

# 说明书

---

## 一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物及其制备方法

### 5 技术领域

本发明属于特膳食品技术领域，具体地说，涉及一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物及其制备方法。

### 背景技术

10 炎症性肠病 ( Inflammatory bowel disease, IBD ) 是一种发病机制不明的非特异性肠道炎症性疾病，包括克罗恩病 ( Crohn's disease, CD ) 和溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC)。近年来 IBD 的发病率呈逐年上升趋势，美国和欧洲发病患者分别达到 100 万和 250 万，给社会生产力和患者生活质量带来极大影响。近年来随着生活方式的西方化，在亚洲地区  
15 发病率也逐渐升高，在不同人群中达到 1.05/10 万~6.67/10 万，已成为一种全球性的疾病。环境因素如吸烟、维生素 D 缺乏、低纤维高脂肪高糖饮食等，也是影响炎症性肠病发生发展的重要因素，其中，营养相关因素与 IBD 的关系近年来备受关注。

CD 最常见的病变部位是小肠的下半部分( 回肠 )和结肠的上半部分，  
20 作为 IBD 的疾病亚型，与 UC 相比，患者营养不良的情况更为普遍。国内因并发症住院手术的 CD 患者合并营养不良的发生率高达 86.7% ,活动期 CD 住院患者并发体重下降者达 75% ,50%的患者处于“ 负氮平衡” 的不良状态。营养不良类型以蛋白质能量型营养不良为主，表现为体质指数 ( BMI ) 下降等。既往研究显示营养因素与 CD 预后相关。尤其是活动  
25 期的 CD 患者由于进食量少、营养物质消耗增加、肠道吸收功能降低、药物影响等因素的作用，营养不良发生率颇高。营养不良增加 CD 患者住院率，延长住院时间，降低患者抗感染能力，妨碍手术切口和肠吻合口愈合，增加手术并发症发生率和病死率，影响机体对药物治疗的反应，降低患者生活质量。

纠正营养不良有利于改善患者营养状况，提高治疗效果。营养支持治疗可改善营养状态，还可以诱导及维持 CD 缓解，促进黏膜愈合，缩短病程。多项研究证明了肠内营养对成人 CD 患者有诱导缓解的作用，肠内营养不仅能够提供身体所需的营养物质，而且消化吸收途径符合生理状态，能增加门静脉血流量、维护消化道生理功能和肠黏膜屏障。欧洲多国、加拿大、澳大利亚以及日本等国家推荐全肠内营养作为活动期儿童/青少年 CD 诱导缓解的一线治疗方案。肠内营养可以提供丰富而全面的营养素，这使营养与能量易于吸收，同时也减轻了肠道的炎症反应。国际上现有的 CD 专用肠内营养制剂是整蛋白配方，蛋白来源为酪蛋白，酪蛋白是一种大型、坚硬、致密、极困难消化分解的蛋白质，吸收利用率低，不适合国人体质，也不适用于肠功能不全病人。

目前，国内没有针对 CD 患者专用的肠内营养制剂，因此，有必要提供一种 CD 患者专用的营养制剂，应用于特殊膳食或特殊医学用途配方食品的生产。由于 CD 患者病发部位主要在回肠和结肠上部，对于小肠吸收不全患者，现有的整蛋白型营养制剂的渗透压偏高，高渗性特点容易进一步造成腹泻的加剧。

CD 患者的营养不良主要为蛋白质-能量营养不良，患者普遍存在低蛋白血症，疾病活动期患者体内蛋白质分解或代谢增加，血浆白蛋白相对减少，血浆渗透压降低，引起小肠粘膜水肿，影响营养物质吸收，加剧营养不良。现有短肽制剂蛋白质供能比偏低不能满足 CD 患者的营养需求，同时，70%~80%的 CD 患者需要进行手术治疗，因手术不可避免地会造成机体的应激性损害，病态的氧自由基与抗氧化防御系统之间严重失衡，体内氧自由基产生过多在细胞内蓄积，引起细胞毒性，进而导致组织损伤，此过程称为氧化应激反应，严重的氧化应激反应容易增加 CD 患者术后感染和并发症的风险。抗氧化物质可参与正常的机体代谢包括清除衰老蜕变的细胞、参与抗感染过程及免疫反应。现有营养制剂添加抗氧化营养素种类少、协同效果弱、抗氧化作用低，因此有必要为 CD 患者提供一种分子量更小，渗透压更低，更易消化吸收，同时添加多种抗氧化营养素，协同发挥抗氧化的乘法效应，以降低术后氧化应激反应，

减少 CD 患者术后感染和并发症的风险的肠内营养制剂。

## 发明内容

有鉴于此，本发明针对上述的问题，提供了一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物及其制备方法，本发明选用支链氨基酸结合小分子肽制剂，与现有的整蛋白制剂和普通短肽制剂相比，渗透压更低，分子量更小，吸收利用率更高，所以针对克罗恩病患者疾病特点应给予支链氨基酸结合小分子肽制剂提高吸收利用率，减轻患者肠道负担，减轻患者腹泻症状；同时添加姜黄素、雪胆多糖、雪胆多酚可协同抗氧化类氨基酸，直接靶向肠道，发挥抗氧化、抗炎及调节肠道菌群的作用。

为了解决上述技术问题，本发明公开了一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 50-65 份、雪胆多糖  $30 \times 10^{-3}$ - $85 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 8.5-19.2 份、亮氨酸 1.2-3.3 份、异亮氨酸 0.93-2.8 份、缬氨酸 0.75-2.21 份、甘氨酸 0.19-0.56 份、组氨酸 0.19-0.56 份、乳脂 4-4.5 份、中链甘油三酯 4-5.5 份、玉米油 3.5-4.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 1-3 份、胆碱 0.1-0.3 份、牛磺酸 0.01-0.05 份、雪胆多酚  $10 \times 10^{-3}$ - $65 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $25 \times 10^{-3}$ - $320 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $2 \times 10^{-4}$ - $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $4 \times 10^{-6}$ - $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.038-0.056 份、维生素 C 0.025-0.06 份、钾 0.56-0.76 份、镁 0.09-0.11 份、钙 0.3-0.6 份、磷 0.2-0.44 份、锌  $2.6 \times 10^{-3}$ - $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.16 \times 10^{-4}$ - $0.3 \times 10^{-4}$  份、铁  $4 \times 10^{-3}$ - $10 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 5-10 份、精氨酸 2-5 份、烟酸  $4 \times 10^{-3}$ - $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $1.5 \times 10^{-3}$ - $2 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.65 \times 10^{-6}$ - $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $1.2 \times 10^{-4}$ - $2 \times 10^{-4}$  份、碘  $36 \times 10^{-6}$ - $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $22 \times 10^{-6}$ - $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $12 \times 10^{-6}$ - $16 \times 10^{-6}$  份。

可选地，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 50-65 份、雪胆多糖  $40 \times 10^{-3}$ - $75 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 8.5-19.2 份、亮氨酸 1.2-3.3 份、异亮氨酸 0.93-2.8 份、缬氨酸 0.75-2.21 份、甘氨酸 0.19-0.56 份、组氨酸 0.19-0.56 份、乳脂 4-4.5 份、中链甘油三酯 4-5.5 份、玉米油 3.5-4.5 份、n-3

不饱和脂肪酸 1-3 份、胆碱 0.1-0.3 份、牛磺酸 0.01-0.05 份、雪胆多酚  
15  $15 \times 10^{-3}$ - $45 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $37.5 \times 10^{-3}$ - $270 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $2 \times 10^{-4}$ - $3 \times 10^{-4}$  份、  
维生素 D  $4 \times 10^{-6}$ - $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.038-0.056 份、维生素 C 0.025-0.06  
份、钾 0.56-0.76 份、镁 0.09-0.11 份、钙 0.3-0.6 份、磷 0.2-0.44 份、锌  
5  $2.6 \times 10^{-3}$ - $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.16 \times 10^{-4}$ - $0.3 \times 10^{-4}$  份、铁  $4 \times 10^{-3}$ - $10 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰  
胺 5-10 份、精氨酸 2-5 份、烟酸  $4 \times 10^{-3}$ - $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $1.5 \times 10^{-3}$ - $2 \times 10^{-3}$  份、  
维生素 B<sub>1</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$ 、维生素 B<sub>2</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  
3.5  $\times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.65 \times 10^{-6}$ - $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $1.2 \times 10^{-4}$ - $2 \times 10^{-4}$  份、  
碘  $36 \times 10^{-6}$ - $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $22 \times 10^{-6}$ - $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $12 \times 10^{-6}$ - $16 \times 10^{-6}$   
10 份。

