



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102497868 A

(43) 申请公布日 2012.06.13

---

(21) 申请号 201080040929.7 *A61P 37/04* (2006.01)  
(22) 申请日 2010.07.12 *A61P 31/00* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *A61P 37/08* (2006.01)  
09165543.1 2009.07.15 EP *A61P 17/00* (2006.01)  
61/255,950 2009.10.29 US *A61P 11/06* (2006.01)  
*A61K 39/39* (2006.01)  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2012.03.14  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/NL2010/050446 2010.07.12  
(87) PCT申请的公布数据  
W02011/008086 EN 2011.01.20  
(71) 申请人 N. V. 努特里奇亚  
地址 荷兰祖特梅尔  
(72) 发明人 B·斯塔尔 A·J·纳奥塔 J·加森  
E·萨曼 S·德鲁亚尔  
(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 张广育 姜建成  
(51) Int. Cl.  
*A61K 31/702* (2006.01)  
*A23L 1/29* (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 9 页

---

(54) 发明名称  
用于刺激免疫系统的不可消化低聚糖的混合物

(57) 摘要  
用于刺激免疫系统的含有岩藻糖基乳糖和  
 $\beta$ -低聚半乳糖的营养组合物。所述组合物适用  
于婴儿。

1. 一种非人乳的营养组合物,包含岩藻糖基乳糖和  $\beta$ -低聚半乳糖。
2. 权利要求 1 的营养组合物,还包含低聚果糖和 / 或糖醛酸寡糖。
3. 权利要求 1 或 2 的营养组合物,还包含低聚果糖和糖醛酸寡糖。
4. 前述权利要求任一项的营养组合物,其中岩藻糖基乳糖是 2'-岩藻糖基乳糖。
5. 前述权利要求任一项的营养组合物,其中  $\beta$ -低聚半乳糖具有超过 80% 的  $\beta$ -1,4 和  $\beta$ -1,6 键。
6. 前述权利要求任一项的营养组合物,包含蛋白质、可消化的碳水化合物和脂肪,其中以总卡路里计,蛋白质提供 5-50% 的卡路里,可消化的碳水化合物提供 15-85% 的卡路里,脂肪提供 5-50% 的卡路里。
7. 前述权利要求任一项的营养组合物,含有以所述组合物干重计 0.07-1 重量% 的 2'-岩藻糖基乳糖和 / 或总计为 0.25-15 重量% 的  $\beta$ -低聚半乳糖、低聚果糖和糖醛酸寡糖。
8. 前述权利要求任一项的营养组合物,用于向婴儿提供营养物。
9. 前述权利要求任一项的营养组合物,用于向老年人、癌症患者和 / 或 HIV 患者提供营养。
10. 前述权利要求任一项的营养组合物,用于治疗和 / 或预防疾病。
11. 前述权利要求任一项的组合物,用于刺激免疫系统,所述刺激优选地选自增加 Th1 应答和增加 Th1/Th2 平衡。
12. 前述权利要求任一项的营养组合物,用于增强接种应答。
13. 前述权利要求任一项的营养组合物,用于治疗和 / 或预防感染。
14. 前述权利要求任一项的营养组合物,用于治疗和 / 或预防选自哮喘、变态反应、特异性皮炎、过敏性结膜炎、尘螨变态反应、荨麻疹和变应性鼻炎的免疫疾病。

## 用于刺激免疫系统的不可消化低聚糖的混合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及具有不可消化低聚糖的混合物的营养物,具体涉及其用于刺激免疫系统的用途。

### 背景技术

[0002] 与婴儿配方喂养的婴儿相比,人乳喂养的婴儿较低的感染发生率,所述感染包括病毒感染。人乳中的许多组分,包括免疫球蛋白(例如 IgA)、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、IL-10、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、免疫活性细胞、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、乳铁蛋白、核苷酸和不可消化的低聚糖(NDO),被认为参与对抗肠道或呼吸系统病原体感染的保护作用。

[0003] NDO 是人乳的主要组分并且是人乳天然免疫系统的主要成分。人 NDO 促进以双歧杆菌(bifidobacteria)和乳酸杆菌(lactobacilli)为主的有益微生物丛的生长。还已知一些人 NDO 能够直接防止病原体和毒素的粘附。

[0004] 人乳是优选的婴儿食物。但是,母乳喂养并不总是可行或合乎需要的。在所述情况下,婴儿配方或后续配方(follow on formulae)是一个良好的替代品。这些配方应该具有最佳的组成以便尽可能地模拟母乳的有益效果。

