

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01810034.1

[51] Int. Cl.

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

A21D 2/24 (2006.01)

A21D 2/26 (2006.01)

A21D 2/36 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1267024C

[22] 申请日 2001.5.24 [21] 申请号 01810034.1

[30] 优先权

[32] 2000. 5.26 [33] US [31] 09/580,914

[86] 国际申请 PCT/CA2001/000736 2001.5.24

[87] 国际公布 WO2001/089319 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.25

[71] 专利权人 苏珊·P·赫德森

地址 加拿大安大略省

共同专利权人 克雷格·J·赫德森

[72] 发明人 苏珊·P·赫德森

克雷格·J·赫德森

审查员 马秋娟

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

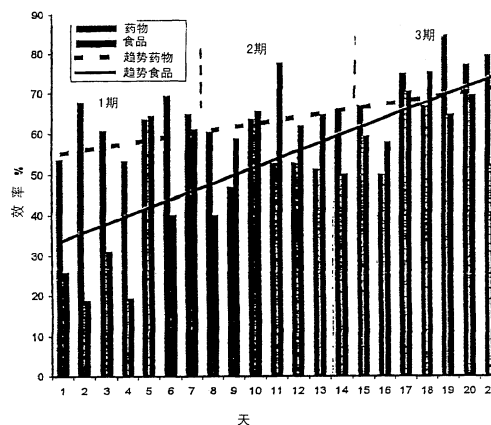
权利要求书 4 页 说明书 24 页 附图 1 页

[54] 发明名称

来自植物的色氨酸源及其用途

[57] 摘要

本发明描述了一种组合物，其包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源，优选是南瓜籽 (squash seed) 的至少部分脱脂的饼粉，以及任选的以能够促进体内产生的色氨酸转运通过血脑屏障的量提供的糖源。本发明还描述了包含本发明的组合物的营养强化剂、食品和饮料，用于诱导睡眠或给需要它们的个体提供色氨酸补充。



1. 一种组合物，其包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉，具有高糖血指数的糖源和生理学可接受的稀释剂或载体，所述至少部分脱脂的饼粉比所述植物源具有更高的色氨酸源，其用于在需要其的人中诱导睡眠、缓解焦虑症、抑郁症、强迫症、慢性疼痛或进食障碍。

2. 权利要求 1 的组合物，其中糖源在该组合物中的存在量足以促进色氨酸转运通过个体的血脑屏障，所述植物源是胡桃南瓜子，所述饼粉提供 25 mg 至 1000 mg 色氨酸。

3. 权利要求 1 或 2 的组合物，其为片剂、散剂、混悬剂、液体、胶囊剂或凝胶剂的形式。

4. 权利要求 1 或 2 的组合物，其包含提供 250 mg 至 1000 mg 色氨酸的至少部分脱脂的胡桃南瓜籽饼粉，和 25 mg 至 200 mg 的葡萄糖，以及生理学可接受的载体。

5. 权利要求 1 或 2 的组合物，其包含提供 25 mg 至 50 mg 色氨酸的至少部分脱脂的胡桃南瓜籽饼粉，和 75 mg 至 100 mg 的葡萄糖，以及生理学可接受的载体。

6. 权利要求 4 的组合物，其进一步包含 5 mg 至 50 mg 的维生素 B₃ 或 0.5 mg 至 50 mg 的维生素 B₆ 或它们的组合。

7. 权利要求 1 或 2 的组合物，其中该糖源选自葡萄糖、麦芽糖、蔗糖及其组合。

8. 权利要求 1 或 2 的组合物，其进一步包含维生素 B₃ 和/或 B₆，其量足以增强色氨酸吸收。

9. 包含权利要求 1 或 2 所述的组合物的营养强化剂。

10. 权利要求 9 的营养强化剂，其中将该强化剂配方成多个用以每日摄入的口服剂型。

11. 权利要求 9 的营养强化剂，其中以成块食品提供该强化剂。
12. 权利要求 9 的营养强化剂，其中该强化剂为散剂的形式。
13. 包含权利要求 1 或 2 所述的组合物的食品或饮料。
14. 权利要求 13 的食品或饮料，其中该食品是曲奇、成块食品、烘焙食品、点心或糖果。
15. 包含权利要求 1 或 2 所述的组合物的食品或饮料，其中该组合物中存在的糖的量为 25 g 至 200 g，以及提供 250 mg 至 1000 mg 色氨酸的 50 g 至 100 g 的脱脂胡桃南瓜籽饼粉。
16. 生产药物的方法，所述药物用于治疗性施用于需要其的人，以诱导睡眠、缓解焦虑症、抑郁症、强迫症、慢性疼痛或进食障碍，其特征在于所述方法包括混合来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉，具有高糖血指数的糖源和生理学可接受的稀释剂或载体，所述至少部分脱脂的饼粉比所述植物源具有更高的色氨酸源。
17. 一种药物组合物在药物生产中的用途，所述药物用于治疗性施用于需要其的人，以诱导睡眠、缓解焦虑症、抑郁症、强迫症、慢性疼痛或进食障碍，其特征在于所述药物组合物包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉，具有高糖血指数的糖源和生理学可接受的稀释剂或载体，所述至少部分脱脂的饼粉比所述植物源具有更高的色氨酸源。
18. 一种组合物用于生产在需要其的人中诱导睡眠的药物的用途，所述组合物包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉，具有高糖血指数的糖源和生理学可接受的稀释剂或载体，其中该植物源是选自胡桃南瓜籽、胡椒南瓜籽、西葫芦籽、小扁豆籽、向日葵籽、亚麻籽、西瓜籽、大蒜芥属籽、棉籽、芝麻籽、低芥酸菜籽、月见草籽、红花籽、苜蓿籽、大麦、大豆及其组合的种子。
19. 一种组合物用于生产在需要其的人中诱导睡眠的药物的用

途,所述组合物包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉,具有高糖血指数的糖源和生理学可接受的稀释剂或载体,其中该植物源选自海藻、大型海藻和苜蓿籽。

20. 一种组合物用于生产在需要其的人中诱导睡眠的药物的用途,所述组合物包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉,以及生理学可接受的稀释剂或载体,其中该组合物包含至少部分脱脂的胡椒南瓜籽饼粉, 25 mg 至 200 mg 葡萄糖以及生理学可接受的稀释剂或载体,所述至少部分脱脂的胡椒南瓜籽饼粉的蛋白结合的色氨酸的量为 25 mg 至 1000 mg 色氨酸。

21. 一种组合物用于生产改善色氨酸代谢的药物的用途,所述组合物包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉,具有高糖血指数的糖源和生理学可接受的稀释剂或载体,其中该植物源是选自胡桃南瓜籽、胡椒南瓜籽、西葫芦籽、小扁豆籽、向日葵籽、亚麻籽、西瓜籽、大蒜芥属籽、棉籽、芝麻籽、低芥酸菜籽、月见草籽、红花籽、苜蓿籽、大麦、大豆及其组合的种子。

22. 一种组合物用于生产改善色氨酸代谢的药物的用途,所述组合物包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉,具有高糖血指数的糖源和生理学可接受的稀释剂或载体,其中该植物源选自海藻、大型海藻和苜蓿籽。

23. 一种组合物用于生产改善色氨酸代谢的药物的用途,所述组合物包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉,以及生理学可接受的稀释剂或载体,其中该组合物包含至少部分脱脂的胡椒南瓜籽饼粉, 25 mg 至 200 mg 葡萄糖以及生理学可接受的稀释剂或载体,所述至少部分脱脂的胡椒南瓜籽饼粉的蛋白结合的色氨酸的量为 25 mg 至 1000 mg 色氨酸。

