

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810129891.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/702 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A23L 1/308 (2006.01)

C07H 3/06 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 1 月 14 日

[11] 公开号 CN 101342184A

[22] 申请日 2001.12.24

[21] 申请号 200810129891.5

分案原申请号 01821471.1

[30] 优先权

[32] 2000.12.27 [33] EP [31] 00204776.9

[71] 申请人 努特里奇亚有限公司

地址 荷兰祖特梅尔

[72] 发明人 卡特连·玛丽亚·约瑟法·范拉埃里
埃尔莫·维辛

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 1 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

寡糖在制备营养或药物组合物中的用途

[57] 摘要

本发明涉及含有至少一个末端 L - 阿拉伯糖单元的寡糖在制备用于预防和治疗致病微生物对肠壁的粘附或易位的营养或药物组合物中的用途。

1. 含有至少一个末端 L-阿拉伯糖单元的寡糖在制备用于预防和治疗致病微生物对肠壁的粘附或易位的营养或药物组合物中的用途。

2. 权利要求 1 的用途，其中所述组合物包含每日 0.3-10 g 的所述含有至少一个末端 L-阿拉伯糖单元的寡糖。

3. 权利要求 1 或 2 的用途，其中所述组合物为选自片剂、胶囊、散剂和小药囊的形式。

4. 权利要求 1-3 之任一项的用途，其中所述寡糖在寡糖链的至少一个末端含有至少两个 L-阿拉伯糖单元。

5. 权利要求 1-3 之任一项的用途，其中所述寡糖包括阿拉伯木寡糖。

6. 权利要求 1-3 之任一项的用途，其中所述寡糖包括阿拉伯半乳寡糖。

7. 权利要求 1-6 之任一项的用途，其中所述组合物进一步包含选自半乳寡糖、果寡糖、木寡糖和甘露寡糖的其他不可消化的寡糖。

寡糖在制备营养或药物组合物中的用途

本申请是 2001 年 12 月 24 日提交的,发明名称为“具有健康促进作用的含有寡糖的营养组合物”的中国专利申请 01821471.1 的分案申请。

技术领域

本发明涉及具有健康促进作用的营养组合物,特别是具有促双歧杆菌生长作用(bifidogenic effect)和抗致病微生物粘附于肠壁作用的营养组合物。

更具体地说,在第一方面,本发明涉及单独或多个每日剂量形式的营养组合物,所述组合物含有不可消化的寡糖,所述寡糖每日剂量包含 0.3~10 g 含有至少一个末端 L-阿拉伯糖单元的不可消化的寡糖。优选该组合物每日剂量进一步包含 0.5~10 g 选自果寡糖、半乳寡糖、木寡糖和甘露寡糖的其他不可消化的寡糖。

本文使用的寡糖意指由至少 2 个,直至 20 个糖苷连接的单糖单元组成的糖,即聚合度(DP)为 2~20 的糖。多于 20 个单元的糖在本文中称为多糖。寡糖不易消化或者不可消化,即不容易被哺乳动物的消化酶转化为产热底物(caloric substrates)。

背景技术

在食品中使用含阿拉伯糖的多糖是公知的。GB 1,072,029 公开了将分子量在 70~95 kDa (DP 450~600)范围内的阿拉伯半乳聚糖与人造甜味剂组合用作散装甜味剂。根据 US 6,004,610,由于这种阿拉伯半乳聚糖的低粘度,它们可以和水解瓜尔胶一起用作饮料中的膳食纤维。WO 00/08948 (DE-198,36339)描述了将寡糖(最高至多聚己糖)和多糖(多聚庚糖以上)的组合用于促进人大肠菌群。提到阿拉伯聚糖作为许多可能的多糖之一。

发明内容

根据本发明使用的寡糖具有至少一个末端阿拉伯糖单元,即至少一个通过一个(糖苷)键与该寡糖分子的剩余部分连接的阿拉伯糖单元。这些末端

阿拉伯糖单元可以位于寡糖主链的末端，无论该末端是还原端(具有自由半缩醛官能团)还是非还原端，或者既是还原端又是非还原端，但是它们也可以位于主链的侧链的末端，或者直接由单键与主链连接。在本说明书中，具有一个或多个末端阿拉伯糖单元的寡糖也称作“阿拉伯寡糖”。

