



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103055057 A

(43) 申请公布日 2013.04.24

(21) 申请号 201210320502.3 *C12Q 1/44* (2006.01)
(22) 申请日 2012.08.31 *C12Q 1/40* (2006.01)
(71) 申请人 中国科学院生物物理研究所 *C12Q 1/25* (2006.01)
地址 100101 北京市朝阳区大屯路 15 号 *A61K 31/205* (2006.01)
申请人 中科顺辉(辽宁)生物科技有限公司
(72) 发明人 董先智 李昭华 刘翠 徐进
陈鹏照 陈灿光
(74) 专利代理机构 北京市汉信律师事务所
11373
代理人 陈楨
(51) Int. Cl.
A61K 36/884 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

一种与左旋肉碱配伍的植物减肥降脂组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种具有减肥降脂功效的左旋肉碱组合配方及筛选该配方的方法。以三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶、辅助酶 B 为靶点对天然产物提取物进行筛选,获得了与左旋肉碱具有配伍效应的减肥降脂组合物。最优的组合物配方是由荷叶、苦丁茶、山楂、泽泻提取物和左旋肉碱或左旋肉碱酒石酸盐及相关辅料组成。本发明的组合物,各成份重量配比(用量为重量份)分别为:2-20%,1-15%,5-25%,2-20%,20-85%和0.5-10%。本发明的有益效果是:有助于减少体内多余的脂肪。该组合物能加速身体中脂肪的分解并转化为能量,同时抑制机体对脂肪和糖类的吸收,从而达到自然控制并减低体重的目的。

1. 一种具有减肥降脂功效的组合物,其特征在于,该组合物包括左旋肉碱或其在食品、药品上可使用的盐和纯天然植物提取物,其中所述纯天然植物提取物包括荷叶、苦丁茶、山楂、泽泻提取物中的一种或多种。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中各成份重量组份如下:

荷叶提取物	2-20%
苦丁茶提取物	1-15%
山楂提取物	5-25%
泽泻提取物	2-20%
左旋肉碱/盐	20-85%
辅料	0.5-10%,

其中所述辅料为稳定剂和 / 或助流剂,如硬脂酸镁、二氧化硅等。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述的食物、药品上可使用的左旋肉碱盐包括左旋肉碱酒石酸盐、左旋肉碱富马酸盐或左旋肉碱盐酸盐中的一种或多种。

4. 根据权利要求 2 所述的组合物,其特征在于,各成份重量组份如下:

荷叶提取物	20%
苦丁茶提取物	15%
山楂提取物	25%
泽泻提取物	20%
左旋肉碱酒石酸盐	16.22%
硬脂酸镁	2.27%
二氧化硅	1.51%。

5. 根据权利要求 2 所述的组合物,其特征在于,各成份重量组份如下:

荷叶提取物	8.82%
苦丁茶提取物	6.3%
山楂提取物	10.58%
泽泻提取物	8.82%
左旋肉碱酒石酸盐	61.7%
硬脂酸镁	2.27%
二氧化硅	1.51%。

6. 根据权利要求 2 所述的组合物,其特征在于,各成份重量组份如下:

荷叶提取物	2%
苦丁茶提取物	1%
山楂提取物	5%
泽泻提取物	2%
左旋肉碱酒石酸盐	86.22%
硬脂酸镁	2.27%
二氧化硅	1.51%。

7. 根据权利要求 1 所述组合物,其中所述纯天然植物提取物组分是天然植物原料的比例浓缩物或标准提取物,或是功效成份量与浓缩物或提取物功效成份量相一致的原料。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合物,其特征在于,

所述荷叶提取物的生产流程如下:将荷叶原料粉碎过 20 目筛后用 60-90% 乙醇或 30-40% 的丙酮水溶液提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 10-20 倍 (w/w);70-80℃ 回流提取 3 次,合并提取液;上苯乙烯型或聚丙烯酸酯型 20-100 目大孔树脂柱,用 60-90% 的乙醇洗脱,洗脱液浓缩、冷却后离心并过滤,干燥粉碎后过筛,分包后得到最终提取物,其总产率约为 5-10%;

所述苦丁茶提取物的生产流程如下:苦丁茶原料粉碎过筛后用 80% 的乙醇提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 5-10 倍 (w/w);在 80℃ 下回流提取 3 次,合并提取液;提取液浓缩、冷却后离心并过滤,干燥粉碎后过筛,分包后得到最终提取物,其总产率约为 6-15%;

所述山楂提取物的生产流程如下:山楂原料粉碎过筛后用 70% 乙醇提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 5-10 倍 (w/w);70-80℃ 回流提取 3 次,合并提取液;上苯乙烯型或聚丙烯酸酯型 20-100 目大孔树脂柱,用 60-90% 的乙醇洗脱,洗脱液浓缩、冷却后离心并过滤,干燥粉碎后过筛,分包后得到最终提取物,其总产率约为 5-10%;

所述泽泻提取物的生产流程如下:泽泻原料粉碎过 20 目筛后用 60-80% 的乙醇提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 2-10 倍 (w/w);80℃ 回流提取 3 次,合并提取液;提取液浓缩、冷却后离心并过滤,滤液喷雾干燥后检验分包,得到最终提取物,其总产率约为 6-15%。

9. 一种筛选减肥组合物的方法,所述方法包括:以三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶、辅助酶 B 为靶点,通过检验候选组合物对上述三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶的活性的抑制效果和对辅助酶 B 的激活效果,筛选出同时表现出对三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶的活性的较强抑制作用和对辅助酶 B 的较强激活效果的组合物作为所述减肥组合物。

10. 一种筛选减肥组合物的体系,所述体系包括检测三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶的活性的试剂盒和辅助酶 B 的紫外检测试剂盒。

一种与左旋肉碱配伍的植物减肥降脂组合物

技术领域

[0001] 本发明属于天然产物药物领域。具体地,本发明涉及一种与左旋肉碱配伍的植物减肥降脂配方组合物,以及筛选该组合物配方的方法。该配方组合物包括左旋肉碱或其可在食品、药品上可使用的盐和纯天然植物提取物,所述纯天然植物提取物包括荷叶、苦丁茶、山楂、泽泻提取物中的一种或多种。该配方组合物可以用于食品添加剂、保健食品和药品。

背景技术

[0002] 肥胖是指进食热量超过人体消耗量而以脂肪形式储存于体内,致使体重超过标准的一种生理现象。肥胖与心血管疾病、II 型糖尿病、高血压、血脂异常、高尿酸血症、某些肿瘤以及睡眠呼吸紊乱等多种疾病密切相关。1997 年世界卫生组织 (WHO) 正式宣布肥胖是一种疾病。WHO 认为,肥胖已与艾滋病、吸毒和酗酒并列为世界四大社会问题。医学界还把与肥胖有关的冠心病、高血压、高脂血症、糖尿病、脑血管意外称为“死亡五重奏”。科学的防治和改善肥胖症状已经成为世界范围内共同关注的社会问题。

