

# 叶酸形式、稳定性及天然化叶酸的研究进展

许天月<sup>1</sup>, 张俊杰<sup>2</sup>, 魏家乐<sup>1</sup>, 成永之<sup>3</sup>, 段蕊<sup>2\*</sup>

(1. 江苏海洋大学海洋食品与生物工程学院, 连云港 222005; 2. 江苏海洋大学海洋科学与水产学院, 连云港 222005; 3. 连云港金康和信药业有限公司, 连云港 222000)

**摘要:** 叶酸作为甲基供体参与了许多重要的生物化学反应过程。叶酸缺乏会引发新生儿神经管畸形、癌症、心血管疾病等。天然叶酸存在于各类食品中, 但稳定性差, 在加工过程中会大量损失, 生物利用度低。合成叶酸常用于膳食补充剂及强化食品中, 相比天然叶酸稳定性较好, 生物利用度较高, 但存在代谢风险。天然化叶酸是天然叶酸的稳定形式, 无代谢障碍, 可直接被人体吸收利用。目前, 天然叶酸和合成叶酸的稳定性研究通常只聚焦在pH、温度、光照、氧气等其中一个因素。本文对比了天然叶酸和合成叶酸的代谢途径, 总结了光照、温度、pH和氧气对天然叶酸和合成叶酸稳定性的影响。另外, 介绍了天然化叶酸的研究进展, 为其在食品领域中的开发应用提供理论依据。

**关键词:** 合成叶酸; 天然叶酸; 天然化叶酸; 代谢途径; 稳定性

## Research progress on folate forms, stability and naturalization folate

XU Tian-Yue<sup>1</sup>, ZHANG Jun-Jie<sup>2</sup>, WEI Jia-Le<sup>1</sup>, CHENG Yong-Zhi<sup>3</sup>, DUAN Rui<sup>2\*</sup>

(1. School of Marine Food and Bioengineering, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China;  
2. School of Marine Science and Fisheries, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China;  
3. Lianyungang Jinkang Hexin Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000, China)

**ABSTRACT:** Folate is involved in many important biochemical processes as a methyl donor, and folate deficiency can cause neural tube malformations in newborns, cancers, cardiovascular diseases, and so on. Folate is present in various types of foods, but it is poorly stabilized, lost in large amounts during processing, and has low bioavailability. Folic acid is commonly used in dietary supplements and fortified foods, and is more stable and bioavailable than folate, but carries metabolic risks. Naturalization folate is a stabilized form of folate without metabolic barriers and can be directly absorbed and utilized by the body. Currently, the stability studies of folic acid and folate usually focus on only one of the factors such as pH, temperature, light and oxygen. This paper compared the metabolic pathways of folate and folic acid, and summarized the effects of pH, temperature, light, and oxygen on the stability of folate and folic acid. In addition, introduced the research progress of naturalization folate, which is expected to provide theoretical basis for its development and application in the food industry.

**KEY WORDS:** folic acid; folate; naturalization folate; metabolic pathway; stability

基金项目: 江苏省高等学校重点发展计划项目(PAPD)、江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX2023-125)

Fund: Supported by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD), and the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (KYCX2023-125)

\*通信作者: 段蕊, 博士, 教授, 主要研究方向为食品安全与质量控制。E-mail: HY203204@163.com

\*Corresponding author: DUAN Rui, Ph.D, Professor, Jiangsu Ocean University, 59 Cangwu Road, Lianyungang 222005, China. E-mail: HY203204@163.com

## 0 引言

叶酸又称维生素 B<sub>9</sub>, 是一种水溶性维生素, 在细胞分裂、增长和氨基酸、蛋白质的合成过程中起到关键作用, 是胎儿生长发育不可缺少的营养素<sup>[1]</sup>。研究表明, 叶酸的缺乏会导致神经管缺陷、怀孕期间的贫血、胎儿畸形和宫颈发育不良等<sup>[2-3]</sup>。叶酸的英文名称除 folate 外, 也被称为 folic acid 或 folacin<sup>[4]</sup>。天然叶酸(folate, folacin)指的是一组活性物质, 包含二氢叶酸、四氢叶酸、5,10-亚甲基四氢叶酸、10-甲酰基叶酸以及 6S-5-甲基四氢叶酸(6S-5-methyltetrahydrofolate, 6S-5-MTHF)等, 广泛分布于绿叶、蔬菜、水果、啤酒和动物肝脏中<sup>[5]</sup>。其中, 6S-5-MTHF 是活性最强的叶酸形式, 是人体生命活动必需的基础物质。但天然叶酸稳定性差, 在加工过程中会大量损失<sup>[6]</sup>。1945 年, ANGIER 等团队合成出了一种稳定的天然叶酸类似物——蝶酰单谷氨酸, 被命名为合成叶酸(folic acid, FA), 该叶酸没有活性, 但在体内经过多步酶解可以转化为被人体吸收利用的 6S-5-MTHF<sup>[7-8]</sup>。然而, 如果摄入过量, FA 会以未代谢的形式进入外周循环, 引发一些并发症, 如掩盖维生素 B<sub>12</sub> 缺乏症的血液学表现、干扰机体对锌的吸收、引起白血病、关节炎和肠癌等<sup>[9]</sup>。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因多态性也会影响 FA 在人体内的代谢过程, MTHFR 基因突变会使 FA 无法转化为可以被人体利用的 6S-5-MTHF, 6S-5-MTHF 合成不足, 同型半胱氨酸向甲硫氨酸的转换发生障碍, 引发一系列疾病<sup>[7]</sup>。天然化叶酸(naturalization folate)是 6S-5-MTHF 的稳定晶型产品, 目前有 6S-5-甲基四氢叶酸钙盐和(6S)-5-甲基四氢叶酸, 氨基葡萄糖盐, 这两种产品是近几年开发和应用的新型叶酸形式。天然化叶酸在体内不受叶酸代谢酶的影响, 直接转化为 6S-5-MTHF 被人体吸收利用, 补充天然化叶酸可避免因过量摄入合成叶酸而产生的危害。目前, 天然叶酸和合成叶酸统称叶酸, 两者的概念界定尚不清晰, 且其稳定性研究尚不够系统全面, 人体补充这两种叶酸时均存在一定的局限性。天然化叶酸的出现克服了补充天然叶酸和合成叶酸的不足之处。当前, 天然化叶酸的相关研究还处于起步阶段, 人们补充叶酸常采用的是合成叶酸, 产品形式较为单一。因此, 本文对比分析了天然叶酸和合成叶酸在人体内的代谢路径, 总结了光照、温度、pH、氧气对天然叶酸和合成叶酸稳定性的影响并提供了提高稳定性的方法。另外, 介绍了天然化叶酸的研究进展, 对比总结了天然叶酸、合成叶酸和天然化叶酸的稳定性、代谢途径、生物利用度、优缺点等, 为其在食品领域中的开发应用提供参考。

