

菸酸與癌症

維生素 B-3 如何保護甚至幫助修復您的 DNA

作者：W. Todd Penberthy 博士、Andrew W. Saul 和 Robert G. Smith 博士

(OMNS 2021 年 1 月 23 日)雖然個人的 DNA 序列無法改變，但基因的表達可以通過飲食來改變，包括補充高劑量菸酸以提高 NAD 水平。

由於突變，DNA 損傷的細胞經常轉化為癌細胞。當我們的腫瘤抑制基因發生突變時，它們就不能再發揮作用，細胞可以不受調控地生長並變成癌細胞。在健康的情況下，當細胞有 DNA 損傷時，多聚 ADP 核糖 (PAR) 會添加到 DNA 中，細胞將停止分裂。如果 DNA 可以修復，細胞可以繼續正常分裂。如果損傷太大，細胞就會因凋亡而死亡。如果 DNA 損傷過於極端和急性，那麼細胞將在不可控和混亂的壞死過程中死亡，進而對鄰近細胞產生不利影響，可能對它們造成更大的附帶損傷。當 PAR 聚合物形成時，NAD 可能會耗盡，並且會發生細胞死亡，因為沒有 NAD 的細胞不能存活超過一兩分鐘。

菸酸、PAR 和 Sirtuins

聚 ADP 核糖 (PAR) 是一種由 NAD 製成的聚合物，NAD 由維生素 B3 (菸酸、煙酰胺) 製成。[1] PAR 的產生特別適用於對 DNA 的任何損傷，例如放射腫瘤治療、紫外線陽光、許多化學治療劑和其他破壞 DNA 的環境毒素。當 DNA 損傷嚴重時，除非有足夠的維生素 B3 (菸酸或煙酰胺)，否則 NAD 會變得如此耗盡，以致細胞因凋亡 (程序性細胞死亡) 而死亡，或因壞死而導致更嚴重的損傷。PARP-1 是負責這種酶活性的酶，PARP1 的抑製劑也會阻止這種情況，從而使細胞保持活力，但代價高昂。

兩種主要的菸酸/煙酰胺濃度響應途徑由聚-ADP-核糖聚合酶-1 和 sirtuins 定義。

雖然 PARP1 在 DNA 損傷修復、基因組穩定性和癌症研究方面的研究更多，但另一個主要的 NAD 表觀遺傳學途徑涉及 sirtuins，其中人類中有 7 個基因。這些基因最為人所知的是它們在整個動物王國的生命週期中所起的作用，甚至在酵母中也是如此。一般來說，已經有大量的研究集中在識別用於多種治療方法的小分子去乙酰化酶激活劑以及以長壽為重點的補充劑，其中白藜蘆醇、紫檀芪和多酚通常是最知名的分子。

Sirtuins 通過從包裹在染色體上的組蛋白螺線管樣結構周圍的 DNA 的高階結構中去除 2 碳分子 (脫乙酰化) 來作用於 DNA。這種活動類似於熱量限制中所見的活動，這是在所有動物模型中顯示增加壽命的唯一方法。Sirtuins 使用 NAD 作為其活性底物，只需保持 NAD 水平升高即可增加 sirtuin 活性 - 這可以通過足夠劑量的菸酸來實現。

這就是菸酸/煙酰胺的用武之地

維生素 B3 是煙酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的重要分子前體。長壽研究的所有道路都一致指出 NAD 在控制壽命、對生物能量要求最高的過程 (肌肉和神經) 以及對包括癌症在內的所有疾病的易感性方面的重要性。

NAD 由菸酸/煙酰胺製成

NAD 前體是菸酸、煙酰胺、煙酰胺核苷或煙酰胺單核苷酸。這些都是市售的補充劑，菸酸或煙酰胺是最便宜、最古老和研究最多的形式。

菸酸或煙酰胺是第一種被發現的維生素 B3。自從 1940 年代根除 20 世紀頭幾十年美國流行的糙皮病流行以來，這些麵粉就被強化了。

NAD

在基礎生物學課程中，我們了解 NAD 在生物能量學中的核心作用，其中 NAD 是煙酰胺 (或煙酰胺) 腺嘌呤二核苷酸的簡寫。其還原形式 NADH 用於為線粒體產生電壓梯度，從而為細胞產生能量，最終每個 NADH 產生 3 個 ATP，並轉化為 NAD⁺。

然而，分子遺傳學研究還表明，NAD 是 400 多個基因的功能所必需的，遠遠超過任何其他維生素。[2,3] 此外，NAD 參與了 55 種人類細胞色素 P450 藥物代謝酶中的大多數。這個 1 期解毒酶家族因其在藥物代謝中的作用而廣為人知，但在環境化學物質的解毒以及類固醇、前列腺素和一些其他維生素的代謝中也發揮著正常作用。對 NAD 的研究正在進行且複雜。在這裡，我們專注於導致臨床癌症發展的 NAD 相關細胞轉化。

菸酸、癌症、DNA 和化療

菸酸在預防癌症和化療副作用方面的作用並不被普遍認知，但數十年的研究已經確定，菸酸缺乏在癌症患者中很常見，癌症患者需要更大量的菸酸來糾正缺乏。[4]