24. 权利要求 18-23 之任一项的用途,其中该药物是用于治疗失眠的药物。

25. 权利要求 18-23 之任一项的用途, 其中该组合物进一步包含具有高糖血指数的糖源。

26. 权利要求 25 的用途, 其中该糖源选自葡萄糖、麦芽糖、蔗糖及其组合。

27. 权利要求 18-23 之任一项的用途, 其中该组合物进一步包含选自维生素 B₃、B₆ 及其组合的维生素, 其量足以增强色氨酸吸收通过血脑屏障。

28. 权利要求 18-23 之任一项的用途, 其中该药物是片剂、散剂、混悬剂、液体、胶囊剂或凝胶剂的形式。

29. 权利要求 18-23 之任一项的用途, 其中该药物是营养强化剂的形式。

30. 权利要求 18-23 之任一项的用途, 其中该组合物进一步包含 5 mg 至 50 mg 的维生素 B₃ 或 0.5 mg 至 50 mg 的维生素 B₆ 或它们的组合。

31. 权利要求 20 或 23 的用途, 其中该组合物包含提供 25 mg 至 50 mg 色氨酸的至少部分脱脂的胡桃南瓜籽饼粉, 和 75 mg 至 100 mg 的葡萄糖, 以及生理学可接受的载体。

来自植物的色氨酸源及其用途

技术领域

本发明涉及包含天然来源的色氨酸，具体为来自植物的蛋白结合的色氨酸的组合物，用于制备所述组合物的方法，所述组合物的物理配方，和所述组合物作为营养强化剂、食品、饮料，以及作为用于诱导睡眠、改善色氨酸代谢、缓解人五羟色胺水平降低、焦虑症、抑郁症、强迫症、攻击症、慢性疼痛和进食障碍的组合物用途。

背景技术

色氨酸是一种在许多天然存在的植物蛋白中发现的基本氨基酸，它具有许多有用的药理学性能，包括治疗失眠症和作为许多精神疾病的辅助治疗。色氨酸在吸收后在血液中循环，约 80% 结合到血浆白蛋白上，其余 20% 以游离的色氨酸循环，而且在适宜的条件下，色氨酸转运进入脑。一旦通过血脑屏障(BBB)，色氨酸便可被利用代谢成为五羟色胺，一种在情绪和睡眠调节中涉及的神经递质(Boman, 1988)。五羟色胺进而代谢成褪黑激素，在松果体，位于脑的上丘脑调节人 24 小时生理节律的圆锥状结构中发现的与睡眠相关的激素。摄入足量的色氨酸本身一致地导致睡眠潜伏期，即从“关灯”至睡眠的时间缩短，并通过改善睡眠结构而改善整个睡眠质量(Boman, 1988)。色氨酸代谢成五羟色胺还很好地用于以下病症：其中存在耗竭的五羟色胺水平，如焦虑症、抑郁症、强迫症、某些痛症、攻击症和进食障碍。

色氨酸的催眠作用被很好地研究，并遵循具有约 1000 mg 的坪值的平稳的剂量反应曲线(综述参见 Schneider-Helmut 和 Spinweber,

1986)。在单独给药时, 少至 250 mg 的色氨酸就足以改善患有轻度失眠症或报道睡眠潜伏期长于平均睡眠潜伏期的人的睡眠(Hartmann 和 Spinweber, 1976; Hartmann 1982)。1000 mg 的剂量与更为一致的结果相关(Schneider-Helmut 和 Spinweber, 1986), 但较高的剂量(2000~12000 mg)提供很少额外的优点, 而且实际上最高剂量(12000 mg)尽管缩短睡眠潜伏期但与睡眠结构的破坏有关(Griffiths 等人, 1972)。

但是, 仍需要在不给予“游离”色氨酸本身的情况下致力于上述医学病症。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种用于人体内医药治疗的可选择的色氨酸源。

本发明的另一目的是以对使用者友好的形式提供所述可选择的色氨酸源。

本发明的另一目的是提供一种用于生产所述可选择的色氨酸源的改进的方法。

因此, 本发明广义上通过以可食用、可消化形式从适宜的植物源提供蛋白结合的色氨酸供给, 从而提供有效和有益的通过血脑屏障的色氨酸供给, 以在体内产生色氨酸。

因此本发明一方面提供一种组合物, 其包含来自含蛋白结合的色氨酸的植物源的至少部分脱脂的饼粉, 以及生理学可接受的稀释剂或载体。

已通过富集色氨酸丰富的蛋白源中的蛋白结合的色氨酸含量而开发出具有几种独特特征天然衍生的、富含色氨酸的组合物。本发明的组合物包含天然含有蛋白结合的色氨酸的植物源, 优选为南瓜籽(squash seed), 如胡桃南瓜籽(butternut squash seed)、胡椒南瓜

籽(peppercorn squash seed)和西葫芦籽。优选将植物源至少部分脱脂以浓缩蛋白结合的色氨酸含量。优选该组合物还包含糖源如葡萄糖,其量足以增强色氨酸吸收通过血脑屏障并超越 BBB 转运部位进入中枢神经系统(CNS)的竞争。该组合物还可以任选包含生理学可接受的赋形剂、调味剂、色素和其它营养物质如维生素,优选维生素 B₃ 和/或维生素 B₆。

在一个优选的实施方案中,该组合物包含至少部分脱脂的南瓜籽,具体是胡桃南瓜、西葫芦和胡椒南瓜籽,葡萄糖和维生素 B₃ 和 B₆。

本发明还涉及包含本发明组合物的,例如片剂、散剂、混悬剂、液体、胶囊剂或凝胶剂形式的营养强化剂;食品,如成块食品(dietary bar)、曲奇、烘焙食品(baked good)、点心、糖果、块糖(candy bar);饮料和类似的食物。

本发明的组合物可以用于诱导需要诱导睡眠的个体睡眠,这些个体如患有失眠症或与睡眠障碍有关的病症。或者,可以给予个体该组合物以改善他们的色氨酸代谢,如用于患有与五羟色胺水平降低有关的病症或疾病的个体。该组合物可以用作催眠药,但还可以用于与五羟色胺,一种色氨酸的代谢产物水平降低有关的临床病症:抑郁症、焦虑症包括强迫症、进食障碍和慢性疼痛。

因此,我们采用二阶导数光谱法发现,某些植物源,特别是植物种子具有较高水平的蛋白结合的色氨酸,且这些材料可以用于体内提供色氨酸。因此,已开发出一种方法,用于生产含有提高水平的蛋白结合的色氨酸的食用组合物作为比已知天然来源含量更丰富的天然色氨酸蛋白源。使用芦竹碱的植物一般含有高水平的色氨酸,且可以用作本文中的植物源。期望但不是必需,植物原料包含至少 200 mg/100 g 或至少 0.2%蛋白结合形式的色氨酸。可以使用已知的方法,如高压液相色谱法(HPLC)、二阶导数光谱法或任何其它已知