## 1 叶酸形式及其代谢

人体自身无法合成叶酸, 只能从膳食中摄取。天然叶

酸以各种还原形式存在于蔬菜、水果等食物中, 主要成分是 6S-5-MTHF 与多聚谷氨酸盐和单聚谷氨酸盐的复杂混合物。6S-5-MTHF 最具有生物活性, 可直接参与甲基化循环<sup>[10]</sup>。但天然叶酸不稳定, 会被酸碱、光、热和/或金属离子氧化<sup>[11]</sup>。因此, 含有天然叶酸食物的烹饪过程要避免过酸过碱以及长时间受热以减少叶酸的降解。1941 年 MITCHELL<sup>[12]</sup>使用活性炭吸附法, 从菠菜汁中提取到了天然叶酸, 但提取物不稳定。目前, 可以以合成叶酸为原料, 通过还原、甲基化、拆分等步骤合成 6S-5-MTHF<sup>[13]</sup>。在合成过程中, 需在惰性气体的氛围中进行, 并采用 β-巯基乙醇和抗坏血酸钠作为还原剂, 抑制 6S-5-MTHF 在提取及储存过程中的降解及转化<sup>[14]</sup>。酵母和乳酸菌具有较高的产叶酸能力, 提取其中的 6S-5-MTHF 也是有效的获取途径<sup>[15]</sup>。但 6S-5-MTHF 稳定性差, 极大地限制了天然叶酸的应用。

人体摄入膳食天然叶酸后, 需要在肠道中将多聚谷氨酸水解为单谷氨酸, 然后通过肠粘膜的主动运输被吸收。如图 1, 在进入血液前, 单谷氨酸形式被还原为四氢叶酸(tetrahydrofolate, THF)<sup>[16]</sup>。THF 进一步活化为 5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-methylenetetrahydrofolate, 5,10-MTHF), 在 MTHFR 作用下转化为可被人体直接吸收利用的 6S-5-MTHF<sup>[17]</sup>, MTHFR 基因异常会影响天然叶酸的生物利用度。6S-5-MTHF 通过维生素 B<sub>12</sub> 依赖性蛋氨酸合成酶(methionine synthetase, MTR)的作用, 将一个甲基转移给同型半胱氨酸(homocysteine, HCY), 生成 THF 和蛋氨酸。蛋氨酸进一步转化为 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)<sup>[5]</sup>。SAM 是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)甲基化和蛋白质合成等过程的重要物质。经甲基转移后, SAM 转变为 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosyl-l-homocysteine, SAH), 再经水解生成 HCY 和腺苷<sup>[18]</sup>。此外, 6S-5-MTHF 还参与尿嘧啶脱氧核苷酸(deoxyuridine monophosphate, dUMP)到胸腺嘧啶脱氧核苷酸(thymidylic acid, dTMP)的合成过程, 6S-5-MTHF 的缺乏会导致 dTMP 合成受阻。因此, 6S-5-MTHF 是核酸合成以及 DNA 修复的重要物质, 叶酸代谢障碍会影响 DNA 甲基化水平和干扰 DNA 合成<sup>[19]</sup>。

合成叶酸是完全氧化的单谷氨酸的前体形式, 在 20 世纪 40 年代首次以纯晶体形式合成, 常用于膳食补充剂及强化食品中<sup>[20]</sup>。合成叶酸没有生物活性, 人体必须通过多步酶促转化将其代谢并还原为具有活性的 6S-5-MTHF<sup>[5]</sup>。

如图 1, 合成叶酸通过还原叶酸载体 1 (reduced folate carrier 1, RFC1)进入细胞中, 在二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)的作用下转化为二氢叶酸(dihydrofolate, DHF), DHF 在 DHFR 的作用下转化为 THF, 但 DHFR 活性较低。天然叶酸在小肠中吸收, 不受 DHFR 的限制, 但合成叶酸在肝脏中吸收, 当口服剂量达到 260~280 μg/d, 肝

