

CLINIC TERRAIN

科学专论

优化 NAD⁺ 恢复

从机制医学出发：控制消耗、维持甲基供体平衡与改善线粒体利用

版本 1.1

22 条参考文献

15 个章节

证据检索截止日期 2026-08-13

www.clinicterrain.com/zh/yanjiu/nad/youhua

摘要

NAD⁺ 恢复常被简化为给药问题：选用一种前体，或直接输注这一二核苷酸，然后假定输入的物质会转化为持久的细胞内功能。这一模型并不完整。血管内或循环中的暴露增加之后，还要经过细胞外代谢、组织分布和细胞区室间转运，并与持续的酶促消耗同时存在；其氧化还原价值，则取决于负责氧化底物和传递还原当量的代谢系统。

本专论为优化 NAD⁺ 恢复建立生化框架，而不是把固定的补充剂组合变成通用处方。讨论的各个干预模块都有适用条件，包括控制活跃的消费、持续供应前体、烟酰胺清除过程中的甲基供体平衡、通过三羧酸循环和电子传递链实现线粒体利用，以及由 ATP 和 NAD⁺ 通向 NADP(H) 的镁依赖性分支。CD38、PARP、sirtuin 家族酶、NNMT、SLC25A51、NAD 激酶、辅酶 Q 和依赖硫辛酸的脱氢酶复合体，均按其确切的因果作用讨论。芹菜素、TMG、NR、NMN、镁、PQQ、还原型辅酶 Q 和 R- α -硫辛酸并非可以互换或自动成为必需的配套成分。

证据层级遵循因果顺序：先确定分子身份和反应化学，再考察细胞机制、可达到的暴露、体内药理学以及整体生理。人体干预研究只用于最后检验机制能否在实际研究的给药途径、剂量、人群和终点下转化为结果。由此形成一个可被证伪的判断框架：哪些瓶颈可能与某个人有关，什么观察结果会削弱这一判断。

主要发现

01 • 输入不等于利用

直接进入血管改变了进入途径，却不能证明完整分子已送入细胞、进入线粒体或带来 ATP 生成。

02 • 消耗可能超过供应

当基础需求持续活跃时，CD38、PARP、sirtuin 及其他消耗 NAD 的酶，可能使恢复仅能短暂维持。

03 • 配套成分都有适用条件

芹菜素、NR、NMN、TMG、辅酶 Q、PQQ 和硫辛酸分别对应不同的因果命题；NAD 生化并不能推出一套人人适用的组合。

04 • 甲基化的关键在于代谢通量

NNMT 将烟酰胺清除与 SAM、SAH 和同型半胱氨酸联系起来，但这项反应本身不能证明普遍存在甲基供体耗竭。

05 • 线粒体需要完整的反应链

NAD⁺/NADH 氧化还原对、SLC25A51、脱氢酶、辅酶 Q、氧及磷酸化能力共同构成耦联系统。

06 • 镁提供生化衔接，不能据此宣称促进吸收

MgATP 参与的反应和镁依赖性 NAD 激酶将 NAD⁺ 与 NADP(H) 相连，但不能证明镁增加了细胞摄取或提高了输注的临床效果。

07 • 实际反应必须能够检验并推翻模型

只有预先明确配套成分应带来的生化或功能变化，并在后续重新评估，才有理由将其纳入方案。

目录

1. 讨论范围与认识论立场
2. 给药、分布与细胞内效应的归因
3. NAD⁺ 活跃消耗的通路结构
4. CD38 调节与芹菜素的确切位置
5. 持续供应前体：NR 和 NMN 是通路原料
6. 烟酰胺清除与甲基供体平衡
7. 从 NADH 到电子传递：辅酶 Q
8. 依赖硫辛酸的脱氢酶与 R- α -硫辛酸
9. PQQ 与线粒体生物发生
10. 镁、MgATP 与 NADP(H) 分支
11. 氧化还原干预的时序与谷胱甘肽
12. 整体生理：机体状态决定瓶颈
13. 基于机制的决策矩阵
14. 通过纵向观察进行证伪
15. 科学结论