一般來說，研究表明 NAD 作為一種防腐劑，可以保護細胞 DNA 免受突變，還可以防止突變的癌細胞存活。菸酸缺乏通過降低基因組穩定性來促進癌症，增加突變癌細胞的突變和存活機會。

研究表明，菸酸缺乏會延遲 DNA 修復，促進 DNA 鏈斷裂的積累、染色體易位、衰老典型的端粒侵蝕，並促進癌症。大鼠模型研究表明，基因組不穩定性的大部分這些方面都被推薦的菸酸水平最小化。[5] 菸酸缺乏也會增加腫瘤抑制因子 p53 的水平。[6] 對小鼠的研究表明，輕度菸酸缺乏會導致紫外線 B 誘發皮膚癌的發病率增加。[7]

柯克蘭在數十年的菸酸缺乏癌症研究後得出結論：“暴露於壓力源，如化療或過多的陽光下，超生理 [大] 劑量的菸酸可能是有益的。” [4]

研究發現，基本上所有癌症患者在第一次診斷時都缺乏菸酸，而在補充 RDA 水平的菸酸後，幾乎一半仍然缺乏。[5] 這強烈支持補充高劑量 NAD 前體（例如煙酰胺 3 x 500 mg/天）。充足的劑量可能對所有癌症患者的健康有益。

菸酸和化療

大多數癌症化學療法通過破壞快速分裂細胞的 DNA 來發揮作用。像大多數癌症化療藥物一樣，對大鼠的研究表明，缺乏菸酸本身會導致貧血。[7] 並且還增加了誘變劑引起的貧血的嚴重程度和癌症的發展。

針對 NAD 生物合成酶 NAMT (NAMPTi) 的化療藥物目前正在進行臨床試驗。[8,9] 迄今為止，所有 NAMPTi 臨床試驗都顯示出類似於嚴重菸酸缺乏症或糙皮病的劑量限制毒性表現。1900-1920 年間，糙皮病在美國南部殺死了超過 100,000 人，並促使菸酸的發現。[9] 此外，沒有 NAMPTi 試驗證明可以減少腫瘤負擔。因此，NAMPTi 臨床試驗的結果不支持將 NAMPT 靶向作為治療癌症的有益方法的想法。

氨基酸谷氨酰胺在癌症中起著有趣的作用，因為存在谷氨酰胺依賴性腫瘤，並且在從菸酸或色氨酸開始生物合成 NAD 的最後一步中需要谷氨酰胺，而不是從煙酰胺開始。

因此，煙酰胺或菸酸補充劑對癌症患者至關重要。研究表明，補充足夠的菸酸可以保護癌症患者的骨髓細胞免受遺傳毒性化療藥物的副作用，從而證明了充分補充菸酸的有益效果。

NAD 在癌症生物能量學中的作用是巨大的。癌細胞以異常高的速率進行糖酵解，以犧牲健康細胞為代價來消耗和攝取葡萄糖。與癌症相關的 NAD 前體途徑具有明顯的優勢和差異。從癌症的生物能量角度來看，煙酰胺似乎是最優選的。計劃在未來的 OMNS 版本中簡要介紹這一點，但下麵包括總結和一致的實用外賣建議，以得出結論。

小結

補充 NAD 的前體，維生素 B3 (菸酸) 可以降低患癌症的風險。幾乎所有癌症患者都觀察到 NAD 缺乏，這可能是由於患有過度增殖細胞的能量消耗成分。化療藥物通常會導致額外的 NAD 缺乏。已經有一致的努力和考慮將 NAD 生物合成途徑作為一種新的專利方法來開發化療藥物，但迄今為止的結果絕不是令人鼓舞或例外的，其中劑量限制毒性類似於致命的 NAD 缺乏症糙皮病。數十年的研究集中在使用 NAD 前體通過 PARP1 有利地改變表觀遺傳學，現在的 sirtuin 途徑表明，超生理劑量的菸酸將保持基因組的完整性，防止突變，並有助於防止轉化癌細胞的流氓生存和增殖。簡而言之，菸酸可以預防癌症和轉移。NAD 研究既複雜又可能具有很高的回報，關於哪些 NAD 前體最適合治療癌症，我們仍有很多需要了解。儘管如此，研究強烈支持高劑量 NAD 前體補充劑。這意味著服用菸酸，從低劑量 100-200 毫克菸酸開始，以適應潮紅，每天 3 次 (總共 1,500 毫克) 最多 500 毫克。然而，在癌症治療期間，煙酰胺可能是首選形式，因為它不依賴谷氨酰胺合成 NAD，而限制谷氨酰胺有助於治療癌症。作者推薦這項措施可能對拯救所有癌症患者的健康非常有益。

譯者: 成長博士, 分子醫學新聞社編輯/中文版主編

營養醫學是正分子醫學

正分子醫學使用安全、有效的營養療法來對抗疾病。欲了解更多信息：
<http://www.orthomolecular.org>

References:

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>