

产丁酸的益生元益生菌增效组合

本申请要求于 2019 年 11 月 15 日提交中国专利局、申请号为 201911115800.7、发明名称为“产丁酸的益生元益生菌增效组合”的中国专利申请优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及食品、膳食补充剂和药品领域，具体涉及一种包含益生菌和益生元的组合物，包含所述组合物的食品、膳食补充剂或药物制剂，以及所述组合物用于缓解、改善疾病或不适、或减少疾病或不适发生的用途，所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关，或与肠道中产丁酸的微生物不足相关。本申请还提供了一种促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸的方法，包括将低聚半乳糖和异构化乳糖作为乳双歧杆菌 HN019 培养的碳源，其中，低聚半乳糖与异构化乳糖的重量比为 1:1-4:1。

背景技术

人体的肠道系统中包含着大量的细菌，总量达到人体细胞的 100 倍以上，这些细菌构成了人体的肠道微生态。越来越多的研究指出，肠道微生态与人体健康状况密不可分，尤其生命早期的肠道微生态对于一生的健康有着重要的影响（Sommer F, Bäckhed F. Nat Rev Microbiol. 2013;11(4):227-38）。

已有的研究指出，不同的喂养方式对于婴儿早期肠道微生态有重要的影响。配方乳粉喂养组的婴儿粪便中双歧杆菌与乳酸杆菌占比显著低于母乳喂养组婴儿。通过在婴儿配方乳粉添加益生菌和益生元，可以调节婴儿肠道微生态，使配方乳粉喂养的婴儿的肠道微生态构成更接近母乳喂养婴儿的肠道微生态构成，尤其是双歧杆菌的比例（Adlerberth I, Wold AE. Acta Paediatr. 2009;98:229-38）。

益生元是一类人体不能消化的碳水化合物，可以在宿主肠道中与肠道菌群相互作用产生对于宿主有好处的物质或者作用（Gibson GR et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(8):491-502）。目前研究较多的益生元包括：低聚

半乳糖、低聚果糖、菊粉、异构化乳糖、聚葡萄糖、低聚木酮糖等。

低聚半乳糖 (galactooligosaccharide, GOS) 是一种具有天然属性的功能性低聚糖, 其分子结构一般是在半乳糖基或葡萄糖基上连接一个或多个半乳糖基。动物乳汁中含有少量的 GOS, 人的母乳中含量稍多, 对动物及哺乳期婴儿肠道中微生物菌群的建立具有重要的生理作用。

异构化乳糖 (lactulose, LOS) 是最早发现的益生元 (Ackerman DL et al. *Carbohydr Res.* 2017;437:16-27), 在“益生元”的概念问世之前, 异构化乳糖被称作“双歧因子”, 对于双歧杆菌的生长有良好的促进作用。异构化乳糖是一种双糖, 具有甜度低、耐酸和热稳定性好的多种理化优点。异构化乳糖在不同的使用剂量可以起到益生元、通便和解毒的效果。Waston 的体外实验结果显示, 异构化乳糖对于大多数的双歧杆菌和乳酸杆菌属的益生菌都有很好的促进生长的作用 (Hill C et al. *Nat Rev GastroenterolHepatol.* 2014;11(8):506-514)。欧洲食品安全局 (EFSA) 第 224 /2006 号指令第 13(1) 条关于证实健康声称的科学意见中, 声称异构化乳糖有助于减少潜在致病性微生物, 缩短肠道运转时间。异构化乳糖经过益生菌代谢产生乳酸和丁酸等短链脂肪酸, 对于肠道表皮细胞的生长代谢有益处, 并且可以通过降低 pH 值抑制肠道有害菌的生长 (DhirenPranami et al. *Drugs TherPerspect.* 2017;33:228-233)。

世界粮农组织 (FAO) 和世界卫生组织 (WHO) 对于益生菌的定义是: 通过摄取适当数量、能够对于食用者的身体健康发挥有效作用的活菌 (Hill C et al. *Nat Rev GastroenterolHepatol.* 2014;1(8):506-514)。乳双歧杆菌 HN019 (Sanders ME et al. *J.Clin.Gastroenterol.* 2006;40(9):776-783) 是从乳制品中分离得到的一株益生菌, 在肠道的存活能力强, 而且能有效促进肠蠕动, 是目前发表的乳酸杆菌/双歧杆菌类菌株中最低浓度下就能有明显缩短肠道运载时间的菌种 (Waller PA et al. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1057-1064)。临床研究显示 HN019 可促进儿童营养吸收、可提高老年人免疫力。

