 等人, J. Dairy. Sci. 1993;76:2485-2492); 促进 IgA 在肠内分泌中的产生 (Perdigon G, 等人., J. Food. Proct. 1990;53:404-410); 抗微生物物质的产生 (Shahani KM 等人, Am. J. Clin. Nutr. 1980;33:2448-2457; Silvia M, 等人, Antimicrob. Agen. Chemother. 1987;31:1231-1233); 对致病性肠杆菌接触和侵入细胞的抑制 (Bernet MF 等人, Gut 1994;35:483-489) 和轮状病毒诱导的腹泻期间大分子的肠内渗透的减少 (Isolauri E 等人, Pediatr Res 1993;33:548-553)。乳酸细菌还成功用于治疗难辨梭菌结肠炎 (Clostridium difficile colitis) 的复发 (Gorbach SL, et al., Lancet 1987;2:1519)。

[0005] 上述有益特性并不是所有乳酸杆菌和双歧杆菌菌株共有的。显示有益生物活性的乳酸细菌被认为是益生菌。但是,不是所有益生菌都有同一类型的有益生物活性。属于益生菌的一种乳酸杆菌的例子是约汉逊氏乳杆菌 (Lactobacillus johnsonii (La1)) (Nestle. Lactobacillus johnsonii (La1) Scientific Overview;1999)。这一株系几年前在洛桑 Nestle 研究中心从人肠菌群中分离得到。

[0006] La1 细菌可被认为是一种益生菌,因为这一株系:

[0007] 非致病性,

[0008] 当到达小肠或结肠时仍存活,

[0009] 对肠黏膜有很好的附着性,

[0010] 是人肠菌群中的天然成分。

[0011] 此外,研究表明,La1 菌株还具有一些其他有益特性,包括:

[0012] • 在体外抑制几种致肠病细菌 (大肠杆菌 (E. coli ssp) 和沙门氏菌 (Salmonella spp)) 与人肠细胞的粘着

[0013] • 抗腹泻效应和对入侵大肠杆菌的抑制

[0014] • 防止幽门螺杆菌相关性疾病的效应

[0015] • 刺激免疫防卫

[0016] • 刺激吞噬作用

[0017] • 刺激 IgA 产生

[0018] • 拮抗产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*) 的建群

[0019] La1 菌株目前被用在发酵牛奶特制品 (Nestle LC1 产品系列) 中, 作为一种健康饮食中的新概念在欧洲市场普遍销售。当将其用于普通大众后, 还没有发生不利事件, 因此可以认为 La1 益生菌株是安全的。

[0020] 施用益生菌通常被假设会影响肠微生物群的构成, 减少病原体并有益于非病原体。这些事件可能调节免疫和炎症反应以及内脏功能 (Llopis, M 等人, *Gut*2005 54 :955-959)。

[0021] 实验数据表明, 植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*) 对黏膜功能和肠微生物群的调节减少动物败血病的发病率和死亡率。对于人隐窝炎的治疗, 施用一种益生菌的混合物被证明比抗生素更有效 (Gionchetti, Paolo et al., *Gastroenterology* 2003, 124:1202-9.)。

[0022] 在今天, 作为现代营养学的一个方面, 益生菌在正常生活环境下的正面效应已经被广泛接受, 而益生菌在外科手术前和 / 或后环境下的营养中的用途还没有被提出。一个原因是众所周知外科手术应该在无菌条件下进行。在外科手术准备时和在外科手术不久后消费细菌似乎与推荐的无菌性相矛盾。

[0023] 通常, 与正常生活条件下健康人类形成鲜明对比的是, 外科手术前或后环境中的人处于显著压力之下, 处于严重的抗生素治疗, 可能遭受削弱的免疫系统和 / 或在被致病性和耐抗生素细菌建群的显著危险之中, 所述细菌越来越经常在重复灭菌环境, 例如医院中出现。

[0024] 因此, 外科手术前和 / 或后环境不能与正常生活环境相比。

[0025] 但是, 既然进行外科手术的患者有感染的高风险, 例如, 由于手术中发生的肠内容物的污染和细菌移动的发生, 希望可以得到可以防止和 / 或减少这样的并发症和术后败血症的方法。

