(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114225038 A
(43)申请公布日 2022.03.25

(21)申请号 202111506659.0
(22)申请日 2021.12.10
(66)本国优先权数据
202110614624.2 2021.06.02 CN
(71)申请人 青海春天药用资源科技股份有限公司
地址 810007 青海省西宁市经济技术开发区东新路1号
(72)发明人 张雪峰 马国霞
(74)专利代理机构 成都虹桥专利事务所(普通合伙) 51124
代理人 刘世平
(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/045(2006.01)
A61K 31/122(2006.01)
A61K 31/16(2006.01)
A61K 31/19(2006.01)
A61K 31/194(2006.01)
A61K 31/20(2006.01)
A61K 31/201(2006.01)
A61K 31/22(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/04(2006.01)
A23L 33/10(2016.01)
A23L 33/105(2016.01)

权利要求书1页 说明书23页

(54)发明名称

酒精和凉味剂组合物在调节性功能、护血管、肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠的用途

(57)摘要

本发明属于医药、保健及食品领域，具体涉及酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途。本发明所解决的技术问题是提供酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途。本发明组合物成分包括：酒精以及凉味剂。进一步地，包括有机酸。所述组合物酒精含量为1～99%vol，凉味剂含量为0.05～500ppm。本发明提供的组合物能在短期内调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量。

CN 114225038 A

1.酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途。

2.根据权利要求1所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：所述组合物酒精含量为1～99％vol，凉味剂含量为0.05～500ppm。

3.根据权利要求2所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：所述组合物酒精含量为30～80％vol，凉味剂含量为10～200ppm。

4.根据权利要求3所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：所述组合物酒精含量为30～60％vol，凉味剂含量为10～100ppm。

5.根据权利要求1～4任一项所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：所述凉味剂为具有激活温度感受器TRPM8受体的物质，包括乙酸薄荷酯、乳酸L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯、戊二酸单L-薄荷醇酯、L-薄荷醇乙二醇碳酸酯、L-薄荷醇丙二醇碳酸酯、3-L-薄荷烷氧基-1,2-丙二醇、3-(L-薄荷烷氧基)-2-甲基-1,2-丙二醇、N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺、N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、薄荷脑或薄荷酮中的至少一种。

6.根据权利要求1～5任一项所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：所述组合物包括有机酸。

7.根据权利要求6所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：有机酸含量为150～30000ppm。

8.根据权利要求7所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：有机酸含量为1000～10000ppm。

9.根据权利要求8所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：有机酸含量为1000～6000ppm。

10.根据权利要求6～9任一项所述的酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途，其特征在于：所述有机酸为甲酸、乙酸、丙酸、乳酸、丁酸、丁二酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、草酸、油酸、亚油酸、棕榈酸或月桂酸中的至少一种。

酒精和凉味剂组合物在调节性功能、护血管、肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠的用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药、保健及食品领域，具体涉及酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途。

背景技术

[0002] 大多数人忙于工作，压力大，社交场合经常过量饮酒，又缺乏锻炼，随着生活和工作压力的不断增加，身体容易长期处于交感神经亢奋的紧张状态。交感神经持续过度兴奋会导致很多疾病发生，比如自身免疫力下降、性功能减退、和睡眠不佳或失眠等问题。

[0003] 长期过量饮酒会导致心脑血管系统疾病、酒精性肝病(ALD)以及肿瘤。2021年WHO国际癌症研究机构IARC在《柳叶刀肿瘤学》杂志上发布了全球与酒精相关的癌症负担报告，结果显示:2020年，全球约有74万例新发癌症与饮酒相关，男性占76.7％，女性占23.3％。我国心脑血管疾病患者已经超过2.7亿人。酒精性肝病(ALD)是一种临床常见的肝损伤形式。最新流行病调查发现，ALD在全世界范围内依然成为严重危害公众健康的常见疾病之一，并呈逐年上升趋势。酗酒者90％以上易患脂肪肝，10％～35％发展为酒精性肝炎，约有8％～20％的慢性嗜酒者演变为肝硬化，甚或导致肝癌。我国每年死于心脑血管疾病近300万人，占我国每年总死亡病因的51％。而幸存下来的患75％不同程度丧失劳动能力，40％重残。

[0004] 北京朝阳医院睡眠呼吸中心发布的《2018中国睡眠质量调查报告》共对10万人进行了调查，调查对象覆盖全国所有省份。调查结果显示，有83.81％的被调查者经常受到睡眠问题困扰。通过调查显示，我国睡眠问题正在逐年上升，睡眠问题正在逐步转化为一个社会问题，且存在睡眠问题的人群往往同时伴随着自身免疫力下降、性功能减退等症状。

[0005] 存在上述免疫力下降、性功能减退和睡眠不佳等健康问题的人在医院检查大多数无法检查出实际疾病，并长期得不到有效药物治疗，一般会采用食疗或服用保健品的方式，但这些方式并不能短期内有效缓解免疫力下降、性功能减退和睡眠不佳等健康问题，且食疗及保健品服用时间较长，见效慢，难以坚持。

发明内容

[0006] 本发明提供酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途。

[0007] 进一步地，所述组合物酒精含量为1～99％vol，凉味剂含量为0.05～500ppm。

[0008] 优选地，所述组合物酒精含量为30～80％vol，凉味剂含量为10～200ppm。

[0009] 更优选地，所述组合物酒精含量为30～60％vol，凉味剂含量为10～100ppm。

[0010] 进一步地，所述凉味剂为具有激活温度感受器TRPM8受体的物质。包括乙酸薄荷酯、乳酸L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯、戊二酸单L-薄荷醇酯、L-薄荷醇乙二醇碳酸酯、L-薄荷醇丙二醇碳酸酯、3-L-薄荷烷氧基-1,2-丙二醇、3-(L-薄荷烷氧基)-2-甲基-1,2-丙二醇、N-乙基-2- 异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺、N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、薄荷脑或薄荷

酮中的至少一种。

[0011] 进一步地，所述组合物包括有机酸。

[0012] 进一步地，有机酸含量为150～30000ppm。

[0013] 优选地，有机酸含量为1000～10000ppm。

[0014] 更优选地，有机酸含量为1000～6000ppm。

[0015] 进一步地，所述有机酸为甲酸、乙酸、丙酸、乳酸、丁酸、丁二酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、草酸、油酸、亚油酸、棕榈酸或月桂酸中的至少一种。

[0016] 有益效果：本发明通过将凉味剂添加到一定酒精浓度的酒基中，或采用含有薄荷醇的天然植物(如薄荷、留兰香等)在各种酒发酵的各个阶段参与发酵得到的凉味剂，并且通过勾调或纯化等手段控制凉味剂与酒精含量，制备出了具有调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量的组合物。本发明的组合物通过激活副交感神经信号通路在5～7天内就能发挥调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量等作用，从而很大程度上解决一般食疗和保健品不能够在短期内改善人体性功能、免疫及睡眠等问题，使机体得到保护、休整和恢复。在含有凉味剂的酒基中额外含有适量的有机酸则具有更好的效果。本发明组合物可运用于医药、食品和保健品领域。

具体实施方式

[0017] 本专利发明名称：酒精和凉味剂组合物在调节性功能、护血管、肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠的用途即为：酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途。

[0018] 人体是个复杂的系统，通过各种调节作用来维持身体机能平衡，而非单一的进行某一种调节作用。本发明提供酒精和凉味剂的组合物在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的用途。本发明组合物酒精含量为1～99％vol，凉味剂含量为0.05～500ppm。优选地，上述组合物酒精含量为30～80％vol，凉味剂含量为10～ 200ppm。更优选地，上述组合物酒精含量为30～60％vol，凉味剂含量为10～100ppm。