[0005] WO 2007/067053 公开了包含植物来源的益生元菊粉和半乳糖醛酸寡糖以及由乳糖合成的益生元反式低聚半乳糖以减少感染的婴儿配方。

[0006] WO 2005/039597 涉及酸性寡糖和中性寡糖用于增强免疫系统以及治疗和/或预防免疫系统相关疾病的用途。

[0007] WO 01/642255 涉及一种营养组合物,其包含用于增强免疫应答的益生元。

[0008] US 6,576,251 公开了用于通过肠内途径或肠胃外途径给予的饮食食物的碳水化合物混合物,所述混合物包含(a)单糖、(b)低聚糖(至多为己糖)和(c)多糖(至少为庚糖),其中所述 a、b、c 的混合比例(按重量计)为:a = 1, b = 40 至 1000, c = 1 至 50,并且所述混合物包含至少 1 个重量百分比的岩藻糖,其以游离的形式并且/或者与低聚糖和/或多糖结合的形式存在。据报道所述碳水化合物混合物既具有营养作用也具有生物学作用,其比单独成分的相应作用明显更大。

[0009] WO 99/11773 涉及生产非人转基因哺乳动物的方法,所述非人转基因哺乳动物在其乳中产生多种寡糖和糖缀合物。在此文献中要求保护的主体涉及哺乳动物自身、其产生的乳、包含所述乳的组合物、所述乳的级分,以及所述乳中存在的纯化的寡糖及糖缀合物。

[0010] WO 2005/055944 公开了包含一种分子和可药用载体的药物组合物,所述分子包含以  $\alpha$ -1,2 键(linkage)、 $\alpha$ -1,3 键或  $\alpha$ -1,4 键连接于半乳糖基团的岩藻糖基团。

[0011] WO 2007/105945 涉及用于怀孕妇女的食品或补充品,所述食品或补充品包含水溶性的、不可消化糖类。所述组合物用于改善所述怀孕妇女的菌丛和/或免疫系统,用于改善婴儿的免疫系统以及用于改善婴儿出生后的肠道菌丛。

[0012] EP 1 629 850 提供了一种用于治疗 and/或预防呼吸道感染和/或呼吸道感染疾病的方法和组合物,所述方法包括对哺乳动物口服给予组合物,所述组合物包含一种含不可

消化低聚糖和至少 5wt% 可消化半乳糖的半乳糖。

[0013] 发明人致力于找到用于平衡和刺激免疫系统的其他方案。

### 发明内容

[0014] 人乳与家畜乳的区别在于人乳包含更多的 NDO 并且区别在于所述 NDO 在结构上是不同的。人 NDO 是非常复杂的,因为它代表超过 130 种具有多种糖组成的不同化合物的异质性组。由于其复杂的和多形态的结构,所以大规模合成是复杂的。因此,制备具有与人乳等同的 NDO 组成的婴儿营养物质在技术上和经济上尚不可行。

[0015] 最近,新技术已可用于化学合成与具体人 NDO 等同的具体类型的 NDO,从而提供在体内和体外测定中测试具体人 NDO 的免疫调节能力的机会。

[0016] 发明人意外地发现岩藻糖基乳糖 (fucosyllactose ;FL)——一种人乳中存在的具有相对简单结构的寡糖——当与  $\beta$ -低聚半乳糖并优选地还与低聚果糖和 / 或糖醛酸寡糖结合时,表现出在刺激免疫系统方面的协同效应。与摄取单一组分的动物相比,在摄取本发明的 FL 和  $\beta$ -低聚半乳糖的结合物的动物中,在流感疫苗接种后观察到延迟型超敏性反应中应答增加,表明 Th1 应答增加。

[0017] 据发现,本发明结合物,即包含岩藻糖基乳糖和  $\beta$ -低聚半乳糖、优选还包含低聚果糖和 / 或糖醛酸寡糖的结合物增加 Th1 应答。所观察到的效果出乎意料地高于所述单一组分的效果之和。

[0018] 本发明结合物对 Th1 应答比健康成人低的的人受试者,特别是新生儿、患有免疫衰老的老年人、患有 AIDS 的人或被人免疫缺陷病毒感染的人以及接受或者接受过化疗、放疗的癌症患者和恶病质癌症患者特别有利。