[0026] 基于现有技术的这种情形, 本发明的目的是提供一种方法, 使得患者尽可能对术前和 / 或后的环境下的特定条件有所准备。

[0027] 依照权利要求 1 所述方法解决了该目的。

[0028] 特别地, 本发明人出人意料地发现, 一种益生菌或一种益生菌的混合物可用来制造营养组合物或药物在外科手术前或手术后环境中作用于结肠。

[0029] 用于本发明目的的一种益生菌是微生物, 可死亡或活着或是其部分, 以适当的量施用以使其宿主得到健康。优选地, 益生菌是活的微生物, 以足够的量施用以使其宿主得到健康。用于本发明这一目的的营养组合物是营养均衡配方, 含有适当比例的大量和微量营养素。本领域人员理解所述营养均衡配方中的成分取决于许多因素, 例如待治疗受试者的年龄、性别、状况。但是, 本领域人员能够适当的确定配方成分。

[0030] 在本发明的框架中, 益生菌作用于结肠的方式并不受到具体限定。如果使用死亡的益生菌, 它们可作用于远端小肠和近端结肠, 例如, 通过释放显著量的细菌相关分子模式, 其可活免疫反应, 促进远端肠黏膜的自我平衡调节状态。从而, 细菌产物或保守分子将主要与黏膜隔室的上皮和树突细胞上的宿主细胞受体相互作用 (S. Rakoff-Nahoum, 等人, *Cell*. 2004 118:229-241)。

[0031] 相对地, 活的益生菌通过并作用于结肠。通过结肠的活益生菌产生的可能效应由

其扩张能力决定,在肠末端环境中竞争生存环境,取代病原菌,此外或备选地,当它们仍具有代谢活性时,它们能防止病原体过度生长,这是由于代谢产物的产生,例如短链脂肪酸和对其他细菌具有细菌抑制或杀菌活性的生物活性分子的释放。此外,活细菌和其代谢活动或天然细胞死亡所释放的分子具有与在黏膜表面表达的宿主免疫分子相互作用的能力,从而刺激免疫反应或导致黏膜细胞的细胞保护反应。

[0032] 但是,优选地,益生菌以存活状态到达结肠并建群于该处。以这种方式,它们建立了持久存在并产生更为显著的影响。特别地,通过建群建立了局部存在的益生菌通过它们的代谢活动,有效地改变了结肠的生态环境。

[0033] 因此,本发明的一种优选的实施方式是益生菌通过以存活状态到达结肠起作用,特别是通过建群于结肠。

[0034] 如果益生菌建群于结肠,它们优选建群于结肠腔和黏膜表面。以这种方式,它们可产生最显著效果。

[0035] 益生菌对结肠影响的结果是,非感染性腹泻可使用本发明制备的营养组合物或药物来预防和/或处理。

[0036] 对结肠的这一影响的进一步结果是,吻合术或细菌迁移中的泄漏继发的骨盆积液引起的外科手术后腹部-骨盆感染可通过使用本发明制备的营养组合物或药物来预防。

[0037] 对结肠的这一影响的进一步结果是,肠内微生物生态和微生物代谢活动的总体改变继发的胃肠道症状,优选传染性或毒性腹泻可通过使用本发明制备的营养组合物或药物来预防和/或缓解。正常肠胃细菌菌群的扰动,特别是在使用抗生素和/或结肠外科手术,据信会使患者易于被艰难梭菌建群。本发明的营养组合物或药物含有所选的益生菌,其能够在结肠内建群,特别是结肠腔和/或黏膜表面,能够使改变了的肠胃菌群恢复平衡,从而防止潜在致病细菌的建群或细菌生长过度。

[0038] 对结肠的这一影响的进一步结果是,胃肠道感染,优选医院的胃肠道感染可通过使用本发明制备的营养组合物或药物来预防或治疗。这样的胃肠道感染经常会导致腹泻的出现,从而,其可按照本发明来进行预防和/或治疗。

[0039] 此外,使用本发明制备的营养组合物或药物可有利地用于耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 和耐万古霉素的肠球菌 (*enterococci*) 或医院环境中其他耐抗生素微生物导致的医院内建群的预防。