的方法测定色氨酸浓度。二阶导数光谱法是优选的用于定量分析色氨酸水平的方法，因为如下述，它消除了背景吸收。

根据本发明的一个实施方案，使用一系列从植物材料中提取油以使原料部分脱脂的步骤提高植物材料中存在的蛋白结合的色氨酸水平。植物源可以是种子，例如但不限于胡桃南瓜籽、胡椒南瓜籽、西葫芦籽、小扁豆籽、向日葵籽、亚麻籽、西瓜籽、大蒜芥属籽(sisymbrium seed)、棉籽、芝麻籽、低芥酸菜籽(canola seed)、月见草籽、大麦、红花籽、苜蓿籽、大豆及其组合。优选该种子为胡桃南瓜籽，因为认为与其它种子类型相比，它包含最高的色氨酸与总蛋白的比率。这些植物源还可以是植物的营养部分，如苜蓿、海藻(seaweed)或大型海藻(kelp)。虽然优选将植物源部分脱脂以提高蛋白结合的色氨酸水平，但脱脂对于实施本发明来说不是必需。

另一方面，本发明提供一种用于生产富集的、天然来源的色氨酸的方法，所述方法包括鉴定植物源中蛋白结合的色氨酸的天然来源；在足以释放其中所含的油的条件下压榨该植物源；和至少部分除去其中所含的油以得到具有比原料更高的色氨酸源的部分脱脂的植物源。

在种子的情况下，不必在加工前除去它们的种皮或壳以使胚乳暴露。在一个实施方案中，优选首先通过一系列光泽辊处理种子以在称为压扁(flaking)的工艺中生产薄片。此步骤允许油细胞至少部分破裂，并增加种子的表面积以进一步处理。

然后在称为蒸煮(cooking)或调理(conditioning)的工艺中热处理压扁的种子，以进一步破裂油细胞和增加油粘度以进行其后的脱脂。该调理步骤可以使用例如微波炉、烘箱或间接蒸汽进行。调理步骤的温度应该足以在不有害地破坏植物材料中包含的蛋白质的情况下使油细胞破裂并增加油粘度。优选温度为约 40℃至约 50℃。调理步骤进行一段充足的时间以获得目标温度。

然后在冷却前将热处理的种子薄片机械压榨以至少部分除去其中包含的油。可以使用任何已知的机械压榨机或螺杆脱水机，例如 Gusta Lab Press。脱脂的程度部分取决于所完成的压扁和蒸煮步骤、温度和油粘度以及在种子上施加的压力。一般地优选除去约 2/3 至约 3/4 的油。

然后可以根据最终使用者的需要进一步加工压榨的植物材料。例如，可以使用任何常规方法，例如但不限于盘磨机、锤磨机或针磨机将植物原料粉碎。所选择的粉碎机的类型部分取决于目标产物的稠度。例如，针磨机产生具有类似于面粉的稠度的产物，而盘磨机或锤磨机产生具有颗粒稠度的产物。

根据本发明，上述的方法产生色氨酸含量高于其亲本植物源的蛋白结合的色氨酸的天然来源。优选这些材料应该提供至少 0.2% (重量)的色氨酸。然后可以将所得的至少部分脱脂的种子饼粉加到用于诱导睡眠的组合物中。

除了部分脱脂的饼粉以外，本发明的组合物还优选包含具有高糖血指数(glycemic index)的糖源，优选为葡萄糖的形式，虽然可以使用蔗糖和其它可以分解成葡萄糖的糖。在不拘泥于理论的情况下，认为糖源促进色氨酸本身吸收通过血脑屏障，在其中色氨酸可被利用代谢成为五羟色胺。在人体中，屏障的存在使脑在独立于身体其它部位的环境下工作以保护 CNS 的敏感性。此屏障是在血-脑交界处的脑内皮细胞之间无数紧密连接导致的，它限制向脑内扩散(Saunders 等人, 1991)。强加于由这些紧密连接提供的扩散的是一系列进出脑的转运机理，这些机理调节脑内环境中大范围的分子，包括电解质、葡萄糖、维生素和氨基酸。色氨酸的转运机理还被其它大的中性氨基酸(LNAA)利用(Lajtha, 1974; Betz 和 Goldstein, 1978)。认为对这些转运部位的竞争是大的高蛋白质饼粉虽然包含足量的色氨酸但不能诱导催眠效果的原因(Moller, 1983)。相反在同一研究中，

具有较低色氨酸含量的高糖饼粉确实诱导轻微的催眠效果。这种明显的矛盾可能解释为在较高的胰岛素血清水平时竞争性 LNAA 分流进入肝和肌肉组织(Fernstrom 和 Wurtman, 1971)。色氨酸不以这种方式分流, 因而任何游离色氨酸提供了胰岛素诱导的通过 BBB 的转运部位竞争优势。

优选糖源的量足以诱导消费这种组合物的个体血液胰岛素水平升高。色氨酸/LNAA 比率随着胰岛素水平升高而升高。从 15 微量单位/ml 至 60 微量单位/ml 的升高导致色氨酸/LNAA 比率增大约 35%。这种增大水平是充足的, 虽然较不明显的增大也可能是有利的。优选该组合物中存在的葡萄糖的量为约 25 g 至约 150 g, 最优选 75 g。色氨酸的量保持恒定, 但是糖的增多将增大色氨酸/LNAA 比率。其它糖源可以包括麦芽糖、蔗糖等等, 但优选不是果糖, 因为它的糖血指数低。肥胖或患有 II 型糖尿病的个体由于对葡萄糖的异常胰岛素反应, 可能需要更高量的糖, 如 100 g。

因为约 80%的色氨酸在体内是蛋白结合的, 因此只有少量游离色氨酸库实际上与其它 LNAA 竞争进入脑。因此, 在一般条件下摄入的植物蛋白结合的色氨酸被代谢, 然后快速储存在“白蛋白库”中, 并对 CNS 色氨酸的可利用度影响很小, 除非以超生理量给予。但是, 如果色氨酸在胰岛素水平升高时变成可利用的, 则游离脂肪酸竞争该“白蛋白库”并将存在的蛋白结合的色氨酸转化为游离的色氨酸, 并阻止新摄入的色氨酸的结合。因此, 在竞争性 LNAA 的血清水平降低时, 两种分离的色氨酸源, 即存在的蛋白结合的和新摄入的色氨酸导致游离色氨酸增多。因此, 期望提供包含至少一些残余油含量的产物以保存在植物材料或种子中存在的部分脂肪酸。对于南瓜籽, 种子饼粉中残留约 20%残留油是最佳的。对于其它种子, 可能必须将其它脂肪酸加回部分脱脂的产物中以提供最佳平衡量的脂肪酸。可以为此目的加入氢化油或其它油, 如低芥酸菜籽油、

向日葵油、红花油、棕榈叶油、玉米油或乳固体。

在一个优选的实施方案中，本发明的组合物包含至少部分脱脂的南瓜籽，特别是胡桃南瓜籽、西葫芦籽、胡椒南瓜籽及其组合，足以促进由南瓜籽提供的色氨酸吸收通过消费此组合物的个体的血脑屏障的量的葡萄糖，和以促进色氨酸吸收的量存在的维生素 B₃ 和 B₆。

在另一个实施方案中，该组合物包含至少部分脱脂的胡桃南瓜籽饼粉，例如约 50 g 至约 100 g，其量足以提供约 250 mg 至约 1000 mg 色氨酸，以及约 25 g 至约 200 g 的葡萄糖。更特别优选的是包含约 25 g 至约 50 g 经压榨而使油含量降低 75% 的脱脂的胡桃南瓜籽饼粉和约 75 g 至约 100 g 的葡萄糖。任选地，该组合物包含维生素 B₃ 和/或维生素 B₆。维生素 B₃ 可以约 5 mg 至约 50 mg 的量存在；而维生素 B₆ 含量为约 0.5 mg 至约 50 mg，优选维生素 B₃ 和 B₆ 每一种 50 mg。