1. 讨论范围与认识论立场

本文是一部讨论机制的专论，不是治疗项目菜单。研究对象是提高 NAD⁺ 可用性之后的生化问题：一次性或持续的输入能否保留下来、抵达相关区室，并参与有用的氧化还原通量，由什么决定？这比询问 NAD⁺ 是否具有生物学重要性更具体，也更难回答。NAD⁺ 不可或缺，但这个事实并不能识别某个人真正受限的环节。

证据层级始于分子身份和化学。只有先弄清分子的化学性质，才能把某项作用归因于它。反应计量关系和酶的特异性决定什么反应可能发生；细胞机制指出反应发生的位置；药理学检验相关浓度能否在该处维持足够长的时间；整体生理则检验相互竞争的通路如何改变最终状态。人体观察位于最后，只检验实际实施的完整命题。终末观察为阴性，可以否定特定条件下的转化效果，却不能抹去已经证实的化学反应；阳性观察也不能凭空补出缺失的机制。

因此，优化并不意味着尽可能多地添加化合物，而是找出最可能的限制，选择足以检验该限制的最小干预，并保留归因能力。自动叠加成分会降低科学上的可辨识度：变化无法归属于某个成分，不良轨迹也无法在机制层面单独定位。

2. 给药、分布与细胞内效应的归因

静脉给药绕过胃肠道吸收，直接形成血管内暴露；它并不绕过血浆分布、内皮界面、细胞表面外向酶、肾脏处理或组织转运。在人体输注代谢组学研究中，以约每分钟 3 微摩尔输入的 NAD⁺，至少在最初两小时内迅速从血浆中清除；随后出现的代谢物和尿液变化模式，与糖水解酶及焦磷酸酶活性相符 [2]。这一结果支持输入底物在细胞外受到处理，而不是所有细胞内储库立即达到饱和。

区室化至关重要。胞质、细胞核和线粒体中的 NAD 储库相互传递信息，但并非一个均质的总池。人类细胞的线粒体 NAD 转运需要 SLC25A51；缺失该转运蛋白会耗减线粒体 NAD⁺ 和 NADH、损害依赖复合体 I 的呼吸，并降低三羧酸循环通量 [1]。这表明，进入线粒体是受调控的转运问题，也说明为什么不能把循环中某个 NAD 相关指标的升高，直接等同于线粒体氧化还原能力的恢复。

口服 NR 和 NMN 为通路提供不同的输入。其过程受到分子身份、消化、吸收、细胞外转化，以及转运蛋白和激酶条件的共同影响。持续的前体暴露可能有助于保持供应连续性，但它并不是较弱版本的输注。急性给药与持续向通路提供原料，回答的是不同的药理学问题。

3. NAD⁺ 活跃消耗的通路结构

NAD⁺ 不仅在氧化态与还原态之间循环，也会被不可逆地消耗。PARP 在 ADP 核糖基化过程中裂解 NAD⁺，sirtuin 在去乙酰化过程中消耗它，CD38 水解 NAD 相关底物，而 SARM1 可在损伤后引起轴突内灾难性的耗竭。因此，恢复失败可能源于供应不足、分布受限、利用障碍，也可能源于持续过度消耗。

CD38 是尤其重要的消耗环节，因为其 NAD 酶活性将免疫状态、细胞衰老和细胞外 NAD 相关代谢连接起来。衰老模型显示，表达 CD38 的免疫细胞在脂肪组织和肝脏积聚；与细胞衰老相关的炎症信号可诱导这种积聚，调节 CD38 则会改变组织 NAD 和 NMN 水平 [3,4]。这是一条深入的因果链：酶的身份、底物消耗、细胞来源和组织后果都有相应证据。

但这条因果链仍有边界。CD38 不是精力不足、脑雾或生物学衰老的通用解释。PARP 需求、睡眠紊乱、酒精暴露、炎症性疾病、感染、代谢过载、底物不足、药物和恢复失衡，可能造成不同或相互汇合的消耗来源。合理的方案应判断哪些消耗途径既可信又可测量，而不是把每位患者都归为 CD38 偏高。