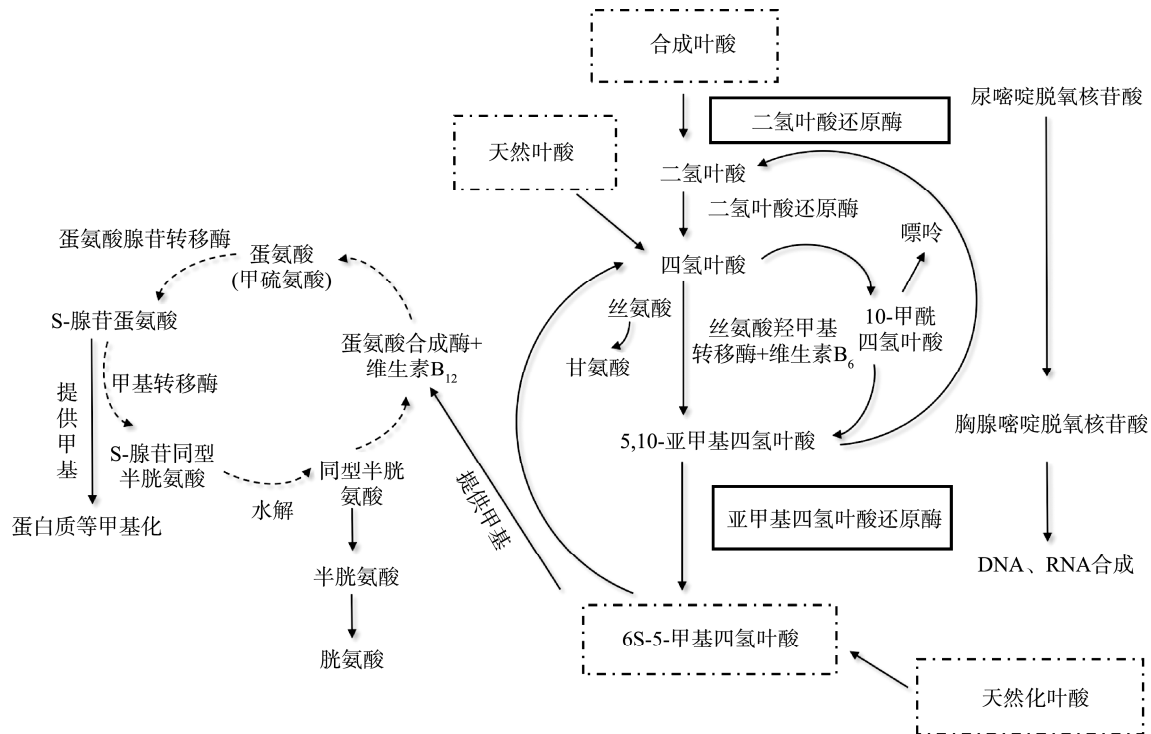


图1 叶酸代谢过程

Fig.1 Metabolic process of folate

脏中 DHFR 的代谢能力基本达到饱和, 再增加合成叶酸的口服剂量就会出现未代谢叶酸(unmetabolized folic acid, UMFA)<sup>[21]</sup>, UMFA 进入肝门静脉循环, 在血液中沉积, 影响胎儿发育, 增加胎儿神经管畸形的风险, 影响抗惊厥药物的作用<sup>[7]</sup>。合成叶酸代谢的另一个关键酶是 MTHFR, 合成叶酸和天然叶酸都需要通过 MTHFR 转化为 6S-5-MTHF, 才能提供甲基发挥作用<sup>[11]</sup>。我国 MTHFR 基因异常人群可以占到 78.4%, 备孕、怀孕早期以及不能正常生育的女性, 一般都需进行叶酸代谢基因的检测。MTHFR 在 C677T 位点有 3 种分型, 分别为 CC、CT、TT 型<sup>[22]</sup>。检测结果为 CC 型, 表明体内酶活性较好, 检测结果为 CT 或 TT 型则表明叶酸代谢功能有不同程度的缺陷, 需要调整叶酸补充剂量或选择合适的叶酸补充制剂<sup>[17,23]</sup>。因此, DHFR 代谢能力的限制以及 MTHFR 基因异常使得合成叶酸进入人体造成代谢障碍, 导致 6S-5-MTHF 合成不足, 引发一系列疾病。

## 2 稳定性的研究

### 2.1 光照

光照会促进膳食天然叶酸中 6S-5-MTHF 的降解, 可见光处理 3 h 后 6S-5-MTHF 质量浓度降低了 76%, 避光处理 3 h 后, 6S-5-MTHF 的质量浓度下降了 46%<sup>[24]</sup>。在核黄素或尿嘧啶存在的情况下, 6S-5-MTHF 会被紫外线 A 波或

可见光迅速氧化<sup>[25]</sup>, 人体血液中的 6S-5-MTHF 对光照非常敏感, 紫外线 A 波(315~400 nm)能够穿透皮肤进入真皮层, 进而影响血液中 6S-5-MTHF 的含量<sup>[25]</sup>, 因此, 血液中的 6S-5-MTHF 可能因核黄素和尿嘧啶的光敏作用而被光氧化。

在光照条件下, FA 易分解, 特别是容易受到紫外线的破坏。经光照强度为 1000 lux 的日光灯照射 2 h 后, FA 损失率为 7.7%<sup>[26]</sup>。将 FA 在功率为 1 mW/cm<sup>2</sup> 的紫外线 A 波下照射 60 min, FA 的质量浓度下降了 80%<sup>[27]</sup>。

蛋白质是一种能够有效提高 6S-5-MTHF 和 FA 光照稳定性的物质<sup>[11]</sup>。为了增强叶酸的摄入量以及使其在光线下更稳定, 可以将叶酸包裹在蛋白质胶囊中。这种方法利用了蛋白质为叶酸提供的疏水环境, 使得叶酸能够避免与空气接触, 从而提高了稳定性。

### 2.2 温度

加热过程会导致天然叶酸含量显著降低, 例如煮沸会使绿豆中的总叶酸含量减少 25%, 而鹰嘴豆中的总叶酸含量损失 70%。同样, 烫煮过程也会导致菠菜中总叶酸浓度降低 50%~95%<sup>[24]</sup>。NGUYEN 等<sup>[28]</sup>使用反相液相色谱法研究了 FA 和 6S-5-MTHF 经热处理和高压/热处理后的降解规律, 二者的降解均遵循一阶反应动力学, FA 的稳定性远远高于 6S-5-MTHF。

当 FA 加热到 180°C 左右时, 谷氨酸断裂, 随后蝶呤

和对氨基苯甲酸以重叠的方式降解。195°C 时, 羧酸和酰胺的功能完全丧失, 200°C 后降解显著, 结晶 FA 变成无定形物<sup>[29-30]</sup>。FA 在液体介质中 100°C 下处理 2 h 后其保留率为 75%~92%<sup>[31]</sup>。吴传茂等<sup>[32]</sup>研究表明 FA 强化食品的加工温度和杀菌温度在 90°C 以内可避免 FA 降解。

在叶酸的提取和贮存过程中加入 0.2% 抗坏血酸(维生素 C)或是 0.2 mol/L 的 2-巯基乙醇就可以相对提高叶酸的热稳定性, 叶酸的最终回收率为 70%~95%<sup>[24]</sup>。多种含有巯基的化合物, 比如二巯苏糖醇、2,3-二巯基-1-丙醇和 2-硫代巴比妥酸, 可以与抗坏血酸联合使用, 以提高叶酸在分析测定及热处理过程中的稳定性。但巯基化合物具有毒性, 谷胱甘肽等具有巯基基团的食品添加剂可以考虑用在叶酸强化食品中, 以提高叶酸的稳定性。

### 2.3 pH

6S-5-MTHF 在 pH 为 7 的环境中, 100°C 放置 8.77 min 后初始含量减少 50%<sup>[33]</sup>。90°C 时在 pH 4 中的降解速率显著高于 pH 7<sup>[34]</sup>。6S-5-MTHF 在中性条件下的稳定性要优于酸性和碱性条件<sup>[35]</sup>。

LIANG 等<sup>[36]</sup>研究了 FA 在室温下不同 pH 和不同时间下的稳定性。结果表明, FA 在碱性条件下(pH 8.05~10.40)稳定, 72 h 后仅有 6.9% 的降解。但在酸性条件下, pH 为 3.51 和 4.68 时, 降解率在 5%~15% 之间, 其余 pH 条件下的降解率均为 45%。

抗坏血酸可以减少叶酸在中性和酸性环境中的降解, 尤其在酸性条件下效果更显著。儿茶素类化合物属于黄烷-3-醇类多酚, 在许多水果中都很常见, 也可以帮助保持叶酸的稳定。