本发明的组合物和营养强化剂欲每日口服。组合物的配方取决于目标用途。例如，对于睡眠增加，可以配制用于就寝之前的单一日给药组合物。或者将组合物配方成多部分或作为用于较频繁或较不频繁给药的延时释放组合物；例如可以将该营养强化剂配方成用于每天给药两次的两个片剂，特别是用于与低五羟色胺水平有关的疾病。由于有利于使吞咽容易的体积或改进生物吸收或在例如饭前或饭后或睡前使用的原因，可以将给药剂量分成二、三或更多个片剂或胶囊剂等等。日剂量可以作为一个片剂，作为两个共同给药的片剂或作为两个单独给药的片剂如早一片晚一片进行给药。如上述，建议的每种成分的日用量用于指导配方本发明的营养强化剂。每单元剂量的每种成分的实际用量取决于需要给药的个体的日给药单元数目。这是产品设计的问题，且在营养强化剂制剂配方设计师的技术范围内。

可以使用任何药学上可接受形式的维生素、矿物质和上述其它

营养物质，包括它们的盐，来配方本发明的营养强化剂。可以将它们配方成胶囊剂、片剂、散剂、混悬剂、凝胶剂或液体，所述剂型任选包含生理学可接受的载体，例如但不限于水、乳、汁、淀粉、植物油、盐溶液、羟甲基纤维素、糖。该营养强化剂可以配方成散剂，例如，用于与可消费的液体如乳、汁、水或可消费的凝胶或糖浆混合，或者用于混入其它食物或液体。本发明的营养强化剂可以和其他食物或液体配方，以提供预测定的补充食物如单一使用的块(single serving bar)。

营养强化剂可以制成多种形式，例如烘焙食品，如曲奇、核仁巧克力饼、牛奶巧克力软糖、蛋糕、面包、饼干、薄脆饼干、布丁、糖食，即糖果、点心如椒盐卷饼、薄片、饮料、冰淇淋、冷冻糖食和多色冰淇淋，或非烘焙的、挤压的食物如块。优选的形式是非烘焙的挤压营养块。

该营养强化剂还可以包含其它成分如一种维生素或与其它维生素、矿物质、抗氧化剂、纤维和其它营养强化剂的组合。一种或多种这些成分的选择是配方设计、消费者和最终使用者偏爱的问题。加到本发明的营养强化剂中的这些成分的量对本领域技术人员来说是已知的，而且美国 RDA 关于儿童和成人的剂量可以提供这些用量的指导。可以加入的维生素和矿物质包括但不限于磷酸钙或乙酸钙、三碱；磷酸钾、二碱；硫酸镁或氧化镁；盐(氯化钠)；氯化钾或乙酸钾；抗坏血酸；正磷酸铁；烟酰胺；硫酸锌或氧化锌；泛酸钙；葡糖酸铜；核黄素； β -胡萝卜素；维生素 B₆ 盐酸盐；一硝酸硫胺；叶酸；生物素；氯化铬或吡啶甲酸铬；碘化钾；硒酸钠；钼酸钠；叶绿醌；维生素 D₃；氰钴维生素；亚硒酸钠；硫酸铜；维生素 A；维生素 E；维生素 B₆ 及其盐酸盐；维生素 C；纤维醇；维生素 B₁₂；碘化钾。

该营养强化剂可以包含治疗量的一种抗氧化剂或多种抗氧化剂的组

合。适用于本发明的抗氧化剂包括但不限于维生素 A、维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素、锌、铬、硒和草药，如银杏、人参。每单元供应的抗氧化剂的量是设计的事情，且它取决于患者每日给予的营养强化剂的单元供应的总数。抗氧化剂的总数还部分取决于患者的病症。优选的抗氧化剂的量是 RDA 量的部分或倍数。例如，该营养强化剂包含 50% RDA 抗氧化剂/单元剂量，而患者消费两个单元/天。

可以往产物中加入调味剂、着色剂、香料、坚果等。调味剂可以是调味提取物、挥发油、巧克力调味剂、花生奶油调味剂、曲奇饼屑、脆稻米、香草或任何可商购的调味剂。有用的调味剂的实例包括但不限于纯茴芹提取物、仿香蕉提取物、仿樱桃提取物、巧克力提取物、纯柠檬提取物、纯橙提取物、纯薄荷提取物、仿菠萝提取物、仿朗姆酒提取物、仿草莓提取物或纯香草提取物；或挥发油如香脂油、玉桂油、王子梨油、杉木油、樱桃油、胡桃油、肉桂油、丁香油或薄荷油；花生奶油、巧克力调味剂、香草曲奇饼屑、奶油糖果或乳脂糖。在一个优选的实施方案中，该营养强化剂包含无咖啡因的可可或巧克力，或巧克力替代物如角豆胶。可以进一步用例如酸乳包衣包被这些食物组合物。

可以加入乳化剂以稳定最终产物。适宜乳化剂的实例包括但不限于卵磷脂(如来自鸡蛋或大豆)，和/或单和双甘油酯。其它乳化剂对本领域技术人员是非常显而易见的，且适宜乳化剂的选择部分取决于配方和最终产品。

还可以将防腐剂加到该营养强化剂中以延长产品的保质期。优选使用的防腐剂如山梨酸钾、山梨酸钠、苯甲酸钾、苯甲酸钠或 EDTA 钙二钠。

除了上述的糖以外，该营养强化剂可以包含人工甜味剂如糖类、环磺酸盐、门冬酰胺、天冬甜素、乙酰舒泛 K 和/或山梨醇。如果该营养强化剂欲用于超重或肥胖个体，或者患有 II 型糖尿病并有

高血糖倾向的个体，则这些人工甜味剂可能是所期望的。

为制备这种成块食品，将液体成分蒸煮；将干燥成分和液体成分加到混合器中并混合直到达到生面团相；将该生面团放入挤压机并挤压；将挤出的生面团切成适宜的长度；并将产品冷却。为制备其它食品或饮料，可以将包含本发明的营养强化剂的成分加到传统配方或者它们可以用于代替传统成分。食物制造的技术人员考虑本发明的目的将能够设计出适宜的食品/饮料。

另一方面，本发明的组合物可以用于诱导需要诱导睡眠的个体睡眠。患有失眠症，如由于紧张或药物治疗的副作用导致的失眠症的患者可以受益于本文所述的组合物。而且，这些组合物通过提供能够转运至脑并代谢成为五羟色胺的色氨酸源而可以用作精神疾病的辅助治疗中。因此，这些组合物可以用于改善表现为抑郁症、焦虑症、强迫症、痛症、攻击症和进食障碍的个体五羟色胺水平降低的影响。色氨酸的建议日用量部分取决于色氨酸补给的医疗原因、个体的年龄和病症和个体正在进行的药物治疗。从业医师能够评价这些因素并确定正确的建议剂量。

色氨酸的催眠作用被很好地研究，并遵循相当平稳的剂量反应曲线(综述参见 Schneider-Helmut 和 Spinweber, 1986)。在单独给药时，1 gm 的色氨酸 a. i. 足以改善大部分患有轻度失眠症的人的睡眠。更高的剂量(2~12 gm)提供很少的额外优点且实际上在最高剂量(12 gm)处，尽管睡眠潜伏期缩短但睡眠却受到破坏(Griffiths 等人, 1972)。后来的研究表明大于 1gm 的剂量不明显地缩短睡眠潜伏期，但与瞌睡的主观体验有关(George 等人, 1989)。Wyatt 及其同事(1970)首次描述持续使用色氨酸导致总睡眠时间(TST)的增加，这在色氨酸治疗中止后持续几天。在精神病症中，小至 250 mg 色氨酸/天有助于增加五羟色胺的浓度，提供明显的临床改善。

