

机制医学与临床医学中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸恢复

综合专论：NAD⁺ 生化、区室化、静脉暴露、口服前体的持续供应、甲基供体体系、调配制剂质量与纵向临床推理

作者：Valentine Wibowo，临床研究员

所属机构：Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, Klinik Pratama Cepat Sehat, 印度尼西亚巴厘岛

医学审阅：dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH；医学审阅已完成，最终批准已签署

文件状态：最终科学专论，已获准发表

版本：3.1，最终版

证据检索截止：2026年八月12日

用途：科学框架、临床医师教育、研究规划及结构化临床推理。本文不是通用处方，不能替代医生评估。

稿件类型：结构化的机制与临床转化专论；不是系统综述、临床指南或宣传材料。

完整中文版于2026年九月14日编译。译文中的批准和核验声明均指原始英文稿件。

摘要

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD⁺）在人类生物学中具有特殊地位。它同时是氧化还原辅因子、能量传递的决定因素、信号和修复酶的底物，也是一种生物学意义取决于组织、细胞区室、氧化还原状态、合成速率与消耗速率的代谢物。因此，恢复 NAD⁺ 是合理的临床策略，但简单化推理并不可靠。全血 NAD⁺ 升高说明产生了生化靶点作用；这一结果本身不能证明线粒体已经恢复、症状已经消退或疾病进程已经改变。

本专论整合六个证据领域：已确立的生化知识、细胞及亚细胞分布、依赖给药途径的药理学、人体干预数据、安全性与反证，以及患者的纵向反应。监管批准作为实际操作事实记录，但不被用作生化真理或临床价值的替代指标。反过来，机制上合理也不会自动升级为临床有效。每项结论都被限定在其实际证据支持的层级。

核心临床命题是：NAD⁺ 恢复更适合被理解为一套系统，而不是单一产品。静脉 NAD⁺ 造成急性的细胞外暴露，随后迅速代谢，且输注速度常受耐受性限制。口服烟酰胺核糖（NR）和烟酰胺单核苷酸（NMN）可使循环 NAD 代谢组产生较慢、较持久的变化；部分研究还发现骨骼肌或脑部 NAD 相关信号的可测变化。三甲甘氨酸（TMG，甜菜碱）不是必需配套，而是有条件的甲基供体干预，其合理性取决于烟酰胺清除、同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 状态、肝肾背景、膳食甲基供应及血脂变化轨迹。

人体试验一致支持 NR 和 NMN 能产生生化靶点作用，但功能结局仍不一致、依赖人群，而且经常为阴性。静脉 NAD⁺ 本身的证据明显更薄弱：一项小型代谢组学先导研究显示其迅速从血浆消失，并生成下游代谢物；一项回顾性临床系列记录了与输注速度相关的胃肠道症状、胸部压迫感和更长输注时间。目前没有稳健的结局试验证实静脉 NAD⁺ 是疲劳、脑雾、衰老或成瘾的通用治疗。

因此，Clinic Terrain 提出 NAD-5D 临床推理模型：缺乏、输入、分布、消耗和已证实的反应。该模型防止常见的概念混淆：给药不等于细胞内递送，生化作用不等于患者获益，初始反应也不等于持久恢复。针对 NAD 的医疗干预，只有被纳入机制明确、质量受控、并可通过纵向观察证伪的方案，才最具合理性。

主要发现

- NAD 是分区室的网络，不是单一的循环浓度。胞质、细胞核和线粒体储库彼此交流，却不能互换；血液中的靶点作用不能自动升级为组织或细胞器恢复。
- 全血 NAD 是暴露标志物，不是经过验证的人体衰老标志物。2026年一项涵盖七个队列的分析发现，全血 NAD 随年龄及生活方式干预变化很小，但仍会对 NR 作出反应 [43]。人体组织结果则更不一致，明显受到组织、性别、样本基质和检测方法影响 [44–46]。
- 静脉 NAD 形成可控制的血管内暴露，但并未证明完整分子已进入细胞。主要的人体代谢组学研究记录了其迅速从血浆消失及下游代谢物形成 [6]。关于广泛改善疲劳、脑雾、成瘾或健康衰老的主张，仍缺少受控结局证据。
- 口服 NR 和 NMN 能可靠地改变循环 NAD 代谢组。部分研究证实了肌肉或脑部作用，但临床结果既有阳性信号，也有明确为阴性的主要终点 [11–24,38–40,53–55]。
- TMG 的使用有条件。NNMT 在 NAD 周转与一碳代谢之间建立了机制联系，但人体数据不支持必须补充甲基供体。同型半胱氨酸、B 族维生素状态、饮食、肝肾背景和血脂反应决定其相关性 [25–29,40]。
- 癌症必须结合具体背景分析。NAD 可能支持正常组织韧性、DNA 修复或治疗反应，也可能维持肿瘤代谢及实验中的治疗耐药。风险分析必须由肿瘤类型、疾病状态和治疗机制决定 [31–37]。
- 合理的临床干预单位，应是一个纵向、可证伪的治疗性试验。Clinic Terrain 的 NAD-5D 模型区分缺乏、输入、分布、消耗和已证实的反应，并要求产品可追溯、结局预先定义、停止规则明确。

