



Quatrefolic®

叶酸代谢障碍的创新性解决方案

The innovative solution for folate metabolism disorders

乐斯福集团诺斯事业部 (Gnosis by Lesaffre)

商发展务经理: 李云川

第一届保健食品创新发展国际论坛暨特殊食品原配料国际论坛 (第三届)

2019年10月19日 珠海国际会展中心401会议室



叶酸缺乏是最常见的营养缺乏

- 人类自身无法合成叶酸，由于叶酸的水溶性低，人体储备叶酸的程度也有限。
- 叶酸代谢影响到情绪、关节、肝脏、细胞健康、怀孕及生长发育。

在生命所有阶段，叶酸缺乏
对人体健康都有深远的负面影响，
并且是多种失调症状的病因。

- **神经管缺陷**
- **女性及男性不孕**
- 自然流产
- 叶酸缺乏性贫血
- 冠心病
- 肠易激综合症
- 老年人认知障碍
-

**将人们置于低叶酸水平
风险之中的生活方式：**

- 吸烟
- 过度饮酒
- 饮食失调
- 蔬菜摄入量低
- 慢性节食
-

在中国的叶酸缺乏状况

按区域划分，中国育龄妇女血清和红细胞中的叶酸缺乏状况

| | N | 血清中叶酸 | | 红细胞中叶酸 | |
|----|-------------|--------------|----------------------|--------------|------------|
| | | 平均值 (nmol/L) | 缺乏率%(n) ¹ | 平均值 (nmol/L) | 缺乏率% (n) |
| 南方 | 901 | 16.3 | 0.78(7)* | 533.9 | 7.8(70)* |
| 北方 | 793 | 12.6 | 4.16(33) | 305.4 | 54.9(435) |
| 城市 | 864 | 15.1 | 1.5(13)* | 463.8 | 21.2(183)* |
| 乡村 | 830 | 13.8 | 3.3(27) | 362.4 | 38.8(322) |
| 总计 | 1694 | 14.5 | 2.36(40) | 411.9 | 29.8(505) |

(n) Number of deficiency; * P < 0.05 compared with the North; 1 Deficiency defined as serum folate < 6.8nmol/L(3µg/L) and red blood cell folate < 318nmol/L(140µg/L)

按区域划分，中国成年人血浆中的叶酸缺乏状况

| | 血浆叶酸(nmol/L) | | | | 缺乏率% | | | |
|----|--------------|---------|-------------|---------|------|------|-----|--------|
| | 南方 | | 北方 | | 南方 | | 北方 | |
| | n | 平均值 | n | 平均值 | n | % | n | % |
| 城市 | 618 | 17.39*# | 613 | 8.76 ## | 34 | 5.5* | 205 | 33.4 # |
| 乡村 | 599 | 16.31* | 626 | 7.86 | 36 | 6.0* | 254 | 40.6 |
| 总计 | 1217 | 16.86* | 1239 | 8.30 | 70 | 5.8* | 459 | 37.1 |

* P < 0.001 Compared with the North ; # P < 0.05, ## P < 0.01 Compared with the rural area

Source: Tang Yi

国民营养计划(2017—2030年)