[0003] 肥胖人口在世界范围内快速增长,给经济和社会发展带来了很大的影响。美国有超过 50% 的成年人和 25% 的儿童体重超标,1995 年用于肥胖的治疗费用超过 700 亿美元。2002 年“中国居民营养与健康状况调查”显示我国成年人超重率和肥胖率分别为 22.8% 和 7.1%,较 1992 年上升 39% 和 97%【裴海成,刘志民,邱明才,贾伟平主编,实用肥胖病治疗学。人民军医出版社,2006 年】。目前我国 18-74 岁人口中肥胖人口超过 7000 万人,超重者则高达 2 亿,2010 年我国减肥品消费额高达 600 多亿元。

[0004] 肥胖可以通过调整饮食、增加运动的方式进行调理,症状严重的必须进行药物治疗。国际上减肥药按作用机理可大致分为抑制食欲中枢、减少营养吸收、增加能量消耗三大类。具体品种可细分为以下几类:1) 去甲肾上腺素促进剂,如:右苯丙胺、苯丁胺、安非拉酮、苄非他明、苯丙醇胺、对氯苯丁胺、苯二甲吗啉等;2) 5-羟色胺促进剂,如芬氟拉明、右芬氟拉明、氟西汀等;3) 同时对去甲肾上腺素和 5-羟色胺有促进作用的物质,如:氯丙咪唑啉、西布曲明、氯苄雷司、利莫那班等;4) 消化酶抑制剂,如奥利司他、拜糖平等;5) 中枢兴奋药如麻黄碱等。其中在我国批准使用的仅有奥利司他、拜糖平、西布曲明、氯丙咪唑啉、安非拉酮等少数品种。此外,我国还有相当数量的中药品种和民间药品、食品验方。其中典型的如减肥茶(大印象、康尔寿、宁红、更娇丽等)系列产品,已经广泛应用于肥胖的调理和治疗中,深受群众欢迎。

[0005] 1994 年 Jeffrey M. Friedman 等在《Nature》上报道了从小鼠和人体内发现并克隆出的肥胖基因 (Ob 基因),并得到其表达产物瘦素 (Leptin),开启了生物技术治疗肥胖的新时代。Ob 基因在脂肪细胞、胎盘和胃肠道细胞中转录翻译。人类瘦素是一个由 167 个氨基酸残基组成的多肽,分子量为 18kD。瘦素与其短受体结合后,被运输通过血脑屏障,在下丘脑与其长受体结合,受体通过 JAK/STAT 途径传递信号,阻遏神经多肽 (NPY, 食物摄取刺激因子) 表达和分泌。瘦素通过抑制 NPY-mRNA 表达而降低人体对食物的摄入【Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the

mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994 ;372(6505) :425-432.】。瘦素的发现在世界范围内产生了较大影响,并迅速转化成几十种减肥产品。但是,由于肥胖的分子致病机制非常复杂,Ob 基因仅和部分肥胖类型有关,因此相关减肥产品的实际效果并不理想。虽然在结构和剂型方面做了大量改进,瘦素一直没有在临床应用上取得实质性进展【Sarah Crunkhorn. Obesity :Reversing leptin resistance. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8 :194-195.】。减肥产品市场仍然依赖于化学药和天然产物药物。

[0006] 近年来,欧美国家逐渐加强了对减肥药品安全性的管控,右苯丙胺、苯丁胺、苄非他明、对氯苯丁胺、苯二甲吗啉、芬氟拉明、右芬氟拉明、氯苄雷司、氯丙咪唑啉、阿米雷司、利莫那班、麻黄碱等品种陆续退出减肥品市场【YaWen Hsu, DaChen Chu, PoWen Ku, et al. *Pharmacotherapy for Obesity :Past, Present and Future. J Exp Clin Med*, 2010, 2(3) :118-123. Traynor K. Panel advises against Rimonabant approval. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64 :1460-1461. , 国食药监办 [2009]19 号等】。2009 年美国 FDA 批准的可长期使用的减肥药仅有西布曲明(雅培公司)、奥利司他(罗氏公司)和阿莱(葛兰素公司)三种,这与日益强烈的减肥产品需求形成了鲜明的反差。在中国这种情况也极为突出。2010 年,我国减肥原料药品品种仅有西布曲明、奥利司他等少数几个,被认为是副作用和不良反应相对较轻、较为安全可靠的品种。2010 年 9 月,国家食品药品监督管理局(SFDA)发文指出奥利司他和急性肝细胞坏死、肝衰竭、胰腺炎等症状之间存在无法排除的相关性【国食药监注 [2010]359 号】。同年 10 月, SFDA 发文指出,西布曲明可能增加严重心血管风险,减肥治疗的风险大于效益。全面禁止了西布曲明的生产、销售和使用【国食药监办 [2010]432 号】。种种迹象表明,由于化学减肥药在安全性上存在不可避免的缺陷,肥胖的调理和治疗将更多转向中成药和保健食品。能够降低体重且具有不厌食、不腹泻、不损伤体力等优势的保健食品,有望成为减肥市场上的主流。

[0007] 左旋肉碱是参与体内脂肪代谢的重要元件,同时也可以作为抗氧化剂及自由基清除剂而发挥作用。左旋肉碱的主要功能有:1) 作为载体以脂酰肉碱的形式将长链脂肪酸从线粒体膜外运送到膜内,促进脂肪酸的 β -氧化,并转化为能量。由于线粒体膜对酰基-CoA 衍生物的不透过性,长链脂肪酸只有与左旋肉碱酯化后才能进入线粒体内进行 β -氧化;2) 使短链脂酰辅酶 A 透过细胞膜,转移到肝脏从而被氧化或转移到肾脏被排出体外,从而防止酰化辅酶 A 在细胞器内过量积累而损害细胞;3) 作为一种低能量有机化合物,肉碱同乙酰辅酶 A 形成乙酰肉碱,调节乙酰辅酶 A 的水平,将过量的乳酸移出细胞,从而防止了酸中毒;4) 促进碳水化合物与氨基酸的利用,参加支链氨基酸如亮氨酸、异亮氨酸等代谢产物的运输,从而有利于这些氨基酸的正常代谢。【Ramsay R.R. The carnitine acyltransferases :modulators of acyl-CoA-dependent reactions. *Biochem Soc Trans*, 2000, 28 :182-186.】此外,通过参与脂质代谢,左旋肉碱及其衍生物在心脏病、肝病、糖尿病、胰岛素抗性、脑及神经学等疾病的治疗中发挥着重要作用。

[0008] 左旋肉碱是人体必需的氨基酸,不仅安全可靠,而且对人体脂肪酸代谢有明确的调控功能。近几年,以左旋肉碱为主要成分的降脂、健美食品在欧美和亚洲市场上十分受欢迎。在饲料添加剂及临床用药领域,左旋肉碱也有比较广泛的应用。在化学减肥药管控日趋严格,天然产物减肥产品又存在成分复杂、功效机制研究不透彻的情况下,左旋肉碱保健食品具有很好的发展前景。近五年来 SFDA 许可的含左旋肉碱成分的保健食品有数十种之

