

# 烟酸和癌症

作者：W. Todd Penberthy, PhD, Andrew W. Saul, and Robert G. Smith, PhD;

翻译：王乙涵；审阅：成长

原文：<http://www.doctoryourself.com/omns/v17n05.shtml>

The Chinese translation of this article is made possible by a generous grant from Dr. Bill Grant and from the Cheng Integrative Health.

本文翻译工作得到 Bill Grant 博士资助及上海成氏健康资助。

(OMNS 2021 年 1 月 23 日) 尽管个体的 DNA 序列无法改变，但基因的表达可以通过饮食来改变，包括补充高剂量的烟酸来提高 NAD 水平。

DNA 受损的细胞经常会由于突变而转化为癌细胞。当我们的肿瘤抑制基因发生突变时，它们就不能正常工作了，细胞就会在没有调控的情况下生长并癌变。在健康的情况下，当一个细胞的 DNA 受损时，多聚二磷酸核糖（PAR）被添加到 DNA 中，细胞就会停止分裂。如果 DNA 可以被修复，细胞就可以继续正常分裂。如果损伤过大，细胞就会因凋亡而死亡。如果 DNA 损伤过于严重和严重，细胞就会因无法控制和混乱的坏死过程而死亡，这将对邻近的细胞产生不利影响，可能对它们造成更大的附带损害。当 PAR 聚合物形成时，NAD 会耗尽，细胞死亡，因为细胞在没有 NAD 的情况下无法存活超过一到两分钟。

## 烟酸，PAR 和 Sirtuins

聚二磷酸核糖(PAR)是一种由维生素 B3 (烟酸、烟酰胺) 制成的 NAD 起始的聚合物。PAR 的产生是对任何 DNA 损伤的反应，如放射肿瘤学治疗、紫外线阳光、许多化疗药物和其他破坏 DNA 的环境毒素。当 DNA 损伤严重时，除非有足够的维生素 B3(烟酸或烟酰胺)，否则 NAD 会耗尽，导致细胞凋亡（程序性细胞死亡）或更严重的坏死。PARP-1 是负责这种酶活性的酶，PARP1 的抑制剂也会阻止这种酶活性，从而保持细胞存活，但代价很大。

两个主要的烟酸/烟酰胺浓度响应途径是由多聚 adp-核糖聚合酶-1 和 sirtuins (调节细胞健康的蛋白质家族) 定义的。

虽然 PARP1 更多的是在 DNA 损伤修复、基因组稳定性和癌症研究的背景下进行研究，但另一个主要的 NAD 表观遗传学途径涉及 sirtuins，其中人类有 7 个基因。在整个动物王国中，这些基因在寿命中的作用最为人所知，甚至在酵母中也是如此。总的来说，已经有大量的研究集中在识别许多类型的治疗和长寿补充剂的 sirtuins 小分子激活物上，其中白藜芦醇、紫菜芪和多酚是最知名的分子。

Sirtuins 通过去除 DNA 的 2-碳分子（去乙酰化）来工作，DNA 的高级结构缠绕在染色体上的组蛋白类螺线管状结构上。这种活动类似于热量限制，这是在所有动物模型中唯一被证明可以延长寿命的方法。Sirtuins 将 NAD 作为其活性的底物，通过保持 NAD 水平升高，Sirtuins 的活性就会增加——这可以通过适当剂量的烟酸来实现。

## 这就是烟酸/烟酰胺发挥作用的地方

维生素 B3 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)必不可少的分子前体。所有的长寿研究都一致指出 NAD 在控制寿命、最需要生物能量的过程(肌肉和神经)以及对所有疾病(包括癌症)的易感性方面的重要性。

## NAD 由烟酸/烟酰胺制成

NAD 前体是烟酸(或化学上的烟酸)、烟酰胺(烟酰胺)、烟酰胺核苷或烟酰胺单核苷酸。这些都是市面上可以买到的补品，其中烟酸或烟酰胺是最便宜、最古老和研究最多的形式。

烟酸或烟酰胺是被发现的第一种维生素 B3。在 20 世纪 40 年代，糙皮病在美国的头几十年流行，在 20 世纪 40 年代，糙皮病被根除，从那时起，这些食品就在面粉中被强化了。

