



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106879253 A

(43)申请公布日 2017.06.20

(21)申请号 201580025721.0

(72)发明人 B.梅尔斯塔姆 K.亚加尔德

(22)申请日 2015.05.20

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30)优先权数据

62/000842 2014.05.20 US

代理人 彭昶 罗文锋

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.11.18

(51)Int.Cl.

A61K 35/745(2015.01)

A61K 35/747(2015.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/061181 2015.05.20

A61P 1/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/177246 EN 2015.11.26

(83)生物保藏信息

DSM 17938 2006.01.30

PTA-5289 2003.06.25

(71)申请人 拜奥加亚公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

权利要求书1页 说明书14页 附图2页

(54)发明名称

新生儿微生物组补充

(57)摘要

本发明目标在于通过向怀孕母亲提供特定益生菌乳酸细菌菌株预防和/或治疗天生具有非最佳肠道微生物组的婴儿中的健康相关病况。这将使得婴儿消化道能够早期定殖,甚至在出生前,因此预防和/或治疗与非最佳微生物组有关的健康相关病况。因此,本发明提供用于治疗胎儿或新生儿的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿。本发明的方法和用途也可提供用于胎儿或新生儿的定殖或改变胎儿或新生儿的微生物组。

1. 一种用于胎儿或新生儿的治疗的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予所述胎儿。

2. 用于胎儿或新生儿的定殖的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此定殖于所述胎儿。

3. 用于改变胎儿或新生儿的微生物组的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿并导致胎儿的微生物组改变。

4. 用于权利要求1-3中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述用途为用于治疗或预防与天生具有非最佳肠道微生物组的婴儿或新生儿有关的健康相关疾病或病况。

5. 用于权利要求1-4中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述用途为用于治疗或预防婴儿腹绞痛或用于治疗或预防坏死性小肠结肠炎(NEC)。

6. 用于权利要求1-5中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述用途进一步包括预防早产和/或新生儿低出生体重。

7. 用于权利要求1-6中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述用途进一步包括预防或治疗所述怀孕女性的牙龈炎或尿道感染,任选通过给予不同的益生菌微生物。

8. 用于权利要求1-7中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述怀孕女性具有牙龈炎或尿道感染或为处于早产和/或新生儿低出生体重风险中的女性。

9. 用于权利要求1-8中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物为乳酸细菌。

10. 用于权利要求1-9中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述乳酸细菌为乳杆菌或双歧杆菌。

11. 用于权利要求10的用途的益生菌微生物,其中所述乳杆菌细菌为路氏乳杆菌,优选路氏乳杆菌DSM 17938或ATCC PTA 5289。

12. 用于权利要求1-11中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述用途为用于预防或治疗从所述胎儿发展的新生儿或婴儿中的病况。

13. 用于权利要求1-12中任一项的用途的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以咀嚼片、口香糖或锭剂形式给予。

14. 用益生菌微生物治疗胎儿或新生儿的方法,包括以适合定殖于所述怀孕女性的口腔的口服制剂的量给予怀孕女性的口腔所述益生菌微生物,其中所述益生菌微生物由此给予所述胎儿。

15. 用于益生菌微生物定殖于胎儿或新生儿的方法,包括以适合定殖于所述怀孕女性的口腔的口服制剂的量给予怀孕女性的口腔所述益生菌微生物,其中所述益生菌微生物由此定殖于所述胎儿。

16. 用于改变胎儿或新生儿的微生物组的方法,包括以适合定殖于所述怀孕女性的口腔的口服制剂的量给予怀孕女性的口腔益生菌微生物,其中所述益生菌微生物由此给予所述胎儿并导致所述胎儿的微生物组改变。

17. 权利要求14-16中任一项的方法,其中所述待治疗的疾病或病况如权利要求4-7中任一项所定义的,所述怀孕女性如权利要求8中所定义的,或所述益生菌微生物如权利要求9-13中任一项所定义的。

新生儿微生物组补充

发明领域

[0001] 本发明一般地涉及新生儿微生物组。更具体地本发明涉及用于补充新生儿微生物组的方法。本发明涉及新生儿微生物组的益生菌细菌的早期定殖和因此改善子宫外生命的机会。这样的早期定殖将预防和/或治疗与天生具有非最佳肠道菌群的婴儿有关的健康相关疾病或病况。

[0002] 发明背景

人微生物组为居住在皮肤表面上和深层中、鼻腔和口腔中、胃肠道中、泌尿生殖系统中 and 人体其它位置中的所有微生物(例如细菌、真菌和病毒)的总集合。由于其引起感染的能力,过去常常仅认为细菌细胞是有害的。然而,存在与一些细菌相关的某些有益特征。其常常被称为益生菌细菌。词语“益生菌”起源于希腊词*pro* (意指“促进”)和*biotic* (意指“生命”)。联合国粮农组织定义益生菌为“当足量给予时赋予宿主健康益处的活微生物”。产乳酸细菌的某些菌株例如乳杆菌 (*Lactobacillus*) 和双歧杆菌 (*Bifidobacteria*) 在多种类型的食品例如酸乳酪中被普遍用作益生菌。有害微生物的生长和定殖可被产乳酸细菌通过其自身定殖在哺乳动物上面或内部,通过形成生物膜,通过竞争可用营养素以及产生特定物质例如过氧化氢、细菌素、降低pH的有机酸(包括乳酸和乙酸)而防止。哺乳动物可通过许多方式(a plethora of ways)从益生菌细菌获益,并且益生菌细菌的有效性为菌株特异性的,其中每一菌株可通过不同机制促进哺乳动物健康。益生菌可预防或抑制病原体增殖、抑制病原体产生毒力因子或以促炎或抗炎方式调整免疫应答。

[0003] 新生儿具有在出生后第一周内已经定殖在消化道内的复杂微生物组,但直至细菌组成成熟和达到一定程度的平衡(some kind of equilibrium)需要耗费多达3年。早产婴儿常常从一开始就显示不同的消化道微生物定殖,并且常常发现他们在生命头几周期间具有肠道问题。坏死性小肠结肠炎(NEC)为主要见于早产婴儿中的医学病况。该病况与肠道部分坏死有关。症状在出生后表现出来,并且在最坏的情况下其可导致死亡。在美国NEC被认为是早产婴儿中第二最常见的死亡率原因,可悲的是目前对于NEC尚无有效的治愈或治疗。

