



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103211230 A

(43) 申请公布日 2013.07.24

(21) 申请号 201310129399.9

(22) 申请日 2006.10.23

(30) 优先权数据

60/729,767 2005.10.24 US

60/742,124 2005.12.02 US

(62) 分案原申请数据

200680039184.6 2006.10.23

(71) 申请人 雀巢技术公司

地址 瑞士沃韦

(72) 发明人 J·P·特鲁普 A·L·法尔克

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 陈迎春 黄革生

(51) Int. Cl.

A23L 1/308 (2006.01)

A23L 1/09 (2006.01)

权利要求书2页 说明书12页

(54) 发明名称

膳食纤维制剂和施用方法

(57) 摘要

本发明提供膳食纤维制剂及其施用的有关方法。在一个实施方案中,本发明提供膳食纤维制剂,其包含:部分水解的瓜尔豆胶 (PHGG) 和低聚果糖 (FOS),其中膳食纤维制剂呈现的益生元潜能大于 PHGG 和 FOS 单独的益生元潜能。

1. 膳食纤维制剂,其包括:
第一可溶性纤维 ;和
第二可溶性纤维,
其中膳食纤维制剂呈现出的益生元潜能大于第一可溶性纤维和第二可溶性纤维单独的益生元潜能。
2. 权利要求 1 的膳食纤维制剂,其中第一可溶性纤维包括部分水解的瓜尔豆胶 (PHGG) 和第二可溶性纤维包括低聚果糖 (FOS)。
3. 权利要求 2 的膳食纤维制剂,其中 FOS 从以下的至少一种产生 :从蔗糖合成、菊粉水解、从 chickory 根提取、从耶路撒冷洋蓟提取和从龙舌兰提取。
4. 权利要求 2 的膳食纤维制剂,其中含有 PHGG 和 FOS 的比率大约是 2:1。
5. 权利要求 1 的膳食纤维制剂,其中该益生元潜能包括增加至少一种细菌物种的肠道细菌数的能力,所述细菌物种选自以下组成的组 :双歧杆菌、乳酸杆菌和真细菌。
6. 权利要求 1 的膳食纤维制剂,其中该益生元潜能包括减少至少一种细菌物种的肠道细菌数的能力,所述细菌选自以下组成的组 :类杆菌、梭状芽孢杆菌、大肠杆菌和硫酸盐还原菌。
7. 权利要求 1 的膳食纤维制剂,其中该益生元潜能包括增加肠道发酵时间的能力。
8. 权利要求 1 的膳食纤维制剂,其中该益生元潜能包括增加产生短链脂肪酸 (SCFA) 的能力。
9. 权利要求 9 的膳食纤维制剂,其中该 SCFA 包含以下的至少一种 :乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。
10. 权利要求 1 的膳食纤维制剂,还包含益生菌。
11. 权利要求 10 的膳食纤维制剂,其中该益生菌选自以下组成的组 :双歧杆菌、乳酸杆菌和真细菌。
12. 权利要求 1 的膳食纤维制剂,其中该益生元潜能包括第一可溶性纤维和第二可溶性纤维的至少一种的部分不发酵穿过到达中部结肠的能力。
13. 权利要求 12 的膳食纤维制剂,其中该益生元潜能包括第一可溶性纤维和第二可溶性纤维的至少一种的部分不发酵穿过到达远侧结肠的能力。
14. 权利要求 1 的膳食纤维制剂,其中该益生元潜能包括第一可溶性纤维和第二可溶性纤维的至少一种与结肠接触的表面区域大于如果分别消化第一可溶性纤维和第二可溶性纤维的能力。
15. 用膳食纤维制剂治疗个体的方法,该方法包括:
向个体施用有效量的膳食纤维制剂,所述制剂包含:
第一可溶性纤维 ;和
第二可溶性纤维,
其中膳食纤维制剂呈现的益生元潜能大于单独的第一可溶性纤维和第二可溶性纤维的益生元潜能。
16. 权利要求 15 的方法,其中该有效量是足以治疗个体中至少一种的疾病和医学状况的量。
17. 权利要求 16 的方法,其中该个体患有以下的至少一种 :霍乱、肠易激综合征、炎性

肠道疾病、腹泻、便秘、糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖、心脏病和中风。

18. 权利要求 16 的方法,其中该个体由外科手术恢复。

19. 权利要求 16 的方法,其中该个体用抗生素治疗。

20. 权利要求 15 的方法,其中该个体有至少一种风险:肠易激综合征、炎性肠道疾病、腹泻、便秘、糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖、心脏病和中风。

21. 使用膳食纤维制剂治疗患霍乱个体的方法,该方法包括:向个体施用有效量的至少一种可溶性膳食纤维制剂。

22. 权利要求 21 的方法,其中该可溶性纤维选自果胶、树胶、一些半纤维素、蚤草、瓜尔豆胶、低聚果糖(FOS)、菊粉和低聚半乳糖(GOS)组成的组。

23. 权利要求 21 的方法,其中该可溶性纤维选自由瓜尔豆胶、低聚果糖(FOS)和菊粉组成的组。

24. 权利要求 21 的方法,其中瓜尔豆胶是部分水解的瓜尔豆胶。

25. 权利要求 21 的方法,其中至少一种可溶性纤维是两种可溶性纤维。

26. 权利要求 25 的方法,其中可溶性纤维选自瓜尔豆胶、低聚果糖(FOS)和菊粉组成的组。

27. 权利要求 25 的方法,其中瓜尔豆胶是部分水解的瓜尔豆胶。

28. 权利要求 25 的方法,其中可溶性纤维是瓜尔豆胶和菊粉。

29. 权利要求 25 的方法,其中可溶性纤维是瓜尔豆胶和低聚果糖(FOS)。

30. 权利要求 21 和 25 的方法,其中有效量是足以治疗个体中至少一种疾病和医学状况的量。

31. 权利要求 21 或 25 的方法,其中该个体是使用抗生素进行治疗。

膳食纤维制剂和施用方法

[0001] 本申请为 2006 年 10 月 23 日提交的,发明名称为“膳食纤维制剂和施用方法”的 PCT 申请 PCT/US2006/041568 的分案申请,所述 PCT 申请进入中国国家阶段的日期为 2008 年 4 月 21 日,申请号为 200680039184.6。