[0019] 本发明结合物适于治疗和 / 或预防感染,并且 / 或者适于在接种之前、接种过程中和 / 或接种之后支持接种应答。

[0020] 本发明结合物特别适于治疗和 / 或预防可通过增加 Th1 应答和 / 或 Th1/Th2 平衡来预防和 / 或治疗的疾病,特别是变态反应、特应性皮炎、哮喘、食物变态反应、变应性鼻炎 (例如花粉变态反应)、尘螨变态反应和其他形式的超敏反应,如全身性过敏症和急性荨麻疹。

### 具体实施方式

[0021] 本发明因此涉及一种非人乳营养组合物,其包含岩藻糖基乳糖和  $\beta$ -低聚半乳糖。

[0022] 在本发明的上下文中,包含岩藻糖基聚糖和  $\beta$ -低聚半乳糖、优选地还包含低聚果糖和 / 或糖醛酸寡糖的结合物也被称为本发明结合物。在本发明的上下文中,术语本发明组合物或所述组合物或本组合物是指包含本发明结合物的组合物。

[0023] 岩藻糖基乳糖

[0024] 本发明结合物包含岩藻糖基乳糖。岩藻糖基乳糖 (FL) 是在人乳中存在的不可消化的低聚糖。它不存在于牛乳中。它由连接在一起三个单糖单元:岩藻糖、半乳糖和葡萄糖构成。乳糖是经  $\beta$ -1,4 键连接至葡萄糖单元的半乳糖单元。岩藻糖单元经  $\alpha$ -1,2 键连接至乳糖分子的半乳糖单元 (2'-岩藻糖基乳糖,2'-FL) 或经  $\alpha$ -1,3 键连接至乳糖的葡萄糖

单元 (3-岩藻糖基乳糖, 3-FL)。本发明组合物优选包含 2'-FL。

[0025] 2'-FL, 优选  $\alpha$ -L-Fuc-(1 → 2)- $\beta$ -D-Gal-(1 → 4)-D-Glc, 和 3-FL, 优选  $\alpha$ -L-Fuc-(1 → 3)-[ $\beta$ -D-Gal-(1 → 4)]-D-Glc, 可购自例如 Sigma-Aldrich。或者, 它们可自人乳中分离, 例如如 Andersson&Donald, 1981, J Chromatogr. 211:170-1744 中所述; 或由遗传修饰的微生物产生, 例如如 Albermann et al, 2001, Carbohydrate Res. 334:97-103 中所述。

[0026] 优选地, 本发明组合物包含 1mg 至 3g 岩藻糖基乳糖 /100ml, 更优选包含 10mg 至 2g/100ml, 甚至更优选 20mg 至 100mg FL/100ml。以干重计, 本发明组合物优选地包含 0.007wt% 至 20wt% 的岩藻糖基乳糖, 更优选 0.07wt% 至 10wt%, 甚至更优选 0.15wt% 至 1wt% 的岩藻糖基乳糖。较少量的岩藻糖基乳糖在刺激免疫系统方面效果较低, 而过高的量将导致所述产品的不必要的高成本。

[0027]  $\beta$ -低聚半乳糖

[0028] 本发明组合物包含  $\beta$ -低聚半乳糖。已发现非 FL 的  $\beta$ -低聚半乳糖与 FL 一起存在免疫刺激特别是接种应答方面具有协同效应。

[0029]  $\beta$ -低聚半乳糖也可称作反式低聚半乳糖。在一个特别优选的实施方案中, 本发明组合物包含  $\beta$ -低聚半乳糖 ( $[\text{半乳糖}]_n$ -葡萄糖; 其中 n 是 2 至 60 的整数, 即 2、3、4、5、6、...、59、60; n 优选地选自 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10); 其中所述半乳糖单元大部分经  $\beta$  键而连接在一起。 $\beta$ -低聚半乳糖 (TOS) 以例如 Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Netherlands) 的商标名出售。另一个合适的来源是 Bi2Munno (Classado)。优选地所述  $\beta$ -低聚半乳糖包含  $\beta$  1,4 和  $\beta$  1,6 连接。优选地, 以连接所述单糖碳水化合物单元的总键数计, 所述  $\beta$ -低聚半乳糖具有超过 80%、更优选超过 90% 的  $\beta$ -1,4 和  $\beta$ -1,6 键。

[0030] 优选地本发明组合物包含聚合度 (DP) 为 2 至 250, 更优选 2 至 60 的其他不可消化寡糖。所述不可消化寡糖优选地为选自低聚果糖和糖醛酸寡糖的至少一种, 更优选至少两种。

