



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107224584 A

(43)申请公布日 2017. 10. 03

(21)申请号 201610176593.6 *A23L 33/10*(2016.01)
(22)申请日 2016.03.25 *A23L 33/125*(2016.01)
(71)申请人 上海来益生物药物研究开发中心有 *A61P 3/10*(2006.01)
限责任公司 *A61K 35/747*(2015.01)
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技 *A61K 35/745*(2015.01)
园区牛顿路200号8号楼5B *A61K 35/744*(2015.01)
申请人 上海交通大学 *A61K 35/742*(2015.01)
(72)发明人 殷瑜 钟丹 杨天 陈玲玲 戈梅
钱秀萍
(74)专利代理机构 上海华工专利事务所(普通
合伙) 31104
代理人 缪利明
(51) Int. Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A23L 33/135(2016.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种益生菌组合物及其应用

(57)摘要

本发明公开了一种益生菌组合物,该组合物包含有效量的多联益生菌和 α -糖苷酶抑制。本发明还公开了所述益生菌组合物用于制备控制餐后血糖的药物的应用。相较于单独使用 α -糖苷酶抑制的治疗方案相比,本发明的组合物中 α -糖苷酶抑制的剂量可大幅降低而起到治疗效果。另一方面,单独使用本发明的组合物中的多联益生菌,餐后血糖并没有显著降低,而本发明的组合物则能显著降低餐后血糖,因此具有很好的应用前景。

1. 一种益生菌组合物,其特征在于,所述益生菌组合物中包含有效量的多联益生菌和 α -糖苷酶抑制。

2. 如权利要求1所述的益生菌组合物,其特征在于,所述益生菌组合物中包含两种或更多种的益生菌,所述益生菌选自:干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种、嗜热链球菌、青春双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌、乳双歧杆菌、以及地衣芽孢杆菌。

3. 如权利要求2所述的益生菌组合物,其特征在于,所述干酪乳杆菌为干酪乳杆菌ATCC393;所述嗜酸乳杆菌为嗜酸乳杆菌ATCC4356;所述两歧双歧杆菌为两歧双歧杆菌ATCC 29521;所述罗伊氏乳杆菌为罗伊氏乳杆菌ATCC23272;所述长双歧杆菌为长双歧杆菌CICC6187;所述短双歧杆菌为短双歧杆菌ATCC 15701;所述德氏乳杆菌保加利亚亚种为德氏乳杆菌保加利亚亚种ATCC 11842;所述嗜热链球菌为嗜热链球菌ATCC14485;所述青春双歧杆菌为青春双歧杆菌ATCC 15705;所述鼠李糖乳杆菌为鼠李糖乳杆菌ATCC53103;所述植物乳杆菌为植物乳杆菌ATCC14917;所述乳双歧杆菌为DSM15954;所述地衣芽孢杆菌为地衣芽孢杆菌CICC20446。

4. 如权利要求2所述的益生菌组合物,其特征在于,所述多联益生菌包括四种益生菌,分别为:嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、长双歧杆菌、以及地衣芽孢杆菌。

5. 如权利要求1所述的益生菌组合物,其特征在于,所述益生菌组合物中包含一种或多种治疗有效量的 α -糖苷酶抑制剂,所述 α -糖苷酶抑制剂选自:阿卡波糖、伏格列波糖、以及米格列醇。

6. 如权利要求1所述的益生菌组合物,其特征在于,所述 α -糖苷酶抑制剂为阿卡波糖。

7. 如权利要求1~6中任一项所述的益生菌组合物用于制备控制餐后血糖的药物的应用。

8. 一种控制餐后血糖的药物,其特征在于,所述药物包含有效量的权利要求1~6中任一项所述的益生菌组合物以及适当的药学可接受的赋形剂。

一种益生菌组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及糖尿病治疗药物技术领域,具体而言,是关于一种益生菌组合物及其应用。

