

# NAD<sup>+</sup>在多种治疗领域的潜力与价值评估

NAD<sup>+</sup>（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸）是细胞代谢中必不可少的辅酶，其氧化型（NAD<sup>+</sup>）和还原型（NADH）参与能量产生和众多生理过程[1. 0]。随着年龄增长，人体皮肤、血液、肝脏、肌肉和大脑等组织的 NAD<sup>+</sup>水平显著下降，被认为与机体衰老及多种年龄相关疾病的发生有强相关[1. 1]。NAD<sup>+</sup>既是细胞氧化还原反应的核心辅酶，也是多种关键酶（如长寿蛋白 Sirtuins、DNA 修复酶 PARP、免疫酶 CD38 等）的必需底物，影响能量代谢、DNA 修复、表观遗传、炎症反应、昼夜节律和抗压能力等生理过程[1. 2]。近年来，通过营养补充（如 NMN、NR 等前体）或药物手段提升 NAD<sup>+</sup>水平，成为抗衰老和疾病干预的新兴策略。本文将按治疗领域分类，总结 NAD<sup>+</sup>的提升在各领域的作用机制、最新研究进展、代表性产品及临床状态、市场前景，以及科学争议与监管挑战。

## 抗衰老（Anti-Aging）

- 研究背景与机制：**随着年龄增长，机体合成与回收 NAD<sup>+</sup>的能力下降，NAD<sup>+</sup>耗竭被认为是衰老过程的重要驱动因素之一[2. 0]。NAD<sup>+</sup>不足会削弱长寿蛋白 Sirtuins 和 DNA 修复酶 PARP 的活性，导致基因组不稳定、线粒体功能下降、炎症增加等“衰老标志”出现[2. 1]。动物研究表明，通过提升 NAD<sup>+</sup>状态可延缓衰老相关的生理功能下滑：例如，补充 NAD<sup>+</sup>前体 NMN 可激活 Sirtuins 通路，改善老龄小鼠的线粒体功能、骨骼肌耐力和体能指标，使 22 月龄老鼠的肌肉代谢接近 6 月龄水平[2. 2]；长期给予 NMN 还能抑制年龄相关的体重增加、提高能量代谢、维持肌肉中线粒体氧化功能等[2. 3]。综上，维持充足的 NAD<sup>+</sup>被视为抗衰老的潜在机制。
- 最新研究和临床进展：**截至 2023 年，全球已有十余项关于 NMN/NR 补充的人体临床试验启动或完成[3. 0]。早期结果显示，这类干预能够安全地提升人体组织的 NAD<sup>+</sup>含量，并在部分研究中观察到有益的功能改善。例如，一项在印度进行的多中心研究中，80 名中年健康者连续 60 天口服不同剂量 NMN，结果血中 NAD<sup>+</sup>水平剂量依赖性升高，高达 900 mg/天的剂量耐受良好，且受试者的耐力和一般健康状况有所提升[3. 1]。另一项日本开展的 24 周试验，对 14 名老年糖尿病男性（≥65 岁，伴握力下降或步速减慢）每天补充 NMN，结果 NAD<sup>+</sup>水平提升且未见严重不良反应，但在肌力和步速等身体机能上未见显著改善[3. 2]。此外，美国一项为期 12 周的随机对照试验表明，每日 250 mg NMN 能增强中年人 NAD<sup>+</sup>代谢并有降低动脉僵硬度的趋势[3. 3]。还有研究报告 NMN 补充结合运动训练可提高有氧容量，增加 30 秒坐站和步行测试的肌肉表现，并伴随血压、脉压和血糖的下降[3. 4]。总体而言，目前的人体研究初步证明了提升 NAD<sup>+</sup>在改善老年人代谢和部分机能方面的可行性，但尚缺乏直接证据证明其能延长人类健康寿命，后续仍需更大规模、更长期的试验来验证抗衰老功效[3. 5]。
- 代表性药物、补充剂及临床状态：**NAD<sup>+</sup>提升领域的主要产品包括两大类：一是 NAD<sup>+</sup>前体补充剂，如烟酰胺单核苷酸（NMN）和烟酰胺核苷（NR）。这些前体在体内可转化为 NAD<sup>+</sup>，近年来广受市场关注。其中 NR 已由 ChromaDex 公司开发为名为 Niagen 的膳食补充剂，并用于多项临床研究；NMN 则在北美、欧洲和亚洲作为抗衰老保健品热销。值得注意的是，2022 年 11 月美国 FDA 基于“先作为新药立项研发”原则，裁定 β-NMN 不得作为膳食补充剂销售[4. 0]。原因是美国 Metro Biotech 公司合成了一种专有 NMN 形式（MIB-626）并投入新药研发，FDA 认定 NMN 在作为保健品合法上市前已被授权用于临床试验[4. 1]。目前 MIB-626 正处于多项 II 期临床试验中，用于评估其在急性肾损伤（如新冠合并急性肾损伤）[4. 2]、阿尔茨海默病生物标志物[4. 3]、遗传性共济失调等方面的疗效潜力。除了前体补充剂，另一类值得关注的是 NAD<sup>+</sup>代谢调控药物：例如长寿蛋白激活剂（如 SIRT1 激活剂）、CD38 抑制剂（抑制 NAD<sup>+</sup>耗损）以及 PARP 抑制剂等。这些药物有望间接影响 NAD<sup>+</sup>通路，达到抗衰老和防治疾病的作用。目前此类药物大多处于研发早期或临床前阶段，但大型药企已表现出兴趣：如礼来公司 2020 年以 1.35 亿美元首付款收购了研发 SARM1 抑制剂（防止神经轴突中