注意到色氨酸补给具有潜在的副作用。较低剂量的色氨酸具有

很少的副作用，但据报道较高的剂量或与某些抗抑郁剂组合时存在困难。当与单胺氧化酶抑制剂(MAOI)组合时，色氨酸带来精神错乱和神经病性机能障碍的风险(Thomas 和 Rubin, 1984)。较高的剂量(大于 12gm /天)处，最常见的抱怨是日镇静和恶心(Hartmann, 1977)。存在已在动物而不在人上证明的一些理论上的风险。大剂量的 L-色氨酸导致动物脂肪生成(Fears 和 Murrell, 1980)，但这种效果在人上没有观察到(Sourkes, 1983)。类似地，理论上的风险在于色氨酸代谢物，黄尿烯酸可能导致糖尿病的形成(Kotake 和 Murakami, 1971)。因此，本发明的一个目的是将给予个体的蛋白结合的色氨酸的日用量限制在小于约 12 g 色氨酸 a. i/天的水平以避免这些潜在的副作用。

另一方面，本发明提供一种用于制备用于诱导人睡眠的药物组合物的方法，所述方法包括将上述的组合物与药学上可接受的载体混合。

附图说明

为了更好地理解本发明，现在仅参考附图以举例的方式描述优选的实施方案，其中

图 1 是用以下物质进行治疗前、治疗后和治疗期间试验的睡眠效率%图：(a) 包含本发明的蛋白结合的色氨酸的部分脱脂的饼粉和 (b) 药物级的色氨酸本身；和

图 2 是用以下物质进行治疗前、治疗后和治疗期间试验的总睡眠时间图：(a) 包含本发明的蛋白结合的色氨酸的部分脱脂的粉和 (b) 药物级的色氨酸本身。

具体实施方案

实施例

实施例 1: 使用改良的榨油机将种子脱脂的方法

压扁

完成南瓜籽的最初压扁以破坏油细胞和制备具有大面积的薄片，用于通过使用实验室规模的薄片机使种子通过一系列光泽辊而进行预压榨。

调理

完成调理以进一步破坏油细胞，增加薄片的易弯性并通过降低所含油的粘度而增大螺杆脱水机的效率。该薄片种子的调理在微波炉中进行约 1 分钟至约 2 分钟以获得 40~45℃ 的温度。

压榨

然后使用机械压榨机(设定在 4.5 amps 的 Gusta Laboratory Press)压榨受热的种子以除去约 2/3 的油，而压滤饼中残留油的含量为 22% (重量)。

实施例 2: 脱脂种子饼粉的色氨酸分析

A. 高压液相色谱法(HPLC)

对于纯蛋白或肽，使用高压液相色谱法(HPLC)较容易测定氨基酸。HPLC 要求将蛋白质水解成组成氨基酸，然后在压力下过柱。柱导致各种氨基酸取决于大小和电荷的不同而以不同速度通过。但是，食物源中的色氨酸的测定由于其能力而更为复杂，特别是在以肽形式，存在光、热、氢和羟基离子的情况下(Concon, 1975)。这种困难可以部分解释使用 HPLC 以可靠的方式进行食物内色氨酸定量时可能损失 10~30%色氨酸的问题(Landry 和 Delhay, 1996)。依赖于色氨酸分子内芳环的存在，在 Guelph Food Technology Centre 采用分光光度法允许进行色氨酸的可靠定量(Balestrieri 等人, 1978)。

B. 二阶导数光谱法

采用二阶导数光谱法，一种在某波长范围内的紫外吸收光谱的分析法，可以定量测定蛋白质中的芳香氨基酸。导数光谱法通过消

除光谱干扰而优于直接光谱法。在色氨酸的情况下，直接光谱法产生倾斜的背景吸收。二阶导数光谱法消除任何背景吸收，允许在约 280 nm 的波长下对色氨酸吸收进行定量。

实施例 3: 脱脂西葫芦、胡桃和胡椒南瓜籽的比较分析

根据实施例 1 所述将西葫芦籽、胡桃南瓜籽和胡椒南瓜籽压扁、调理并压榨。使用二阶导数光谱法，测定种子饼粉中的色氨酸含量并将结果表示在下表中。筛选胡桃南瓜、胡椒南瓜和西葫芦籽，显示它们均具有高色氨酸含量，但胡桃南瓜籽的色氨酸含量最高。还显示 100 gm 脱脂的胡桃南瓜籽饼粉包含超过 1000 mg 的色氨酸。对于胡桃南瓜，种子与最终种子饼粉的比率为约一比三。

表

来源	色氨酸/总蛋白质(mg/g)	色氨酸/脱脂饼粉(蛋白质、淀粉、纤维)(mg/g)	油(g/kg)	粗蛋白(g/kg)(完整种子)
西葫芦籽脱脂饼粉	17.9	7.35	333	208
胡桃南瓜籽脱脂饼粉	23.8	10.1	403	221
胡椒南瓜籽饼粉	17.9	8.14	446	202

部分去壳和部分脱脂的胡桃南瓜籽的 HPLC 分析如下：

缬氨酸-1.445%

异亮氨酸-1.115%

亮氨酸-2.111%

酪氨酸-1.316%

苯丙氨酸-1.481%

睡眠食物综述中对照的三重双盲睡眠研究

一般用高压液相色谱法(HPLC)测定食物中的色氨酸含量，其中在数小时内将蛋白碱水解成其组成氨基酸。在食物分析中，这种方法可能导致损失 10~30%的色氨酸(Landry 和 Delhaye, 1996)。为了

避免这种潜在的问题，使用二阶导数光谱法，一种不需在高温下在延长的期间内进行蛋白质水解的筛选各种种子的方法(Balestrieri 等人, 1978)。这些试验的结果显示，胡桃南瓜的种子包含比任何其他报道的植物源更高的色氨酸。实际上，种子的蛋白质部分包含 25 mg 色氨酸/1 g 蛋白质。由于 HPLC 是工业标准，在氩气氛下 NaOH 水解后用 HPLC 法分析脱脂胡桃南瓜籽样品。确定这些种子中色氨酸的高含量，虽然也确证了某些色氨酸水解的预期损失。色氨酸的浓度足以提供基于植物的功能性食物，作为一种中枢神经系统(CNS)色氨酸的天然来源。

研究设计

平行进行三臂研究，将受试者随机分配为三组中的一组，即(a)富含脱脂南瓜饼粉的食物与糖组合；(b)富含药物级色氨酸和糖的食物；和(c)富含糖和最少量蛋白质的安慰剂食物。受试者和进行该研究的研究看护者不知每名受试者的分配。这些受试者每周与看护者见面以上交他们的睡眠打分，评论该周的任何副作用，并接受下一周的睡眠食物。

受试者

选择的标准包括年龄 18 岁以上的经历入睡烦恼或在三个月的期间内三个或更多个晚上/周熟睡的男性和女性。排除标准包括心脏病、妊娠、食物过敏、糖尿病、睡眠呼吸暂停和轮班工人。

志愿样品选自珀斯县地区(Perth County region)，安大略省，加拿大。一百三十六(136)名受试者通过家庭医生信件、报纸和广播广告征募。在短时间(约 10 分钟)固定的电话交谈后排除 51 名受试者，这些电话交谈表明关于健康问题、药物治疗或不期望进行三周治疗方案的证据。另 50 名受试者在与研究看护者进行详细和固定的个人

