

2020 年 3 月以來，

## 有關 NAD 補充劑和新冠肺炎的研究小結

1. 2020 年 3 月 24 日來自伊朗伊斯法罕醫科大學的 Khanahmd 團隊發表的名為

“COVID-19 的分子故事: NAD<sup>+</sup>耗竭涉及了病毒感染中的所有問題”

科研人員提出人體內 NAD<sup>+</sup>損耗或是諸多新冠肺炎症狀的根源。在深入分析了 COVID-19 新冠肺炎的分子作用機制後，發現新冠病毒感染會使肺部細胞生成大量活性氧（ROS），造成 DNA 損傷。為了進行修復，肺部細胞會生產大量 DNA 修復酶 PARP-1。在這一過程中，體內儲量有限的 NAD<sup>+</sup>被嚴重損耗，引發 ATP 短缺，最終導致細胞死亡，加劇炎症。

基於這一機理，科學家提出，有前提的配合補充 NAD<sup>+</sup>，或許可以作為一種全新且可行的新冠肺炎治療手段。

文章原文：

<https://www.preprints.org/manuscript/202003.0346/v1>

### The Molecular Story of COVID-19; NAD<sup>+</sup> Depletion Addresses All Questions in this Infection

Shirin Kouhpayeh , Laleh Shariati , Maryam Boshtam , Ilnaz Rahimmanesh , Mina Mirian , Mehrdad Zeinalian , Azhar Salari-jazi , Negar Khanahmad , Mohammad Sadegh Damavandi , Parisa Sadeghi , Hossein Khanahmad \*

Version 1 : Received: 21 March 2020 / Approved: 23 March 2020 / Online: 23 March 2020 (07:40:50 CET)

The emerging new Coronaviridae member, nCoV 19, outbreak announced a pandemic by WHO with an increased morbidity and mortality rate worldwide. nCoV 19 known as the third highly pathogen coronavirus in the human population after the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), the nCoV 19. The renin-angiotensin (RAS) signaling pathway, oxidative stress and cell death, cytokines storm and endothelial dysfunction are four major pathways involved in the pathogenesis of nCoV 19. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) generally develops with a massive oxidative/nitrosative stress following virus entry and RAS activation. The DNA damage subsequent to oxidative burst activates poly-ADP ribose polymerase-1 (PARP-1), viral macrodomain (NSP3) poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) and transient receptor potential channel, melastatin 2 (TRPM2) in a sequential manner

ultimately leading to apoptosis and necrosis due to NAD and ATP depletion. Regarding the molecular mechanisms involved in nCoV 19 pathogenesis, angiotensin II receptor blockers and/or PARP, PARG and TRPM2 blockers could be engaged as therapeutic candidates for inhibition of RAS and quenching oxidative stress, respectively. In this review, the molecular aspects of nCoV 19 pathogenesis would be studied precisely and possible therapeutic targets would be proposed. It is recommended to evaluate the proposed drugs and supplements via registered clinical trials along with conventional guideline-based multi-drug regimen.

2. 2020年4月20日,美國頂尖醫院 UCLA(加州大學洛杉磯分校)附屬 Cedar-Sinai 醫療中心發表的最新臨床案例顯示: 新冠病例口服 NMN 組合試劑後,免疫力明顯同步增強, 並帶來異常迅速和徹底的臨床改善

文章原文:

[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3581388](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3581388)