[0040] 特别地,按照本发明,益生菌可用于营养组合物和/或药物的制造,以调节,特别是增加炎性反应,尤其是在康复期间。使用本发明获得的所述产品的效果可通过,例如激活黏膜分泌型抗体的产生来达成。

[0041] 使用本发明制备的营养组合物和/或药物可用于调节免疫系统和/或刺激黏膜分泌型抗体的产生。

[0042] 本发明中使用的益生菌类型并不特别限定。任何已知益生菌均可应用。

[0043] 但是,益生菌优选选自双歧杆菌属、乳杆菌属、链球菌属和酵母属或其混合物;更优选的是,益生菌选自长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、乳酸双歧杆菌 (*Bifidobacterium lactis*)、嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*)、约汉逊氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*)、植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*)、唾液乳杆菌 (*Lactobacillus salivarius*)、屎链

球菌 (*Streptococcus faecium*)、布拉酵母 (*Saccharomyces boulardii*) 和路氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 或其混合物;最优选的是,所选的益生菌选自约汉逊氏乳杆菌 La1 (CNCM1-1225)、长双歧杆菌 (CNCM1-2170)、乳酸双歧杆菌 Bb12(德国培养物保藏中心: DSM20215)、(类干酪乳杆菌 (CNCM I-2116, CNCM I-1292))、鼠李糖乳杆菌 GG、屎链球菌 SF68 和其混合物。

[0044] 在本发明的一个具体实施方式中,所述营养组合物和 / 或药物进一步包含额外的非存活的益生菌细菌和 / 或益生菌来源的物质。益生菌来源的物质可以是任何来自益生菌的物质,例如,细胞碎片或由益生菌分离到的一种化合物或一组化合物;或者可为在益生菌帮助下生成的物质,例如培养基质或其一部分,其中益生菌培养于其中,或借助益生菌修饰的产物;或其混合物。

[0045] 更优选地,使用本发明制备的营养组合物和 / 或药物可进一步包含益生菌的发酵底物。有人发现,它例如在存储期间为益生菌提供生存力。

[0046] 在本发明的一个具体实施方式中,使用本发明制备的组合物和 / 或药物进一步包含一种或多种益生元。益生元是为了本发明目的的非消化性食物成分,其通过选择性地刺激结肠中一种或多种细菌的生长和 / 或活性有益地影响宿主。

[0047] 益生元具有支持患者结肠中有益菌生长的益处。进一步地,它们在存储期间和在施用于患者后支持使用本发明制备的组合物和 / 或药物中活的益生菌的生存力。

[0048] 患者可以是人类或动物。优选动物是宠物和家畜。

[0049] 在本发明的一个实施方式中,使用本发明制备的营养组合物和 / 或药物含有量为 10^5 - 10^{11} cfu/毫升的益生菌,优选为大约 10^6 - 10^9 cfu/毫升,最优选为大约 10^7 - 10^8 cfu/毫升。但是需要理解的是,益生菌最合适的量由医生决定,因为这取决于许多因素,例如患者的种类、年龄、性别、状况、体重以及产品的自身性质。通常,药物会比营养组合物含有较高数量的益生菌。总体而言,任何数量的益生菌都会产生有益效果。

[0050] 在一种实施方式中,本发明的组合物还包含糖类来源、脂类来源和 / 或蛋白质来源。

[0051] 本发明的组合物应该理解为使用本发明制备的营养组合物和 / 或药物。

[0052] 所述营养组合物和 / 药物可包含脂类来源。

[0053] 优选地,所述脂类来源提供营养组合物中大约 18% 至 50% 的能量,更优选地,提供营养组合物总能量的大约 25% -35%,最优选地,为营养组合物总能量的大约 30%。

[0054] 所述脂类来源可包括中链甘油三酯 (MCT),例如可高达按重量计总脂类 20% 的水平。这样的中链甘油三酯容易被处在急病分解代谢患者吸收并代谢。在一种优选的实施方式中,中链甘油三酯的来源是分馏的椰子油。