[0019] 本发明的酒精来源为蒸馏酒、发酵酒或食用酒精中的至少一种。

[0020] 其中，所述蒸馏酒为白酒、白兰地、威士忌、伏特加、朗姆酒、杜松子酒、龙舌兰或水果蒸馏酒中的至少一种。

[0021] 其中，所述发酵酒为黄酒、啤酒、葡萄酒、果酒、清酒或奶酒中的至少一种。

[0022] 其中，所述凉味剂为具有激活温度感受器TRPM8受体的物质，包括乙酸薄荷酯、乳酸 L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯、戊二酸单L-薄荷醇酯、L-薄荷醇乙二醇碳酸酯、L-薄荷醇丙二醇碳酸酯、3-L-薄荷烷氧基-1,2-丙二醇、3-(L-薄荷烷氧基)-2-甲基-1,2-丙二醇、N-乙基-2- 异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺、N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、薄荷脑或薄荷酮中的至少一种。

[0023] 进一步地，申请人发现在含有凉味剂的酒基中再额外增加有机酸后在调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量上的效果更显著。

[0024] 其中，有机酸含量为150～30000ppm。优选地，有机酸含量为1000～10000ppm。更优选地，有机酸含量为1000～6000ppm。

[0025] 其中，所述有机酸为甲酸、乙酸、丙酸、乳酸、丁酸、丁二酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、草酸、油酸、亚油酸、棕榈酸或月桂酸中的至少一种。

[0026] 本发明组合物还包括调节酒精浓度的水。

[0027] 本发明组合物的制备方法，包括以下步骤：凉味剂先溶解于酒精中，加入水混合均匀，即可。或凉味剂先溶解于酒精中，再加入有机酸，最后加入水混合均匀，即可。

[0028] 试验结果显示，健康成年人在5～7天的短时间内单独饮用一定剂量的酒精、凉味剂或有机酸，对调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量均没有明显影响。短时间内饮用一定剂量凉味剂和有机酸组合物，以及饮用一定剂量酒精和有机酸组合物，对调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量也没有明显影响。但在短时间内饮用一定剂量的酒精和凉味剂组合物，对调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量均有一定改善；短时间内饮用一定剂量的酒精、凉味剂和有机酸组合物前后，对调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量均有明显改善。

[0029] 本申请中的组合物对人体调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量，主要与人体对该组合物中的酒精和凉味剂的摄入量有关。考虑到人体对口感的适应及酒精的耐受度，所述组合物的摄入量可以根据组合物中的酒精含量和凉味剂的含量而定。当组合物中的酒精含量和凉味剂的含量低时，可加大组合物摄入量，使得酒精和凉味剂的摄入量提高，从而起到调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量的作用；当组合物中的酒精含量和凉味剂的含量高时，可将组合物用水稀释后饮用，以满足人体对口感的适应及酒精的耐受度的不同要求，同样也能达到调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量的效果。

[0030] 表A为推荐的摄入量范围。

[0031] 表A组合物推荐摄入量范围

[0032]

酒精含量%vol	凉基含量ppm	有机酸含量ppm	组合物摄入量mL	纯酒精摄入量mL	凉基摄入量mg	酸摄入量mg
1～30	0.05～10	150～1000	50～1000	0.5～300	2.5μg～10	7.5～1000
30～60	10～100	1000～6000	15～500	4.5～300	0.15～50	15～3000
60～80	100～200	6000～10000	15～250	9～200	1.5～50	90～2500
80～99	200～500	10000～30000	10～200	8～198	2～100	100～6000

[0033] 临床研究显示，长期过量摄入酒精可导致睡眠和性功能障碍，严重的还会导致心血管疾病的发病和酒精性肝病，甚至发展成肿瘤，对机体免疫系统也有明显影响。酒精对中枢神经系统的抑制作用，随着剂量的增加，由大脑皮层向下，通过边缘系统、小脑、网状结构到延脑，出现兴奋作用，这是由于酒精作用于脑中突触后膜γ-氨基丁酸(GABA)受体，从而

抑制了GABA对脑的抑制作用。随着酒精含量浓度增高，则会进一步通过结合其它受体，引起更广泛的作用。研究表明，酒精可使免疫功能降低，抑制干扰素的分泌，并能干扰原有的抗体对新进入的抗原的应答性。研究显示长期大量饮酒可导致大鼠性功能障碍，其产生原因与酒精抑制下丘脑、垂体和性腺轴，降低血清水平而直接抑制大鼠性功能。此外，酒精抑制后，还可进一步导致阴茎平滑肌萎缩，抑制阴茎组织中和胆碱乙酰转移酶的活性，从而间接抑制大鼠性功能。

[0034] 研究发现，薄荷醇衍生物可缩短睡眠潜伏期，可拮抗硫代氨基脲的中枢兴奋作用，促进睡眠，改善睡眠质量；同时，L-薄荷醇及其衍生物可明显抑制大鼠海马区谷氨酸受体和乙酰胆碱酯酶的表达量从而改善大鼠的认知能力，提高记忆力，也有研究显示L-薄荷醇及其衍生物对机体具有抗抑郁、抗惊厥和催眠作用。研究人员发现了几种薄荷醇衍生物能激活TRPM8，并且它们比薄荷醇具有更高的效能和特异性，具有很大的开发潜力。研究显示，激活TRPM8 能改善血管张力和预防高血压。TRPM8分布广泛，除了在前列腺癌中发现有TRPM8表达，在一些非前列腺的原发肿瘤中也有表达，且与肿瘤细胞存活和生长有关，很有可能成为抗肿瘤治疗的新靶点。

[0035] 有机酸能够调节细胞的免疫系统，诱导宿主细胞产生抗菌肽，达到间接抑菌作用，从而提供机体免疫力，同时有研究报道琥珀酸在大鼠海马CAI区对GABA和Glu神经递质系统均有调节作用，其可能通过以钙离子为核心的调节机制作用于GABA系统。

[0036] 本发明首次研究了酒精和凉味剂的组合物对调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量的有效作用，尤其是酒精、凉味剂和有机酸的组合物对调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量的有效作用。本发明通过测定血液中免疫球蛋白3项(IgA、IgG、IgM)、血清素(5-HT)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、一氧化氮(NO)，另外男性测定干扰素γ(IFN-γ)，女性检测孕激素(P)、多巴胺(DA)、内啡肽(β-EP)，以及人体深睡比例等指标，来评价组合物对调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量的功能。

[0037] 免疫球蛋白是身体抗感染的关键物质，保持较好的免疫球蛋白水平，对病毒、细菌等感染有重要作用。临床上常检查免疫球蛋白IgA、IgG、IgM这三项。IgA、IgG、IgM浓度的大小代表体液免疫功能的水平，浓度大时代表体液免疫功能强。

[0038] 干扰素-γ(IFN-γ)是由T淋巴细胞分泌的具有代表性的细胞因子，在免疫和炎症反应中具有抗病毒、免疫调节的作用，同时具有抗肿瘤、抑制细胞分裂等多种功效。IFN-γ的抗肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成和免疫调节效应使之成为一个受到广泛关注的抗肿瘤药物。IFN-γ能显著地抑制多种肿瘤的生长，并已应用到临床试验中，IFN-γ通过提高肿瘤细胞和抗原提呈细胞表面的黏附分子和MHC分子的表达水平来帮助机体免疫系统识别和杀伤肿瘤细胞，并促进更多免疫细胞募集，从而更好发挥对抗肿瘤作用。有研究显示，在肿瘤微环境中，IFN-γ不仅激活CD4+Th1细胞发挥免疫功能，而且还能抑制癌细胞增殖，促进癌细胞凋亡，直接杀伤癌细胞和促进癌细胞高表达主要组织相容性复合体I类分子，使其被特异性T细胞识别。

[0039] 血清素(5-HT)是重要的免疫调节因子，具有促进与抗肿瘤、抗病毒等有关的自然杀伤细胞(NK)的杀伤力，增强巨噬细胞的吞噬功能，促进T细胞增殖活化等作用。血清素作为一种胺类神经递质是一种天然的情绪稳定剂，是我们获得幸福感、情绪平静、注意力专注

