

• 综述 •

烟酰胺防治感染和脓毒症的研究进展

程丽婷¹ 陈涛² 刘亚君¹ 刘宽² 梁华平³

¹ 遵义医科大学附属医院急诊科,贵州遵义 563000; ² 遵义医科大学附属医院重症医学科,贵州遵义 563000; ³ 陆军军医大学陆军特色医学中心战伤感染与特需药品研究室,重庆 400038
通信作者:陈涛, Email: 2395086838@qq.com

【摘要】 脓毒症是临床常见危重病,是导致脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(MODS)的主要原因之一,病死率居高不下,也是重症监护病房(ICU)患者的主要死亡原因之一,传统临床干预措施单一而局限。烟酰胺具有广泛的细胞保护作用。大量研究表明,烟酰胺可通过修复线粒体功能恢复三磷酸腺苷(ATP)水平、抑制多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)的激活、抑制促炎介质及抗氧化损伤等机制,在感染和脓毒症治疗中发挥重要的作用。本文通过对脓毒症的发生机制及烟酰胺在脓毒症治疗中的作用进行综述,旨在为发掘新的针对脓毒症的治疗方向和有效治疗措施提供参考。

【关键词】 烟酰胺; 脓毒症; 感染; 临床应用

基金项目: 国家自然科学基金(81871612)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200319-00098

Progress of nicotinamide in preventing infection and sepsis

Cheng Liting¹, Chen Tao², Liu Yajun¹, Liu Kuan², Liang Huaping³

¹ Department of Emergency, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China;

² Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China;

³ Department of Wound Infection and Drug, Army Medical Center, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China

Corresponding author: Chen Tao, Email: 2395086838@qq.com

【Abstract】 Sepsis is a common clinical critical disease, which is one of the main causes of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Since traditional clinical interventions are simple and limited, the mortality of sepsis remains high and is also one of the main causes of death of intensive care unit (ICU) patients. Nicotinamide has a wide range of cytoprotective effects. A large number of studies have shown that nicotinamide can play an important role in infection and sepsis by repairing mitochondrial function to restore adenosine triphosphate (ATP) level, inhibiting poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) activation, inhibiting proinflammatory mediators and antioxidant damage. This article reviews the pathogenesis of sepsis and the role of nicotinamide in sepsis treatment, aiming to provide references for exploring new therapeutic directions and effective therapeutic measures for sepsis.

【Key words】 Nicotinamide; Sepsis; Infection; Clinical application

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871612)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200319-00098

脓毒症是由感染引起的生理、病理和生化异常综合征,其特征是释放大量炎性介质引起机体免疫应答失调,导致脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(MODS),预后不佳且病死率高^[1-3]。近年来,研究者围绕脓毒症导致免疫抑制涉及的免疫细胞凋亡、自噬、细胞代谢重编程、内毒素耐受、中枢神经系统调控及表观遗传学调控等相关机制开展了大量研究^[4]。此外,脓毒症患者常伴随身心健康问题及认知障碍,对公共卫生及社会和谐造成了严重的不良影响^[5]。尽管传统治疗措施如抗菌药物治疗、呼吸机管理、复苏策略和血糖维持等已经取得了一定进展,但脓毒症患者的病死率仍居高不下,且医疗成本不断上升,因此我们迫切需要找寻新的治疗方向和有效的防治措施^[6-7]。烟酰胺是维生素B3的衍生物,具有广泛的细胞保护作用,在免疫系统功能障碍时仍具有细胞保护作用,提示烟酰胺在感染和脓毒症患者的治疗中具有重要价值^[8-9]。现就近年来烟酰胺在防治感染和脓毒

