

煙酸和癌症

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

翻譯：王乙涵；審閱：成長

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.

本文翻譯工作得到 Bill Grant 博士資助及上海成氏健康資助。

(OMNS 2021 年 1 月 23 日) 儘管個體的 DNA 序列無法改變，但基因的表達可以通過飲食來改變，包括補充高劑量的煙酸來提高 NAD 水準。

DNA 受損的細胞經常會由於突變而轉化為癌細胞。當我們的腫瘤抑制基因發生突變時，它們就不能正常工作了，細胞就會在沒有調控的情況下生長並癌變。在健康的情況下，當一個細胞的 DNA 受損時，多聚二磷酸核糖(PAR)被添加到 DNA 中，細胞就會停止分裂。如果 DNA 可以被修復，細胞就可以繼續正常分裂。如果損傷過大，細胞就會因凋亡而死亡。如果 DNA 損傷過於嚴重和嚴重，細胞就會因無法控制和混亂的壞死過程而死亡，這將對鄰近的細胞產生不利影響，可能對它們造成更大的附帶損害。當 PAR 聚合物形成時，NAD 會耗盡，細胞死亡，因為細胞在沒有 NAD 的情況下無法存活超過一到兩分鐘。

煙酸，PAR 和 Sirtuins

聚二磷酸核糖(PAR)是一種由維生素 B3 (煙酸、煙醯胺) 製成的 NAD 起始的聚合物。PAR 的產生是對任何 DNA 損傷的反應，如放射腫瘤學治療、紫外線陽光、許多化療藥物和其他破壞 DNA 的環境毒素。當 DNA 損傷嚴重時，除非有足夠的維生素 B3(煙酸或煙醯胺)，否則 NAD 會耗盡，導致細胞凋亡(程式性細胞死亡)或更嚴重的壞死。PARP-1 是負責這種酶活性的酶，PARP1 的抑制劑也會阻止這種酶活性，從而保持細胞存活，但代價很大。

兩個主要的煙酸/煙醯胺濃度回應途徑是由多聚 adp-核糖聚合酶-1 和 sirtuins (調節細胞健康的蛋白質家族) 定義的。

雖然 PARP1 更多的是在 DNA 損傷修復、基因組穩定性和癌症研究的背景下進行研究，但另一個主要的 NAD 表觀遺傳學途徑涉及 sirtuins，其中人類有 7 個基因。在整個動物王國中，這些基因在壽命中的作用最為人所知，甚至在酵母中也是如此。總的來說，已經有大量的研究集中在識別許多類型的治療和長壽補充劑的 sirtuins 小分子啟動物上，其中白藜蘆醇、紫菜芪和多酚是最知名的分子。

Sirtuins 通過去除 DNA 的 2-碳分子 (去乙酰化) 來工作，DNA 的高級結構纏繞在染色體上的組蛋白類螺線管狀結構上。這種活動類似於熱量限制，這是在所有動物模型中唯一被證明可以延長壽命的方法。Sirtuins 將 NAD 作為其活性的底物，通過保持 NAD 水準升高，Sirtuins 的活性就會增加——這可以通過適當劑量的煙酸來實現。

這就是煙酸/煙醯胺發揮作用的地方

維生素 B3 是煙醯胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 必不可少的分子前體。所有的長壽研究都一致指出 NAD 在控制壽命、最需要生物能量的過程(肌肉和神經)以及對所有疾病(包括癌症)的易感性方面的重要性。

NAD 由煙酸/煙醯胺製成

NAD 前體是煙酸 (或化學上的煙酸)、煙醯胺 (煙醯胺)、煙醯胺核苷或煙醯胺單核苷酸。這些都是市面上可以買到的補品，其中煙酸或煙醯胺是最便宜、最古老和研究最多的形式。

煙酸或煙醯胺是被發現的第一種維生素 B3。在 20 世紀 40 年代，糙皮病在美國的頭幾十年流行，在 20 世紀 40 年代，糙皮病被根除，從那時起，這些食品就在麵粉中被強化了。

NAD

在基礎生物學課程中，我們瞭解到 NAD 在生物能學中扮演的核心角色，其中 NAD 是煙醯胺(或煙醯胺)腺嘌呤二核苷酸的縮寫。它的還原形式 NADH 被用來為線粒體創造電壓梯度，線粒體為細胞產生能量，最終每個 NADH 轉化為 NAD⁺ 產生 3atp。

然而，分子遺傳學研究也顯示，NAD 是超過 400 個基因的功能所必需的，遠遠超過任何其他維生素。[2,3]而且，NAD 參與了 55 種人細胞色素 P450 藥物代謝酶中的大部分。這一家族的第一階段解毒酶因其在藥物代謝中的作用而廣為人知，但也在環境化學物

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正常發揮作用。關於 NAD 的研究正在進行中，而且很複雜。在這裡，我們聚焦於 NAD 相關的細胞轉化導致臨床癌症的發展。

煙酸、癌症、DNA 和化療

煙酸在預防癌症和化療副作用方面的作用尚未被普遍認識，但幾十年的研究已經證實，煙酸缺乏症在癌症患者中很常見，癌症患者需要大量的煙酸來糾正缺乏症。 [4]