[0031] 低聚果糖组包括菊粉。低聚果糖是包含 DP 或平均 DP 为 2-250、更优选 2-100、甚至更优选 10-60 的  $\beta$ -连接的果糖单元链的 NDO。低聚果糖包括菊粉、果聚糖和 / 或混合类型的多聚果糖 (polyfructan)。尤其优选的低聚果糖是菊粉。适合用于所述组合物的低聚果糖也是市售可得的, 例如 **Raftiline®HP** (Orafti)。优选地, 低聚果糖具有的平均 DP 大于 20。

[0032] 糖醛酸寡糖组包括甘露糖醛酸 (mannuronic acid) 寡糖、古罗糖醛酸 (guluronic acid) 寡糖、半乳糖醛酸寡糖、藻酸盐降解产物和果胶降解产物。糖醛酸低聚糖优选地获自果胶降解产物。因此本发明组合物优选地包含 DP 为 2-100 的果胶降解产物。所述果胶降解产物优选地是由苹果果胶、甜菜果胶和 / 或柑橘果胶制备。优先地, 糖醛酸低聚糖是半乳糖醛酸寡糖。

[0033] 在一个优选实施方案中, 所述组合物包含  $\beta$ -低聚半乳糖和低聚果糖的混合物, 所述低聚果糖选自短链低聚果糖和菊粉, 更优选菊粉。优选地, 至少两种不同的不可消化低聚糖的混合物可更大程度地刺激肠内微生物丛的有益细菌。优选地,  $\beta$ -低聚半乳糖和低聚果糖的混合物中的重量比在 20-0.05 之间, 更优选在 20-1 之间。优选地, 本发明组合物包含聚合度 (DP) 为 2-10 的  $\beta$ -低聚半乳糖和 / 或 DP 为 2-60 的低聚果糖。

[0034] 除 FL 之外, 最优选地, 所述组合物包含  $\beta$ -低聚半乳糖、低聚果糖和糖醛酸低聚

糖。发现所述结合物与岩藻糖基乳糖（特别是 2'-岩藻糖基乳糖）起协同作用。 $\beta$ -低聚半乳糖：低聚果糖：糖醛酸低聚糖的重量比优选地为 (20-2) : 1 : (1-20)，更优选地为 (20-2) : 1 : (1-10)，甚至更优选地为 (20-2) : 1 : (1-3)、甚至更优选地为 (12-7) : 1 : (1-2)。最优选地，所述重量比为约 9 : 1 : 1.1。优选地，FL 与  $\beta$ -低聚半乳糖（优选 TOS）的重量比为 5-0.05，更优选地为 5-0.1，更优选地为 2-0.1。优选地，FL 与低聚果糖（优选菊粉）的重量比为 10-0.05，更优选地为 10-0.1，更优选地为 2-0.5。优选地，FL 与糖醛酸低聚糖（优选衍生自果胶）的重量比为 10-0.05，更优选地为 10-0.1，更优选地为 2-0.5。

[0035] 优选地，所述组合物包含 80mg 至 4g 的不可消化低聚糖（包括岩藻糖基乳糖和  $\beta$ -低聚半乳糖）/100ml，更优选地包含 150mg 至 2g/100ml，甚至更优选地包含 300mg 至 1g 的不可消化低聚糖 /100ml。以干重计，所述组合物优选地包含 0.25wt% 至 25wt% 的不可消化低聚糖，更优选为 0.5wt% 至 10wt%，甚至更优选为 1.5wt% 至 7.5wt%。更低量的不可消化低聚糖在刺激微生物丛中的有益细菌方面效果较小，而过高量将导致胃气胀和腹部不适的副作用。

[0036] 营养组合物

[0037] 本发明的 FL 和  $\beta$ -低聚半乳糖的结合物优选地是一种营养组合物。本发明组合物不是人乳。本发明组合物优选地经肠内给予，更优选地口服给予。

[0038] 本发明组合物优选为营养配方，优选婴儿配方。本发明组合物可有利地用作婴儿的完全营养物。本发明组合物优选包含脂质组分、蛋白质组分和碳水化合物组分，并且本发明组合物优选地以液态形式给予。本发明包括干燥食物，优选粉末，其附有关于将所述干燥食物混合物与合适液体（优选水）混合的说明书。