的重要物质。同时，近年来研究发现5-HT还可以促进细胞有丝分裂，参与组织重塑，近年来多项研究发现5-HT对肝脏再生过程中的肝细胞增殖具有重要的调控作用，血小板是5-HT在血液中的主要载体，可将5-HT输送至各个器官。

[0040] 雌二醇是一种雌激素，雌二醇偏高可对睾丸合成和分泌雄性激素产生抑制作用，使男性雄性激素分泌不足引起性功能低下。雌激素维持阴道黏膜的厚度及弹性，维持性唤起阶段的阴道润滑作用。

[0041] 雄性激素和雌激素对男女生殖器官的发育、功能维持、代谢及衰老都具有重要作用。男性体内维持较高比例的睾酮/雌二醇(T/E_2)水平，对维持勃起功能、精子形成及受精能力意义重大。女性性欲主要由睾酮(T)决定，补充睾酮能够提高女性性欲，心情愉快。睾酮/雌二醇(T/E2)比例增高时，睾酮对女性是一种高效催欲剂。

[0042] 一氧化氮(NO)是勃起功能相关血清指标，能够使海绵体血管平滑肌舒张，引起勃起发生，是保障男性勃起功能的关键物质。一氧化氮能增加生殖器的血流，对维持正常性功能发挥起重要作用。NO能引起阴蒂和阴道充血，增加阴蒂感受性和阴道润滑性。同时，NO还与心脑血管系统息息相关。1980年首次发现的血管内皮舒张因子现已证实为NO，一方面NO具有舒张血管作用，另一方面作为细胞内部及细胞间传递生物信息的信使在缺血等病理条件下发挥作用。研究显示，一氧化氮与动脉中的平滑肌肉细胞接触并使之放松，扩张动脉，这样就使高血压降低，从而改善血流。除此之外，一氧化氮还能预防血液在一些危险的部位发生凝结。如血液在心脏或脑部发生凝结，则患者就会罹患心脏病或脑卒中，只要人体产生足够数量的一氧化氮，那么就会大大降低心脏疾病的风险，因此一氧化氮能有效降低血压，预防脑卒中和心脏病。

[0043] 孕激素增加女性性欲，多巴胺能增加性欲和性唤醒。

[0044] 血清内啡肽(β-EP)是体内一种非常重要的神经调节物质，被誉为人体的天然鸦片，也被成为“快感荷尔蒙”，能帮助人保持年轻快乐的状态。同时，它能调节女性内分泌系统，缓解抑郁，增强愉悦感。

[0045] 睡眠对于保护人体健康与维护人的正常生理和心理活动极其重要，优质睡眠对保护人体的免疫功能也有较大作用。

[0046] 大量研究表明，副交感神经系统对神经、内分泌和免疫系统有重要的调节作用，其基本功能包括几个方面：促进消化腺分泌，使唾液腺、胃肠、肝胆、胰腺分泌增加，胃肠蠕动增强，促进营养与能量的吸收；促进胰岛细胞分泌胰岛素，促进肝糖原生成，加强能量储备；瞳孔缩小，以减少刺激；心跳减慢，血压降低等，以节省不必要的消耗；参与内分泌调节，协助生殖活动，使生殖器官血管扩张勃起，性器官分泌液增加。研究也显示副交感神经兴奋可直接引起男性的勃起。综合来说，副交感神经能帮助我们的身体舒缓放松，让我们感知到平和安宁、愉悦轻松，从而加强能量储备和疲劳恢复，使机体得到修整、恢复和保护，能够让持续过度兴奋的交感神经恢复正常、改善身体的慢性应激状态。

[0047] 当副交感神经受到刺激，会释放大量乙酰胆碱(Ach)，乙酰胆碱(Ach)作为神经信号的传到物质，通过副交感神经传导至目标器官。M受体是毒蕈碱型受体(muscarinicreceptor)的简称，广泛存在于副交感神经节后纤维支配的效应器细胞上。M受体接受到副交感神经传到的信号(乙酰胆碱)后在细胞内产生一系列的生化反应，表现出副交感神经末梢兴奋地效应。而M受体是通过PLC/PIP2/IP3信号通路实现副交感神经的兴奋

效应。

[0048] 在细胞内M受体与G蛋白藕联，Gαq蛋白偶联受体介导的磷脂酶C(PLC)信号系统是一种广泛存在的信号转导机制。Gαq蛋白激活后首先激活PLCβ，进而水解胞膜磷酯酰肌醇-4,5- 二磷酸(PIP2)，水解生成两种第二信使三磷酸肌醇(IP3)和二酯酰甘油(DAG)。M3受体广泛存在于细胞内质网膜上，它是一种能引发内钙释放的通道蛋白，能与IP3结合，引发细胞内钙释放，导致内钙水平的升高，从而启动细胞内钙信号系统，通过依赖钙离子的钙调素等酶类活性的变化来调控一系列的生理过程，例如离子通道功能、细胞周期、腺体分泌等、平滑肌收缩、血管舒张、生殖器勃起。因此M3受体通过PLC/PIP2/IP3信号通路实现副交感神经的兴奋效应。

[0049] 通过试验发现，本发明组合物可以使毒蕈碱乙酰胆碱受体(M3受体)表达量增加和提高 PLC/PIP2/IP3信号通路中的PLC和IP3含量，说明该组合物改善性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量等作用是通过副交感神经信号通路来调节的。

[0050] 下面将通过具体实施例对本发明的实施方式做进一步的解释说明，但不表示将本发明的保护范围限制在实施例所述范围内。

[0051] 实施例1本发明组合物1的制备

[0052] 组合物配方为：凉味剂为乙酸薄荷酯、乳酸L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯按重量比4:5:1 配制而成，含量为0.05ppm；有机酸为乙酸、乳酸、丙酸、丁酸和己酸按重量比14:15:1.5:1:1 配比而成，调配后使得有机酸含量为150ppm；酒基为酒精度为4.5％vol的啤酒，再用纯化水调配，使得组合物的最终酒精含量为1％vol，制得组合物1。

[0053] 实施例2本发明组合物2的制备

[0054] 组合物配方为：凉味剂为丁二酸单薄荷酯、戊二酸单L-薄荷醇酯和N-乙基-2-异丙基-5- 甲基-环己烷甲酰胺按重量比2:5:3配制而成，含量为10ppm；有机酸为乙酸、乳酸、丙酸、丁二酸、戊酸和庚酸按重量比7:8:1:2:1:1配比而成，调配后使得有机酸含量为1000ppm，酒基为酒精度为40％vol的威士忌，再用纯化水调配，使得组合物的最终酒精度为30％vol，制得组合物2。

[0055] 实施例3本发明组合物3的制备

[0056] 组合物配方为：凉味剂为N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、乳酸L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯、L-薄荷醇乙二醇碳酸酯按重量比2:3:2:3配制而成，含量为100ppm；有机酸为甲酸、乙酸、乳酸、丙酸、辛酸、壬酸和癸酸按重量比1:8:5:2:1:1:1配比而成，调配后使得有机酸含量为6000ppm，酒基为酒精度为60％vol的白酒，制得组合物3。

[0057] 实施例4本发明组合物4的制备

[0058] 组合物配方为：凉味剂为丁二酸单薄荷酯、戊二酸单L-薄荷醇酯和N-乙基-2-异丙基-5- 甲基-环己烷甲酰胺按重量比3:4:3配制而成，含量为200ppm；有机酸为乙酸、乳酸、丙酸、柠檬酸、苹果酸和酒石酸按重量比5:5:1:2:1:1配比而成，调配后使得有机酸含量为10000ppm，酒基为酒精度为12％vol的黄酒，再用食用酒精调配，使得组合物的最终酒精度为80％vol，制得组合物4。

[0059] 实施例5本发明组合物5的制备

[0060] 组合物配方为：凉味剂为N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、乳酸L-薄荷酯、3-L-薄