背景技术

[0002] 1999年世界卫生组织(WHO)和国际糖尿病联盟(IDF)公布的定义,糖尿病(DM)是一种由多种原因引起的代谢性疾病,其显著特点是慢性高血糖,而且还会表现为各种代谢紊乱。其主要分为胰岛素依赖型的I型糖尿病和非胰岛素依赖型的II型糖尿病,其它类型和妊娠糖尿病四种类型,其中II型糖尿病患者约占90%以上。在全球范围内,糖尿病已成为第三大危害人类生命健康的慢性疾病。根据国际糖尿病联公布的资料显示,2006年全球糖尿病患者人数约为2.4亿多,20年后患者人数将急剧上升至3.8亿。在过去的20年中,我国的糖尿病患病率也上升了4倍,2007年患病人数已达3980万。因此对于糖尿病的预防和治疗有非常迫切的需求。

[0003] II型糖尿病是因为胰岛素分泌相对不足而引起的以高血糖为主要特征的代谢性疾病。其主要特点表现为胰岛素抵抗,即自体产生胰岛素后细胞无法对它作出反应。II型糖尿病常伴有多种并发症,如冠心病、动脉粥样硬化、肾脏病变、神经病变、视网膜病变以及足部病变等。我国糖尿病的患病率已达到15%以上,且II型糖尿病患者占到了95%以上。近年来人们生活水平逐步提高,导致人们的饮食结构也随之发生了很大的变化,以高脂高糖食物为主,并缺少足够的运动,加之生活压力的不断增大使得II型糖尿病的患病率逐年增加。

[0004] 控制饮食与合理运动是控制糖尿病的最原始方法。但随着生活方式的改变,饮食和运动越来越难达到控制糖尿病的效果。目前主要通过药物降低血糖来达到治疗II型糖尿病的目的。这些不同类别的药物针对于不同糖尿病患者的年龄和个人情况及其它因素。现在主要有四类口服的降糖药物,其中 α -葡萄糖苷酶抑制剂可有效降低餐后血糖。

[0005] α -葡萄糖苷酶抑制剂,它是一种通过延缓肠道对碳水化合物的吸收,从而达到治疗糖尿病的口服降糖药物,通过竞争性抑制位于小肠的各种 α -糖苷酶,使碳水化合物在肠道中分解为葡萄糖的速度减慢,从而减缓肠道内葡萄糖的吸收,降低餐后高血糖延迟葡萄糖的吸收。

[0006] 大量的临床研究表明,餐后血糖比空腹血糖能够更好地反映血糖控制水平。同时餐后高血糖与糖尿病的心血管合并症有着密切的相关性。高血糖可促进高甘油三酯血症使脂质过度氧化出现小而密的低密度脂蛋白胆固醇。同时导致血压的增高。餐后血糖越高越易导致血栓形成发生心绞痛、心肌梗死和中风的机会就越高。随着餐后血糖的增高总的冠心病发生率和致死性冠心病发生率也逐渐增高。餐后血糖越高糖尿病微量蛋白尿和糖尿病视网膜病变的发生率也越高。高血糖可影响到认知功能降低了大脑对信息的处理能力降低记忆力和注意力。另外一方面高血糖还可导致情绪的改变,会使人感到精力不足、抑郁等。

[0007] 因此,现有的糖尿病的治疗策略中,控制和降低餐后高血糖变得尤为重要。

[0008] 目前临床应用的 α -糖苷酶抑制剂有:阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖。在 α -葡萄

糖苷酶抑制剂类口服降糖药物的临床应用中,这三种药物治疗剂量均会产生消化道功能紊乱、长期腹泻甚至溃疡等副作用,且连续服用后会产生耐药性。

[0009] 益生菌是一类定植于机体肠道、生殖系统、口腔等多个部位,能够产生确切健康功效改善宿主微生态平衡,发挥有益作用的活性微生物。常用的益生菌包括但不限于:干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种、嗜热链球菌、青春双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌、乳双歧杆菌、枯草芽孢杆菌、唾液链球菌、地衣芽孢杆菌等。