[0004] 婴儿腹绞痛,或幼儿腹绞痛是一种常见的并且常常令父母和看护者沮丧的问题。该病况是就诊和联系儿科医生、家庭执业医生和社区护士的最常规原因之一。婴儿腹绞痛可称为在生命的前三个月期间的超过三周里至少三个小时内无法安慰的哭泣、烦躁和易怒的临床病况。在其它方面健康的幼儿中,其最经常在晚上出现。婴儿腹绞痛的确切原因仍然未知,但存在最可能与该病况爆发有关的若干因素。近年来,已经将定殖在婴儿消化道中的微生物组的作用作为一种可能性讨论。在腹绞痛婴儿与健康婴儿的比较中,由于与较高量的大肠型细菌相比较少量的肠道乳杆菌,已经观察到细菌负载的改变。

[0005] 在生命的第一年,对于免疫系统适当发育而言,胃肠道的早期定殖至关重要。最普遍的理解为胎儿肠道是无菌的并且新生儿在自然出生期间接种母亲阴道和直肠细菌菌群。与以自然方式出生的儿童相比,通过剖腹产术分娩的儿童在其生命的前两年具有不那么多样化的细菌菌群。对于通过剖腹产术分娩的儿童,发展过敏的风险更高。

[0006] 因此,目前存在对新的和更好的用于确保在婴儿消化道中发展良好的微生物组的

治疗的需求。

[0007] 发明概述

本发明目标在于通过向怀孕母亲提供特定益生菌乳酸细菌菌株解决(例如预防和/或治疗)与天生具有非最佳肠道菌群或微生物组的婴儿有关的或其中存在的健康相关病况。这将使得婴儿消化道能够早期定殖,甚至在出生前,并因此预防和/或治疗婴儿或新生儿中与非最佳微生物组有关的健康相关病况。

[0008] 为了婴儿的利益,本发明提供某些益生菌细菌的用途,特别地乳酸益生菌细菌由于其特定性质用于预防性治疗以预防某些疾病和病况的用途。

[0009] 更特别地,本发明涉及给予怀孕母亲益生菌细菌,特别地乳酸细菌并使细菌在生命早期定殖于婴儿。特定益生菌细菌的早期定殖对婴儿有益。

[0010] 本发明的主要目标为使胎儿为子宫外的生活做好准备,例如以预防和/或治疗与非最佳肠道菌群或微生物组有关的健康相关病况。

[0011] 一个目标为口服给予怀孕母亲某些益生菌细菌,用于其后代的随后定殖,例如从怀孕母亲子宫所携带的胎儿发育成的新生儿或婴儿。

[0012] 另一个目标为通过从母亲口腔血源播散让益生菌细菌定殖于胎儿消化道。

[0013] 另一个目标为让益生菌细菌改变母亲口腔的微生物组,然后该改变通过从母亲口腔的血源播散而反映在胎儿消化道的微生物组中。

[0014] 进一步的目标为以咀嚼片、口香糖或锭剂等的形式口服给予母亲某些益生菌细菌以最大化在母亲口腔中的暴露时间,并因此成功定殖于至少部分母亲口腔以及随后胎儿的消化道。

[0015] 另一个目标为以咀嚼片、口香糖或锭剂等的形式口服给予母亲某些益生菌细菌以最大化在母亲口腔中的暴露时间,并因此成功定殖至少母亲口腔的扁桃体以及随后胎儿的消化道。

[0016] 另一个目标为以咀嚼片、口香糖或锭剂等的形式口服给予母亲某些益生菌细菌以最大化在母亲口腔中的暴露时间,并因此成功定殖例如至少母亲口腔的牙齿表面以及随后胎儿的消化道。

[0017] 另一个目标为以咀嚼片、口香糖或锭剂等的形式口服给予母亲某些益生菌细菌以最大化在母亲口腔中的暴露时间,并因此成功定殖至少母亲口腔的龈沟以及随后胎儿的消化道。

[0018] 本发明的一个目标为用某些益生菌细菌,特别地某些乳酸细菌补充婴儿中的胃肠道微生物组,以确保微生物组包含有益的细菌组成。

[0019] 另一个目标为某些益生菌细菌的用途,特别地因为其预防性治疗腹绞痛的能力而闻名的某些乳酸益生菌细菌为了婴儿利益以最小化发展婴儿腹绞痛的风险的用途。

[0020] 另一个目标为某些益生菌细菌的用途,特别地某些乳酸益生菌细菌因为其抗炎性质为了婴儿利益用于预防性治疗以最小化发展NEC的风险的用途。

[0021] 另一个目标为某些益生菌细菌的用途,特别地因为其预防性治疗的能力而闻名的某些乳酸益生菌细菌为了婴儿利益用于减少过敏反应以最小化免疫相关病况例如过敏反应的风险的用途。

[0022] 另一个目标为某些益生菌细菌的用途,特别地某些乳酸细菌用于母亲的预防性治

疗以最小化早产的风险的用途。

[0023] 有益的益生菌应在怀孕之前和/或期间给予母亲的口腔。

[0024] 有益的益生菌,例如某些乳酸细菌,应在怀孕之前和/或期间给予母亲的口腔。

[0025] 本发明基于怀孕女性口腔中存在的或给予怀孕女性口腔的益生菌微生物可继而给予或转移至胎儿并然后至随后的新生儿和婴儿这一出乎意料的发现。在不希望受理论束缚的同时,认为给予怀孕女性的口腔益生菌微生物使得至少部分口腔被所述益生菌细菌定殖然后使得益生菌微生物能够从母亲口腔血源播散至胎盘和胎儿并因此定殖于胎儿消化道/肠道。事实上,所附实施例证明某些益生菌细菌可给予怀孕动物并且然后在胎盘和新生幼畜中检测到所述细菌。

[0026] 因此,本发明提供用于胎儿或新生儿的治疗(例如胎儿或新生儿中疾病或病况的治疗或预防)的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿。

[0027] 或者视为,本发明提供在给予胎儿或新生儿所述益生菌微生物中使用的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔。

[0028] 因此,益生菌微生物通过给予母亲微生物给予子宫中的胎儿。

[0029] 另外,本发明提供用于胎儿或新生儿的定殖的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此定殖于胎儿。

[0030] 或者视为,本发明提供在用所述益生菌微生物定殖胎儿或新生儿中使用的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔。

[0031] 优选地,本发明使得能够早期定殖于胎儿或新生儿,特别地胎儿或从胎儿发育的新生儿的消化道或肠道。

[0032] 在其它方面,本发明的方法或用途可用于通过改变母亲口腔的微生物组让益生菌微生物改变胎儿或新生儿的微生物组,例如胎儿或从胎儿发育的新生儿的消化道或肠道中的微生物组。因此,本发明也提供用于改变胎儿或新生儿的微生物组的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿并导致胎儿的微生物组改变。

[0033] 在一个备选的方面,本发明的方法或用途也可用于用益生菌微生物补充胎儿或新生儿的微生物组,例如,胎儿或从胎儿发育的新生儿的消化道或肠道微生物组,例如以确保微生物组包含有益的细菌组成。因此,本发明也提供用于补充胎儿或新生儿的微生物组的益生菌微生物,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿并导致胎儿微生物组的补充。