本发明的阿拉伯寡糖的最简单的形式是两个取代糖残基的二聚体，两个糖残基中至少一个是 L-阿拉伯糖残基。另一个糖残基可以选自所有的糖残基，特别是那些存在于天然存在的多糖中的糖残基，如半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖和木糖。最优选另一个糖是阿拉伯糖或半乳糖。类似地，在三糖中，一个或两个末端糖单元是阿拉伯糖残基，而剩下的糖可以是半乳糖、木糖、甘露糖等，且中心的糖单元也可以是阿拉伯糖。

更长的阿拉伯寡糖可以是由糖单元的任何组合组成的直链(无分支)或者优选地是支链的寡糖，只要至少一个末端糖单元是阿拉伯糖。寡糖可以在 1,2-、1,3-、1,4-和/或(如果适用)1,5-或 1,6-位由 α -键连接，而且，如果包括酮糖，也可以在 2,1-、2,4-、2,6-位等连接。阿拉伯寡糖中的 L-阿拉伯糖单元通常是它们的呋喃糖苷形式，但是也可以是吡喃糖苷形式。它们主要是 α -1,3-或 α -1,5 连接。存在于阿拉伯寡糖中的 L-阿拉伯糖残基的数目可以变化，条件是至少一个阿拉伯糖残基，优选至少两个阿拉伯糖单元存在于寡糖链的至少一端。因此，仅一个(即至少一个末端残基)、几个或基本上所有形成寡糖主链的糖残基可以用 L-阿拉伯糖残基取代。主链自身可以由阿拉伯糖单元或其他单元(半乳糖、木糖等)组成。

寡糖单元通常只含有醛糖(和酮糖)，但是也可以含有糖醛酸、甲基化或酰化或其他常规衍生化的单元。

阿拉伯寡糖可以是纯的、精确定义的寡糖，或者通常是不同链长并且可能还具有不同支链模式和/或不同糖组成的寡糖的混合物。阿拉伯寡糖优选是天然来源的，直接从它们的天然源分离，或是分离的和水解的或通过链加长合成的。水解可以是下述的化学(酸)水解或酶促(聚糖酶)水解，而合成通常是酶促(转移酶)合成。

这些天然存在的不溶性多糖的一些适宜的来源包括主要含有直链阿拉伯聚糖的糖用甜菜提取液，含有支链阿拉伯糖-木糖-糖类(带有阿拉伯糖和其他侧单元的木聚糖链)的谷物纤维，例如小麦和大麦的谷物纤维，以及含

有各种类型的支链阿拉伯半乳聚糖的苹果、马铃薯和大豆纤维。它们还可以源自含阿拉伯糖的树胶，如阿拉伯树胶、黄蓍胶(其黄蓍胶糖部分)、印度胶等。

样品—如本发明的营养组合物和/或下述的水解产物中一种或多种阿拉伯寡糖的存在可以用本领域公知的分析技术来分析，如高效阴离子交换色谱(HPAEC)，并且可以通过制备凝胶过滤后接着进行三氟乙酸水解和HPAEC来确定它们的量。

本发明的营养组合物可以含有一种或几种不同(类型)的阿拉伯寡糖。当本发明的营养组合物含有几种不同的阿拉伯寡糖时，它们的不同之处可以在于它们的聚合度(DP，寡糖链中的糖残基总数)；在于存在于它们的寡糖链上的 L-阿拉伯糖残基的数目和/或位置；在于形成寡糖链的糖残基(的类型)，它们的相对量和/或它们的顺序；和/或在于它们的任何组合。而且，存在于本发明的营养组合物中的阿拉伯寡糖的不同之处可以在于它们的获得方式和/或获得它们的原料，例如以下进一步描述的。

在本发明中，阿拉伯寡糖优选以含有至少一种如上定义的阿拉伯寡糖的水解产物的形式提供并掺入营养组合物中。这些水解产物形成本发明的另一方面。优选地，这些水解产物通过水解含有一种或多种 L-阿拉伯糖取代的多糖的原料获得，原料优选来自天然来源。当然，也可以使用这些天然存在的多糖和/或这些可天然获得的原料的混合物。