通过优化婴儿配方食品中益生菌与益生元的组合, 来使配方食品喂养的婴儿的肠道微生态组成更贴近母乳喂养的婴儿的肠道微生态组成, 一直是研究热点。

发明内容

人体无法直接利用的碳水化合物被肠道细菌发酵可以产生短链脂肪酸(SCFAs),主要包括乳酸(即2-羟基丙酸)、醋酸、丙酸和丁酸。这些短链脂肪酸可以对人体的健康情况产生积极影响。

本发明人惊奇地发现,特定比例的低聚半乳糖和异构化乳糖的组合可以增效地促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸,可用于减少与肠道中丁酸不足或产丁酸的微生物不足有关的疾病或不适的发生,或用于缓解、改善与肠道中丁酸不足或产丁酸的微生物不足有关的疾病或不适,从而提供了下述发明:

在一个方面,本申请提供了一种组合物,其包含低聚半乳糖、异构化乳糖和乳双歧杆菌 HN019,其中,低聚半乳糖与异构化乳糖的重量比为 1:1-4:1。

在一个方面,本申请提供了包含所述组合物的食品或膳食补充剂。在某些实施方案中,本发明的组合物、食品或膳食补充剂用于缓解、改善疾病或不适,或用于减少疾病或不适的发生,所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关,或与肠道中产丁酸的微生物不足相关。

在一个方面,本申请提供了一种药物制剂,所述药物制剂包含本发明的组合物以及一种或多种药学上可接受的载体。

在一个方面,本申请提供了一种缓解、改善疾病或不适、或减少疾病或不适的发生的方法,所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关,或与肠道中产丁酸的微生物不足相关,所述方法包括给有此需要的个体施用本发明的组合物、食品或膳食补充剂。

在又一个方面,本申请提供了本发明的组合物用于制备食品、膳食补充剂或药物的用途,所述食品、膳食补充剂或药物可用于缓解、改善疾病或不适,或用于减少疾病或不适的发生,所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关,或与肠道中产丁酸的微生物不足相关。

本申请还提供了一种促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸的方法,包括将低聚半乳糖和异构化乳糖作为乳双歧杆菌 HN019 培养的碳源,其中,低聚半乳糖与异构化乳糖的重量比为 1:1-4:1。

本申请还提供了一种用于促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸的组合物,所述组合物包含低聚半乳糖和异构化乳糖,其中,低聚半乳糖和异构化乳糖的重

量比为 1:1-4:1。

发明详述

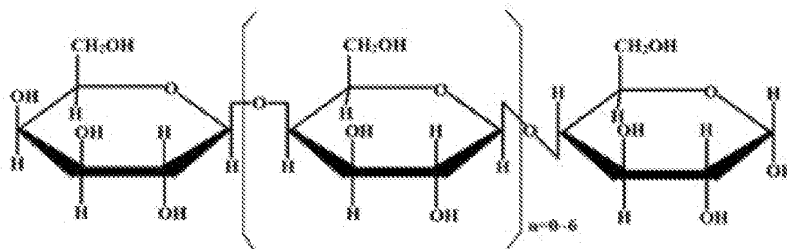
包含益生元和益生菌的组合物

在一个方面，本申请提供了一种组合物，其包含低聚半乳糖、异构化乳糖和乳双歧杆菌 HN019，其中，低聚半乳糖与异构化乳糖的重量比为 1:1-4:1（例如 1:1-2:1、2:1-3:1 或 3:1-4:1，所述重量比的单位可以是 g:g）。

在某些实施方案中，所述组合物包含约 10^6 Cfu/100g - 约 10^{12} Cfu/100g（例如约 10^6 Cfu/100g- 约 10^7 Cfu/100g、约 10^7 Cfu/100g- 约 10^8 Cfu/100g、约 10^8 Cfu/100g- 约 10^9 Cfu/100g、约 10^9 Cfu/100g- 约 10^{10} Cfu/100g、约 10^{10} Cfu/100g- 约 10^{11} Cfu/100g 或者约 10^{11} Cfu/100g- 约 10^{12} Cfu/100g）的乳双歧杆菌 HN019。