[0034] 本发明还提供益生菌微生物在制造用于胎儿或新生儿的治疗(例如胎儿或新生儿中疾病或病况的治疗或预防)的组合物或药剂中的用途,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿。

[0035] 或者视为,本发明提供益生菌微生物在制造用于给予胎儿或新生儿所述益生菌微生物的组合物或药剂中的用途,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔。

[0036] 因此,益生菌微生物通过给予母亲微生物给予子宫内的胎儿。

[0037] 另外,本发明提供益生菌微生物在制造用于胎儿或新生儿的定殖的组合物或药剂中的用途,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此定殖于胎儿。

[0038] 或者视为,本发明提供益生菌微生物在制造用于用所述益生菌微生物定殖胎儿或新生儿的组合物或药剂中的用途,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔。

[0039] 优选地,本发明使得能够早期定殖于胎儿或新生儿,特别是胎儿或从胎儿发育的新生儿的消化道或肠道。

[0040] 在其它方面,本发明的方法或用途可用于通过改变母亲口腔的微生物组让益生菌微生物改变胎儿或新生儿的微生物组,例如胎儿或从胎儿发育的新生儿的消化道或肠道中的微生物组。因此,本发明也提供益生菌微生物在制造用于改变胎儿或新生儿的微生物组的组合物或药剂中的用途,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿并导致胎儿的微生物组改变。

[0041] 在一个备选方面,本发明的方法或用途还可用于用益生菌微生物补充胎儿或新生儿的微生物组,例如胎儿或从胎儿发育的新生儿的消化道或肠道微生物组,例如以确保微生物组包含有益的细菌组成。因此,本发明也提供益生菌微生物在制造用于补充胎儿或新生儿微生物组的组合物或药剂中的用途,其中所述益生菌微生物以适合定殖于口腔的制剂给予怀孕女性的口腔,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿并导致胎儿微生物组的补充。

[0042] 本发明进一步的方面提供用益生菌微生物治疗胎儿或新生儿的方法,包括以适合(或有效)定殖于所述怀孕女性口腔的口服制剂的量给予怀孕女性的口腔所述益生菌微生物,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿。

[0043] 或者视为,本发明提供用于给予胎儿或新生儿益生菌微生物的方法,包括以适合(或有效)定殖于所述怀孕女性口腔的口服制剂的量给予怀孕女性的口腔所述益生菌微生物,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿。

[0044] 本发明的另一个方面提供用于用益生菌微生物定殖胎儿或新生儿的方法,包括以适合(或有效)定殖于所述怀孕女性口腔的口服制剂的量给予怀孕女性的口腔所述益生菌微生物,其中所述益生菌微生物由此定殖于胎儿。

[0045] 本发明的另一个方面提供用于改变胎儿或新生儿的微生物组的方法,包括以适合(或有效)定殖于所述怀孕女性口腔的口服制剂的量给予怀孕女性的口腔益生菌微生物,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿并导致胎儿微生物组的改变。

[0046] 本发明的另一个方面提供用于补充胎儿或新生儿的微生物组的方法,包括以适合(或有效)定殖于所述怀孕女性口腔的口服制剂的量给予怀孕女性的口腔益生菌微生物,其中所述益生菌微生物由此给予胎儿并导致胎儿微生物组的补充。

[0047] 图的描述:

图1:计划的人类临床研究的示意图。

[0048] 图2:计划的人类临床研究的取样时间表。

[0049] 发明及其优选的实施方案的详述

为了帮助理解本发明,下文定义一些术语。

[0050] “胎儿”指当其仍在母亲子宫中的时的未出生的儿童。

[0051] “新生儿的 (neonatal)”、“新生儿 (neonate)”或“新生 (newborn)”可互换使用,指新生的儿童和刚出生后的时期。

[0052] “婴儿”和“幼儿”可互换使用,指新生的幼儿及其生命的第一年。

[0053] “早产”指在妊娠37周之前发生的出生。

[0054] “给予 (Administering或administration)”受试者益生菌细菌指向受试者口服递送所述益生菌。

[0055] “感染”指致病细菌的侵入。

[0056] “临床病况”指导致可观察的症状的疾病或病症。

[0057] 妊娠期间,孕妇经受许多解剖学、生理学和生物化学改变。其为激素和身体改变的结果,并影响全身和其器官。人微生物组也不例外,迄今为止消化道和阴道二者已经大量研究。微生物组预期在分娩的时间安排 (timing) 和显著地早产中发挥作用。目前的共识是早产由从阴道腔至胎盘的上行性感染而引发。尽管有证据表明在早产患者的羊水和胎盘以及新生儿中一般存在细菌,本发明人出乎意料地发现这些细菌似乎与通常在口腔中存在的细菌相似。因此该后一发现暗示母亲的口腔微生物群可转移至婴儿。

[0058] 出人意外地,本发明人想到给予母亲某些益生菌细菌并让其定殖于口腔以便可能经由血液播散至胎儿,并因此用使新生儿为正常发育适当准备的有益益生菌细菌接种新生儿的消化道这一主意。

[0059] 摄入或给予益生菌的持续时间可不同。孕妇可在一意识到其妊娠时即开始服用益生菌。然而,给予也可在妊娠之前开始。如果孕妇属于特定的早产风险组,给予可在一知道妊娠时即开始。给予可在妊娠相对晚期开始,例如在妊娠3、4、5、6、7、8、9个月时。因此,给予可在整个妊娠期间或在妊娠后期发生,例如在妊娠最后几周 (例如,多至最后12周,例如,最后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周)。对于人类妊娠,给予可例如发生在第28-36孕周,或第28孕周直至妊娠结束。对于其它哺乳动物,根据妊娠期长度可确定适当的相当的时间表。

[0060] 口腔由细菌可居住的不同表面和区域组成。口腔的不同位点代表其自身的微生物群,并且一些种类更位点-特异,而其它更通常存在于几个区域。将口腔分为亚位点的一个方法为:舌背部、舌侧面、颊褶皱、硬腭、软腭、唇侧龈、软组织表面的扁桃体、龈上、龈沟和来自牙齿表面的龈下斑。扁桃体似乎为包含最高数目的不同细菌物种的位点,之后为牙齿表面、龈下以及硬腭和软腭。本文所公开的发明优选涉及将定殖于母亲口腔的部分的益生菌细菌,其与血源播散至胎盘最相关。