2017年6月30日，国务院办公厅关于印发国民营养计划（2017—2030年）的通知：

➤到2020年，实现以下目标：

——降低人群贫血率。5岁以下儿童贫血率控制在12%以下；孕妇贫血率下降至15%以下；老年人群贫血率下降至10%以下；贫困地区人群贫血率控制在10%以下。

——**孕妇叶酸缺乏率控制在5%以下。**

➤到2030年，实现以下目标：

——进一步降低重点人群贫血率。5岁以下儿童贫血率和孕妇贫血率控制在10%以下。

➤开展重大行动：**生命早期1000天营养健康行动。**

继续推进农村妇女补充叶酸预防神经管畸形项目，积极引导围孕期妇女加强含叶酸、铁在内的多种微量营养素补充，降低孕妇贫血率，预防儿童营养缺乏。

叶酸在人体内的转化步骤

DHFR——二氢叶酸还原酶

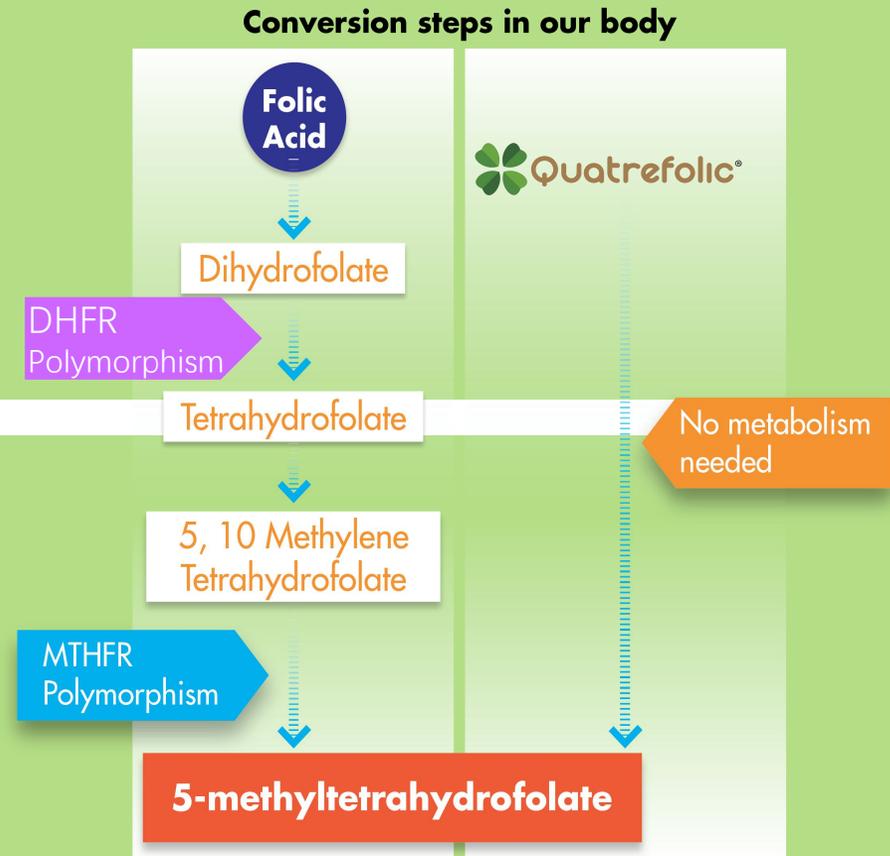
- 在人体肝脏中DHFR活性低。
- DHFR为可能低表达的多态酶。

Ref: Bailey 2009

MTHFR——亚甲基四氢叶酸还原酶

- 在甲基化循环中，转化为5-MTHF的限速酶。
- 世界10%人口受亚甲基四氢叶酸还原酶多态性影响。
- 在中国的一些少数民族中可达20%。

Ref: Jamil 2014



在中国， MTHFR多态性(C677T)发生率

在中国10个地区的人口中， MTHFR C677T多态性的分布情况

| Study area and group | Number of subjects | Genotype (No.) | | | T allele frequency (%) ^b | | TT genotype frequency (%) ^c | |
|----------------------|--------------------|----------------|-------------|-------------|-------------------------------------|--------------------|--|--------------------|
| | | CC | CT | TT | Frequency | 95% CI | Frequency | 95% CI |
| Northern*# | | | | | | | | |
| Shandong | 1052 | 154 | 469 | 429 | 63.1 | (60.9–65.1) | 40.8 | (37.8–42.9) |
| Henan | 2661 | 441 | 1236 | 984 | 60.2 | (58.9–61.5) | 37.0 | (35.1–38.8) |
| Tianjin | 932 | 199 | 450 | 283 | 54.5 | (53.1–55.6) | 30.4 | (28.7–32.0) |
| Shannxi | 3090 | 670 | 1482 | 938 | 54.3 | (52.2–56.8) | 30.4 | (27.4–33.4) |
| Southern | | | | | | | | |
| Jiangsu | 477 | 156 | 227 | 94 | 43.5 | (40.3–46.7) | 19.7 | (16.2–23.6) |
| Hubei | 475 | 172 | 223 | 80 | 40.3 | (37.2–43.5) | 16.8 | (13.6–20.5) |
| Sichuan | 2108 | 882 | 936 | 290 | 36.0 | (34.5–37.4) | 13.8 | (12.3–15.3) |
| Yunnan | 124 | 53 | 52 | 19 | 36.3 | (30.3–42.6) | 15.3 | (9.5–22.9) |
| Guangdong | 470 | 241 | 190 | 39 | 28.5 | (25.6–31.5) | 8.3 | (6.0–11.2) |
| Hainan | 3016 | 1763 | 1061 | 192 | 24.0 | (24.6–26.8) | 6.4 | (5.5–7.3) |
| Total | 14405 | 4731 | 6326 | 3348 | 45.2 | (44.6–45.8) | 23.2 | (22.6–23.9) |

Abbreviation: *MTHFR*, methylenetetrahydrofolate reductase; CC, “wild-type” homozygosity; CT, heterozygosity; TT, mutant homozygosity; CI, confidence interval.

^aThe 10 regions include 9 provinces (Shandong, Henan, Shannxi, Jiangsu, Hubei, Yunnan, Guangdong, and Hainan) and 1 municipality (Tianjin).