本发明的组合物中，低聚半乳糖（GOS）可以是 β -低聚半乳糖和/或 α -低聚半乳糖。低聚半乳糖的结构可以用下式表示： $[\text{半乳糖}]_m$ -葡萄糖，或用下式表示： $[\text{半乳糖}]_n$ ，其中，m 和 n 是 1-20 的整数，优选地，m 和 n 各自独立地选自 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

示例性的低聚半乳糖结构是在乳糖的半乳糖基侧主要以 β -1,4-糖苷键连接上 1-7 个半乳糖基。示例性的低聚半乳糖结构中，葡萄糖基与半乳糖基之间以 β -1,4-糖苷键相连接，而相邻的半乳糖基以 β -1,3， β -1,4 和 β -1,6-糖苷键相连，其中以 β -1,4-糖苷键连接为主。常见的低聚半乳糖主要有半乳低聚三糖、半乳低聚四糖以及少量的半乳低聚五糖、半乳低聚六糖等。另外，一些微生物的 β -D-半乳糖苷酶可以催化由底物乳糖水解产生的葡萄糖和半乳糖，合成以 β -1,3 和 β -1,6-糖苷键相连接的、与乳糖结构不同的半乳低聚二糖。示例性的低聚半乳糖的分子结构如下所示：



商业化生产的低聚半乳糖通常是葡萄糖、半乳糖、乳糖、半乳低聚二糖、半乳低聚三糖、半乳低聚四糖、半乳低聚五糖、半乳低聚六糖、半乳低聚七糖、和/或半乳低聚八糖的混合物。因此，本发明中，“低聚半乳糖”或“GOS”也可以指具有不同的链长度的低聚半乳糖的混合物（例如包含葡萄糖、半乳糖、乳糖、半乳低聚二糖、半乳低聚三糖、半乳低聚四糖、半乳低聚五糖、半乳低聚六糖、半乳低聚七糖、和/或半乳低聚八糖的混合物）。

在某些实施方案中，本发明所使用的低聚半乳糖是符合卫生部于 2008 年发布的《关于批准低聚半乳糖等新资源食品的公告》中的质量要求的低聚半乳糖。在某些实施方案中，所述低聚半乳糖是无色透明或淡黄色的糖浆，其中，以干基计，低聚半乳糖含量(半乳低聚二糖到半乳低聚八糖)不低于 57.0%，无水乳糖含量不高于 23.0%，无水葡萄糖含量不高于 22.0%，干物质 74.0%-76.0%；pH2.8-3.8。

本发明所使用的低聚半乳糖可以是乳糖来源的低聚半乳糖。在某些实施方案中，所述低聚半乳糖通过以下方式得到：以牛乳中的乳糖为原料，经 β -半乳糖苷酶催化水解半乳糖苷键，生成半乳糖和葡萄糖，并通过转半乳糖苷的作用，将水解下来的半乳糖苷转移到乳糖分子，生成低聚半乳糖。

本发明的组合物中，异构化乳糖又被称为乳果糖、乳酮糖、4- β -D-半乳糖苷-D-果糖、4-O- β -D-吡喃半乳糖基-4-D-呋喃果糖，其使用形式可以是固体或液体。在某些实施方案中，异构化乳糖以固体粉末形式被用于本发明，例如符合 GB1886176-2016 食品安全国家标准的固体产品，其中，异构化乳糖的含量不低于 97%。在某些实施方案中，异构化乳糖以液体形式被用于本发明，例如符合 GB1886176-2016 食品安全国家标准的异构化乳糖液，其中，异构化乳糖的含量不低于 50%。

本发明的组合物中，乳双歧杆菌 HN019 (*Bifidobacterium lactis*HN019) 也被称为动物双歧杆菌乳亚种 (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*) HN019，其为革兰氏染色阳性、不运动、不形成芽孢、不规则的杆状厌氧菌，最适生长温度为 37~41°C，可发酵多种糖类，但不发酵淀粉，可在乳汁或含乳汁的培养基中生长，是已经公开使用的商业菌株。