目录

1. 目的与范围
2. 证据构建与认识方法
3. NAD⁺: 氧化还原辅因子与可被消耗的底物
4. 生物合成途径与补救合成体系
5. 细胞区室化
6. 测量学与生物标志物解读
7. 衰老与 NAD 的活跃消耗
8. 静脉 NAD⁺
9. 口服 NR 和 NMN
10. 一碳代谢与有条件的 TMG 支持
11. NAD-5D 临床推理模型
12. 临床表型与可检验假设
13. 肿瘤学
14. 调配制剂质量
15. 测量与纵向证伪
16. 前瞻性临床数据分析方案
17. 人体证据图谱
18. 主张、证据与反证矩阵
19. 讨论
20. 结论
21. 作者贡献、声明与核验
22. 参考文献

1. 目的与范围

这是一部基于机制的临床专论，不是营销论文，也不是传统疗效指南。它讨论四个问题：

- 关于 NAD⁺ 的合成、转运、区室化和消耗，哪些生物学事实已被确立？
- 每种给药途径实际上使机体暴露于什么？
- 哪些人体结局已经证实，哪些仍只是信号，哪些属于缺少支持的外推？
- 临床医生如何判断，针对 NAD 的策略是否适合某个具体患者，以及它是否正在发挥作用？

本专论涵盖静脉 NAD⁺、口服 NMN、口服 NR 和有条件的甲基供体支持。它不将所有维生素 B3 衍生物视为可以互换。烟酸、烟酰胺、NR、NMN、NADH 和 NAD⁺ 经不同酶进入网络，生成不同代谢物，并具有不同的耐受性和证据特征。

本文刻意区分经常被混为一谈的三个问题：

- 该分子或前体能否改变 NAD 代谢组？
- 这种改变是否作用于预定的组织和机制？
- 该作用能否产生有意义且持久的临床效果？

一个层面的肯定答案，不能替下一个层面作出判断。

2. 证据构建与认识方法

2.1 证据来源

证据基础由以下部分构建：

- 截至2026年八月12日的定向 PubMed/MEDLINE 检索；
- 原始生化及转运研究；
- NR 和 NMN 的随机与受控人体试验；
- 静脉 NAD 相关化合物的人体药代动力学、代谢组学和耐受性研究；
- 用于梳理人体试验全貌并识别不一致结果的系统综述；
- Clinic Terrain 内部关于线粒体、氧化还原生物学、甲基化、机体代谢背景、肿瘤学和静脉实践的科学资料库。

主要检索概念组如下：

- NAD metabolism AND compartmentation AND salvage AND NAMPT AND NMNAT;
- SLC25A51 AND mitochondrial NAD transport;
- CD38 AND NAD decline AND aging AND senescence;
- intravenous NAD AND human AND metabolome OR tolerability;
- nicotinamide riboside AND randomized controlled trial AND human;
- nicotinamide mononucleotide AND randomized controlled trial AND human;
- NNMT AND methylation AND SAM AND SAH AND homocysteine;

- betaine OR trimethylglycine AND homocysteine AND lipids;
- NAD precursor AND cancer AND tumor metabolism OR chemotherapy resistance.