NAD+分解)公司 Disarm Therapeutics [4.4], 以推进针对 ALS 等神经退行疾病的新型疗法开发。这体现出产业界对 NAD+通路药物前景的重视。

- **市场前景与商业化潜力:** 随着全球人口老龄化和公众对健康长寿的追求, 抗衰老产品市场增长迅速。作为新兴的抗衰干预手段, NAD+前体补充剂的销售额近年来飙升。全球 NMN 保健品市场 2020 年估值约 2.527 亿美元, 预计 2027 年将增至 3.857 亿美元, 年均增速 (7.5%) 显著 [5.0]。更广义的抗衰老市场 (涵盖产品和服务) 规模庞大, 2024 年约为 730 亿美元, 预计 2034 年将翻倍至约 1409 亿美元 [5.1]。各大保健品和美容公司也在推出含 NMN 的营养补充剂和护肤品, 以迎合消费者需求。假如未来能有明确证据证明提升 NAD+ 延缓衰老或预防疾病, 其商业价值将更加巨大。一些分析师将“延寿药物”视为下一个颠覆性医疗市场, 据估计全球抗衰老药物市场 2030 年前有望达到数百亿美元规模 [5.2]。因此, 无论是作为**膳食补充剂**还是**潜在处方抗衰老药物**, NAD+提升领域都具有可观的投资和商业化潜力。
- **争议与监管挑战:** 虽然提升 NAD+被寄予厚望, 但目前科学界和监管层面仍存在一些争议和挑战。首先, 人体试验关于抗衰效果的证据有限且结果不一: 有的研究显示 NMN 可改善部分代谢或体能 [6.1], 也有研究未观察到显著功能获益 [6.2]。许多试验样本量较小、持续时间偏短, 因而尚不足以下定论。因此, 有学者质疑 NAD+补充视为“长寿灵药”为时过早, 需要更多严谨临床试验的数据支持。其次, 对于**安全性和副作用**的讨论也在持续。尽管现有短期研究表明 NMN/NR 在健康人中耐受良好、未见严重不良反应, 但长期大量补充是否会扰乱人体天然的 NAD+平衡, 或者对患有潜在疾病 (如癌症) 的个体产生不利影响, 仍需进一步观察。例如, 有研究指出难以界定“高”或“低”NAD+水平对不同组织的影响阈值, 不同组织和细胞区室对 NAD+变化的反应各异, 效果评估复杂 [6.3]。再次, 监管政策的不确定性亦是挑战之一。美国 FDA 已经对 NMN 保健品持谨慎态度。在中国, NMN 销售目前处于监管灰色地带, 相关部门也开始关注其合规性。此外, 若 NAD+提升产品宣称防病治病功效, 则需按照药品路径进行昂贵而漫长的试验审批, 这与快速上市的保健品模式冲突。总而言之, NAD+抗衰领域机遇与挑战并存, 需要科研、产业和监管多方协同, 平衡创新与安全。