[0061] 新生儿具有在出生后第一周内已经定殖在消化道内的复杂微生物组,但直至约1-3岁时细菌组成才达到相对发展的平衡。形成这些最早的微生物群落的所有因素,以及新生儿在什么时间点首次暴露于微生物组和被微生物组定殖尚不清楚。在生命的第一周,新生儿消化道微生物组受某些细菌即不动杆菌属 (主要为双歧杆菌)、变形菌门、拟杆菌属和由厚壁菌门 (包括乳杆菌属,通常主导阴道菌群) 组成的少数部分的定殖主导。不同的是,低出生体重的新生儿的肠道微生物组显示不同的细菌组成。他们的微生物组受厚壁菌门和无壁菌类二者主导,具有少得多的不动杆菌属。

[0062] 坏死性小肠结肠炎 (NEC) 是影响早产婴儿的炎症性消化道疾病。该疾病导致部分消化道的炎症,最终开始死亡。该疾病的常见症状包括进食问题、腹胀和血便。如果不治疗,由于消化道穿孔起始的消化道内容物渗漏至腹部,该疾病可导致腹膜炎和脓毒症。NEC被认

为是威胁生命的疾病。确切原因尚未完全理解,但普遍意见是婴儿消化道和免疫系统未适当发育,特别地已知肠道菌群改变。

[0063] 婴儿腹绞痛,或幼儿腹绞痛,是一种常见的并且常常令父母和看护者沮丧的问题。婴儿腹绞痛的原因仍然未知,但最可能的若干因素与该病况爆发有关。近年来,已经将定殖在婴儿消化道中的微生物组的作用作为一种可能性进行讨论。在一个多中心、双盲、安慰剂对照的研究中,调查了路氏乳杆菌DSM 17938是否可减少足月新生儿腹绞痛、便秘和回流发病。结果表现为阳性,并且还显示与安慰剂组的婴儿相比,路氏乳杆菌DSM 17938组的婴儿具有改善的肠道动力。该调查得出结论,路氏乳杆菌DSM 17938的预防性使用减少功能性胃肠病的发病。这进一步暗示通过口服给予母亲益生菌细菌在出生之前使用菌株路氏乳杆菌DSM 17938作为预防性治疗的益处。

[0064] 因此,从上文可以看出,在本发明的方法和用途中,通过该方法或用途治疗或影响的主要的受试者或患者为怀孕女性或怀孕母亲的胎儿,以及因此从胎儿发育的新生儿或婴儿。然而,给予胎儿益生菌微生物通过母亲发生。母亲或怀孕女性当然也可受益于本发明的方法和用途。因此,母亲或怀孕女性也是通过本发明的方法和用途治疗或影响的受试者或患者(例如二级受试者或患者)。本发明的方法或用途一般在有需要的患者或受试者上实施,并且所述方法或用途任选包括其中以任何适当方式,例如通过寻找或检测特定疾病或病况的生物标志或其它指示物鉴定需要治疗的患者或受试者的步骤。

[0065] 本发明的方法或用途可在任何怀孕女性上或实际上在任何妊娠之前的女性或计划怀孕或在尝试怀孕过程中的女性上实施。因此,本发明的方法或用途一般适于育龄(child or young/pup bearing age)哺乳动物,例如在人类中小于55、50或45岁的妇女。由于本发明的方法或用途还允许治疗女性受试者,特别优选的女性,例如怀孕女性为患有可通过益生菌微生物治疗或预防的疾病的那些,例如具有牙龈炎或尿道感染或处于发展它们的风险中的女性或处于早产或足月前分娩风险中和/或具有低出生体重幼儿的妇女。

[0066] 本发明的方法和用途可在任何哺乳动物,例如人或任何牲畜、家畜或实验室动物上实施。具体实例包括小鼠、大鼠、猪、猫、狗、绵羊、兔、奶牛和猴。然而,优选哺乳动物为人。

[0067] 本发明的方法和用途涉及用期需给予或转移至胎儿的益生菌微生物定殖的女性口腔。本文中所使用的术语“定殖口腔”或“口腔定殖”或其它相等术语被赋予其标准的和领域理解的益生菌微生物在口腔中存在并且优选增殖的含义。对增殖的提及意指微生物生长或繁殖。因此,该术语包括益生菌微生物在至少部分口腔中可检测的出现或存在,即,至少部分口腔被益生菌微生物定殖。

[0068] 因此,例如,本发明涉及益生菌微生物在女性口腔中存在合理或适当的时期,并且优选允许微生物与口腔表面之间接触以致微生物可建立可检测的存在或定殖于口腔,以便优选地允许微生物在口腔中增殖。换言之,益生菌微生物在口腔中的存在不是暂时的,例如在给予微生物的时间窗之后在口腔中仍能检测到微生物存在。这与例如其中益生菌微生物作为被吞服的标准包衣片剂或胶囊,例如明胶包覆的胶囊给予的情况不同,在该情况下微生物仅在片剂穿过进入胃肠道期间在口腔中暂时存在,并且微生物不以适当的位置存在于口腔中以定殖于口腔。

[0069] 因此,本发明中使用的适当的给予途径、形式和制剂为不需要微生物与胃肠道之间接触的那些。实际上,这样的接触是不期需的。重要的是根据本发明给予或转移至胎儿的

益生菌微生物与女性口腔接触足够长的时间和/或在口腔中的适当位置接触以导致口部定殖或允许口部定殖发生。

[0070] 因此,在本发明的方法和用途中,益生菌微生物以使女性口腔定殖微生物的形式或制剂给予,例如以将允许微生物与口腔,例如口腔表面之间直接接触,达到适当量的时间和/或在适当位置接触以使微生物能够定殖口腔(或至少部分口腔)的形式或制剂给予。因此,本发明的益生菌微生物一般不以包衣片剂或受保护的胶囊的形式或设计为在胃肠道例如如下胃肠道中释放其微生物内容物并与身体表面接触的其它形式或制剂给予。

[0071] 本发明中使用的优选形式和制剂因此为可咀嚼或可吮吸的形式或制剂,例如口香糖或咀嚼片或可吮吸的片剂例如锭剂,或将在女性口腔或口中停留足够长的时间使得最终能够发生微生物定殖于口腔(或至少部分口腔)的一些其它形式或制剂。或者,可使用例如允许口腔被包覆延长的时期的粘稠糖浆。

[0072] 检测益生菌微生物是否已经定殖于口腔或至少部分口腔的适当方法将是标准的和本领域技术人员所熟知的,并且可使用这些中的任何。这样的方法也可用于例如测定本发明的方法和用途中使用的益生菌微生物的适当性。例如,可从口腔,例如口腔中的一个或多个位置取样,并检验特定微生物的存在情况和量。本文中其它地方给出了示例性的位置,例如,硬腭、牙龈(例如龈沟)和颊区域。其它示例性位置为扁桃体和牙齿表面。