### 2.4 氧气

蔬菜贮藏 2~3 d 后叶酸损失率达 50%~70%。通常用活化能表示一个化学反应发生所需要的最小能量, 活化能越小, 反应速率越快<sup>[37]</sup>。在相同的温度范围和有无氧气的情况下, BARRETT 等<sup>[38]</sup>计算了 6S-5-MTHF 的活化能分别为 68 kJ/mol 和 97 kJ/mol。6S-5-MTHF 在氧化剂作用下会首先氧化为 5-甲基-二氢叶酸<sup>[39-40]</sup>。最近的一项研究发现, 6S-5-MTHF 的初级氧化产物为 JK12A<sup>[41]</sup>。同时, 6S-5-MTHF 容易氧化裂解 C9-N10 键, 产生生物上不活跃的 4-氨基苯甲酰谷氨酸<sup>[42]</sup>。人血清蛋白可以代替 6S-5-MTHF 被氧化降解, 从而降低 6S-5-MTHF 的降解速率<sup>[11]</sup>。

固态 FA 在室温下储存以每年 1% 的降解速率降解<sup>[43]</sup>。高浓度的氧气含量会导致 FA 在溶液中的浓度下降。因此, 在加工过程中需要氮气吹扫, 以防止其氧化降解<sup>[44]</sup>。添加抗氧化剂(维生素 C、柠檬酸钠)可稳定 FA 并最大限度地减少其氧化, 常温放置 12 d 后, FA (10 mg/L) 在缓冲液(pH 6.35) 中会完全降解, 但当溶液中含有维生素 C (0.05 mg/mL) 和柠檬酸钠(1 mg/mL) 时, 降解率仅为 8%<sup>[36]</sup>。

叶酸稳定性的检测常采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC), HPLC 分离效果理想, 可有效测定叶酸的降解及氧化产物的产生, 准确性高<sup>[45]</sup>。从光照、温度、pH 和氧气这 4 个影响稳定性的因素对比天然叶酸和合成叶酸的稳定性, 得出合成叶酸的稳定性高于天然叶酸, 可通过蛋白质包埋、添加抗氧化剂、氮气吹扫、控制加工温度、避光等方式以提高叶酸的稳定性。

## 3 天然化叶酸的研究进展

成人的叶酸推荐每日摄入量(recommended dietary allowance, RDAs)为 400 μg/d, 孕妇为 600 μg/d, 天然叶酸在加工过程中会造成大量损失, 孕妇、乳母及婴幼儿等特殊人群仅通过日常膳食补充会导致叶酸摄入不足<sup>[46]</sup>。据统计, 我国育龄妇女体内叶酸水平普遍较低, 未服用叶酸增补剂的妊娠妇女的血浆叶酸缺乏率高达 52.2%<sup>[47]</sup>。目前, FA 是常用的叶酸补充形式, 一些国家, 如美国、加拿大、英国、厄瓜多尔和危地马拉, 相继颁布了在谷物制品中强制添加 FA 的政策法规, 目标是通过 FA 的强化来降低畸形的比例, 而这一举措已经取得了明显的成效<sup>[48]</sup>。我国 GB 14880—2012《食品安全国家标准 食品营养强化剂使用标准》中明确规定, FA 可以作为营养强化剂在孕妇、乳母专用食品、婴幼儿配方食品及谷物制品中使用<sup>[49]</sup>。但近年来, 越来越多的研究表明, FA 摄入量超过人体可代谢的 280 μg/d, 会引起神经系统损伤、诱发孕妇贫血、加重肾脏负担等<sup>[50]</sup>。无论摄取膳食中的天然叶酸还是合成叶酸, 均需代谢为 6S-5-MTHF 后才能被人体吸收。6S-5-甲基四氢叶酸钙盐(6S-5-methyltetrahydrofolate calcium, 5MTHF-Ca)和(6S)-5-甲基四氢叶酸, 氨基葡萄糖盐[(6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, 5MTHF-glucosamine]是 6S-5-MTHF 的稳定晶型产品, 被称为天然化叶酸。人体直接摄入合成制备的 6S-5-MTHF, 无法消化吸收, 但将 6S-5-MTHF 制成盐的形式摄入后, 在体内会溶解成离子形式, 并通过离子通道在体内吸收。天然化叶酸为叶酸代谢酶障碍人群、孕产妇和婴幼儿等特殊群体提供了补充天然叶酸的有效途径。

### 3.1 6S-5-甲基四氢叶酸钙盐

育龄妇女、孕妇以及患有 MTHFR 多态性的人是叶酸缺乏症的主要高危人群, FA 补充剂被广泛用于提高生育能力、抑制妊娠期胚胎神经管畸形以及降低同型半胱氨酸水平, 与 FA 相比, 5MTHF-Ca 无需代谢, 在体内脱钙后可直接转化为 6S-5-MTHF, 从而规避了与酶多态性相关的叶酸代谢障碍问题, 避免了因摄入超过生理剂量的 FA 而带来的未代谢叶酸的潜在危害。因此, 5MTHF-Ca 是孕期补充叶酸的首选<sup>[51]</sup>。HOUGHTON 等<sup>[52]</sup>评估了 5MTHF-Ca 与 FA 对哺乳期红细胞叶酸浓度的影响, 结果表明 6S-5-MTHF

组的红细胞叶酸浓度高于 FA 组。强化面包中等摩尔剂量的稳定同位素标记的 6S-( $^{13}\text{C}_5$ )5-MTHF-Ca 和 [ $^{13}\text{C}_5$ ]FA 的急性吸收研究也表明摄入 6S-( $^{13}\text{C}_5$ )5-MTHF-Ca 强化的面包后, 血浆药时曲线下面积(area under the curve, AUC)明显高于 FA<sup>[53]</sup>。研究表明, 乳制品是一种潜在的叶酸强化基质, 可提高西方国家的叶酸消费量<sup>[54]</sup>。5MTHF-Ca 已被证明适用于婴儿和儿童配方奶粉中, 并且没有不良反应的迹象, 可以在不产生未代谢叶酸的情况下提供足够的叶酸<sup>[55]</sup>。

研究表明, 5MTHF-Ca 能够明显增强小鼠特异性和非特异性免疫反应, 提示 5MTHF-Ca 在免疫增强研究领域具有重要的应用前景和开发利用价值<sup>[51]</sup>。2020 年国家卫生和计划生育委员会批准 5MTHF-Ca 增补使用到儿童和孕产妇用调制乳粉、孕产妇调制乳、果蔬(肉)汁饮料、即食谷物及特殊医学用途配方类食品中<sup>[56]</sup>, 2021 年批准 5MTHF-Ca 在特殊膳食食品(GB 24154《运动营养食品通则》及 GB 31601《孕妇及乳母营养补充食品》)中的增补应用<sup>[57]</sup>。5MTHF-Ca 检测方法较为完善, T/BPSPA 0016—2022《天然化叶酸(6S-5-甲基四氢叶酸钙)》规定了 5MTHF-Ca 的工艺、原料、感官、理化、微生物、净含量及允许短缺量、生产环境等要求, 描述了相应的检验方法, 规定了检验规则、标志、标签、包装、运输和贮存的内容。