4. CD38 调节与芹菜素的确切位置

芹菜素是一种具有多种分子作用的黄酮。纯化酶和细胞研究显示，在微摩尔级实验浓度下，芹菜素可抑制 CD38 的 NAD 酶活性、提高细胞内 NAD⁺，并改变蛋白质乙酰化状态 [5]。因此，生化命题确实成立：在明确的测定条件下，芹菜素能够抑制 CD38。当足量游离芹菜素抵达 CD38，且 CD38 对 NAD 消耗有实质贡献时，这一细胞机制也具有一致性。

但某个以毫克表示的口服剂量，不会因此自动获得有效性证明。口服制剂、吸收、结合代谢、首过代谢、游离浓度、组织分布和持续时间，共同决定相关区室内是否接近实验中的抑制浓度。补充剂方案中有时使用的 50–100 mg 剂量范围，不能仅因分子名称相同，就继承重组酶、培养细胞或腹腔给药实验所观察到的效果。

芹菜素在体内也不是选择性的 CD38 探针。它还影响炎症信号、钙通量和其他酶系统。近期在人类单核细胞和巨噬细胞中的研究发现，芹菜素对 NLRP3 活化的抑制可独立于 CD38 而持续存在 [6]。这项反证并未否定 CD38 抑制，却阻止我们将所有下游效应都归因于 CD38。可辩护的立场仍然有条件：芹菜素是针对 CD38 的干预模块中一个机制合理的候选物，但必须明确制剂和暴露，并且不能把预期反应误当作选择性靶点作用已经得到证明。

5. 持续供应前体：NR 和 NMN 是通路原料

烟酰胺核糖和烟酰胺单核苷酸可为补救合成网络提供原料，但其路线依赖酶。NR 需要经 NR 激酶磷酸化生成 NMN。在某些系统中，NMN 可能先在细胞外去磷酸化为 NR，再被细胞摄取；在另一些系统中，组织特异性转运也可能参与。两者最终均经 NMNAT 催化而通向 NAD⁺。因此，真正的限速衔接不取决于前体在通路示意图上的印刷位置，而取决于分子身份、暴露和组织的酶促处理能力。

人体研究显示，口服 NR 可提高血液中包含 NAAD 在内的 NAD 相关代谢物，并在部分条件下改变组织代谢组。这些观察证实了生化作用，但不能证明某个具体症状受到 NAD 限制，也不能证明所有组织都获得相同程度的恢复。急性干预之后，若持续向通路提供原料，且能将其生化作用与功能后果同其他变化区分开来，供应连续性的逻辑才最完整。

因此，用于维持供应的配套成分，应针对明确的瓶颈选择：底物暴露不足、依从性不佳、不耐受、转化障碍、活跃消耗或组织分布受限。如果这些问题均未被识别，增加前体可能只是提高可测量的代谢物，而未纠正真正限制功能的生理环节。

6. 烟酰胺清除与甲基供体平衡

消耗 NAD 的反应会释放烟酰胺。烟酰胺可经 NAMPT 回收利用，也可由烟酰胺 N-甲基转移酶进行甲基化。NNMT 将 S-腺苷甲硫氨酸上的甲基转移给烟酰胺，生成 N1-甲基烟酰胺和 S-腺苷同型半胱氨酸。这一反应把 NAD 周转与甲硫氨酸循环联系起来，并可同时改变前体可用性及由 SAM 与 SAH 的关系决定的甲基化环境 [7]。静脉 NAD⁺ 暴露期间，甲基化烟酰胺排泄增加，说明这条清除途径在人类体内确实能够承载代谢通量 [2]。

TMG，即甜菜碱，可通过甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶支持同型半胱氨酸重新甲基化为甲硫氨酸，主要发生在肝脏和肾脏。这是一项明确的反应。因此，当同型半胱氨酸偏高或持续升高、甲基供体供应处于不足边缘、B 族维生素状态不佳、烟酰胺累积清除量较大，或肝脏处理改变了平衡时，TMG 才具有合理的条件性作用。