一般來說，研究表明，NAD 作為一種防腐劑，保護細胞 DNA 免受突變，也防止突變的癌細胞存活。煙酸缺乏通過降低基因組穩定性、增加突變癌細胞的突變幾率和存活幾率來促進癌症的發生。

研究表明，煙酸缺乏會延遲 DNA 修復，促進 DNA 鏈斷裂的積累，染色體易位，端粒侵蝕，典型的衰老，並促進癌症。大鼠模型研究表明，推薦的煙酸水準可以將這些基因組不穩定性的大部分方面降至最低。 [5] 煙酸缺乏也會增加腫瘤抑制因數 p53 的水準。小鼠研究表明輕度煙酸缺乏可導致紫外線 b 誘發皮膚癌的發生率增加。 [7]

柯克蘭在經過幾十年的煙酸缺氧性癌症研究後得出結論，“暴露在壓力源下，如化療或過多的陽光，超病理[大]劑量的煙酸可能是有益的。” [4]

研究發現，基本上所有癌症患者在初次診斷時都存在煙酸缺乏，幾乎一半的患者在補充 RDA 水準的煙酸後仍然存在煙酸缺乏。 [5] 這強烈支持補充高劑量 NAD 前體（如煙醯胺 3x 500mg/d）。適當的劑量可能對所有癌症患者的健康有益。

煙酸和化療

大多數癌症化療是通過破壞快速分裂細胞的 DNA 來起作用的。與大多數癌症化療藥物一樣，對老鼠的研究表明，煙酸缺乏本身就會引起貧血。[7]和 in 也增加了誘變劑引起的貧血的嚴重程度和癌症的發展。

靶向 NAD 生物合成酶 NAMPTi (NAMPTi) 的化療藥物目前正在臨床試驗中。迄今為止，所有 NAMPTi 臨床試驗都顯示了劑量限制毒性表現類似於嚴重煙酸缺乏症或糙皮病。1900-1920 年，糙皮格拉在美國南部殺死了超過 10 萬人，並促使煙酸的發現。此外，沒有 NAMPTi 試驗證明腫瘤負荷降低。因此，NAMPTi 臨床試驗的結果並不支持 NAMPT 靶向治療癌症的想法。

氨基酸穀氨醯胺在癌症中扮演著有趣的角色，因為有穀氨醯胺依賴的腫瘤，在從煙酸或色氨酸開始的生物合成 NAD 的最後一步中，穀氨醯胺是必需的，而不是從煙醯胺。

因此，補充煙醯胺或煙酸對癌症患者至關重要。適當的煙酸補充劑的有益作用已經被研究證明，煙酸補充劑可以保護癌症患者的骨髓細胞免受基因毒性化療藥物的副作用。

NAD 在癌症生物能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消耗和吸收葡萄糖。與癌症相關的 NAD 前體通路具有明顯的優勢和差異。就癌症的生物能量角度而言，煙醯胺似乎是最受青睞的。這將在未來的 OMNS 版本中簡要介紹，但下面將包含一個總結和一致的實用建議，將其納入結論。

總結

補充維生素 B3 (煙酸) , NAD 的前體, 可以降低患癌症的風險。幾乎所有癌症患者都觀察到 NAD 缺陷, 可能是由於過度增殖細胞的能量消耗。化療通常會導致額外的 NAD 缺陷。針對 NAD 的生物合成途徑, 已經有了一致的努力和考慮, 將其作為開發化療藥物的一種新的可申請專利的方法, 但迄今為止的結果並不令人鼓舞或例外, 劑量限制性毒性類似於致命的 NAD 缺乏疾病糙皮病。幾十年的研究專注於利用 NAD 前體通過 PARP1 有利於改變表觀遺傳學, 現在 sirtuin 途徑表明, 超病理劑量的煙酸將保存基因組的完整性, 防止突變, 並幫助防止轉化癌細胞的異常生存和增殖。簡而言之, 煙酸可以預防癌症和轉移。NAD 研究既複雜又可能有很高的回報, 關於哪種 NAD 前體對治療癌症是最好的, 我們仍有很多東西需要瞭解。儘管如此, 研究強烈支持高劑量 NAD 前體補充。這意味著服用煙酸, 從低劑量開始, 100-200mg 煙酸, 以適應沖洗, 並達到每天三次 500mg (總共 1500 mg) 。然而, 在癌症治療過程中, 煙醯胺可能是首選的形式, 因為它不依賴穀氨醯胺的合成, 穀氨醯胺限制有助於癌症的治療。作者推薦這種方法, 因為它可能對挽救所有癌症患者的健康非常有益。

總結:

1. NAD 缺乏與癌症突變的風險更高有關, 最好避免每天使用煙酸, 例如, 開始時 3 x 100-200mg/d, 以瞭解用藥潮紅, 然後達到 3 x 500 - 1000mg/d。
2. 對於癌症患者, 化療通常會導致 NAD 缺乏, 最好的治療方法是煙醯胺; 例如 3 x 500mg/d。
3. 膳食相關性, 穀氨醯胺限制與煙醯胺; 建議限制血糖和生酮飲食。[10、11]

參考文獻

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>