## Dramatic Cytokine Storm Reversal with an Over the Counter NMN Cocktail

11 Pages • Posted:

Robert Huizenga

Cedars Sinai Medical Center

Date Written: April 20, 2020

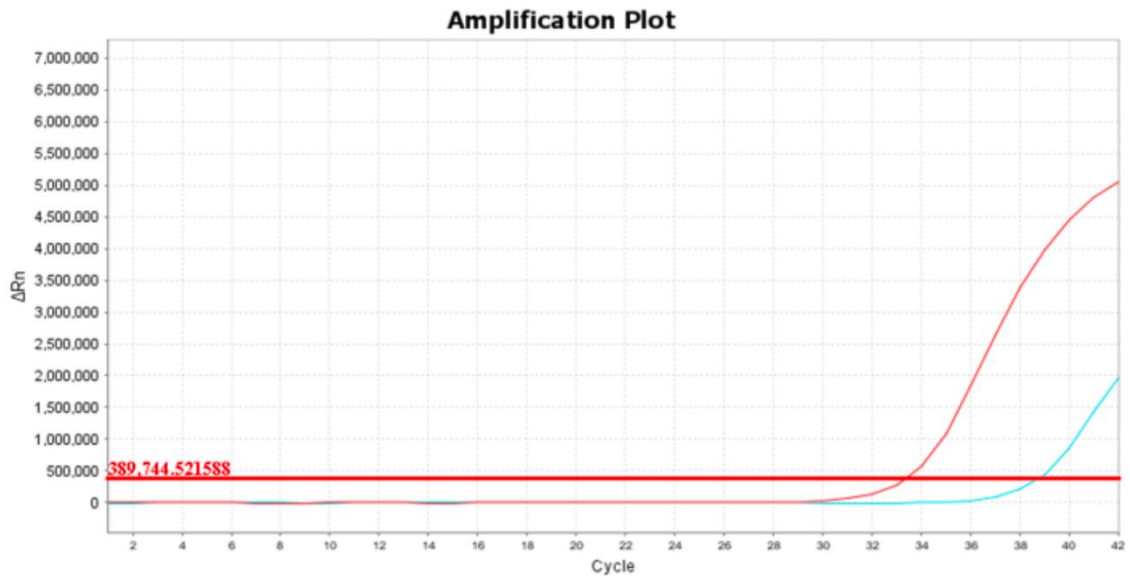
### Abstract

Oral nicotinamide mononucleotide (NMN) with boosters may naturally trigger anti-inflammation immune systems able to arrest and reverse cytokine storm. A COVID-19 positive case is described with a strong temporal relationship between NMN cocktail use and clinical improvement - more remarkably this case exhibits an unusually rapid and thorough clinical turnaround. Oral NMN with boosters deserve further study in COVID-19 associated cytokine storm.

Oral nicotinamide mononucleotide (NMN) with boosters may naturally trigger anti-inflammation immune systems able to arrest and reverse cytokine storm. A COVID-19 positive case is described with a strong temporal relationship between NMN cocktail use and clinical improvement - more remarkably this case exhibits an unusually rapid and thorough clinical turnaround. Oral NMN with boosters deserve further study in COVID-19 associated cytokine storm.

文章發現, 基於口服 NMN 的治療方案,能顯著改善新冠肺炎患者體內出現的細胞因數風暴。由於細胞因數風暴是新冠肺炎最主要的致死原因, 此文呼籲科學界, 儘快正視並重視 NMN 作為新冠肺炎治療方案的潛力。文中一共提到三個病例:

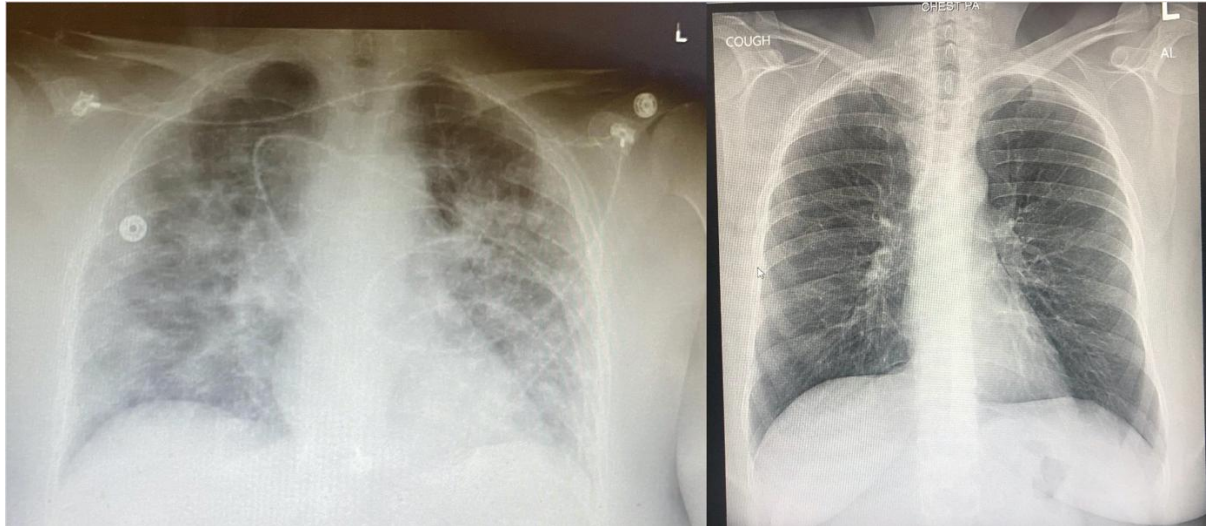
病例一患者是一位 55 歲的白人女性，因為出現咳嗽和發熱症狀，於 2020 年 3 月 16 日前往一家當地醫院就診。該患者新冠病毒（SARS-CoV-2）檢測結果為陽性，醫護人員將她確診為新冠肺炎，並展開治療。