一般而言，本发明的水解产物将含有至少一种寡糖，通常几种不同的寡糖，这取决于所选择的原料、原料的水解方式，以及水解后应用的进一步加工、分离和/或纯化步骤(如果有的话)。

另外，除了理想的阿拉伯糖末端寡糖之外，本发明的水解产物还可以含有大量的阿拉伯单糖和其他的单糖。它们还可以含有大量聚合度(链长)超过 20 的阿拉伯糖取代的多糖。同样，这将取决于所选择的原料、原料的水解方式，以及水解后应用的进一步加工、分离和/或纯化步骤(如果有的话)。

根据本发明，已经发现在本发明的营养组合物中存在一定量的多糖(包括不溶性多糖)单糖不会在本质上影响(例如降低)本发明的 L-阿拉伯糖取代的寡糖的健康促进作用，或者可以被容许。但是优选地，在本发明的营养

组合物中使用的水解产物中的寡糖量为水解产物中存在的寡糖、单糖和多糖(包括不溶性多糖)总量的至少 5%，优选至少 20 %。

因此，只要考虑了含阿拉伯糖的碳水化合物，掺入本发明的营养组合物中的水解产物可以含有(重量比)：0~50%的单糖、10~100%的含 L-阿拉伯糖的寡糖(2~20 聚体)、0-50%的其它寡糖和 0~70%的多糖(>20 聚体)。优选的比例是 2~40%的单糖、20~80%的含阿拉伯糖的寡糖、2~40%的其它寡糖和 10~60%的多糖。最优选的比例是 35~75%的含阿拉伯糖的寡糖、5~30%的其他不可消化的寡糖、5~30%的单糖和 15~35%的不可消化的多糖。

起始多糖—即提供上述水解产物的多糖—的水解可以以本领域公知的任何方式进行，这取决于所用的原料和期望的水解产物。酸水解和酶促水解是优选的，酶促水解是特别优选的。适宜的酸水解条件包括在常规条件下使用含酸的含水介质，酸如盐酸、硫酸、磷酸、有机酸或聚合的或固定化的酸(酸树脂)。

对于酶促水解，可以使用任何适于降解起始多糖的酶或酶组合。优选地，它们是内酶，它们的适宜的实例和来源对本领域技术人员而言是清楚的。酶促合成可以用转移酶进行，即能够将阿拉伯糖残基转移至单糖或寡糖的酶。

酶促水解的适宜条件将取决于原料和所用的酶。优选地，使用接近酶的最优 pH 和温度的 pH 和温度。举例来说，适宜的条件可能包括使用底物水溶液中的 1 $\mu\text{g/ml}$ 的纯化内半乳聚糖酶(endogalactanase)，pH 在为 4.5~6，温度为约 30 $^{\circ}\text{C}$ ，持续 30 分钟至 3 小时，起始阿拉伯半乳聚糖的浓度为 0.5~20 重量%。最优选地这样选择原料、所用的酶、水解条件和任选的进一步加工步骤，使所得的水解产物对用于本发明的营养组合物中而言仍是可接受的，这一点对于本领域技术人员是清楚的。通常，这将包括使用对食品应用而言是可接受的原料、酶等，例如具有公认安全的状态。

一般而言，允许水解进行到所获得的水解产物含有至少 10%，优选至少 20%，最优选至少 50%的含阿拉伯糖的寡糖。水解可以用任何适宜的方法进行，所述方法通常包括确定所形成的寡糖的量、所形成的单糖的量和/或剩余的多糖的量。适宜的技术，如色谱技术对本领域技术人员而言是清

楚的。含阿拉伯糖的起始多糖可以直接使用，或者可以经纯化，以增加期望的产物的收率。这种预处理可以包括化学提取(氢氧化钠溶液)或物理提取(挤出)。

举例来说，下述天然存在的多糖的降解和转化合成分别可以使用以下酶：

原料	酶	寡糖
阿拉伯聚糖	内阿拉伯糖酶	阿拉伯寡糖
阿拉伯木聚糖	内木聚糖酶	阿拉伯木寡糖
阿拉伯半乳聚糖	内半乳聚糖酶	阿拉伯半乳寡糖
阿拉伯乙糖	阿拉伯呋喃糖水解酶	阿拉伯丙糖和更高的同系物