本文不以 PRISMA 系统综述呈现，而是一部结构化机制专论。尽管如此，仍明确列出检索可重复性、证据截止日期、研究类型和反证，以便核查未来更新。

2.1.1 纳入与提取规则

临床主张优先采用原始人体试验；机制主张优先采用原始生化、同位素示踪、遗传及转运研究。系统综述用于定位试验、检验叙述性结论在汇总后是否仍然成立，并识别不一致；若关键原始试验可获得，系统综述不能替代它。仅当动物与细胞研究确立了因伦理或实际原因无法先在人类中定义的机制、分布或安全边界时，才保留此类研究。

对每项人体研究，重点提取人群、随机分组样本、对照、干预、持续时间、预设主要结局、定量结果、不良事件、脱落、资金来源和已声明的利益冲突。次要与探索性结果按其性质标注。当相关组间比较为阴性时，不把具有统计学意义的组内变化当作治疗效果证明，也不把生物标志物变化重新命名为临床疗效。

2.1.2 偏倚控制

检索时主动寻找反驳五类常见失真的证据：小型试验的基线失衡、未经校正的多重比较、资助方或发明者利益冲突、练习和期待效应，以及选择性强调应答者或次要终点。刻意保留阴性试验。在一个靶点作用常见、样本量较小、结局层级容易模糊的领域，这一点不可缺少。

2.1.3 证据领域

本专论按领域整合证据，而不是让某个机构垄断真理：化学身份与反应计量、细胞机制、人体药代动力学与组织作用、受控临床结局、安全性与反证、制剂质量，以及可重复的纵向反应。监管状态在涉及实际操作时报告，但不赋予其科学证据权重。

2.2 推论层级

Clinic Terrain 不把监管决定等同于科学真理。上市许可、产品分类和行政状态与合法运营及信息披露有关，但在判断某项生化机制是否存在时，不计入证据权重。

科学推论层级依次为：

- 化学与生化身份：分子、反应、酶及计量关系已经确立。
- 细胞机制：该通路在明确定义的生物系统中运行。
- 分布与靶点作用：给定干预抵达或改变相关区室，或一个有合理依据的替代指标。
- 功能性生物反应：代谢、信号或生理沿预测方向变化。
- 与患者相关的结局：症状、表现、疾病指标或生活质量得到有意义的改善。
- 持久性与可重复性：效果持续、再次干预时重现，或能够推广到狭窄队列之外。

不能仅因缺乏大型结局试验就否定较低层级，也不能仅因较低层级证据有力就假定较高层级已经成立。

2.2.1 独立的临床验证维度

因果深度与临床验证回答不同问题，因此分别报告。因果深度描述身份、机制、分布及生物反应；临床验证描述特定干预、途径、人群和终点下，与患者有关的人体结局证据强度。两者不能相互替代。

临床等级	人体结局证据	允许作出的结论	主要限制
A	已重复、统计效能充分的受控人体结局	针对具体人群、干预、途径和适应证的效果估计	不能预测每个个体反应，也不能确立所有机制
B	受控人体研究，或结果汇合但存在实质限制的试验	人体结局信号或稳健的靶点作用	统计效能、持续时间、终点、对照或重复验证可能受限
C	无对照人体观察或小型生理研究	可行性、异质性、安全信号或假设	不能可靠分离治疗效果
D	无直接治疗结局；只有人体内源性关联或相邻暴露证据	与人体背景相关	外源治疗效果仍未检验
E	针对确切干预及途径，缺少充分的人体暴露或结局证据	仅可作为研究命题	相近分子、途径或模型的证据不能填补空缺

有力的生化机制可以与 D 级或 E 级临床验证并存。反过来，受控临床结果不能弥补分子身份、暴露或途径对应关系的缺陷。这套双维度体系与 Clinic Terrain 肽类专论采用同一认识框架，在此用于逐项评估针对 NAD 的干预主张。

2.3 置信程度用语

- 已确立：经直接测量反复证实，且无重大矛盾。
- 有支持：多个领域的证据一致，但仍有不确定性。
- 信号：值得检验的发现，尚不足以稳定支持广泛结论。
- 有条件：可能依赖表型、途径、剂量、组织或基线状态。
- 未解决：证据稀少、相互矛盾，或依赖不充分的替代指标测量。
- 作为普遍主张已被反驳：证据直接否定宽泛表述，即使更狭窄背景下仍可能成立。

3. NAD⁺：氧化还原辅因子与可被消耗的底物

NAD⁺ 和 NADH 构成氧化还原对，在糖酵解、丙酮酸氧化、三羧酸循环、 β -氧化和氧化磷酸化中处于核心位置。NAD⁺ 接受氢负离子成为 NADH；NADH 将还原当量传向线粒体电子传递系统或其他氧化还原反应。因此，NAD 总量只是一个维度。NAD⁺/NADH 比值、通过储库的通量和各区室的氧化还原状态，可能与总浓度同样重要。