^bThe 677T allele frequencies were significantly different among the 10 populations ($\chi^2=2166.61, P<0.0001$).

^cThe 677TT genotype frequencies were significantly different among the 10 populations ($\chi^2=1242.20, P<0.0001$).

*The 677T allele frequencies were significantly different from the southern populations ($\chi^2=6.55, P=0.0105$).

#The 677TT genotype frequencies were significantly different from the southern populations ($\chi^2=6.59, P=0.0103$).

doi:10.1371/journal.pone.0057917.t001

C677T 缺陷

- 同型半胱氨酸升高
- 增加心脏病风险
- 增加中风风险
- 增加深静脉血栓风险
- 增加周围神经病变风险
- 胎盘血管问题(死胎)
- 急性白血病
- **神经管缺陷**
- **唇裂、腭裂**

南方： 6.4% - 19.7%； 北方： 30.4% - 40.8%！！！！

在中国， MTHFR多态性(A1298C)发生率

在中国9个地区的人口中， MTHFR A1298T多态性的分布情况

| Study area and group | Number of subjects | Genotype (No.) | | | C allele frequency (%) ^a | | CC genotype frequency (%) ^b | |
|----------------------|--------------------|----------------|-------------|------------|-------------------------------------|--------------------|--|------------------|
| | | AA | AC | CC | Frequency | 95% CI | Frequency | 95% CI |
| Northern*# | | | | | | | | |
| Shandong | 1052 | 791 | 246 | 15 | 13.1 | (11.7–14.6) | 1.4 | (0.8–2.3) |
| Henan | 2661 | 1970 | 625 | 66 | 14.2 | (13.3–15.2) | 2.5 | (1.9–3.1) |
| Shanxi | 3090 | 2243 | 778 | 69 | 14.8 | (13.9–15.7) | 2.2 | (1.7–2.8) |
| Southern | | | | | | | | |
| Jiangsu | 477 | 325 | 134 | 18 | 17.8 | (15.4–20.4) | 3.7 | (2.3–6.0) |
| Hubei | 475 | 318 | 134 | 23 | 18.9 | (16.5–21.6) | 4.8 | (3.1–7.2) |
| Sichuan | 2108 | 1340 | 663 | 105 | 20.7 | (19.5–22.0) | 5.0 | (4.1–5.9) |
| Yunnan | 124 | 82 | 39 | 3 | 18.1 | (13.6–23.5) | 2.4 | (0.5–6.9) |
| Guangdong | 470 | 262 | 181 | 27 | 25.0 | (22.3–27.9) | 5.7 | (3.8–8.2) |
| Hainan | 3016 | 1669 | 1144 | 203 | 25.7 | (24.6–26.8) | 6.7 | (5.9–7.7) |
| Total | 13473 | 9000 | 3944 | 529 | 18.6 | (18.1–19.0) | 3.9 | (3.6–4.3) |

Abbreviation: *MTHFR*, methylenetetrahydrofolate reductase; AA, "wild-type" homozygosity; AC, heterozygosity; CC, mutant homozygosity; CI, confidence interval.

^aThe 1298C allele frequencies were significantly different among the 9 populations ($\chi^2 = 406.85, P < 0.0001$).

^bThe 1298CC genotype frequencies were significantly different among the 9 populations ($\chi^2 = 130.73, P < 0.0001$).

*The 1298C allele frequencies were significantly different from the southern populations ($\chi^2 = 5.40, P = 0.0201$).

#The 1298 CC genotype frequencies were significantly different from the southern populations ($\chi^2 = 4.27, P = 0.0389$).

doi:10.1371/journal.pone.0057917.t002

A1298C缺陷

- 抑郁、焦虑
- 肠易激综合征
- 纤维组织肌痛
- 慢性疲劳
- 偏头痛
- 老年痴呆
- 神经疼痛
- 精神分裂症
- 帕金森症

全国： 1.4% - 6.7%!

叶酸及其误导性概念

合成叶酸(Folic acid)和**天然叶酸(Folate)**，作为水溶性维生素B化合物，经常被错误的交换使用。

合成叶酸

Folic acid

- 叶酸的氧化形式
- 在1945年首次合成
- 比天然叶酸更稳定
- 无生物活性
- 需要新陈代谢
- 添加在膳食补充剂及营养强化食品中
- 可耐受的最高摄入量为1毫克/天