症等方面的研究进展进行综述。

1 修复线粒体功能,恢复三磷酸腺苷(ATP)水平

线粒体是机体重要的能量供应细胞器,通过ATP提供细胞活动所需要的能量^[10-11]。线粒体功能正常对充足的能量供应以维持机体正常活动至关重要。线粒体的结构及功能状态主要与宿主和入侵的病原体之间的博弈相关,线粒体损伤或功能障碍可直接导致ATP水平下降甚至严重缺乏,最终导致脓毒症患者组织功能障碍和器官功能衰竭。琥珀酸是三羧酸循环(TCA循环)重要的中间产物,可促进糖酵解,在线粒体产生ATP中发挥重要的作用^[12]。Lin等^[13]研究发现,细胞能量代谢基本由维生素B3的衍生物介导。一方面,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是TCA循环中重要的递氢体,一定剂量的烟酰胺可通过TCA循环,利用NAD⁺在线粒体电子传递链上参与能量代谢,产生ATP并恢复细胞ATP水平^[8, 13-14];另一方面,烟酰胺在细胞内可转化成NAD⁺,调

节包括去乙酰化酶 sirtuin 家族 SIRT1 和 SIRT3 蛋白的活性，其中 SIRT1 可通过激活线粒体自噬作用增加 ATP 产生和减少活性氧(ROS)含量^[15-16]，在一定程度上改善组织缺氧，早期纠正组织器官缺血缺氧，保护和修复线粒体功能^[17]。具有完整功能的线粒体对于保证细胞充足的能量供应和限制 ROS 的过度产生至关重要^[18]。烟酰胺对受损线粒体的修复和细胞代谢的维持，可控制炎症进展，改善炎症症状，并促进机体恢复，从而达到抗炎抗感染的目的。

2 抑制促炎细胞因子

细胞因子可调控机体感染、炎症及创伤反应，在以革兰阴性(G-)菌感染为主的脓毒症中起着重要作用。细菌内毒素通过激活单核/巨噬细胞释放大量的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL-6, IL-8)等促炎细胞因子，损伤血管内皮细胞，引起血管内皮功能障碍，导致脓毒症进一步发展为器官功能衰竭^[15, 19]。烟酰胺可以有效抑制先天免疫系统细胞产生促炎因子，如 IL-6、TNF- α 、前列腺素 E₂(PGE₂)和一氧化氮(NO)等。Ungerstedt 等^[20]应用内毒素刺激健康志愿者的全血 2 h 后，可观察到促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 大量增加；加入烟酰胺后，可观察到促炎细胞因子呈剂量依赖性降低。当烟酰胺含量为 4 mmol/L 时，IL-6 显著减少；当烟酰胺含量为 40 mmol/L 时，IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平降低 95% 以上，IL-8 降低了 85%；当烟酰胺含量为 100 mmol/L 时，促炎细胞因子几乎被完全清除。Biedroń 等^[21]及 Godin 等^[22]研究表明，烟酰胺对内毒素诱导的 TNF- α 有确切的抑制作用，其通过调节 ROS 和一氧化氮合酶(NOS)的产生，阻止 TNF- α 诱导的细胞内黏附分子-1 的表达，改善微循环障碍。另外，Kwon 等^[23]通过实验研究表明，大剂量烟酸可抑制大鼠肺组织中核转录因子- κ B(NF- κ B)的活化及促炎细胞因子的表达，从而减轻肺损伤，改善脓毒症大鼠的存活率。Yuan 等^[24]通过对 D- 半乳糖胺(D-Gal)致敏小鼠腹膜内注射脂多糖(LPS)制备脓毒症模型，结果显示，烟酰胺干预后可显著降低血清转氨酶水平并减轻肝损伤；此外，烟酰胺还可以降低血清 TNF- α 及促炎细胞因子水平，并改善全身多器官损害。因此，烟酰胺可能通过减轻脓毒症患者的炎症损伤而起到治疗作用，从而提高脓毒症患者的存活率。此外，有研究表明，烟酰胺可抑制中性粒细胞浸润，从而发挥抗炎抗感染作用^[25]。