## 代谢性疾病 (糖尿病、肥胖等)

- **机制背景:** NAD+在维持机体代谢稳态中扮演关键角色。它是葡萄糖分解、三羧酸循环和脂肪酸氧化等能量代谢途径的必需辅酶 [7.0], 并通过影响细胞红氧状态来调节胰岛素敏感性和炎症反应 [7.1]。代谢性疾病如 II 型糖尿病和肥胖与 NAD+不足密切相关。高脂高糖饮食可导致肝脏等组织中 NAD+/NADH 比值下降, NAD+总量减少 [7.2]; 这被称为“假性缺氧”, 会引发**氧化应激** (体内氧化和抗氧化的失衡) 并加剧胰岛素抵抗 [7.3]。一项研究指出, 肥胖小鼠肝脏中 NAD+显著耗竭, 而补充 NAD+前体可改善其葡萄糖代谢障碍 [7.4]。因此, 恢复正常的 NAD+水平有望纠正代谢紊乱、提高胰岛素敏感性并减轻炎症, 成为治疗代谢病的新策略。
- **最新研究进展:** 动物实验大量证明了提升 NAD+对代谢疾病的益处。例如, 华盛顿大学今井慎一郎团队在 2011 年发现, 给高脂饮食诱导的糖尿病小鼠注射 NMN 可恢复 NAD+水平, 改善葡萄糖耐量并增强胰岛素敏感性 [8.0]。此后多个小鼠模型研究一致表明, NMN 能保护胰岛  $\beta$  细胞、减轻炎症因子对胰岛的损伤, 从而防止糖尿病发生 [8.1]; 同时 NMN 还可抑制年龄相关的体重增加和脂肪蓄积, 降低肥胖鼠的肝脏和血液脂质水平, 并改善母体肥胖对子代代谢的不良影响 [8.2]。在人体研究方面, 一项里程碑式的小型随机对照试验在 2021 年发表: 25 名超重或肥胖女性 (前期糖尿病) 服用 NMN (250 mg/天) 10 周, 结果表明 NMN 使骨骼肌胰岛素信号传导增强, 胰岛素诱导的葡萄糖摄取明显提高 [8.3]。这证明了**首次**在人体中提升 NAD+能够改善骨骼肌的胰岛素敏感性和代谢功能。一项 2024 年发表的系统综述整合了 45 项涉及 NAD+前体补充的临床研究 (总计 9256 名受试者), 发现总体而言补充 NAD+前体**略微**升高了空腹血糖, 同时显著降低了全身炎症指标 C 反应蛋白 [8.4] [8.5]。对于胰岛素本身及胰岛素抵抗指数, 则未观察到统计学显著的影响 [8.6]。该分析提示, 不同类型的 NAD+前体可能作用不一:  $\geq 12$  周的干预更容易引起血糖上升, 而烟酸 (NA) 对血糖的升高作用

大于烟酰胺（NAM）[\[8, 7\]](#)。这表明 NAD<sup>+</sup>前体在代谢参数上的效果较为复杂：一方面有抗炎作用，另一方面高剂量烟酸可能扰乱糖代谢，这些结果侧面说明了精心设计临床试验的重要性。

- 代表性药物、补充剂及产品：** 在代谢疾病领域，提升 NAD<sup>+</sup>的手段主要包括维生素补充和药物研发两方面。**维生素类**方面，烟酸（烟酸即维生素 B<sub>3</sub>）是最早应用于临床的 NAD<sup>+</sup>前体，曾广泛用于调节血脂（提高 HDL 胆固醇）但因需高剂量且副作用（皮肤潮红、肝毒性、胰岛素抵抗等）限制了长期应用。相比之下，新一代前体如 NR 和 NMN 在提升 NAD<sup>+</sup>方面效率更高且副作用较轻，被视为更有潜力的候选。目前 NR 已在多项 II 型糖尿病、非酒精性脂肪肝（NAFLD）等代谢紊乱的早期临床试验中测试，NMN 也有针对肥胖人群能量代谢的干预研究在进行。**药物研发**方面，部分公司尝试通过抑制 NAD<sup>+</sup>耗竭通路来治疗代谢疾病。例如，CD38 是与肥胖和炎症有关的 NAD<sup>+</sup>水解酶，CD38 抑制剂在小鼠模型中提高 NAD<sup>+</sup>同时改善葡萄糖耐量的效果令人关注。目前已有初创企业开发靶向 CD38 的候选药物。另一策略是促进 NAD<sup>+</sup>合成通路：激活 NAD<sup>+</sup>合成酶（如 NAMPT）的药物有望提高内源性 NAD<sup>+</sup>，但直接激活 NAMPT 较困难。相反，**抑制 NAMPT** 的药物曾被用于抗癌（阻断癌细胞 NAD 供应），在代谢病中的应用需谨慎权衡。迄今，还没有专门针对糖尿病或肥胖批准的“NAD<sup>+</sup>药物”，提升 NAD<sup>+</sup>更多是作为营养支持手段。但一些处于研发的药物（如更高效的 NAD<sup>+</sup>前体衍生物 NRH、NADH 载体等）有潜力成为未来的新代谢调节疗法。
- 市场前景：** 代谢性疾病是全球发病率最高的疾病领域之一。国际糖尿病联合会估计，2045 年全球成人糖尿病患者将超过 7 亿。当前糖尿病药物市场规模庞大，2025 年约为 750~1000 亿美元，预计到 2034 年将增长至约 1320 亿美元[\[9, 0\]](#)[\[9, 1\]](#)。肥胖症的潜在市场也在扩大，新型减肥药物（如 GLP-1 受体激动剂）引发资本热潮。如果能证明 NAD<sup>+</sup>提升策略对糖尿病、脂肪肝或代谢综合征有明确疗效，有望切入这一巨量市场份额。从保健品角度，许多 NR/NMN 产品已经以改善代谢和体重管理为卖点，促进消费者建立认知。若未来相关疗法进入医疗体系，对于代谢病高危人群（如糖耐量受损者、肥胖者）的早期干预可能成为新的**预防医疗**增长点。
- 争议与挑战：** NAD<sup>+</sup>在代谢疾病中的应用同样存在争议。有证据表明不同前体对代谢的影响不尽相同甚至相反：例如高剂量烟酸虽提高 NAD<sup>+</sup>，但可能恶化血糖控制[\[9, 2\]](#)，其次，目前尚未有长期试验证明 NAD<sup>+</sup>前体能减少 II 型糖尿病并发症或显著改善患者临床预后，这使得一些医疗人士态度保留。第三，由于代谢性疾病往往伴随多重病理改变（胰岛素抵抗、慢性炎症、肝脂积累等），单纯提升 NAD<sup>+</sup>是否足以逆转疾病进程尚不明确，可能需要结合饮食、运动和其他药物手段。监管方面，如果将 NAD<sup>+</sup>前体作为药物申报，需要证明其临床效益明确超出膳食补充范畴。目前 NR 已获得 FDA 颁发的 GRAS（公认安全）地位用于食品添加，但不能宣称治疗功效；而 NMN 在美国已被限制为膳食补充剂，这意味着相关公司可能需走处方药开发的道路才能合法推广治疗用途。总的来说，尽管 NAD<sup>+</sup>与代谢的生物学相性很好，但真正转化为标准治疗还需更多证据支持和监管审批，相关企业要有足够耐心和投入。