天然叶酸

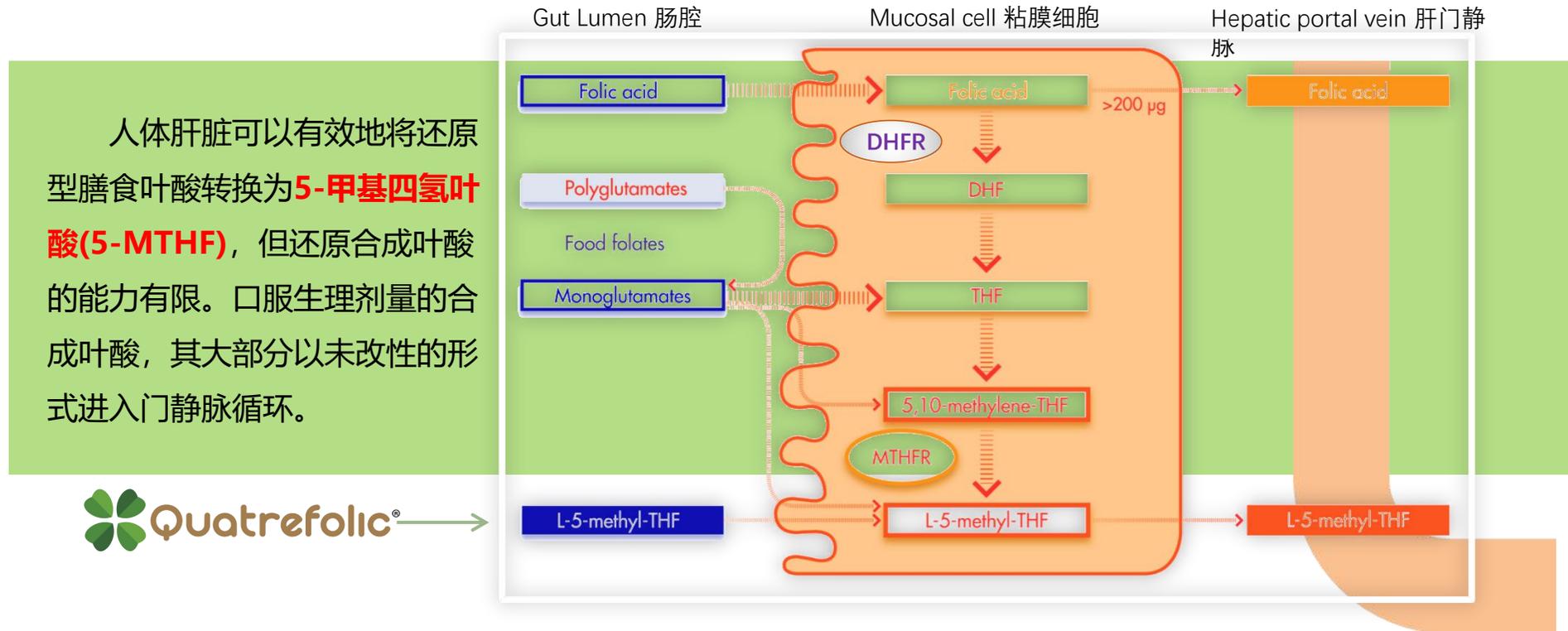
Folates

- 结构相关的化合物（如：聚谷氨酸）
- 在食物中天然存在
- 生物活性与合成叶酸类似
- 不稳定（食品加工、生产及储存过程中）



Quatrefolic® 无需代谢即可进入循环

不论摄取食物中的天然叶酸(Folate)还是合成叶酸(Folic acid), 均需要代谢为**5-甲基四氢叶酸(5-MTHF)**后吸收。

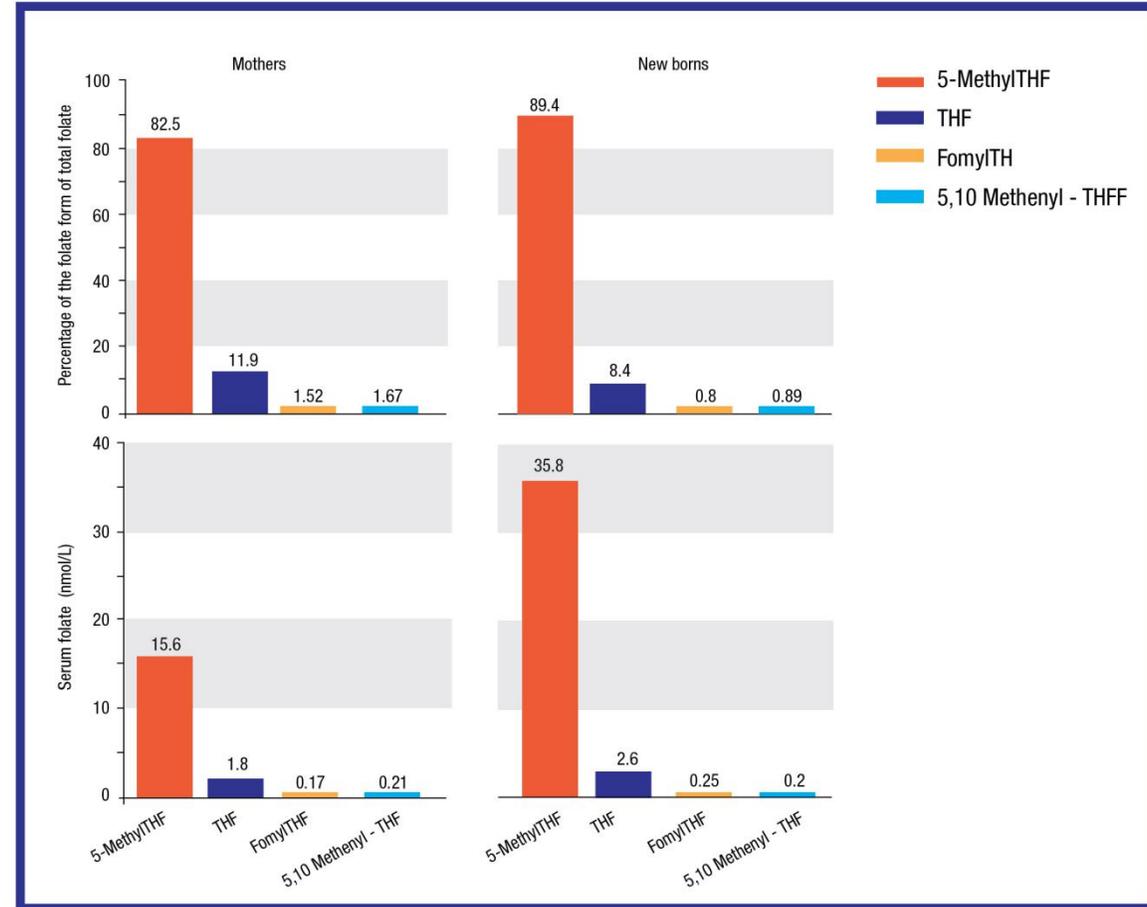


Quatrefolic® —— **(6S)-5-甲基四氢叶酸, 氨基葡萄糖盐**,
无需代谢, 即可直接提供**5-甲基四氢叶酸**, 进入循环系统。

(6S)-5-甲基四氢叶酸是叶酸唯一的生物学形态

- 在血清或红细胞中，**95%-98%**叶酸是 (6S)-5-甲基四氢叶酸；