[0055] 所述脂类谱还可包含长链甘油三酯的混合物。长链甘油三酯的适合来源为油菜籽油、玉米油、大豆卵磷脂和残留奶脂肪。所述脂类来源还可含有多不饱和脂肪酸。优选地,所述脂类来源含有按重量计大约 15% 至 30% 的多不饱和脂肪酸;例如按重量计大约 20% 的多不饱和脂肪酸。

[0056] 所述含有长链甘油三酯的脂类谱被设计为具有多不饱和脂肪酸 ω -6(n-6) 与 ω -3(n-3) 的比值为大约 1:1 至 10:1。优选地,n-6 与 n-3 脂肪酸比为大约 5:1 至大约 9:1;例如大约 7:1。设计推荐的 n-6:n-3 比值以减少与高 ω -3 脂肪酸浓度相关的免疫抑制,并

提供足够的必需脂肪酸。在一个实施方式中,所述组合物包含的 $\omega-6:\omega-3$ 比值为 7.7:1。

[0057] 所述脂类来源优选富含单不饱和脂肪酸。特别是,所述脂类来源含有按重量计至少大约 40% 的单不饱和脂肪酸。优选地,所述脂类来源含有按重量计大约 45% 至大约 65% 的单不饱和脂肪酸;例如按重量计大约 55%。

[0058] 所述脂类来源优选含有按重量计少于大约 35% 的饱和脂肪酸含量;包括中链甘油三酯。更优选地,所述脂类来源含有按重量计少于大约 30% 的饱和脂肪酸。

[0059] 适合的脂类来源包括高油酸葵花子油、高油酸红花油、葵花子油、红花油、油菜籽油、大豆油、橄榄油、油菜籽油、玉米油、花生油、米糠油、黄油脂肪、榛子油和结构化脂质。分馏的椰子油是一种中链甘油三酯的适合来源。

[0060] 所述脂类来源还可以包含维生素 E, 优选每 100g 脂类来源含有至少大约 30mg 的维生素 E。

[0061] 所述营养组合物和 / 或药物可包括糖类来源。

[0062] 优选地,所述糖类来源包含麦芽糊精、玉米浆、玉米淀粉、改性淀粉、或蔗糖、或果糖、或其混合物。所述糖类来源优选提供组合物的至少大约 15%, 优选大约 20% -40% 的总卡路里,或大约 40% 至大约 65% 的营养补充物的能量;尤其是大约 50% 至大约 60% 的营养组合物中的能量。例如,所述糖类来源可提供所述补充物中大约 54% 的能量。

[0063] 如果需要,所述营养组合物和 / 或药物可不含乳糖。

[0064] 例如,为防止发生腹泻,所述组合物也可含有膳食纤维,其量优选为至少 8g/l, 最优选为至少 14g/l。

[0065] 因而,优选地,所述营养组合物和 / 或药物进一步包括一种可溶的、益生元纤维源。益生元纤维是一种通过选择性刺激结肠中细菌的生长和 / 或活动从而有益地影响宿主的纤维,所述细菌有改善宿主健康的潜在功效。适合的可溶的益生元纤维包括低聚果糖 (FOS) 和菊粉。适合的菊粉提取物可由比利时 Tirlemont 3300 的 Orafiti SA 获取, 商标为 " Raftiline" 。类似地,适合的低聚果糖可由比利时 Tirlemont 3300 的 Orafiti SA 获取, 商标为 " Raftilose" 。

[0066] 优选地,FOS 和菊粉以大约 60: 大约 40 至大约 80: 大约 20, 最优选地,大约 70: 大约 30 的比例提供。其他可能的纤维包括树胶,例如瓜尔胶、黄原胶、低聚木糖、阿拉伯树胶、果胶、金合欢胶、抗性淀粉、葡聚糖或其混合物。所选择的纤维优选不导致饱满感。

[0067] 据报道,所述可溶的益生元纤维可促进胃肠道中双歧杆菌的生长,在特定的环境中防止或减少病原体,例如梭菌的生长。此外,据报道,促进双歧杆菌的生长还有多种其他益处。在结肠中纤维的发酵期间,也产生短链脂肪酸。这些脂肪酸是肠细胞的燃料。