[0039] 本发明有利地提供了一种组合物，其中脂质组分提供 5-50% 的总卡路里，蛋白质组分提供 5-50% 的总卡路里，可消化的碳水化合物组分提供 15-85% 的总卡路里。本发明有利地提供了一种组合物，其中脂质组分提供 20-50% 的总卡路里，蛋白质组分提供 5-30% 的总卡路里，可消化的碳水化合物组分提供 30-70% 的总卡路里。优选地，在本发明组合物中，脂质组分提供 35-50% 的总卡路里，蛋白质组分提供 7.5-12.5% 的总卡路里，可消化的碳水化合物组分提供 40-55% 的总卡路里。为计算蛋白质组分的 % 总卡路里，需要考虑由蛋白质、肽和氨基酸所提供的总能量。

[0040] 本发明组合物优选地包含至少一种选自以下的脂质：动物脂质（除了人脂质以外）和植物脂质。优选本发明组合物包含植物脂质与至少一种选自以下的油的结合物：鱼油、动物油、藻油、真菌油和细菌油。本发明组合物优选地包含长链多不饱和脂肪酸 (LC-PUFA)。LC-PUFA 是含两个或更多个不饱和键的长度为 20-24 个碳原子、优选 20 或 22 个碳原子的脂肪酸和脂肪酰基链。更优选地，本发明组合物包含二十碳五烯酸 (EPA, n-3)、二十二碳六烯酸 (DHA, n-3) 和 / 或花生四烯酸 (ARA, n-6)。

[0041] 优选地，本发明组合物包含以总脂肪含量计至少 0.1wt. %，优选至少 0.25wt. %，更优选至少 0.6wt. %，甚至更优选至少 0.75wt. % 的具有 20 和 22 个碳原子的 LC-PUFA。

[0042] LC-PUFA（特别是具有 20 和 22 个碳原子的 LC-PUFA）的含量优选地不超过总脂肪含量的 6wt%，更优选地不超过 3wt. %，因为需要尽可能接近地模拟人乳。LC-PUFA 可作为游离脂肪酸，以甘油三酯形式、甘油二酯形式、甘油单酯形式、磷脂形式，或作为上述一种或

多种的混合物来提供。本发明组合物优选地包含以总脂肪计 5-75wt%、优选 10-50wt% 的多不饱和脂肪酸。

[0043] 在营养组合物中所使用的蛋白质优选地选自：非人的动物蛋白质（优选乳蛋白质）、植物蛋白质（优选大豆蛋白质和 / 或稻蛋白质）、其水解产物、其游离氨基酸以及它们的混合物。本发明组合物优选地包含酪蛋白、乳清、水解的酪蛋白和 / 或水解的乳清蛋白。优选地，所述蛋白质包含完整蛋白质，更优选完整牛乳清蛋白和 / 或完整牛酪蛋白蛋白质。

[0044] 本发明组合物优选地包含选自以下的可消化的碳水化合物：蔗糖、乳糖、葡萄糖、果糖、玉米糖浆固体、淀粉和麦芽糖糊精，更优选地为乳糖。

[0045] 从以上可以看出，同样重要的是所述液体食物不具有过度的卡路里密度，但仍提供足够的卡路里以喂养受试者。因此，所述液体食物优选地具有在 0.1-2.5kcal/ml 之间的卡路里密度、甚至更优选在 0.5-1.5kcal/ml 之间、最优选在 0.6-0.8kcal/ml 之间的卡路里密度。

[0046] 优选地，本发明组合物包含核苷酸和 / 或核苷，更优选核苷酸。优选地，所述组合物包含 5' - 单磷酸胞苷、5' - 单磷酸尿苷、5' - 单磷酸腺苷、5' - 单磷酸鸟苷和 / 或 5' - 单磷酸肌苷，更优选 5' - 单磷酸胞苷、5' - 单磷酸尿苷、5' - 单磷酸腺苷、5' - 单磷酸鸟苷和 5' - 单磷酸肌苷。优选地，所述组合物包含 5-100mg、更优选 5-50mg、最优选 10-50mg 核苷酸和 / 或核苷 / 100 克所述组合物干重。核苷酸和 / 或核苷的存在有利地刺激 NK 细胞活性。人们认为核苷酸和 / 或核苷与本发明组合物的岩藻糖基乳糖起协同作用。

[0047] 应用

[0048] 已发现，本发明的 FL 和  $\beta$ -低聚半乳糖的结合物可协同性地刺激免疫系统。特别是增加 Th1 应答。这两种组分的结合物的效果高于单一组分的效果之和。