本发明还公开了一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物的制备方法，  
包括以下步骤：

步骤 1、雪胆多糖的制备；

步骤 2、雪胆多酚的制备；

15 步骤 3、小分子肽的制备；

步骤 4、按照质量份称量以下组分：葡萄糖 50-65 份、雪胆多糖  
30  $\times 10^{-3}$ - $85 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 8.5-19.2 份、亮氨酸 1.2-3.3 份、  
异亮氨酸 0.93-2.8 份、缬氨酸 0.75-2.21 份、甘氨酸 0.19-0.56 份、组氨酸  
0.19-0.56 份、乳脂 4-4.5 份、中链甘油三酯 4-5.5 份、玉米油 3.5-4.5 份、n-3  
20 不饱和脂肪酸 1-3 份、胆碱 0.1-0.3 份、牛磺酸 0.01-0.05 份、雪胆多酚  
 $10 \times 10^{-3}$ - $65 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $25 \times 10^{-3}$ - $320 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $2 \times 10^{-4}$ - $3 \times 10^{-4}$  份、  
维生素 D  $4 \times 10^{-6}$ - $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.038-0.056 份、维生素 C 0.025-0.06  
份、钾 0.56-0.76 份、镁 0.09-0.11 份、钙 0.3-0.6 份、磷 0.2-0.44 份、锌  
2.6  $\times 10^{-3}$ - $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.16 \times 10^{-4}$ - $0.3 \times 10^{-4}$  份、铁  $4 \times 10^{-3}$ - $10 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰  
25 胺 5-10 份、精氨酸 2-5 份、烟酸  $4 \times 10^{-3}$ - $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $1.5 \times 10^{-3}$ - $2 \times 10^{-3}$  份、  
维生素 B<sub>1</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$ 、维生素 B<sub>2</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  
3.5  $\times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.65 \times 10^{-6}$ - $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $1.2 \times 10^{-4}$ - $2 \times 10^{-4}$  份、  
碘  $36 \times 10^{-6}$ - $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $22 \times 10^{-6}$ - $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $12 \times 10^{-6}$ - $16 \times 10^{-6}$   
份；

步骤 5、将以上各组份在三维混料罐中利用等量递增法进行预混、总混、灭菌，铝箔袋背封罐装。

可选地，所述步骤 1 中的雪胆多糖的制备具体为：将雪胆粉碎后，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；将雪胆粉末与水按照料液比为 1：14-1:18，  
5 提取温度设为 80-90℃，热水浸提时间设为 1-2 h，重复提取 3 次后，离心收集上清液；通过旋转蒸发仪浓缩上清液，浓缩后的上清液与雪胆粉末的体积  
质量比为 5g：100mL；加入活性炭进行脱色，经振荡离心去除沉淀后，加入  
10 5 倍氯仿、正丁醇混合液，其中，氯仿：正丁醇的体积比为 5：1，经 20-30 min  
振荡并离心取上清液，加入 1 倍体积的无水乙醇混匀，放入 4℃冰箱静置 10-15  
h 后，醇沉淀液 2500 r/min 离心 3min，沉淀物在 80℃鼓风干燥箱中烘干，即  
制得雪胆多糖。

可选地，所述步骤 2 中的雪胆多酚的制备具体为：将雪胆块茎放入粉碎机磨碎，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；将雪胆粉末加入体积百分含  
量为 50%的乙醇溶液，其中，雪胆粉末与乙醇溶液的液料比为 1 g:16 mL，  
15 制备得到混合液；将混合液进行超声辅助提取，超声功率 450-550w，超声时  
间 40-50min；随后在转速为 3800-4200 r/min 的条件下离心 15-25min，离心  
后真空浓缩，真空冷冻干燥后即得雪胆多酚冻干粉。

可选地，所述步骤 3 中的小分子肽的制备具体为：称取乳清蛋白粉溶解  
于去离子水中，配制成底物浓度 3g /100 mL 的溶液，90-100℃水浴 3-8 min  
20 后冷却至 50℃，置于恒温电磁搅拌器上，用 0.5 mol /L 的 NaOH 调节溶液 pH  
至一定值，按照质量比为 0.25%的酶底比加入木瓜蛋白酶，进行 1.5-2.5h 的  
酶解反应，反应过程每隔 10 min 向酶解液中加入 0.5 mol /L 的 NaOH 溶液  
保证 pH 的变化不超过±0.05；酶解结束后，沸水浴灭酶 8-12 min，冷却至  
室温，即得到乳清蛋白粉水解产物，用 4800-5200 r/min 离心分离 12-18 min，  
25 取上清液干燥箱烘干得小分子肽粉剂。

与现有技术相比，本发明可以获得包括以下技术效果：

1) 针对 CD 代谢特点，CD 患者容易发生腹泻、腹痛、腹胀、便秘和胀气等多种肠道症状，市面上现有的整蛋白和短肽制剂普遍使用麦芽糊精为碳水化合物来源，不能有效改善缓解腹泻时电解质与水分大量丢失的问题，同

时也容易发生腹胀、产气多等肠道问题，本发明选择一种低产气，快速供能，并且帮助促进体内电解质与水分加速吸收的葡萄糖作为碳水化合物的来源，易溶于水，与其他单糖相比属于主动吸收而非被动吸收，吸收速率最快。并且，葡萄糖可促进小肠对钠与水分的吸收，缓解腹泻时钠与水分丢失的问题。

5 另外添加雪胆多糖，雪胆多糖具有抗氧化、抗菌及抗病毒等多种生物活性，可通过作用于不同类型的肠上皮细胞保护肠道，其富含的 $\beta$  - ( 1-3 ) -葡聚糖被认为具有免疫调节及抗肿瘤活性。同时，葡萄糖与多糖均属于低 FODMAP ( 低发漫 ) 饮食食物，其相结合具有协同效果，可帮助降低腹痛、腹胀、便秘、腹泻和胀气等肠道症状的发生风险。

10 2 ) 本发明为高能高蛋白的支链氨基酸结合小分子肽型全营养配方制剂，应激或危重情况下，支链氨基酸可以不经过肝脏代谢直接在骨骼肌利用，同时又是生糖氨基酸，在能量供应不足时，可转化为葡萄糖供能。活动期 CD 患者蛋白质需求量增加，应给予含高支链氨基酸的充足蛋白质供应。同时区别于以往的短肽制剂，本发明的蛋白质来源除了支链氨基酸，还选用了乳清蛋白经特殊酶解工艺制成的小分子肽，它与整蛋白和短肽相比分子量更小，  
15 渗透压更低，可快速透过小肠粘膜吸收而不需要再次消化，也不需要消耗能量，具有 100%吸收的特点。并且与现有其他短肽制剂相比本发明的蛋白质供能比高，能够满足 CD 患者低蛋白血症的营养需求，减少 CD 患者蛋白质流失，纠正负氮平衡营养不良。

20 3 ) CD 的发病机制目前认为是肠道粘膜屏障受损，肠道通透性增加，紧密连接蛋白受到一定程度的破坏。除此之外，肠道黏液层作为化学屏障，产生的抗炎物质如短链脂肪酸 ( short chain fatty acids , SCFAs ) 减少，抗炎作用减弱。同时肠道菌群紊乱，有益菌与有害菌之间平衡被打破，使肠道微生物屏障损伤。肠道菌群及其与肠道屏障之间的密切联系在 CD 的发病机制中  
25 发挥关键作用。同时，大多数 CD 患者术后不可避免地会发生机体的应激性损害，产生氧化应激反应。本发明根据上述的疾病特性加入雪胆多酚和姜黄素。雪胆具有清热解毒、消炎抗菌等功效，雪胆多酚作为雪胆的次级代谢产物，具有良好的抑菌性和抗氧化活性。雪胆多酚还可与甘氨酸、组氨酸、缬氨酸一起发挥抗氧化的协同效应，具有清除 DPPH 自由基、ABTS 自由基、  
30 羟基自由基、超氧阴离子清除活性的能力，并具有一定的还原能力。姜黄素

通过增强肠内碱性磷酸酶 ( *in-testinalalkalinephosphatase* , IAP ) 活性 , 维持肠道菌群稳态 , IAP 在维持宿主和肠腔内微生物环境之间的稳态方面发挥着核心作用。同时 , 姜黄素可减少大肠杆菌的数量 , 降低肠道 TLR-4、IL-1、TNF- $\alpha$  表达水平 , 改善肠道炎症。姜黄素还可增加抗菌肽 hepcidin 和  $\beta$  - 防御素 , 拮抗炎症反应。此外 , 姜黄素可促使短链脂肪酸 ( SCFAs ) 合成增加 , 使得缺氧诱导因子 ( Hypoxia-induciblefactor , HIF ) 稳定 , 而 HIF 具有很强的肠道屏障保护作用。另外 , 姜黄素可被菌群代谢成 23 种已知的活性物质 , 发挥重要生理作用 , 形成双向调节作用 , 直接靶向肠道菌群 , 改善肠道屏障功能。

4 ) 本发明配方所有原材料不含麸质 , 因人体没有足够的酶来消化麸质 , 故麸质饮食容易引起炎症和肠道通透性增加 , 加重自身免疫性疾病 CD 的严重程度。同时本发明配方不添加香精、色素和甜味剂 , 属于适用于 CD 患者的低敏配方制剂。