本发明中，乳双歧杆菌 HN019 可以作为活细胞或非活细胞提供，可以是

-6-

各种形式，例如，冻干细胞、湿细胞、培养液、酸乳酪或其组合。在某些实施方案中，优选冻干细胞。乳双歧杆菌 HN019 可以通过商购获得。

本发明的组合物可以是液体、半液体、粉末或其他形式。在某些实施方案中，所述组合物还包含必要的赋形剂或分散剂。

在某些实施方案中，所述组合物中，低聚半乳糖和异构化乳糖共占组合物重量的至少 50%，例如至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95% 或至少 99%。在某些实施方案中，所述组合物由低聚半乳糖、异构化乳糖和乳双歧杆菌 HN019 组成。

本发明的组合物可作为合生元 (synbiotics)、合生元组合物 (synbiotic combination) 或合益素混合物 (synbiotic mixture) 纳于食品中或单独作为膳食补充剂。所述合生元、合生元组合物或合益素混合物均是指益生菌与益生元的组合，其可以增强益生菌的生长繁殖能力以及在宿主肠道系统的存活能力，从而为宿主带来健康益处。

食品、膳食补充剂及用途

在另一个方面，本申请提供了一种食品，所述食品包含本发明的组合物。

本发明的食品可以是液体食品、半液体食品、固体食品或半固体食品。

在某些实施方案中，本发明的食品为配方食品，例如婴幼儿配方食品（例如婴儿配方食品、较大婴儿配方食品、幼儿配方食品、特殊医学用途婴儿配方食品）。

本发明中，“配方食品”指的是含有可能作为补充、主要或唯一的营养源的足够营养物（例如蛋白质、碳水化合物、脂类、维生素、矿物质和电解质）的为婴儿、幼儿、儿童、成人或其组合设计的营养组合物。

本发明中，“婴儿 (infant)”指的是不超过大约 12 月龄的人，包括 0-约 4 个月大的婴儿、约 4-约 8 个月大的婴儿、约 8-约 12 个月大的婴儿。

本发明中，“较大婴儿 (older infant)”指的是约 6-约 12 月龄的人。

本发明中，“幼儿 (young children)”指的是 12 月龄以上、3 岁以内的人。

本发明中，“儿童”指的是 3 岁以上、12 岁以下的人。

本发明中，“婴儿配方食品 (infant formula)”指的是适合于婴儿食用的人

乳替换或替代品，其能量和营养成分能够满足 0-6 月龄婴儿的正常营养需要。

本发明中，“较大婴儿配方食品”指的是适于 7-12 月龄婴儿食用的配方食品，其营养成分能满足正常较大婴儿的部分营养需要，可作为人乳替换或替代品。

本发明中，“幼儿配方食品”指的是适于 13-36 月龄幼儿食用的配方食品，其营养成分能满足正常幼儿的部分营养需要，可作为人乳替换或替代品。

本发明中，“特殊医学用途婴儿配方食品”指的是针对患有特殊紊乱、疾病或医疗状况等特殊医学状况婴儿的营养需求而设计制成的配方食品；在医生或临床营养师的指导下，单独食用或与其它食物配合食用时，其能量和营养成分能够满足 0 月龄~6 月龄特殊医学状况婴儿的生长发育需求。

在某些实施方案中，除了本发明的组合物之外，所述婴幼儿配方食品（例如婴儿配方食品、较大婴儿配方食品、幼儿配方食品或特殊医学用途婴儿配方食品）还包含以下成分：作为能量来源的蛋白质（例如乳蛋白、大豆蛋白）、脂肪（例如亚油酸、 α -亚麻酸）和碳水化合物（例如乳糖、乳糖和葡萄糖聚合物），维生素（例如维生素 A、维生素 D、维生素 K、维生素 B1、维生素 B2、维生素 B6、维生素 B12、烟酸、叶酸、维生素 C、生物素、胆碱），矿物质（例如钠、钾、铜、镁、铁、锌、锰、钙、磷、碘、氯、硒），任选地，所述婴幼儿配方食品还可以包含肌醇、牛磺酸、左旋肉碱、二十二碳六烯酸、二十碳四烯酸或其任意组合。

在某些实施方案中，本发明的配方食品是仅用物理方法生产加工制成的液态或粉状产品。

在某些实施方案中，本发明的食品是婴幼儿辅助食品。

在某些实施方案中，本发明的食品为乳制品（例如 1 段配方乳粉、2 段配方乳粉、3 段配方乳粉、发酵乳）、巧克力或巧克力制品、粮食制品（例如干燥谷类混合物、谷物棒、粥类制品）或宠物食品。