### 3.2 (6S)-5-甲基四氢叶酸, 氨基葡萄糖盐

(6S)-5-甲基四氢叶酸, 氨基葡萄糖盐 [(6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, 5MTHF-glucosamine] 是 6S-5-MTHF 的另外一种稳定晶型, 以合成叶酸和氨基葡萄糖盐为原料, 经甲基化、盐化、结晶、冻干等工艺生产而成。在消化系统中很容易解离为 6S-5-MTHF 和氨基葡萄糖, 无需代谢即可被小肠吸收, 进入人体循环系统, 发挥生物学功能。氨基葡萄糖由葡萄糖和谷氨酰胺组成, 是一种天然化合物, 参与构造人体组织和细胞膜, 几乎存在于所有人体组织中<sup>[58]</sup>。MAZZA 等<sup>[59]</sup>证明, 5MTHF-glucosamine (400  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) 与维生素 B<sub>6</sub> 和维生素 B<sub>12</sub> 联合使用, 比使用高剂量 FA (5 mg/d) 更能降低 HCY 血清水平。5MTHF-glucosamine 相比 5MTHF-Ca 具有更好的溶解性, 溶解度是钙盐衍生物的 100 倍。在室温下放置 18 个月稳定, 因其良好的稳定性和溶解性, 该物质适合应用于固体饮料的强化, 有利于胃肠道快速吸收<sup>[59]</sup>。

2010 年, 美国新膳食成分通告(new dietary ingredient, NDIN)批准 5MTHF-glucosamine 作为一种天然叶酸的来源可以应用于膳食补充剂中。2017 年 6 月, 5MTHF-glucosamine 被韩国食品药品安全部(ministry of food and drug safety, MFDS)获准可以声称维持正常的血液同型半胱氨酸水平, 对胎儿神经管发育、造血和细胞生成是必须的。2017 年, 国家卫生和计划生育委员会 2017 年第 8 号公告批准该物质为

营养强化剂新品种, 用于固体饮料(食品类别 14.06)。2023 年 5 月 10 日, 食品安全国家标准审评委员会秘书处发布了《食品营养强化剂(6S)-5-甲基四氢叶酸, 氨基葡萄糖盐》食品安全国家标准(征求意见稿)意见的函, 可进一步实现对 5MTHF-glucosamine 标准化的检测, 确保其在特定领域的有效应用<sup>[60]</sup>。

### 3.3 生物利用度及稳定性研究

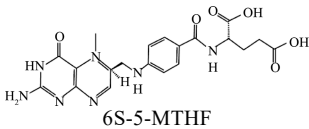
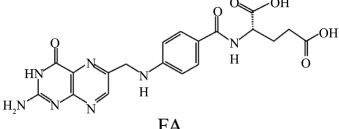
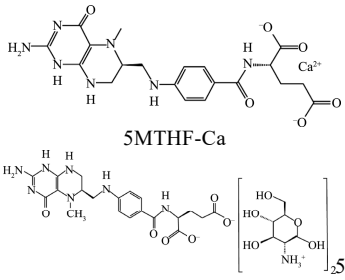
由表 1 得出, 天然化叶酸分子结构与天然叶酸的关键成分相同, 天然化叶酸与 FA 结构的主要差异在于 N(5)、C(6)、C(7)和 N(8)位被还原, 以及 N(5)位的氢被甲基取代。叶酸的生物利用度与膳食中叶酸存在的形式息息相关, 膳食天然叶酸多为无定形多聚谷氨酸盐形式, 不易被小肠吸收, 需水解为单谷氨酸后被肠粘膜吸收, 叶酸结构中含谷氨酸分子越多, 则生物利用度越低。一般天然叶酸的生物利用度约为 50%。FA 无臭无味, 为黄色或橙黄色结晶粉末, 由蝶啶、对氨基苯甲酸和谷氨酸构成, 只含有一个谷氨酸基, 以单谷氨酸形式存在, 生物利用度约为 85%。天然化叶酸无臭无味, 为白色至淡黄色结晶粉末, 是可直接被人体吸收和利用的叶酸形式, 生物利用度相比 FA 提高了 2 倍。

6S-5-MTHF 容易氧化裂解 C9-N10 键, 产生生物上不活跃的 4-氨基苯甲酰谷氨酸, 5MTHF-Ca 由于独特的晶体结构, 能够很好地隔离氧气, 在室温下放置 4 年稳定<sup>[42]</sup>。5MTHF-glucosamine 因其晶格抗氧化的作用在室温下至少能稳定 18 个月。结晶盐分子被认为非常稳定, 而无定形盐分子的稳定性要差得多<sup>[61]</sup>。因此, 5MTHF-Ca、5MTHF-glucosamine 和 FA 稳定性较好, 但目前天然化叶酸的相关研究还处于起步阶段, 各种影响天然化叶酸稳定性的因素需开展进一步的研究。

## 4 结 论

天然叶酸稳定性差的缺点极大地限制了其生产和应用。叶酸代谢酶的活性及基因多态性影响了合成叶酸在人体内的代谢, 使其无法转化为可以被人体利用的 6S-5-甲基四氢叶酸。天然叶酸和合成叶酸易被紫外线分解, 合成叶酸的热稳定性远远高于天然叶酸。天然叶酸在中性环境中稳定, 合成叶酸在碱性环境中稳定。氧气的存在会导致天然叶酸和合成叶酸的浓度下降, 通过添加抗氧化剂、氮气吹扫、控制加工温度、避光等方式可最大限度地减少其氧化。天然化叶酸: 6S-5-甲基四氢叶酸钙盐和(6S)-5-甲基四氢叶酸, 氨基葡萄糖盐为叶酸代谢酶障碍人群、孕产妇和婴幼儿等特殊群体提供了补充天然叶酸的有效途径, 二者常温储存稳定性较好, 加强对其稳定性的研究并将它们添加于不同形式的食品中进行强化, 将是今后特殊人群营养强化食品的主要研究方向。

表 1 天然叶酸、合成叶酸和天然化叶酸的差别  
Table 1 The difference between folate, folic acid and naturalization folate