多,如“康丽亭”、“可轻牌减肥胶囊”、“绿瘦美女胶囊”等。

【0009】 虽然有大量实验表明左旋肉碱结合体育运动可有效地加速脂肪代谢,减轻体重。但也有研究表明补充左旋肉碱结合运动训练并不能增强肌肉脂肪酸结合蛋白的表达及羟酰辅酶 A 脱氢酶的活力,二者的结合不能在脂肪代谢中发挥额外的作用【Jang Kyu Lee, Jong Sam Lee, Hyon Park, et al. Effect of L-carnitine supplementation and aerobic training on FABPc content and β -HAD activity in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*, 2007, 99 :193-199.】。由于人体代谢网络的自我平衡效应,激活脂肪酸氧化会带动脂类等营养素摄入的增加,因此单独使用左旋肉碱对人体脂肪重量的影响非常有限。

【0010】 根据左旋肉碱在脂质代谢网络中的功能机制,其实际功效受两个关键因素调控:一是脂肪酸输运至线粒体并发生氧化的途径,另一个是脂质的摄入途径。在激活脂质代谢的同时如何有效抑制脂肪酸的摄入是优化左旋肉碱功效的关键。目前,有关左旋肉碱配伍成分的研究报道非常少见,其关键原因在于没有准确高效的筛选方法,特别是没有合适的筛选靶点【王翔. 丙酮酸或丙酮酸-肉碱补充对定量负荷运动时脂肪动用和 RPE 的影响 [J]. *体育与科学*, 2003, 3 :60-62.】。美国专利 W099/07388【Mark K. Mccarty. Method for promoting weight and fat loss with composition comprising hydroxycitrate, carnitine and pyruvate promoter. W099/07388, Feb 18, 1999.】公开了一种由羟基柠檬酸、丙酮酸(钙)与左旋肉碱配伍形成的组合。其原理在于羟基柠檬酸可以抑制丙二酰单酰辅酶 A,从而活化肉碱棕榈酰基转移酶(CPT),CPT 活化可以促进脂肪酸和肉碱的结合并转运到线粒体中。此外,丙酮酸(钙)可以抑制糖的酵解过程,导致磷酸戊糖和糖原减少从而促进脂肪酸的氧化。该组合物针对脂肪酸的氧化途径,通过协同作用强化左旋肉碱的功效,据报道有一定的使用效果。但该组合要求羟基柠檬酸和丙酮酸(钙)的使用剂量很大,在实际使用中有一定困难。我国专利 CN1159047C【张崇本,邓宏魁,丁明孝. 一种具有减肥降脂作用的组合物. 国家发明专利,授权公告号:CN1159047C, 2004 年 7 月 28 日】介绍了一种筛选中草药减肥配方的方法。采用脂肪酸合成酶(FAS)和脂酰辅酶 A 合成酶(ACS)为靶点,通过酶活反应筛选对脂肪酸合成酶有抑制作用,且对脂酰辅酶 A 合成酶有激活作用的中草药成分,结合前脂肪细胞分化抑制实验,从 40 种中草药中筛选出一个组合:决明子 300 份,乌龙茶 180 份,菊花 150 份,陈皮 150 份,玉米须 120 份。动物实验表明上述由五种中草药提取物组成的配方能够明显降低大鼠体重、体内脂肪量、血清甘油三酯和总胆固醇量,并能显著抑制 FAS 和 ACS 活性。其减轻体重和体内脂肪重量的效果强于对照组“曲美”,其降低血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL)的效果优于对照组“血脂康”。该配伍组合虽有较好功效,但所使用的筛选方法未能考虑左旋肉碱的特点,因此很难与左旋肉碱产生理想的协同作用。

【0011】 为筛选与左旋肉碱配伍的天然产物组合物,我们根据上述的关键途径,设计出一种以三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶、辅助酶 B 为靶点的交叉筛选体系。对 SFDA 许可的保健食品、食药兼用物品清单【卫法监发[2002]51 号】进行了多轮筛选,最终得到了一批与左旋肉碱配伍的天然产物组合物。功能实验证明,该组合物与左旋肉碱形成的配方能够有效抑制肥胖大鼠脂肪的增加,与阴性对照组相比差异显著,与单用左旋肉碱组和单用中草药组相比也有显著差异。目前我国还没有自主知识产权的减肥药,本配方安全有效、给

药剂量小、给药方便,具有深入开发的良好前景,有望产生重要的经济和社会意义。

发明内容

[0012] 1、技术问题

[0013] 本发明提供一种与左旋肉碱(或其在食品、药品上可使用的盐)配伍的纯天然植物提取物组合物及其筛选、制备方法。具体地,通过以脂肪酸摄入、合成和代谢路径中的关键酶为靶点,筛选天然植物的提取物,与左旋肉碱(或其在食品、药品上可使用的盐)配伍,发挥协同减肥作用。所筛选得到的纯天然植物提取物组合物为:荷叶、苦丁茶、山楂和泽泻提取物中的一种或多种的组合。上述组合物能够阻止外源性脂肪和糖类在胃肠道中的吸收,抑制体内脂肪酸的合成,加速脂肪酸的氧化代谢,从而有效降低人体脂肪重量进而实现减肥。

[0014] 2、技术方案

[0015] 本发明提供一种包括左旋肉碱(或其在食品、药品上可使用的盐)和纯天然植物提取物的减肥配方,其配方组分筛选的技术方案如下:

[0016] (1) 左旋肉碱(L-carnitine),又称L-肉碱、维生素BT,化学名称为 β -羟甲基- γ -三甲铵丁酸,分子式 $C_7H_{15}NO_3$,是一种白色晶状体或白色透明细粉,又称肉毒碱,是与机体脂肪代谢密切相关的化合物。主要生理功能是作为脂肪的载体,以脂酰肉碱形式将长链脂肪酸从线粒体外运至膜内,在线粒体内进行 β -氧化,从而产生能量,消耗多余的脂肪,以达到减肥的目的。外源性肉碱可增强机体脂肪酸氧化酶的活性,促进脂肪氧化,降低体重和血脂水平。目前,肉碱已成为一种流行的安全减肥食品。研究表明,补充外源性的L-肉碱可以提高机体内的肉碱含量,加速脂肪的氧化分解,有利于减轻体重。用L-肉碱喂食肥胖模型大鼠6周后,肥胖大鼠的体增长明显减慢,睾丸和肾周围脂肪的重量显著减少【陈世伟,张丁,刘翠娥等.L-肉碱对肥胖大鼠体脂含量及肥胖基因表达产物的影响[J].中国食品卫生杂志,2004,16(2):129-131.】。德国专家也报道,运动员在摄取L-肉碱3周后体脂含量明显减少。且用L-肉碱减肥时,对人体无毒副作用,服用左旋肉碱能够在减少身体脂肪、降低体重的同时,不减少水分和肌肉。2003年被国际肥胖健康组织认定为最安全无副作用的减肥营养补充品。