技术领域

[0002] 本发明主要涉及膳食纤维,更具体而言,涉及包括部分水解瓜尔豆胶 (PHGG) 和低聚果糖 (FOS) 的制剂及其施用方法。

背景技术

[0003] 膳食纤维

[0004] 膳食纤维是碳水化合物,该碳水化合物主要来自抵抗人体酶消化的植物细胞壁。它们因改变肠内环境的能力而著名,从而沿着肠的整个长度调节其生理过程,其所带来的影响在小肠和大肠各有不同。纤维在小肠里的主要功能是提高粘度,而在大肠里它用来作为生产短链脂肪酸 (SCFA) 的底物。不同的物理属性的纤维及其相应的效应共同促进肠的正常功能。

[0005] 纤维是碳水化合物和木质素,所述碳水化合物和木质素不能被人的消化酶所水解,但是能通过肠细菌发酵产生氢、甲烷、二氧化碳、水和 SCFA。纤维通常基于其可发酵性、溶解性和粘度来分类。大多数可发酵的纤维是可溶的和粘性的,而大多数不溶性纤维是非粘性的和没有完全发酵的。目前,营养学着眼于溶解性来对膳食纤维进行分类。

[0006] 不溶性纤维,包括纤维素和木质素,是完全不溶于水的和在结肠中进行轻微发酵。它们主要通过自身的储水能力起填充剂的作用。不溶性纤维会增加粪便量和促进经过肠道的内容物的正常过程,在摄入液体足够的前提下缓解便秘。

[0007] 可溶性纤维溶于水而且可能被肠道细菌发酵,所述肠细菌中 90% 生长在结肠里。可发酵性依赖于纤维的溶解度和颗粒大小。例如,当一种纤维的溶解性增加和它的颗粒大小减小时,它会更快的被发酵。在消化过程中可溶性纤维给予多种有益作用,如延迟胃排空以延长饱足状态期,放慢葡萄糖吸收的速度,和结合甾醇化合物有助于降低升高的血清胆固醇。可溶性纤维包括果胶、树胶、某些半纤维素、蚤草、瓜尔豆胶、低聚果糖 (FOS)、菊粉和低聚半乳糖 (GOS)。另外,大量的可溶性纤维存在于水果、蔬菜和包括大麦和燕麦的谷物中。

[0008] 纤维额外的有益作用与其可发酵性和生产 SCFA 相关。乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐包含了结肠产出 SCFA 的 83%。SCFA 很容易为肠上皮细胞所吸收,提供能量和刺激钠的运输、水吸收和肠的生长。通过这些机制,SCFA 帮助正常化由处方药、暴露于病原细菌和生病引起的松散、水样的粪便。此外,作为结肠粘膜细胞优选的养料,丁酸盐在影响结肠上皮细胞的正常生长发育方面起关键作用。因此,丁酸盐具有抗癌活性并有助于粘膜的完整性。这些产物各自帮助身体保卫自己免受恶性肿瘤发展和病原细菌入侵。

[0009] 在生理上,SCFA 以低浓度存在于回肠里。可是在某些生理和临床条件下回肠的 SCFA 含量可能升高。无数研究表明,SCFA 出现在末端回肠可刺激蠕动收缩和增加直活

动,此活动可引起排空应答。因此,纤维产生大量 SCFA 可以增加肠道运动性并且可能舒缓便秘。

[0010] SCFA 的浓度在近侧大肠处最高,主要是因为此处碳水化合物的可利用率较大。在体外用粪便细菌进行的发酵实验证明,个体多糖以不同的速率被分解。这一发现与肠内细菌的分解代谢过程有关,因为,在相当大的程度上,底物浓度调节有机体以何种方式竞争可发酵底物,以及控制机制以何种方式参与发酵反应。

[0011] 研究显示,存在于饮食中的纤维类型既会影响发酵过程中产出 SCFA 的数量,又会影响其比例。乙酸盐的生产似乎主要来自通过结肠细菌 d 糖酵解和双歧杆菌的果糖-6-磷酸磷酸酮醇酶支路。丙酸盐主要来自类杆菌的二氧化碳固定,丁酸盐主要来自羧菌属和真细菌属的乙酰-S 辅酶 A 缩合。

[0012] 据研究报道,最高的乙酸盐生产来自葡萄糖发酵,紧随其后的是 FOS 发酵。这可能分别是糖酵解和双歧杆菌支路的结果。高的丙酸盐生产由纤维素和 PHGG 发酵而实现,和高的丁酸盐水平通过欧车前果壳 (psyllium husk) 和 PHGG 的发酵获得。在 24 小时的分批培养后,部分水解的瓜尔豆胶 (PHGG) 产出了最大数量的 SCFA。

[0013] 微生物的生长

[0014] SCFA 通过一些方式促进健康的肠道环境,所述方式包括刺激有益细菌的生长,如双歧杆菌和乳酸杆菌,以及抑制有害细菌株的生长。有益细菌通过激发积极的免疫应答和竞争超过有害细菌的生长促进肠道健康。正是由于这些原因 SCFA 在放射治疗、抗生素的使用、饮食的极端改变和其它已知的会扰乱肠内微生物亚群的活动之后是如此重要。与其培养积极的微生物相关联,可溶性纤维有轻度泻药的作用,可以帮助预防或减轻便秘。

[0015] 人肠道可以被看作是一个生态系统,其中来自约 800 种细菌的细菌亚群与彼此之间、宿主肠上皮细胞和宿主免疫系统的成分相互作用。当肠道环境适合时,特定的细菌亚群生长旺盛。养分利用率、pH、生理过程以及缺乏有竞争性的细菌,都会在某一特定时间影响在肠内定居的混合细菌。