NAD⁺ 也会被不可逆消耗。聚（ADP-核糖）聚合酶在 DNA 损伤信号和修复中使用 NAD⁺；sirtuin 在去酰化时裂解 NAD⁺；CD38 及相关细胞表面外向酶代谢细胞外或膜可接触的 NAD 相关底物。SARM1 可在受损轴突中触发灾难性的 NAD 耗竭。这些反应将 NAD 可用性与基因组维护、表观遗传调节、钙信号、免疫功能及神经元完整性联系起来。

这种双重作用带来核心临床歧义。NAD 储库减少，可能反映合成不足、消耗过多、区室间重新分配、氧化还原通量改变，或多种因素并存。增加前体供应可纠正供应受限状态，却未必解决由炎症、DNA 损伤、免疫活化、睡眠紊乱、酒精暴露、代谢过载或其他持续应激源驱动的活跃消耗。

结论：NAD⁺ 不只是“细胞燃料”，而是处于动态合成、转运、还原、氧化和消耗网络中的代谢物。“细胞燃料”可能便于患者理解，但作为临床推理的科学表述并不充分。

4. 生物合成途径与补救合成体系

人类细胞通过多条相互连接的途径维持 NAD。

4.1 从头合成

色氨酸可进入犬尿氨酸通路，最终生成喹啉酸，再经依赖 QPRT 的步骤通向 NAD⁺。这条路线代谢成本较高，明显受到肝功能、免疫信号、微量营养素可用性及犬尿氨酸通路其他竞争性去向影响。因此，犬尿氨酸通量增加并不保证 NAD 合成增加。

4.2 Preiss-Handler 通路

烟酸经 NAPRT 转变为烟酸单核苷酸，再进一步生成 NAD⁺。这条路线在药理学上不同于酰胺型前体途径，不应被视为等同于 NR 或 NMN。

4.3 酰胺型补救合成途径

消耗 NAD 的反应产生的烟酰胺，可由 NAMPT 回收为 NMN，再由 NMNAT 进行腺苷酰化，形成 NAD⁺。这条途径在许多哺乳动物组织中具有重要数量贡献。因此，NAD 恢复效果不仅可能取决于前体摄入，也取决于 NAMPT 活性、ATP 可用性、组织特异性酶表达，以及烟酰胺被分流至甲基化和排泄的速度。

4.4 NR 和 NMN 的进入途径

NR 经烟酰胺核糖激酶磷酸化生成 NMN。在部分背景下，NMN 可先在细胞外去磷酸化为 NR，再进入细胞；特定组织也可能存在直接转运机制。完整 NMN 转运、细胞外转化及微生物组介导转化的相对贡献，仍依赖具体背景。在哺乳动物细胞模型中，NRK1 是利用外源 NR 和 NMN 的限速环节，同位素示踪支持这些系统中的 NMN 在摄取前先于细胞外转为 NR [50]。因此，口服给药不能被简化为一条普遍适用的吸收路径。

前体领域不限于 NR 和 NMN。通过同位素示踪和机制模型，葫芦巴碱已被识别为 NAD 前体，同时人体观察发现其与肌肉状态相关 [57]。这使其成为研究候选物，并不证明临床等效，也不能替代当前所需的干预试验。

临床意义：选择前体就是选择通路。应考虑最可能的瓶颈，不能假定通路图上离 NAD 最近的分子，就是最能递送至所有组织的前体。

5. 细胞区室化改变了“提高 NAD” 的含义

胞质、细胞核和线粒体 NAD 储库在功能上相连，却不能互换。核内和胞质储库可通过可扩散中间体及局部合成交流；线粒体内膜则带来独特的转运问题。

SLC25A51 被确定为哺乳动物线粒体 NAD 转运蛋白，确立了完整 NAD⁺ 可经受调控载体进入线粒体这一事实 [1,30]。遗传性缺失 SLC25A51 会耗减线粒体 NAD、损害呼吸链功能并改变 ATP 生成。相反，改变 SLC25A51 活性可使 NAD 重新分配至胞质和细胞核储库，并改变依赖 PARP1 的 DNA 修复 [2]。

这些发现否定一种常见推论：测到血浆或全血 NAD 升高，并不能证实引起患者症状的组织中，线粒体 NAD 也随之升高。血液是方便获取的区室，但不是脑、骨骼肌、肝脏、免疫细胞或线粒体基质的通用替代。