当然 , 实施本发明的任一产品并不一定需要同时达到以上所述的所有技术效果。

## 具体实施方式

以下将配合实施例来详细说明本发明的实施方式 , 藉此对本发明如何应用技术手段来解决技术问题并达成技术功效的实现过程能充分理解并据以实施。

本发明公开了一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物 , 按照质量份由以下组分构成 : 葡萄糖 50-65 份、雪胆多糖  $30 \times 10^{-3}$ - $85 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 8.5-19.2 份、亮氨酸 1.2-3.3 份、异亮氨酸 0.93-2.8 份、缬氨酸 0.75-2.21 份、甘氨酸 0.19-0.56 份、组氨酸 0.19-0.56 份、乳脂 4-4.5 份、中链甘油三酯 4-5.5 份、玉米油 3.5-4.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 1-3 份、胆碱 0.1-0.3 份、牛磺酸 0.01-0.05 份、雪胆多酚  $10 \times 10^{-3}$ - $65 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $25 \times 10^{-3}$ - $320 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $2 \times 10^{-4}$ - $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $4 \times 10^{-6}$ - $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.038-0.056 份、维生素 C 0.025-0.06 份、钾 0.56-0.76 份、镁 0.09-0.11 份、钙 0.3-0.6 份、磷 0.2-0.44 份、锌  $2.6 \times 10^{-3}$ - $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.16 \times 10^{-4}$ - $0.3 \times 10^{-4}$

份、铁  $4 \times 10^{-3}$ - $10 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 5-10 份、精氨酸 2-5 份、烟酸  $4 \times 10^{-3}$ - $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $1.5 \times 10^{-3}$ - $2 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$ 、维生素 B<sub>2</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.65 \times 10^{-6}$ - $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $1.2 \times 10^{-4}$ - $2 \times 10^{-4}$  份、碘  $36 \times 10^{-6}$ - $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $22 \times 10^{-6}$ - $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $12 \times 10^{-6}$ - $16 \times 10^{-6}$  份。

本发明还公开了一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物的制备方法，包括以下步骤：

步骤 1、雪胆多糖的制备：将雪胆粉碎后，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；将雪胆粉末与水按照料液比为 1:14-1:18，提取温度设为 80-90℃，热水浸提时间设为 1-2 h，重复提取 3 次后，离心收集上清液；通过旋转蒸发仪浓缩上清液，浓缩后的上清液与雪胆粉末的体积质量比为 5g:100mL；加入活性炭进行脱色，经振荡离心去除沉淀后，加入 5 倍氯仿、正丁醇混合液，其中，氯仿：正丁醇的体积比为 5:1，经 20-30 min 振荡并离心取上清液，加入 1 倍体积的无水乙醇混匀，放入 4℃冰箱静置 10-15 h 后，醇沉淀液 2500 r/min 离心 3min，沉淀物在 80℃鼓风干燥箱中烘干，即制得雪胆多糖；

步骤 2、雪胆多酚的制备：将雪胆块茎放入粉碎机磨碎，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；将雪胆粉末加入体积百分含量为 50%的乙醇溶液，其中，雪胆粉末与乙醇溶液的液料比为 1 g:16 mL，制备得到混合液；将混合液进行超声辅助提取，超声功率 450-550w，超声时间 40-50min；随后在转速为 3800-4200 r/min 的条件下离心 15-25min，离心后真空浓缩，真空冷冻干燥后即得雪胆多酚冻干粉；

其中，当乙醇浓度在 30%~50%时，多酚提取率随着乙醇浓度的增加而增加；当乙醇浓度为 50%时，雪胆多酚提取率达到最高。之后随着乙醇浓度的增加，多酚提取率逐渐减小，这是由于高浓度乙醇溶液会使蛋白质变性，影响多酚类物质的溶出，多酚提取率降低。

当超声功率为 500W 时，多酚提取率接近最大值。超声功率大于 600 W 之后，多酚提取率降低。由于随着超声功率的增加，其热效应也在增强，很容易造成多酚分子结构的破坏，使得多酚提取率降低。



当超声时间超过 50min 时，超声波会导致提取液温度升高，使多酚稳定性降低，提取率减小。

步骤 3、小分子肽的制备：称取乳清蛋白粉溶解于去离子水中，配制成底物浓度 3g /100 mL 的溶液，90-100℃水浴 3-8 min 后冷却至 50℃，置于恒温电磁搅拌器上，用 0.5 mol /L 的 NaOH 调节溶液 pH 至 6.0，按照质量比为 0.25%的酶底比加入木瓜蛋白酶，进行 1.5-2.5h 的酶解反应，反应过程每隔 10 min 向酶解液中加入 0.5 mol /L 的 NaOH 溶液保证 pH 的变化不超过±0.05。酶解结束后，沸水浴灭酶 8-12 min，冷却至室温，即得到乳清蛋白粉水解产物，用 4800-5200 r/min 离心分离 12-18 min，取上清液干燥箱烘干得小分子肽粉剂；

其中，酶温度低于其最适温度时，酶活被抑制不能发挥其活性；温度高于其最适温度时，酶结构被破坏而失去活性。当温度低于 50 °C时，木瓜蛋白酶的乳清蛋白水解产物的抗氧化活性随着温度升高而升高，当温度高于 50 °C时，乳清蛋白水解产物的抗氧化活性随着温度升高而降低。

当酶底比小于 0.25%时，木瓜蛋白酶的乳清蛋白水解产物的水解度及抗氧化活性随着蛋白酶添加量增加而增强。酶底比在 0.25%以上时，乳清蛋白水解产物的水解度继续增加而抗氧化活性趋于稳定甚至略有下降，说明酶底比在 0.25%时蛋白酶对底物的酶解效果接近饱和，继续增大酶用量可以使乳清蛋白水解产物的水解度提高，但同时也会使乳清蛋白水解产物中的抗氧化活性小分子肽发生降解。

步骤 4、按照质量份称量以下组分：葡萄糖 50-65 份、雪胆多糖  $30 \times 10^{-3}$ - $85 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 8.5-19.2 份、亮氨酸 1.2-3.3 份、异亮氨酸 0.93-2.8 份、缬氨酸 0.75-2.21 份、甘氨酸 0.19-0.56 份、组氨酸 0.19-0.56 份、乳脂 4-4.5 份、中链甘油三酯 4-5.5 份、玉米油 3.5-4.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 1-3 份、胆碱 0.1-0.3 份、牛磺酸 0.01-0.05 份、雪胆多酚  $10 \times 10^{-3}$ - $65 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $25 \times 10^{-3}$ - $320 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $2 \times 10^{-4}$ - $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $4 \times 10^{-6}$ - $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.038-0.056 份、维生素 C 0.025-0.06 份、钾 0.56-0.76 份、镁 0.09-0.11 份、钙 0.3-0.6 份、磷 0.2-0.44 份、锌  $2.6 \times 10^{-3}$ - $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.16 \times 10^{-4}$ - $0.3 \times 10^{-4}$  份、铁  $4 \times 10^{-3}$ - $10 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰

胺 5-10 份、精氨酸 2-5 份、烟酸  $4 \times 10^{-3}$ - $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $1.5 \times 10^{-3}$ - $2 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$ - $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.65 \times 10^{-6}$ - $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $1.2 \times 10^{-4}$ - $2 \times 10^{-4}$  份、碘  $36 \times 10^{-6}$ - $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $22 \times 10^{-6}$ - $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $12 \times 10^{-6}$ - $16 \times 10^{-6}$  份；

步骤 5、将以上各组分在三维混料罐中利用等量递增法进行预混、总混、灭菌，铝箔袋背封罐装。

### 实施例 1

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 58 份、雪胆多糖  $57.5 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 16 份、亮氨酸 2.25 份、异亮氨酸 1.86 份、缬氨酸 1.5 份、甘氨酸 0.38 份、组氨酸 0.38 份、乳脂 4 份、中链甘油三酯 4 份、玉米油 3.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 3 份、胆碱 0.3 份、牛磺酸 0.05 份、雪胆多酚  $45 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $270 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.056 份、维生素 C 0.06 份、钾 0.76 份、镁 0.11 份、钙 0.6 份、磷 0.44 份、锌  $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.3 \times 10^{-4}$  份、铁  $7 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 7.5 份、精氨酸 3.5 份、烟酸  $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $2 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $2 \times 10^{-4}$  份、碘  $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $16 \times 10^{-6}$  份。