[0016] 有益的细菌,通常称为益生菌,已被使用多年以提高肠内有益细菌的比例以及预防或治疗需医学状况。属于益生菌的有益效用,包括降低伴随抗生素和化疗出现的腹泻的频率并缩短其持续时间、激发积极的免疫应答、和减少结肠中促进癌症的酶。为了益生菌能在肠内促进有益细菌的生长,它必须在通过胃的过程中存活下来,并且必须保留其在远侧小肠和结肠中形成克隆的能力。常用的益生菌包括乳酸杆菌和双歧杆菌的菌株。常见的益生菌食物来源是酸奶、酪乳、朝鲜泡菜、德国泡菜和其他培养和发酵的食品。

[0017] 益生元是作为存在于结肠的潜在有益细菌的生长底物。举例来说,由益生元支持的有益细菌有助于维持粘膜的生长和功能,包括水和电解质的转运。因此,益生元被界定为不可消化的食物成分,其通过有选择的刺激一个或有限数量细菌的生长和 / 或活性来使宿主受益,所述细菌是众所周知能改善健康状况的。然而,根据这个定义,益生元的用途至少部分预计为,预期宿主的微生物有缺陷并且提供有益的益生元。这一定义也意味着益生元起到单独的刺激大肠内部有机体生长的作用。然而,细菌也存在于末端回肠,并且益生元能刺激这些有机体的生长,也改善宿主的健康。

[0018] 合生素 (Synbiotics) 是使宿主受益的益生元和益生菌的混合物。这个组合提高益生菌通过上部胃肠道过程的生存力和促进在结肠更有效的定居。因此,合生素可能具有

与益生元同样的净效应,即在结肠中有益细菌的生长。对腹部大手术或肝移植术后管道灌食的病人给与合生素,显示术后感染发生率降低,该数据是与胃肠道外营养或无纤维导管喂食比较得出的。

[0019] 免疫调节和抗炎效果

[0020] 肠道菌群、先天免疫和粘膜免疫系统之间的内在联系,被认为在健康和慢性破坏性炎症潜在的病理生理学中起到了关键作用,其中所述慢性破坏性炎症表现了炎症性肠病 (IBD) 的特点。一般情况下,肠道结肠细菌将不会在肠内引起破坏性的炎症反应。事实上,已知细菌发酵的产物在上皮细胞和结肠内稳态方面都发挥积极和有益的作用。SCFA 来自不可消化的饮食碳水化合物的肠道细菌发酵,它为结肠上皮提供了基本的能量。SCFA 不足可能导致一种慢性肠道炎症 - 大肠炎的发生。

[0021] 一项研究报导,丁酸盐应答细菌脂糖改变人肠道微血管内皮细胞中胞内细胞黏附分子-1 (ICAM-1)、IL-6、COX-2 和 PGE2 的基因和蛋白表达。这说明丁酸盐起到免疫调节和抗血管生成的作用。

[0022] 另据报道,丁酸盐能经由抑制 NF- κ B 的活性,通过减少蛋白质和特定 mRNA 两者的产生来抑制 TNF- α 刺激的血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和 ICAM-1 在人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 中的表达。此外,众所周知丁酸盐能提高过氧化物酶体增生物激活受体- α (PPAR- α)。这些结果表明,丁酸盐不仅在结肠细胞中,而且在内皮细胞中可能具有抗炎性质。丁酸盐的抗炎和抗动脉粥样硬化的性质可能部分归因于对 NF- κ B 和 PPAR- α 的激活作用和 VCAM-1 及 ICAM-1 的相关表达。

[0023] 丁酸盐运输

[0024] 近来,特异 G 蛋白偶联受体已被确认为哺乳动物中 SCFA 的受体,其主要表达在免疫细胞的细胞膜上。肠相关的免疫细胞存在于恰好在上皮细胞层之下的固有层。激活这些受体所需的 SCFA 浓度在大约 0.01mM 和大约 1.0mM 之间。由于结肠里 SCFA 的管腔浓度相当高,经由钠-偶联单羧酸转运蛋白 (SMCT) 的协助,通过其吸收作用,在结肠上皮细胞层的浆膜侧的 SCFA 可能会达到这样的浓度。因此,这些受体和与涉及肠道炎症及抗肿瘤免疫性的多种生理和病理状况相关。转运蛋白介导丁酸盐的主动吸收的能力,可能是其在结肠抑制肿瘤作用的基础,所述丁酸盐是组蛋白脱乙酰基酶的抑制剂。

[0025] SCFA 也可以作为肠相免疫细胞上的特定 G 蛋白偶联受体的配体。由于这些饱和脂肪酸的浓度在结肠管腔中相当高,SMCT 可能促进这些脂肪酸从管腔到固有层的跨细胞转运,在固有层中存在免疫细胞,从而提供了肠道菌群和肠道免疫系统之间的联系。

[0026] 若干研究显示,使用丁酸盐治疗上调多种转录因子,诸如 PPAR- γ 以及维生素 D 受体的 mRNA 和蛋白质水平。另一项研究显示丁酸盐影响 PPAR- γ 的表达,但并不直接激活该受体。PPAR- γ 是核受体,其控制了大量基因的表达,所述基因涉及脂肪细胞分化、脂质代谢、胰岛素敏感性、炎症和动脉粥样硬化。因此,优选由产丁酸盐的微生物发酵的纤维,可能在治疗糖尿病、心血管疾病和肠道炎症疾病方面起有益作用。

[0027] 益生元潜能

[0028] 膳食纤维分类为,益生元可调节细菌亚群的生长,并且当其与外源性有益的细菌或益生菌结合时则定义为合生素,它能够进一步支持消化系统的健康。可溶性纤维可以有高、中或低的益生元潜能,取决于其刺激有益细菌生长的能力,其发酵时间的长度和其生产