叶酸种类 特性	天然叶酸	合成叶酸	天然化叶酸
结构	 6S-5-MTHF	 FA	 5MTHF-Ca MTHF-glucosamine
急性毒性	不适用	大鼠半数致死量为 500 mg/kg	大鼠与小鼠的急性经口的最大耐受剂量均大于 15000 mg/kg
对维生素 B <sub>12</sub> 的影响	不掩盖维生素 B <sub>12</sub> 缺乏	掩盖维生素 B <sub>12</sub> 缺乏, 容易导致神经系统受损	不掩盖维生素 B <sub>12</sub> 缺乏
可否进入大脑	可以通过血脑屏障	不能通过血脑屏障	可以通过血脑屏障
吸收部位	肠道吸收, 剂量不限	肝脏吸收, 剂量有限	肠道吸收, 剂量不限
吸收利用	需水解	需要在体内经过多步酶反应转化后才能被利用	不需要转化酶作用, 可以被直接吸收利用
生物利用度	约为 50%	约 85% 左右	是合成叶酸的 2 倍
化学稳定性	不稳定	成品稳定, 室温下放置 1~2 年稳定	成品稳定, 室温下放置 4 年稳定
过敏和副反应	不适用	免疫力下降、皮肤瘙痒、过敏、流产、白血病、关节炎等	不适用
优点	广泛地存在于食物中, 容易获得	技术成熟, 成本低廉, 晶体稳定	晶体稳定; 无耐受上限; 生物利用度高; 不产生未代谢叶酸; 人体可直接吸收; 不掩盖维生素 B <sub>12</sub> 缺乏; 避免了 MTHFR 酶多态性问题; 是人体血液中的主要叶酸形式
缺点	稳定性差, 在食物储存及烹调过程中, 损失率高达 50%~90%, 使得真正能从食物中获得的叶酸很少	在体内需要经过多重代谢步骤, 有代谢残留风险, 增加了产生神经系统疾病、肿瘤等的风险	价格高于合成叶酸

## 参考文献

- ARZENI C, PILOSOV AMR. Bioaccessibility of folic acid in egg white nanocarriers and protein digestion profile in solution and in emulsion [J]. LWT, 2019, 111: 470-477.
- KUROKAWA H, KUROKAWA M, ITO M. Self-determined intake of folic acid, calcium, and iron in pre-pregnant women [J]. Trace Nut Res, 2021, 38: 58-65.
- 吴华纯. 探讨孕前及孕早期补充小剂量叶酸对孕妇及胎儿的意义[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(23): 21-23.
- WU HC. Exploration on the significance of supplementing low-dose folic acid before and during pregnancy on pregnant women and fetuses [J]. China Health Stand Manage, 2021, 12(23): 21-23.
- 车晓玉, 刘菊芬. 2000—2020 年育龄妇女叶酸水平评估[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(3): 377-385.
- CHE XY, LIU JF. Assessment of folate status among women of childbearing age from 2000 to 2020 [J]. Chin J Prev Med, 2022, 56(3): 377-385.
- 连增林, 刘康, 顾锦华, 等. 叶酸与 5-甲基四氢叶酸的生物学特征与应用[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(2): 230-239.
- LIAN ZL, LIU K, GU JH, et al. Biological characteristics and application of folic acid and 5-methyltetrahydrofolate [J]. China Food Addit, 2022, 33(2): 230-239.
- 康文怀, 叶晓利, 李慧, 等. 食品中叶酸分析方法及稳定性研究进展[J]. 河北科技大学学报, 2019, 40(5): 446-453.
- KANG WH, YE XL, LI H, et al. Advances in research on analysis methods and stability of folic acid in food [J]. J Hebei Univ Sci Technol, 2019, 40(5): 446-453.

- [7] LIAN Z, CHEN H, LIU K, *et al.* Improved stability of a stable crystal form C of 6S-5-methyltetrahydrofolate calcium salt, method development and validation of an LC-MS/MS method for rat pharmacokinetic comparison [J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 6011.
- [8] 王利, 方婷婷, 马卿莲, 等. 叶酸代谢水平及叶酸干预对妊娠期临床型甲状腺功能减退并轻度贫血患者的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(10): 1341–1344.  
WANG L, FANG TT, MA QL, *et al.* Effect of folate metabolism and folic acid intervention on pregnancy in patients with subclinical hypothyroidism and mild anemia [J]. *J Xinjiang Med Univ*, 2020, 43(10): 1341–1344.
- [9] 逯素艳. 叶酸代谢基因与出生缺陷和不良妊娠的关系探讨[J]. *饮食保健*, 2019, 6(1): 56–57.  
LU SY. Exploration of the relationship between folate metabolism genes and birth defects and adverse pregnancies [J]. *Diet Health*, 2019, 6(1): 56–57.
- [10] 吴虹, 张正铎, 唐延金, 等. 5-甲基四氢叶酸对大鼠动脉粥样硬化的潜在干预作用[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(8): 6–13.  
WU H, ZHANG ZD, TANG YJ, *et al.* Potential intervention effects of (6S)-methyltetrahydrofolate on atherosclerosis in rats [J]. *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2022, 60(8): 6–13.
- [11] 罗思琪, 王美娜, 赵微微, 等. 表面活性剂与叶酸的相互作用及其对光氧化降解的影响[J]. *物理化学学报*, 2019, 35(7): 766–774.  
LUO SQ, WANG MN, ZHAO WW, *et al.* Interactions between surfactants and folic acid and the effects of surfactants on the photodegradation of folic acid [J]. *Acta Phys-Chim Sin*, 2019, 35(7): 766–774.
- [12] MITCHELL HK, SNELL EE, WILLIAMS RJ. The concentration of “folic acid” [J]. *J Am Chem Soc*, 1941, 63(8): 2284.
- [13] 张越, 姚永波, 牛玉环, 等. 6S-5-甲基四氢叶酸的合成及其研究[J]. *精细与专用化学品*, 2005, 13(22): 13–14.  
ZHANG Y, YAO YB, NIU YH, *et al.* Study and synthesis of 6S-5-methyltetrahydrofolic acid [J]. *Fine Spec Chem*, 2005, 13(22): 13–14.
- [14] VAHTERISTO L, LEHIKONEN K, OLLILAINEN V, *et al.* Application of an HPLC assay for the determination of folate derivatives in some vegetables, fruits and berries consumed in Finland [J]. *Food Chem*, 1997, 59(4): 589–597.
- [15] LI C, XUAN Z, DANNI Z, *et al.* Isolation and identification of lactic acid bacteria and their effects on the off-odor of burdocks [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(19): 7485–7494.
- [16] 王博伦, 顾丰颖, 刘子毅, 等. 食品中叶酸测定方法的研究进展[J]. *食品科学*, 2020, 41(9): 7.  
WANG BL, GU FY, LIU ZY, *et al.* Advances in methods for the determination of folate in foods [J]. *Food Sci*, 2020, 41(9): 7.
- [17] KELSEY C, ANGELA D, RAJAVEL E, *et al.* Association of plasma folate, vitamin B<sub>12</sub>, and betaine with total homocysteine in pregnancy, and effect modification due to folic acid versus natural folate supplementation [J]. *Curr Dev Nutr*, 2022, 6: 632.
- [18] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会, 等. 中国临床合理补充叶酸多学科专家共识[J]. *医药导报*, 2021, 40(1): 1–19.  
The Clinical Rational Use of Drugs Committee of China Medical Education Association, the Hypertension Branch of China Association for International Exchange and Promotion of Health Care, the Expert Committee of Perinatal Nutrition and Metabolism of China Maternal and Child Health Association, *et al.* Multidisciplinary expert consensus on rational folic acid supplementation in Chinese clinics [J]. *Her Med*, 2021, 40(1): 1–19.
- [19] 吴恩荣, 张举, 陈大岭, 等. 江苏育龄妇女叶酸代谢基因多态性分析及 MTHFR 和 MTRR 基因位点检测应用探讨[J]. *中国保健营养*, 2021, 30(35): 11–12.  
WU ENR, ZHANG J, CHEN DL, *et al.* Analysis of folate metabolism gene polymorphisms and application of MTHFR and MTRR loci testing in women of childbearing age in Jiangsu, China [J]. *China Health Care Nutr*, 2021, 30(35): 11–12.
- [20] YANG Y, LI J, GU L, *et al.* Degradation of 6S-5-methyltetrahydrofolate in model and egg yolk systems and strategies for its stabilization [J]. *J Food Sci Technol Mys*, 2021, 58: 3473–3481.
- [21] LIU M, ZHANG Z, ZHOU C, *et al.* Relationship of several serum folate forms with the risk of mortality: A prospective cohort study [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(6): 4255–4262.
- [22] 王瑞, 吴淑贞, 陈娟, 等. 叶酸代谢基因多态性及血浆同型半胱氨酸水平与新生儿早产、出生体重的关系[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(5): 4–7.  
WANG R, WU SZ, CHEN J, *et al.* The relationship between folate metabolism gene polymorphism, plasma homocysteine level and premature birth and birth weight of newborns [J]. *China Mod Med*, 2019, 26(5): 4–7.
- [23] 许苏华, 黄红琴, 胡季芳, 等. 丹阳市汉族女性叶酸代谢关键酶基因多态性分布特征研究[J]. *中国妇幼保健*, 2003, 38(4): 721–724.  
XU SH, HUANG HQ, HU JF, *et al.* Study on gene polymorphism of key enzymes of folate metabolism in han nationality women in Danyang City [J]. *Mater Child Health Care China*, 2003, 38(4): 721–724.
- [24] 王博伦. 鲜糯玉米制品加工过程中叶酸稳定性研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2020.  
WANG BL. Study on the stability of folic acid during the processing of fresh glutinous corn products [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2020.
- [25] JUZENIENE A, TAM TTT, IANI V, *et al.* 5-Methyltetrahydrofolate can be photodegraded by endogenous photosensitizers [J]. *Free Radical Bio Med*, 2009, 47(8): 1199–1204.
- [26] 赵雯玮. 叶酸强化液乳的研究[D]. 成都: 西华大学, 2010.  
ZHAO WW. Research on folic acid-fortified liquid milk [D]. Chengdu: Xihua University, 2010.
- [27] OFF MK, STEINDAL AE, POROJNICU AC, *et al.* Ultraviolet photodegradation of folic acid [J]. *J Photoch Photobio B*, 2005, 80(1): 47–55.