上述适用于克罗恩病的全营养膳食组合物的制备方法，包括以下步骤：

步骤 1、雪胆多糖的制备：将雪胆粉碎后，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；称取雪胆粉末 5g，按样品与水 1：16 的料液比，提取温度设为 85℃，热水浸提时间设为 1.5 h，重复提取 3 次后，离心收集上清液。通过旋转蒸发仪浓缩上清液至 100mL 左右，加入活性炭进行脱色，经振荡离心去除沉淀后，加入 5 倍氯仿、正丁醇混合液（氯仿：正丁醇=5：1），经 25 min 振荡并离心取上清液，加入 1 倍体积的无水乙醇混匀，放入 4℃冰箱静置 12 h 后，醇沉淀液 2500 r/min 离心 3min，沉淀物在 80℃鼓风干燥箱中烘干，即制得雪胆多糖；

步骤 2、雪胆多酚的制备：将雪胆块茎放入粉碎机磨碎，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用。称取 5.00g 雪胆粉末加入 50%乙醇溶液，液料比为 1:16( g/mL )。将混合液进行超声辅助提取，超声功率 500w，超声时间 45min。随后离心机离心（转速 4000 r/min，20 min），离心后真空浓缩，真空冷冻干燥后即得雪胆多酚冻干粉；

步骤 3、小分子肽的制备：称取适量的乳清蛋白粉溶解于去离子水中，配制成底物浓度 3g /100 mL 的溶液，95℃水浴 5 min 后冷却至 50℃，置于恒温电磁搅拌器上，用 0.5 mol /L 的 NaOH 调节溶液 pH 至一定值，按照质量比为 0.25%的酶底比加入木瓜蛋白酶，进行 2h 的酶解反应，反应过程每隔 10 min 向酶解液中加入 0.5 mol /L 的 NaOH 溶液保证 pH 的变化不超过±0.05。酶解结束后，沸水浴灭酶 10 min，冷却至室温，即得到乳清蛋白粉水解产物，用 5000 r/min 离心分离 15 min，取上清液干燥箱烘干得小分子肽粉剂；

步骤 4、按照上述质量份称量各组分；

步骤 5、将以上各组分在三维混料罐中利用等量递增法进行预混、总混、灭菌，铝箔袋背封罐装。

## 实施例 2

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 50 份、雪胆多糖  $75 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 19.2 份、亮氨酸 1.2 份、异亮氨酸 0.93 份、缬氨酸 0.75 份、甘氨酸 0.19 份、组氨酸 0.19 份、乳脂 4.25 份、中链甘油三酯 4.75 份、玉米油 4 份、n-3 不饱和脂肪酸 2 份、胆碱 0.2 份、牛磺酸 0.03 份、雪胆多酚  $30 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $153.75 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $2.5 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $5.8 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.047 份、维生素 C 0.042 份、钾 0.66 份、镁 0.1 份、钙 0.45 份、磷 0.32 份、锌  $3.1 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.23 \times 10^{-4}$  份、铁  $10 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 10 份、精氨酸 5 份、烟酸  $4.5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $1.75 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $4.75 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $4.75 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $4.75 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.725 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $1.6 \times 10^{-4}$  份、碘  $42 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $30 \times 10^{-6}$  份、生物素  $14 \times 10^{-6}$  份。

上述的适用于克罗恩病的全营养膳食组合物的制备方法，包括以下步

骤：

步骤 1、雪胆多糖的制备：将雪胆粉碎后，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；将雪胆粉末与水按照料液比为 1：14，提取温度设为 90℃，热水浸提时间设为 1h，重复提取 3 次后，离心收集上清液；通过旋转蒸发仪浓缩上清液，浓缩后的上清液与雪胆粉末的体积质量比为 5g：100mL；加入活性炭进行脱色，经振荡离心去除沉淀后，加入 5 倍氯仿、正丁醇混合液，其中，氯仿：正丁醇的体积比为 5：1，经 30 min 振荡并离心取上清液，加入 1 倍体积的无水乙醇混匀，放入 4℃冰箱静置 10 h 后，醇沉淀液 2500 r/min 离心 3min，沉淀物在 80℃鼓风干燥箱中烘干，即制得雪胆多糖；

步骤 2、雪胆多酚的制备：将雪胆块茎放入粉碎机磨碎，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；将雪胆粉末加入体积百分含量为 50%的乙醇溶液，其中，雪胆粉末与乙醇溶液的液料比为 1 g:16 mL，制备得到混合液；将混合液进行超声辅助提取，超声功率 450w，超声时间 50min；随后在转速为 3800r/min 的条件下离心 25min，离心后真空浓缩，真空冷冻干燥后即得雪胆多酚冻干粉；

步骤 3、小分子肽的制备：称取乳清蛋白粉溶解于去离子水中，配制成底物浓度 3g /100 mL 的溶液，90℃水浴 8 min 后冷却至 50℃，置于恒温电磁搅拌器上，用 0.5 mol /L 的 NaOH 调节溶液 pH 至一定值，按照质量比为 0.25% 的酶底比加入木瓜蛋白酶，进行 1.5h 的酶解反应，反应过程每隔 10 min 向酶解液中加入 0.5 mol /L 的 NaOH 溶液保证 pH 的变化不超过±0.05。酶解结束后，沸水浴灭酶 12 min，冷却至室温，即得到乳清蛋白粉水解产物，用 4800 r/min 离心分离 18 min，取上清液干燥箱烘干得小分子肽粉剂

步骤 4、按照以上质量份称量各组分；

步骤 5、将以上各组分在三维混料罐中利用等量递增法进行预混、总混、灭菌，铝箔袋背封罐装。

### 实施例 3

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 65 份、雪胆多糖  $40 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 8.5 份、亮氨酸 3.3 份、异亮氨酸 2.8 份、缬氨酸 2.21 份、甘氨酸 0.56 份、组氨酸 0.56

份、乳脂 4.5 份、中链甘油三酯 5.5 份、玉米油 4.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 1 份、胆碱 0.1 份、牛磺酸 0.01 份、雪胆多酚  $15 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $37.5 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $2 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $4 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.038 份、维生素 C 0.025 份、钾 0.56 份、镁 0.09 份、钙 0.3 份、磷 0.2 份、锌  $2.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.16 \times 10^{-4}$  份、铁  $4 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 5 份、精氨酸 2 份、烟酸  $4 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $1.5 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $3.5 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.65 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $1.2 \times 10^{-4}$  份、碘  $36 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $22 \times 10^{-6}$  份、生物素  $12 \times 10^{-6}$  份。

10 上述的适用于克罗恩病的全营养膳食组合物的制备方法，包括以下步骤：

步骤 1、雪胆多糖的制备：将雪胆粉碎后，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；将雪胆粉末与水按照料液比为 1:18，提取温度设为 80-90℃，热水浸提时间设为 2 h，重复提取 3 次后，离心收集上清液；通过旋转蒸发仪浓缩上清液，浓缩后的上清液与雪胆粉末的体积质量比为 5g:100mL；加入 15 活性炭进行脱色，经振荡离心去除沉淀后，加入 5 倍氯仿、正丁醇混合液，其中，氯仿：正丁醇的体积比为 5:1，经 20 min 振荡并离心取上清液，加入 1 倍体积的无水乙醇混匀，放入 4℃冰箱静置 15 h 后，醇沉淀液 2500 r/min 离心 3min，沉淀物在 80℃鼓风干燥箱中烘干，即制得雪胆多糖；

20 步骤 2、雪胆多酚的制备：将雪胆块茎放入粉碎机磨碎，过 100 目筛得到样品置于干燥器备用；将雪胆粉末加入体积百分含量为 50%的乙醇溶液，其中，雪胆粉末与乙醇溶液的液料比为 1 g:16 mL，制备得到混合液；将混合液进行超声辅助提取，超声功率 450-550w，超声时间 40-50min；随后在转速为 4200 r/min 的条件下离心 15min，离心后真空浓缩，真空冷冻干燥后即得雪胆多酚冻干粉；

25 步骤 3、小分子肽的制备：称取乳清蛋白粉溶解于去离子水中，配制成底物浓度 3g/100 mL 的溶液，100℃水浴 3min 后冷却至 50℃，置于恒温电磁搅拌器上，用 0.5 mol/L 的 NaOH 调节溶液 pH 至一定值，按照质量比为 0.25%的酶底比加入木瓜蛋白酶，进行 2.5h 的酶解反应，反应过程每隔 10 min 向酶解液中加入 0.5 mol/L 的 NaOH 溶液保证 pH 的变化不超过±0.05。酶

解结束后，沸水浴灭酶 8 min，冷却至室温，即得到乳清蛋白粉水解产物，用 5200 r/min 离心分离 12min，取上清液干燥箱烘干得小分子肽粉剂

步骤 4、按照以上质量份称量各组分；

步骤 5、将以上各组分在三维混料罐中利用等量递增法进行预混、总混、

5 灭菌，铝箔袋背封罐装。

#### 实施例 4

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：

10 葡萄糖 57 份、雪胆多糖  $85 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 16 份、亮氨酸 2.25 份、异亮氨酸 1.86 份、缬氨酸 1.5 份、甘氨酸 0.38 份、组氨酸 0.38 份、乳脂 4 份、中链甘油三酯 4 份、玉米油 3.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 3 份、胆碱 0.3 份、牛磺酸 0.05 份、雪胆多酚  $65 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $320 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.056 份、维生素 C 0.06 份、钾 0.76 份、镁 0.11 份、钙 0.6 份、磷 0.44 份、锌  $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.3 \times 10^{-4}$  份、  
15 铁  $7 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 7.5 份、精氨酸 3.5 份、烟酸  $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $2 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $2 \times 10^{-4}$  份、碘  $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $16 \times 10^{-6}$  份。