### 患者的新冠病毒檢測結果

患者的病情惡化迅速，入院後第 7 天開始出現難以忍受的胸痛，氣短。第 11 天，患者血氧量降至 90，體溫提升至 39.4° C (103° F)，氣短症狀進一步惡化，胸腔 X 光開始出現異常。

由於病情惡化過快，普通醫院已無法處理，患者被轉院至代表美國最高醫療水準的西達塞納醫學中心進行進一步治療。轉院後，醫護人員檢測了患者的各項體征指標，數據顯示，患者體內出現了絕對性淋巴細胞減少 (490cells/μL)，多項炎症相關指標提升幅度驚人。(C 反應蛋白: 217mg/L、Il-6: 56 pg/mL、TNF-alpha: 7.4ng/mL)。胸腔 X 光顯示出極嚴重的雙側肺浸潤。



患者肺部出現嚴重的雙側肺浸潤（左），右圖為正常肺部 X 光，供參考。

基於這些數據，醫護人員認為，患者病情急速惡化的原因是新冠病毒感染引發的細胞因數風暴，並對患者進行了目前最先進的“三重療法”（triple therapy），但是治療並沒有表現出任何成效。

考慮到患者症狀的嚴重程度，醫護人員認為，使用常規治療手段已經沒有意義，所以建議使用一種尚處於實驗階段的新冠肺炎治療藥物，托珠單抗（Tocilizumab）。但是院方出於安全因素等多種考慮，最終沒有批准這一偏激的治療方案。

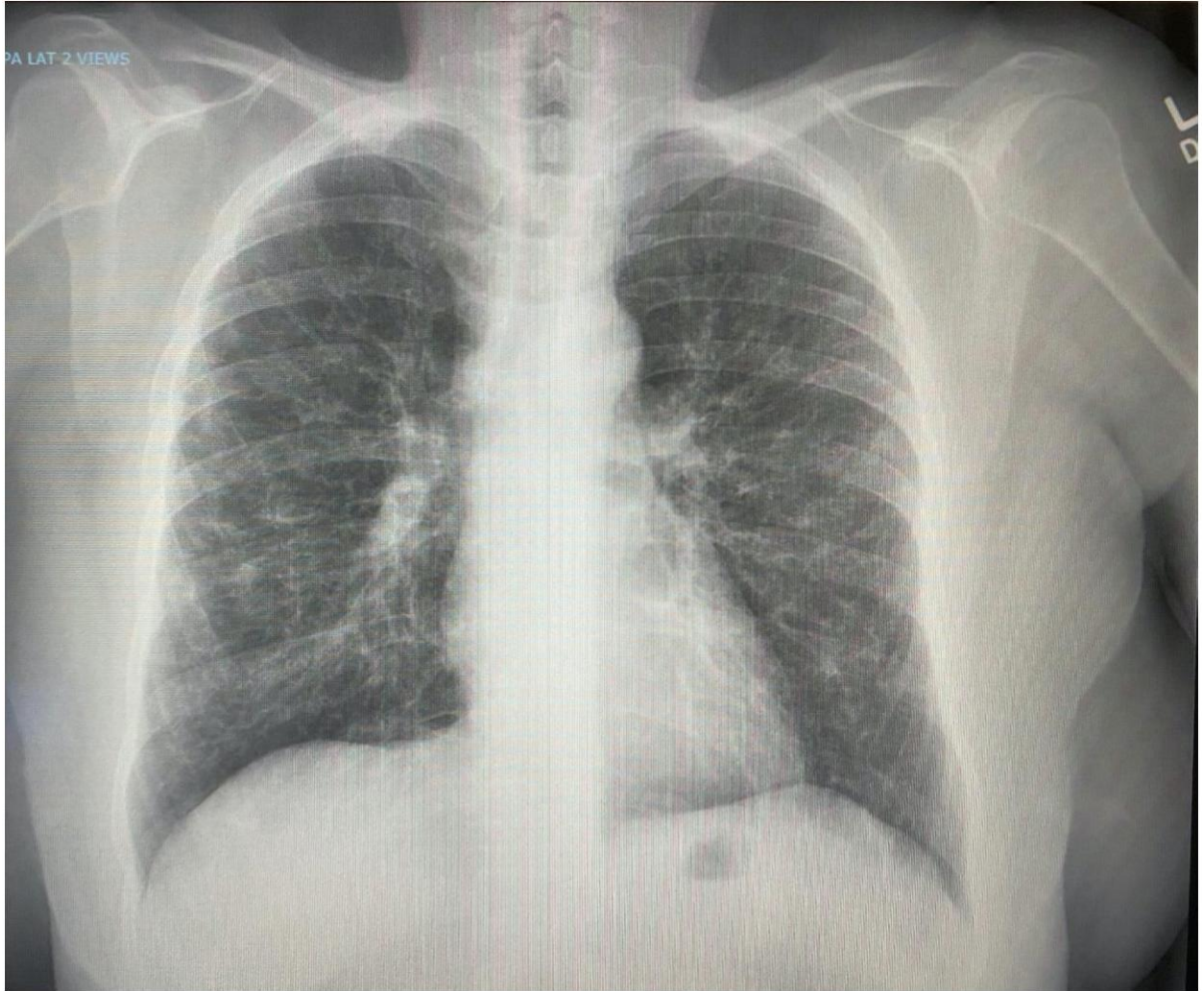
隨後，醫護人員提出嘗試使用 NMN 雞尾酒療法進行治療。NMN 作為治療新冠肺炎的藥物，雖然還處於初期試驗階段，但是由於其降低 IL-6 等炎症指標的能力，已經有了足夠充分的理論支持，安全性也已經得到了臨床 I 期和 II 期的數據驗證，在與患者協商後，院方批准了這一治療方案。