## 神经退行性疾病（阿尔茨海默病、帕金森病等）

- 机制背景：** 脑组织能量代谢旺盛，但随着年龄和神经退行性疾病进展，大脑中 NAD<sup>+</sup>水平逐渐下降，被认为与神经元功能障碍有关[\[10, 0\]](#)。NAD<sup>+</sup>不足会损害线粒体功能、减少 ATP（能量）供应并加剧氧化应激，从而促进  $\beta$  淀粉样蛋白、 $\alpha$  突触核蛋白等有害蛋白的蓄积，这些变化参与阿尔茨海默病（AD）、帕金森病（PD）的病理过程。此外，NAD<sup>+</sup>是长寿蛋白 SIRT1 的辅酶（Sirtuins），SIRT1 在脑内具有抗神经炎症和防止轴突退化的作用，其活性依赖充足的 NAD<sup>+</sup>。另一重要机制来自**轴突**（神经细胞的长轴部分）退行性研究：Sterile  $\alpha$  and TIR motif containing 1（SARM1）是一种在轴突损伤时介导 NAD<sup>+</sup>急剧分解的酶，过度活跃的 SARM1 导致轴突退化。抑制 SARM1 或提升轴突内 NAD<sup>+</sup>水平，可在多种模型中预防神经元退变。由此可见，保持 NAD<sup>+</sup>