[0017] (2) 纯天然植物提取物的配伍组合是以分子酶学模型为基础进行筛选获得的。根据脂肪酸摄入、合成和代谢的生化过程,选取其中的关键酶:1) 三酰甘油水解酶是摄入、合成脂肪酸的必需酶;2) 胰淀粉酶是摄入和合成糖的必须酶,作用于直链淀粉和支链淀粉,能随机切断糖链内部的 α -1,4-糖苷键,产物以葡萄糖为主,还有少量麦芽三糖及麦芽糖;抑制该酶可减少糖向脂肪转化,延缓肠道的排空;3) 脂肪酸合成酶是脂肪酸合成的关键酶,抑制该酶的活力能有效减少脂肪酸的合成;4) 辅助酶B对调节体内代谢和能量供应起重要作用,激活该酶能够有效加强能量的消耗。辅助酶B作为交叉筛选的质控酶,有助于剔除酶抑制剂类组分。

[0018] 根据以上设计筛选与左旋肉碱相配伍的天然组分。具体试验步骤如下:

[0019] 1) 备选植物清单:

[0020] 丁香、八角茴香、刀豆、小茴香、小蓟、山药、山楂、马齿苋、乌梅、木瓜、火麻仁、代代花、玉竹、甘草、白芷、白果、白扁豆、白扁豆花、龙眼肉(桂圆)、决明子、百合、肉豆蔻、肉桂、

余甘子、佛手、杏仁(甜、苦)、沙棘、牡蛎、芡实、花椒、赤小豆、麦芽、昆布、枣(大枣、酸枣、黑枣)、罗汉果、郁李仁、金银花、青果、鱼腥草、姜(生姜、干姜)、枳椇子、枸杞子、栀子、砂仁、胖大海、茯苓、香橼、香薷、桃仁、桑叶、桑椹、桔红、桔梗、益智仁、荷叶、莱菔子、莲子、高良姜、淡竹叶、淡豆豉、菊花、菊苣、黄芥子、黄精、紫苏、紫苏籽、葛根、黑芝麻、黑胡椒、槐米、槐花、蒲公英、蜂蜜、榧子、酸枣仁、鲜白茅根、鲜芦根、蝮蛇、橘皮、薄荷、薏苡仁、薤白、覆盆子、藿香、人参、人参叶、人参果、三七、土茯苓、大蓟、女贞子、山茱萸、川牛膝、川贝母、川芎、丹参、五加皮、五味子、升麻、天门冬、天麻、太子参、巴戟天、木香、木贼、牛蒡子、牛蒡根、车前子、车前草、北沙参、平贝母、玄参、生地黄、生何首乌、白及、白术、白芍、白豆蔻、石决明、石斛、地骨皮、当归、竹茹、红花、红景天、西洋参、吴茱萸、怀牛膝、杜仲、杜仲叶、沙苑子、牡丹皮、芦荟、苍术、补骨脂、诃子、赤芍、远志、麦门冬、佩兰、侧柏叶、制大黄、制何首乌、刺五加、刺玫果、泽兰、泽泻、玫瑰花、玫瑰茄、知母、罗布麻、苦丁茶、金荞麦、金樱子、青皮、厚朴、厚朴花、姜黄、枳壳、枳实、柏子仁、绞股蓝、胡芦巴、茜草、萆薢、韭菜子、首乌藤、香附、骨碎补、党参、桑白皮、桑枝、浙贝母、益母草、积雪草、淫羊藿、菟丝子、野菊花、银杏叶、黄芪、湖北贝母、番泻叶、越橘、槐实、蒲黄、蒺藜、酸角、墨旱莲、熟大黄、熟地黄。

[0021] 2) 三酰甘油水解酶

[0022] 本发明以三脂酰甘油酶为靶标分子进行筛选。首先制备中草药的水提取物或乙醇提取物,建立三脂酰甘油酶活力测定体系,在酶活力测定体系中加入天然植物提取物,进行三脂酰甘油酶活性抑制实验,计算抑制率,确认天然植物提取物中是否含有抑制三脂酰甘油酶活性的成分。试验原理:三脂酰甘油酶可以以对硝基苯酚棕榈酸酯(p-NPP)为底物进行酶促反应,生成的对硝基苯酚(p-NP)在405nm波长处有最大吸收。将对硝基苯酚(p-NP)标准液稀释成一系列浓度梯度溶液,测405nm处吸光值,然后制作浓度-吸光度标准曲线。酶促反应后,通过测定空白组、对照组及提取物组反应体系的吸光值,通过浓度-吸光度标准曲线计算出酶活的大小。

[0023] 三脂酰甘油酶活性抑制试验步骤如下:

[0024] (1) 向1.5mL离心管中加入10 μ L三脂酰甘油酶酶液、100 μ L植物提取物及335 μ L 50mmol/L Tris-HCL缓冲液(pH 8.0),酶对照组加入10 μ L酶液和435 μ L 50mmol/L Tris-HCL缓冲液(pH 8.0),同时以445 μ L 50mmol/L Tris-HCL缓冲液(pH 8.0)作空白对照(CK1);为避免提取物背景吸收值干扰设置了另一对照CK2:100 μ L提取物及345 μ L 50mmol/L Tris-HCL缓冲液(pH 8.0);

[0025] (2) 将加入反应液的离心管放置37 $^{\circ}$ C水浴中预热5min;

[0026] (3) 分别向各离心管中加入95 μ L底物p-NPP;

[0027] (4) 37 $^{\circ}$ C,精确反应15min。5、加入960 μ L无水乙醇中止反应,在405nm处用紫外-可见分光光度计测得吸光度值。

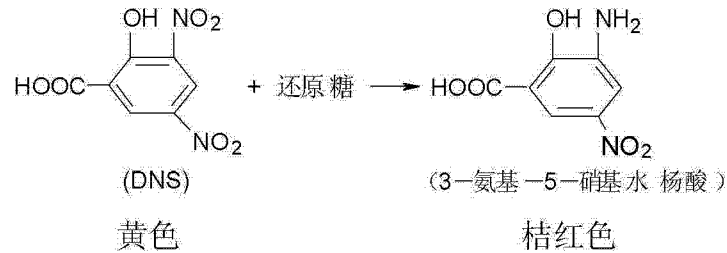
[0028] 2) 胰淀粉酶

[0029] 胰淀粉酶作用于淀粉时,从其分子内部切开 α -1,4糖苷键。能引起酶分子构象改变,使其催化活性降低或者丧失的化合物为酶抑制剂,属于糖苷水解酶抑制剂的一种,国外称为“starch blocker”。抑制剂通过对胰淀粉酶的抑制作用而发挥减肥效应,并经胃肠道排出体外,因此不必进入血液循环系统,不作用于大脑中枢,减肥的同时不抑制食欲,使用剂量很高时也无副作用,符合世界卫生组织的减肥原则。由于 α -淀粉酶和人胰淀粉酶活

性位点极为接近,因此也可以用 α -淀粉酶开展初筛实验。

[0030] 首先制备中草药提取物,建立酶测活体系,在酶活力测定体系中加入天然植物提取物,进行胰淀粉酶活性抑制实验,计算抑制率。原理为:在 NaOH 和丙三醇存在的条件下,3,5-二硝基水杨酸 (DNS) 与还原糖共热后被还原生成氨基化合物,在过量的 NaOH 碱性溶液中此化合物呈桔红色,并且在 540nm 波长处有最大吸收。在一定的浓度范围内,还原糖的量与光吸收值呈线性关系,用比色法可测定样品中的含糖量。