制备方法同实施例 1。

#### 20 实施例 5

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：

25 葡萄糖 58 份、雪胆多糖  $30 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 16 份、亮氨酸 2.25 份、异亮氨酸 1.86 份、缬氨酸 1.5 份、甘氨酸 0.38 份、组氨酸 0.38 份、乳脂 4 份、中链甘油三酯 4 份、玉米油 3.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 3 份、胆碱 0.3 份、牛磺酸 0.05 份、雪胆多酚  $10 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $25 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.056 份、维生素 C 0.06 份、钾 0.76 份、镁 0.11 份、钙 0.6 份、磷 0.44 份、锌  $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.3 \times 10^{-4}$  份、铁  $7 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 7.5 份、精氨酸 3.5 份、烟酸  $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $2 \times 10^{-3}$

份、维生素 B<sub>1</sub>6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>2</sub> 6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>6</sub> 6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>12</sub> 0.8×10<sup>-6</sup> 份、叶酸 2×10<sup>-4</sup> 份、碘 48×10<sup>-6</sup> 份、维生素 K<sub>1</sub>38×10<sup>-6</sup> 份、生物素 16×10<sup>-6</sup> 份。

制备方法同实施例 1。

#### 5 对比例 1

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：麦芽糊精 58 份、水解乳清蛋白小分子肽 16 份、亮氨酸 2.25 份、异亮氨酸 1.86 份、缬氨酸 1.5 份、甘氨酸 0.38 份、组氨酸 0.38 份、乳脂 4 份、中链甘油三酯 4 份、玉米油 3.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 3 份、胆碱 0.3 份、牛磺酸 0.05 份、雪胆多酚 45×10<sup>-3</sup> 份、姜黄素 270×10<sup>-3</sup> 份、维生素 A 3×10<sup>-4</sup> 份、维生素 D7.6×10<sup>-6</sup> 份、维生素 E 0.056 份、维生素 C0.06 份、钾 0.76 份、镁 0.11 份、钙 0.6 份、磷 0.44 份、锌 3.6×10<sup>-3</sup> 份、硒 0.3×10<sup>-4</sup> 份、铁 7×10<sup>-3</sup> 份、谷氨酰胺 7.5 份、精氨酸 3.5 份、烟酸 5×10<sup>-3</sup> 份、泛酸 2×10<sup>-3</sup> 份、维生素 B<sub>1</sub>6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>2</sub>6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>6</sub>6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>12</sub>0.8×10<sup>-6</sup> 份、叶酸 2×10<sup>-4</sup> 份、碘 48×10<sup>-6</sup> 份、维生素 K<sub>1</sub>38×10<sup>-6</sup> 份、生物素 16×10<sup>-6</sup> 份。

制备方法同实施例 1。

#### 对比例 2

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 58 份、雪胆多糖 57.5×10<sup>-3</sup> 份、普通短肽 22.5 份、甘氨酸 0.38 份、组氨酸 0.38 份、乳脂 4 份、中链甘油三酯 4 份、玉米油 3.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 3 份、胆碱 0.3 份、牛磺酸 0.05 份、雪胆多酚 45×10<sup>-3</sup> 份、姜黄素 270×10<sup>-3</sup> 份、维生素 A 3×10<sup>-4</sup> 份、维生素 D7.6×10<sup>-6</sup> 份、维生素 E 0.056 份、维生素 C0.06 份、钾 0.76 份、镁 0.11 份、钙 0.6 份、磷 0.44 份、锌 3.6×10<sup>-3</sup> 份、硒 0.3×10<sup>-4</sup> 份、铁 7×10<sup>-3</sup> 份、谷氨酰胺 7.5 份、精氨酸 3.5 份、烟酸 5×10<sup>-3</sup> 份、泛酸 2×10<sup>-3</sup> 份、维生素 B<sub>1</sub>6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>2</sub> 6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>6</sub> 6×10<sup>-4</sup> 份、维生素 B<sub>12</sub>0.8×10<sup>-6</sup> 份、叶酸 2×10<sup>-4</sup> 份、碘 48×10<sup>-6</sup> 份、维生素 K<sub>1</sub>38×10<sup>-6</sup> 份、生物素 16×10<sup>-6</sup> 份。

制备方法同实施例 1。

#### 对比例 3

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 58 份、雪胆多糖  $57.5 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 16 份、亮氨酸 2.25 份、异亮氨酸 1.86 份、缬氨酸 1.5 份、甘氨酸 0.38 份、组氨酸 0.38 份、乳脂 4 份、中链甘油三酯 4 份、玉米油 3.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 3 份、胆碱 0.3 份、牛磺酸 0.05 份、白藜芦醇  $45 \times 10^{-3}$  份、黄酮  $270 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.056 份、维生素 C 0.06 份、钾 0.76 份、镁 0.11 份、钙 0.6 份、磷 0.44 份、锌  $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.3 \times 10^{-4}$  份、铁  $7 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 7.5 份、精氨酸 3.5 份、烟酸  $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $2 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $2 \times 10^{-4}$  份、碘  $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $16 \times 10^{-6}$  份。

制备方法同实施例 1。

对比例 4

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 58 份、雪胆多糖  $57.5 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 16 份、亮氨酸 2.25 份、异亮氨酸 1.86 份、缬氨酸 1.5 份、乳脂 4 份、中链甘油三酯 4 份、玉米油 3.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 3 份、胆碱 0.3 份、牛磺酸 0.05 份、雪胆多酚  $45 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $270 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.056 份、维生素 C 0.06 份、钾 0.76 份、镁 0.11 份、钙 0.6 份、磷 0.44 份、锌  $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.3 \times 10^{-4}$  份、铁  $7 \times 10^{-3}$  份、谷氨酰胺 7.5 份、精氨酸 3.5 份、烟酸  $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $2 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>12</sub>  $0.8 \times 10^{-6}$  份、叶酸  $2 \times 10^{-4}$  份、碘  $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $16 \times 10^{-6}$  份。

制备方法同实施例 1。

对比例 5

一种适用于克罗恩病的全营养膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：葡萄糖 58 份、雪胆多糖  $57.5 \times 10^{-3}$  份、水解乳清蛋白小分子肽 16 份、亮氨酸 2.25 份、异亮氨酸 1.86 份、缬氨酸 1.5 份、甘氨酸 0.38 份、组氨酸 0.38 份、乳脂 4 份、中链甘油三酯 4 份、玉米油 3.5 份、n-3 不饱和脂肪酸 3 份、



胆碱 0.3 份、牛磺酸 0.05 份、雪胆多酚  $45 \times 10^{-3}$  份、姜黄素  $270 \times 10^{-3}$  份、维生素 A  $3 \times 10^{-4}$  份、维生素 D  $7.6 \times 10^{-6}$  份、维生素 E 0.056 份、维生素 C 0.06 份、钾 0.76 份、镁 0.11 份、钙 0.6 份、磷 0.44 份、锌  $3.6 \times 10^{-3}$  份、硒  $0.3 \times 10^{-4}$  份、谷氨酰胺 7.5 份、精氨酸 3.5 份、烟酸  $5 \times 10^{-3}$  份、泛酸  $2 \times 10^{-3}$  份、维生素 B<sub>1</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>2</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、维生素 B<sub>6</sub>  $6 \times 10^{-4}$  份、碘  $48 \times 10^{-6}$  份、维生素 K<sub>1</sub>  $38 \times 10^{-6}$  份、生物素  $16 \times 10^{-6}$  份。

制备方法同实施例 1。

下面结合具体的实验数据来说明本发明的技术效果：

## 1 资料和方法

### 10 1.1 资料

选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在医院就诊的 220 例活动期 CD 患者进行前瞻性研究。符合入组标准的患者随机分为治疗组 1-5 和对照组。

纳入标准：(1) 年龄为 18~60 岁；(2) 根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中推荐的 CD 诊断要点（影像学、内镜及活组织病理检查特征、临床表现）确诊为 CD；(3) 入组时患者的血清 C 反应蛋白（CRP） $\geq 10$  mg/L、克罗恩病活动性指数（CDAI） $> 150$  且  $< 400$ ；(4) 存在营养不良风险，营养风险筛查评分简表（NRS-2002）评分  $> 3$  分；(5) 同意参加本研究。

排除标准：(1) 有肠梗阻症状；(2) 近 6 个月内有手术史；(3) 患有代谢性疾病如糖尿病等；(4) 近 6 个月内曾接受肠内营养（EN）治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者和家属均知情同意。