交谈之后由于以下原因而被排除：健康(20)；不能到场交谈(3)；色氨酸禁忌的药物治疗(12)；不愿停止睡眠药物治疗(3)；食物过敏(5)；不愿进行三周治疗方案(3)；轮班工人(3)；不符合失眠症的标准(1)。

在开始研究后，六名受试者由于以下原因未完成治疗方案：时间承诺(1)，未参加每周交谈(1)，亲近家庭成员死亡(1)，关系紧张(1)，恶心(2—安慰剂也如此)。

通过以下步骤评价所有受试者：简明症状记录(Brief Symptom Inventory, BSI)、医学和精神病学交谈，和主要研究者认为必要的实验室试验(即血液试验、尿分析、EKG等)。

所有的受试者被告知与此研究有关的目的、风险和益处。获得受试者书面、签字盖章的同意，并将其副本交给参加者。要求受试者在整个三周的研究中避免使用乙醇。指示他们在此期间内限制他们的咖啡因摄入并保持有规律的睡眠醒来时间表。从斯特拉特福德普通医院(Stratford General Hospital)道德规范委员会获得与伦理有关的同意。

方法

将总共 29 名受试者(22 名女性，7 名男性)随机分配三种治疗条件中的一种，即食物 1，与葡萄糖、维生素 B₃ 和 B₆ 组合的脱脂的胡桃南瓜籽饼粉；食物 2，富含糖的食物(包括等量的食物 1 中包含的葡萄糖)、维生素 B₃ 和 B₆ 和 220 mg 药物级色氨酸；食物 3，含有痕量蛋白质的糖。组间的平均年龄(分别为 52.1、49.5 和 54.4)没有显著差异。组间的平均体重(对于女性为 65.8 kg，对于男性为 86.1)没有显著差异。

食物组合物

根据以下量制备 7 天批量的食物 1：

150 ml 加糖炼乳
100 gm 葡萄糖
60 gm 黄油
2 gm 盐
160 gm 脱脂南瓜籽
90 gm 全麦饼干
80 gm 咸味奶油硬糖
10 ml 香草
200 mg 维生素 B₃
250 mg B₆

根据以下量制备 7 天批量的食物 2:

150 ml 加糖炼乳
100 gm 葡萄糖
60 gm 黄油
2 gm 盐
1500 gm 药物级色氨酸
160 gm 燕麦片
80 gm 咸味奶油硬糖
10 ml 香草
200 mg B₃
250 mg B₆

根据以下用制备 7 天批量的食物 3:

150 ml 脱脂(1%)乳
120 gm 黄油
10 gm 天冬甜素
30 gm 天冬甜素可可粉

160 gm 燕麦片
20 gm 研磨的菜豆
2.5 ml 香草

睡眠方案

每名受试者完成三周研究。

第一周进行睡眠参数的基线测定，由固定的睡眠日记确定这些睡眠参数(Morin 1993a)。测定的睡眠参数包括每夜总清醒时间、每夜总睡眠时间、每夜总床上时间、睡眠效率(总睡眠时间/总床上时间 $\times 100$)。受试者完成睡眠质量评价，该睡眠质量是通过在第一周开始和结束时的睡眠受损指数(Morin 1993b)测定的。他们还在每天早上在固定的睡眠日记中记录他们前一晚的睡眠模式。

在定义为治疗周的第二周，每名受试者根据它们的分配在上床前一小时摄入食物 1、食物 2 或食物 3。受试者继续在每天早上在他们的睡眠日记中报道他们的睡眠，并在该周结束时再次完成睡眠受损指数。

第三周，每名受试者继续在每天早上在固定的睡眠日记中记录他们的睡眠，但不接受分配的食物。在第三周和研究结束时，他们再次完成睡眠受损指数。

双生子研究

同时在此研究中登记的两名单卵双生兄弟完全不知道对方已被登记。该双生受试者被随机分配食物 1 和食物 2 这两个治疗条件之一。他们的数据包括在分组数据中，但还分别进行了分析。双生兄弟 56 岁，体重相似(68.2 对 70.5 kg)并且身体健康。二者均确认为具有开始和保持长期睡眠的困难。

结果

总睡眠时间

在治疗周，南瓜(食物 1)和富含药物级色氨酸的食物(食物 2)将总睡眠时间增加 30 分钟。糖安慰剂食物(食物 3)也增加睡眠时间，虽然效果适中(10 分钟)。在治疗后，当所有三组不再吃实验食物时，南瓜和药物级色氨酸的优点均丧失。表 1 总结睡眠时间的变化。

表 1: 总睡眠时间

食物	第一周 (平均值±s.e.) 分钟	第二周 (平均值±s.e.) 分钟	增加 (分钟)	第三周 (平均值±s.e.)	增加 (分钟)	总增加 (分钟)
食物 1 (基于南瓜 的食物)	359±20	389±22	30 (p=.066)	394±16	6 分钟 (p=0.72)	36 分钟 (p=0.039)
食物 2 (药物级色 氨酸)	304±18	334±20	30 (p=0.04 4)	337±15	3 分钟 (p=0.86)	33 分钟 (p=0.039)
食物 3 (安慰剂)	364±20	374±22	10 (p=.520)	398±16	24 分钟 (p=.143)	34 分钟 (p=.143)

总清醒时间

在治疗周期间，南瓜(食物 1)将总清醒时间平均减少 41 分钟/晚 (p=0.011)，大于富含药物级色氨酸的食物(食物 2)，食物 2 将总清醒时间减少 30 分钟(p=0.040)。糖安慰剂(食物 3)将清醒时间减少 5 分钟，它在统计学上不显著(p=.760)。

在治疗后，每一组清醒时间仅有中度的进一步降低且无显著性差异。表 2 总结了总清醒时间的变化。

表 2: 总清醒时间

食物	第一周 (平均值±s.e.) 分钟	第二周 (平均值±s.e.) 分钟	降低 (分钟)	第三周 (平均值±s.e.)	降低 (分钟)	总降低 (分钟)
食物 1(基 于南瓜的 食物)	133±21	91±18	41 (p=.011)	89±16	3 (p=0.854)	44 (p=.003)
食物 2(药 物级色氨 酸)	167±19	138±16	30 (p=.040)	129±15	9 (p=0.49)	39 (p=.004)
食物 3 (安慰剂)	118±21	113±18	5 (p=.760)	99±16	14 (p=.336)	19 (p=.179)

睡眠效率

在治疗周期间, 南瓜(食物 1)和富含药物级色氨酸的食物(食物 2)改善睡眠效率。南瓜(食物 1)将睡眠效率增加 8%/晚(p=0.013), 而富含药物级色氨酸的食物增加 5%/晚(p=0.047)。糖安慰剂(食物 3)将睡眠效率增加仅 1% (p=.749)。

在治疗后, 当所有三个组不再吃实验食物时, 南瓜和药物级色氨酸的优点均丧失。

表 3 睡眠效率

食物	第一周 (平均值±s.e.) %	第二周 (平均值±s.e.) %	增加 %	第三周 (平均值±s.e.)	增加 %	总增加 %
食物 1(基 于南瓜的食 物)	73±4	81±3	8 (p=.013)	82±5	1 (p=0.839)	9 (p=.112)
食物 2(药物 级色氨酸)	66±4	71±3	5 (p=.047)	72±5	1 (p=0.785)	6 (p=.177)
食物 3 (安慰剂)	76±4	77±3	1 (p=.749)	90±5	13 (p=.018)	19 (p=.017)