3 抗氧化损伤

氧化应激产生过量的 ROS 可导致线粒体损伤，影响线粒体正常的生理功能^[26]；ROS 还可与其他氧化剂如 NO 发生反应，导致自由基的产生与抗氧化防御之间的不平衡，使炎性细胞因子如 IL- β 和 TNF- α 大量产生，从而对细胞造成不可逆的损伤。同时，自由基亦可破坏线粒体电子呼吸链和线粒体 DNA，抑制线粒体的生物合成，从而导致细胞功能障碍^[15]。烟酰胺在细胞内可转化为 NAD⁺，调节多种蛋白的活性，尤其是 sirtuin 蛋白家族，包括 SIRT1 和 SIRT3^[25]。Liu 等^[27]研究表明，尽管烟酰胺是 SIRT1 抑制剂，但烟酰胺可转换为 NAD⁺，通过烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)介导的

补救生物合成途径，维持 SIRT1 的水平。SIRT1 可通过阻止细胞凋亡，影响细胞存活并保持细胞功能完整；SIRT3 通过激活超氧化物歧化酶 2(SOD2)和还原型谷胱甘肽(GSH)等起到强有力的抗氧化作用，通过与促凋亡和抗细胞凋亡信号途径相互作用来保护细胞免于凋亡。另外，Hong 等^[28]通过实验研究发现，小剂量烟酰胺(100 mg/kg)可轻度减轻脓毒症小鼠的肺损伤，300 mg/kg 的烟酰胺可显著减轻肺损伤，而 500 mg/kg 的烟酰胺则可进一步减轻肺损伤；同时，该研究者还观察到，注射 LPS 可诱导脓毒症小鼠血液中高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平显著增加，而通过烟酰胺预处理的实验组在 24 h 内可抑制 LPS 诱导的巨噬细胞中 HMGB1 的释放。这些结果表明，烟酰胺通过抑制 NAD⁺/SIRT1 信号转导阻止 HMGB1 的释放和氧化应激，从而减轻脓毒症小鼠肺和心脏损伤，并改善脓毒症小鼠的存活率，即烟酰胺可以通过减轻氧化应激对线粒体的损伤或增加线粒体对氧化应激的抵抗，减轻氧化应激对机体的损伤，从而缓解组织损伤和器官功能障碍^[25]。

4 抑制多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)的激活

PARP 是一种传感器酶，也是真核细胞中的核酶，在细胞多种活动中均发挥关键作用，包括 DNA 修复、基因转录、细胞凋亡及死亡^[29]。PARP 活化可耗尽 NAD⁺，抑制糖酵解、电子呼吸链和 ATP 生成，导致细胞功能障碍甚至死亡^[30]。Maiese 等^[8]研究表明，PARP 活性降低可提高细胞存活率；烟酰胺可通过限制 PARP 活性降低细胞坏死率，从而恢复部分 NAD⁺并减少 ATP 消耗，对脓毒症早期修复 DNA 断裂具有重要作用^[29]。同时，在有效抑制 PARP 过度活化的情况下，烟酰胺可以有效降低 NF- κ B 的表达，使促炎细胞因子和其他炎性介质如 NO 和 TNF- α 等的产生大大减少^[11]。烟酰胺作为 PARP 抑制剂，可通过防止 PARP 过度活化并减少炎性细胞因子产生，从而有效阻止炎症的发生发展^[14, 31]。

5 增加中性粒细胞数量

理想情况下，中性粒细胞可以通过黏附、迁移、吞噬及“呼吸爆发”作用等多个环节发挥清除病原菌作用，从而使患者免于炎症的伤害；但是，当患者发生脓毒症时，中性粒细胞可发生多个环节的功能障碍^[32]。Kyme 等^[33]研究表明，大剂量的维生素 B3 可以使血清 NAD⁺水平显著升高，骨髓单个核细胞中粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞集落刺激因子受体(G-CSFR)、SIRT1 和 NAMPT 的 mRNA 表达均明显增加，大剂量维生素 B3 可依赖于 NAMPT/NAD⁺/SIRT1 信号通路，在稳定状态下增加中性粒细胞数量，激活抗炎抗感染机制，维持机体稳态。