SCFA 的数量。不溶性纤维只有微弱的或没有益生元效能,因为它们只能最低限度地由结肠内的细菌发酵。

[0029] 已知使用体外定量的方法来测量纤维的益生元效能。纤维对于人肠道中主要细菌物种(尤其是双歧杆菌和乳酸杆菌)的生长的可测量的效能为对益生元效能的测量(MPE)。MPE 有三个组成部分:

- [0030] 1. 纤维发酵的速率;
- [0031] 2. 细菌群落数量的变化;和
- [0032] 3. SCFA 的生产。

[0033] 纤维发酵速率是通过在时间过程中纤维浓度的变化而确定的。因此,纤维浓度下降得越快,则细菌发酵速率越快。细菌群落数量的变化通过“益生元指数”来测量,其认为双歧杆菌、乳杆菌和真细菌的生长率的增加为正效应,类杆菌、梭状芽孢杆菌、大肠杆菌和硫酸盐还原菌的生长率的增加则为负效应。不同的纤维支持不同的细菌的生长,从而产出不同型式和/或数量的 SCFA。然而,益生元的效能通常与产生乳酸的细菌、双歧杆菌和作为基本乳酸生产者的乳酸杆菌相关联。因此,乳酸产量相对于 SCFA 总产量的比率提供对所检测纤维的定性和定量的评估。MPE 提供了对纤维的益生元潜能的定量分析并且提供对特定纤维益处的更多的支持。因此,MPE 是用于确定增进最优的消化健康和预防或治疗肠道疾病的纤维的种类和具体数量的有用工具。

[0034] 有益细菌和病原细菌两者之间的平衡对于维护正常的肠道生理是非常重要的,因为这种平衡直接影响免疫功能和营养物质的消化和吸收。选择为消化健康提供额外益处的纤维,所述益处源于它们影响肠道细菌亚群的能力。以这种方式,膳食纤维间接的促进:

- [0035] • 粘膜屏障功能的改善,防止病原细菌从肠进入到血流中;
- [0036] • 促进有益亚群和减少病原细菌亚群;
- [0037] • 产生 SCFA,大肠上皮细胞的主要能量来源;和
- [0038] • 通过肠免疫细胞和病原细菌之间的相互作用对宿主免疫性的改良。

[0039] 膳食纤维的独特的化学、生物和物理性质是其消耗有益于健康的原因。对一般人群的身体健康建议充分摄取纤维,因为高纤维饮食可以帮助预防和治疗各种影响消化系统和身体其他系统的慢性疾病。例如,膳食纤维有使升高的血压和胆固醇水平正常化的作用,并与降低心血管疾病的风险相关。此外,膳食纤维对于照顾儿科和老年科人群以及术后、危重疾病和慢性疾病的患者是特别重要的。

[0040] 例如,术后及危重疾病的病人,以及那些需要肠内营养的急性期的病人,可溶性纤维有助于防止腹泻,往往与肠道给食结合在一起。对于肠道功能受损的患者,施用每升 6 至 10g 纤维是恰当的。临床试验表明,术后患者及肠道功能正常的患者从更高的纤维摄入量中获益,每升 10 至 15g 是适量的补充。在腹部大手术或肝移植之后,在其肠制剂中添加了纤维和附加益生菌的混合物的患者中,术后感染的发生已显示显著降低,而在接受常规无纤维制剂的患者中,其结果就没那么令人满意。

[0041] 对于患有慢性身体不适或疾病和那些长期需要肠内营养的患者,同时摄入不溶性和可溶性纤维两者是适当的。在这些患者中便秘是常见的问题,往往因为不动、年事已高、或流体和/或纤维的摄入量不足。在管道灌食的患者中便秘尤其常见。如果可以耐受的话,在一般人群的推荐摄入量中列入纤维的混合物可以帮助预防便秘及对泻药和灌肠剂的

依赖的需要。可溶性纤维的益生元效能,单独的或与益生菌组合,也可以在慢性疾病患者中帮助减轻或防止与抗生素相关的或传染性的腹泻。

[0042] 饮食建议

[0043] 饮食缺少纤维会增加疾病的危险。相比之下,高纤维饮食可以使消化健康正常化或得到改善。包括可溶性和不溶性纤维二者的纤维丰富的饮食是被鼓励的。健康成人每日建议摄取纤维是 20 至 35g。对 2 岁及以上年龄的儿童,每日建议摄入量由将儿童的年龄加上 5g 来换算。在美国纤维平均摄入量仍低于建议水平,典型的摄入量平均只有每天 14 至 15g。膳食纤维的良好来源包括水果和蔬菜、全纤维和高纤维谷物制品和豆类。在习惯基础上高摄入这些食品一般是少见的。此外,西方饮食中流行的许多食品含有很少的膳食纤维。甚至食用富含纤维的饮食的个别人士可能纤维摄取量仍不足以防止便秘。因此,在这种情况下补充是很重要的。

[0044] 纤维含量丰富的饮食与预防和治疗疾病相关,其中所述疾病包括肥胖、代谢综合征、心脏病、中风、糖尿病、结肠癌和消化系统紊乱。了解纤维如何与肠道环境相互影响以推动健康和 / 或治疗从早期阶段开始的疾病,其中在机制已经假设的前提下,已确定其与更进一步阶段的关联性。

[0045] 肥胖

[0046] 有证据暗示摄入足够的膳食纤维可以帮助预防体重增加和促进体重减轻。建议的行动模式包括减缓胃排空以延长餐后饱足状态并在高纤维膳食之后导致血糖调控改良。流行病学研究证实,饮食有较高纤维的成人往往较瘦而且不太可能比低纤维摄取的成人肥胖。在临床试验中,每天附加的 14g 纤维导致减少 10% 的能量摄入和在 4 个月的时间内体重减轻平均 1.9 公斤。