[0049] 本发明结合物有利地被用于治疗 and / 或预防疾病，因此本发明涉及一种用于治疗和 / 或预防哺乳动物疾病的方法，所述方法包括对所述哺乳动物给予本发明结合物。换言之，本发明还涉及本发明结合物用于制备治疗和 / 或预防疾病的组合物（优选营养组合物）的用途。换言之，本发明还涉及用于治疗 and / 或预防疾病的包含本发明结合物的组合物或营养组合物。优选地，所述哺乳动物是人，甚至更优选人类婴儿。因此，本发明还涉及本发明结合物用于制备治疗和 / 或预防婴儿疾病的组合物（优选营养组合物）的用途。或者换言之，本发明涉及用于治疗 and / 或预防婴儿疾病的包含本发明结合物的组合物或营养组合物。

[0050] 在本发明的上下文中，婴儿年龄为 0-6 岁，优选 0-4 岁，更优选 0-2 岁，更优选 0-1 岁。

[0051] 本发明还涉及一种向婴儿提供营养的方法，所述方法包括对所述婴儿给予本发明的结合物或营养组合物。换言之，本发明还涉及本发明结合物用于制备用于向婴儿提供营养的营养组合物的用途。换言之，本发明涉及用于向婴儿提供营养的包含本发明结合物的组合物或营养组合物。

[0052] 本发明结合物可有利地被用于增加 Th1 应答，增加 Th1/Th2 平衡，修复 Th1/Th2 应答中的不平衡，维持有利的 Th1/Th2 平衡和 / 或用于治疗 and 预防与 Th1/Th2 不平衡相关的疾病。因此，例如，被宣传通过增强免疫系统和 / 或支持免疫系统来刺激免疫系统成熟、增强对病原体的抗性的组合物属于本发明的一部分。在另一方面，本发明提供了一种用于治

疗和 / 或预防免疫系统相关疾病的方法,所述方法包括对所述哺乳动物给予包含治疗有效量的本发明结合物的组合物。在另一方面,本发明提供了一种增强哺乳动物中免疫应答的方法,所述方法包括对所述哺乳动物给予本发明结合物。

[0053] 新生人类婴儿的免疫系统的特征在于 Th2 应答过度。在所述免疫系统的成熟过程中,Th1 应答增加并且 Th1/Th2 平衡移向在健康成人中观察到的值。因此,本发明结合物对人类婴儿特别有利。本发明支持婴儿免疫系统的成熟。在另一个实施方案中,本发明的方法涉及对 0-6 岁、优选 0-4 岁、优选 0-2 岁、更优选 0-1 岁的人给予本发明结合物。在一个优选实施方案中,本发明的方法涉及刺激 0-6 岁、优选 0-4 岁、优选 0-2 岁、更优选 0-1 岁的人受试者中的免疫系统的成熟。

[0054] 包含岩藻糖基乳糖和  $\beta$ -低聚半乳糖的组合物甚至更有利地用于早产婴儿和 / 或出生体重非常低或低的婴儿,因为这些婴儿甚至更容易受到和 / 或易于发生病毒感染。

[0055] 包含岩藻糖基乳糖和  $\beta$ -低聚半乳糖的组合物甚至更有利地用于经由剖腹产术分娩的婴儿。剖腹产术出生的婴儿是在医院中具有更多病原体的环境中出生的,所述病原体是由母亲给予婴儿的抗体所无法有效抵抗的。剖腹产术出生的婴儿具有延迟的和次优的大肠肠道定殖并因此还更易于发生肠内感染。

[0056] 过低的 Th1/Th2 平衡导致对外源组分的极度敏感,这导致多种免疫学反应,例如变态反应和相关疾病如特应性皮炎、哮喘、食物变态反应、变应性鼻炎(例如花粉变态反应)、尘螨变态反应和其他形式的超敏反应如全身性过敏症和急性荨麻疹。因此,本发明结合物特别有利于治疗和 / 或预防选自变态反应、食物变态反应、特应性皮炎、哮喘、变应性鼻炎、尘螨变态反应和荨麻疹的疾病。本发明增加了 Th1/Th2 平衡。

[0057] Th1 应答的增加导致对抗病原性细菌和 / 或病毒的应答增加。因此,本发明适于治疗和 / 或预防感染。本发明的制品可有利地被用于治疗 and / 或预防肠道感染、全身感染和 / 或呼吸道感染。