[0010] 现有文献表明,连续服用益生菌,当其在机体累积到一定数量时,可降低血糖。虽然其调节血糖的功能已经获得证实,但其机理并无定论。

[0011] 同时,尚没有文献表明,单独使用益生菌,可以有效控制餐后血糖。实验数据也表明,单独服用益生菌,餐后高血糖没有明显改善。

[0012] 综上所述,虽然 α -糖苷酶抑制剂可有效控制餐后高血糖,但基于其副作用和不良反应,临床上迫切需要寻找减少其副作用发生的组合物和方法。

发明内容

[0013] 本申请的发明人在研究中发现,将多种益生菌与 α -糖苷酶抑制剂联合使用,可以显著降低餐后血糖浓度,因此本发明的第一个目的,在于提供一种益生菌组合物,该组合物中包含有效量的多联益生菌和 α -糖苷酶抑制。

[0014] 根据本发明,所述益生菌组合物中包含两种或更多种的益生菌,所述益生菌选自:干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种、嗜热链球菌、青春双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌、乳双歧杆菌、以及地衣芽孢杆菌。

[0015] 优选的,所述干酪乳杆菌为干酪乳杆菌ATCC393;所述嗜酸乳杆菌为嗜酸乳杆菌ATCC4356;所述两歧双歧杆菌为两歧双歧杆菌ATCC 29521;所述罗伊氏乳杆菌为罗伊氏乳杆菌ATCC23272;所述长双歧杆菌为长双歧杆菌CICC6187;所述短双歧杆菌为短双歧杆菌ATCC 15701;所述德氏乳杆菌保加利亚亚种为德氏乳杆菌保加利亚亚种ATCC 11842;所述嗜热链球菌为嗜热链球菌ATCC14485;所述青春双歧杆菌为青春双歧杆菌ATCC 15705;所述鼠李糖乳杆菌为鼠李糖乳杆菌ATCC53103;所述植物乳杆菌为植物乳杆菌ATCC14917;所述乳双歧杆菌为DSM15954;所述地衣芽孢杆菌为地衣芽孢杆菌CICC20446。

[0016] 根据本发明,所述益生菌组合物中包含一种或多种治疗有效量的 α -糖苷酶抑制剂,所述 α -糖苷酶抑制剂选自:阿卡波糖、伏格列波糖、以及米格列醇。

[0017] 本发明的第二个目的,在于提供所述益生菌组合物用于制备控制餐后血糖的药物的应用。

[0018] 本发明的第三个目的,在于提供一种控制餐后血糖的药物,所述药物中包含有效量的上述益生菌组合物以及适当的药学可接受的赋形剂;所述药物可为可供口服给药的剂型,可选的剂型包括片剂、胶囊剂、丸剂、溶液、以及悬液等。

[0019] 在一个具体的实施方案中,本发明的益生菌组合物中,所述 α -糖苷酶抑制剂为阿卡波糖,所述益生菌为由嗜酸乳杆菌ATCC4356、鼠李糖乳杆菌ATCC393、长双歧杆菌CICC6187、以及地衣芽孢杆菌CICC20446组成的四联菌。

[0020] 在另一个实施方案中,所述益生菌组合物中的益生菌由嗜酸乳杆菌ATCC4356、鼠李糖乳杆菌ATCC393、以及长双歧杆菌CICC6187组成;

[0021] 在一个实施方案中,所述益生菌组合物中的益生菌由嗜酸乳杆菌ATCC4356、鼠李糖乳杆菌ATCC393、地衣芽孢杆菌CICC20446;所述 α -糖苷酶抑制剂为米格列醇。

[0022] 在一个实施方案中,包含治疗有效量的阿卡波糖和由嗜酸乳杆菌ATCC4356、鼠李糖乳杆菌ATCC393、长双歧杆菌CICC6187、以及地衣芽孢杆菌CICC20446组成的四联菌的组合物,可有效降低小鼠餐后血糖。