[0031]



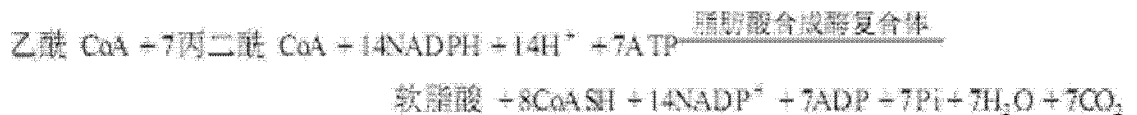
[0032] 胰淀粉酶活性抑制试验步骤:酶活力的定义是在 60℃, pH 6.0 的条件下,每分钟水解淀粉生成 1 μ mol 葡萄糖的酶量为一个酶活力单位 (U)。酶促反应和显色反应在同一个 10ml 具塞试管中进行,首先将 1% 可溶性淀粉置 60℃ 预热 2 分钟,吸取 0.1ml 胰淀粉酶液 (用 0.02M, pH 6.0 磷酸缓冲液适当倍数稀释) 到 10ml 具塞试管中,再加入 0.9ml 已预热好的 1% 可溶性淀粉,混匀,60℃ 准确反应 10 分钟,置冰水浴 2 分钟终止反应。空白对照用磷酸缓冲液代替酶液。继而进行还原糖显色反应:加入 3,5-二硝基水杨酸 (DNS) 试剂 1ml,混匀,沸水浴 5 分钟,流动水冷却到室温;再加入蒸馏水至终体积 10ml,混匀,以空白对照管调零,测 540nm 处的吸光度值。

[0033] 3) 脂肪酸合酶

[0034] 脂肪酸合酶是动植物体内合成脂肪酸途径中的关键酶,是治疗肥胖症的潜在靶标部位。据报道,脂肪酸合酶 (EC. 2. 3. 1. 85, Fatty acid synthase, FAS) 的抑制剂是通过丙二酰辅酶抑制下丘脑中的进食激素神经信号肽的表达,从而抑制食欲,降低摄食量和体重。

[0035] 试验原理:乙酰 CoA、丙二酰 CoA、NADPH、 H^+ 、ATP 在脂肪酸合成酶复合体的催化作用下可生成软脂酸、CoASH、 NADP^+ 、ADP、Pi、 H_2O 及 CO_2 。

[0036]



[0037] NADPH 在 340nm 波长处有最大吸收,通过检测对照组和提取物组反应体系中的还原型 NADPH 在 340nm 处吸光值的变化,可测定脂肪酸合酶的催化活力及提取物对该酶的抑制程度。

[0038] 涉及脂肪酸合成酶抑制试验步骤如下:1) 分离纯化鸡肝来源的脂肪酸合酶。购入当日处理,放血后立即取出新鲜肝脏称重。称重后按 1 : 5 (终体积 100ml) 加入 4℃ 的 RIPA 裂解液 (RIPA Lysis Buffer),高速匀浆 50s,匀浆液以 10000rpm/min 的速度离心 20min。加入 25% (w/v) 的硫酸铵,搅拌 30min、9000r/min 离心 30min,再以 13000rpm/min 的速度离心 30min,取上清超滤浓缩至 10ml,置于 -20℃ 中冷冻保存。2) 按下表分别准确吸取各成分于 1.5ml EP 管中。37℃ 反应 5min,然后用 250 μ L 1mol/L NaOH 溶液终止反应,340nm 处

测定吸光值。

[0039] 表 1. 各种植物提取物对脂肪酸合酶活性的抑制作用检测体系

[0040]

组分	空白组(μL)	酶对照组(μL)	抑制剂组(μL)	背景组(μL)
磷酸缓冲液	70	65	60	65
NADPH	10	10	10	10
丙二酰辅酶 A (malonyl-CoA)	10	10	10	10
乙酰辅酶 A (acetyl-coA)	10	10	10	10
脂肪酸合成酶 (FAS)	-	5	5	-
植物提取物	-	-	5	5

[0041] 抑制效果的评价

[0042] 相对抑制率的计算 : $R(\%) = 100\% \times (A_0 - A_t) / A_0$

[0043] A_0 :对照组, A_t :A 提取物组 -A 背景

[0044] 3) 辅助酶 B

[0045] 辅助酶 B 对调节体内能量供应起关键作用, 激活辅助酶 B 能够有效加强能量物质的代谢。实验方法 :辅助酶 B 的紫外检测试剂盒, 酶与底物蛋白反应后, 产物经过染色处理, 由紫外可见分光光度计在 405nm 读取吸光值。通过测定空白组、对照组及提取物组反应液吸光值, 可计算出相对激活率。

[0046] 相对激活率 = (提取物平均 OD 值 - 对照孔平均 OD 值) / 对照孔平均 OD 值 × 100%

[0047] 通过以上几种分子酶活力模型抑制程度的测定, 遴选能够同时对多种酶的酶活力表现出较强作用的天然植物提取物。其中各靶点筛选效果较好的三种植物为 :

[0048] 表 2. 筛选结果

	三脂酰甘油酶	胰淀粉酶	脂肪酸合酶	辅助酶 B
	苦瓜 87%	瓜拉那 92%	绿茶 67%	山楂 93%
[0049]	荷叶 80%	苦丁茶 88%	葡萄籽 49%	荷叶 76%
	泽泻 57%	白芸豆 88%	山楂 44%	苦丁茶 40%
	注: %: 抑制率	%: 抑制率	%: 抑制率	%: 激活率

[0050] 根据每种提取物四项筛选比率的加权分, 结合中医肥胖理论进行组方, 确定左旋肉碱 (或其在食品、药品上可使用的盐) 的最优配伍组分为 :荷叶、苦丁茶、山楂、泽泻四种植物的提取物。

[0051] 荷叶含有莲碱、原荷叶碱, 荷叶碱和黄酮等多种生物碱及维生素 C, 是我国传统的清血降脂良药和减肥珍品, 有清火、利尿、清脂、通便的效果。明李时珍《本草纲目》引《证治要诀》云 :“荷叶久服令人瘦劣”。本发明方案中, 发现荷叶对三脂酰甘油酶有较强的抑制作用, 同时对胰淀粉酶和脂肪酸合酶亦有抑制作用, 效果明显。

[0052] 苦丁茶是我国一种传统的纯天然保健饮料佳品。苦丁茶中含有苦丁皂甙、氨基酸、维生素 C、多酚类、黄酮类、咖啡碱、蛋白质等多种成分。具有清热消暑、利尿强心、润喉止咳、降压减肥、活血脉等多种功效, 素有“保健茶”、“减肥茶”、“降压茶”等美称。本试验显示, 苦