- [28] NGUYEN MT, INDRAWATI, HENDRICKX M. Model studies on the stability of folic acid and 5-methyltetrahydrofolic acid degradation during thermal treatment in combination with high hydrostatic pressure [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(11): 3352–3357.
- [29] VORA A, RIGA A, ALEXANDER K. Processes to identify the degradation mechanism of a solid which appears to undergo a complex reaction: Folic acid [J]. *Instrum Sci Technol*, 2002, 30(2): 193–203.
- [30] VORA A, RIGA A, DOLLIMORE D, *et al.* Thermal stability of folic acid [J]. *Thermochim Acta*, 2002, 392: 209–220.
- [31] DAY BPF, GREGORY JFI. Thermal stability of folic acid and 5-methyltetrahydrofolic acid in liquid model food systems [J]. *J Food Sci*, 2010, 48(2): 581–587.
- [32] 吴传茂, 姜发堂, 吴周和, 等. pH值, 温度对叶酸稳定性的影响[J]. *粮食与饲料工业*, 2000, 8: 47.  
WU CM, JIANG FT, WU ZH, *et al.* Effects of pH and temperature on the stability of folic acid [J]. *Cereal Feed Ind*, 2000, 8: 47.
- [33] MAHARA FA, NURAIDA L, LIOE HN. Fermentation of milk using folate-producing lactic acid bacteria to increase natural folate content: A review [J]. *J Appl Biotechnol Rep*, 2019, 6(4): 129–136.
- [34] INDRAWATI I, VERLINDE P, OTTOY F, *et al.* Implications of beta-mercaptoethanol in relation to folate stability and to determination of folate degradation kinetics during processing: A case study on 6S-5-methyltetrahydrofolic acid [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(26): 8247–8254.
- [35] DELCHIER N, RINGLING C, CUVELIER ME, *et al.* Thermal degradation of folates under varying oxygen conditions [J]. *Food Chem*, 2014, 165: 85–91.
- [36] LIANG XS, ZHAO FQ, HAO LX. Research on stability of synthetic folic acid [J]. *Adv Mater Res*, 2013, 781: 1215–1218.
- [37] ŠVARC PL, GARCÍA MPJ, MENDES AC, *et al.* Encapsulation of 6(S)-5-methyltetrahydrofolate by electrospraying for food applications [J]. *J Food Eng*, 2020, 277: 109901.
- [38] BARRETT DM, LUND DB. Effect of oxygen on thermal degradation of 5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid [J]. Blackwell Public Ltd, 1989, 54(1): 146–149.
- [39] GREGORY JF, RISTOW KA, SARTAIN DB, *et al.* Biological activity of the folacin oxidation products 10-formylfolic acid and 5-methyl-5,6-dihydrofolic acid [J]. *J Agric Food Chem*, 1984, 32(6): 1337–1342.
- [40] ROZOY E, SIMARD S, LIU Y, *et al.* The use of cyclic voltammetry to study the oxidation of L-5-methyltetrahydrofolate and its preservation by ascorbic acid [J]. *Food Chem*, 2012, 132(3): 1429–1435.
- [41] 成永之, 刘国瑞. 一种合成(6S)-5-甲基四氢叶酸盐的方法: 中国, CN108033962B[P]. 2019-08-30.  
CHENG YZ, LIU GR. A method for synthesizing (6S)-5-methyltetrahydrofolate: China, CN108033962B [P]. 2019-08-30.
- [42] GAZZALI AM, LOBRY M, COLOMBAU L, *et al.* Stability of folic acid under several parameters [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 93: 419–430.
- [43] SAINI RK, NILE SH, KEUM YS. Folates: Chemistry, analysis, occurrence, biofortification and bioavailability [J]. *Food Res Int*, 2016, 89: 1–13.
- [44] PAMUNUWA G, NILAKSHI H, RAJAPAKSHA G, *et al.* Sensory and physicochemical properties and stability of folic acid in a pineapple ready-to-serve beverage fortified with encapsulated folic acid [J]. *J Food Qual*, 2021. DOI: 10.1155/2021/9913884
- [45] 姚瑛, 付晖, 李群, 等. 高效液相色谱法测定保健食品多维康胶囊中叶酸的含量[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(5): 1850–1854.  
YAO Y, FU H, LI Q, *et al.* Determination of folic acid in health food Duoweikang capsule by high-performance liquid chromatography [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(5): 1850–1854.
- [46] LEARMAN LA. Dietary folate intake and fecundability in two preconception cohorts [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2022, 77(5): 271–273.
- [47] 霍文华, 周玉博, 王斌, 等. 妊娠期妇女血液叶酸水平及影响因素分析[J]. *中国生育健康杂志*, 2019, 30(2): 101–105.  
HUO WH, ZHOU YB, WANG B, *et al.* Blood folate concentrations among pregnant women and associated factors [J]. *Chin Reprod Health*, 2019, 30(2): 101–105.
- [48] 陈建行, 周晓婷, 刘园园, 等. 我国婴儿配方奶粉中烟酸叶酸科学设计水平研究[J]. *中国乳品工业*, 2022, 50(5): 34–40.  
CHEN JH, ZHOU XT, LIU YY, *et al.* Study on scientific design level of niacin and folic acid in Chinese infant formula [J]. *China Dairy Ind*, 2022, 50(5): 34–40.
- [49] 中华人民共和国卫生部. 《食品营养强化剂使用标准》(GB 14880—2012)问答[J]. *中国食品添加剂*, 2012, 6: 258–263.  
Ministry of Health of the People's Republic of China. *Standard for the use of nutritional enhancers in food* (GB 14880—2012) questions and answers [J]. *China Food Addit*, 2012, 6: 258–263.
- [50] CARBONI L. Active folate versus folic acid: The role of 5-MTHF (methylfolate) in human health [J]. *Integr Med*, 2022, 21(3): 36–41.
- [51] 薛娟, 马文斌, 涂华, 等. 6S-5-甲基四氢叶酸钙对小鼠免疫力的增强作用研究[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(17): 29–33.  
XUE J, MA WB, TU H, *et al.* Research on the enhancement effect of 6S-5-methyltetrahydrofolate calcium on the immunity of mice [J]. *China Med Pharm*, 2021, 11(17): 29–33.
- [52] HOUGHTON LA, SHERWOOD KL, ROBERT P, *et al.* (6S)-5-methyltetrahydrofolate is at least as effective as folic acid in preventing a decline in blood folate concentrations during lactation [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(4): 842–850.
- [53] HRVIK VE, BUTTNER BE, MICHAEL R, *et al.* Folate bioavailability from breads and a meal assessed with a human stable-isotope area under the curve and ileostomy model [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(3): 532–538.
- [54] VERWEI M, ARKBAGE K, HAVENAAR R, *et al.* Folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in fortified milk are bioaccessible as determined in a dynamic *in vitro* gastrointestinal model [J]. *J Nutr*, 2003, 133(7): 2377–2383.
- [55] TROESCH B, DEMMELMAIR J, GIMPFL M, *et al.* Suitability and safety of L-5-methyltetrahydrofolate as a folate source in infant formula: A