水解后得到的水解产物可以直接掺入本发明的营养组合物中，或者在进一步处理/纯化步骤后掺入，所述处理/纯化步骤例如淬灭水解反应(例如使酶失活和/或升高 pH)；除去水解混合物的组分，如盐和/或所用的酶；除去水解反应的副产物；和/或减少单糖的量或者可溶性或不溶性多糖的量。这可以用本领域公知的任何纯化和/或处理技术进行，包括中和、沉淀、过滤、渗析、超滤，或这些步骤的适宜组合。这些步骤优选地产生上述用于掺入本发明的营养组合物的水解产物。

另外，本发明的营养组合物可以含有这些水解产物的组合，即从不同原料、用不同水解条件(例如所用的酶和/或最终水解度)和/或不同的进一步纯化/处理步骤获得的水解产物的组合。

因此，在另一方面，本发明涉及用于制备含有至少一种 L-阿拉伯糖取代的寡糖的水解产物的方法，所述方法包括水解一种或多种 L-阿拉伯糖取代的多糖，并任选地包括一个或多个本领域公知的进一步处理步骤。

本发明基于以下发现，即寡聚阿拉伯聚糖具有健康促进作用，特别是就预防和/或治疗胃肠道疾病而言。具体地说，已经发现阿拉伯寡糖能够防止和/或减少不期望的微生物对肠壁的粘附或易位，并且还具有“促双歧杆菌生长”作用，促双歧杆菌生长作用意指它们能够促进胃肠道中的健康菌群，这在婴儿中使之更类似于母乳喂养的婴儿的菌群和/或可以用于预防和/或治疗天然存在的胃肠道菌群中的任何失调。这些作用在临床病人和新生儿中尤其有益。另外，该产品诱导增强的免疫功能和改善的矿物质如钙和镁

的吸收,这对于绝经期妇女、老年人和患有肠功能失调的病人有益。

本发明的组合物可以给整个小肠和大肠和/或它们的一个或多个部分,包括十二指肠、空肠、回肠和结肠提供它们的健康促进作用。类似地,本发明的组合物还可以给整个肠道和/或其部分提供它们的抗粘附和/或促双歧杆菌生长作用,所述部分可以是相同或不同的部分。

为此目的,本发明的营养组合物可以含有几种不同的寡糖,它们可以在胃肠道的不同部分提供健康促进作用。此外,本发明的营养组合物可以含有几种不同的寡糖,它们中的一种或多种提供抗粘附作用,并且它们中的一种或多种提供促双歧杆菌生长作用。同样,本发明的营养组合物可以含有不同的寡糖(例如具有不同的水解度),从而在胃肠道的不同部分提供抗粘附作用,和/或几种不同的寡糖(例如具有不同的水解度),从而在胃肠道的不同部分提供促双歧杆菌生长作用。

以这种方式,口服给予含有几种适宜选择的不同寡糖的本发明的营养组合物可以在胃肠道的几个或基本上所有部分同时产生期望的健康促进作用。此外,通过口服给予这种组合物,可以在胃肠道的一个、几个或基本上所有的部分同时获得抗粘附和促双歧杆菌生长作用,所述部分可以相同或不同。而且,通过使用几种不同寡糖的组合,可以获得协同作用。

根据一个优选的方面,本发明的营养组合物在小肠提供它们的抗粘附作用和/或在大肠提供它们的促双歧杆菌生长作用。一般而言,对于抗粘附作用而言,小的直链和支链寡糖,优选地具有 2~10 的聚合度(DP)是最适合的。对于促双歧杆菌生长作用而言,支链且具有达 20 的 DP 的寡糖是最适合的。

一般而言,为了获得本发明的健康促进作用,给予成人的寡糖的量通常为每日每千克体重 0.01~0.5 g;而对婴儿为每日每千克体重 0.02~1.0 g。这些量的寡糖可以以单剂量日给予,或者以几剂每日给予,优选是每日 1~6,特别是 1~3 剂。

更具体地说,为了获得本发明的抗粘附作用,给予成人的阿拉伯寡糖的量通常为每日每千克体重 0.01~0.2 g;而对婴儿为每日每千克体重 0.02~0.4 g;同样是每日一剂或几剂。