NAD⁺/NADH 比值也存在同样区别。总 NAD 可以上升，但特定区室的氧化还原状态仍可能受到底物过载、缺氧、电子传递受损或 NADH 再氧化不足限制。

已确立：哺乳动物 NAD 生物学具有区室化特征，SLC25A51 是主要的线粒体 NAD 转运蛋白。

临床上未解决：某项具体静脉或口服干预，能在多大程度上改变有症状人体组织中的线粒体 NAD，以及这种变化是否是临床获益的因果中介。

6. 测量学与生物标志物解读

6.1 待测物与样本基质不可分割

如果报告没有明确化学种类、生物样本基质、细胞组分、采集方法、稳定化间隔、提取步骤和分析平台，“NAD 水平”就是不完整的表述。全血以细胞成分为主，尤其是红细胞；血浆、血清、外周血单个核细胞、骨骼肌和脑部波谱检查反映不同的生物空间。总 NAD、NAD⁺、NADH、NAD⁺/NADH 比值、NADP(H)、NMN、NR、NAAD 和甲基化清除产物，回答的是不同问题。

NAD 代谢物的分析要求较高。采样后氧化还原反应可能继续，细胞裂解可能重新分配待测物，淬灭延迟可能造成离体生物反应。经过验证的同位素稀释液相色谱-质谱方法可提高特异性和回收率，但即使测量技术非常出色，也不能解决组织不匹配问题 [58,59]。精确的全血数值，仍然只是全血数值。

6.2 暴露、状态与结局标志物

必须区分三种用途：

- 暴露标志物：证明干预改变了可获取样本中的 NAD 代谢组。口服 NR 后，全血 NAD 和 NAAD 常发挥这一层面的作用 [49]。
- 状态标志物：估计治疗前某种相关生物状态。全血 NAD 尚未被验证为组织 NAD 受限或人体生物学衰老的通用标志物 [43]。
- 结局标志物：预测或介导与患者有关的获益。循环 NAD 升高尚未被验证为精力、认知、身体表现或疾病进程改变的通用替代终点。

混淆这些类别，是商业化 NAD 医疗中最核心的解读错误。

6.3 全血 NAD 与衰老

近期最严谨的反证来自 Trętowicz 及其同事。他们在七个独立人体队列中采用经过验证的超高效液相色谱-高分辨率质谱方法，发现全血 NAD 随年龄和生活方式干预保持相当稳定，而补充 NR 后则如预期般升高 [43]。这个结果既支持全血 NAD 作为暴露标志物，也质疑其作为衰老状态标志物的用途。

较早的人体研究不能简单地说成“错误”，因为它们测量的是不同队列、基质或组织。一项涉及 1518 名参与者的研究报告，全血 NAD 与年龄的关联具有性别差异，男性中的下降更明显 [44]。人体骨盆区域皮肤样本显示，组织 NAD 随年龄下降，并与氧化应激及 PARP 活性相关 [45]。磷磁共振波谱研究提示脑 NAD 存在年龄相关差异或生理关联，但研究规模较小、结果依赖具体方法，也不能与血液测量互换 [46]。科学上正确的综合结论是组织异质性，而非一条人人适用的下降曲线。

6.4 区室分辨测量

基因编码生物传感器表明，可以分别测量细胞核、胞质和线粒体中的游离 NAD，而且这些储库的反应不同 [47]。同位素示踪和对 SLC25A51 的扰动进一步表明，线粒体 NAD 可以缓冲或重新分配更广泛的细胞系统 [1,2,30,48]。这些工具并非常规临床检查，却界定了推论边界：全身性测量本身不能识别与症状相关的细胞内区室。

6.5 最低报告标准

Clinic Terrain 每次用于科学解读的 NAD 测量，都应记录：空腹或进食状态、一天中的采样时间、近期运动和饮酒、采血管、至淬灭或冷冻的时间、储存温度及冻融历史、基质与组分、检测方法、内标、单位、实验室参照程序，以及与末次暴露的时间关系。连续测量应尽可能采用相同基质和方法。

测量学结论：血液 NAD 升高可确认发生了生化暴露，但不能独立诊断 NAD 缺乏、定位缺乏所在、证明线粒体递送或确认临床获益。

7. 衰老与活跃消耗的问题

年龄相关 NAD 变化并不在每种组织或每个人身上都一致，流行的按固定百分比绘制的年龄曲线缺少科学依据。2026年七队列研究未发现全血 NAD 与年龄存在有意义的关系 [43]，而其他人体研究报告了依赖组织、性别或方法的关联 [44–46]。因此，不宜仅凭年龄诊断 NAD 缺乏，也不宜告诉患者，到某个年龄 NAD 必然降至特定百分比。衰老仍是机制层面的风险背景，而不是由出生日期推导出的实验室诊断。