[0047] 心脏病和中风

[0048] 众多的临床试验报道增加的粘性纤维摄入降低了总胆固醇和低密度脂蛋白 (LDL) 胆固醇,美国食品和药物管理局已批准的保健声明:“食物来源的可溶性纤维如燕麦麸,作为低饱和脂肪和胆固醇饮食的一部分,可降低患心脏病的危险”。此外,在美国和欧洲对纤维摄取量的 10 个前瞻性群组调查的汇总分析发现,每天增加 10g 纤维使关系着冠状动脉事件的危险下降 14% 和因冠心病的死亡下降 24%。纤维丰富的膳食也可以帮助降低血压升高的水平。两个介入试验发现,由燕麦谷物和燕麦麸增加纤维的摄取量导致高血压的适度但显著的改善。虽然膳食及补充摄入的粘性纤维能有效降低 LDL 胆固醇,大型流行病学研究提供了强有力的证据显示从全谷类、豆类、水果和蔬菜这些富含纤维的膳食也可以减少冠心病的风险。

[0049] 糖尿病

[0050] 一些前瞻性群组调查发现,富含纤维的膳食与显著减少发展成 2 型糖尿病的风险有关。纤维的食用,无论是从食物或补充剂中,已被显示对血糖和胰岛素应答、以及脂质谱具有有利的影响。23 个临床试验结果发现,高纤维饮食降低餐后血糖水平 13% 至 21% 之间,降低 LDL 胆固醇水平 8% 至 16% 之间,降低三酸甘油酯的水平 8% 至 13% 之间。在此基础上,美国糖尿病协会认可提供糖尿患者群有益的膳食纤维,如反映在其最新建议食用量为至少每天 25 至 50g 纤维。

[0051] 代谢综合征

[0052] 代谢综合征是成年人中出现的疾病。医学上定义为三个或更多的下列生物学危险因素的人群,所述因素为:腹部肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常(高甘油三酯和低高密度脂蛋白(HDL)胆固醇)和升高的血压。在代谢综合征存在的情况下,患心血管疾病和糖尿病的风险剧增。近日一项流行病学研究证实在八年时间里,全部心血管事件的20%和超过50%的糖尿病新案例发生于患代谢综合征的个体。尽管超过20%的美国人口有患代谢综合征的风险,该风险与一些可改变的生活方式因子相关,包括膳食纤维的摄入量。例如,在一个1500多名年龄在40岁至60岁的妇女的群体中,发生代谢综合征的风险在食用最低摄取量的膳食纤维的小组显著更高,其摄取量为每食用2000千卡平均摄入14.6g纤维,大约达到每日建议摄取量的一半。总体而言,惯常的饮食模式被确认为包括较多的摄入脂肪、千卡和甜饮料,以及最低摄取量的蔬菜和膳食纤维。确定有危险的个体、临床用药和有针对性的行为改变,包括用高纤维饮食的营养介入,对预防代谢综合征及其潜在的并发症是至关重要的。

[0053] 结肠癌

[0054] 1990年以前进行的大多数临床试验发现在纤维摄入量较高的人中结直肠癌的发病率减少。有证据表明膳食纤维,特别是可溶性和发酵来源的纤维,有防止可诱发癌症的毒素形成并加速其排泄的作用。此外,纤维发酵产生的SCFA促进结肠上皮生长,经由积极的免疫反应途径使肿瘤退化,并以防癌表型为目的调节基因表达。然而,最近的试验并没有发现纤维摄取量与大肠癌的风险之间的重大联系。对这些差异的一个可能的解释,可能是目前的分类体系并没有完全确认与防癌效果相关的特定种类和数量的纤维之间差异。另一种可能性是某些饮食成份也可能与纤维相互作用而影响及其对癌症发生的效用。

[0055] 消化紊乱

[0056] 纤维在一般肠道健康起着关键的作用。它对消化系统有一个全面的正常化作用。增加纤维的摄取以满足推荐能防止或缓解便秘,该作用是通过软化、增加体积和加速内容物通过肠道而实现的。纤维还可以预防和治疗腹泻,这对于儿科、老年科和危重疾病和慢性疾病患者特别重要。此外,如上文所述,纤维在预防和治疗多种与炎症有关的消化紊乱中起关键作用。高纤维摄入量与降低患憩室病的风险相关,该病特征为在结肠形成小袋。一项研究发现高纤维摄入量的男性患憩室炎的风险能降低42%。最近对肠易激综合征(IBS)患者的回访表明可溶性纤维的添加能显著改善IBS的征状。然而,这种改善在膳食补充不溶性纤维时并没有观察到。另外,通过合生素治疗促使溃疡性结肠炎患者好转。总之,可溶性纤维不仅有利于健康个体以帮助维持消化道健康,而且还对因身体不适或疾病导致消化功能或健康受损的个体有益。

[0057] 霍乱

[0058] 在霍乱中,应答霍乱毒素小肠功能受影响,该影响涉及刺激分泌过程和减少从小肠到大肠的水分和电解质的吸收。极大量的水样的腹泻需要立即补液治疗不然会导致死亡。

[0059] 人类结肠有吸收水分和电解质的能力并且在SCFA存在时会增加吸收。SCFA还抑制结肠中的c-AMP介导的氯化物分泌。部分水解瓜尔豆胶(PHGG)(Benefiber)是水溶性纤维,如果加上口腔再水化溶液(WHO推荐的ORS不含有其他明显的纤维内容物)(ORS)在结肠中经发酵释放SCFA。SCFA刺激结肠中水和钠的吸收,从而在霍乱患者的治疗中通过减少粪便排出和腹泻的持续时间来减轻腹泻强度。

[0060] 在开放的随机控制试验中对 130 名成年男性霍乱患者进行了研究 ;65 例接受 a) ORS+25g Benefiber ;b)65 例仅接受 ORS(对照组)。所有患者接受一次强力霉素 300mg。