[0068] 所述可溶的益生元纤维优选以足以为患者每天提供大约 4 至约 9 克的可溶发酵纤维的量提供。因此所述益生元纤维可以每 1000 千卡大约 6 至 12 克的量提供。备选的实施方式包含 9 克或更少量的益生元纤维混合物,例如 4 克混合物。

[0069] 如果需要,所述营养补充物还可含有一种不可溶的膳食纤维来源。不可溶的膳食纤维的合适来源为豆类和谷物的外壳纤维;例如豌豆外壳纤维、燕麦外壳纤维、大麦外壳纤维和大豆外壳纤维。

[0070] 类似地,所述营养组合物的重量摩尔渗透压浓度可按预期目的的调节,例如,以防止腹泻,特别为少于 500mOsm, 更优选为少于 300mOsm, 例如,为大约 100 至 250mOsm 的重量摩

尔渗透压浓度。调味的产品通常比未调味产品有更高的重量摩尔渗透压浓度。

[0071] 所述营养组合物和 / 或药物可包括蛋白质来源。

[0072] 所述蛋白质来源可包括按重量计至少大约 50% 的乳清蛋白, 其优选至少被部分水解。所述用来产生水解产物的乳清蛋白可为商品化的乳清蛋白来源; 基于甜乳清或酸乳清或其组合。优选地, 所述乳清蛋白为含有按重量计多于 80% 的乳清蛋白的乳清蛋白来源。一种适合的乳清蛋白浓缩物为 LACPRODAN9087, 适合的乳清蛋白分离源包括 ALACEN895 (New Zealand Milk Products Inc), BiPRO (Le Sueur Isolates of Le Sueur, Minn.), PROVON-190 (Avonmore Ingredients Inc of Monroe Wis.) 和 LACPRODAN9212 (Royal Proteins, Inc of Rosemont III.)。

[0073] 如果需要, 所述蛋白质来源可包括一定量的其他适合种类的蛋白质。例如, 所述蛋白质来源可进一步包括少量酪蛋白、大豆蛋白、水稻蛋白、豌豆蛋白、稻子豆蛋白、燕麦蛋白、乳蛋白、酪蛋白糖巨肽或其混合物。此外, 如果需要, 所述蛋白质来源可进一步包括少量游离氨基酸。其他适合的蛋白种类优选包括少于约 50% 重量的蛋白质来源; 更优选少于约 30% 重量。

[0074] 根据患者状况, 所述蛋白质来源可加以优选使所得的食物组合物易于消化。

[0075] 高蛋白浓度可用来提供足够的蛋白, 以治疗严重蛋白缺乏的患者的瘦体质。经确定, 一些患者群体具有提高的蛋白质需求, 例如压力性溃疡、严重外伤、外伤、伴有蛋白损失肠病的克隆病、慢性腹泻、HIV/AIDS 吸收障碍和腹泻。这些情形的代谢需求内在的是增加的氮损失、增加的蛋白需求或两者皆有。

[0076] 本发明中的组合物可被设计为基于肽的食物。在选择蛋白质来源时, 本发明使用水解蛋白来最大化耐受性和吸收。在一个优选的实施方式中, 所述蛋白质来源为酶水解的乳清蛋白。这种类型蛋白质来源减少了胃回流的发生率, 因为胃排空比含有酪蛋白或全乳清蛋白的食物更快。同样, 水解的乳清蛋白作为富含氨基酸半胱氨酸的来源, 半胱氨酸是形成谷胱甘肽的限速氨基酸。

[0077] 所述蛋白质来源优选提供大约 8% 至大约 25% 的营养补充物能量。根据本发明的一个实施方式, 所述蛋白质来源提供所述组合物至少大约 8%, 优选大约 15% -25% 的总卡路里。例如, 在一个适于成人的实施方式中, 所述蛋白质来源可提供大约 15% 至大约 18% 的所述组合物的能量, 或在另一适于小儿使用的实施方式中提供大约 8% 至大约 14% 的补充物的能量。