### 1.2 治疗方法

在 220 例活动期 CD 患者中，200 例采用全肠内营养（EEN）疗法，并进一步划分为 5 个治疗组给予相应的营养组合，对照组 20 例采用部分肠内营养（PEN），见表 1。对 200 例接受 EEN 疗法的 CD 患者，应用间接能量测定仪测定每例患者的静息能量消耗（REE），给制剂方式为少量多次口服或自行插入鼻饲管鼻饲。EEN 组在治疗开始后可自行饮水，禁止摄入其他膳食，每日 EN 制剂所提供的能量为计算得出的每日总能量消耗。PEN 组的 20 例患者每日 EN 制剂所提供的能量为计算得出的每日总能量消耗的 50%，

间歇期可进食 CD 患者的常规饮食 ( 低膳食纤维、低脂肪、低糖、富含维生素及优质蛋白 )。EEN 组和 PEN 对照组在研究过程中均继续接受 5 - 氨基水杨酸、甾体类激素、巯嘌呤类药物等治疗，对感染的患者给予抗生素治疗，并维持水和电解质平衡。

5

表 1 治疗组营养治疗方案

分组	营养治疗方案
治疗组 1	实施例 1 组合物
治疗组 2	实施例 2 组合物
治疗组 3	实施例 3 组合物
治疗组 4	实施例 4 组合物
治疗组 5	实施例 5 组合物
治疗组 6	对比例 1 组合物
治疗组 7	对比例 2 组合物
治疗组 8	对比例 3 组合物
治疗组 9	对比例 4 组合物
治疗组 10	对比例 5 组合物
对照组	常规饮食+肠外营养

1.3 观察指标

10 入组时、第 6 周末检测血常规、血红蛋白( HB )、血清白蛋白( ALB )、前白蛋白 ( PA )、转铁蛋白 ( TF )、CRP 等指标，测量体质指数 ( BMI )，进行克罗恩病活动性指数 ( CDAI ) 评分，行内镜检查并计算克罗恩病内镜严重程度指数 ( CDEIS ) 评分。

1.4 观察结果定义

临床缓解即治疗后 CDAI 评分 < 150 分；内镜下缓解即治疗后 CDEIS 评分 < 6 分。

15

1.5 统计学处理

应用 SPSS22.0 软件进行统计学分析，计量资料以均数±标准差 (  $\bar{x} \pm s$  ) 表示,计数资料采用例表示，两组间比较采用 2×2 卡方检验，多组间比较采用 CMH 卡方检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 5 2.1 患者的基本资料比较

EEN 组的平均 REE 为 ( 27.15±4.66 ) Kcal / kg ,PEN 组为 ( 27.27±4.38 ) Kcal / kg，两组差异无统计学意义。此外，11 组患者的年龄、性别、发病部位、治疗期间的药物使用情况差异均无统计学意义 ( P 均 > 0.05 )，具有可比性，详见表 2。

10 表 2 患者基本资料比较

临床特征	治 疗组 1	治 疗组 2	治 疗组 3	治 疗组 4	治 疗组 5	治 疗组 6	治 疗组 7	治 疗组 8	治 疗组 9	治 疗组 10	对 照 组	P 值
年龄												0.432
<45	12	11	7	13	10	9	8	12	14	13	12	
>45	8	9	13	7	10	11	12	8	6	7	8	
性别												0.505
男	10	12	7	12	14	9	11	10	12	8	13	
女	10	8	13	8	6	11	9	10	8	12	7	
发病部位 / 例												0.996
回肠	2	3	1	4	5	3	2	3	2	5	4	
回盲部	11	9	10	10	9	8	11	10	12	8	11	
右半结肠	6	5	6	4	4	6	3	5	3	5	4	
左半结肠	1	3	3	2	2	3	4	2	3	2	1	
药物治疗 / 例												1.000
抗生素	2	3	2	1	3	2	4	1	3	2	2	
5 - 氨基	7	8	9	9	7	6	8	7	9	7	6	

水杨酸											
巯嘌呤类	2	1	2	3	2	3	2	2	1	2	3
甾体类激素	9	8	7	7	8	9	6	10	7	9	9

## 2.2 治疗组和对照组的缓解率比较

EEN 治疗组的临床缓解率为 88% ( 176 / 200 ) ,PEN 对照组为 60% ( 12 / 20 ) ,EEN 治疗组高于 PEN 对照组 ,差异有统计学意义 (  $P < 0.05$  )。EEN 治疗组的内镜下缓解率为 84% ( 168 / 200 )、PEN 对照组为 45% ( 9 / 20 ) ,  
5 EEN 治疗组高于 PEN 对照组 ,差异有统计学意义 (  $P < 0.05$  )。

## 2.3 治疗组 10 种制剂的疗效比较

治疗组 1 中 ,患者的临床缓解率为 100% ( 20 / 20 ) ,内镜下缓解率为 95% ( 19 / 20 ) ;治疗组 2 的患者临床缓解率为 100% ( 20 / 20 ) ,内镜下缓解率为 90% ( 18 / 20 ) ;治疗组 3 中 ,患者的临床缓解率为 95% ( 19 / 20 ) ,内镜下缓解率为 85% ( 17 / 20 ) ;治疗组 4 的患者临床缓解率为 80% ( 16 / 20 ) ,内镜下缓解率为 75% ( 15 / 20 ) ;治疗组 5 的患者临床缓解率为 80% ( 16 / 20 ) ,内镜下缓解率为 80% ( 16 / 20 ) 。治疗组 6 中 ,患者的临床缓解率为 65% ( 13 / 20 ) ,内镜下缓解率为 75% ( 15 / 20 ) ;治疗组 7 的患者临床缓解率为 95% ( 19 / 20 ) ,内镜下缓解率为 95% ( 19 / 20 ) ;  
10 治疗组 8 中 ,患者的临床缓解率为 90% ( 18 / 20 ) ,内镜下缓解率为 85% ( 15 / 20 ) ;治疗组 9 的患者临床缓解率为 80% ( 16 / 20 ) ,内镜下缓解率为 80% ( 16 / 20 ) ;治疗组 10 的患者临床缓解率为 95% ( 19 / 20 ) ,内镜下缓解率为 90% ( 18 / 20 ) 。

## 2.4 EEN 治疗组各组间与 PEN 对照组前后各指标比较

20 治疗 6 周后 ,EEN 治疗组各组间与 PEN 对照组的 CDAI 评分、CDEIS 评分、CRP 水平、较治疗前下降 ,差异均有统计学意义 (  $P$  均  $< 0.05$  ) ,且治疗组 1 治疗后上述指标均显著低于其他治疗组及 PEN 对照组 (  $P$  均  $< 0.05$  )。EEN 治疗组各组间与 PEN 对照组的血红蛋白 ( HB )、血清白蛋白 ( ALB )、前白蛋白 ( PA ) 和转铁蛋白 ( TF ) 均有上升 ,EEN 治疗组 1 治疗后各项指  
25 标显著高于其他治疗组及 PEN 对照组 ,差异有统计学意义 (  $P < 0.05$  )。PEN

对照组治疗前后的 BMI 差异无统计学意义 (  $P > 0.05$  ) ; EEN 治疗组 1 患者治疗后 BMI 显著高于治疗前 , 且明显高于治疗组 6、7 及 PEN 组治疗后 BMI (  $P < 0.05$  ) , 见表 3、表 4。

其中 , CDAI 评分、CDEIS 评分、CRP 水平的评分标准参照文献 : 中华  
 5 医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见  
 ( 2018 年•北京 ) [J]. 中华炎性肠病杂志, 2018, 2 (3): 173-190. 血红蛋白( HB )、  
 血清白蛋白 ( ALB ) 、 前白蛋白 ( PA ) 和转铁蛋白 ( TF ) 的指标的测定方  
 法参照文献 : 龚剑峰, 钮凌颖, 虞文魁, 朱维铭, 李宁, 黎介寿. 克罗恩病的围手术  
 期营养支持[J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(04): 201-204+208.