这一反应的存在，不能证明每次针对 NAD 的干预都会耗竭甲基供体，也不能证明每次输注之前都应自动给予 TMG。甜菜碱能够降低同型半胱氨酸，但也观察到了剂量依赖性的血脂效应 [8,9]。叶酸、B12、B6、胆碱、蛋白质和甲硫氨酸摄入背景、肝功能及基线血脂都必须纳入考量。因此，TMG 是针对代谢通量的干预工具，不是固定仪式般的配套用药。

7. 从 NADH 到电子传递：辅酶 Q

NAD⁺ 在底物氧化时接受还原当量，转变为 NADH。在线粒体复合体 I，NADH 交出电子，使之进入呼吸链。辅酶 Q，又称泛醌，是一种脂溶性氧化还原载体，接受来自复合体 I 和复合体 II 的电子，再将其传递至复合体 III。因此，仅有 NAD⁺ 不能保证电子传递正常；脱氢酶活性、膜电位、呼吸链复合体、辅酶 Q 可用性、氧和 ATP 合酶必须耦联运作。

辅酶 Q 作为电子载体的生化作用无可争议。但口服还原型辅酶 Q 是否能改善 NAD 干预所指向的功能，是另一个命题，需要额外的药理学依据，包括基线状态、制剂、肠道吸收、脂蛋白转运、组织摄取和内源性合成。生化过程需要辅酶 Q，并不等于人人都缺乏辅酶 Q。

合理推论仍然有条件。当电子载体储库可能受限、药物或疾病改变了合成，或测得的功能轨迹支持这一假设时，还原型辅酶 Q 才可能相关。不应将它描述为每位接受 NAD⁺ 者都必须服用的代谢必备组件。

8. 依赖硫辛酸的脱氢酶与 R- α -硫辛酸

硫辛酸通过共价键连接于执行氧化脱羧的酶复合体。丙酮酸脱氢酶复合体和 α -酮戊二酸脱氢酶复合体，把糖酵解产生的碳流和三羧酸循环通量，与乙酰辅酶 A、琥珀酰辅酶 A 及 NADH 的生成相连接。硫辛酰胺在催化过程中被还原，再由硫辛酰胺脱氢酶重新氧化，同时将 NAD⁺ 还原为 NADH。这是硫辛酸化学与 NAD 氧化还原对之间直接的生化交汇点。

补充剂中的 R- α -硫辛酸与上述化学相关，却不等同于已经与酶结合的硫辛酰辅因子。摄取、活化、线粒体处理和整合等步骤，使输入的分子与脱氢酶复合体上已经组装好的辅基具有本质区别。此外，R- α -硫辛酸还可产生超出辅因子补充范围的氧化还原和信号效应。

因此，只有把拟解决的限制说清楚，例如丙酮酸氧化受损、特定氧化应激背景、硫辛酸处理不足或另一项明确的代谢衔接问题，纳入 R- α -硫辛酸才具有机制一致性。笼统宣称 R- α -硫辛酸是 NAD⁺ 同化利用所必需，会把多个因果层级混为一谈，不应采用。

9. PQQ 与线粒体生物发生

吡咯喹啉醌能够影响细胞系统中的氧化还原信号及线粒体生物发生。实验研究将 PQQ 暴露与 CREB 磷酸化、PGC-1 α 表达增加、核呼吸因子和线粒体转录系统联系起来 [12]。这确定了一条可能改变线粒体含量或抗逆能力的信号通路。

PQQ 并不是类似 NAD 或辅酶 Q 的人体线粒体电子传递辅因子。对其生物学分类、暴露和靶点范围的描述必须准确。增强生物发生信号，也不等于产生了有功能的线粒体；线粒体 DNA 完整性、蛋白质导入、膜组装、线粒体自噬、底物供应和呼吸需求，共同决定新增的细胞器是否有用。