[0023] 相较于单独使用 α -糖苷酶抑制的治疗方案相比,本发明的组合物中 α -糖苷酶抑制的剂量可大幅降低而起到治疗效果。另一方面,单独使用本发明的组合物中的四联益生菌,餐后血糖并没有显著降低,而组合物则能显著降低餐后血糖,因此具有很好的应用前景。

具体实施方式

[0024] 下面通过具体实施例对本发明进行详细和具体的介绍,以使更好的理解本发明,但是下述实施例并不限制本发明的范围。

[0025] 本发明的上下文中,所述“益生菌”是指一类定植于机体肠道、生殖系统、口腔等多个部位,能够产生确切健康功效改善宿主微生态平衡,发挥有益作用的活性微生物。所述益生菌包括:干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种、嗜热链球菌、青春双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌、乳双歧杆菌、以及地衣芽孢杆菌。

[0026] 本发明的上下文中,所述“多联益生菌”是指两种或更多种的益生菌联合使用。

[0027] 以下实施例中所使用的链脲佐菌素(Streptozotocin,STZ)是一种氨基葡萄糖-亚硝基脲,对一定种属动物的胰岛 β 细胞有选择性破坏作用,能诱发许多动物产生糖尿病,一般采用大鼠和小鼠制造糖尿病动物模型。

[0028] 实施例1:糖尿病小鼠模型的建立

[0029] 购买3周雄性C57/BL小鼠,常规饲料喂养使适应环境3天。饲料更换为高脂高糖饲料喂养4周,小鼠禁食不禁水12h后,空腹腹腔注射150mg/kg的链脲佐菌素(Streptozotocin,STZ)(pH4.2柠檬酸缓冲液溶解),1h后恢复高脂高糖饲料饲养。注射STZ后6-10h为低血糖期,监视小鼠状态,必要时灌胃2%葡萄糖水以避免血糖过低死亡。

[0030] 3天后测定随机血糖,高于16.7mmol/L的即为糖尿病造模成功小鼠,同时可观察到小鼠饮水量、尿量明显升高。

[0031] 实施例2:阿卡波糖降低糖尿病小鼠餐后血糖的有效剂量

[0032] 将糖尿病小鼠分为5组分别记为①~⑤组,过夜禁食不禁水16h,实验时测定空腹血糖(FBG)后,各组小鼠灌胃加入不同浓度阿卡波糖的2g/kg淀粉溶液,用血糖仪检测餐后1h、2h血糖(PBG)值。各组灌胃阿卡波糖剂量设置如下:①0mg/kg、②30mg/kg、③40mg/kg、④50mg/kg、⑤60mg/kg。用血糖仪检测餐后1h、2h血糖(PBG)值。

[0033] 表1、不同剂量阿卡波糖对糖尿病小鼠餐后血糖(mmol/L)的影响

组号	阿卡波糖 (mg/kg)	0h	1h	2h
①	0	17.23±2.84	>27.8	23.40±2.46
②	30	19.90±1.56	27.33±0.65	23.23±0.87
③	40	19.07±2.57	25.40±0.28	21.13±2.67
④	50	22.03±2.14	24.85±2.19	18.03±2.62*
⑤	60	17.15±1.77	19.90±1.57**	14.43±2.48**

[0035] *与模型组有显著性差异, $p < 0.05$; **与模型组有极显著性差异, $p < 0.01$

[0036] 糖尿病小鼠的空腹血糖为17.15-22.03mmol/L, 餐后血糖大幅增加; 在给药阿卡波糖后, 在低剂量(30-40mg/kg)餐后血糖仍保持较高的水平; 增加阿卡波糖的剂量至50mg/kg的1小时餐后仍较高, 但2小时的降低了6.12mmol/L; 将剂量提高到60mg/kg, 餐后血糖相对对照组显著降低; 在低剂量(30-40mg/kg)餐后血糖水平无明显改善。阿卡波糖至少为50~60mg/kg时才表现出降低餐后血糖的效果。