荷烷氧基-1,2-丙二醇、L-薄荷醇丙二醇碳酸酯、戊二酸单L-薄荷醇酯按重量比4:1:2:3:1配制而成，含量为500ppm；将有机酸乳酸、丙酸、己酸、柠檬酸和苹果酸按重量比5:1:1:2:2配比而成，调配后使得有机酸含量为30000ppm，酒基为99％vol的脱水食用酒精，制得组合物5。

[0061] 实施例6本发明组合物6的制备

[0062] 组合物配方为：凉味剂为乙酸薄荷酯、乳酸L-薄荷酯、N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺按重量比2:3:5配制而成，含量为50ppm；将有机酸乙酸、丁二酸、己酸、柠檬酸和苹果酸按重量比 3:1:1:4:2配比而成，调配后使得有机酸含量为3000ppm，酒基为酒精度50％vol的白酒，制得组合物6。

[0063] 实施例7本发明组合物7的制备

[0064] 组合物配方为：凉味剂为乳酸L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯按重量比4:6配制而成，含量为150ppm；将有机酸乙酸、乳酸、丁二酸、己酸和酒石酸按重量比3:3:1:1:2配比，调配后使得有机酸含量为8000ppm，酒基为酒精度70％vol的食用酒精，制得组合物7。

[0065] 对比例1低酒精度的组合物8的制备

[0066] 组合物配方为：凉味剂为乙酸薄荷酯、乳酸L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯按重量比4:5:1 配制而成，含量为5ppm；有机酸为乙酸、乳酸、丙酸、丁酸和己酸按重量比14:15:1.5:1:1配比而成，调配后使得有机酸含量为500ppm，酒基为15％vol的清酒用纯水稀释到0.5％vol，制得组合物8。

[0067] 对比例2低凉味剂的组合物9的制备

[0068] 组合物配方为：凉味剂为丁二酸单薄荷酯、戊二酸单L-薄荷醇酯和N-乙基-2-异丙基-5- 甲基-环己烷甲酰胺按重量比2:5:3配制而成，含量为0.04ppm；有机酸为乙酸、乳酸、丙酸、丁二酸、戊酸和庚酸按重量比7:8:1:2:1:1配比而成，调配后使得有机酸含量为2000ppm，酒基为酒精度为53％vol的酱香型白酒，制得组合物9。

[0069] 实施例8低酸度的组合物10的制备

[0070] 组合物配方为：凉味剂为N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、乳酸L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯、L-薄荷醇乙二醇碳酸酯按重量比2:3:2:3配制而成，含量为50ppm；有机酸为甲酸、乙酸、乳酸、丙酸、辛酸、壬酸和癸酸按重量比1:8:5:2:1:1:1配比而成，调配后使得有机酸含量为 100ppm，酒基为酒精度50％vol的食用酒精，制得组合物10。

[0071] 对比例3无酒精的组合物11的制备

[0072] 组合物配方为：凉味剂为N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、戊二酸单L-薄荷醇酯、丁二酸薄荷酯、L-薄荷醇乙二醇碳酸酯按重量比2:3:3:1配制而成，含量为5ppm；有机酸为乙酸、乳酸、丙酸、柠檬酸、苹果酸和酒石酸按重量比5:5:1:2:1:1配比而成，调配后使得有机酸含量为1000ppm，用纯水进行稀释得到无酒精度样品，制得组合物11。

[0073] 对比例4无凉味剂的组合物12的制备

[0074] 组合物配方为：将有机酸乙酸、丁二酸、己酸、柠檬酸和苹果酸按重量比3:1:1:4:2配比而成，调配后使得有机酸含量为2000ppm，酒基为酒精度为53％vol的酱香型白酒，制得组合物12。

[0075] 实施例9无有机酸的组合物13的制备

[0076] 组合物配方为：凉味剂为N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺、3-L-薄荷烷氧基-1,2-

丙二醇、L-薄荷醇丙二醇碳酸酯、戊二酸单L-薄荷醇酯按重量比4:1:2:3配制而成，含量为100ppm；酒基为酒精度60％vol的食用酒精，制得组合物13。

[0077] 实施例10无有机酸的组合物14的制备

[0078] 组合物配方为：凉味剂为乙酸薄荷酯、丁二酸单薄荷酯、薄荷醇、薄荷酮按重量比10:8:2:1 配制而成，含量为0.05ppm；酒基为酒精度为1％vol的食用酒精，制得组合物14。

[0079] 实施例11无有机酸的组合物15的制备

[0080] 组合物配方为：凉味剂为乙酸薄荷酯、乳酸L-薄荷酯、丁二酸单薄荷酯、戊二酸单L- 薄荷醇酯、L-薄荷醇乙二醇碳酸酯按重量比3:2:1:2:2配制而成，含量为10ppm；酒基为酒精度30％vol的食用酒精，制得组合物15。

[0081] 实施例12无有机酸的组合物16的制备

[0082] 组合物配方为：凉味剂为丁二酸单薄荷酯、3-L-薄荷氧基-2-甲基-1,2-二羟基丙烷、N- 乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺、2-异丙基-N-2,3-三甲基丁酰胺按重量比2:1:3:1:配制而成，含量为500ppm；酒基为酒精度99％vol的食用酒精，制得组合物16。

[0083] 上述组合物中的酒精、凉味剂和有机酸量如表B所示。

[0084] 表B不同组合物中的酒精、凉味剂和有机酸量

[0085]

组合物	酒精含量/%vol	凉味剂含量/ppm	有机酸含量/ppm
1	1	0.05	150
2	30	10	1000

[0086]

3	60	100	6000
4	80	200	10000
5	99	500	30000
6	50	50	3000
7	70	150	8000
8	0.5	5	500
9	53	0.04	2000
10	50	50	100
11	-	5	1000
12	53	-	2000
13	60	100	-
14	1	0.05	-
15	30	10	-
16	99	500	-

[0087] 效果验证

[0088] 对实施例和对比例制备的组合物各项指标进行性功能、心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量作用效果评定。具体方法如下：

[0089] 试验对象：健康男性31名(年龄19-56岁)，健康女性36名(年龄25-50岁)。入组人员在充分了解研究酒样及研究检测方法与要求、签署知情同意书后，统一进入研究。

[0090] 饮用量与时间：50mL/人/天，晚餐时统一饮用，连续7天。从开始饮用的前7天开始，至饮用结束后测试各项指标之前，停饮其他酒、功能饮料及保健品等。采用自身前后对照比较方法。

[0091] 研究指标

[0092] 血清学指标:饮用前、饮用7天后,分别采血,男性检测免疫球蛋白3项(IgA、IgG、IgM)、干扰素γ(IFN-γ)、血清素(5-HT)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、一氧化氮(NO)。女性检测血清免疫球蛋白3项(IgA、IgG、IgM)、血清素(5-HT)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、孕激素(P)、一氧化氮(NO)、多巴胺(DA)、内啡肽(β-EP)。

[0093] 血液样本检测单位:成都里来科技有限公司。

[0094] 睡眠手环与量表评估:睡眠监测手环(华为手环4)从饮酒前两天开始监测每日睡眠数据至饮酒后两天。饮酒前两天监测目的是为了取2天的平均数据,同时避免手环出现异常数据或记录不全。

[0095] 统计学方法:SPSS 22.0软件,配对样本t检验。

[0096] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的男性血清免疫球蛋白指标进行测试后,得到如下表1所示的结果。

[0097] 表1男性饮用前后免疫球蛋白变化

[0098]

组合物样品	免疫球蛋白指标	饮用前	饮用后	增加/降低%

[0099]