- (6S)-5-甲基四氢叶酸是脐带血中主要的叶酸形式(平均为总叶酸的**89.4%**)；
- 脐带血中(6S)-5-甲基四氢叶酸浓度比产妇血清中**高约2倍**。

Concentrations of the main folate forms and their percentage of total folate in maternal serum and umbilical cord serum from neonates



(6S)-5-甲基四氢叶酸是生物利用的最佳形式

2009年, Prinz-Langenhof等人对有或没有MTHFR多态性(677C→T)的

妇女进行了**(6S)-5-甲基四氢叶酸**和**叶酸(Folic acid)**药代动力学参数的对比。

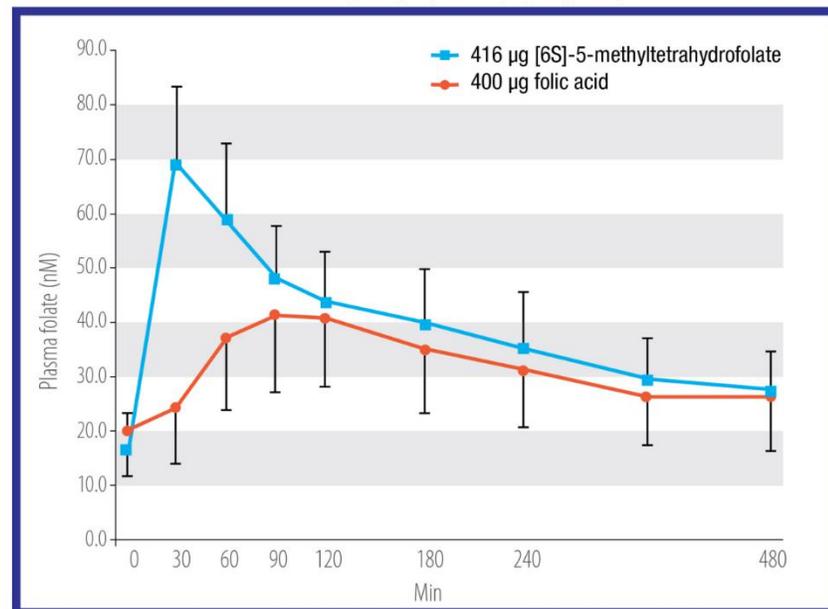
结果:

- 不考虑MTHFR多态性, 与接受400μg叶酸 (与416μg的**(6S)-5-甲基四氢叶酸**等摩尔量) 相比,
- 接受生理低剂量的416μg **(6S)-5-甲基四氢叶酸**后血浆叶酸浓度增加更显著。
- 服用**(6S)-5-甲基四氢叶酸**后的AUC比服用叶酸后的AUC高2倍。

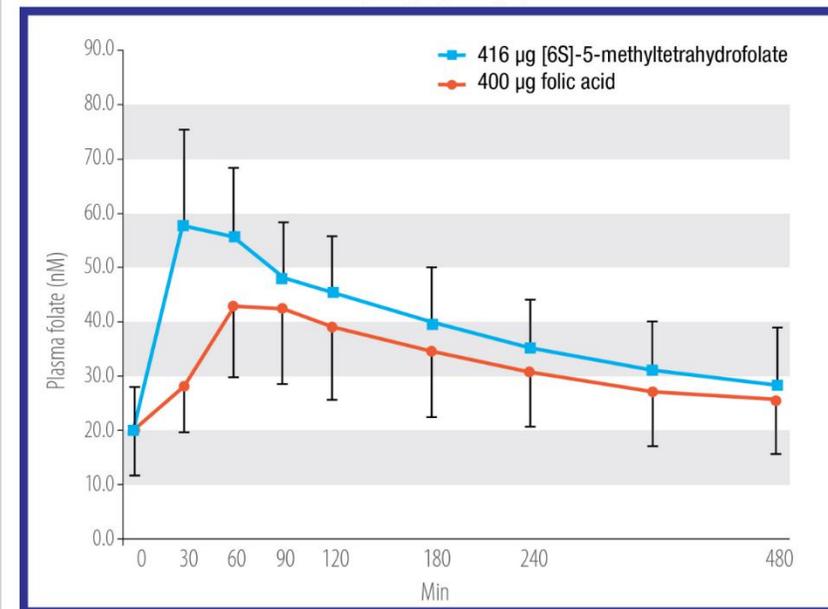
药时曲线下面积(AUC)——血药浓度曲线对时间轴所包围的面积。

该参数是评价药物吸收程度的重要指标, 反映药物在体内的暴露特性。

Total Plasma folate concentrations in TT genotype (MTHFR polymorphism)



Total Plasma folate concentrations in CC genotype (wild-type)



与合成叶酸相比, Quatrefolic®更优

| | FOLIC ACID 叶酸 |  Quatrefolic® |
|-----------------------------|-------------------|--|
| 高生物利用度 | 否 | 是 |
| 血液中未代谢叶酸 | 是 在最低剂量200µg/天 | 否 |
| 未代谢叶酸可能的毒性 | 是 | 否 |
| 需要代谢 | 是 | 否 已是代谢的活性形式 |
| 肝脏中二氢叶酸还原酶(DHFR)饱和活性会影响还原路径 | 是 | 否 |
| MTHFR基因多态性会影响代谢 | 是 | 否 |
| 维生素B12的遮蔽效应 | 是 | 否 |
| 长期高摄入会促癌的争论 | 是 | 否 |

2014年Patanwala建议, 用具有诸多优势的**Quatrefolic®**, 即(6S)-5-甲基四氢叶酸取代合成叶酸(Folic acid)。

Quatrefolic®是生育问题的有效治疗方案

目的：评估Quatrefolic®(800µg/天)与合成叶酸(Folic acid)对存在生育问题以及MTHFR基因多态性夫妻的治疗效果。



针对发生习惯性流产夫妻的案例研究，已经持续了至少4年。

- 33对夫妻，每对夫妻中至少有一人存在MTHFR基因多态性问题
- 大部分的妇女通过高剂量**合成叶酸(5mg/天)**的治疗无效
- 这些夫妻有重复流产、卵巢早衰或长期不育的问题