[0058] 由于已发现岩藻糖和低聚  $\beta$  半乳糖的结合物可特异性地且协同性地增强 Th1 应答,因此本发明特别适于预防病毒感染,更优选由以下病毒引起的病毒感染:正粘病毒科特别是流感病毒、疱疹病毒科、轮状病毒、巨细胞病毒、杯状病毒科、呼吸道合胞病毒、人免疫缺陷病毒和 / 或鼻病毒。因此本发明的用途优选地用于预防和 / 或治疗病毒感染,更优选的病毒感染为普通感冒、流行性感、麻疹、水痘、病毒性腹泻、病毒性胃肠炎, HIV 感染和 / 或病毒性呼吸道感染。

[0059] 已发现本发明结合物可适用于支持接种方法,例如增强接种方法的效果。本发明结合物适于在接种之前、接种过程中和 / 或接种之后支持接种应答。具体地,可合适地增强对白喉-破伤风、百日咳、脊髓灰质炎疫苗、麻疹 / 腮腺炎 / 风疹、肺炎球菌缀合物、B 型嗜血杆菌缀合物、乙型肝炎、甲型肝炎、水痘和 / 或流感的接种效果。因此,本发明结合物可有利地用于治疗 and / 或预防感染,和 / 或用于增强接种应答。

[0060] 因此,本发明结合物可有利地用于患免疫缺陷的人受试者,特别是患免疫衰老的老年人,患 AIDS 或被人免疫缺陷病毒感染的人,和 / 或癌症患者,更特别是接受或者已经接受化疗、放疗的癌症患者和恶病质癌症患者。

[0061] 本发明组合物有利地用于老年人用的营养品。老年人具有降低的 Th1 应答。老年人尤其易患病毒感染并发症。在一个优选实施方案中,本发明用于治疗 and / 或预防老年人

中的免疫衰老。在一个实施方案中,本发明涉及向老年人提供营养。老年人是年龄为 55 岁或更高的人,特别是年龄为 65 岁或更高的人。

[0062] 实施例

[0063] 实施例 1

[0064] 在一种小鼠模型中测试了包含 2'-FL 和 / 或  $\beta$ -低聚半乳糖的膳食的作用,其中通过迟发型超敏 (DTH) 反应测量对抗原的应答。这种在用疫苗中存在的抗原局部激发后的耳中 DTH 反应是 Th1 细胞增殖的一个量度。在对感染和 / 或接种的应答过程中, Th1 细胞响应于所述抗原的激发而增殖。在随后用所述抗原激发耳部时,这些 Th1 细胞浸润耳部,并导致肿胀。Th1 细胞在耳中的浸润需要约 24 小时,因此肿胀是迟发的。在初始接种和 / 或感染过程中增殖的 Th1 细胞越多,用所述抗原激发时观察到的 DTH 反应越强。

[0065] 材料和方法

[0066] 对 6-8 周龄雌性 C57BL/6 小鼠 (Charles River) 给予半纯化的基于 AIN-93G 的膳食 (Research Diet Service, Wijk bij Duurstede, the Netherlands), 其包含:

[0067] 1) 比例为 9 : 1 : 1.1 的 1wt% 的  $\beta$ -低聚半乳糖 (GOS ;source Vivinal GOS, Borculo Domo)、低聚果糖 (FOS ;source RaftilineHP, Orafti) 和半乳糖醛酸寡糖 (源自 AOS)。AOS 是果胶 (Südzucker AG, Mannheim, Germany) 制备的, DP 为 1-20。其包含以总重量计约 75% 半乳糖醛酸低聚物;

[0068] 2) 1wt% 的 2' 岩藻糖基乳糖 (2'-FL)。

[0069] 3) 1wt% 的比例为 9 : 1 : 1.1 的  $\beta$ -低聚半乳糖、低聚果糖和半乳糖醛酸寡糖 (AOS) 以及 1 重量% 的 2'-FL。

[0070] 4) 0.5wt% 的比例为 9 : 1 : 1.1 的  $\beta$ -低聚半乳糖、低聚果糖和半乳糖醛酸寡糖 (AOS) 以及 0.5 重量% 的 2'-FL。

[0071] 所有组均与未补充的对照膳食 (对照组和假处理对照组) 进行对比。在第一次接种之前 14 天开始膳食补充,持续至试验结束,即第一次接种之后 31 天。

[0072] 接种试验是使用 Influvac (Solvay Pharmaceuticals, Weesp, the Netherlands) 从 2005/2006 季进行。小鼠接受初次接种和加强接种,其包括皮下注射 (sc) 总体积为 100  $\mu$ l 的 1 : 1 的疫苗和佐剂的混合物。所述加强接种是在初次接种后第 21 天进行。所述试验在加强接种后第 10 天结束。所包括的阴性对照组接受总体积为 100  $\mu$ l 的 1 : 1 的 PBS 和佐剂的混合物注射 (假处理对照组 (sham control))。在疫苗激发前和其后 24 小时使用数字测微计 (Mitutoyo Digimatic 293561, Veenendaal, the Netherlands) 测量耳部厚度,重复 2 次。通过从激发后 24 小时的耳部厚度减去基底值来计算 DTH 反应。