不过，在机制层面，多个驱动因素有充分支持。多种衰老模型中 CD38 表达和 NAD 酶活性增加；衰老细胞的分泌因子可在巨噬细胞及其他非衰老细胞中诱导 CD38。在小鼠组织中，CD38 阳性炎症细胞积聚促进年龄相关 NAD 下降 [3–5]。DNA 损伤可增加 PARP 需求，慢性免疫活化可能同时增加消耗并改变色氨酸代谢去向。NAMPT 活性降低、昼夜节律调控改变、代谢过载和线粒体功能障碍，可进一步限制恢复。在实验系统中，NAMPT 表达与细胞 NAD 受昼夜节律控制而振荡，这提供了机制依据：睡眠时间和节律紊乱应被视为潜在调节因素，而不只是生活方式附注 [52]。SARM1 则增加了一条不同的神经元消耗途径：损伤引起 NMN/NAD 比值升高，激活其内在 NAD 酶活性，可推动前馈性的轴突代谢崩溃 [51]。该机制已在实验神经元和轴突损伤模型中确立，但不是脑雾的通用解释。

由此得到一个重要治疗原则：只补充而不控制消耗，可能带来短暂的生化纠正，却没有持久恢复。如果炎症活动、睡眠债、酒精暴露、持续感染、血糖负荷、药物作用或未治疗的内分泌功能异常继续增加需求，反复给予 NAD 可能产生递减收益。

因此，最初的临床问题不应是“给多少 NAD”，而应是“为什么这个患者可能受到 NAD 限制，发生在哪个组织，通过什么机制发生”。

8. 静脉 NAD⁺：给药途径能够与不能证明什么

8.1 急性细胞外暴露

静脉给药绕过胃肠道吸收，并形成直接血管内暴露。这在药理学上成立，却不能支持“100% 细胞生物利用度”的表述。在提出任何细胞内递送主张之前，输入分子仍要经历血浆分布、内皮界面、细胞外代谢、肾脏处理及细胞表面外向酶作用。

在主要的人体代谢组学先导研究中，八名参与者在六小时内接受 750 mg NAD⁺，速度约为 3 $\mu\text{mol}/\text{min}$ [6]。在最初至少两小时内，以该速度输入的 NAD⁺ 迅速而完全地从血浆中清除。代谢物模式与细胞外降解一致，包括烟酰胺、ADP 核糖相关产物及甲基化烟酰胺排泄增加。这项研究证明输入底物发生了代谢，却未确定有多少完整 NAD 进入某个组织或细胞器。

8.2 耐受性提供与速度相关的信息

2026年一项回顾性研究，在商业医疗场景中比较了连续四天每日 500 mg 静脉 NAD⁺ 与静脉 NR [7]。静脉 NAD⁺ 在输注期间伴随更多中重度胃肠道症状、胸部压迫感及心率加快，平均输注时间长于静脉 NR。症状在输注后消退。该研究可作为真实世界耐受性证据，但受回顾性设计、小样本、选择效应和探索性终点限制。

对输注速度的不耐受不能被当作无关紧要的小麻烦，它是药效学信息。加快给药时出现、减速时缓解的症状，说明细胞外峰值暴露或代谢物快速生成具有影响。实际应对是个体化控制速度并重新评估，而不是采用统一时间表。

8.3 尚未被证实的内容

没有稳健的受控结局试验证实，静脉 NAD⁺ 本身是疲劳、脑雾、健康衰老、成瘾康复或“细胞再生”的通用疗法。2026年关于 NAD 相关干预的系统综述发现，口服前体具有一致的生化作用证据，但未找到符合纳入条件、以抗衰老或健康维护为适应证的静脉或肌内 NAD⁺ 本身的结局试验 [8]。

缺少此类试验，不证明个别患者不可能获益；它意味着医生不能只用已发表的人群结局证据作为依据。临床使用应被界定为机制一致、受到监测、预设目标及反驳条件的治疗性试验。

8.4 静脉 NAD⁺ 的合理角色

静脉 NAD⁺ 最适合被理解为更广泛恢复方案中的急性暴露组成部分。其合理优势包括给药可控制、直接血管内暴露、即时调整速度，以及可以密切观察。尚未解决的问题包括组织递送、最佳剂量、最佳频率、持久功能效果和应答者表型。