结果

- **13对自然受孕；**
- **13对采取辅助生殖技术后怀孕(ART)；**
- **整体怀孕率为86.7%!**

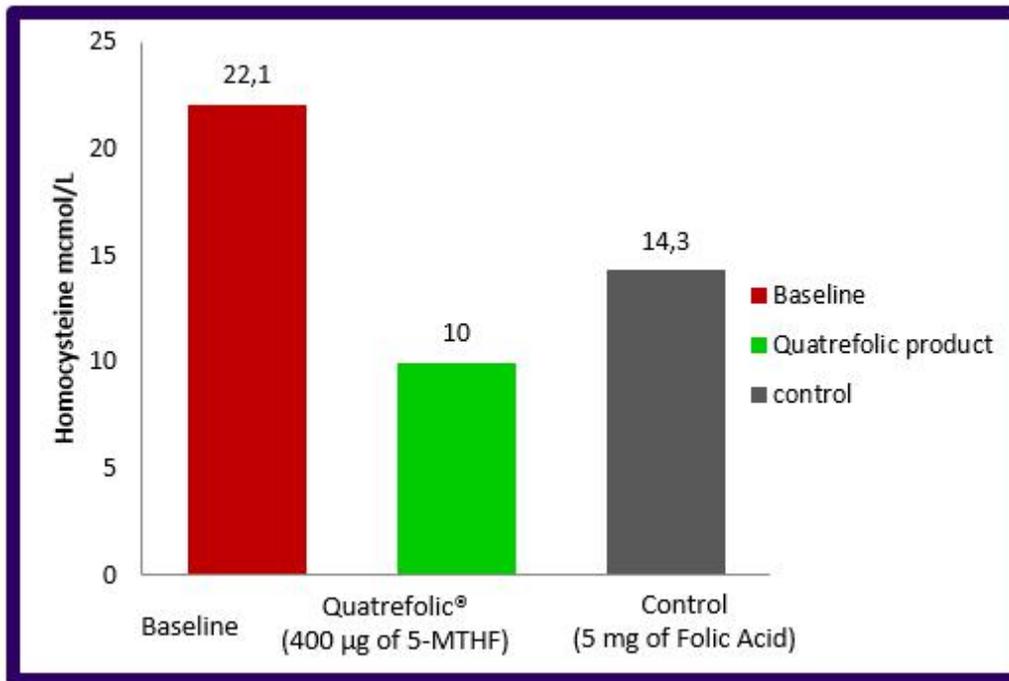
C677T的女性分布(非常接近欧洲普遍观察到的结果):

- **正常 38%**
- **杂合子 45%**
- **纯合子 17%**

Quatrefolic®有效降低同型半胱氨酸 (HCys)

目的*: 研究叶酸营养保健食品在高血压患者中降低HCys血清水平, 从而降低心血管风险的功效。

通过随机临床试验, 测试叶酸、维生素B6和维生素B12补充剂对心血管和脑血管风险的初步预防效果。



结果:

- Quatrefolic®组中, 55.8%的案例达到理想的Hcys水平 (例如: 低于10 µmol/L), 这一结果显著高于对照组。
- 该治疗似乎是安全的、耐受性良好并能有效降低HCys水平。

Quatrefolic® 的安全性和一致性已被广泛证实

- **2010年，美国——GRAS（公认安全）**
作为一种叶酸来源，应用于传统和医疗食品。
- **2010年，美国——NDIN（新膳食成分通告）**
作为一种天然叶酸的来源，应用于膳食补充剂。
- **2013年，欧洲——EFSA 积极的科学评价**
作为一种叶酸来源，为了营养目的添加到食品补充剂中。
- **2014年，欧洲——EFSA 新型食品批准**
作为一种叶酸来源，为了营养目的添加到食品补充剂中。
- **2016年8月，澳大利亚——TGA 治疗商品管理局**
通过TGA的安全评估，并被批准列入药物的许可成分。
- **2017年6月，韩国——MFDS 食品添加剂法典**
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10月20日，中国——国家卫生计生委2017年第8号公告**
食品营养强化剂新品种：(6S)-5-甲基四氢叶酸,氨基葡萄糖盐。
允许添加到固体饮料中，使用量：600µg/kg~6000µg/kg（以叶酸计）。
- **2018年4月5日，中国·台湾——卫生和福利部（公文号：No.1071300010）**
非传统食品配料：(6S)-5-甲基四氢叶酸,氨基葡萄糖盐。

知识产权

Patent 专利:

“Folates, compositions and uses thereof.”
(U.S. Patent No. 7,947,662 - PCT/EP2008/052037)

“叶酸，组成成分和应用”
(美国专利号：7,947,662 - PCT/EP2008/052037)

“Process for the diastereoisomeric resolution of
5-methyltetrahydrofolic acid.”

(PCT/EP2008/52034)
“5-甲基四氢叶酸非对映异构的解析过程”

商标  Quatrefolic®

Quatrefolic® 商标和四叶草徽标是Gnosis S.p.A. 公司专有商标，
已在美国、欧盟、意大利、加拿大和印度注册。

资质证书 CERTIFICATIONS

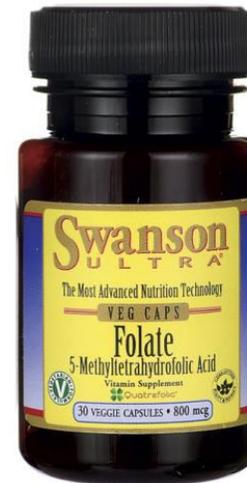
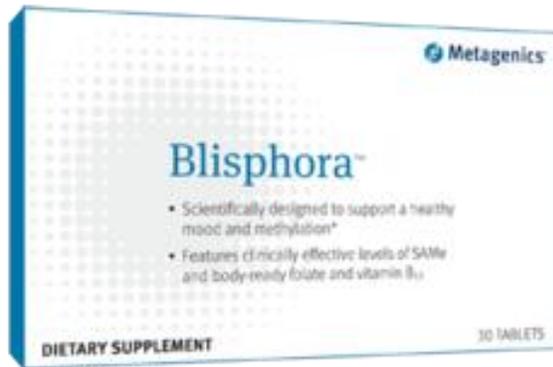
- 意大利标准(UNI), 欧洲标准(EN), UNI EN ISO 22000:2500
- 犹太证书 KOF-K Certificate
- 清真证书 Halal Certificate