- randomized-controlled trial [J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0216790.
- [56] 国家卫生健康委. 关于蛋白质谷氨酰胺酶等 21 种“三新食品”的公告 (2020 年第 6 号)[J]. 中国食品卫生杂志, 2020, 32(4): 431.  
National Health Commission of the People's Republic of China. Announcement on 21 “Three New Foods” including protein glutaminase (No.6 of 2020) [J]. Chin J Food Hyg, 2020, 32(4): 431.
- [57] 国家卫生健康委. 关于  $\alpha$ -淀粉酶等 16 种“三新食品”的公告(2021 年第 2 号)[J]. 饮料工业, 2021, 24(1): 1–3.  
National Health Commission of the People's Republic of China. Announcement on 16 kinds of “Three New Foods” including  $\alpha$ -amylase (No.2 in 2021) [J]. Bever Ind, 2021, 24(1): 1–3.
- [58] 迟海林, 李菲菲, 张李伟, 等. 氨基葡萄糖类物质在保健食品中的应用及研究进展[J]. 食品工业科技, 2023, 44(8): 437–445.  
CHI HL, LI FF, ZHANG LW, *et al.* Application and research progress of glucosamine in health food [J]. Sci Technol Food Ind, 2023, 44(8): 437–445.
- [59] MAZZA A, CICERO AFG, RAMAZZINA E, *et al.* Nutraceutical approaches to homocysteine lowering in hypertensive subjects at low cardiovascular risk: A multicenter, randomized clinical trial [J]. J Biol Reg Homeos Ag, 2016, 30(3): 921–927.
- [60] 食品安全国家标准审评委员会秘书处. 关于征求《食品安全国家标准食品营养强化剂(6S)-5-甲基四氢叶酸, 氨基葡萄糖盐》等 5 项食品安全国家标准(征求意见稿)意见的函[EB/OL]. [2023-05-06]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=d9003cacca18456c8ff034afaca57> [2023-11-17].
- Secretariat of the Committee for the Review of National Standards for Food Safety. Letter on soliciting opinions on five national food safety standards (exposure drafts) including the national food safety standard for food nutrient fortification (6S)-5-methyltetrahydrofolate, glucosamine salt [EB/OL]. [2023-05-06]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=d9003cacca18456c8ff034afaca57> [2023-11-17].
- [61] BRESSON S, LECUELLE A, BOUGRIOUA F, *et al.* Comparative structural and vibrational investigations between cocoa butter (CB) and cocoa butter equivalent (CBE) by ESI/MALDI-HRMS, XRD, DSC, MIR and Raman spectroscopy [J]. Food Chem, 2021, 363(2): 130319.

(责任编辑: 张晓寒 郑 丽)

## 作者简介



许天月, 硕士研究生, 主要研究方向为食品安全与质量控制。  
E-mail: 1607680544@qq.com



段 蕊, 博士, 教授, 主要研究方向为食品安全与质量控制。  
E-mail: HY203204@163.com