丁茶对胰淀粉酶和脂肪酸合酶均有抑制作用,对辅助酶 B 有较好的激活作用。

[0053] 山楂含黄酮、枸橼酸、苹果酸、抗坏血酸和碳水化合物,有降血压、促进胃肠排脂的作用。中医认为,山楂可健脾消积,对减肥有利,可辅治肥胖症。本发明中,山楂对胰淀粉酶和脂肪酸合酶均有较强的抑制作用。

[0054] 泽泻提取物含多种四环三萜酮醇衍生物(泽泻醇 A、B、C 及其乙酸酯、表泽泻醇、环氧泽泻烯),以及卵磷脂、胆碱、糖醛等。中医理论认为其性寒,具有利水渗湿的功效。现代医学研究,泽泻可降低血清总胆固醇及三酰甘油含量,减缓动脉粥样硬化形成。以上本发明技术方案中,证明泽泻对三脂酰甘油酶和胰淀粉酶有较强的抑制作用。

[0055] 以上四种成份既符合中医药理论,又充分吸收西方循证医学的评价手段和组方理念,筛选方法靶点明确、机理清楚可靠,效果显著。将它们与左旋肉碱协同配伍,组成全新的减肥配方,可根据不同需要制成不同剂型的减肥保健食品或药品。

[0056] 经过发明人的反复实验,确定本发明的组合物中各成分的重量配比如下:荷叶提取物 2-20%,苦丁茶提取物 1-15%,山楂提取物 5-25%,泽泻提取物 2-20%,左旋肉碱/盐 20-85%,辅料 0.5-10%,其中可用的辅料为硬脂酸镁、二氧化硅等。

[0057] 因此,本发明提供下述各项:

[0058] 1. 一种具有减肥降脂功效的组合物,该组合物由左旋肉碱或其在食品、药品上可使用的盐和纯天然植物提取物组成,其中所述纯天然植物提取物包括荷叶、苦丁茶、山楂、泽泻提取物中的一种或多种。

[0059] 2. 根据第 1 项所述的组合物,其中各成份重量组份如下:

[0060]

荷叶提取物	2-20%
苦丁茶提取物	1-15%
山楂提取物	5-25%
泽泻提取物	2-20%
左旋肉碱/盐	20-85%
辅料	0.5-10%,

[0061] 其中所述辅料为稳定剂和 / 或助流剂,如硬脂酸镁、二氧化硅等。

[0062] 3. 根据第 1 项所述的组合物,其特征在于,所述的食物、药品上可使用的左旋肉碱盐包括左旋肉碱酒石酸盐、左旋肉碱富马酸盐或左旋肉碱盐酸盐中的一种或多种。

[0063] 4. 根据第 2 项所述的组合物,其特征在于,各成份重量组份如下:

[0064]

荷叶提取物	20%
苦丁茶提取物	15%

[0065]

山楂提取物	25%
泽泻提取物	20%
左旋肉碱酒石酸盐	16.22%
硬脂酸镁	2.27%
二氧化硅	1.51%。

[0066] 5. 根据第 2 项所述的组合物,其特征在于,各成份重量组份如下:

[0067]

荷叶提取物	8.82%
苦丁茶提取物	6.3%
山楂提取物	10.58%
泽泻提取物	8.82%
左旋肉碱酒石酸盐	61.7%
硬脂酸镁	2.27%
二氧化硅	1.51%。

[0068] 6. 根据第 2 项所述的组合物,其特征在于,各成份重量组份如下:

[0069]

荷叶提取物	2%
苦丁茶提取物	1%
山楂提取物	5%
泽泻提取物	2%
左旋肉碱酒石酸盐	86.22%
硬脂酸镁	2.27%
二氧化硅	1.51%。

[0070] 7. 根据第 1 项所述组合物,其中所述纯天然植物提取物组分是天然植物原料的比例浓缩物或标准提取物,或是功效成份量与浓缩物或提取物功效成份量相一致的原料。

[0071] 8. 根据第 1 项或第 2 项所述的组合物,其特征在于,

[0072] 所述荷叶提取物的生产流程如下:将荷叶原料粉碎过 20 目筛后用 60-90% 乙醇(或 30-40% 的丙酮)水溶液提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 10-20 倍(w/w);70-80℃回流提取 3 次,合并提取液;上苯乙烯型或聚丙烯酸酯型 20-100 目大孔树脂柱,用 60-90% 的乙醇洗脱,洗脱液浓缩、冷却后离心并过滤,干燥粉碎后过筛,分包后得到最终提取物,其总产率约为 5-10%;

[0073] 所述苦丁茶提取物的生产流程如下:苦丁茶原料粉碎过筛后用 80% 的乙醇提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 5-10 倍(w/w);在 80℃ 下回流提取 3 次,合并提取液;提取液浓缩、冷却后离心并过滤,干燥粉碎后过筛,分包后得到最终提取物,其总产率约为 6-15%;

[0074] 所述山楂提取物的生产流程如下：山楂原料粉碎过筛后用 70% 乙醇提取，溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 5-10 倍 (w/w)；70-80℃ 回流提取 3 次，合并提取液；上苯乙烯型或聚丙烯酸酯型 20-100 目大孔树脂柱，用 60-90% 的乙醇洗脱，洗脱液浓缩、冷却后离心并过滤，干燥粉碎后过筛，分包后得到最终提取物，其总产率约为 5-10%；

[0075] 所述泽泻提取物的生产流程如下：泽泻原料粉碎过 20 目筛后用 60-80% 的乙醇提取，溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 2-10 倍 (w/w)；80℃ 回流提取 3 次，合并提取液；提取液浓缩、冷却后离心并过滤，滤液喷雾干燥后检验分包，得到最终提取物，其总产率约为 6-15%。

[0076] 9. 一种筛选减肥组合物的方法，所述方法包括：以三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶、辅助酶 B 为靶点，通过检验候选组合物对上述三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶的活性的抑制效果和对辅助酶 B 的激活效果，筛选出同时表现出对三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶的活性的较强抑制作用和对辅助酶 B 的较强激活效果的组合物作为所述减肥组合物。

[0077] 10. 一种筛选减肥组合物的体系，所述体系包括检测三脂酰甘油酶、胰淀粉酶、脂肪酸合成酶的活性的试剂盒和辅助酶 B 的紫外检测试剂盒。

[0078] 3、有益效果

[0079] 本发明提供一种减肥食品原料组合物，通过加速身体中脂肪的分解并转化为能量，同时抑制机体对脂肪和糖类的吸收，减少外源脂肪和糖类的摄入，从而达到自然控制及减低体重的目的。配方符合世界卫生组织 (WHO) 所规定不腹泻、不厌食、不乏力三大健康减肥标准，而且减肥效果明显，不反弹。

[0080] 该发明创新点在于以脂肪酸生化代谢调控网络为基础，结合左旋肉碱的生理机制，选取关键酶靶点筛选得到天然植物提取物的组合。随后根据传统中医学减肥原理及中药处方理论，设计出一种能与左旋肉碱有机配伍减肥组合物，这是传统中医学和现代科学相结合的成果。