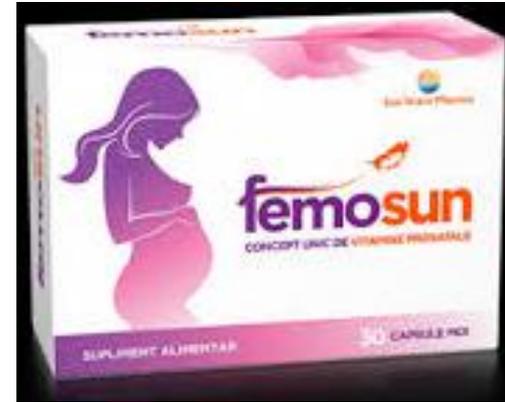
Finished Products on the Market

上市产品

美国营养市场



欧洲营养市场



处方药市场

75854-342-60

NICOMIDE[®]

Dietary Supplement

With Niacinamide and **Quatrefolic**[™]

60 Tablets
Rx Only
Avion
PHARMACEUTICALS

Supplement Facts
Serving Size: 1 Tablet

| Each Tablet Contains: | | % Daily Value |
|---|---------|---------------|
| Niacin (as niacinamide) | 750 mg | 3,750% |
| Folate (as 926 mcg Quatrefolic [™] (L-methylfolate, glucosamine salt)) | 500 mcg | 125% |
| Zinc (as zinc oxide) | 25 mg | 167% |
| Copper (as cupric oxide) | 1.5 mg | 75% |

Other Ingredients: Hypromellose, Microcrystalline cellulose, Magnesium Stearate, Stearic acid, Silica, and pharmaceutical glaze
*Quatrefolic[™] is a registered trademark of Gnosis, SpA
Covered by one or more claims of U.S. Patent # 7,947,662
CAS: 1181972-37-1

Directions: Adults Only. Take one tablet daily, as a dietary supplement, or as directed by a physician.

Warnings: If you are pregnant, nursing or taking medication, consult your doctor before use. Use only under the advice and supervision of a physician if you have a history of jaundice, liver disease or diabetes. Abnormal liver function tests have been reported in persons taking daily doses of 500 mg or more of niacinamide. Folate intake should not exceed 250% of the Daily Value (1,000 mcg).

Keep out of reach of children. Store between 15° - 30° (59° - 86°). Do not use if seal under cap is broken or missing.

Avion Pharmaceuticals, LLC does not represent this product code to be a National Drug Code (NDC) number. Instead, Avion Pharmaceuticals has assigned a product code formatted according to standard industry practice to meet the formatting requirements of pharmacy and health insurance computer systems.

Distributed By:
Avion Pharmaceuticals, LLC
14899 E. AVION
Riv. 102011

3 75854 34260 17

75854-301-90

90 Tablets

Prenate Elite
Prenatal, Vitamins, Iron-Coated Tablets
with **Quatrefolic**[™]

Rx Only

75854-303-30

30 Softgels

Prenate Essential
Rx prenatal vitamin & DHA
with **Quatrefolic**[™]

• Key vitamins, minerals, and DHA support nutrition

- Long lasting stability
- Improved bioavailability
- High vitamin solubility
- Enhanced safety

Quatrefolic[™] Rx Only

75854-302-30

30 Softgels

Prenate DHA
Rx prenatal vitamin & DHA
with **Quatrefolic**[™]

• Key vitamins, minerals, and DHA support nutrition

- Long lasting stability
- Improved bioavailability
- High vitamin solubility
- Enhanced safety

Quatrefolic[™] Rx Only

53731-002-06

PharmaceutiX[™]

PoDiaPN[™]

Medical Food
For Prescription Use Only
2 Capsules

Professional Sample: Not for Sale

感谢您的聆听!



地址 上海市徐汇区龙漕路299号
天华信息科技园2/B三楼 (乐斯福集团)
手机/微信 13564050024
邮箱 t.lee@gnosis.lesaffre.com
网址 www.gnosisbylesaffre.com
www.quatrefolic.com
微信公众号 Gnosis by Lesaffre