在另一个方面，本申请提供了一种膳食补充剂，所述膳食补充剂包含本发明的组合物。

本发明的膳食补充剂可以是丸剂、胶囊、片剂、颗粒剂、液体制剂或其他形式。

除了所述组合物以外,本发明的食品或膳食补充剂任选地可以添加选自以下的营养成分:蛋白质、碳水化合物、脂类、矿物质、维生素、氨基酸、不饱和脂肪酸、多元酚、植物甾醇或其任意混合物。

可通过常规处理技术,将本发明的组合物成分相继地、一起地或作为预混料混入所述食品或膳食补充剂的其他成分中。

在某些实施方案中,本发明的组合物、食品或膳食补充剂用于缓解、改善疾病或不适,或用于减少疾病或不适的发生,所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关,或与肠道中产丁酸的微生物不足相关。

本发明中,“肠道中丁酸不足”或“肠道中产丁酸的微生物不足”指的是与没有发生相关疾病或不适的群体相比,肠道中丁酸含量较低或产丁酸的微生物的数量较低。

丁酸具有酸臭味,直接口服让人难以接受。本发明的组合物、食品、膳食补充剂或药物制剂可以作为丁酸的替代品,用于减少或缓解、改善与肠道中丁酸不足相关或与肠道中产丁酸的微生物不足相关的疾病或不适,可以在包括婴幼儿在内的人群中安全方便地使用。

在一个方面,本申请提供了本发明的组合物用于制备食品、膳食补充剂或药物的用途,所述食品、膳食补充剂或药物用于缓解、改善疾病或不适,或用于减少疾病或不适的发生,所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关,或与肠道中产丁酸的微生物不足相关。

本申请还提供了一种药物制剂,所述药物制剂包含本发明的组合物以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的药物制剂可以是药学上可接受的任一剂型。优选地,本发明的药物制剂为口服制剂,例如口服固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;或,口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。所述口服制剂还可包含适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。

本发明所述的“有效量”是指足以获得或至少部分获得期望的效果的量。例如,“预防有效量”是指,足以预防、阻止或延迟疾病或症状的发生的量;“治疗有效量”是指,足以治愈或至少部分阻止已患有疾病或症状的患者的疾病或症状的量。测定这样的有效量完全在本领域技术人员的能力范围之内。例

如,对于治疗用途有效的量将取决于待治疗的疾病或症状的严重度、患者自己的免疫系统的总体状态、患者的一般情况例如年龄、体重和性别,药物的施用方式,以及同时施用的其他治疗等等。

在某些实施方案中,所述药物制剂用于缓解、改善疾病或不适,或用于减少疾病或不适的发生,所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关,或与肠道中产丁酸的微生物不足相关。

在一个方面,本申请提供了一种缓解、改善疾病或不适、或减少疾病或不适发生的方法,所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关,或与肠道中产丁酸的微生物不足相关,所述方法包括给有此需要的个体施用本发明的组合物、食品、膳食补充剂或药物制剂。

本发明中,“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病或不适(例如本文所述的疾病或不适)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在某些实施方案中,所述个体为婴儿、幼儿、儿童或成人(例如 60 岁以上的成人)。

在一个方面,本申请提供了上述组合物、食品、膳食补充剂或药物制剂,所述组合物、食品、膳食补充剂或药物制剂用于缓解、改善疾病或不适,或用于减少疾病或不适的发生,所述疾病或不适与肠道中丁酸不足相关,或与肠道中产丁酸的微生物不足相关。

促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸的方法

本申请还提供了一种促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸的方法,包括将低聚半乳糖和异构化乳糖作为乳双歧杆菌 HN019 培养的碳源,其中,低聚半乳糖与异构化乳糖的重量比为 1:1-4:1(例如 1:1-2:1、2:1-3:1 或 3:1-4:1)。

在某些实施方案中,所述方法用于促进体外的乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸,例如,在体外培养条件下促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸。

在某些实施方案中,所述方法在体外进行,包括以下步骤:

-10-

步骤 1: 提供适宜乳双歧杆菌 HN019 生长的培养基, 所述培养基以低聚半乳糖和异构化乳糖作为碳源;

