

烟酸与癌症

维生素 B-3 如何保护甚至帮助修复您的 DNA

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

(OMNS 2021 年 1 月 23 日) 虽然个人的 DNA 序列无法改变, 但基因的表达可以通过饮食来改变, 包括补充高剂量烟酸以提高 NAD 水平。

由于突变, DNA 损伤的细胞经常转化为癌细胞。当我们的肿瘤抑制基因发生突变时, 它们就不能再发挥作用, 细胞可以不受调控地生长并变成癌细胞。在健康的情况下, 当细胞有 DNA 损伤时, 多聚 ADP 核糖 (PAR) 会添加到 DNA 中, 细胞将停止分裂。如果 DNA 可以修复, 细胞可以继续正常分裂。如果损伤太大, 细胞就会因凋亡而死亡。如果 DNA 损伤过于极端和急性, 那么细胞将在不可控和混乱的坏死过程中死亡, 进而对邻近细胞产生不利影响, 可能对它们造成更大的附带损伤。当 PAR 聚合物形成时, NAD 可能会耗尽, 并且会发生细胞死亡, 因为没有 NAD 的细胞不能存活超过一两分钟。

烟酸、PAR 和 Sirtuins

聚 ADP 核糖 (PAR) 是一种由 NAD 制成的聚合物, NAD 由维生素 B3 (烟酸、烟酰胺) 制成。[1] PAR 的产生特别适用于对 DNA 的任何损伤, 例如放射肿瘤治疗、紫外线阳光、许多化学治疗剂和其他破坏 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 会变得如此耗尽, 以致细胞因凋亡 (程序性细胞死亡) 而死亡, 或者因坏死而造成更严重的损伤。PARP-1 是负责这种酶活性的酶, PARP1 的抑制剂也会阻止这种情况, 从而保持细胞存活, 但代价高昂。

两种主要的烟酸/烟酰胺浓度响应途径由聚 ADP-核糖聚合酶 1 和 sirtuins 定义。

虽然 PARP1 在 DNA 损伤修复、基因组稳定性和癌症研究方面的研究更多, 但另一个主要的 NAD 表观遗传学途径涉及 sirtuins, 其中人类中有 7 个基因。这些基因最为人所知的是它们在整个动物王国的生命周期中所起的作用, 甚至在酵母中也是如此。一般来说, 已经有大量的研究集中在识别用于多种治疗方法的小分子去乙酰化酶激活剂以及针对长寿的补充剂, 其中白藜芦醇、紫檀芪和多酚通常是最知名的分子。

Sirtuins 通过从包裹在染色体上的组蛋白螺线管样结构周围的 DNA 的高阶结构中去除 2-碳分子 (脱乙酰化) 来作用于 DNA。这种活动类似于热量限制中所见的活动, 这是所有动物模型中显示增加寿命的唯一方法。Sirtuins 使用 NAD 作为其活性的底物, 只需保持 NAD 水平升高即可增加 sirtuin 活性 - 这可以通过足够剂量的烟酸来实现。

这就是烟酸/烟酰胺的用武之地

维生素 B3 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的重要分子前体。长寿研究的所有道路都一致指出 NAD 在控制寿命、对生物能量要求最高的过程 (肌肉和神经) 以及对包括癌症在内的所有疾病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、烟酰胺、烟酰胺核苷或烟酰胺单核苷酸。这些都是市售的补充剂，烟酸或烟酰胺是最便宜、最古老和研究最多的形式。

烟酸或烟酰胺是第一种被发现的维生素 B3。自从 1940 年代根除 20 世纪头几十年美国流行的糙皮病流行以来，这些面粉就被强化了。

NAD

在基础生物学课程中，我们了解 NAD 在生物能量学中的核心作用，其中 NAD 是烟酰胺 (或烟酰胺) 腺嘌呤二核苷酸的简写。它的还原形式 NADH 用于为线粒体产生电压梯度，从而为细胞产生能量，最终每个 NADH 产生 3 个 ATP，并转化为 NAD⁺。

然而，分子遗传学研究还表明，NAD 是 400 多个基因的功能所必需的，远远超过任何其他维生素。[2,3] 此外，NAD 参与了 55 种人类细胞色素 P450 药物代谢酶中的大多数。这个 1 期解毒酶家族因其在药物代谢中的作用而广为人知，但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也发挥着正常作用。对 NAD 的研究正在进行且复杂。在这里，我们专注于导致临床癌症发展的 NAD 相关细胞转化。

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并不被普遍认知，但数十年的研究已经确定，烟酸缺乏在癌症患者中很常见，癌症患者需要更大量的烟酸来纠正缺乏。[4]

一般而言, 研究表明 NAD 可作为保护细胞 DNA 免受突变并防止突变癌细胞存活的防腐剂。烟酸缺乏通过降低基因组稳定性来促进癌症, 增加突变癌细胞的突变和存活机会。