[0078] 在本发明一个特别优选的实施方式中, 所述蛋白质来源提供至少大约 8%, 优选约 15% -25% 的所述组合物的总卡路里, 脂类来源提供至少大约 18%, 优选大约 30% -50% 的所述组合物的总卡路里, 优选 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 脂肪酸的比值为大约 2:1 至约 10:1, 糖类来源提供至少大约 15%, 优选大约 20% -40% 的所述组合物的总卡路里。

[0079] 在本发明的一个实施方式中, 所述营养组合物或药物进一步含有微量营养素, 优选选自包含至少维生素 E 和维生素 C 的组。

[0080] 甚至更优选地, 所述营养组合物和 / 或药物含有完整的维生素和矿物质谱。例如, 足够的维生素和矿物质可被提供, 每 1000 卡路里供给大约 50% 至大约 500% 的推荐日摄入量的维生素和矿物质。所述营养组合物和 / 或药物优选富含维生素 E。例如, 所述营养组合物和 / 或药物每 1000 千卡可含有 80 国际单位至 120 国际单位的维生素 E。更优选地, 所述

营养补充物每 250 毫升一份的补充物含有大约 30 国际单位的维生素 E。

[0081] 此外,所述营养组合物和 / 或药物还富含维生素 C,每 1000 千卡提供大约 150 至大约 250 毫克或优选每份 60 毫克。维生素 C 据信可加速具有严重痊愈需求的患者的痊愈和肉芽形成。维生素 C 在术后还支持提高的要求 / 损失。

[0082] 所述营养组合物和 / 或药物还优选每剂型含有 200 克叶酸和 3g 维生素 B-12。用于儿科的所述营养组合物和 / 或药物的备选实施方式中具有根据该年龄组特别定制的经过修改的维生素和矿物质谱。

[0083] 依照本发明,所述组合物还可包括高水平的锌。优选地,所述组合物每 1000 千卡提供至少大约 150% USRDA 的锌。在一个实施方式中,每 1000 卡路里提供 19 至 29 毫克的锌。在一个优选的实施方式中,每 1000 卡路里提供 24 毫克的锌。提高的锌补偿了锌缺乏,为具有增加的痊愈需求的患者提供高水平的锌以修复组织。

[0084] 按照本发明,所述成分还可包括增量的硒。具有增加的痊愈需求的患者中可发生硒缺乏。按照本发明,配方中每 1000 卡路里提供至少大约 40 至 60 微克的硒。在一个优选的实施方式中,每 1000 卡路里提供大约 50 微克的硒。

[0085] 本发明的组合物还可包括 β -胡萝卜素来源。 β -胡萝卜素可加入所述组合物中以正常化 β -胡萝卜素血浆水平,防止长期管饲患者的 β -胡萝卜素缺乏。所述组合物优选每 1000 卡路里包括大约 1.6 至 2.4 毫克。这一含量防止缺乏,并提供了正痊愈患者可能升高的需求。此外, β -胡萝卜素水平使血浆浓度升高到接近正常的最佳水平,每升 500mcg。

[0086] 本发明的组合物还提供增量的 L-肉碱和牛磺酸,以支持急性疾病的分解代谢患者提高的需求。牛磺酸和 L-肉碱都优选以每 1000 卡路里大约 80 至 120 毫克的量提供。在优选的实施方式中,牛磺酸和 L-肉碱都以每 1000 卡路里大约 100 毫克的量提供。

[0087] 更进一步地,本发明的组合物包括减量的镁。镁与腹泻相关。在一个实施方式中,镁以每 1000 卡路里大约 237 毫克至 355 毫克的量提供。在一个优选的实施方式中,镁以每 1000 卡路里大约 300 毫克的量提供。

[0088] 本发明的营养组合物优选具有大约 800 千卡 / 升至 2000 千卡 / 升的能量含量;例如,大约 1000 千卡 / 升或大约 1500 千卡 / 升的能量含量。优选地,所述组合物的热量密度为 1.0 千卡 / 升。