因此，PQQ 可作为由假设驱动的信号干预模块，而不是 NAD 输注的必需配套。应明确其预期后果，例如经过验证的功能或代谢轨迹发生变化；如果未观察到该结果，就应削弱继续使用的理由。

10. 镁、MgATP 与 NADP(H) 分支

镁并不是静脉 NAD⁺ 的吸收增强剂。静脉给药已经绕过胃肠道吸收，而物质从血管进入细胞和细胞器，仍由细胞外处理、膜转运和区室生物学决定。镁处于另一条因果位置。在细胞内，依赖 ATP 的反应通常使用与镁结合的 ATP；人类 NAD 激酶则催化磷酸基团从 ATP 转移至 NAD⁺，生成 NADP⁺ 和 ADP。所评述的人类酶需要二价金属阳离子；从人类中性粒细胞分离出的 NAD 激酶，在所报告的测定条件下严格依赖 Mg²⁺ [20,21]。

这项反应构成从 NAD⁺ 储库通向 NADP(H) 的直接生化衔接。NADPH 为谷胱甘肽还原酶、硫氧还蛋白系统、还原性生物合成及多种抗氧化反应提供还原力。衔接关系是确切的：合成 NADP⁺ 需要 NAD 激酶、ATP 和适当的二价阳离子。但更广泛的推论仍须附带条件。存在镁依赖性反应，并不能证明某个人的限制就在镁，也不能证明静脉补镁能纠正相关细胞内区室，或在输注后补镁会增强输入 NAD⁺ 的临床效果。

耐受性又是另一项独立命题。一项小型回顾性人体研究报告，NAD⁺ 输注期间出现恶心、腹部绞痛、腹泻、呕吐、心率加快和胸部压迫感，输注时间受到症状限制 [22]。该研究没有镁对照，因此不能证明镁具有预防作用。在 NAD⁺ 之前给予镁，可以作为基于神经肌肉、平滑肌和电解质生理的临床假设；但必须明确其假设性质，并说明暴露、禁忌证和预期的耐受性变化。NAD⁺ 之后给予镁，同样只是围绕 MgATP 和 NAD 激酶的机制性支持命题，并非 NAD⁺ 吸收、保留或临床疗效得到改善的证明。

11. 氧化还原干预的时序与谷胱甘肽

谷胱甘肽是许多细胞区室中主要的低分子量巯基缓冲物。它的还原型与氧化型参与过氧化物解毒，并维持蛋白质巯基状态。向谷胱甘肽还原酶提供还原力的是 NADPH，而不是 NADH。因此，NAD⁺、NADH、NADP⁺、NADPH 和谷胱甘肽构成相互连接却不能互换的氧化还原系统。

把谷胱甘肽给药与 NAD⁺ 输注安排在不同日期，可能出于操作或耐受性考虑，但单凭生化知识不能规定统一的日程。使用“氧化还原时序”这一说法时，必须指出分开给予这些成分后，预计会改变哪项反应、短暂氧化负荷或测量结果。缺少这一衔接，时间安排就是诊所惯例，而不是机制定律。

最有力的科学立场是保留这种区分。当氧化负荷、合成能力、半胱氨酸可用性或谷胱甘肽氧化还原状态可能构成限制时，支持谷胱甘肽系统才可能相关。不应自动宣称，每次 NAD⁺ 输注都会造成可预测的氧化高峰，而谷胱甘肽恰好负责将其抵消。

12. 整体生理：机体状态决定瓶颈

相同的给药暴露可能遇到不同的机体生化背景。炎症可能增加 CD38，DNA 损伤可能增加 PARP 需求，睡眠不足和昼夜节律紊乱可能改变与 NAMPT 相连的振荡。酒精代谢改变肝脏氧化还原状态，胰岛素抵抗改变底物流量，微量营养素缺乏可能限制脱氢酶、甲基化或抗氧化系统。即使分子装置存在，去适应状态也可能降低线粒体需求。