[0061] 结果 :基线临床特征在群体之间具可比性。发现粪便重量 (g) 在第 1 个 24 小时内无显著差异,平均值 ± 标准差 (Benefiber25g,10206±5770 相对对照组,10231±3750),第 2 个 24 小时 (Benefiber25g,2418±3472 相对对照组,2172±3931, $p = 0.708$)。入院后腹泻的持续时间 (小时) 在这两个群体中也相似 (Benefiber25g,31.4±11.1 相对对照组,32±12.5)。然而,在分组分析中 (排除非常高度腹泻的患者,第 1 个 24 小时粪便重量大于 10 公斤),在 benefiber 接受组,第 1 个 24 小时粪便重量明显下降 (Benefiber25g,5940±2920 相对对照 7913±1515, $p = 0.001$)。将 Benefiber 加入 WHO 推荐的 ORS 有利于减少轻度腹泻患者的粪便重量。

[0062] II 型霍乱

[0063] 部分水解的瓜尔豆胶是水溶性纤维,如果加入口腔再水化溶液含有或补充至少一个以上的水溶性纤维,优选 2 种或更少的额外的纤维来源,更优选 1 种额外的纤维来源,诸如果胶、树胶、一些半纤维素、蚤草、其它瓜尔豆胶、低聚果糖 (FOS)、菊粉和低聚半乳糖 (GOS),优选 FOS 或菊粉,更优选菊粉,纤维将在结肠进行发酵释放 SCFA,在霍乱患者的治疗中通过减少粪便排出和腹泻的持续时间来减轻腹泻强度,效果比单独用 Benefiber 强很多。

[0064] 部分水解的瓜尔豆胶和低聚果糖

[0065] 部分水解的瓜尔豆胶 (PHGG) (如诺瓦提斯 (Novartis) 公司以 Benefiber 名称出售的) 和低聚果糖 (FOS) 这两种类型的纤维都已被广泛的研究。各自都已证明能促进消化健康。

[0066] PHGG 是从瓜豆胶中提取的独特的、可溶的、功能性纤维。瓜尔豆胶本身的高粘度在其水解后几乎消失,使之成为液态食品和营养制剂的理想的添加剂。

[0067] 许多 PHGG 的有益效应很可能是由于这一事实,因为它在结肠中几乎完全发酵并且它产生的丁酸盐比其他可溶性纤维显著更多。已知丁酸盐是结肠细胞的优选燃料,其在调节小肠的细胞增殖、分化和凋亡中起作用。像其他可溶性纤维在近侧结肠迅速发酵一样,PHGG 并不显著增加粪便的重量。但是,许多研究表明 PHGG 尤其是在接受肠内营养的患者和其他肠道过敏的敏感人群中有利于使肠功能正常化,和防止或减轻腹泻和便秘。

[0068] 在一项研究中,年龄在 4 至 18 个月内患有急性水样腹泻少于 48 小时的儿童,在服用添加 PHGG 的口腔再水化溶液后粪便排出减少和腹泻持续时间缩短。在另一项研究中,在鸡肉为基础的制剂中添加 PHGG 增强了年龄为 5 至 24 个月、水样腹泻史持续超过 14 天的儿童腹泻的痊愈。

[0069] PHGG 的补充,与常规的非纤维制剂相比,已显示能减少管道灌食的老年患者发生腹泻的发病率。在一项研究中,接受 PHGG 补充 (20g 每天) 的患者中无人遭遇不耐受性,而接受非纤维制剂的四名患者有持续性腹泻必须终止管道灌食。在另一项研究中,在标准肠制剂中增量补充 PHGG (从 7g 每天开始,经 4 周增加至 28g 每天) 能显著降低老年患者大便次数,增加 SCFA 产出,并使肠细菌平衡正常化。PHGG 的补充 (22g 每升) 也能减少另一组肠内灌食患者的腹泻状况。此外,完全恢复和机械通风的败血症患者及重症监护室的患者的持续性腹泻的腹泻发作也会减少。

[0070] PHGG 还可以有效的使便秘恢复正常。在一项研究中,通过灌肠剂治疗的长期治疗的固有便秘者,接受每日 PHGG 的补充 (18g) 显著降低了其对灌肠剂的需求,特别是初始灌肠剂用量较高的固有患者。在另一项研究中,PHGG 的补充 (15g 每天) 在使用慢性泻药的长期治疗的固有患者中减少便秘和泻药的施用。与接受麦麸 (每天 5g 的 PHGG 补充) 的对象相比, PHGG 的补充还显示能在患便秘的妇女中缩短其肠运动的间隔 (每天 11g 的 PHGG 补充), 有效地使患 IBS 的成年人的肠道运动正常化, 并改善腹痛和肠异常。

[0071] PHGG 被认为是益生元,因为它增加了有益细菌株双歧杆菌和乳酸杆菌的浓度。一项研究表明,在食用两周含有 PHGG (21g 每天) 饮食的健康人中,双歧杆菌增加 17%。同时还检测到生长增多的乳酸杆菌。另一些报道的发现与其相一致,在日常补充摄入每天 8g 的 PHGG 之后,检测到显著增加的乳酸杆菌。

[0072] 低聚果糖 (FOS) 是短链果糖聚合物,往往与长链果糖聚合物菊粉相提并论。几种植物是天然的 FOS 来源,包括菊苣、朝鲜蓟、芦笋和洋葱。一些生产或获取 FOS 的已知的通行做法包括,例如,从蔗糖合成、菊粉水解、从 chickory 根提取、从耶路撒冷洋蓟提取和从龙舌兰提取。作为具益生元活性的高度可发酵的纤维, FOS 刺激着双歧杆菌和乳酸杆菌的生长。如同 PHGG, 研究显示 FOS 可以防止或减轻便秘和腹泻等征状。

[0073] 通过推动双歧杆菌的生长, FOS 促进肠道健康,增强了积极的免疫应答和抑制可能会导致腹泻的致病菌的生长。一项研究报告显示,每天在健康成年人饮食中加入 4g FOS 会增加在刚好下一个月的双歧杆菌。其他一些研究也发现在 14 天内的饮食中每天补充 4g FOS, 双歧杆菌和乳酸杆菌均有显著升幅。此外已有显示,每天给与 15g FOS, 不仅在摄入的 15 天内增加了双歧杆菌,而且降低了病原菌的水平,特别是类杆菌、梭状芽孢杆菌和梭形杆菌。