充盈有助于**神经元存活**和**突触功能**维持，在 AD、PD 等慢性神经退行病以及急性神经损伤中都可能具有保护作用。

- 最新研究进展：** 针对 NAD<sup>+</sup>的干预在神经系统疾病中正从动物研究走向人体临床。**阿尔茨海默病方面：** 2023 年在阿姆斯特丹举行的阿尔茨海默病协会国际会议上，研究者公布了一项为期 12 个月的 II 期临床结果：每日服用 3g 烟酰胺（维生素 B<sub>3</sub>的一种）治疗早期 AD。与安慰剂相比，烟酰胺组患者的临床痴呆评定量表（CDR-SB）评分恶化明显更少（病情进展减缓），提示认知功能衰退速度降低[\[10. 1\]](#)[\[10. 2\]](#)。另一项发表于 2024 年的随机安慰剂对照试验，观察了烟酰胺核苷（NR）对轻度认知障碍（MCI）老年人的影响：20 名 MCI 患者逐步将 NR 剂量增加至 1g/天，持续 10 周。结果显示 NR 耐受性良好，血中 NAD<sup>+</sup>水平显著提升至基线的 2.6 倍[\[10. 3\]](#)。**帕金森病方面：** 一项代号“NADPARK”的 I 期临床研究在早期帕金森患者中测试了 NR（1g/天，口服 30 天）。结果证明 NR 能够**透过血脑屏障**进入中枢神经系统，使患者脑内 NAD<sup>+</sup>水平显著提升（但个体差异较大），同时诱导了脑内代谢的有益改变，且未见严重不良反应[\[10. 4\]](#)[\[10. 5\]](#)。这代表者提升 NAD<sup>+</sup>可能具有神经保护作用，值得在更大规模 PD 患者中进一步验证。基于 NADPARK 结果，目前正在进行一项高剂量 NR 的安全性试验，探索将 NR 剂量提高至 3000mg/天在 PD 患者中的耐受情况[\[10. 6\]](#)。此外，在其他神经退行疾病中（例如[亨廷顿舞蹈症](#)、[小脑共济失调](#)等），NAD<sup>+</sup>前体也表现出减轻神经元变性和延缓症状的潜力，部分已进入临床试验阶段。例如，Metro Biotech 的 MIB-626 正被阿尔茨海默病药物发现基金会（ADDF）资助，用于检测其对 AD 患者体液生物标志物的影响[\[10. 7\]](#)。总体来看，近年来围绕 NAD<sup>+</sup>的神经系统临床研究不断取得进展，虽然目前在人类认知或运动功能上的改善证据仍有限，但安全性和药代动力学结果令人鼓舞，为后续更长、更大的疗效试验铺平了道路。
- 代表性产品及临床状态：** 在该领域，领先的干预方式仍是补充 NAD<sup>+</sup>前体。烟酰胺（NAM）因价格低廉、安全范围宽，在上述 AD 试验中由基因泰克公司开发为高剂量制剂用于干预认知下降。NR 由 ChromaDex 公司供应用于多项神经系统试验，包括 MCI、PD 等；其安全性剂量范围已扩大到每日几克的级别[\[10. 8\]](#)。NMN 则因法规原因在美国临床应用有限，但在日本、中国等有学者主动开展认知老化干预研究。目前尚无 NAD<sup>+</sup>提升疗法获监管部门批准用于神经退行疾病。但制药业对相关靶点投入正增加：最引人注目的是 **SARM1 抑制剂**的开发。SARM1 是轴突损伤后触发 NAD<sup>+</sup>分解的关键酶，抑制它可保护神经细胞不被“自毁”。美国初创公司 Disarm Therapeutics 率先开发出高效 SARM1 小分子抑制剂，引起大药厂关注并已被礼来公司收购[\[10. 9\]](#)。礼来计划将其用于 ALS（肌萎缩侧索硬化）和外周神经病变等，作为**疾病修饰疗法**阻止神经元退化[\[10. 10\]](#)[\[10. 11\]](#)。这类药物严格说并非通过补充 NAD<sup>+</sup>，但通过减少 NAD<sup>+</sup>消耗达到保护神经的效果。此外，PARP 抑制剂（已用于癌症治疗）有时可减轻帕金森等模型的神经炎症，也是相关路径的药物。营养补充方面，一些复合型“脑健康”保健品加入了 NR、硫辛酸等成分，声称提高脑能量代谢和记忆。但这些只在亚健康人群中做过初步测试，尚无确切临床证明。
- 市场前景：** 神经退行性疾病由于患病率随人口老龄化急剧上升，具有巨大的医疗和商业价值。阿尔茨海默病领域，目前已有数款疾病修正疗法（如淀粉样蛋白抗体）问世，全球 AD 药物市场预计将从 2024 年的约 113 亿美元增长到 2035 年的近 294 亿美元[\[10. 12\]](#)。如果 NAD<sup>+</sup>提升疗法被证实能延缓 AD 进程，将可以分享这一高速增长市场。同样，帕金森病市场也在扩大，在主要国家 2023 年规模约 24 亿美元，预测 2033 年可达 193 亿美元[\[10. 13\]](#)。全球神经退行性疾病药物市场规模保守估计 2030 年将超过 500 亿美元。投资界已经对“抗衰老与神经保护”赛道表现出浓厚兴趣。例如前述礼来收购 Disarm 的交易，就是看到 SARM1 机制有望应用于多种神经退行病，具有广泛**管线价值**。一旦未来有产品取得突破（如延缓 AD 患者认知衰退的有效药物），将具备重大药物的市场潜力，年销售额可能达到数十亿美元级别。对于 NAD<sup>+</sup>相关企业而言，首先需要通过小规模临床验证概念，一旦有积极信号，后续将有望吸引大型制药合作开发，将产品推向全球市场。
- 争议与挑战：** 在科学上，一个关键问题是 NAD<sup>+</sup>干预能否真正改变疾病的临床结局。例如在 MCI 的小型试验中，NR 尽管提升了 NAD<sup>+</sup>但未展现认知改善[\[10. 14\]](#)[\[10. 15\]](#)，说明单纯升高 NAD<sup>+</sup>可能不足以逆转已发生的神

经退化损伤，需要更早介入或联合其他疗法。对于已经发病的患者，NAD+疗法或许更适合作为**辅助治疗**（如提高脑代谢以配合其他药物），而非单一用药。其次，NAD+对**中枢神经的作用机制复杂**，例如前述研究观察到 NR 降低了某些脑区的血流，这可能反映神经活动变化，但目前难以解读其好坏[10.16]。研究者需要深入探讨 NAD+提升对脑功能的具体影响，包括对神经兴奋性、神经炎症和脑血管功能等的综合作用。第三，人群异质性也是挑战：神经退行性疾病患者往往年纪大且伴随其他疾病，NAD+前体在这类人群中的药代动力学和最佳剂量需进一步摸索。监管方面，如果要将 NAD+相关疗法作为处方药上市，必须提供确凿的 III 期临床证据证明其改善患者功能或生活质量，而非仅限于生物指标改变。目前这方面证据仍在积累。最后，还有伦理和期望管理的问题：许多患者对“神奇补充剂”抱有期望，如何防止未证实的疗法被过度宣传是监管部门需要警惕的。总结，在神经退行性疾病领域，NAD+提升疗法充满希望但仍处于证据薄弱的早期，需要科学理性地推进研究，并与现有标准疗法相结合找到最佳定位。