这正是不能将禁食、Zone-2 运动、抗阻训练、温度应激、规律睡眠和营养，简单拼接到一套通用 NAD 组合上的原因。每项干预都会通过多条途径改变生理，可能改善胰岛素敏感性、线粒体需求、血管功能、自噬信号或昼夜节律组织；也可能不适用于营养不足、急性疾病、自主神经不稳定或训练负荷过大的情况。干预应由具体限制决定。

精准框架区分缺乏、输入、分布、消耗和已证实的反应，再增加利用层面：相关区室能否把 NAD 可用性转化为氧化还原通量，而不受其他底物、转运蛋白、酶、电子载体或供氧问题限制？提出这一问题，才能避免面对系统失衡时总是自动增加剂量。

13. 基于机制的决策矩阵

当炎症、衰老相关信号、DNA 损伤需求或另一条 NAD 酶通路很可能主导恢复结果时，可考虑控制消耗的模块，其观察指标必须区分靶点生物学与非特异性症状变化。当持续提供前体可以检验供应不足时，可考虑连续供应模块。当 NNMT 通量、同型半胱氨酸、营养状态或肝脏背景使甲基供体平衡变得相关时，可考虑甲基化模块。当底物氧化到电子传递的衔接可能受限时，可考虑线粒体利用模块。只有镁状态、MgATP 依赖性功能、电解质背景或一项明确的耐受性假设，使相关衔接具有可信度时，才考虑镁模块；仅凭 NAD 生化不能诊断镁构成限制。

每个模块都有不可越过的推论边界。CD38 生物学不能授权未经验证的芹菜素剂量，NNMT 反应不能授权自动补充 TMG，辅酶 Q 的作用不能诊断 CoQ 缺乏，硫辛酸化学不能证明口服 R- α -硫辛酸进入了酶复合物，PGC-1 α 信号不能证实形成了有用的线粒体。这些限制不是装饰性的怀疑，而是在保留每个事实所能支持的确切因果深度。

只有明确各成分的假设后，组合才有依据。如果多个瓶颈可能并存，干预顺序应最大限度地增加信息：纠正上游缺乏、稳定主要消耗来源，尽可能一次引入一个有辨别力的模块，再观察预期轨迹。无法拆解的组合，无法让整个系统知道究竟哪部分发挥了作用。

14. 通过纵向观察进行证伪

当一个机制方案事先说明哪些结果会反对自身假设时，它才进入临床科学。如果提出针对 CD38 的调节，计划必须界定可获得的替代指标或预期改变的功能结果，并承认芹菜素具有不依赖 CD38 的作用。如果提出甲基供体支持，同型半胱氨酸、B 族维生素背景和血脂变化应具有一致性。如果提出改善线粒体利用，功能应有所改善，同时不出现底物不耐受加重、过度训练或氧化还原不稳定的证据。如果提出用镁改善输注耐受性，必须记录症状时间、输注速度、镁暴露及预先规定的失败标准；不能把耐受性改善重新标记为更多 NAD⁺ 已进入细胞的证明。

相关结局不一定是人群均值，也不是一段使用者感言，而是有日期记录的个体内变化轨迹：定义稳定、时间进程合理，记录依从性与暴露，识别同时发生的其他变化，并明确何时停止或修订。只有生物标志物移动、缺少一致的功能变化，可能意味着生化作用发生了，却不代表成功。功能改善却没有预期生化变化，则可能说明最初提出的机制是错的。

作为最后环节的人体研究仍然有用：它们可估计特定干预实现临床转化的频率和幅度，并识别狭窄机制模型未预测到的伤害。它们之所以仍是终末检验，是因为人体研究本身不能厘清化学身份、弥补暴露不足或独立解释因果。决定结论强度的是完整层级，而不是其中某一层。

15. 科学结论

优化 NAD⁺ 恢复不等于最大化 NAD⁺ 输入，而是有纪律地协调供应、区室进入、活跃消耗、甲基供体平衡、线粒体氧化还原系统和测得的反应。当具体分子、反应、靶点、区室和可达到的暴露均已明确时，因果链才最有力。