具体实施方式

[0081] 以下通过实施例来进一步阐明本发明。但是应该理解，所述实施例只是举例说明的目的，并不意欲限制本发明的范围和精神。

[0082] 另外，本领域技术人员应该理解，除非另外指明，下述制备例、实施例中所用的试剂均为市售分析纯级别的试剂，所使用的材料如填料等均符合国际通用质量或技术标准，所使用动物均符合 SPF 级卫生标准。植物原料的提取符合本领域常规操作的工艺技术要求。

[0083] 制备例 1：

[0084] 四种提取物的制备流程详细描述如下：

[0085] 1. 荷叶提取物生产工艺流程（标准提取物）

[0086] 每年 7、8 月选取荷叶原料，选取标准按照《中华人民共和国药典》一部执行。原料干燥、粉碎后过 20 目筛，用 60-90% 乙醇（或 30-40% 的丙酮）水溶液提取。溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 10-20 倍 (w/w)。70-80℃ 回流提取 3 次，合并提取液。上大孔树脂柱（苯乙烯型或聚丙烯酸酯型，20-100 目，购自北京慧德易科技有限公司），用 60-90% 的乙醇

洗脱,洗脱液浓缩、冷却后离心并过滤,干燥粉碎后过筛,分包后得到最终提取物,其总产率约为 5-10%。

[0087] 2. 苦丁茶提取物生产工艺流程(比例提取物)

[0088] 每年 4、5 月选取苦丁茶原料,选取标准按照《中华人民共和国药典》一部执行。原料粉碎过筛后用 80% 的乙醇提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 5-10 倍(w/w)。在 80℃ 下回流提取 3 次,合并提取液。提取液浓缩、冷却后离心并过滤,干燥粉碎后过筛,分包后得到最终提取物,其总产率约为 6-15%。

[0089] 3. 山楂提取物生产工艺流程(标准提取物)

[0090] 每年 9 月选取山楂原料,选取标准按照《中华人民共和国药典》一部执行。原料粉碎过筛后用 70% 乙醇提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 5-10 倍(w/w)。70-80℃ 回流提取 3 次,合并提取液。上大孔树脂柱(苯乙烯型或聚丙烯酸酯型,20-100 目,购自北京慧德易科技有限公司),用 60-90% 的乙醇洗脱,洗脱液浓缩、冷却后离心并过滤,干燥粉碎后过筛,分包后得到最终提取物,其总产率约为 5-10%。

[0091] 4. 泽泻提取物生产工艺流程(比例提取物)

[0092] 每年 12 月至次年 2 月选取泽泻原料,选取标准按照《中华人民共和国药典》一部执行。原料粉碎过 20 目筛后用 60-80% 的乙醇提取,溶剂比例为药材粉碎颗粒质量的 2-10 倍(w/w)。80℃ 回流提取 3 次,合并提取液。提取液浓缩、冷却后离心并过滤,滤液喷雾干燥后检验分包,得到最终提取物,其总产率约为 6-15%。

[0093] 以下实施例利用上述制备例 1 所得到的各种提取物配制本发明的减肥效果的组合物,并进行了相关的体外、体内(动物)和人体试食试验。

[0094] 实施例 1:

[0095] 按照如下重量比例取

[0096]

荷叶提取物	20 份
苦丁茶提取物	15 份
山楂提取物	25 份
泽泻提取物	20 份
左旋肉碱酒石酸盐	16.22 份
硬脂酸镁	2.27 份
二氧化硅	1.51 份
共计	100 份

[0097] 在符合国家对生产保健品或药品要求的生产车间,按国家对生产保健食品和药品相关工艺流程规定,将上述组分按上述顺序依次加入容器中,加适量辅料或赋型剂,混合 40 分钟。再将混合物用 20 目筛子过筛,经过包装和辐照灭菌等工序,即可实现胶囊、片剂、粉剂、颗粒、丸剂等各种剂型的减肥保健食品或药品的制备。

[0098] 实施例 2:

[0099] 按照如下重量比例取

[0100]

荷叶提取物	8.82 份
苦丁茶提取物	6.3 份
山楂提取物	10.58 份
泽泻提取物	8.82 份
左旋肉碱酒石酸盐	61.7 份
硬脂酸镁	2.27 份
二氧化硅	1.51 份
共计	100 份

[0101] 在符合国家对生产保健品或药品要求的生产车间,按国家对生产保健食品和药品相关工艺流程规定,将上述组分按上述顺序依次加入容器中,加适量辅料或赋型剂,混合 40 分钟。再将混合物质用 20 目筛子过筛,经过包装和辐照灭菌等工序,即可实现胶囊、片剂、颗粒、丸剂等各种固态剂型的减肥保健食品或药品的制备。

[0102] 实施例 3:

[0103] 按照如下重量比例取

[0104]

荷叶提取物	2 份
苦丁茶提取物	1 份
山楂提取物	5 份
泽泻提取物	2 份
左旋肉碱酒石酸盐	86.22 份
硬脂酸镁	2.27 份
二氧化硅	1.51 份
共计	100 份

[0105] 在符合国家对生产保健品或药品要求的生产车间,按国家对生产保健食品和药品相关工艺流程规定,将上述组分按上述顺序依次加入容器中,加适量辅料或赋型剂,混合 40 分钟。再将混合物质用 20 目筛子过筛,经过包装和辐照灭菌等工序,即可实现胶囊、片剂、颗粒、丸剂等各种固态剂型的减肥保健食品或药品的制备。

[0106] 实施例 4:本发明所得减肥配方的实验数据 I

[0107] 表 3. 不同产品对三脂酰甘油酶的抑制活力

[0108]

不同产品对三脂酰甘油酶的抑制活力	IC50 mg/ml	备注
奥利司他	0.019	阳性对照, 厂家: 重庆华森制药有限公司, 生产批号: 6921041732832
绿瘦左旋肉碱茶多酚	0.2	同类对照, 厂家: 广东长兴科技保健品有限公司, 生产批号: 6909782878316
活力左旋肉碱(美国)	>>	国外对照, 厂家: 美国艾森药业集团, 生产批号: 038394674323
左旋肉碱酒石酸盐	>>	阴性对照, 厂家: 抚顺顺辉化工有限公司, 生产批号: 20110701
荷叶提取物	0.46	单组分活力对照, 使用荷叶标准提取物。厂家: 宝鸡润木农业开发有限公司
本发明之组合物	0.16	根据本发明实施实例 2 配制出的胶囊剂。

[0109] 注: >> :数值较大无法测出。

[0110] 以三脂酰甘油酶为指标酶的测试结果表明, 本发明之组合物胶囊剂的指标酶活力是奥利司他的~ 1/10, 显著强于国内同类产品。也显著优于单一提取物(如荷叶提取物)的活力, 显示出较强的协同增效作用。

[0111] 实施例 5: 本发明所得减肥配方的实验数据 II

[0112] 表 4. 不同产品对胰淀粉酶的抑制活力

[0113]