组合物 1	IgM（pg/mL）	114.02±38.52	134.22±106.15	17.72
	IgG（pg/mL）	1.77±0.67	1.96±0.88	11.19
	IgA（μg/mL）	243.95±76.24	264.47±62.64	8.41
组合物 2	IgM（pg/mL）	113.35±35.62	135.72±66.15	19.73
	IgG（pg/mL）	1.71±0.54	1.94±0.82	13.45
	IgA（μg/mL）	241.15±66.24	265.97±52.14	10.29
组合物 3	IgM（pg/mL）	115.22±34.26	136.02±86.63	18.05
	IgG（pg/mL）	1.67±0.81	1.91±0.57	14.37
	IgA（μg/mL）	242.58±56.85	266.74±47.49	9.96
组合物 4	IgM（pg/mL）	113.74±36.32	134.22±76.62	18.01
	IgG（pg/mL）	1.69±0.68	1.95±0.67	15.38
	IgA（μg/mL）	242.18±64.27	265.97±61.25	9.82
组合物 5	IgM（pg/mL）	113.52±35.28	133.82±82.55	17.88
	IgG（pg/mL）	1.70±0.69	1.91±0.62	12.35
	IgA（μg/mL）	241.50±67.04	265.19±52.58	9.81
组合物 6	IgM（pg/mL）	114.55±35.12	135.17±76.84	18.00
	IgG（pg/mL）	1.68±0.73	1.97±0.78	17.26
	IgA（μg/mL）	242.58±70.29	265.29±55.04	9.36
组合物 7	IgM（pg/mL）	112.02±31.53	133.96±86.34	19.59
	IgG（pg/mL）	1.79±0.75	1.99±0.81	11.73
	IgA（μg/mL）	243.01±70.11	266.38±49.63	9.62
组合物 8	IgM（pg/mL）	113.98±38.52	114.12±46.15	0.12
	IgG（pg/mL）	1.67±0.82	1.65±0.80	-1.19
	IgA（μg/mL）	235.95±76.74	240.47±77.16	-0.09
组合物 9	IgM（pg/mL）	109.02±38.52	109.92±36.15	0.08
	IgG（pg/mL）	1.85±0.91	1.87±0.68	1.08
	IgA（μg/mL）	223.95±76.34	224.47±62.64	0.23
组合物 10	IgM（pg/mL）	110.02±38.52	122.27±56.15	11.13
	IgG（pg/mL）	1.82±0.58	1.94±0.78	6.59
	IgA（μg/mL）	253.95±92.54	269.47±93.04	6.11
组合物 11	IgM（pg/mL）	171.38±58.12	173.64±65.54	1.32
	IgG（pg/mL）	1.87±0.92	1.86±0.95	-0.53
	IgA（μg/mL）	218.25±98.18	217.93±107.91	-0.15
组合物 12	IgM（pg/mL）	103.22±29.48	102.92±38.59	-0.29

[0100]

	IgG（pg/mL）	1.84±0.81	1.86±0.72	1.09
	IgA（μg/mL）	241.59±80.45	242.74±90.48	0.48
组合物 13	IgM（pg/mL）	180.53±50.12	192.26±69.18	6.50
	IgG（pg/mL）	1.77±0.67	1.86±0.70	5.08
	IgA（μg/mL）	243.55±81.45	255.42±89.40	4.87
组合物 14	IgM（pg/mL）	128.21±41.37	133.59±53.80	4.20
	IgG（pg/mL）	1.69±0.61	1.76±0.69	4.14
	IgA（μg/mL）	221.85±60.24	230.23±76.03	3.78
组合物 15	IgM（pg/mL）	145.71±46.11	159.29±59.60	9.32
	IgG（pg/mL）	1.75±0.52	1.85±0.61	5.71
	IgA（μg/mL）	250.01±72.06	264.18±76.04	5.67
组合物 16	IgM（pg/mL）	130.09±50.18	147.24±59.64	13.18
	IgG（pg/mL）	1.70±0.49	1.83±0.61	7.65
	IgA（μg/mL）	230.08±75.14	246.41±99.01	7.10

[0101] 通过以上研究结果发现：饮用实施例中组合物的实验组，其免疫球蛋白水平均有不同程度上升，低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加，但增加比例不如组合物1～7。而无酒精和低酒精度，以及无凉味剂和低凉味剂的对比例免疫球蛋白水平饮用前后基本无差异。证明本发明组合物能提升男性免疫球蛋白水平，从而说明组合物可通过提高男性免疫球蛋白水平来提高免疫能力。

[0102] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的女性血清免疫球蛋白指标进行测试后，得到如下表2所示的结果。

[0103] 表2女性饮用前后免疫球蛋白变化

[0104]

组合物样品	免疫球蛋白指标	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物 1	IgM（pg/mL）	104.02±32.52	123.12±83.45	18.36
	IgG（pg/mL）	1.66±0.64	1.85±0.65	11.45
	IgA（μg/mL）	233.15±56.74	251.17±52.61	7.73
组合物 2	IgM（pg/mL）	110.51±31.64	130.15±16.45	17.77
	IgG（pg/mL）	1.72±0.24	1.93±0.67	12.21
	IgA（μg/mL）	240.95±62.74	264.14±50.36	9.62
组合物 3	IgM（pg/mL）	112.42±37.16	135.82±75.13	20.81
	IgG（pg/mL）	1.69±0.69	1.90±0.52	12.43
	IgA（μg/mL）	241.88±57.75	265.94±49.38	9.95
组合物 4	IgM（pg/mL）	111.94±39.24	133.58±66.61	19.33

[0105]

	IgG（pg/mL）	1.65±0.68	1.91±0.57	15.76
	IgA（μg/mL）	241.18±64.27	264.47±60.15	9.66
组合物 5	IgM（pg/mL）	112.51±38.18	134.12±71.26	19.21
	IgG（pg/mL）	1.79±0.61	1.98±0.69	10.61
	IgA（μg/mL）	240.21±69.38	266.09±51.52	10.77
组合物 6	IgM（pg/mL）	117.26±31.62	138.13±70.24	17.80
	IgG（pg/mL）	1.69±0.70	1.89±0.61	11.83
	IgA（μg/mL）	240.98±71.09	264.74±65.74	9.86
组合物 7	IgM（pg/mL）	111.95±36.38	134.62±76.15	20.25
	IgG（pg/mL）	1.70±0.66	1.92±0.72	12.94
	IgA（μg/mL）	242.38±68.82	265.18±79.46	9.41
组合物 8	IgM（pg/mL）	111.98±31.25	112.92±41.75	0.84
	IgG（pg/mL）	1.69±0.62	1.67±0.78	-1.18
	IgA（μg/mL）	229.25±86.36	231.74±68.45	1.09
组合物 9	IgM（pg/mL）	110.20±39.85	111.52±38.54	1.20
	IgG（pg/mL）	1.75±0.65	1.77±0.85	1.14
	IgA（μg/mL）	222.45±71.48	223.97±61.34	0.68
组合物 10	IgM（pg/mL）	116.52±48.73	128.93±56.25	10.65
	IgG（pg/mL）	1.79±0.74	1.88±0.86	5.03
	IgA（μg/mL）	243.65±67.54	255.17±67.04	4.73
组合物 11	IgM（pg/mL）	170.82±65.21	172.46±75.46	0.96
	IgG（pg/mL）	1.67±0.81	1.66±0.79	-0.60
	IgA（μg/mL）	213.95±89.58	214.33±99.01	0.18
组合物 12	IgM（pg/mL）	115.22±49.84	116.92±42.98	1.47
	IgG（pg/mL）	1.74±0.74	1.75±0.69	0.57
	IgA（μg/mL）	250.84±79.47	249.14±90.88	-0.68
组合物 13	IgM（pg/mL）	111.03±30.52	122.27±59.05	10.12
	IgG（pg/mL）	1.87±0.71	1.98±0.79	5.88
	IgA（μg/mL）	230.11±63.82	243.24±78.05	5.71
组合物 14	IgM（pg/mL）	119.35±48.21	127.71±51.50	7.00
	IgG（pg/mL）	1.78±0.63	1.86±0.68	4.49
	IgA（μg/mL）	241.52±59.37	250.41±81.53	3.68
组合物 15	IgM（pg/mL）	129.30±51.16	141.36±62.54	9.33
	IgG（pg/mL）	1.80±0.61	1.91±0.70	6.11