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Covid19 Test		Pos											Pos (<4 copies/uL)							Neg			(+)IgG/IgM	
Hospitalized										admit 5pm							home 10am						serology	
Bedridden					yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	walked	walked	walked	walked			no			near NI	
temp (Tmax)	100.2					101.5	102.0	102.5	102.6	102.8	103.0	103.0	103.1	102.3	99.0	98.9	98.3				98.8			98.6
cough	choking cough			new chest "ache"													reduction cough							
CXR						NL					Bilat Infiltr		Worse Bilat Infiltr				Better Bilat Infiltr						Better Bilat Infiltr	
O2 % Sat on RA x 10 min						93				89-90	88	84	88	93	94	96				97			97	
Abs Lymphs										490	291	540					1029			1218				
CRP										217	201	193	205	134	69	36				7.4				
IL6										56		52								3.2				
TNFalpha										7.4														
troponin/ QT(c) interval										NL														
azithromycin Qd						500	250	250	250	250	250	250												
hydroxychloro(mg TID						200	200	200	200	200	200	200												
Zinc sulfate Qd						220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220
NMN/Betaine/NaCl ( gr BID											pm onl	1.67	1.67	1.67	1.67	1.67	1.67	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	

### 醫護人員為患者設計的 NMN 雞尾酒療法應用方案

NMN 雞尾酒療法以 NMN 為主藥劑，配合甜菜碱（betaine）、硫酸鋅和氯化鈉溶液一同口服使用。用藥後的第二天，患者體溫開始下降；五天後，多種臨床症狀和炎症相關指標開始恢復；七天後，體征大幅好轉，並被允許出院，回家通過繼續服藥進行治療；十天後，新冠病毒檢測呈陰性，C 反應蛋白（7.4217mg/L）和 II-6（3.2 pg/mL）等炎症指標基本恢復正常；十三天後，各項體征全部達到健康水準，胸腔 X 光也無異樣，該患者自此從新冠肺炎中完全康復。





患者接受 NMN 雞尾酒療法後的肺腔 X 光，雙側肺浸潤明顯好轉

西達塞納醫學中心在這一病例後，又對兩名老年患者使用過 NMN 雞尾酒療法，兩名患者在 36 至 48 小時內發燒、胸悶、咳嗽、頭痛和低能量等症狀均有顯著改善。

醫生作為此病例的參與人員提出，NMN 良好的抗炎能力，使得它可以被用於緩解由新冠病毒感染引起的細胞因數風暴，進而成為一種可行有效的新冠肺炎治療手段。H 醫生認為這一病例充分的表現了 NMN 對於新冠肺炎的治療潛力，科學界應當儘快重視起這一 NAD+ 補充劑的臨床應用意義。