不同产品对胰淀粉酶的抑制活力	IC50 mg/ml	备注
拜糖苹	0.22	阳性对照, 厂家: 拜耳医药保健有限公司, 生产批号: 6924147651014
绿瘦左旋肉碱茶多酚	4.6	同类对照, 厂家: 广东长兴科技保健品有限公司, 生产批号: 6909782878316
活力左旋肉碱(美国)	>>	国外对照, 厂家: 美国艾森药业集团, 生产批号: 038394674323
左旋肉碱酒石酸盐	>>	阴性对照, 厂家: 抚顺顺辉化工有限公司, 生产批号: 20110701
荷叶提取物	0.78	单组分活力对照, 使用荷叶标准提取物。厂家: 宝鸡润木农业开发有限公司
本发明之组合物	5.3	根据本发明实施实例 2 配制出的胶囊剂。

[0114] 注: >> :数值较大无法测出。

[0115] 以胰淀粉酶为指标酶的测试结果表明, 本发明之组合物胶囊剂的指标酶活力是拜糖平的~ 1/20, 稍弱于国内对照产品。

[0116] 实施例 6: 本发明所得减肥配方的实验数据 III

[0117] 表 5. 不同产品对脂肪酸合成酶的抑制活力

[0118]

不同产品对脂肪酸合成酶的抑制活力	IC50 mg/ml	备注
活力左旋肉碱(美国)	>>	国外对照, 厂家: 美国艾森药业集团, 生产批号: 038394674323
左旋肉碱酒石酸盐	>>	阴性对照, 厂家: 抚顺顺辉化工有限公司, 生产批号: 20110701
绿瘦左旋肉碱茶多酚	29.5	同类对照, 厂家: 广东长兴科技保健品有限公司, 生产批号: 6909782878316
荷叶提取物	1.87	单组分活力对照, 使用荷叶标准提取物。厂家: 宝鸡润木农业开发有限公司
本发明之组合物	15.4	根据本发明实施实例 2 配制出的胶囊剂。

[0119] 注: >> :数值较大无法测出。

[0120] 以脂肪酸合成酶为指标酶的测试结果表明,本发明之组合物胶囊剂的指标酶活力显著强于国内对照产品。较单组份对照也显示出较好的协同增效作用(提取物含量小于10%, IC50 增加不到10倍)。

[0121] 实施例7:本发明所得减肥配方的实验数据IV:动物实验

[0122] 动物实验采用肥胖预防模型。取健康SPF级Wistar大鼠(购自湖南省疾病预防控制中心),体重70-100g,雌雄各半,按体重随机分为7组,即空白对照组、模型对照组、绿瘦左旋肉碱茶多酚胶囊阳性对照组(剂量见下表6,购自广东长兴科技保健品有限公司,生产批号:6909782878316)、奥利司他阳性对照组(剂量见下表6,购自重庆华森制药有限公司,生产批号:6921041732832),和本发明实施例1之减肥胶囊高、中、低三个剂量组(剂量见下表6)。除空白对照组给予基础饲料(购自湖南省疾病预防控制中心)外,其余各组动物均喂饲高脂饲料(基础饲料60%,猪油10%,蛋黄粉10%,花生7%,葡萄糖5%,奶粉5%,麻油1%,食盐2%),正常饮水。各组动物用上述不同的饲料按相同的方法饲养5周后,将各高脂饲料组动物混合,选取体重130-160g范围内的大鼠重新分组,每组10只,雌雄各5只。分组后开始口服给药,空白对照组灌喂同体积的水,实验期间记录每只动物的给食量、剩食量,每周记录大鼠体重。满7周后杀鼠剖腹取体脂(睾丸及肾周围脂肪垫)并称重。观察并记录体重、进食量、食物利用率、体内脂肪重量(睾丸及肾周围脂肪垫)、脂体比等指标,统计Lee's指数和肥胖指数。 $(\text{Lee's 指数})^3 = \text{体重 (g)} \times 10^3 / \text{体长 (cm)}$,肥胖指数=脂肪重量(g)/100g体重。

[0123] 表6. 动物实验数据(采用实施例1的胶囊的高、中、低剂量)

[0124]

组别	剂量 g/kg	♀		♂	
		Lee's 指数	肥胖指数%	Lee's 指数	肥胖指数%
空白组	/	2.99±0.053**	3.39±0.98**	2.95±0.085	1.61±0.88**
模型组	/	3.14±0.051	4.03±1.07	3.10±0.094	5.45±1.88
高剂量	0.44	3.11±0.096	4.26±0.49	3.01±0.155	2.16±0.80**
中剂量	0.22	2.87±0.192*	3.75±0.68*	2.94±0.072*	2.51±0.59**
低剂量	0.11	3.06±0.064*	4.21±1.77	3.01±0.051*	2.51±0.67**
绿瘦组	0.35	2.96±0.104*	4.14±1.01	2.99±0.155	2.60±0.98**
奥利司他组	0.025	3.01±0.068**	3.39±0.74**	2.99±0.027*	2.15±1.01**

[0125] 注:P* < 0.05, P** < 0.01。

[0126] 动物实验表明,本发明组合物的中剂量组能够显著降低雌雄Wistar大鼠Lee's指数和肥胖指数,与模型组相比有显著性差异,同时效果接近甚至优于同类对照产品。

[0127] 实施例8:本发明所得减肥配方的实验数据V:人群干预实验

[0128] 按卫生部《保健食品检验与评价技术规范》(2003年版)规定中减肥功能人体试食试验检验方法执行。试验按照随机双盲的原则,采用自身对照及组间对照试验设计。按受试者的体重、体脂重量将已选择的104名受试者随机分为试食组和对照组,试食组52人,对照组52人。分组时兼顾考虑年龄、性别、饮食、运动状况等因素,进行均衡性检验,以保证组间的可比性。试食组每人每日口服实施例3减肥胶囊2次,每次3粒,每粒内容物0.4-0.5克,连续服用35天。对照组则服用安慰剂,剂量同试食组。试食期间维持常规饮食、体力活动及生活习惯。为排除饮食因素、运动状况对试验结果的影响,要求尽可能与日常饮食、运

动量一致。

[0129] 试食 35 天后进行规定内容的指标测试,结果表明:试食组平均体重下降 1.42kg,平均体脂总量下降 1.10kg,平均体脂百分率下降 0.66%,皮下脂肪厚度有 3 点减少:其中上臂处减少 0.95mm,脐旁 3cm 处减少 1.20mm,髂前上棘处减少 1.66mm,腰围减少 1.21cm,与试食前比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。生化常规检验表明,试食后试食组血清总胆固醇和甘油三酯低于试食前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组志愿者的红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板、血清总蛋白、白蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮、血压基本处于正常范围内,且两组试食前后自身比较无显著改变 ($P > 0.05$);两组试食前后尿常规、便常规也无改变,运动耐力及食欲未见下降,说明本发明之减肥胶囊对人体健康无明显影响。综上所述,受试样品具有减肥的功能,同时对血脂也有一定的调节作用。

[0130] 应该理解,尽管参考其示例性的实施方案,已经对本发明进行具体地显示和描述,但是本领域的普通技术人员应该理解,在不背离由后附的权利要求所定义的本发明的精神和范围的条件下,可以在其中进行各种形式和细节的变化,可以进行各种实施方案的任意组合。