为了获得本发明的促双歧杆菌生长作用,给予成人的寡糖的量通常为

每日每千克体重 0.1~0.5 g; 而对婴儿为每日每千克体重 0.2~1.0 g; 同样是每日一剂或几剂。

从以上清楚地看到, 通常为了获得促双歧杆菌生长作用而给予的阿拉伯寡糖的量大于为了获得抗粘附作用而给予的量, 为了获得促双歧杆菌生长作用而给予阿拉伯寡糖通常也导致抗粘附作用, 这取决于所存在的寡糖。

给予本发明的营养组合物可以持续直到获得期望的健康促进作用, 和/或—当作为预防药给予时, 持续直到个体不再处于需要(附加)保护以避免胃肠道疾病的情况为止。

本发明的营养组合物可以是任何适于对人给药的形式, 特别是适于对胃肠道的任何部分给药的形式。通常且优选地, 这包括(适于)口服给药的(组合物), 尽管例如肠内给药, 如通过管或导管给药入肠内也是本发明的一部分。

具体而言, 该营养组合物可以是食品增补剂的形式, 或者是易于消费的完全食品组合物, 如总体食品(total food)或婴儿配制食品。

当本发明的组合物是食品增补剂形式时, 它可以是用于单独给予的形式, 如胶囊、片剂、散剂、小药囊、液体组合物(例如滴剂)或类似形式, 优选含有本发明的寡糖的单位剂量。这种增补剂可以进一步包含一种或多种适用于食品增补剂的辅剂、载体或赋形剂, 以及一种或多种下述的其他组分和/或添加剂。

食品增补剂还可以是粉末形式, 液体组合物(例如滴剂)或类似的形式, 为了制备易于消费的食品或饮料, 将其添加入适宜的食品(组合物)或适宜的液体或固体载体或与它们混合。举例来说, 食品增补剂可以是能与水、牛奶、果汁、儿童饮料、口服再水化溶液混合和/或重构(以提供所谓的 ORS 饮料)等的形式。它还可以是能与固体食品或具有高水含量的食品如发酵食品, 例如酸奶混合的粉末或液体的形式。

根据本发明的食品增补剂含有不可消化的含 L-阿拉伯糖的寡糖(1)和不可消化的多糖(3)(无论是否含有阿拉伯糖单元), 任选地含有其他不可消化的寡糖(2)和可消化的碳水化合物(4), 如葡萄糖、果糖和/或麦芽糖糊精, 其中(1) + (2) + (3)与(4)的重量比为 1:5~24:1。(1)的量是增补剂总干重的 1~90%, 优选是 5~40%, (2)的量是 0~50%, 优选是 2~25%, (3)的量是

2~50%，优选是5~30%，(4)的量是4~80%，优选是10~50%。其中(1)、(2)和(3)的总量为至少20%至多96%。如果还有剩余部分的话，它们可以是维生素、矿物质、蛋白质、着色剂、防腐剂等等。

本发明的营养组合物还可以是易于消费的固体、半固体或流体食品的形式。这种食品除了包含一种或多种本发明的寡糖之外，通常还包含本领域已知的食品或食品基，并且举例来说可以如下制备：

- 向本领域已知的食品或食品基中加入上述的食品增补剂；
- 向本领域已知的食品或食品基中加入一种或多种本发明的寡糖；和/或
- 在其制备过程中向本领域已知的食品或食品基中掺入一种或多种本发明的寡糖。

因此，本发明的营养组合物可以是用于口服消费的食品，例如总体食品或婴儿配制食品。它们还可以是通过管或导管给入胃中的食品，例如通过管或导管。

本发明的营养组合物，无论是用于消费的食品形式还是食品增补剂形式，都可以进一步包含用于食品或食品增补剂的所有期望的组分和/或添加剂，包括但不限于调味剂、着色剂、防腐剂、糖等，只要它们不(太)干扰期望的寡糖的健康促进作用。该组合物可以含有一种或多种常规量的肽和/或蛋白质、脂质、碳水化合物、维生素、矿物质和痕量元素。

除了含有0.07~6%，优选0.2~4%的不可消化的含阿拉伯糖的寡糖之外，根据本发明的完全食品组合物优选包含蛋白质(4~35%，优选7~25%)、脂质(4~40%，优选7~35%)、可消化的碳水化合物(30~90%，优选35~75%)。至100%的余量(所有百分数均是重量百分数)可以是其他不可消化的碳水化合物，其比例例如0~10%，优选为0.1~5%，优选至少其一半由寡糖组成。当完全食品组合物是管饲食品时，不可消化的含阿拉伯糖的寡糖的量优选是0.07~2.5%，特别是0.2~2%。在婴儿配制食品中，不可消化的含阿拉伯糖的寡糖的量优选更高，即0.15~6%，特别是0.4~4%。