[0089] 所述营养组合物和 / 或药物可以以适合口服或肠施用的可溶粉末、浓缩液、布丁、棒 / 小吃或即开即用剂型的形式提供。特别优选即开即饮的剂型。也可以存在多种香味剂、甜味剂和其他添加剂。可以使用人工甜味剂,例如基于 acetosulfame 和 L-天冬氨酰基的甜味剂;例如 acetosulfame-K 或阿斯巴甜或其混合物。

[0090] 本发明的组合物优选为即开即用的肠剂型。所述组合物可用作补充物或用于整体肠营养的支持。所述组合物可管饲于患者,或令患者饮用食用。

[0091] 患者食用所需所述营养组合物和 / 或药物的量会根据一些因素改变,例如患者的状况、患者的体重、患者的年龄和其他营养来源。但是,所要求的量可由医疗从业人员容易地设定。所述营养补充物可以多种剂量服用,例如 2 至 5 次以达到每日要求量或以单次剂量服用。

[0092] 本领域技术人员将会理解,他们可将本说明书所述任何特征加以结合,而不会超出本发明披露的范围。

[0093] 进一步的实施方式和本发明的有益之处将在下面的实施例和附图中加以说明。

[0094] 图 1 显示大肠中约汉逊氏乳杆菌 La1 建群的水平,以 $1a \log_{10}$ 的尺度表示。显示的是 A 组 (安慰剂)、B 组 (10^7 cfu) 和 C 组 (10^9 cfu) 的平均数和相应的标准差。

[0095] 实施例 1:

[0096] 肠内微生物丛具有数量特别高的不同的细胞谱系的微生物,它们可彼此和与宿主交流。总体上,所述微生物丛是一个真实部分,参与多种功能,有益于宿主的健康。它从小肠中宿主酶未消化的复杂糖类中获得能量,在防止病原细菌的建群中扮演重要作用,并有助于保持黏膜屏障并调节黏膜的炎性 / 免疫反应性。有趣地是,在几乎全部的和全部的结肠切除术后,微生物丛的代谢和保护活动减少,由于暂时削弱的微生物丛功能,术后并发症会增加。人们已知经历结肠直肠外科手术的患者术后感染的风险很高。主要的益生菌保护株尽快重建结肠微生物丛的能力在这一决定性期间扮演了保护角色。本研究的目的是证明,不管所要进行外科手术的患者处于何种状况,通过在外科手术之前或之后施用作为食物补充物的益生菌菌株,以益生菌菌株在患者的结肠建群是可能的。通常,患者处于巨大的压力之下,并遭受严重的抗生素处理,免疫系统可能受损,和 / 或处在被在医院这样的重复灭菌环境中越来越经常出现的致病细菌和耐抗生素细菌建群的重大危险之下。

[0097] 患者和方法:

[0098] 30 个患有结肠腺癌的患者被编入双盲研究,随机分为 3 组:

[0099] 组 1: 高剂量的益生菌 (10^9 cfu)。

[0100] 组 2: 低剂量的益生菌 (10^7 cfu)。

[0101] 组 3: 安慰剂。

[0102] 治疗:

[0103] 治疗剂由约汉逊氏乳杆菌 La1 和双歧杆菌 BB536 (两种产品中的两种细菌株具有相同 cfu 水平) 与麦芽糖糊剂混合组成。安慰剂只有麦芽糖糊剂。

[0104] 治疗在外科手术前 3 天开始,外科手术当天停止,在外科手术之后恢复直至术后 12 天。

[0105] 主要参数:

[0106] 本研究的主要结果为外科手术时评估的内腔或黏膜建群。

[0107] 结果:

[0108] 组编码为 A 组 (安慰剂)、B 组 (10^7 的益生菌) 和 C 组 (10^9 的益生菌)。结肠内容物或黏膜活组织检查中,D0 (外科手术日) 时约汉逊氏乳杆菌 La1 的建群在 B 组中 11 个患者中有 3 人,C 组中 9 个患者中有 4 人。

[0109] 表 1

[0110]