步骤 2: 在步骤 1 的培养基中接种乳双歧杆菌 HN019, 在适宜乳双歧杆菌 HN019 生长的厌氧条件下进行培养。

在某些实施方案中, 步骤 1 中的培养基为添加了半胱氨酸的 MRS 培养基。在某些实施方案中, 半胱氨酸的添加量为 50-500mg/L, 例如 50-100mg/L、100-200mg/L、200-300mg/L、300-400mg/L 或 400-500mg/L。

在某些实施方案中, 低聚半乳糖和异构化乳糖在步骤 1 的培养基中的总添加量为 0.1%-10%, 例如 0.1%-1%、1%-2%、2%-3%、3%-4%、4%-5%、5%-6%、6%-7%、7%-8%、8%-9% 或 9%-10%。

在某些实施方案中, 步骤 2 中的条件为 37~41°C 下厌氧条件。

在某些实施方案中, 所述方法用于促进个体体内的乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸。

所述方法可用于非预防或治疗目的, 也可用于预防或治疗目的。

在某些实施方案中, 所述方法用于促进个体体内的乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸, 且用于非预防或治疗目的。

本申请还提供了一种用于促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸的组合物, 所述组合物包含低聚半乳糖和异构化乳糖, 其中, 低聚半乳糖和异构化乳糖的重量比为 1:1-4:1 (例如 1:1-2:1、2:1-3:1 或 3:1-4:1)。

有益效果

本发明的包含低聚半乳糖和异构化乳糖的组合可以有效促进乳双歧杆菌 HN019 产生丁酸。将包含低聚半乳糖、异构化乳糖和乳双歧杆菌 HN019 的组合用于人体, 可以改善人体肠道微生态, 减少或缓解、改善与肠道中丁酸不足相关或与肠道中产丁酸的微生物不足相关的疾病或不适。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。

实施例 1 乳双歧杆菌 HN019 的生长试验

乳双歧杆菌 HN019 来自丹尼斯克公司。在补充有 0.5g/LL-半胱氨酸的 de Man Rogosa Sharpe (MRS)肉汤(Difco, Detroit,MD)中生长并在 37°C下在厌氧条件下培育 24h。随后,使培养物在半合成 MRS(sMRS)培养基上传代两次,所述半合成 MRS 培养基中补充了 0.5g/LL-半胱氨酸,并补充有 1%(w/v)经过滤灭菌的葡萄糖作为唯一碳水化合物来源。

第二次传代后,将培养物准备用作接种物以用于下文所述的生长试验。用 0.22 微米过滤器将各种碳源母液灭菌并以 1%最终浓度使用。

按照 OD600 读数 0.1 接种培养 HN019, MRS+0.05%半胱氨酸培养基中分别添加 1%的低聚半乳糖(GOS),1%的异构化乳糖(LOS)以及 1%的 GOS/LOS 组合物,利用高效液相色谱(HPLC)测定 12 小时上述各种组合培养液中的乳酸、乙酸、丙酸和丁酸的含量。

如表 1 所示, GOS/LOS 1:1 和 4:1 为碳源, 丁酸产生量均显著高于单独 GOS 或者 LOS 做为碳源的丁酸产生量; 其他有机酸以及有机酸总量的浓度, GOS/LOS 组合组的浓度都在单独的 GOS 组和 LOS 组之间。

表 1 培养液中的有机酸含量

	乳酸	乙酸	丙酸	丁酸	有机酸总量
LOS	0.034±0.002	0.238±0.002	ND	ND	0.272±0.004
GOS	0.374±0.007	1.081±0.014	ND	0.084±0.004	1.539±0.017
GOS/LOS1: 1	0.216±0.019	0.650±0.080	ND	0.248±0.012*#	1.115±0.111
GOS/LOS4: 1	0.176±0.071	0.658±0.002	ND	0.248±0.009*#	1.082±0.078
GOS/LOS9: 1	0.109±0.003	0.699±0.023	ND	ND	0.807±0.019

*: vs LOS, $p < 0.05$; #:vs GOS, $p < 0.05$

显然,本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例,而并

—12—

非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说，在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动，这里无法对所有的实施方式予以穷举。凡是属于本发明的技术方案所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之列。