本发明的组合物还可以含有一种或多种抑制细菌粘附于胃肠道上皮壁的附加物质，包括甘露聚糖、半乳糖醛酸寡糖，优选是天然来源的，其结果是可以获得协同作用。

本发明的组合物可以并优选还含有益生元(prebiotics)，以及益生化合

物，特别是纤维和蛋白质。具体而言，纤维包括可溶性和不可溶性不可消化的多糖，如非淀粉多糖(纤维素、半纤维素和其他类型的)、抗性淀粉(resistant starch)、树胶等等。特别优选本发明的组合物包含其他通常可溶的不可消化的寡糖。它们包括反式半乳寡糖(TOS 或 GOS)、果寡糖(FOS)、木寡糖(XOS)和甘露寡糖。这些其他寡糖优选从天然来源获得，其获取是通过直接提取而进行，如菊粉的情况(FOS)，或者通过水解适宜的多糖或多糖混合物而进行，如菊粉和果聚糖(FOS)、半乳聚糖和半乳甘露聚糖(TOS)，以及木聚糖和其他半纤维素组分(XOS)的情况，或者通过使用适宜转移酶的酶促合成而进行，如 FOS 和 TOS 的情况。

这些其他寡糖可以直接加入，尤其是如果它们是通过直接提取或合成(FOS 或 TOS)而得到的，或者它们可以与阿拉伯多糖共水解，以获得含本发明的阿拉伯寡糖和其他寡糖，如木寡糖和/或半乳寡糖的寡糖部分。它们可以(进一步)帮助维持和/或恢复肠菌群，这又可以导致协同作用。其他寡糖的量可以变化，如为不可消化的寡糖总重量的 10%到 400%，尤其是阿拉伯寡糖(AOS)与其他寡糖的比例为 1：3~3：1。

本发明的组合物还可以有利地含有益生微生物，如双歧杆菌、乳酸杆菌和其他乳酸菌，例如含量为每个个体每日剂量至少 10^7 个活微生物。

本发明的组合物还可以包含抗体，如免疫球蛋白，它们特异性地对致病微生物起作用，更具体地说的对肠毒源性大肠杆菌菌株、轮状病毒、梭状芽孢杆菌、沙门氏菌和/或弯曲杆菌种起作用。这些免疫球蛋白的用量为至少 20 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ 组合物。该组合物还可以含有至少 2 $\text{mg}/100\text{ g}$ 组合物的唾液酸化(sialylated)化合物，以及至少 2 $\text{mg}/100\text{ g}$ 产物的杀菌化合物，如优选是乳铁蛋白。

另外，本发明的组合物可以含有本领域已知的其他健康促进组分，如药物等。具体地说，该组合物可以含有对胃肠道具有有益影响的化合物，如谷氨酰胺/谷氨酸或它们的前体，它们给胃肠壁细胞提供燃料。此外，通过使用这种组合，可以获得协同作用。

存在于本发明的营养组合物中的一种或多种上述寡糖的量通常还特别取决于所使用的寡糖、组合物的形式(例如作为总体食品或作为食品增补剂)、预期的健康促进作用(例如粘附抑制和/或促双歧杆菌生长)，以及每日

要给予的剂数。一般而言，该量将是这样的，即其允许在上述的每日量中容易地给予寡糖，例如每日一剂或几剂。

除非特别指明，要给予的量为下面给出的每日剂量。成人的每日剂量为相应于 2000 kcal/日的能量摄入，或者每日每千克体重约 25 kcal。因此，当考虑完全食品组合物时，作为每日剂量给出的量意指对成人每 2000 kcal 能量的量。对于婴儿而言，能量摄入通常更高，例如每日每千克体重约 50 kcal。对于食品增补剂而言，该量自然更高：如果增补剂含有能量组分，如碳水化合物，则每日剂量的量可以是，例如每 200 或每 400 kcal 能量的量。给出的量还可以指以下和所附权利要求中给出的营养组合物的总重量。