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、衰老典型的端粒侵蚀, 并促进癌症。大鼠模型研究表明, 基因组不稳定性的大部分这些方面都被推荐的烟酸水平最小化。[5] 烟酸缺乏也会增加肿瘤抑制因子 p53 的水平。[6] 对小鼠的研究表明, 轻度烟酸缺乏会导致紫外线 B 诱发皮肤癌的发病率增加。[7]

柯克兰在数十年的烟酸缺乏癌症研究后得出结论:“暴露于压力源, 如化疗或过多的阳光下, 超生理 [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第一次诊断时都缺乏烟酸, 而在补充 RDA 水平的烟酸后, 几乎一半仍然缺乏。[5] 这强烈支持补充高剂量 NAD 前体(例如烟酰胺 3 x 500 mg/天)。充足的剂量可能对所有癌症患者的健康有益。

烟酸和化疗

大多数癌症化学疗法通过破坏快速分裂细胞的 DNA 来发挥作用。像大多数癌症化疗药物一样, 对大鼠的研究表明, 缺乏烟酸本身会导致贫血。[7] 并且还增加了诱变剂引起的贫血的严重程度和癌症的发展。

针对 NAD 生物合成酶 NAMT (NAMPTi) 的化疗药物目前正在进行临床试验。[8,9] 迄今为止, 所有 NAMPTi 临床试验都显示出类似于严重烟酸缺乏症或糙皮病的剂量限制性毒性表现。1900-1920 年间, 糙皮病在美国南部杀死了超过 100,000 人, 并促使烟酸的发现。[9] 此外, 没有 NAMPTi 试验证明可以减少肿瘤负担。因此, NAMPTi 临床试验的结果不支持将 NAMPT 靶向作为治疗癌症的有益方法的想法。

氨基酸谷氨酰胺在癌症中起着有趣的作用, 因为存在谷氨酰胺依赖性肿瘤, 并且在从烟酸或色氨酸开始生物合成 NAD 的最后一步中需要谷氨酰胺, 而不是从烟酰胺开始。

因此, 烟酰胺或烟酸补充剂对癌症患者至关重要。研究表明, 补充足够的烟酸可以保护癌症患者的骨髓细胞免受遗传毒性化疗药物的副作用, 从而证明了充分补充烟酸的有益效果。

NAD 在癌症生物能量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来消耗和摄取葡萄糖。与癌症相关的 NAD 前体途径具有明显的优势和差异。从癌症的生物能量角度来看，烟酰胺似乎是最优选的。计划在未来的 OMNS 版本中简要介绍这一点，但下面包含总结和一致的实用外卖建议，以得出结论。

小結

补充 NAD 的前体，维生素 B3 (烟酸)，可以降低患癌症的风险。几乎所有癌症患者都观察到 NAD 缺乏，这可能是由于患有过度增殖细胞的能量消耗成分。化疗药物通常会导致额外的 NAD 缺乏。已经有一致的努力和考虑将 NAD 生物合成途径作为一种新的专利方法来开发化疗药物，但迄今为止的结果绝不是令人鼓舞或例外的，其中剂量限制毒性类似于致命的 NAD 缺乏症糙皮病。数十年的研究集中在使用 NAD 前体通过 PARP1 有利地改变表观遗传学，现在的 sirtuin 途径表明，超生理剂量的烟酸将保持基因组的完整性，防止突变，并有助于防止转化癌细胞的流氓生存和增殖。简而言之，烟酸可以预防癌症和转移。NAD 研究既复杂又可能具有很高的回报，关于哪些 NAD 前体最适合治疗癌症，我们仍有很多需要了解。尽管如此，研究强烈支持高剂量 NAD 前体补充剂。这意味着服用烟酸，从低剂量 100-200 毫克烟酸开始，以适应潮红，每天 3 次 (总共 1,500 毫克) 最多 500 毫克。然而，在癌症治疗期间，烟酰胺可能是首选形式，因为它不依赖谷氨酰胺合成 NAD，而限制谷氨酰胺有助于治疗癌症。作者推荐这项措施可能对拯救所有癌症患者的健康非常有益。

- NAD 缺乏与更大的癌症诱变风险相关，最好每天使用烟酸来避免这种情况，例如从 3 x 100-200mg/天 开始了解潮红，然后提高到 3 x 500-1,000 mg/天。
- 对于癌症患者，化疗通常会导致 NAD 缺乏，最好用烟酰胺来挽救；例如 3 x 500 mg/天。
- 饮食相关性，烟酰胺限制谷氨酰胺；建议限制葡萄糖和生酮饮食。[10,11]

译者: 成长博士, 分子医学新闻社编辑/中文版主编

营养医学是正分子医学

正分子医学使用安全、有效的营养疗法来对抗疾病。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>