		结肠内容物或黏膜活组织检查中细菌的存在	
		否	是
La1	A	10	0
	B	8	3
	C	5	4

[0111] 结论：

[0112] 这些结果表明，一种典型的益生菌，约汉逊氏乳杆菌 La1，能够在由于结肠直肠癌而进行结肠切除术的患者的远端结肠建群。遭受这些状况并进行外科手术治疗的患者处在压力之中，其结肠发生局部主要生态改变。实际上，由于结肠环境中氧化还原状况发生显著改变，抗生素处理和肠内灌洗去除了大部分的内腔生物量，结肠微生物丛发生改变。保持稳定的益生菌细菌种群为微生物丛重建创造了基本条件。这又通过防止感染并发症和通过恢复结肠的生理机能导致患者更好的术后临床条件，所述恢复依赖于代谢活性微生物丛。

[0113] 实施例 2：

[0114] 根据本发明制备的一种典型的营养制剂如下给出：

[0115] 本例中所述营养制剂为一种由蛋白质、糖类、脂肪、维生素和矿物质的混合物组成的食品制剂，其每 500 毫升可满足一个成人每日营养需求量的 33%。

[0116] 16% 的能量由蛋白质级分提供，34% 由脂肪提供，50% 由糖类提供。

[0117] 所述蛋白质来源为 50% 乳清蛋白和 50% 酪蛋白，所述重构的粉末每 100 毫升 (100 千卡) 中含有 4 克蛋白质。

[0118] 所述脂肪级分由油菜籽油、中链甘油三酯 (MCT) 和玉米油组成。MCT 占脂类的 25%。脂肪酸谱由 20% 饱和脂肪酸 (FA)、40% 单不饱和脂肪酸和 40% 多不饱和脂肪酸组成。n-6/n-3 脂肪酸的比值为 4:1。

[0119] 糖类的含量为每 100 毫升重构粉末中 12.6 克，由麦芽糖糊精提供。产品不含乳糖。

[0120] 所述组合物含有由寡糖 (菊粉) 提供的纤维，浓度为每 100 毫升 1.5 克。

[0121] 所述粉末含有喷雾干燥的约汉逊氏乳杆菌 La1，浓度为每克粉末 10^8 cfu。

[0122] 所得到的产品的标准重构法为对于每份 100ml，22 克粉末加入 84 毫升水。

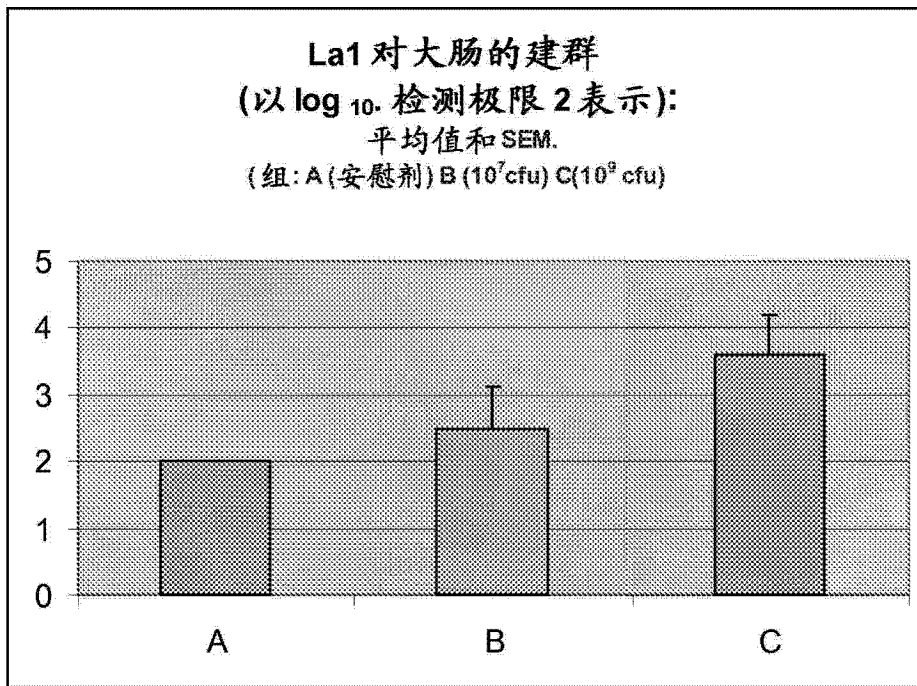


图 1