[0106]

	IgA（μg/mL）	223.46±71.28	238.44±80.24	6.70
组合物16	IgM（pg/mL）	134.32±60.21	148.90±65.15	10.85
	IgG（pg/mL）	1.83±0.66	1.99±0.81	8.74
	IgA（μg/mL）	209.45±72.17	225.48±80.31	7.65

[0107] 通过以上研究结果发现：饮用实施例中的组合物的实验组，其免疫球蛋白水平均有不同程度上升，低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加，但增加比例不如组合物 1～7。而无酒精和低酒精度，以及无凉味剂和低凉味剂的对比例免疫球蛋白水平饮用前后基本无差异。证明本发明组合物能提升女性免疫球蛋白水平，从而说明组合物可通过提高女性免疫球蛋白水平来提高免疫能力。

[0108] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的男性干扰素γ（IFN-γ）指标进行测试后，得到如下表3所示的结果。

[0109] 表3男性饮用前后干扰素γ（IFN-γ）(pg/mL)变化

[0110]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物1	37.49±12.36	41.77±23.11	11.41
组合物2	34.44±10.37	39.47±13.01	14.61
组合物3	35.59±12.56	40.17±16.21	12.87
组合物4	35.81±10.16	38.72±18.45	8.13
组合物5	36.42±10.86	40.92±17.35	12.36
组合物6	38.09±11.97	42.37±15.74	11.24
组合物7	38.74±12.94	42.57±16.63	9.88
组合物8	36.82±11.46	36.97±14.18	0.41
组合物9	36.14±15.36	36.43±15.64	0.80
组合物10	36.59±14.75	39.12±16.11	6.91
组合物11	39.82±9.68	39.17±11.77	-1.63
组合物12	33.41±10.63	33.43±11.46	0.06
组合物13	37.25±13.05	39.81±12.89	6.87
组合物14	35.60±10.21	37.59±11.35	5.59
组合物15	38.42±11.07	40.93±12.01	6.53
组合物16	36.31±10.92	38.94±11.91	7.24

[0111] 通过以上研究结果发现：饮用实施例中的组合物的实验组，其IFN-γ水平有所增加，低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加，但增加百分比不如组合物1～7。而无酒精和低酒精度，以及无凉味剂和低凉味剂的对比例IFN-γ水平饮用前后基本无差异。证明本发明组合物能提升男性IFN-γ水平，从而说明组合物可通过提升男性IFN-γ水平来抗肿瘤和提高免疫能力。

[0112] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的男性血清素(5-HT)指标进行测试后，得到如下表4所示的结果。

[0113] 表4男性饮用前后血清素(5-HT)(pg/mL)变化

[0114]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%

组合物1	1.07±0.55	1.31±0.66	22.43
组合物2	1.01±0.45	1.25±0.76	23.76
组合物3	1.03±0.51	1.27±0.48	23.30
组合物4	1.06±0.47	1.34±0.69	26.42
组合物5	1.08±0.35	1.30±0.71	20.37
组合物6	1.07±0.42	1.35±0.74	26.17
组合物7	1.05±0.58	1.33±0.72	26.67
组合物8	1.01±0.41	1.00±0.61	-1.00
组合物9	1.09±0.57	1.10±0.57	0.92
组合物10	1.04±0.52	1.18±0.67	13.46
组合物11	1.10±0.39	1.11±0.50	1.00
组合物12	1.09±0.62	1.08±0.69	-0.9
组合物13	1.08±0.51	1.19±0.59	10.19
组合物14	1.06±0.60	1.14±0.54	7.55
组合物15	1.01±0.49	1.11±0.51	9.91
组合物16	1.04±0.53	1.17±0.59	12.5

[0115] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其血清素(5-HT)水平显著增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加,但增加百分比不如组合物 1～7。而无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例血清素(5-HT)水平饮用前后基本无差异。证明本发明组合物能提升男性血清素(5-HT)水平,从而说明组合物可通过提升男性5-HT水平来促进肝细胞再生和提高免疫能力。

[0116] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的女性血清素(5-HT)指标进行测试后,得到如下表5所示的结果。

[0117] 表5女性饮用前后血清素(5-HT)(pg/mL)变化

[0118]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物 1	1.04±0.45	1.23±0.56	18.27
组合物 2	1.02±0.41	1.23±0.59	20.59
组合物 3	1.03±0.48	1.25±0.53	21.36

[0119]

组合物 4	1.05±0.47	1.29±0.57	22.86
组合物 5	1.08±0.42	1.34±0.61	24.07
组合物 6	1.06±0.53	1.34±0.64	26.41
组合物 7	1.04±0.54	1.32±0.71	26.92
组合物 8	1.03±0.51	1.04±0.65	0.97
组合物 9	1.11±0.61	1.10±0.66	-0.90
组合物 10	1.04±0.52	1.16±0.58	11.54
组合物 11	1.08±0.52	1.09±0.62	0.93
组合物 12	1.01±0.49	1.00±0.46	-0.99
组合物 13	1.05±0.44	1.18±0.68	12.38
组合物 14	1.04±0.47	1.11±0.53	6.73
组合物 15	1.07±0.50	1.19±0.61	11.21
组合物 16	1.09±0.54	1.20±0.66	11.93

[0120] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其血清素(5-HT)水平显著增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加,但增加百分比不如组合物 1～7。而无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例血清素(5-HT)水平饮用前后基本无差异。证明本发明组合物能提升女性血清素(5-HT)水平,从而说明组合物可通过提升女性5-HT水平来促进肝细胞再生和提高免疫能力。

[0121] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的男性雌二醇(E_2)指标进行测试后,得到如下表6所示的结果。

[0122] 表6男性饮用前后雌二醇(E_2)(pg/mL)变化

[0123]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物 1	42.99±31.21	38.68±29.83	-10.03
组合物 2	41.39±21.63	37.21±25.37	-10.10
组合物 3	41.99±26.61	37.18±22.82	-11.46
组合物 4	40.54±25.74	36.18±23.74	-10.75
组合物 5	41.94±26.36	37.88±21.36	-9.68
组合物 6	42.19±29.66	38.36±29.83	-9.08
组合物 7	42.36±28.47	37.98±25.73	-10.34
组合物 8	40.19±29.21	39.88±26.97	-0.77
组合物 9	40.54±24.65	40.78±26.13	0.59
组合物 10	41.37±30.37	38.83±28.43	-6.14
组合物 11	43.59±19.12	44.01±16.69	0.96

[0124]

组合物 12	41.24±20.56	40.98±22.31	-0.63
组合物 13	44.38±20.18	42.23±24.52	-4.84
组合物 14	40.12±19.85	37.58±20.01	-6.33
组合物 15	44.92±21.72	41.23±21.24	-8.21
组合物 16	42.21±22.03	38.90±20.02	-7.84

[0125] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其雌二醇(E_2)水平有所降低,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量降低,但降低百分比不如组合物中 1～7。而无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例雌二醇(E_2)水平饮用前后基本无差异。证明本发明组合物能降低男性雌二醇(E_2)水平,从而说明组合物可通过降低男性E_2水平来调节性功能。

[0126] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的女性雌二醇(E_2)指标进行测试后,得到如下表7所示的结果。