表 3 EEN 治疗组各组间与 PEN 对照组前后各指标比较 ( 1 )

分组(n=20)		CRP / mg·L <sup>-1</sup>	CDAI	CDEIS	BMI / kg·m <sup>-2</sup>
治疗组 1	治疗前	40.82±20.16	247.96±65.70	15.43±7.25	17.46±2.78
	治疗后	12.89±5.13*#	113.04±62.41*#	5.38±2.10*#	18.95±2.80*#
治疗组 2	治疗前	40.76±20.82	249.63±65.70	16.19±6.80	17.39±2.40
	治疗后	14.02±5.78*#	143.55±63.16*#	7.23±2.21*#	18.56±2.57*#
治疗组 3	治疗前	39.98±21.14	248.55±67.12	16.13±6.98	17.33±2.68
	治疗后	15.38±6.05	156.78±65.00*#	8.88±2.36*#	18.54±2.23*#
治疗组 4	治疗前	40.31±19.94	248.69±67.15	14.98±6.81	17.39±2.49
	治疗后	20.57±12.38	190.55±64.36	9.12±4.64	18.23±2.14*#
治疗组 5	治疗前	40.72±20.32	247.94±68.01	15.67±7.63	17.55±2.64
	治疗后	21.56±6.39	186.27±67.48	8.26±3.48	18.14±2.45*#
治疗组 6	治疗前	40.53±20.23	244.38±64.21	15.46±7.23	17.12±2.31
	治疗后	22.56±7.33*#	194.04±70.39*	9.79±5.16*#	17.33±2.25
治疗组 7	治疗前	40.72±20.75	249.62±65.62	16.23±6.75	17.54±2.12
	治疗后	21.69±6.73*#	193.04±68.28*	9.59±4.19*#	17.87±2.14
治疗组 8	治疗前	40.18±21.32	248.57±67.31	16.19±6.87	17.06±2.13
	治疗后	23.18±7.67*#	196.62±67.10*	10.75±4.83*#	17.30±2.16*#

治疗组 9	治疗前	40.27±19.89	248.71±67.13	15.97±6.59	17.44±2.60
	治疗后	22.13±7.18*#	193.74±69.21*	9.92±4.03*#	17.56±2.19*#
治疗组 10	治疗前	40.69±20.28	247.92±68.03	15.65±7.58	17.65±2.27
	治疗后	21.88±6.91*#	193.27±68.39*#	9.86±3.96*#	17.80±2.29*#
对照组	治疗前	40.63±20.16	248.12±66.57	15.86±6.45	17.06±2.20
	治疗后	29.82±13.66	199.97±68.95	10.79±7.64	17.20±2.25

与治疗前相比，\*P < 0.05，与对照组相比，#P < 0.05

表 4 EEN 治疗组各组间与 PEN 对照组前后各指标比较 ( 2 )

分组(n=20)	HB	ALB(g/L)	PA(g/L)	TF(g/L)
治疗组 1 治疗前	109.63±6.24	25.62±4.31	71.53±13.41	-8.78±3.50
治疗后	130.14±6.13*#&	34.82±4.38*#	216.63±18.41*#	-2.45±1.45*#&
治疗组 2 治疗前	109.24±6.17	27.11±4.06	72.14±15.34	-8.76±3.24
治疗后	129.28±6.57*#&	30.45±4.27*#	181.75±14.21*#	-3.45±1.54*#&
治疗组 3 治疗前	109.43±6.36	28.61±4.23	73.14±13.68	-8.45±3.12
治疗后	128.81±6.69*#&	30.14±4.03*#	169.79±18.85*#	-3.85±1.05*#&
治疗组 4 治疗前	108.78±6.36	26.15±4.21	71.45±12.75	-8.84±3.12
治疗后	128.47±6.24*#&	29.72±5.26*#	170.63±20.42*#	-4.11±1.45*#&
治疗组 5 治疗前	109.75±6.24	28.61±4.37	73.14±13.68	-8.76±3.22
治疗后	127.38±6.70*#&	29.68±4.16*#	168.69±18.85*#	-3.69±1.74*#&
治疗组 6 治疗前	109.63±6.27	25.65±4.34	71.57±13.31	-8.27±3.67
治疗后	121.16±6.42*	29.45±4.16	166.62±18.39*	-4.89±1.27*#&
治疗组 7 治疗前	109.14±6.38	27.14±4.05	72.53±15.91	-8.46±3.57
治疗后	114.24±5.25	28.24±4.19	148.73±14.35*	-4.73±1.68*#&
治疗组 8 治疗前	108.97±6.42	28.63±4.26	73.27±13.64	-8.52±3.45
治疗后	125.88±6.42*#&	29.31±4.05*#	167.52±18.46*#	-4.35±1.43*#
治疗组 9 治疗前	108.67±6.39	26.18±4.25	70.49±12.68	-8.45±3.47
治疗后	123.43±6.27*#&	28.69±4.18*#	166.89±18.85*#	-4.18±1.46*#
治疗组 10 治疗前	109.15±5.63	27.53±4.61	72.45±13.16	-8.47±4.55

	治疗后	115.14±5.93	29.02±7.53	165.47±17.37*#	-7.29±1.86
对照组	治疗前	108.53±5.94	27.41±4.35	72.65±13.35	-8.65±3.64
	治疗后	113.21±6.08	28.15±4.08	122.42±16.30*	-7.35±2.45

注：与治疗前相比，\* $P < 0.05$ ，与对照组相比，# $P < 0.05$ ，与治疗组 10 相比，& $P < 0.05$ 。

由表 1-表 4 可知，累及小肠的疾病比结肠性疾病更易引起蛋白质-能量缺乏和特殊营养元素的缺乏，甚至处于非活动期的 CD 患者往往也存在各种营养障碍。研究发现 50%~70% 的 CD 患者存在营养不良，这其中低蛋白血症的 CD 患者占 25%~80%，所以，CD 患者比 UC 患者存在更严重的营养不良。体重丢失和低蛋白血症是 CD 患者营养不良的主要参数。本发明高能高蛋白支链氨基酸结合小分子肽型全营养制剂能够针对 CD 患者蛋白质-能量营养不良的疾病代谢特点进行针对性治疗，蛋白质来源为乳清蛋白。乳清蛋白属于优质动物蛋白，其氨基酸模式符合人体需要，吸收利用率高优于其他食物来源的蛋白质。本发明使用特殊酶解工艺将乳清蛋白水解成小分子肽形式，小分子肽是 2-4 个氨基酸残基组成的短链肽，而短肽是由 3-9 个氨基酸残基组成的，对比例 2 是将氨基酸和小分子肽换成了短肽，由此可知，小分子肽相较短肽分子量更小，可快速透膜吸收，不用消化，不消耗热量，渗透压相对更低，更适合 CD 患者肠黏膜水肿状态下对蛋白质的吸收利用。而支链氨基酸在应激状态下，可以不经过肝脏代谢直接在骨骼肌利用，同时又是生糖氨基酸，在能量供应不足时，可转化为葡萄糖供能。除了治疗组 7，其余治疗组使用的蛋白质均为支链氨基酸结合水解小分子乳清蛋白肽，治疗后各治疗组血清白蛋白、前白蛋白均显著高于治疗组 7 及 PEN 对照组，治疗组 1-5 与治疗组 6、7 及 PEN 对照组相比，BMI 显著升高，且统计学有意义 ( $P < 0.05$ )，证明支链氨基酸结合水解小分子乳清蛋白肽最易于被小肠快速吸收，利用率最高，是克罗恩病患者补充蛋白质，改善患者营养状况的首选蛋白质来源。

碳水化合物来源选用葡萄糖和雪胆多糖。首先葡萄糖属于单糖，易溶于水，与其他单糖相比属于主动吸收而非被动吸收，吸收速率最快。并且因为小肠上皮刷毛缘存在钠-葡萄糖协同转运体刺激钠与水分的吸收，所以选用葡

葡萄糖作为碳水化合物供能源，可同时促进钠与水分的吸收，缓解腹泻时电解质与水流失的问题。其次，多糖是由糖苷键结合的糖链，超过 10 个单糖组成的聚合糖高分子碳水化合物。通过雪胆块茎提取的雪胆多糖具有抗氧化、抗菌及抗病毒等多种生物活性，其富含的 $\beta$  - ( 1-3 ) -葡聚糖普遍被认为具有免疫调节及抗肿瘤活性。 $\beta$  -葡聚糖可通过诱导树突状细胞自噬相关基因的表达和自噬体的形成促进 Th1 和细胞毒性 T 淋巴细胞的体外启动和分化，激发适应性免疫反应。多糖对作为肠黏膜免疫系统诱导位点的肠道相关淋巴组织 GALT 也有一定的调节作用。多糖可通过作用于不同类型的肠上皮细胞保护肠道。肠黏膜免疫屏障包括各种类型的肠道免疫细胞、肠道内浆细胞分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)以及由派式结、孤立淋巴滤泡和肠系膜淋巴结组成的肠道相关淋巴组织(GALT)。其中，S-IgA 能够激发对病原体的特异性免疫反应并防止致病菌进入黏液层，保护宿主免受感染。多糖对肠道 S-IgA 有一定的调节作用。雪胆多糖可显著提高肠道 S-IgA 的含量，促进小肠免疫细胞的正常分化并增强小肠上皮细胞中多聚免疫球蛋白受体(p-IgR)的表达，帮助机体抵御外界抗原的侵附。多糖也可对肠道菌群的失调起到一定的恢复作用。雪胆多糖可降低厚壁菌门/拟杆菌门的比值、上调双歧杆菌和乳酸杆菌的水平从而在腹泻、艰难梭菌感染及炎症性肠病中起保护作用。雪胆多糖可帮助维护肠道粘膜屏障，减轻 CD 患者氧化应激反应，调节免疫和肠道菌群，缓解肠道炎症反应。同时，葡萄糖和雪胆多糖属于低 FODMAP( 低发漫 )饮食食物，低 FODMAP 饮食起源于澳洲，是被认为是一种能够有效缓解肠易激综合征 ( IBS ) 症状的饮食方法。加州大学洛杉矶分校炎症性肠病 ( IBD ) 中心胃肠病专家推荐 IBD 缓解期患者采用低 FODMAP 饮食。认为在 IBD 中发现 IBS 症状是很常见的，低 FODMAP 饮食是控制这些症状的合理选择。使用葡萄糖为碳源的治疗组 1、2、3、4、5、7、8、9、10 的临床缓解率均高于以麦芽糊精为碳源的治疗组 6 及对照组，说明选择葡萄糖和雪胆多糖为碳源的营养制剂可帮助患者降低腹痛、腹胀、便秘、腹泻和胀气等肠道症状的发生风险。