### **3. 2020 年 4 月 30 日，冠狀病毒感染和 PARP 表達失調 NAD 代謝組：一種潛在的可操作性的先天性免疫。**

由美國三間大學共同進行的研究指出，2019 冠狀病毒病（COVID-19）攻擊細胞時，會令細胞內的 NAD+（Nicotinamide Adenine Dinucleotide）量下降 3 倍，而受感染的細胞就會尋找 NR，以填補 NAD+ 的不足。而臨床研究的早期數據就顯示，通過 NAD 前體增加細胞內 NAD+ 水準，或能提高用家對冠狀病毒以及其他病毒的先天免疫力。

原文:

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.047480v4>

New Results

[Comment on this paper](#)

## **Coronavirus Infection and PARP Expression Dysregulate the NAD Metabolome: A Potentially Actionable Component of Innate Immunity**

 Collin D Heer,  Daniel J Sanderson,  Yousef M.O.Alhammad,  Mark S Schmidt,  Samuel A.J. Trammell,  Stanley Perlman, Michael S Cohen,  Anthony R. Fehr,  Charles Brenner

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.047480>

Over the past several decades, multiple coronaviruses (CoVs) have emerged as highly infectious, lethal viruses in humans, most notably in the pandemic outbreak of COVID-19, the disease caused by SARS-CoV-2. To date, there are no known therapeutic or preventative agents to target CoVs. Though age and comorbidities severely increase case fatality rates, the host factors that influence resistance or susceptibility to infection with highly pathogenic human CoVs are unknown. Innate immune responses to CoVs are initiated by recognition of double-stranded (ds) RNA and induction of interferon, which turns on a gene expression program that inhibits viral replication. SARS-CoV-2 conserves an ADP-ribosylhydrolase domain previously shown to counteract innate immunity to both mouse hepatitis virus (MHV), a model CoV, and SARS-CoV. Here we show that SARS-CoV-2 infection of cell lines, infected ferrets, and a deceased patient's lung consistently and strikingly dysregulates the nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) gene set with respect to NAD<sup>+</sup> synthesis and utilization. SARS-CoV-2 induces a set of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) family members; these PARPs include enzymes required for the innate immune response to MHV. Further, we show that MHV infection induces an attack on host cell nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP<sup>+</sup>). The data indicate that overexpression of a virally induced PARP, PARP10, is sufficient to depress host cell NAD metabolism and that NAD<sup>+</sup> boosting strategies differ in their efficacy to restore PARP10 function. Gene expression and pharmacological data suggest that boosting NAD<sup>+</sup> through the nicotinamide and nicotinamide riboside kinase pathways may restore antiviral PARP functions to support innate immunity to SARS-CoV-2, whereas PARP1,2 inhibition may be less likely to restore antiviral PARP functions.

在過去的幾十年中，多種冠狀病毒（CoV）已在人類中以高傳染性和致死性病毒的形式出現，尤其是在 SARS-CoV-2 引起的大流行 COVID-19 爆發中。迄今為止，還沒有已知的靶向 CoV 的治療劑或預防劑。儘管年齡和合併症嚴重增加了病死率，但尚不清楚影響高致病性人冠狀病毒感染的抵抗力或易感性的宿主因素。對 CoV 的先天性免疫反應是通過識別雙鏈（ds）RNA 和誘導干擾素來啟動的，這可以啟動抑制病毒複製的基因表達程式。SARS-CoV-2 保存一個 ADP-核糖基水解酶

結構域，該結構域先前顯示可抵消對小鼠肝炎病毒(MHV)，模型 CoV 和 SARS-CoV 的先天免疫力。在這裡，我們顯示 SARS-CoV-2 感染細胞系，受感染的雪貂和已故患者的肺部始終且顯著失調了煙醯胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 基因組對 NAD<sup>+</sup> 的合成和利用。SARS-CoV-2 誘導了一組聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 家族成員；這些 PARP 包括對 MHV 的先天免疫應答所需的酶。此外，我們表明 MHV 感染誘導對宿主細胞煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NAD<sup>+</sup>) 和煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADP<sup>+</sup>) 的攻擊。數據表明，病毒誘導的 PARP PARP10 的過度表達足以抑制宿主細胞 NAD 代謝，並且不同的提升 NAD<sup>+</sup> 方法在恢復 PARP10 功能方面功效也有不同。基因表達和藥理學數據表明，通過增強 NAD<sup>+</sup> 可以恢復抗病毒 PARP 功能，以支持對 SARS-CoV-2 的固有免疫力，而 PARP1,2 抑製作用則不太可能恢復抗病毒 PARP 功能。