双生子研究分析

参照图 1 和图 2, 1 期和 3 期分别代表非治疗七天的时间, 即

治疗前和治疗后的七天的时间。

在整个研究中，南瓜(食物 1)治疗中的单卵双生子在总清醒时间减少和睡眠效率增加方面优于用药物级色氨酸(食物 2)治疗的他的同胞。两个样品的样品大小不允许进行统计学分析，因此用结果图代替趋势线。最明显的差别在于总睡眠时间，其中南瓜食物的双生子在研究期间其睡眠效率增加两倍以上，而用药物级色氨酸本身治疗的他的双生兄弟的睡眠效率的增加小于 30%。

睡眠效率的增加平行于总睡眠时间的增加。用基于南瓜的食物治疗的双生子的总夜晚睡眠增加两倍以上，而用药物级色氨酸治疗的他的双生兄弟的总夜晚睡眠的增加小于 35%。

单独脱脂饼粉的比较

使受试者的亚组摄入不含任何其它添加剂的脱脂南瓜籽饼粉。在他们的 21 天原始试验结束之后，这些受试者每人经历 4 周洗脱期。在洗脱期结束时，给予每名受试者 22 gm 脱脂南瓜籽饼粉/晚，并指示他们遵循原始方案(在就寝之前一小时、上述的睡眠模式之后吃实验食物，晚餐中避免蛋白质等)。在一名受试者报道其与指示相反往脱脂的饼粉中加入糖之后，将该受试者排除。

剩余的人数太少而不能进行有效的统计学分析，但平均总清醒时间整体减少(114.7 分钟，基线对 59.7 分钟(脱脂饼粉))，总睡眠时间增加(385.4 分钟，基线对 411.7(脱脂饼粉))，且睡眠效率增加(76.5% 基线对 87%(脱脂饼粉))。

讨论

基于南瓜籽脱脂饼粉的食物 1 明显的优越性能的确令人惊奇。事实上，前面的试验提示植物蛋白应该导致药物级色氨酸和糖组合的性能降低。在关于饮食和脑色氨酸水平的种子研究中，Fernstrom

和 Wurtman (1972) 给六组大鼠在其处死之前喂食六种饼粉之一：(i) 饮食 1, 糖粉；(ii) 饮食 2, 补充有 18%干重的酪蛋白的饮食 1；(iii) 饮食 3, 补充有 18%干重的类似于酪蛋白的人工氨基酸的饮食 1；(iv) 饮食 3, 减去酪氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。在食后 1 或 2 小时将各组大鼠处死, 测定血浆色氨酸、脑色氨酸和脑五羟色胺水平。随后的分析证明, 虽然蛋白粉导致血浆色氨酸显著增加(60~70%), 但脑色氨酸或五羟色胺没有显著增加。关于另外两组大鼠(一组进食含有全部氨基酸混合物的饮食 3, 而另一组进食含有完全氨基酸混合物减去酪氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸的饮食 3)的进一步研究发现, 脑色氨酸的显著增加仅发生在减去竞争性中性氨基酸的饮食。虽然在 Fernstrom 和 Wurtman 的实验中处死的时间较短, 但其后的实验(Fernstrom 等人, 1985)在 24 小时期间每 4 小时食后处死大鼠, 在摄入后的 24 个循环中的任何时间点也没能发现脑色氨酸的任何显著增加。在最后一试验中, 给某些大鼠喂食大量的蛋白质(最大为 40%蛋白质饮食), 从而导致血清色氨酸显著增加, 但脑色氨酸水平没有变化。

非人灵长类的研究与大鼠研究的发现平行之处在于, 有利于血清色氨酸/竞争性氨基酸的比率增加的条件导致脑色氨酸的增加。Leathwood 和 Fernstrom (1990) 证明, 当成年食蟹猴(*cynomolgus monkey*)试验组进食糖(麦芽糖糊精)和三种量的合成色氨酸(20 mg/kg, 90mg/kg 和 400 mg/kg)之一的各种组合时, 脑皮下区域中色氨酸的剂量依赖性增加, 与竞争性氨基酸的剂量依赖性减少一致。

因此, 公平而全面地文献综述预测与糖组合的药物级色氨酸本身相对于安慰剂和南瓜饼粉的优越性。本发明的南瓜籽食物配方包含富含蛋白质的脱脂饼粉, 因此根据先前的动物研究应该不导致相同或更优的睡眠。类似地, 脱脂饼粉单独表现出的优点根据先前的

文献也不是显而易见的, 因为脱脂饼粉含约 47% (重量)蛋白质和少于 15%的糖。

先前的文献预期与糖组合的药物级色氨酸在改善睡眠方面的明显优点。脱脂种子饼粉优于药物级色氨酸的事实令人惊奇, 且可以反映人脑功能与其它哺乳动物脑(灵长类和非灵长类)的不同, 在富含色氨酸前体的蛋白质摄入方面的某些有益效果, 或某些其它代谢优点。可以推断蛋白质中的其它氨基酸实际上有助于睡眠增强, 或者人蛋白质摄入的某些其它方面以不由血清色氨酸对其它竞争性氨基酸的比率预测的方式影响色氨酸转运通过血脑屏障。

参考文献

- Betz A. L.和 Goldstein, G. W., *Science(科学)*, 202: 225-227 (1978).
- Boman, B., Aust. NZJ. *Psychiatry(精神病学)*, 22: 83-97 (1988).
- Balestriel, C.,等人, *European Journal of Biochemistty(欧洲生物化学杂志)*, 90 : 433-440 (1978).
- Fears, R.,和 Murrell, F. A., *British Journal of Nutrition(英国营养学杂志)*, 43 : 349-356 (1980).
- Fernstrom, J. D.和 Wurtman, R. J, *Science(科学)*, 174 : 1023-1025 (1971).
- George, C. F.,等人, *Sleep(睡眠)*, 12 : 345-53 (1989).
- Griffiths, W. L.,等人, *Psychobiology(精神病学)*, 9 : 345-356 (1972).
- Hartmann, E., *American Journal of Psychiatry(美国精神病学杂志)*, 134 : 366-370 (1977).
- Kotake, Y. 和 Murakami, E., *American Journal of Nutrition American Journal of Clinical Nutrition(美国营养学杂志 美国临床营养学杂志)*, 24 : 826-829 (1971)
- Lajtha, A., In *Aromatic Amino Acids in the Brain(脑中的芳香氨基酸)* (CIBA Foundation Symposium 22) New York:American Elsevier pp.

25-49 (1974).

Moller, S. E., *Human Neurobiology*(人类神经生物学), 2: 41-8 (1983).

Sourkes, T. L., *Advances in Biological Psychiatry*(生物精神病学进展), 10 : 160-173 (1983).

Schneider-Helmet, D.和 Spinweber, C. L., *Psychopharmacology*(精神药理学), 89 : 1-7 (1986).

Saunders, N. R.,等人, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*(临床和实验药理学和生理学), 26 : 11-19 (1999).

Thomas, J. M.和 Rubin, E. H., *American Journal of Psychiatry*(美国精神病学杂志), 141 : 281-283 (1977).

Wyatt, R. J.等人, *Lancet* (柳叶刀)11, 84 : 842-846 (1970).