## 心血管疾病

- 机制背景：** 心血管系统的老化和疾病发生也与 NAD+代谢改变密切相关。随着年龄增长以及高血压、肥胖等危险因素累积，心脏和血管组织内 NAD+含量逐步下滑[11.0]。NAD+不足会削弱心肌细胞的线粒体能量供给，降低心肌收缩力，同时促使活性氧增多、氧化失衡（增强）、细胞凋亡和炎症，上述变化可推动心血管疾病（如心力衰竭、心肌缺血和**动脉粥样硬化**）的进展。另一方面，NAD+是维持血管内皮功能的关键：Sirtuins（尤其是 SIRT1）在血管内皮中通过消耗 NAD+，促进一氧化氮（NO）合成、抑制炎症和氧化应激，从而保持血管弹性。当 NAD+水平下降时，SIRT1 活性受限，导致内皮功能障碍和动脉硬化加剧。有研究指出，在老龄和肥胖小鼠中 NAD+减少与动脉僵硬度增加密切相关[11.1]。此外，在**缺血再灌注心脏损伤**中，NAD+耗竭被认为是心肌细胞死亡的推手，补充 NAD+前体可以减少心肌梗死面积并改善心功能[11.2]。因此，从机制上讲，提升 NAD+有望保护心肌、改善血管功能，预防或延缓多种心血管疾病。
- 最新研究进展：** 动物实验大量证明 NAD+增强对心血管的保护效应：例如，Sinclair 教授团队发现，老年小鼠口服 NMN 两个月可以通过抑制 SIRT1 介导的 Notch 信号通路，促进毛细血管新生，增加骨骼肌微循环并提高耐力[11.3]。同样的 NMN 处理还能恢复老鼠动脉的 SIRT1 活性，降低与衰老相关的动脉内皮功能障碍和动脉僵硬度[11.3]，并通过提高 NO 水平、减少氧化损伤来重塑血管壁结构[11.3]。在脑血管方面，NMN 给药改善了老年鼠的脑血管内皮功能和神经血管的**耦合反应**，提高认知表现[11.3]。心脏方面，短期 NMN 处理减轻了遗传性心脏病小鼠的心肌线粒体损伤和功能不全[11.3]，并在缺血再灌注损伤模型中发挥了减轻心肌损伤的作用[11.4]。这些前临床结果为 NAD+应用于心血管疾病提供了强有力的理论依据。在临床研究上，初步工作主要集中于评估安全性和代谢指标。另外前述 NMN 250 mg/天的 12 周试验结果也提示，提升 NAD+可能有助于减轻中年人动脉僵硬度[11.5][11.6]。目前有多项临床试验注册在探索 NR/NMN 对代谢综合征患者的血压、血管弹性及抗炎指标的影响。整体而言，临床研究尚处于验证 NAD+提升对**代谢和血管生物标志物**的阶段，确切的心血管结论（如心绞痛发作率、心功能分级改善等）数据仍需更大型试验验证。
- 代表性产品和进展：** NAD+提升策略在心血管领域主要通过营养补充和潜在新药两种形式实现。营养补充方面，NR 和 NMN 已在心血管高危人群中开展试验，用于评估对血压、血管功能的影响。也有保健产品将 NR 与白藜芦醇、辅酶 Q10 等组合，宣传增强心脏能量代谢和耐力。药物方面，除了上述的前体物质，一些企业正开发作用于 NAD+通路的新疗法。例如，PARP1 **抑制剂** 可在心肌梗死时防止 PARP 酶的过度激活、避免耗竭心肌 NAD+、导致细胞死亡。NAD+相关产品在心血管尚未有明确治疗定位，目前更多作为辅助代谢调节手段来研究。
- 市场前景：** 心血管疾病是全球死亡首因，相关治疗市场规模极为庞大。2025 年全球心血管药物市场预计约为 1559.6 亿美元，2034 年可增长至约 2147.2 亿美元[11.7]。在这样巨大的市场中，任何一种能改善心血管疾病预防的新疗法都具备高商业价值。NAD+提升疗法如果在**心衰或动脉硬化**等慢病管理中发挥作用，将打

开一片蓝海市场。例如，慢性心衰患者全球超过 6000 万，若 NR/NMN 被证明能提高心肌能量代谢、减少再入院，则有望被纳入心衰综合干预措施，市场潜力可观。对于投资者而言，短期看 NAD+ 补充剂可作为功能食品切入心血管保健市场，长期则关注能否产生处方药级别的循证疗法。一些制药公司可能在等待更多 I/II 期临床数据再决定是否大举投资。因此，随着后续临床结果披露，NAD+ 心血管领域的商业前景可能迅速明朗化。