因此，这条途径既不神奇，也并非没有意义。它是一种独特的药理暴露，其价值取决于患者选择、制剂质量、速度、配套体系和实测反应。

9. 口服 NR 和 NMN：持续供应的配套

口服前体的动力学和证据特征，与静脉 NAD⁺ 有实质区别。口服 NR 和 NMN 并不只是较弱的输注版本，而是对通路的持续原料输入。

9.1 生化靶点作用

首次人体药代动力学研究发现，单次口服 100、300 和 1000 mg NR 后，血液 NAD 代谢组出现剂量依赖性变化，并将 NAAD 识别为有效补充的敏感标志物 [49]。随后，多项随机人体试验显示，口服 NR 以剂量响应方式提高全血 NAD 相关代谢物 [9–12]。在健康中老年成人中，每日 NR 增加循环 NAD 代谢物，并在数周内总体耐受良好。在老年男性中，每日 1000 mg、持续 21 天，改变了骨骼肌 NAD 代谢组和转录组炎症特征，但未改善线粒体生物能学 [12]。在超重或胰岛素抵抗参与者中，其他试验发现代谢组受到影响，但胰岛素敏感性及骨骼肌线粒体呼吸未改善 [13,14]。

NMN 试验同样证实了循环中的靶点作用。在一项小型随机试验中，糖尿病前期绝经后女性每日服用 250 mg、持续十周，肌肉在胰岛素刺激下的葡萄糖处置及信号得到改善 [15]。一项方法学批评指出，两组基线肝脂肪明显失衡，削弱了广泛因果解释的可信度 [16]。其他研究在步速、睡眠指标、体重、血压或动脉僵硬度方面发现信号，但主要终点有时为阴性，且队列规模较小 [17–19]。截至2024年的荟萃分析发现，NAD 相关生物标志物一致升高，但主要由短期、小型试验构成的证据，未显示空腹血糖、胰岛素、HbA1c 或血脂结局

可靠改善 [20,21]。一项纳入 54 人的高血压先导试验使用每日 1000 mg NR、持续六周，主要终点日间收缩压相较对照未改善；脉搏波速度及夜间血压结果仍属于趋势或事后分析 [56]。

短期安全性数据覆盖多种背景，但不能解决长期疗效问题。一项随机 I 期研究在二十名帕金森病患者中测试每日 3000 mg NR，持续四周 [40]。一项急性肾损伤中的小型剂量递增研究，将 NR 与紫檀芪合用，记录了生化作用和短期耐受性，但并非为确立治疗效果而设计 [41]。这些研究扩大了已经观察的暴露范围，却不支持常规采用高剂量。

9.2 脑部暴露

NADPARK I 期试验报告，每日 1000 mg NR、持续 30 天耐受良好，磷磁共振波谱测得脑 NAD 不同程度升高，并伴随脑代谢和炎症标志物变化 [22]。另一项急性波谱研究发现，十名健康志愿者服用 900 mg NR 后四小时，脑 NAD 升高 [23]。2026 年一项在十二名参与者中开展的 I 期药代动力学研究，以每日 1200 mg NR 或 NMN 给药，报告血液中的累积较慢、约两周后达到平台，并在四周后测得脑部增加 [24]。这些研究超越了仅测血液的局限，因此重要，但规模仍小，且不能证明持久认知获益。

9.3 功能异质性不等于通路失效

明确为阴性的研究使模型更精确，而不是更薄弱。在 14 名身体功能受损的老年人中，连续 32 天使用色氨酸、烟酸和烟酰胺混合物，增加了肌肉甲基烟酰胺，却未增加肌肉 NAD、线粒体呼吸或运动效率 [53]。在 32 名年龄 55–80 岁的成人中，每日 1000 mg NR 加 200 mg 紫檀芪，提高了全血 NAD 相关代谢物，却未改善实验性损伤后的肌肉干细胞募集、力量恢复或组织学再生 [54]。一项 20 人轻度认知障碍先导研究中，NR 使血液 NAD 达到原来的 2.6 倍，但认知没有改变 [55]。这些试验证明，暴露、组织状态与结局必须分别报告。

人体研究反复呈现的模式是相互一致的：

- 生化靶点作用常见；
- 部分情况下证实了组织作用；
- 功能获益存在差异；
- 广泛抗衰老结局尚未被证实。

这在逻辑上并不矛盾，而是说明 NAD 限制并非功能的唯一决定因素，也未必是每位患者的主导瓶颈。如果患者的疲劳由缺铁、甲状腺功能异常、睡眠呼吸暂停、未控制的炎症、热量不足、药物作用或重性抑郁驱动，就不应期待仅提高 NAD 能使其恢复正常。