## NAD

在基础生物学课程中，我们了解到 NAD 在生物能学中扮演的核心角色，其中 NAD 是烟酰胺(或烟酰胺)腺嘌呤二核苷酸的缩写。它的还原形式 NADH 被用来为线粒体创造电压梯度，线粒体为细胞产生能量，最终每个 NADH 转化为 NAD<sup>+</sup> 产生 3atp。

然而，分子遗传学研究也显示，NAD 是超过 400 个基因的功能所必需的，远远超过任何其他维生素。[2,3]而且，NAD 参与了 55 种人细胞色素 P450 药物代谢酶中的大部分。这一家族的第一阶段解毒酶因其在药物代谢中的作用而广为人知，但也在环境化学物

质的解毒以及类固醇、前列腺素和一些其他维生素的代谢中正常发挥作用。关于 NAD 的研究正在进行中，而且很复杂。在这里，我们聚焦于 NAD 相关的细胞转化导致临床癌症的发展。

## 烟酸、癌症、DNA 和化疗

烟酸在预防癌症和化疗副作用方面的作用尚未被普遍认识，但几十年的研究已经证实，烟酸缺乏症在癌症患者中很常见，癌症患者需要大量的烟酸来纠正缺乏症。 [4]

一般来说，研究表明，NAD 作为一种防腐剂，保护细胞 DNA 免受突变，也防止突变的癌细胞存活。烟酸缺乏通过降低基因组稳定性、增加突变癌细胞的突变几率和存活几率来促进癌症的发生。

研究表明，烟酸缺乏会延迟 DNA 修复，促进 DNA 链断裂的积累，染色体易位，端粒侵蚀，典型的衰老，并促进癌症。大鼠模型研究表明，推荐的烟酸水平可以将这些基因组不稳定性的大部分方面降至最低。 [5] 烟酸缺乏也会增加肿瘤抑制因子 p53 的水平。小鼠研究表明轻度烟酸缺乏可导致紫外线 b 诱发皮肤癌的发生率增加。 [7]

柯克兰在经过几十年的烟酸缺氧性癌症研究后得出结论，“暴露在压力源下，如化疗或过多的阳光，超病理[大]剂量的烟酸可能是有益的。” [4]

研究发现，基本上所有癌症患者在初次诊断时都存在烟酸缺乏，几乎一半的患者在补充 RDA 水平的烟酸后仍然存在烟酸缺乏。 [5] 这强烈支持补充高剂量 NAD 前体(如烟酰胺 3x 500mg/d)。适当的剂量可能对所有癌症患者的健康有益。

## 烟酸和化疗

大多数癌症化疗是通过破坏快速分裂细胞的 DNA 来起作用的。与大多数癌症化疗药物一样，对老鼠的研究表明，烟酸缺乏本身就会引起贫血。[7]和 in 也增加了诱变剂引起的贫血的严重程度和癌症的发展。

靶向 NAD 生物合成酶 NAMPTi (NAMPTi) 的化疗药物目前正在临床试验中。迄今为止，所有 NAMPTi 临床试验都显示了剂量限制毒性表现类似于严重烟酸缺乏症或糙皮病。1900-1920 年，糙皮格拉在美国南部杀死了超过 10 万人，并促使烟酸的发现。此外，没有 NAMPTi 试验证明肿瘤负荷降低。因此，NAMPTi 临床试验的结果并不支持 NAMPT 靶向治疗癌症的想法。

氨基酸谷氨酰胺在癌症中扮演着有趣的角色，因为有谷氨酰胺依赖的肿瘤，在从烟酸或色氨酸开始的生物合成 NAD 的最后一步中，谷氨酰胺是必需的，而不是从烟酰胺。

因此，补充烟酰胺或烟酸对癌症患者至关重要。适当的烟酸补充剂的有益作用已经被研究证明，烟酸补充剂可以保护癌症患者的骨髓细胞免受基因毒性化疗药物的副作用。

NAD 在癌症生物能学中的作用是巨大的。癌细胞以异常高的速率进行糖酵解，以牺牲健康细胞为代价消耗和吸收葡萄糖。与癌症相关的 NAD 前体通路具有明显的优势和差异。就癌症的生物能量角度而言，烟酰胺似乎是最受青睐的。这将在未来的 OMNS 版本中简要介绍，但下面将包含一个总结和一致的实用建议，将其纳入结论。