脂肪来源上除了添加富含不饱和脂肪酸的植物油玉米油外，还选择添加了更易消化的中链脂肪中链甘油三酯，不需要通过胆汁和胰脂酶来消化，减轻 CD 患者胃肠道负担。但长期进食容易消化的中链脂肪会造成胆汁分泌能



力的下降，因此本配方加入动物脂肪乳脂，一方面刺激胆汁分泌并保证必需脂肪酸的摄入，一方面乳脂带有天然的乳香，是很好的调和剂和乳化剂，用于调和短肽制剂普遍苦的口感。同时，额外添加 n-3 不饱和脂肪酸，研究表明，适当提高 n-3/n-6 不饱和脂肪酸的比例，可帮助降低 CD 的疾病活动度，  
5 下调活动期 CD 炎症因子表达，减少糖皮质激素的用量。

雪胆具有清热解毒、消炎抗菌等功效，雪胆多酚是在雪胆内广泛存在的次级代谢产物，具有较好的抑菌性和抗氧化活性。两种或以上的具有抗氧化性能的物质按一定的浓度比混合后，其抗氧化能力强于单一抗氧化剂，这就是物质之间存在的协同抗氧化性能。众多实验表明，两种或以上抗氧化物质  
10 之间按照特定比例浓度混合后在一定浓度范围内随着有效浓度的增加，协同抗氧化性能随之增加，但达到峰值后，协同抗氧化性能会随有效浓度的增加而减弱。氨基酸具有一定的抗氧化活性，但与酚类、维生素类强氧化剂相比，氨基酸的抗氧化活性相对较小，而氨基酸能发挥其抗氧化活性的作用的机制之一，是与其他抗氧化剂发挥协同抗氧化的作用。雪胆多酚可与缬氨酸、组  
15 氨酸、甘氨酸一起协同清除 DPPH 自由基、ABTS 自由基、羟基自由基、超氧阴离子清除活性的能力，发挥协同抗氧化效果。本专利加入可发挥协同抗氧化效果的雪胆多酚、缬氨酸、组氨酸、甘氨酸，选用合理的剂量配比，使其抗氧化性能达到最有效的峰值，通过本试验研究可见，治疗组 1 的 CRP  
20 值和 CDEIS 值在治疗后显著低于治疗前（差异有统计学， $P < 0.05$ ），且低于其他治疗组和对照组。治疗组 8、9 的 CRP 值和 CDEIS 值高于治疗组 1-5，说明用白藜芦醇和黄酮替代雪胆多酚与姜黄素的抗氧化抗炎效果较弱。治疗组 9 在去掉组氨酸和甘氨酸后，抗氧化的协同作用减弱。由此可得出，雪胆多酚和姜黄素具有较高的抗氧化抗炎效果，同时雪胆多酚协同缬氨酸、组氨酸、甘氨酸可降低 CD 患者术后氧化应激反应和炎症反应，降低术后感染和  
25 并发症的发生风险。

肠道菌群与上皮细胞及肠黏膜免疫系统相互作用，肠黏膜屏障功能的破坏引起肠道内持续的免疫反应，导致肠道内的慢性炎症。本发明针对 CD 患者黏膜屏障功能被破坏问题，添加对肠道屏障恢复有益的姜黄素、锌和谷氨酰胺。姜黄素是一种从姜科植物的根茎中提取而得的橙黄色多酚类化学物质，  
30 是中药姜黄、郁金等的主要有效成分，被广泛用于食品添加。姜黄素通

过增强肠内碱性磷酸酶 ( in-testinalalkalinephosphatase , IAP ) 活性 , 维持肠道菌群稳态 , IAP 在维持宿主和肠腔内微生物环境之间的稳态方面发挥着核心作用。增加 IAP 含量在炎症性肠病、坏死性肠炎中具有一定的治疗前景。姜黄素可通过刺激内源性 IAP 合成 , 从而有效改善 IBD。研究证明姜黄素可减少大肠杆菌的数量 , 降低肠道 TLR-4、IL-1、TNF- $\alpha$  表达水平 , 改善肠道炎症。姜黄素还可增加抗菌肽 hepcidin 和  $\beta$  - 防御素 , 拮抗炎症反应。此外 , 姜黄素可促使短链脂肪酸 ( SCFAs ) 合成增加 , 而 SCFAs ( 尤其是丁酸 ) 可促肠上皮细胞代谢 , 增加 O<sub>2</sub> 的消耗 , 使得缺氧诱导因子 ( Hypoxia-induciblefactor , HIF ) 稳定 , 而 HIF 具有很强的肠道屏障保护作用。同时 , 姜黄素可被菌群代谢成 23 种已知的活性物质 , 发挥重要生理作用 , 形成双向调节作用。上述证据表明 , 姜黄素可靶向肠道菌群 , 改善肠道屏障功能。锌是一种人体必需的微量营养素 , 是一种参与细胞免疫、细胞生长和伤口愈合的酶协同因子 , 在维持肠道粘膜屏障完整性方面也发挥着重要作用。谷氨酰胺是肠黏膜 ( 尤其是小肠黏膜 ) 上皮细胞的营养物质和代谢底物 , 摄入谷氨酰胺能为肠黏膜上皮细胞提供原料 , 促进其增殖和修复。谷氨酰胺还是免疫细胞的重要能量来源 , 能调节免疫功能 , 对 CD 患者具有保护作用。锌、谷氨酰胺和姜黄素一起协同在修复肠道上皮细胞和肠黏膜免疫系统上起到重要的改善作用。治疗组 8 内镜下缓解率低于其他治疗组 , CRP 方面治疗组 1、7 的抗炎效果显著高于治疗组 8 和对照组 , 说明姜黄素在抗炎方面发挥着重要作用。治疗组 1 的 CDEIS 评分高于其他治疗组 , 也佐证了姜黄素协同锌、谷氨酰胺在黏膜恢复中发挥着重要作用。

贫血在 CD 患者中很常见 , 25%~85% 的 CD 患者存在贫血问题。CD 患者贫血的原因往往是多因素的 , 包括铁、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的缺乏。约 22% 的 CD 患者存在维生素 B<sub>12</sub> 缺乏 , 80% 的 IBD 患者有叶酸缺乏。回肠病变 ( > 30~60 cm )、末端回肠切除 ( > 20 cm ) 以及治疗药物等均可影响维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸吸收。贫血会导致疲劳 , 影响患者生活质量。本专利添加 CD 患者体内水平普遍偏低的铁、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> , 并添加具有促进铁吸收和抗氧化作用的维生素 C , 以及促凝血的维生素 K , 用以减少患者肠道黏膜出血 , 纠正患者贫血问题。添加铁、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的治疗组 1-5、8、9 的血红蛋白 ( HB ) 和转铁蛋白 ( TF ) 水平治疗后较治疗前有显著增高 , 且有统计学

意义。未添加铁、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的治疗组 10 的 HB 和 TF 显著低于其他 9 个治疗组，说明铁、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 在改善患者贫血方面效果显著。

CD 患者受膳食摄入不足、肠道（尤其是回肠）炎症反应以及药物干扰等因素的影响，容易合并微量营养素缺乏，病史长或者手术后患者尤其明显。

5 微量营养素缺乏在 CD 活动期和缓解期均可发生。处于疾病缓解期或宏量营养素水平正常（营养状况正常）的患者亦可能存在微量营养素缺乏。本发明还额外添加 CD 患者容易缺乏，体内水平偏低的各种维生素和微量元素，帮助显著改善 CD 患者营养不良状况，并可有效缓解活动期炎症反应症状，提高患者生活质量。

10 上述说明示出并描述了发明的若干优选实施例，但如前所述，应当理解发明并非局限于本文所披露的形式，不应看作是对其他实施例的排除，而可用于各种其他组合、修改和环境，并能够在本文所述发明构想范围内，通过上述教导或相关领域的技术或知识进行改动。而本领域人员所进行的改动和变化不脱离发明的精神和范围，则都应在发明所附权利要求的保护范围内。

15