[0073] 优选地如果在根据本发明给予口腔益生菌微生物之后获取适当样品,那么将在口腔中检测到微生物。

[0074] 如本文别处所描述的,根据本发明女性口腔的定殖然后引起益生菌微生物转移至胎儿或益生菌微生物给予(间接给予)胎儿以及因此给予新生儿和婴儿。因此,口腔被益生菌微生物定殖在口腔中应处于允许这样的从口腔转移至或给予胎儿发生的水平和位置。继而,益生菌微生物转移至或给予胎儿的水平优选使得定殖于胎儿,例如胎儿消化道,发生,从而允许在胎儿、新生儿或婴儿中观察到生理学或治疗效果。

[0075] 由于本发明允许益生菌微生物从母亲传送至子宫内的胎儿,可以看出本发明可用于治疗或预防可受益于用益生菌微生物治疗的胎儿、新生儿或婴儿中的任何疾病或病况。治疗的示例性病况因此将已经被识别。本发明也可用于治疗或预防与天生具有非最佳肠道菌群或微生物组的新生儿或婴儿有关的健康相关疾病或病况。因此,可根据本发明治疗或预防的疾病或病况的实例包括肠道问题或胃肠道病症、过敏反应或其它免疫相关病况、炎症性病况(例如炎症性消化道疾病)、肠能动性病症、便秘、反流或肠易激综合征。优选的为治疗或预防腹绞痛,特别是婴儿腹绞痛,或治疗或预防坏死性小肠结肠炎(NEC)。婴儿腹绞痛和坏死性小肠结肠炎(NEC)在本文别处描述。

[0076] 另外,例如通过给予益生菌微生物而赋予的对女性或孕妇健康的积极作用,本发明还提供可预防或减少足月前分娩或早产和/或新生儿低出生体重的风险的方法或用途。特别地,怀孕(或尚未怀孕)女性中牙龈炎或尿道感染的治疗或预防可能有助于预防或减少早产和/或胎儿/新生儿低出生体重的风险。

[0077] 在这样的方面,一般设想将选择适于治疗怀孕(或尚未怀孕)女性中的牙龈炎或尿道感染(或其它疾病或病况)的益生菌微生物,并且该益生菌微生物将不仅对怀孕(或尚未怀孕)女性中的这样的疾病和病况具有积极作用,而且根据本发明的方法或用途该有益微生物还将传送或转移至胎儿,然后继而至新生儿和从所述胎儿发育的婴儿。或者,在本发明

的方法中可使用益生菌微生物的混合物,在该情况下可选择合适的微生物并用于治疗怀孕(或尚未怀孕)的女性患有的任何病况,并且为了胎儿、新生儿或婴儿利益可任选选择不同的(或进一步的)微生物。这些微生物可然后,例如在同一时间,例如在混合物中一起或单独给予。如果需要微生物也可在不同时间给予。

[0078] 如本文所描述的本发明的治疗用途一般导致有关疾病或病况,或其症状的减少或缓和。根据所讨论的疾病,疾病或病况或其症状的这种减少或缓和可通过适当的测定测量。疾病、病况或症状的减少或缓和优选为临床上显著的。优选地疾病、病况或症状的减少或缓和是统计显著的,优选具有 <0.05 的概率值。疾病、病况或症状的这种减少或缓和一般与适当的对照个体或群体,例如健康哺乳动物或未处理或安慰剂处理的哺乳动物比较而测定。

[0079] 如将从本文别处的公开内容清楚的,本发明的方法和用途适合预防疾病以及治疗疾病。因此,本发明也包括预防性治疗。例如,从本文的讨论可以看出,胎儿并不活性罹患(actively suffered)待通过本发明的方法和用途治疗的一些疾病,而这些疾病仅在新生儿或婴儿中出现症状。因此,预防,例如新生儿或婴儿中的疾病是一个重要方面。为此,在本发明的方法和用途中,治疗还包括在适当时(where appropriate)预防或防止。本文讨论了设想预防时的优选方面。

[0080] 由于本发明的方法允许益生菌微生物从母亲转移至或给予胎儿,随后从胎儿至新生儿,然后至从胎儿发育的婴儿的这些益生菌微生物的传递,由此意味着本发明的方法和用途可用于治疗或预防新生儿和婴儿中的以及胎儿本身的疾病。

[0081] 因此本发明还提供其中可在母亲以及胎儿(和从而新生儿或婴儿)中治疗或预防的疾病或病况的组合治疗。尽管对于所述组合治疗给予的益生菌优选为相同益生菌,但其也可不同的。

[0082] 用于本发明的单独或组合治疗的适当益生菌微生物可由本领域技术人员容易地选择。例如,可基于根据本发明在胎儿、新生儿或婴儿中待预防或治疗的疾病或病况选择适当的益生菌微生物。例如,优选因为其预防(预防性治疗)或治疗腹绞痛,例如婴儿腹绞痛,或最小化发展腹绞痛的风险的能力而闻名的益生菌微生物。其它优选的益生菌微生物为因为其具有抗炎效果(例如因为其抗炎特性)的能力而闻名的那些,所述抗炎效果例如预防(预防性治疗)或治疗NEC或最小化发展NEC的风险。其它优选的益生菌微生物为因为其减少过敏反应或免疫应答的能力而闻名的那些,所述减少过敏反应或免疫应答例如预防(预防性治疗)或治疗或减少过敏反应或其它免疫相关病况,或最小化发展过敏反应或其它免疫相关病况的风险。另外,使用益生菌增强或改善母亲的一般健康可对胎儿具有益处,例如通过预防或减少早产和/或低出生体重的风险。

[0083] 根据本发明,益生菌微生物的给予也可与其它治疗组合,例如可用于治疗相同疾病或病况的其它治疗,例如也可给予传统药物治疗。这样的额外的剂可与本文所述的益生菌微生物(例如作为组合物)一起给予,或可单独给予。另外,这样的额外的剂可在与本文所述益生菌微生物相同的时间点或在不同的时间点给予。根据所讨论的进一步的剂,技术人员可容易地确定合适的给予方案和时间安排。

[0084] 本发明的方法或用途中可使用任何适当的益生菌微生物,例如任何益生菌细菌,特别地本发明中可使用将可用于在婴儿、新生儿或胎儿中治疗疾病或病况或具有任何健康益处的任何益生菌微生物,并且可通过如本文所述给予母亲而给予或转移至胎儿。优选的

细菌为乳酸细菌,例如乳杆菌或双歧杆菌。特别优选的益生菌细菌为路氏乳杆菌,特别是菌株路氏乳杆菌DSM 17938或ATCC PTA 5289。路氏乳杆菌 DSM 17938菌株于2006年1月30日存放在DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Mascheroder Weg 1b, D-38124 Braunschweig)。路氏乳杆菌菌株PTA-5289于2003年6月25日存放在American Type Culture Collection (美国典型培养物保藏中心) (Manassas, VA 20110-2209, USA)。这些菌株可用于治疗或预防婴儿腹绞痛、NEC或用于预防早产或足月前分娩和/或低出生体重。对于治疗或预防婴儿腹绞痛或NEC特别优选DSM 17938菌株,对于预防早产或足月前分娩和/或低出生体重特别优选ATCC PTA 5289菌株。