[0073] 结果

[0074] 仅单独补充 GOS/FOS/AOS 或 2'-FL 导致耳部肿胀增加。然而,与喂食对照的动物和喂食单一组分的动物相比,2'-FL 和 GOS/FOS/AOS 的结合物导致 DTH 反应 (Th1 依赖性参数) 甚至更高的增加。所述结合物协同性地增加接种应答。参见表 1。

[0075] 表 1 : 2'-FL 和 TOS 对 DTH 反应的作用。

[0076]

饮食干预	耳部肿胀 DTH (sc)	$\Delta$ DTH $\mu$ m	相对 DTH
假处理对照	19.3 (5.5)	0	0
对照	66.3 (6.4)	47.0	1
1 % TOS/FOS/AOS	90.8 (7.5)	71.5	1.52
1 % 2'-FL	99.7* (10.2)	80.4	1.71
0.5 % TOS/FOS/AOS, 0.5 % 2'-FL	117.8**(4.4)	98.5	2.10
期望值	95.3	76.0	1.62

[0077] \*表示与对照组相比  $p < 0.05$

[0078] \*\*表示与对照组相比  $p < 0.01$  并且与 0.5% GOS/FOS/AOS 相比  $p < 0.05$ 。

[0079] 由于对 DTH 反应的作用 (110%) 显著高于仅含 FL (71%) 或  $\beta$ -低聚半乳糖 (52%) 的膳食对 DTH 反应的作用, 并且也比基于累加效应的作用 (被计算为 DTH 增加 62%) 高得多, 因此这些结果表明给予 FL 和  $\beta$ -低聚半乳糖以及优选地给予低聚果糖和 / 或糖醛酸寡糖对 Th1 应答增加具有协同效应。

[0080] 综上, 这些结果支持了, 口服补充 FL 和  $\beta$ -低聚半乳糖 (更优选地还包含低聚果糖和 / 或糖醛酸寡糖) 刺激了免疫应答。与 Th1 应答和 / 或接种应答相关的免疫应答被特别地增强。所述结果还表明 Th1/Th2 平衡增加。

[0081] 此实验的结果表明本发明可有利地用于支持接种应答。此实验的结果还表明其可有利地用于具有低 Th1 应答的受试者, 特别是婴儿。此实验的结果还表明其可有利地用于具有低 Th1 应答的受试者, 特别是患有免疫衰老或有患免疫衰老风险的老年人、HIV 患者、AIDS 患者并且 / 或者接受或已经接受化疗和 / 或放疗的癌症患者或恶病质癌症患者。此模型指征了基础免疫学变化, 所述变化可对所有具有免疫系统功能失常的疾病有益。

[0082] 实施例 2

[0083] 用于刺激免疫系统的婴儿配方包含: 每 100ml (13.9 干重)

[0084] 1.4g 蛋白质 (乳清和酪蛋白)

[0085] 7.3g 可消化糖类 (包括乳糖)

[0086] 3.6g 脂肪 (植物脂肪、鱼油)

[0087] 0.8g 不可消化的低聚糖, 其中含 80mg 2'-岩藻糖基乳糖、640mg  $\beta$ -低聚半乳糖和 80mg 低聚果糖

[0088] 另外还包含本领域中已知的: 胆碱、肌醇、牛磺酸、矿物质、微量元素和维生素。

[0089] 实施例 3

[0090] 用于刺激免疫系统的婴儿配方包含: 每 100ml (13.9 干重)

[0091] 1.4g 蛋白质 (乳清和酪蛋白)

[0092] 7.3g 可消化糖类 (包括乳糖)

[0093] 3.6g 脂肪 (植物脂肪、鱼油)

[0094] 0.8g 不可消化的低聚糖, 其中含 40mg 2'-岩藻糖基乳糖, 以及 760mg 重量 / 重量比为 9 : 1 : 1.2 的  $\beta$ -低聚半乳糖、低聚果糖和糖醛酸寡糖。

[0095] 另外还包含本领域中已知的：胆碱、肌醇、牛磺酸、矿物质、微量元素和维生素。