## 总结

补充维生素 B3(烟酸), NAD 的前体, 可以降低患癌症的风险。几乎所有癌症患者都观察到 NAD 缺陷, 可能是由于过度增殖细胞的能量消耗。化疗通常会导致额外的 NAD 缺陷。针对 NAD 的生物合成途径, 已经有了一致的努力和考虑, 将其作为开发化疗药物的一种新的可申请专利的方法, 但迄今为止的结果并不令人鼓舞或例外, 剂量限制毒性类似于致命的 NAD 缺乏疾病糙皮病。几十年的研究专注于利用 NAD 前体通过 PARP1 有利于改变表观遗传学, 现在 sirtuin 途径表明, 超病理剂量的烟酸将保存基因组的完整性, 防止突变, 并帮助防止转化癌细胞的异常生存和增殖。简而言之, 烟酸可以预防癌症和转移。NAD 研究既复杂又可能有很高的回报, 关于哪种 NAD 前体对治疗癌症是最好的, 我们仍有很多东西需要了解。尽管如此, 研究强烈支持高剂量 NAD 前体补充。这意味着服用烟酸, 从低剂量开始, 100-200mg 烟酸, 以适应冲洗, 并达到每天三次 500mg(总共 1500 mg)。然而, 在癌症治疗过程中, 烟酰胺可能是首选的形式, 因为它不依赖谷氨酰胺的合成, 谷氨酰胺限制有助于癌症的治疗。作者推荐这种方法, 因为它可能对挽救所有癌症患者的健康非常有益。

#### 总结:

1. NAD 缺乏与癌症突变的风险更高有关, 最好避免每天使用烟酸, 例如, 开始时 3 x 100-200mg/d, 以了解用药潮红, 然后达到 3 x 500 - 1000mg/d。
2. 对于癌症患者, 化疗通常会导致 NAD 缺乏, 最好的治疗方法是烟酰胺; 例如 3 x 500mg/d。
3. 膳食相关性, 谷氨酰胺限制与烟酰胺; 建议限制血糖和生酮饮食。[10、11]

## 参考文献

1. Other forms of niacin include: nicotinamide riboside and nicotinamide mononucleotide. This article focuses on niacin/niacinamide.
2. Penberthy WT, Kirkland JB. Niacin [Internet]. In: Present Knowledge in Nutrition. John Wiley & Sons, Ltd, [cited 2021 Jan 1] ; 293-306.<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119946045.ch19>
3. Penberthy WT (2021) Vitamin B1, B2, & B3 Functions [cited 2021 Jan 1] <https://www.phrs-usa.com/vitamin-b1-b2-b3-functions>
4. Kirkland JB. (2012) Niacin requirements for genomic stability. Mutation Research, 733: 14-20.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138132>
5. Spronck JC, Nickerson JL, Kirkland JB. (2007) Niacin deficiency alters p53 expression and impairs etoposide-induced cell cycle arrest and apoptosis in rat bone marrow cells. Nutrition and Cancer, 57: 88-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516866>
6. Koshland DE. (1993) Molecule of the year. Science, 262: 1953.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8266084/>
7. Boyonoski AC, Gallacher LM, ApSimon MM, et al. (1999) Niacin deficiency increases the sensitivity of rats to the short and long term effects of ethylnitrosourea treatment. Molecular and Cellular Biochemistry, 193: 83-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10331642>

8. Galli U, Colombo G, Travelli C, Tron GC, Genazzani AA, Grolla AA. (2020) Recent Advances in NAMPT Inhibitors: A Novel Immunotherapeutic Strategy. *Frontiers in Pharmacology*, 11:656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477131>
9. Heske CM. (2019) Beyond Energy Metabolism: Exploiting the Additional Roles of NAMPT for Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*, 9:1514. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010616>
10. Mukherjee P, Augur ZM, Li M, et al. (2019) Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Communications Biology*, 2:200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149644>
11. Seyfried TN, Mukherjee P, Iyikesici MS, et al. (2020) Consideration of Ketogenic Metabolic Therapy as a Complementary or Alternative Approach for Managing Breast Cancer. *Frontiers in Nutrition*, 7:21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219096>