[0085] 在本发明的方法和用途中特别优选组合使用这两个菌株(路氏乳杆菌DSM 17938和ATCC PTA 5289)。例如这些菌株可作为混合物以适当的比率和剂量给予,例如1:1比率。

[0086] 本领域技术人员可容易地确定这些微生物(以及实际上本发明的方法和用途中使用的任何益生菌微生物)的适当剂量。例如,选择剂量、制剂和给予方案,使得根据本发明给予女性的益生菌微生物可定殖于女性的口腔并且可以以适当的量转移至(或给予)胎儿以定殖于胎儿和引起期需效果,例如期需的治疗效果。因此,优选所述剂量为适合待治疗的受试者,例如胎儿、新生儿、婴儿或女性的治疗有效剂量。实施例中提供了示例性的方案。例如,当作为口香糖或锭剂给予微生物时,那么示例性的微生物剂量为每一口香糖或锭剂 2×10^8 cfu。 10^6 - 10^9 微生物的剂量可等同使用。示例性的方案为每天给予2个口香糖或锭剂,优选在进餐时间之后并且优选早上和晚上。如果制剂为口香糖,那么口香糖可例如咀嚼大约10分钟。

[0087] 本发明将参考下列非限制性实施例进一步描述。

实施例

[0088] 实施例1

包含益生菌菌株的口香糖产品的制造

在本实施例中,选择路氏乳杆菌DSM 17938或ATCC 5289 (FJ1)以便向口香糖中添加菌株。使用工业中用于生长乳杆菌的标准方法生长和冻干路氏乳杆菌。

[0089] 包含所选菌株的口香糖的制造方法实例的步骤如下,应理解赋形剂、填充剂、香料、封装器、润滑剂、抗结块剂、甜味剂和如本领域已知的口香糖产品的其它组分可以在不影响产品功效下使用:

1 熔化。在容器中熔化Softisan 154 (SASOL GMBH, Bad Homburg, Germany)并将其加热至70°C以确保晶体结构完全断裂。然后将其冷却至52 - 55°C (刚刚高于其硬化点)。

[0090] 2 制粒。将路氏乳杆菌冷冻干燥粉转移至Diosna高剪切混合器/制粒机,或相等物中。在约1分钟期间向路氏乳杆菌粉末中缓慢加入溶解的Softisan 154。不需要额外的聚集时间。加入期间使用切碎机。

[0091] 3 湿筛。制粒之后立即通过使用Tornado磨粉机使颗粒通过1-mm筛网。将筛分的颗粒包装入PVC-包覆的铝箔制成的alupouches中,用热封机封口以形成小袋,与干燥剂小袋一起冷藏储存直至混合。将制粒批次分成两个片剂批次。

[0092] 4 混合。在混合器中混合所有成分,至均匀掺混物。

[0093] 5 压缩。将最终掺混物转移至旋转压片机的漏斗(hopper)中并在Kilian压缩机中

以总重量765 mg压片(compress tablets with a total weight of 765 mg)。

[0094] 6 批量包装。将口香糖与干燥的分子筛小袋一起包装在alu-bags中。alu-pouch放在塑料桶中并在阴凉处储存至少一周,然后最终包装。

[0095] 下表1中示出过程控制,如工业中标准的。

[0096] 表1

IPC	检验	极限	方法
1	外观	澄清的均相溶液	目测
2	温度	52 - 55 °C	温度计
3	外观	用蓝色斑点作色的膏状物, 两侧凸出的素片(convex tablets plain)	目测
4	质量均匀度	765 mg $\pm$ 5 %	Ph. Eur.

实施例2

一个研究中包括怀孕妇女检验组。检验组的一个亚组接受标准明胶胶囊中的冻干粉形式的路氏乳杆菌菌株ATCC PTA 5289,而检验组的其它亚组接受口香糖形式的路氏乳杆菌DSM 17938。益生菌在妇女妊娠的最后三周期间给予。路氏乳杆菌菌株ATCC PTA 5289呈明胶胶囊形式是因为想要的益生菌效果在母亲消化道中发生。另一方面,口服给予母亲呈口香糖形式的路氏乳杆菌DSM 17938以最大化在口腔中的暴露时间和定点暴露,并由此成功定殖在口腔中。在母亲口腔中定殖之后,益生菌细菌可然后通过血液播散至胎盘,然后进一步至婴儿消化道。

[0097] 可在出生日期(第0天)从每一受试者收集粪便样品。然后将样品(不超过2 g)收集至无菌容器中并立即放在冰箱中。24小时内,加入20 ml (1:5, wt/vol) 0.1%蛋白胨水。将样品均匀化并将等分试样分配入冷冻管中,然后立即冷冻在-70℃。

[0098] 也可收集胎盘样品。当胎盘一递送出来就将它放置于无菌容器中并从胎盘的分离区域(separate areas of the placenta)周向切取1cm³立方切片,然后丢弃胎盘表面。收集后将样品在无菌封闭小瓶中放置于干冰上并储存在-80℃。

[0099] 将粪便和胎盘样品在干冰上冷冻运送至Biogaia AB实验室分析总乳杆菌和两种路氏乳杆菌(*L. reuteri*)菌株PTA 5289和DSM 17938。在那里,粪便样品将解冻、稀释和铺板在包含万古霉素(50 mg/l)的MRS-3琼脂(用于路氏乳杆菌)和LBS琼脂板(KEBOLAB AB, Lund, Sweden) (用于总乳杆菌计数)上。MRS-3为包含2%乙酸钠(wt/vol)的改良的MRS琼脂(KEBOLAB AB, Lund, Sweden)。LBS琼脂如制造商推荐的通过每升加入1.32 ml冰醋酸制备。琼脂板将使用BBL气体包在厌氧培养罐中在37℃厌氧孵育48小时。通过PCR分析来自该研究的所选分离物的DNA。

[0100] DNA也将从胎盘样品分离。在持续的严格净化条件下从每一无菌样品小瓶取大约100-150 mg冷冻胎盘组织,均质化并加热,然后使用PowerSoil DNA Isolation Kit (MO-

BIO Laboratories) 处理。DNA样品将在试剂盒溶液C6中在-20℃储存。然后将通过PCR分析DNA。

[0101] 实施例3

怀孕母亲经受益生菌治疗以减少孕育具有非最佳胃肠道微生物组的儿童的风险。怀孕母亲在其妊娠期间将服用口服的益生菌,优选某些乳酸细菌,例如路氏乳杆菌 DSM 17938,并从而通过血液和胎盘将它们转移至胎儿。