CD38 提供了可信的消耗靶点；芹菜素是真实存在、但药理学依据仍不完整的候选调节物。NNMT 建立了烟酰胺清除与甲基平衡之间的生化联系；TMG 提供的是有条件的重新甲基化工具，而非强制配套。镁参与 MgATP 相关化学和建立 NADP(H) 分支的 NAD 激酶反应，但这既不使镁成为 NAD⁺ 的通用配套，也不能证明吸收改善。辅酶 Q 与硫辛酸在能量代谢中不可或缺，但是否补充取决于各自环节是否真的受限。PQQ 可调节线粒体信号，却不是 NAD 核心装置。NR 和 NMN 可持续为通路提供原料，却不能被假定为能够纠正每种组织问题或每项症状。

因此，实践原则既精简又严格：识别限制性的衔接环节，使用最小而一致的模块，保留归因能力，并允许纵向观察推翻模型。只有如此，方案辅助工具才能成为机制医学，而不沦为补充剂宣传册。

参考文献

- [1] Kory N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6:eabe5310. PMID: 33087354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Grant R, et al. Changes in the human plasma and urine NAD⁺ metabolome during a six-hour intravenous infusion. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. PMID: 31572171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [3] Chini CCS, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2:1284-1304. PMID: 33199925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2:1265-1283. PMID: 33199924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Escande C, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ase CD38. *Diabetes.* 2013;62:1084-1093. PMID: 23172919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172919/>
- [6] Lauritzen KH, et al. Apigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation in monocytes and macrophages independently of CD38. *Front Immunol.* 2024;15:1497984. PMID: 39840045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39840045/>
- [7] Eckert MA, et al. Nicotinamide N-methyltransferase at the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Pharmacol Ther.* 2021;221:107750. PMID: 33453420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453420/>
- [8] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12:20-25. PMID: 23997720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [9] Olthof MR, et al. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids. *PLoS Med.* 2005;2:e135. PMID: 15916468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [10] Trammell SAJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. PMID: 27721479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [11] Martens CR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9:1286. PMID: 29599478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Chohanadisai W, et al. PQQ stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 2010;285:142-152. PMID: 19861415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861415/>
- [13] Hernandez-Camacho JD, et al. Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans. *Curr Drug Metab.* 2015;16:870-888. PMID: 26526835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526835/>
- [14] Maczurek A, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1463-1470. PMID: 18655815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655815/>

- [15] Chini C, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;513:486-493. PMID: 30975470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [16] Roboon J, et al. CD38 inhibition and nicotinamide riboside suppress neuroinflammation by increasing NAD. *Glia*. 2021;69:1655-1671. PMID: 33871064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871064/>
- [17] Sun X, et al. Apigenin alleviates oxidative-stress-induced cellular senescence via the SIRT1-NAD⁺-CD38 axis. *Am J Chin Med*. 2021. PMID: 34049472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049472/>
- [18] Alcazar-Fabra M, et al. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S34-S40. PMID: 17482528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482528/>
- [19] Walgren JL, et al. Effect of R(+)-alpha-lipoic acid on pyruvate metabolism and fatty acid oxidation in rat hepatocytes. *Metabolism*. 2004;53:165-173. PMID: 14767867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767867/>
- [20] Williams MB, Jones HP. Calmodulin-dependent NAD kinase of human neutrophils. *Arch Biochem Biophys*. 1985;237(1):80-87. DOI: 10.1016/0003-9861(85)90256-5. PMID: 2982330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2982330/>
- [21] UniProt Consortium. NADK_HUMAN (O95544): reviewed human NAD kinase catalytic reaction and divalent-metal requirement. UniProtKB/Swiss-Prot. Accessed 13 August 2026.
<https://www.uniprot.org/uniprotkb/O95544/entry>
- [22] Reyna M, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) versus nicotinamide riboside (NR): a retrospective tolerability pilot study in a real-world setting. *Front Aging*. 2026;7:1652582. DOI: 10.3389/fragi.2026.1652582. PMID: 41704678.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41704678/>