6 总结和展望

近年来研究者在脓毒症的发生机制及治疗方案方面作出了许多的努力，也收获了诸多成果，但由于脓毒症的发病机制复杂、病情演变迅速、出现 MODS 比例高，导致脓毒症早期诊断困难、治疗效果不佳，耗费了大量的人力、物力、财力。烟酰胺作为一种安全性高、成本较低且具有广泛细胞保护作用的药物，在抗氧化、抗炎、免疫调节和改善微循环

障碍等方面的功效表明了其在脓毒症治疗中的潜力,深入研究烟酰胺如何削弱脓毒症给机体造成的损害,对于脓毒症的治疗无疑具有重要的临床意义。目前烟酰胺临床试验还有诸多问题亟待解决,如最佳时间和最佳剂量尚不明确,且与之相关的诸多试验正在进行,为烟酰胺预防及治疗感染和脓毒症寻找更多的临床证据,相信随着研究的深入,其在感染和脓毒症治疗方面的作用将不断被揭示。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yu K, Wang Y, Wan T, et al. Tacrolimus nanoparticles based on chitosan combined with nicotinamide: enhancing percutaneous delivery and treatment efficacy for atopic dermatitis and reducing dose [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 129–142. DOI: 10.2147/IJN.S150319.
- [2] Markwart R, Condotta SA, Requardt RP, et al. Immunosuppression after sepsis: systemic inflammation and sepsis induce a loss of naïve T-cells but no enduring cell-autonomous defects in T-cell function [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e115094. DOI: 10.1371/journal.pone.0115094.
- [3] 袁周, 郑瑞强, 陈齐红, 等. 早期诊断脓毒症的生物标志物 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (3): 381–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.026.
- Yuan Z, Zheng RQ, Chen QH, et al. Biomarkers for the early diagnosis of sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (3): 381–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.026.
- [4] 何雪梅, 薄禄龙, 姜春玲. 脓毒症免疫抑制与免疫刺激治疗的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (12): 1202–1205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.020.
- He XM, Bo LL, Jiang CL. Advances in sepsis induced immunosuppression and immunomodulation therapy [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (12): 1202–1205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.020.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [6] Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (3): 1247–1288. DOI: 10.1152/physrev.00037.2012.
- [7] Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, et al. Sepsis: a review of advances in management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34 (11): 2393–2411. DOI: 10.1007/s12325-017-0622-8.
- [8] Maiiese K, Chong ZZ, Hou J, et al. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care [J]. *Molecules*, 2009, 14 (9): 3446–3485. DOI: 10.3390/molecules14093446.
- [9] Chlopicki S, Swies J, Mogielnicki A, et al. 1-Methylnicotinamide (MNA), a primary metabolite of nicotinamide, exerts anti-thrombotic activity mediated by a cyclooxygenase-2/prostacyclin pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152 (2): 230–239. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707383.
- [10] Kohoutová M, Dejmek J, Tůma Z, et al. Variability of mitochondrial respiration in relation to sepsis-induced multiple organ dysfunction [J]. *Physiol Res*, 2018, 67 (Suppl 4): S577–S592. DOI: 10.33549/physiolres.934050.
- [11] Exline MC, Crouser ED. Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 5030–5041.
- [12] 王昌理, 薄禄龙, 邓小明. 单核/巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (4): 381–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- Wang CL, Bo LL, Deng XM. Research progress on metabolism of monocytes and macrophages in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (4): 381–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- [13] Lin CC, Hsieh NK, Liou HL, et al. Niacinamide mitigated the acute lung injury induced by phorbol myristate acetate in isolated rat's lungs [J]. *J Biomed Sci*, 2012, 19: 27. DOI: 10.1186/1423-0127-19-27.
- [14] Fang EF, Kassahun H, Croteau DL, et al. NAD⁺ replenishment improves lifespan and healthspan in ataxia telangiectasia models via mitophagy and DNA repair [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (4): 566–581. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.004.
- [15] Choi HJ, Jang SY, Hwang ES. High-dose nicotinamide suppresses ROS generation and augments population expansion during CD8⁺ T cell activation [J]. *Mol Cells*, 2015, 38 (10): 918–924. DOI: 10.14348/molcells.2015.0168.
- [16] 李露兰, 陈仲清, 赵克森, 等. 去乙酰化酶 sirtuins 在脓毒症中的作用:有利还是有害? [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (1): 23–28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.006.