通常，本发明的营养组合物将含有单位剂量的寡糖和/或预定量的水解产物。举例来说，本发明的食品增补剂可以含有总共 0.3~10.0 g 的含阿拉伯糖的寡糖，和/或总共 2.5~50 g 的本发明的水解产物。优选的量为 0.5~8 g 寡糖和 5~25 g 水解产物。本发明的总体食品举例来说可以含有总共 0.5~10.0 g 的寡糖(优选 1.0~8 g)，和/或总共 2.5~50 g (优选 5~25 g)的本发明的水解产物。本发明的婴儿配制食品举例来说可以含有总共 0.5~10.0 g (优选 1.0~8.0 g)的寡糖，和/或总共 1~20 g (优选 2.0~16.0 g)的本发明的水解产物。

本发明的营养组合物可以用于预防或治疗多种胃肠道疾病中的任何一种，和/或减少或缓解这些疾病的症状。这些疾病包括，但不限于传染性腹泻、旅行者腹泻、抗生素相关性腹泻。本发明的组合物特别适合于预防由微生物，如大肠杆菌或志贺氏菌引起的传染性腹泻，该疾病可能发生在旅行期间和/或用抗生素治疗后。

对于这些和其他应用，该寡糖提供以下作用和优点：

- 它们降低和/或防止病原体，如大肠杆菌(EHEC)和志贺氏菌粘附于胃肠道(壁)上，特别是肠壁上；这降低了感染的危险；
- 它们促进胃肠道内的天然菌群从而减少或防止病原体的生长；
- 它们促进和/或恢复胃肠道内的正常消化和适宜的电解质平衡。

在这些和其他应用中，使用该寡糖的一些其它优点包括：

- 它们刺激不被例如 TOS 刺激的，也被认为是益生元的双歧杆菌种的生长；
- 发酵本发明的寡糖可以改善钙从结肠的吸收；

- 该寡糖的粘度使它们特别适合于制备用于通过管或导管向胃中给药的食品。

在另一方面，本发明因此涉及至少一种寡糖和/或含有至少一种上述寡糖的水解产物在(制备)营养组合物中的用途，所述营养组合物用于预防和/或治疗胃肠道疾病，如上面所列的疾病，特别是用于预防和/或治疗腹泻，特别是传染性腹泻。

本发明还涉及至少一种寡糖，和/或含有至少一种上述寡糖的水解产物在(制备)营养组合物中的用途，所述营养组合物用于减少和/或防止不期望的微生物，如病原体粘附和/或生长于胃肠道(壁)。

同样，在另一方面，本发明还涉及至少一种寡糖，和/或含有至少一种上述寡糖的水解产物在(制备)营养组合物中的用途，所述营养组合物用于促进或恢复天然肠菌群，和/或防止或减少天然肠菌群的失调。

尽管本发明的寡糖最优选具有 2~20 的聚合度，但是应该清楚，具有稍大聚合度，如聚合度在 21~30 的范围内的一般类型的寡糖也可以提供某些健康促进作用。因此，尽管不优选，但如果其导致本文所述的健康促进作用，则使用少量的这些寡糖应被认为与上述实施方案等价。

具体实施方式

实施例

实施例 1：生产阿拉伯寡糖

含有 80%约一半是可溶的膳食纤维的商品糖用甜菜纤维(Atlantis 系列 2025)含有约 39%的 L-阿拉伯糖(在 TFA 水解后用 HPAEC 测定)。将纤维溶解在醋酸盐缓冲液(50 mM, pH 5)中，并在 40°C 下与内阿拉伯糖酶(endo-arabinase)，例如存在于商品酶制剂 Ultra SP (Novo Nordisk)中的酶一起温育。温育一段时间后，使用加热步骤(100°C)停止反应。将产物喷雾干燥，产物含有约 10%的单糖(大部分是阿拉伯糖)、20%的阿拉伯寡糖(DP 2~6)、10%的其他寡糖(DP 2~20)、10%的可溶性纤维(DP > 20)和 50%的不可溶性纤维(DP > 20)。