[0127] 表7女性饮用前后雌二醇(E_2)(pg/mL)变化

[0128]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物1	156.69±38.87	175.23±34.35	11.83
组合物2	130.48±30.31	147.19±33.93	12.81
组合物3	221.58±55.02	252.49±76.61	13.95
组合物4	182.18±61.74	210.57±56.24	15.58
组合物5	386.28±81.38	442.81±90.96	14.63
组合物6	218.36±76.83	252.63±88.62	15.69
组合物7	129.98±65.13	149.36±76.19	14.91
组合物8	254.28±96.47	258.19±87.21	1.54
组合物9	361.78±126.13	356.54±105.35	-1.45
组合物10	270.23±88.43	289.37±91.51	7.83
组合物11	244.82±101.45	245.91±97.68	0.45
组合物12	361.78±106.21	360.10±101.55	-0.46
组合物13	301.58±81.49	322.03±94.27	6.78
组合物14	261.35±98.34	272.30±81.15	4.19
组合物15	314.15±91.58	339.18±99.50	7.97
组合物16	297.82±94.80	325.85±97.33	9.41

[0129] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其雌二醇(E_2)水平有所增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加,但增加百分比不如组合物 1～7。而无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例雌二醇(E_2)水平饮用前后基本无差异。证明本发明组合物能提升女性雌二醇(E_2)水平,从而说明组合物可通过提升女性E_2水平来调节性功能。

[0130] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的男性睾酮/雌二醇(T/E_2)指标进行测试后,得到如下表8所示的结果。

[0131] 表8男性饮用前后睾酮/雌二醇(T/E_2)变化

[0132]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物1	0.025±0.010	0.027±0.013	12.00
组合物2	0.021±0.011	0.023±0.011	9.52
组合物3	0.023±0.010	0.025±0.012	8.69
组合物4	0.022±0.011	0.024±0.011	9.10
组合物5	0.025±0.014	0.028±0.011	12.00
组合物6	0.023±0.013	0.025±0.013	8.69
组合物7	0.026±0.011	0.029±0.012	11.54
组合物8	0.021±0.012	0.021±0.013	0.00
组合物9	0.028±0.013	0.027±0.011	-3.57
组合物10	0.022±0.011	0.023±0.012	4.35
组合物11	0.029±0.015	0.028±0.014	-3.45
组合物12	0.026±0.013	0.026±0.015	0.00
组合物13	0.026±0.014	0.028±0.016	7.69
组合物14	0.025±0.012	0.026±0.014	4.00
组合物15	0.031±0.015	0.033±0.018	6.45
组合物16	0.027±0.013	0.029±0.015	7.41

[0133] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其睾酮/雌二醇(T/E_2)比例均有增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加,但增加百分比不如组合物1～7。而无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例睾酮/雌二醇(T/E_2)比例增加几乎没有。证明本发明组合物能一定程度上提高男性睾酮/雌二醇(T/E_2)比例,从而说明组合物可通过提高男性T/E_2比例来调节性功能。

[0134] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的女性睾酮/雌二醇(T/E_2)指标进行测试后,得到如下表9所示的结果。

[0135] 表9女性饮用前后睾酮/雌二醇(T/E_2)变化

[0136]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物 1	0.535±0.179	0.587±0.213	9.72
组合物 2	0.421±0.194	0.463±0.208	12.59

[0137]

组合物 3	0.513±0.210	0.572±0.273	11.50
组合物 4	0.322±0.104	0.359±0.175	11.49
组合物 5	0.520±0.214	0.589±0.241	13.27
组合物 6	0.603±0.316	0.678±0.364	12.44
组合物 7	0.426±0.201	0.482±0.215	13.15
组合物 8	0.521±0.312	0.523±0.341	0.38
组合物 9	0.619±0.415	0.617±0.372	-0.32
组合物 10	0.622±0.426	0.643±0.358	3.38
组合物 11	0.415±0.201	0.420±0.181	1.20
组合物 12	0.619±0.215	0.620±0.271	0.16
组合物 13	0.548±0.247	0.569±0.221	3.83
组合物 14	0.574±0.291	0.590±0.285	2.79
组合物 15	0.481±0.214	0.499±0.218	3.74
组合物 16	0.632±0.246	0.654±0.301	3.48

[0138] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其睾酮/雌二醇(T/E_2)比例均有增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16没有明显增加。无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例睾酮/雌二醇(T/E_2)比例增加几乎没有。证明本发明组合物能一定程度上提高女性睾酮/雌二醇(T/E_2)比例,从而说明组合物可通过提高女性T/E_2比例来调节性功能。

[0139] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的男性一氧化氮(NO)指标进行测试后,得到如下表10所示的结果。

[0140] 表10男性饮用前后一氧化氮(NO)(mIU/mL)变化

[0141]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物 1	11.17±3.78	17.75±3.72	58.91
组合物 2	10.75±2.45	18.18±4.02	69.11
组合物 3	10.36±2.73	16.95±3.64	63.61
组合物 4	10.97±2.85	17.23±4.75	57.06
组合物 5	10.35±2.57	16.98±4.12	64.06
组合物 6	11.36±2.58	18.85±3.63	65.93
组合物 7	10.77±3.02	17.34±5.72	61.00
组合物 8	10.37±2.68	10.45±3.72	0.77
组合物 9	11.18±3.78	11.25±3.23	0.63
组合物 10	10.87±3.38	14.45±6.02	32.93

[0142]

组合物 11	11.30±4.68	11.51±4.12	1.86
组合物 12	12.62±4.78	12.52±5.39	-0.60
组合物 13	12.45±5.59	16.18±6.02	29.96
组合物 14	11.78±4.85	14.45±5.24	22.67
组合物 15	13.01±5.91	16.92±7.05	30.06
组合物 16	12.88±6.15	17.02±7.11	32.14

[0143] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其一氧化氮水平均显著增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加,但增加百分比不如组合物1～7。无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例一氧化氮水平增加几乎没有。证明本发明组合物能有效提高男性一氧化氮水平,从而说明组合物可通过提高男性一氧化氮水平来调节性功能和保护心脑血管系统。

[0144] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的女性一氧化氮(NO)指标进行测试后,得到如下表11所示的结果。

[0145] 表11女性饮用前后一氧化氮(NO)(mIU/mL)变化

[0146]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物1	19.23±16.14	27.63±16.98	43.68
组合物2	17.75±6.75	23.18±5.92	30.59
组合物3	18.36±6.23	26.95±7.27	46.79
组合物4	16.37±5.15	22.53±8.75	37.63
组合物5	13.28±6.73	19.48±7.02	46.69
组合物6	12.16±6.18	18.85±5.83	55.02
组合物7	14.15±8.07	19.84±5.12	40.21
组合物8	11.37±5.68	11.45±5.25	0.70
组合物9	12.48±6.08	12.55±7.13	0.56
组合物10	13.27±5.31	14.00±4.18	5.50
组合物11	16.75±6.08	16.52±5.91	-1.37
组合物12	15.48±6.08	15.55±6.70	0.45
组合物13	14.82±5.68	15.40±6.08	3.91
组合物14	18.70±7.21	19.10±8.85	2.14
组合物15	15.25±6.03	16.09±5.99	5.51
组合物16	16.56±6.29	18.02±7.54	8.81

[0147] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其一氧化氮水平均显著增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16没有明显增加。无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例一氧化氮水平增加几乎没有。证明本发明组合物能很有效提高女性一氧化氮水平,从而说明组合物可通过提高女性一氧化氮水平来调节性功能和保护心脑血管系统。

[0148] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的女性孕激素(P)指标进

行测试后,得到如下表12所示的结果。

[0149] 表12女性饮用前后孕激素(P)(ng/mL)变化

[0150]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物1	0.75±0.35	0.94±0.46	25.33
组合物2	1.20±0.71	1.54±0.84	28.33
组合物3	1.82±0.85	2.35±1.14	29.12
组合物4	0.95±0.48	1.19±0.65	25.26
组合物5	0.48±0.21	0.63±0.28	31.25
组合物6	1.30±0.76	1.71±0.92	31.54
组合物7	0.63±0.36	0.85±0.32	34.92
组合物8	1.44±0.62	1.46±0.77	1.39
组合物9	1.78±0.64	1.77±0.92	-0.56
组合物10	0.85±0.42	0.98±0.55	15.29
组合物11	1.64±0.71	1.66±0.90	1.22
组合物12	1.58±0.64	1.57±0.92	-0.63
组合物13	0.59±0.29	0.68±0.31	15.25
组合物14	0.55±0.21	0.61±0.28	10.91
组合物15	1.12±0.43	1.28±0.36	14.29
组合物16	1.48±0.64	1.69±0.49	14.19