- Li LL, Chen ZQ, Zhao KS, et al. Role of deacetylase sirtuins in sepsis: beneficial or harmful? [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (1): 23–28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.006.
- [17] Protti A, Singer M. Strategies to modulate cellular energetic metabolism during sepsis [J]. *Novartis Found Symp*, 2007, 280: 7–16; discussion 16–20, 160–164.
- [18] Wu Y, Yao YM, Lu ZQ. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97 (4): 451–462. DOI: 10.1007/s00109-019-01756-2.
- [19] 蔡耿鑫, 叶靖坤, 温妙云. 脓毒症免疫抑制与耐药菌产生的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (11): 1095–1098. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.017.
- Cai GX, Ye JK, Wen MY. Relationship between sepsis-induced immunosuppression and multi-drugs resistant bacteria [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (11): 1095–1098. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.017.
- [20] Ungerstedt JS, Blömbäck M, Söderström T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines [J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 131 (1): 48–52. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02031.x.
- [21] Biedroń R, Ciszek M, Tokarczyk M, et al. 1-Methylnicotinamide and nicotinamide: two related anti-inflammatory agents that differentially affect the functions of activated macrophages [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2008, 56 (2): 127–134. DOI: 10.1007/s00005-008-0009-2.
- [22] Godin AM, Ferreira WC, Rocha LT, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of nicotinamide and its isomers in different experimental models [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 99 (4): 782–788. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.07.003.
- [23] Kwon WY, Suh GJ, Kim KS, et al. Niacin attenuates lung inflammation and improves survival during sepsis by downregulating the nuclear factor-κB pathway [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (2): 328–334. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeae4.
- [24] Yuan H, Wan J, Li L, et al. Therapeutic benefits of the group B3 vitamin nicotinamide in mice with lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65 (3): 328–337. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.11.014.
- [25] Jones HD, Yoo J, Crother TR, et al. Correction: nicotinamide exacerbates hypoxemia in ventilator-induced lung injury independent of neutrophil infiltration [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0128735. DOI: 10.1371/journal.pone.0128735.
- [26] Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense [J]. *World Allergy Organ J*, 2012, 5 (1): 9–19. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
- [27] Liu D, Pitta M, Jiang H, et al. Nicotinamide forestalls pathology and cognitive decline in Alzheimer mice: evidence for improved neuronal bioenergetics and autophagy procession [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34 (6): 1564–1580. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.020.
- [28] Hong G, Zheng D, Zhang L, et al. Administration of nicotinamide riboside prevents oxidative stress and organ injury in sepsis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 123: 125–137. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.073.
- [29] Zhang L, Yao J, Wang X, et al. Poly (ADP-ribose) synthetase inhibitor has a heart protective effect in a rat model of experimental sepsis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (9): 9824–9835.
- [30] Cuzzocrea S. Shock, inflammation and PARP [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52 (1): 72–82. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.02.016.
- [31] Pissios P. Nicotinamide N-methyltransferase: more than a vitamin B3 clearance enzyme [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28 (5): 340–353. DOI: 10.1016/j.tem.2017.02.004.
- [32] 王嘉锋, 邓小明. 脓毒症中性粒细胞功能障碍 [J]. 实用休克杂志, 2019, 3 (2): 70–73.
- Wang JF, Deng XM. Neutrophil dysfunction in sepsis [J]. *J Pract Shock*, 2019, 3 (2): 70–73.
- [33] Kyme P, Thoenissen NH, Tseng CW, et al. C/EBP ε mediates nicotinamide-enhanced clearance of *Staphylococcus aureus* in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (9): 3316–3329. DOI: 10.1172/JCI62070.

(收稿日期: 2020-03-19)