Balestrieri C, Colonna G, Giovans A, Irace G, Servillo L L (1978) Second-derivative spectroscopy of proteins: a method for the quantitative determination of aromatic acids in proteins(蛋白质的二阶导数光谱法: 一种用于定量测定蛋白质中芳香酸的方法), *European Journal of Biochemistry*(欧洲生物化学杂志) 90: 433-440

Fernstrom JD Wurtman RJ (1972) Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids(脑五羟色胺含量: 血浆中性氨基酸的生理学调节). *Science*(科学)178 : 414-6

Fernstrom JD Fernstrom MH Grubb PE Volk EA (1985) Absence of chronic effects of dietary protein content on brain tryptophan concentrations in rats(饮食蛋白质含量对大鼠脑色氨酸浓度慢性作用的缺失). *Journal of Nutrition*(营养学杂志) 115: 1337-44

Griffiths WJ, Lester BK, Coulter JD, Williams HL (1972) tryptophan and sleep in young adults(年青成人中的色氨酸和睡眠). *Psychophysiology*(精神生理学)9: 345-356

Hartmann E (1982) Effects of L-tryptophan on sleepiness 和 on

sleep(L-色氨酸对睡意和睡眠的影响). *Journal of Psychiatric Research*(精神病学研究杂志). 17: 107-13

Hartmann E, Spinweber CL (1979) Sleep induced by 1-tryptophan(1-色氨酸诱导的睡眠). Effect of dosages within the normal dietary intake(正常饮食摄入内的剂量影响). *Journal of Nervous and Mental Disease*(神经和精神疾病杂志) 167: 497-9

Landry J, Delhay S (1996) tryptophan content of foods and feeds(食物和饲料的色氨酸含量). *Advances in Experimental Medicine and Biology*(实验医学和生物学进展) 398: 703-9

Leathwood PD Fernstrom JD (1990) Effect of an oral tryptophan /carbohydrate load on tryptophan, large neutral amino acid and serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in monkey brain(口服色氨酸/糖装填对猴脑中色氨酸、大中性氨基酸和五羟色胺和 5-羟基吲哚乙酸的影响). *Journal of Neural Transmission-General Section*(神经传导杂志-普通部分) 79: 25-34

Morin, C. M. (1993a) Appendix F: Sleep diary(睡眠饮食). In : *Insomnia psychological assessment and management*(失眠症,心理学评价和控制). Guilford Press, New York, pp 209-211

Morin, C. M. (1993b) Appendix B: Sleep impairment index(睡眠受损指数). In : *Insomnia, psychological assessment and management*(失眠症, 心理学评价和控制). Guilford Press, New York, pp 199-200

Schneider-Helmet D, Spinweber CL (1986) Evaluation of 1-tryptophan for treatment of insomnia: a review(1-色氨酸治疗失眠症的评价). *Psychopharmacology*(精神药理学) 89 : 1-7

虽然这些公开已描述和例示了本发明的某些优选实施方案, 但应该理解本发明不限于这些具体的实施方案。相反, 本发明包括所有功能或机理等同于具体实施方案和已描述和例示的特征的实施方案。

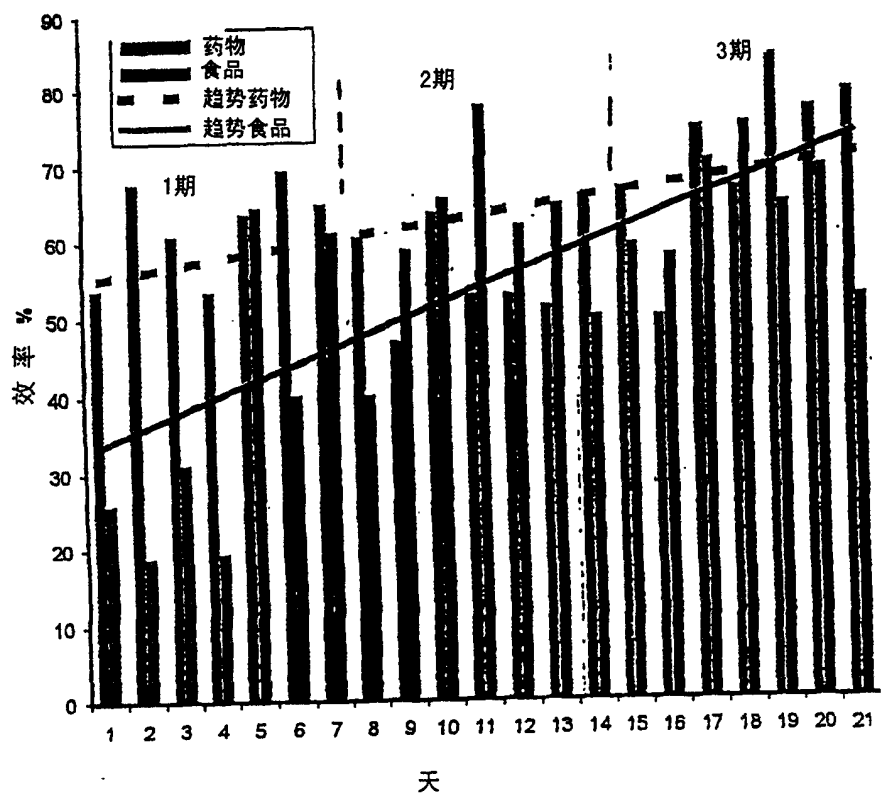


图1

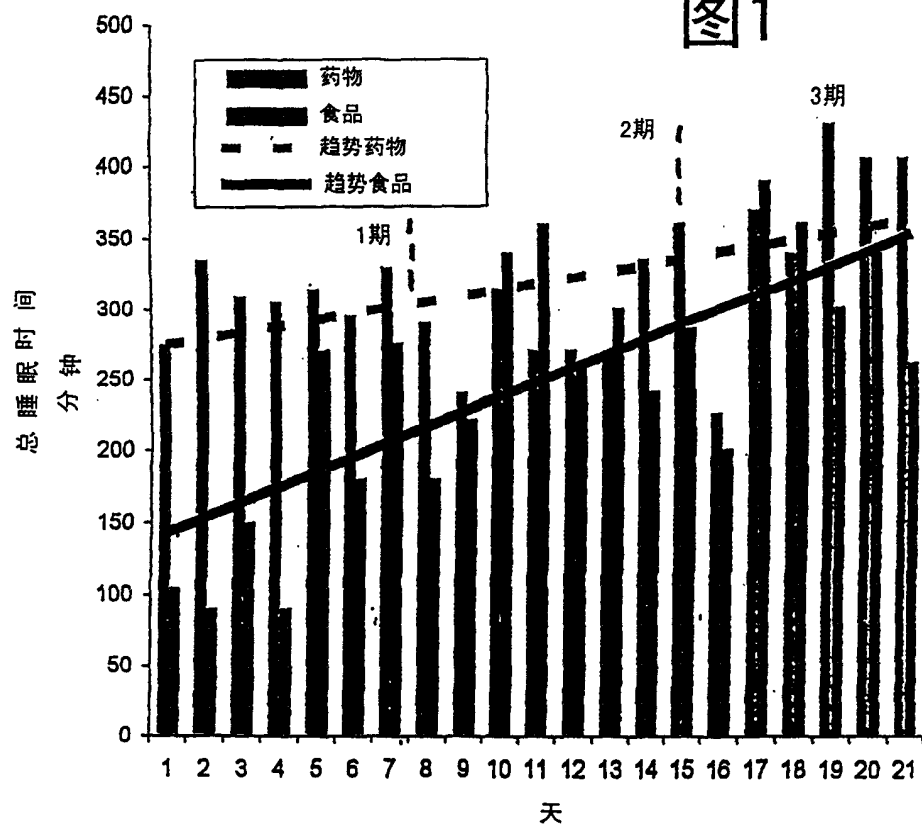


图2