- 争议与挑战：**目前 NAD+ 干预在心血管疾病中的定位尚未明确，存在一些争议。首先，尚无证据表明提升 NAD+ 可以直接降低心血管事件发生率或改善患者生存，这是医生和监管机构最关心的问题。即使一些试验显示代谢和血管功能指标的改善（如动脉弹性增加），也需要谨慎解读其临床意义。为证明疗效，或需开展持续数年的长期结局试验，这对相关公司是资金和时间上的考验。其次，心血管疾病患者往往使用多种用药，引入 NAD+ 前体需考虑**药物相互作用**和附加收益。目前来看，NR/NMN 作为辅助治疗的安全性似乎不错，但要让心血管科医生广泛使用，还需要证明它能补足现有治疗的不足之处（例如改善患者运动耐力或生活质量）。第三，副作用方面需要更多关注大剂量长期应用的影响。烟酸在心血管领域淡出就是因为高剂量引发高血糖、肝功能异常等问题。如果 NR/NMN 进入病人群体使用，需要确保不出现类似隐患。目前小规模试验未见明显不良，但**样本量小**可能掩盖了罕见副作用，说服力低。监管上，如果要宣称防治冠心病或心衰，则属于药物管理，需要循证证明。以补充剂形式销售不能明示这些适应症，市场推广上存在“模糊地带”。最后，从科学角度，有学者提出提升 NAD+ 虽对衰老血管有益，但对急性心梗等**急重症**作用可能有限，因为后者病理机制更加复杂。因此 NAD+ 疗法或许更适合防治慢性过程，如作为长期保健或康复手段，而非急救药物。在解决上述争议之前，NAD+ 在心血管领域更多被视为**前沿探索**，真正成为主流方案仍需时日。

## 炎症及免疫相关疾病

- 机制背景：**NAD+ 代谢与机体免疫和炎症反应密不可分。一方面，免疫细胞的激活和功能执行需要大量能量，充足的 NAD+ 可支持巨噬细胞、淋巴细胞的代谢需求，使其更有效地消灭病原体或异常细胞。另一方面，NAD+ 通过长寿蛋白 SIRT1 等途径对炎症信号具有调控作用：SIRT1 去乙酰化 NF- $\kappa$ B 的 p65 亚基需要 NAD+，其活化可抑制多种促炎基因的表达，从而**抑制炎症**。因此，在慢性炎症状态或老年“炎症衰老”（inflammaging）中，NAD+ 耗竭被视为促炎因素之一。值得注意的是，某些免疫相关酶直接以 NAD+ 为底物，比如 CD38 是免疫细胞表面一种 NAD+ 水解酶，会在炎症激活时提高表达，会大量消耗 NAD+。研究发现，老年小鼠中 CD38 表达升高导致组织中 NAD+ 下降，抑制 CD38 可恢复 NAD+ 水平并减少炎症介质产生。这表明调控 NAD+ 有潜力改善随年龄累积的慢性无菌性炎症。另有一类 NAD+ 相关酶 PARP 在炎症条件下被 DNA 损伤激活，大量消耗 NAD+ 并导致细胞坏死（称为 Parthanatos 通路），在败血症等重症中被认为是器官功能衰竭的一环。总之，提升 NAD+ 能量储备并**适度抑制** NAD+ 耗损酶，有望纠正免疫失衡和炎症过度反应，为治疗炎症及自身免疫疾病提供新思路。
- 最新研究进展：**目前关于 NAD+ 在炎症/免疫相关疾病中的研究主要在动物模型阶段，初步结果良好。以败血症为例，这是一种全身炎症失控的急危重症。2020 年发表在 eLife 杂志的一项研究表明，直接给予外源 NAD+ 可显著提高败血症小鼠的存活率：在致死性细菌内毒素攻击下，NAD+ 注射组小鼠生存率比未治疗组高出 85%[\[12.0\]](#)。机制方面，NAD+ 通过**阻断非经典炎性小体通路**，减少促炎细胞因子和巨噬细胞焦亡，从而防止了败血性休克的发生[\[12.1\]](#)[\[12.2\]](#)。这项研究提示，在急性系统炎症中，提升 NAD+ 具有强大的免疫调节和器官保护作用。同样在脓毒症模型，NMN 等前体也显示出减轻多器官损伤的效果[\[12.3\]](#)。在**自身免疫疾病**方面，一些动物实验探索了 NAD+ 途径：例如在类风湿关节炎模型中，使用 NR 提高调节性 T 细胞功能、抑制自身免疫反应；在多发性硬化模型中，NAMN（烟酰胺核苷酸，一种 NAD+ 前体）的给药减少了髓鞘破坏和运动功能障碍。不过这些研究大多还未进入临床试验阶段。**炎症性肠病（IBD）领域**，初步研究显示 NMN 可改善小鼠结肠炎症状，恢复肠黏膜屏障，并调节肠道菌群组成[\[12.4\]](#)。这暗示 NAD+ 对黏膜免疫