[0037] 实施例3: 多联益生菌促进阿卡波糖降糖药降低餐后血糖的作用

[0038] 多联益生菌包括四联如下菌种: 嗜酸乳杆菌ATCC4356 1.0×10^9 cfu/剂、鼠李糖乳杆菌ATCC393 1.0×10^9 cfu/剂、长双歧杆菌CICC6187 1.0×10^9 cfu/剂、地衣芽孢杆菌CICC20446 1.0×10^9 cfu/剂。

[0039] 3周的雄性C57/BL小鼠适应环境4天, 随机分为两组: 正常喂养小鼠(普通饲料喂养)与糖尿病造模小鼠(高脂高糖饲料喂养), 4周后正常组、糖尿病造模小鼠分别腹腔注射生理盐水、链脲佐菌素(STZ)。将糖尿病造模成功的小鼠分为灌胃益生菌与灌胃生理盐水两组, 益生菌小鼠连续灌胃益生菌, 正常组及生理盐水组每日灌胃等体积生理盐水。3周后将生理盐水组12只小鼠随机分为两组, 分别记为模型组D及阿卡波糖对照组A, 将益生菌组12只小鼠随机分为两组, 分别记为益生菌组P及阿卡波糖+益生菌组(A+P), 检测益生菌与阿卡波糖降低糖尿病小鼠餐后血糖的作用。

[0040] 实验前一天, 小鼠过夜禁食不禁水16h, 实验前测定空腹血糖(FBG)后, 各组小鼠灌胃不同溶液, 用血糖仪检测餐后1h、2h血糖(PBG)值。各组灌胃溶液设置如下:

[0041] 正常组: 2g/kg淀粉溶液+生理盐水; 模型组: 2g/kg淀粉溶液+生理盐水; 阿卡波糖组: 2g/kg淀粉溶液+阿卡波糖30mg/kg; 益生菌组: 2g/kg淀粉溶液+益生菌液 4×10^9 cfu/只; 阿卡波糖+益生菌组: 2g/kg淀粉溶液+阿卡波糖30mg/kg+益生菌液 4×10^9 cfu/只。

[0042] 表2、益生菌对阿卡波糖降低餐后血糖的促进作用

分组	0h (mmol/L)	1h (mmol/L)	2h (mmol/L)
正常组	5.1±0.89	13.60±0.55	7.1±0.33
模型组	12.2±0.62	24.9±0.50	20.9±0.50
[0043] 阿卡波糖组	14.8±0.96	25.0±0.48	20.7±0.54
益生菌组	10.0±0.78	23.9±0.97	20.8±0.57
阿卡波糖+益生菌组	12.9±0.66	21.9±0.07*	16.5±0.19**

[0044] 模型组、阿卡波糖组、益生菌组及阿卡波糖+益生菌组小鼠灌胃后1h和2h的餐后血糖均显著高于正常组小鼠,即糖尿病小鼠对餐后血糖代谢能力较差;单独服用亚剂量的阿卡波糖或一剂多联益生菌,糖尿病小鼠餐后血糖与模型组小鼠无显著差异,说明二者并未表现出降低餐后血糖的作用;而二者联用组(A+P组)餐后1h及2h血糖明显低于模型组,具有显著性差异。可见多联益生菌可显著降低阿卡波糖的使用剂量,具有促进阿卡波糖降低餐后血糖的作用。

[0045] 以上对本发明的具体实施例进行了详细描述,但其只是作为范例,本发明并不限于以上描述的具体实施例。对于本领域技术人员而言,任何对本发明进行的等同修改和替代也都在本发明的范畴之中。因此,在不脱离本发明的精神和范围下所作的均等变换和修改,都应涵盖在本发明的范围内。