[0074] 通过推动正向的微生物平衡, FOS 增强了肠的规律性。在接受抗生素治疗的儿童的多通道试验中, Fos 和乳酸杆菌的合生素组合降低腹泻的发病率。在 FOS+ 乳酸杆菌补充组中, 71% 的儿童未经历耐受性问题, 而 38% 使用安慰剂一组的儿童经历了腹泻。在 FOS+ 乳酸杆菌补充组里腹泻发作的持续时间明显缩短。在那组里, 腹泻平均只持续了 0.7 天, 相对的安慰剂组平均为 1.6 天。另一项研究显示, 当患便秘的患者给与 FOS 为期 28 天时, 73% 的患者的异常征状有减缓。同样, 在对透析患者的研究中, 相对于无 FOS 的类似制剂而言, 补充有 FOS 的肾制剂能缓解便秘。

[0075] 尽管上述研究表明膳食纤维在维持和改善宿主健康方面起作用, 仍需要膳食纤维制剂及其施用方法使其施用能提供有益健康的益处, 该益处是不能由已知制剂和方法提供或大于其提供的。尤其需要能更充分实现膳食纤维的益生元潜能的膳食纤维制剂。

[0076] 发明概述

[0077] 该发明提供了膳食纤维制剂和相关的施用方法。在一个实施方案中, 该发明提供了的膳食纤维制剂包含: 部分水解的瓜尔豆胶 (PHGG); 和低聚果糖 (FOS), 其中膳食纤维制剂呈现出的益生元潜能大于 PHGG 和 FOS 单独的益生元潜能。

[0078] 该发明第一方面提供了膳食纤维制剂, 其包含: 第一可溶性纤维; 和第二可溶性纤维, 其中膳食纤维制剂呈现出益生元潜能大于第一可溶性纤维和第二可溶性纤维单独的益生元潜能。

[0079] 该发明第二方面提供了使用膳食纤维制剂治疗个体的方法, 该方法包括: 向个体

施用有效量的膳食纤维制剂,该制剂包含:第一可溶性纤维;和第二可溶性纤维,其中膳食纤维制剂呈现出益生元潜能大于第一可溶性纤维和第二可溶性纤维单独的益生元潜能。

[0080] 设计本发明例证的方面用来解决本文所提及问题和可能由本领域技术人员发现的未讨论过的其他问题。

[0081] 发明详述

[0082] 如上所示,本发明提供了膳食纤维制剂及其相关施用方法。本发明的制剂可施用于,例如,治疗个体,其患有一系列疾病或需治疗的状况中的无论哪个,其中包括肠易激综合征(IBS)、炎症性肠病(IBD)、腹泻、便秘、糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖、心脏病和中风。同样,可施用本发明的制剂用于促进宿主肠道环境中有益细菌的生长,从而防止或减少宿主会患上这种疾病或医学状况的可能性。

[0083] 如此处所用的,术语“治疗”是指预防或防止性的治疗和治愈性或改变疾病的治疗,包括治疗具有感染疾病风险或疑似感染疾病的患者,以及身体不适的或确诊为患有疾病或医学状况的患者。因此,“有效量”是治疗个体的疾病或医学状况的量。

[0084] 令人惊讶的是,已发现低聚果糖(FOS)和部分水解瓜尔豆胶(PHGG)的组合比任何一个单独施用时对肠道健康有更大的益生元效应。这一事实的部分原因是,各个纤维具有不同的发酵速率和活跃的特定小肠区域,PHGG/FOS混合物在肠道具有延长的发酵时间,且与单独的任一纤维相比,产生出更多种不同类型的短链脂肪酸(SCFA),特别是醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐。根据本发明的PHGG、FOS和PHGG/FOS混合物,其发酵时间、SCFA生产和益生元潜能的比较如表1所示。

[0085] 表1单独的和混合的纤维益处的比较

[0086]

	PHGG	FOS	PHGG 和 FOS 混合物
发酵时间	1	0.5	1
SCFA 生产	1.27	0.46	1
益生元潜能	0	0.67	1
整体	2.27	1.63	3
相对分数	76%	54%	100%

[0087]

[0088] 总体而言,这些结果表明,与单独的PHGG相比,PHGG/FOS混合物具24%的更大收益,与单独的FOS相比,混合物具46%的更大收益。有指出的是,混合物的益生元潜能显著高于单独的PHGG或FOS的益生元潜能。

[0089] 表2显示了与单个纤维和纤维混合物相比,本发明的PHGG/FOS混合物的更广泛收益,如其计算的益生元效能的测量(MPE)值所示。每个值是在人粪便细菌存在下,使用0.25%、0.5%和1.0%(w/v)的底物基于搅拌、pH值控制的分批培养发酵而得来。

[0090] 表2纤维和纤维混合物的MPE值的比较

[0091]

	MPE		
	0.25 %	0.5 %	1 %
蔗糖	-0.3	-0.3	-0.6
瓜尔胶	-0.2	-0.3	-0.4
Sunfiber	-	-	-0.2
Benefiber (PHGG)	-0.04	-0.1	-0.1
异麦芽糖寡聚糖	-0.1	-0.1	0.1
FOS:Benefiber (90:10)	-0.04	0.1	0.2
TOS:Benefiber (90:10)	0.05	0.1	0.2
SOS	-0.1	-0.1	0.3
FOS	-0.1	0.1	0.4
反式寡聚乳糖(TOS)	0.1	0.2	1.0
FOS:TOS (50:50)	0.3	0.4	1.4