也有影响，可能有助于治疗溃疡性结肠炎等疾病。总的来说，NAD<sup>+</sup>提升在急性和慢性炎症模型中均展现了多靶点的有益作用，但在人类中缺乏直接证据。仅有的线索来自前述临床研究：如 NR/NMN 在人群试验中降低了慢性炎症标志物 CRP [\[12.5\]](#)，这在一定程度上验证了其**抗炎特性**。未来几年，我们期待看到 NAD<sup>+</sup>前体在风湿、自身免疫病患者中的试验结果，以进一步指导其应用。

- **代表性产品与应用：** 目前尚没有专门针对炎症或免疫疾病的“NAD<sup>+</sup>药物”上市。然而，一些现有疗法暗合 NAD<sup>+</sup>通路作用。例如，一线抗结核药吡嗪酰胺的活性代谢物是抑制炎症小体的作用，机制涉及 NAD<sup>+</sup>消耗减少；又如甲硫氨酸介导的辅助疗法可提高细胞 NADPH（NAD<sup>+</sup>磷酸形式）水平，对抗氧化应激，这与 NAD<sup>+</sup>代谢相关。保健品方向，NAD<sup>+</sup>前体常被宣称具有“增强免疫力”的功效。一些含有 NR/NMN 的复合营养包以中老年人作为对象，号称可以改善“慢性炎症”状态，虽然这些宣称未经 FDA 核准，但市场上类似产品不在少数。临床研发方面，有公司在考虑将 CD38 抑制剂用于炎症疾病（因为 CD38 在炎症和衰老免疫中是个关键节点）。此外，SARM1 抑制剂虽然主要为神经保护开发，但其减少炎症介质释放的作用也可能用于一些免疫性神经病。总的来说，NAD<sup>+</sup>相关产品在免疫领域还处于早期探索，没有明确的代表药物，更多是借用于其他领域产品“登场客串”。
- **市场前景：** 炎症及自身免疫类疾病涵盖风湿、哮喘、炎症肠病、银屑病等多种慢性疾病，患者人数众多，市场需求旺盛。全球免疫治疗药物市场（不含肿瘤免疫）2024 年估计近 1000 亿美元规模，并将以每年约 8-10% 的速度增长，2030 年可能达到 1800-2000 亿美元 [\[12.6\]](#)。目前该市场由各类生物制剂（如 TNF 抑制剂、白介素抗体等）主导。如果 NAD<sup>+</sup>通路药物作为**口服小分子**切入这一领域，具有开发成本相对较低、可口服给药的优势，或能填补部分未被满足的需求。例如，很多自身免疫疾病患者需要长期用药控制，如果 NAD<sup>+</sup>前体能作为一种安全的长期辅助用药，改善慢性炎症状态，将有广阔市场前景。此外，在**衰老相关的慢性炎症**（如动脉粥样硬化、II 型糖尿病的炎症部分）方面，NAD<sup>+</sup>提升剂也有交叉市场潜力。随着人们对免疫健康的重视，提升 NAD<sup>+</sup>作为延缓免疫老化的保健思路可能流行起来，这在营养品市场上会形成新的增长势能。
- **争议与挑战：** NAD<sup>+</sup>在免疫和炎症领域的应用尚在概念验证阶段，一些挑战需引起重视。首先，免疫系统高度复杂，**提升 NAD<sup>+</sup>可能产生双向效果**：在某些情况下抑制炎症（例如通过 SIRT1 抑制促炎因子），但也可能增强免疫细胞活力而加剧自身免疫反应。如何拿捏这个平衡尚无方法论。例如，有研究担心提高巨噬细胞 NAD<sup>+</sup>可能提升其吞噬和抗原提呈功能，在感染时有利，但在自身免疫时或许不利。针对此，需要针对不同疾病模型仔细评估 NAD<sup>+</sup>干预是净抗炎还是促炎。其次，大部分炎症疾病已有有效的标准疗法（如自身免疫病的免疫抑制剂）。NAD<sup>+</sup>相关疗法若作为辅助手段，需要明确能带来何种额外收益。目前 CRP 等指标的改善虽具有意义，但临床医师更看重患者症状和发作频率的改变。未来试验应设计硬终点来证明益处。第三，急性重症（如败血症）中应用 NAD<sup>+</sup>存在可行性问题：脓毒症患者常伴有微循环障碍，外源 NAD<sup>+</sup>给药能否迅速到达组织并起效是未知数；另外重症患者肾功能不全时前体代谢产物堆积的安全性也需考量。监管方面，如果将 NAD<sup>+</sup>用于危重症，属于全新领域，需走规范的临床试验和审批流程，毫无捷径可言。最后，人群差异也是挑战，免疫相关疾病往往病因多样，例如同为关节炎，风湿性和骨关节炎的炎症机制截然不同，NAD<sup>+</sup>或许对其中一种有效而对另一种无效甚至有害。在推广应用前必须弄清适应证边界。综上，尽管 NAD<sup>+</sup>在炎症免疫领域具有理论吸引力和早期亮点数据，但要转化为切实可行的疗法仍面临诸多未知。稳健的研究和谨慎的试验设计，将是克服这些挑战、释放 NAD<sup>+</sup>潜力的关键。