[0151] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其孕激素(P)水平均显著增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有少量增加,但增加百分比不如组合物1～7。无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例孕激素(P)水平增加几乎没有。证明本发明组合物能有效提高女性孕激素(P)水平,从而说明组合物可通过提高女性孕激素水平来调节性功能。

[0152] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的女性多巴胺(DA)指标进行测试后,得到如下表13所示的结果。

[0153] 表13女性饮用前后多巴胺(DA)(μmol/L)变化

[0154]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物 1	0.61±0.32	0.74±0.41	21.31

[0155]

组合物 2	0.41±0.20	0.51±0.24	24.39
组合物 3	0.70±0.35	0.85±0.44	21.43
组合物 4	0.55±0.38	0.69±0.45	24.45
组合物 5	0.48±0.21	0.58±0.26	20.83
组合物 6	0.32±0.16	0.41±0.21	28.12
组合物 7	0.63±0.31	0.75±0.42	19.05
组合物 8	0.44±0.22	0.43±0.27	-2.27
组合物 9	0.74±0.46	0.75±0.52	1.35
组合物 10	0.57±0.26	0.65±0.35	14.03
组合物 11	0.51±0.25	0.50±0.20	-1.96
组合物 12	0.61±0.28	0.62±0.21	1.64
组合物 13	0.59±0.30	0.68±0.41	15.25
组合物 14	0.49±0.22	0.54±0.25	10.20
组合物 15	0.61±0.29	0.68±0.38	11.47
组合物 16	0.54±0.25	0.59±0.27	9.26

[0156] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其多巴胺(DA)水平均显著增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有增加,但增加百分比不如组合物1～7。无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例多巴胺(DA)水平增加几乎没有。证明本发明组合物能有效提高女性多巴胺(DA)水平,从而说明组合物可通过提高女性DA水平来调节性功能。

[0157] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的女性内啡肽(β-EP)指标进行测试后,得到如下表14所示的结果。

[0158] 表14女性饮用前后内啡肽(β-EP)(pg/mL)变化

[0159]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物 1	166.61±57.32	201.74±76.41	21.08
组合物 2	181.18±67.12	221.25±81.74	21.84
组合物 3	202.26±57.12	246.65±78.82	21.94
组合物 4	170.41±61.62	214.63±70.14	25.95
组合物 5	160.64±41.62	208.13±45.18	29.56
组合物 6	204.26±57.12	258.47±78.82	26.54
组合物 7	192.74±68.37	237.75±46.31	23.35
组合物 8	191.62±68.37	190.75±56.63	-0.45
组合物 9	174.47±43.16	176.23±47.86	1.01

[0160]

组合物 10	171.85±50.46	196.38±61.02	14.27
组合物 11	195.37±68.56	196.59±72.66	0.62
组合物 12	180.56±53.75	179.32±67.43	-0.69
组合物 13	169.61±49.21	188.45±60.20	11.11
组合物 14	161.26±30.64	176.27±41.26	9.31
组合物 15	185.19±51.07	208.55±57.21	12.61
组合物 16	190.10±70.24	216.81±61.50	14.05

[0161] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其内啡肽(β-EP)水平均显著增加,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有增加,但增加百分比不如组合物 1～7。无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例内啡肽(β-EP)水平增加几乎没有。证明本发明组合物能有效提高女性内啡肽(β-EP)水平,从而说明组合物可通过提高女性β-EP水平来调节性功能。

[0162] 按照上述试验方法对饮用实施例和对比例制备的组合物的人深度睡眠比例进行测试后,得到如下表15所示的结果。

[0163] 表15饮用前后深睡眠比例变化

[0164]

组合物样品	饮用前	饮用后	增加/降低%
组合物1	18.03±3.48	21.70±4.62	20.34
组合物2	18.57±3.85	22.26±3.91	19.87
组合物3	17.63±3.36	21.16±3.82	20.02
组合物4	18.23±2.97	21.90±4.25	20.13
组合物5	17.83±2.86	20.99±3.84	17.72
组合物6	17.68±3.40	21.25±3.80	20.19
组合物7	17.51±3.18	21.18±4.01	20.96
组合物8	17.36±3.25	17.70±4.42	1.96
组合物9	18.15±3.12	18.01±4.26	-0.77
组合物10	17.57±3.18	19.79±3.63	12.64
组合物11	19.63±5.51	19.57±6.02	-0.31
组合物12	16.99±6.20	17.08±5.37	0.53
组合物13	18.96±6.73	21.59±8.98	13.87
组合物14	17.00±5.48	18.79±6.03	10.53
组合物15	19.02±8.05	21.27±7.82	11.83
组合物16	18.25±8.28	20.56±9.43	12.66

[0165] 通过以上研究结果发现:饮用实施例中制备的组合物的实验组,其深度睡眠比例均有不同程度上升,低酸度和无有机酸的组合物10和13～16也有增加,但增加百分比不如组合物1～7。无酒精和低酒精度,以及无凉味剂和低凉味剂的对比例深度睡眠比例基本无差异。证明本发明组合物能提升人体深度睡眠比例,从而说明组合物可通过提升人体深度睡眠比例来提高睡明质量。

[0166] 综上数据可知，本发明组合物具有改善性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量的作用，同时还发现伴随着唾液分泌增加并持久的现象。通过该现象分析，本发明组合物改善性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量的作用可能是通过激活副交感神经信号通路来调节的。故通过测试M3受体表达量和信号通路中PLC与IP3的含量，可反应副交感神经信号通道被激活。试验方法如下：

[0167] SPF级雄性小鼠，适应性喂养7天后，按照随机数字表达法随机分组，每组10只。空白对照组：生理盐水组；实验组1：组合物6；实验组2：50％vol纯食用酒精；实验组3：含有组合物6的凉味剂50ppm的水溶液；实验组4：含有组合物6的有机酸3000ppm的水溶液。

[0168] 给药方法：按照15mL/kg剂量，注射器分别吸取生理盐水及各实验组样品，向小鼠口腔内缓慢分次滴入。每天给药一次，连续给药三天。

[0169] 第三天给药后30分钟，采用脊柱脱臼法处死小鼠，取小鼠下颌下腺组织，置于均浆机匀浆，7000r/min离心5min，取上清液。采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定M3、PLC和IP3 含量。得到如下表16所示的结果。

[0170] 表16下颌下腺组织匀浆M3、PLC和IP3含量

[0171]

实验分组	M3(pg/mL)	PLC(ng/mL)	IP3(ng/mL)
空白对照组	9.720±0.579	7.020±1.069	5.080±0.530
实验组1	12.009±0.651	12.975±1.138	12.720±1.320
实验组2	9.418±0.674	6.498±0.819	6.590±0.946
实验组3	10.005±0.548	7.273±0.997	5.153±1.103
实验组4	9.192±0.523	7.938±1.031	6.105±0.862

[0172] 由以上研究结果发现：饮用组合物6的实验组1，其M3表达量及PLC和IP3的含量与对照组相比均有上升(P＜0.05)，单独只含有酒精、凉味剂和有机酸的实验组2、3、4与对照组相比基本无差异，说明本发明组合物可以增加M3受体的表达和激活副交感神经的 PLC/IP3通道。

[0173] 通过上述试验结果，可以验证本发明组合物能通过激活副交感神经信号通路调节性功能、保护心脑血管系统、促进肝细胞再生、抗肿瘤、提高免疫及睡眠质量作用，该组合物可广泛运用于医药及食品、保健品领域。