[0092] 尽管表 2 显示在 1% 的底物条件下, FOS 比 FOS:PHGG 混合物具有更大的 MPE 值, 需指出的是, 单独的 FOS 在体内的效用, 主要发生在远侧小肠和近侧结肠, 其中其有益效应不能够被人体充分利用。相反, FOS:PHGG 混合物的体内作用主要发生在结肠的较远侧部分。

[0093] 当对 FOS 和 PHGG 的益生元潜能进行体外评估时, 两种纤维的混合物增强有益细菌株双歧杆菌和乳酸杆菌的生长达到大于或等于任一单独的纤维的程度。当利用交叉研究设计来评估益生元潜能时, 每天施用 6.6g 的 FOS 和 3.4g 的 PHGG 21 天后, 与初始水平或那些在 21 天安慰剂期后达到的水平相比, 双歧杆菌显著增加。FOS 和 PHGG 混合物补充被中止七天之后, 双歧杆菌水平回到处理前水平。具有最低的有益细菌初始水平的志愿者获得了最大的整体增加。

[0094] 根据本发明的 FOS 和 PHGG 的混合物结合了 FOS 的益生元活性和 PHGG 的高丁酸盐生产力。表 3 总结了混合物与其他纤维相比的独特属性。FOS 和 PHGG 的组合提高了 SCFA 尤其是丁酸盐的水平, 提供了有力的促进肠道健康和有益细菌的生长的益生元益处, 和在更长的肠道长度上增加发酵活性。因此, FOS 和 PHGG 的混合物最大化或超过了各个纤维的个体效应并为肠道健康和功能提供最佳的收益。

[0095] 表 3 膳食纤维的属性

[0096]

	PHGG	FOS	PHGG 和 FOS 混合物	蚤草	大豆纤维	菊粉	燕麦纤维
发酵速率	慢	快	慢	很慢	很慢	中等	很慢
发酵程度	高	高	高	中等	中等	高	中等
对 SCFA 浓度的影响	丁酸盐的生产中等	全部的 SCFA 的生产低	丁酸盐的生产中等	全部的 SCFA 的生产低	全部的 SCFA 的生产低	全部的 SCFA 的生产低	全部的 SCFA 的生产低
对肠屏障的影响	一些, 保护性的	一些, 保护性的	一些, 保护性的	一些, 保护性的	一些, 保护性的	一些, 保护性的	一些, 保护性的
受益区域	近侧到中间结肠	远侧小肠到近侧结肠	远侧小肠到中间结肠	近侧到远侧结肠	近侧到远侧结肠	近侧到中间结肠	近侧到远侧结肠
微生物系统刺激程度/益生元潜能	微生物系统的低刺激	双歧杆菌的中等刺激和乳酸杆菌的限制性刺激	微生物系统的中等刺激	微生物系统的低刺激	微生物系统的低到中等刺激	微生物系统的低刺激	微生物系统的低刺激
对不利微生物的影响	低抑制	中等抑制	中等抑制	低抑制	低抑制	低抑制	低抑制
味道和结构	很好	很好	很好	较差	较差	良好	较差
对 GI 调节的影响(证据的类型)	促进(多个临床研究)	促进(临床研究)	促进(实验证据、临床进行中)	促进(临床研究)	促进(临床研究)	促进(临床研究)	促进(临床研究)

[0097] 本发明的 FOS/PHGG 混合物特别有利于患有炎症性肠病 (IBD) 的个体。IBD 损害肠道 (主要是结肠) 的肠道粘膜。在施用 FOS/PHGG 混合物的情况下, 结肠中可溶性纤维的发酵增加, 导致 SCFA 产量的增加。丁酸盐是主要由 PHGG 发酵产生的 SCFA, 并且公认的是丁酸盐为结肠细胞优选的燃料, 所述结肠细胞需要额外的能量以恢复和维持被 IBD 破坏的功能。通过与可溶性纤维组合, 有更好的机会让纤维来接触结肠中较大的表面积和延长发酵时间, 让更大量的丁酸盐到达结肠的远侧部分, 主要是靶向被溃疡性结肠炎破坏的组织。通过组合 FOS 和 PHGG, 其为可溶性并且优选由不同细菌发酵的纤维, 丁酸盐产量和益生元效应均被增加。

[0098] 本发明的 FOS/PHGG 混合物同样有利于患肠易激综合征 (IBS) 的个体。PHGG 协助肠道运动, 缓解便秘和腹泻, 这是该疾病的标志。FOS 赋予了益生元效应, 重建肠道细菌的健康平衡。这是十分有益的, 因为患 IBS 的许多个体有较高的大肠菌细菌优势, 其可能引起与疾病有关的任何数目的失调。

[0099] 而且, 在营养制剂中列入可溶性纤维混合物, 可增加胰高血糖素样肽 -2 (GLP-2) 的生产和分泌。GLP-2 是肠特异的激素, 并且其增加肠细胞的增殖和分化和减少肠细胞凋亡。此外, GLP-2 增加肠细胞中特定蛋白质的定位和丰富性, 以增加肠道的养分运输。可溶性纤维, 且特别是 PHGG, 被优选的发酵产生丁酸盐, 认为该 SCFA 作用在 L 细胞上 (产生 GLP-2 的细胞) 以增加 GLP-2 的生产和分泌。GLP-2 是减少肠道炎症的重要激素。因此, 诸如 PHGG 的纤维, 其有能力优选的增加 GLP-2 的生产和 / 或分泌, 对肠道有抗发炎作用。

[0100] 因此, 根据本发明的 FOS 和 PHGG 的混合物有效缓解 IBD 和 IBS 的相关的症状, 伴

随着如前面所述对这些和其他疾病和紊乱的可能的治疗和 / 或预防。

[0101] 出于解释和描述的目的,前面已经提出对本发明的多方面的说明。其并非意在详尽无遗或限制该发明以确切公开的形式,并且显然的,许多修改和变化都是可能的。这样的修改和变化对本领域技术人员而言是显而易见的,旨在被包括在由所附的权利要求所确定的本发明的范围之内。