[0102] 实施例4

计划怀孕的妇女经受益生菌治疗以减少孕育具有非最佳胃肠道微生物组的儿童的风险。妇女在其妊娠之前和期间将服用口服的益生菌,优选某些乳酸细菌,例如路氏乳杆菌 DSM 17938,并从而通过血液和胎盘将它们转移至胎儿。

[0103] 实施例5

小鼠胎盘和幼畜的路氏乳杆菌检测。

[0104] 实验程序

在我们的无菌设施中饲养无菌圈养繁殖的动物。所有材料包括基于食品纸的垫层、啮齿动物食物和水通过高压灭菌或化学处理灭菌并无菌传送。实验程序在隔离器和生物安全柜中无菌进行。

[0105] 使用定时妊娠。在交配(通过交配栓(mating plug)鉴定)后0.5天,通过口服强饲用纯培养细菌(10^6 - 10^9 细菌细胞)接种母畜。监测小鼠的败血症迹象,寻找痛苦迹象和监测体核温度。

[0106] 在第1.5、7、14和20天收集口部拭子和笼粪便。在第20天,处死小鼠并且还无菌收集脾、肝、胎盘和胎儿。将评估组间的幼畜数目。将来自每一妊娠的一个整个断头的胎儿和完整胎盘福尔马林固定并石蜡包埋。

[0107] 通过多种方法评估母体和新生儿器官的细菌定殖。粪便和口部拭子使用16S超基因组测序(metagenomic sequencing)和qPCR的组合评估整个妊娠期间的定殖。

[0108] 进行路氏菌检验(Reuterin test)以确认路氏乳杆菌的生长。在该实施例中使用了路氏乳杆菌4020。

[0109] 结果

结果在下表2中示出。4只小鼠口服给予路氏乳杆菌,5只小鼠用作无菌对照。在对照组中,在胎盘和幼畜中均未检测到路氏乳杆菌。在检验组中,在两只小鼠中胎盘和幼畜中均存在路氏乳杆菌。在检验组中,口服给予路氏乳杆菌的所有四只小鼠均显示具有路氏乳杆菌口部定殖。

路氏乳杆菌的检测									
	口服给予路氏乳杆菌				无菌对照				
胎盘	+	-	+	-	-	-	-	-	-
幼畜	+	-	+	-	-	-	-	-	-

[0110] 表2显示路氏乳杆菌的检测(+或-)。

[0111] 实施例6

怀孕妇女将进入Sahlgrenska大学医院或瑞典西部健康保健区域内的其它医院或产前

门诊。将要求计划阴道分娩的怀孕妇女参与。包含和淘汰标准在下面列出。

[0112] 该研究的登记参与将在第28-36孕周进行。关于登记,妇女将随机选择接受用路氏乳杆菌(BioGaia Inc.提供的)口服产品(益生菌锭剂、益生菌口香糖或安慰剂(锭剂))处理(图1)。益生菌治疗意指妇女消耗包含乳酸细菌的补充剂。益生菌产品包含两种路氏乳杆菌菌株(1:1):路氏乳杆菌DSM17938(从秘鲁女士的母乳分离)和路氏乳杆菌ATCC PTA5289(从日本妇女的口腔分离)。浓度为每锭剂或口香糖2亿cfu (2×10^8)。其它成分为氢化棕榈油、氢化棉籽油、滑石、薄荷醇香料、薄荷香料、二氧化硅、硬脂酸镁、薄荷油和三氯蔗糖。口香糖还包含胶基。无效锭剂具有相似的内容物但缺乏益生菌乳酸细菌,这意味着其不以任何方式影响身体。所有产品均为植物的并且完全无乳糖和乳蛋白。

[0113] 参与的妇女将每天(早上和晚上)在餐后服用两个锭剂/口香糖。口香糖应咀嚼大约10分钟。暴露将持续剩余的妊娠时间。用锭剂治疗将为双盲的,意指妇女和医生/助产士/研究者将都不知道妇女是接受包含益生菌的锭剂还是含有安慰剂的锭剂,直至该研究完成之后。所有锭剂具有相同外观、气味、重量和标记使这成为可能。这不适用于对妇女随机分配口香糖,因为所述口香糖仅可作为益生菌产品获得。

[0114] 在研究期间,参与该研究的妇女将被要求避免使用益生菌补充剂、益生菌乳制品以及包含益生菌的其它产品和制备物。使用任何形式的铁补充剂的妇女将被要求以与摄入试验制备物尽可能远的间隔服用这些铁补充剂。

[0115] 我们将持续登记招纳妇女直至我们在每组中拥有10名完成的受试者。完成的受试者定义为经历所有就诊(visit)(其中已收集所有样品),消耗完分配给(addressed)她的产品和已经完全随访的妇女(图2)。

[0116] 研究期间将由BioGaia Inc每2-3个月检验益生菌产品中细菌的浓度。

[0117] 登记参与该研究的母亲生得的儿童将通过取样和医疗记录随访,直至18岁。

[0118] 临床样本收集和取样时间表(图2)

关于在第28-36孕周登记(第一次就诊),将取血液样品以及阴道、直肠/粪便、尿和口腔/唾液样品。在第37-39孕周(第2次就诊),将从相同位置收集新样品。分娩之后(第3次就诊),将从脐带、胎盘和母乳,并从婴儿口和儿童的直肠/第一次粪便(胎粪)取样。第2次就诊前分娩的妇女将替代地在邻近分娩前取样。额外的取样将在分娩后2-6周在随访就诊(第4次就诊)时发生。

[0119] 如果受试者在将获取样本的区域(例如,阴蒂)中具有身体穿孔,受试者应在样本收集当天移除任何穿刺珠宝或部件。研究职员应在就诊文档形式的适用的评论部分记录穿孔的存在情况。

[0120] 来自婴儿口和儿童直肠/粪便的样品也将在1岁(第5次就诊)和4岁(第6次就诊)时收集。在这些就诊时,将测量儿童的长度和高度并将收集病史。

[0121] 母亲和婴儿粪便将在母亲携带样本就诊时收集或通过邮寄收集。表3:

身体部位		样本	就诊	首字母缩写
母体	阴道	阴道入口	01, 02, 03, 04	INTRO_01
		后穹窿	01, 02, 03, 04	PFORN_01
	口	硬腭 牙龈 颊	01, 02, 03, 04	M_PAL_01 M_GNG_01 M_BUC_01
	胃肠道	母体粪便	01, 02, 03, 04	M_STOOL_01
	血液	母体血液	01, 02, 03, 04	M_BLOOD_01
	尿液	母体尿液	01, 02, 03, 04	URINE_01
	母乳	母乳	03, 04	BMLK_01
胎盘	母体侧	母体胎盘	03	MATPL_01
	胎儿侧	胎儿胎盘	03	FETPL_01
	组织样品	胎盘组织	03	PLAC_01
	脐带血	脐带血	03	CBLOOD_01
婴儿	口	硬腭 牙龈 颊	03, 04, 05, 06	I_PAL_01 I_GNG_01 I_BUC_01
	胃肠道	婴儿粪便	03, 04, 05, 06	I_STOOL_01
第1次就诊: 28w0d-36w0d 第2次就诊: 37w0d-39w0d 第3次就诊: 分娩 第4次就诊: 分娩后 2-6 周 第5次就诊: 儿童就诊, 1 岁 第6次就诊: 儿童就诊, 4 岁				

生物学分析

该研究的主要目的为分析母亲和儿童的不同区室中的微生物含量和细菌组成。将使用针对特定细菌(例如路氏乳杆菌)的培养技术和超基因组技术(基于细菌DNA分析)二者以能够研究可培养的和不可培养的细菌二者。

[0122] 还将使用不同技术用于不同样品中的蛋白质和细胞分析。这样的技术的实例为蛋白质组学、xMAP Luminex和FASC。我们先前已经使用过所有这些技术。此外,ELISA将用于研究炎症标志例如钙卫蛋白和髓过氧化物酶(MPO)。

[0123] 对于不同类型的分析,样品将在瑞典,欧洲和美国分析。

[0124] 医疗评论

将研究母亲和胎儿/儿童的医疗记录。对于所有组将使用母体健康保健、妇女诊所、儿童诊所和儿童健康保健医疗记录和/或来自National Board of Health and Welfare (国家健康和福利委员会)、Statistics Sweden (瑞典统计局)和Swedish Quality Registers (瑞典质量登记) (由Sveriges Kommuner och Landsting持有)的记录研究妊娠、分娩、新生儿和儿童结果(直至18岁)。

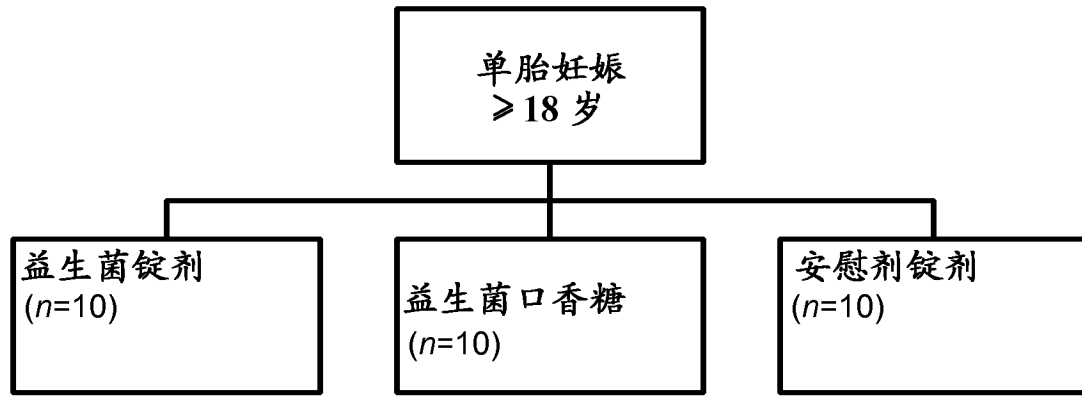


图 1

取样时间表

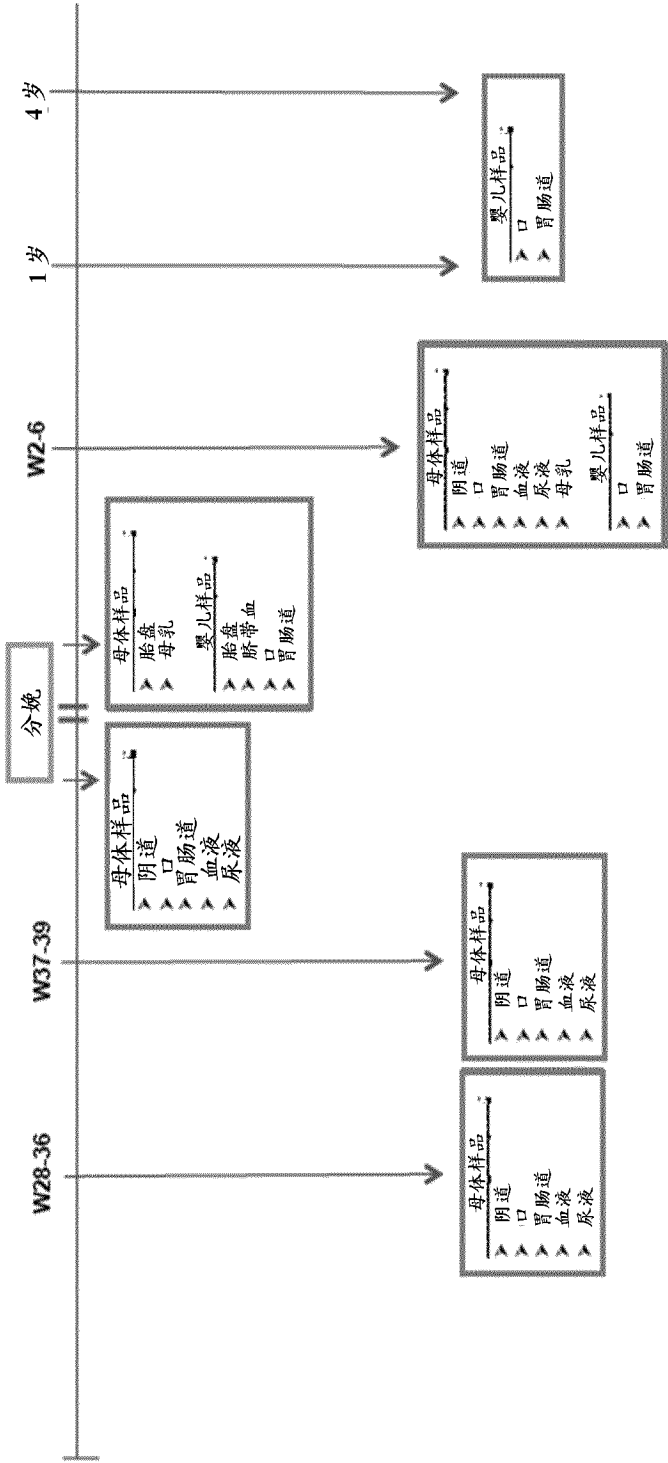


图 2