实施例 2：生产阿拉伯寡糖

在 40℃ 和 pH 5 下，将阿拉伯聚糖(Megazyme, 50%多糖形式的阿拉伯糖)与 Ultra SP (10 µl)一起温育 3 小时。在使酶失活后，将产物冷冻干燥并用 HPAEC 分析。温育 3 小时后，碳水化合物部分由约 25%的单糖、40%的阿拉伯寡糖(DP 2~20)、10%的其他寡糖(不含阿拉伯糖)和 25%的 DP 在 20 以上的物质组成。在 0.1 mm 过滤器上过滤后，将无菌液体喷雾干燥。

注：得自 Megazyme 的阿拉伯聚糖是直链 1,5- α -L-阿拉伯聚糖(参见 <http://secure.megazyme.com/Dynamic.aspx?control=CSCatalogue&categoryName=Polysaccharides>)。

实施例 3：抗粘附作用

将水解纤维获得的不同寡糖用于测量对病原体结合于人结肠癌细胞的抑制。用于结合实验的细胞在标准条件下生长。将生长培养基从细胞中除去，并加入 0.2 ml 最低必需培养基、0.4 ml EHEC 溶液(2×10^8 cfu/ml)和 0.4 ml 试验溶液(5~10 mg/ml 水解纤维)。使用适宜的空白作为对照。在 37℃ 下将细胞温育 1 小时，然后除去培养基。根据标准方法，将细胞用 PBS 缓冲液洗涤五次、溶解、均化、稀释并且平铺以计数菌落形成单元。比较空白与一个部分中发现的 cfu 的量，该部分的抑制力可以计算为结合降低的百分数。下表总结了结合降低的结果。结果显示，含阿拉伯糖的寡糖比任何其他寡糖都更好地降低 EHEC 与 Caco2 细胞的结合。尤其是阿拉伯寡糖表现出非常高的结合降低能力，而且阿拉伯木寡糖和阿拉伯半乳寡糖表现出高于 60%的结合降低。所有其他寡糖(不含阿拉伯糖)具有低于 60%的结合降低活性。

寡糖	%结合降低
阿拉伯聚糖(含 L-阿拉伯糖单元)	91
阿拉伯木聚糖(含 L-阿拉伯糖单元)	75
阿拉伯半乳聚糖(含 L-阿拉伯糖单元)	63
半乳聚糖	52
木聚糖	3
半乳甘露聚糖	24
galacturonan	21
乳糖	28

实施例 4：促双歧杆菌生长作用

- 来自糖用甜菜的水解阿拉伯糖(DP 2~9, 含有约 10%的单糖)(参见实施例 3)刺激双歧杆菌属菌株：乳双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis*)、婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)、角双歧杆菌(*Bifidobacterium angulatum*)和假小链双歧杆菌(*Bifidobacterium pseudocatelulatum*)的生长。
- 当向 5 g 粪便中加入 150 mg 特定的寡糖时，双歧杆菌的生长增加。当该寡糖是反式半乳寡糖时，双歧杆菌含量增加 5%。当该寡糖是阿拉伯半乳聚糖时，在相同时间内其数目增加了约 38%。当使用阿拉伯糖寡糖时，增加约 68%。

实施例 5：营养组合物

通过混合以下组分制备婴儿配制食品。

组分	g/100 ml
蛋白质当量	1.40
酪蛋白	0.60
乳清蛋白	0.80
碳水化合物	7.0
乳糖	1.3
葡萄糖	0.2
麦芽糖	2.1
多糖	3.5
脂质	3.6
饱和的	1.4
一不饱和的	1.7
多不饱和的	0.5
根据实施例 1 的阿拉伯寡糖	0.1
其他组分：EEC 规则 321 推荐量的矿物质、痕量元素和维生素。	

实施例 6：治疗腹泻的增补剂

在罐中，将实施例 2 的产物(10 kg 干重)、葡萄糖(20 kg)、柠檬酸钾(2.9 kg)和氯化钠(3.2 kg)溶解在水至总量 1000 升，得到液体。

实施例 7：增强肠功能的增补剂

制备 2 g 水解阿拉伯木聚糖、2 g 果寡糖、2 g 大豆多糖、1 g 含有约 10^{10} 个冷冻干燥的乳酸杆菌细胞的益生制剂、5 g 麦芽糖糊精和调味剂的混合物，作为 12 g 的每日剂量形式包装在小袋中。它改善肠功能。