9.4 持续供应体系

当临床目标是在急性干预之间持续向通路提供原料时，口服 NR 或 NMN 可作为维持连续供应的配套。选择应依据耐受性、产品身份、实际研究过的剂量、依从性、实测反应及可能的通路瓶颈，而不能只看示意图上离 NAD 有多近，或营销材料如何宣称吸收。

10. 一碳代谢、烟酰胺清除与有条件的 TMG 支持

10.1 生化联系

消耗 NAD 的反应释放烟酰胺。烟酰胺可经 NAMPT 回收，也可由烟酰胺 N-甲基转移酶（NNMT）甲基化。NNMT 将 S-腺苷甲硫氨酸（SAM）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（SAH）。因此，这项反应将 NAD 周转与甲硫氨酸循环及细胞甲基供体平衡相连 [25]。

TMG，即甜菜碱，可通过甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶提供甲基，主要在肝肾中将同型半胱氨酸转向甲硫氨酸。这是一条真实的生化途径，却不能证明每位接受 NAD、NR 或 NMN 的人都会耗竭甲基供体或需要 TMG。

10.2 人体证据不支持自动补充

一项对 29 名帕金森病患者进行的双盲安慰剂对照分析显示，短期高剂量 NR 未对 DNA 甲基化稳态产生不利改变，包括携带常见 MTHFR 变异的参与者 [26]。较长期 NR 研究也未一致发现一碳代谢受到扰乱 [10,11]。这些发现反驳了使用 NAD 前体必然“耗尽甲基”的普遍说法。

同时，静脉 NAD 代谢组学确实显示甲基化烟酰胺排泄增加 [6]，而 NNMT 反应已在生化上确立。因此，当周转较高、甲基供应处于不足边缘、同型半胱氨酸升高或肝脏处理发生变化时，有条件的额外负担是合理假设。

10.3 TMG 的获益与代价

随机证据表明甜菜碱可以降低同型半胱氨酸。一项荟萃分析发现，每日至少 4 g、持续六周或更长，合并下降幅度约为 1.23 $\mu\text{mol/L}$ [27]。另一项综合分析发现较低剂量也有作用，但较高暴露同时使总胆固醇和 LDL 胆固醇升高 [28]。在受控研究中，每日 6 g、持续六周后，LDL 胆固醇约增加 0.36 mmol/L，甘油三酯约增加 0.14 mmol/L [29]。

因此，TMG 不是无害的固定配套，而是具有生化目的和可测代价的定向干预。

10.4 Clinic Terrain 的立场

出现以下一种或多种情况时，可考虑 TMG：

- 同型半胱氨酸偏高或持续升高；
- 前体累积暴露较高，并伴随甲基化烟酰胺清除增加；
- 膳食胆碱或甜菜碱偏低，或蛋白质和甲硫氨酸供应不足；
- 需要纠正的叶酸、维生素 B12 或维生素 B6 不足；
- 改变一碳代谢处理的肝脏或遗传背景；
- 已评估更直接的解释后，仍出现可重复的临床模式，提示持续进行 NAD 干预时获益逐渐消失。

当血脂恶化、没有生化需要、配套组合掩盖因果关系，或纠正更上游的缺乏已足够时，应重新考虑 TMG。

结论：TMG 是有条件的甲基支持配套，而不是每套 NAD 方案的自动组成部分。

11. NAD-5D 临床推理模型

Clinic Terrain 提出五领域模型，防止推理围绕给药本身展开。

11.1 缺乏

什么支持患者处于 NAD 受限状态？证据可以包括年龄和炎症负担，但还应扩展至表型、饮食、酒精暴露、药物、睡眠、代谢状况、器官功能，以及在可行时进行的直接或替代性代谢组测量。仅凭症状并不特异。

11.2 输入

输入的是什么底物，经何种途径，以什么速度、剂量和持续时间给予？静脉 NAD⁺、口服 NR 和口服 NMN 是不同暴露。产品身份和实际输入剂量属于这个领域。

11.3 分布

临床假设要成立，必须抵达哪个组织及区室？什么直接测量或有合理依据的替代指标将提示产生作用？全血 NAD 并不会自动成为脑部或线粒体测量。

11.4 消耗

哪些过程可能正在消耗或分流储库？相关领域包括 CD38 相关炎症、PARP 活化与 DNA 损伤、氧化应激、感染、代谢过载、睡眠不佳、酒精、运动与恢复失衡、经 NNMT 清除烟酰胺，以及其他竞争性代谢需求。

11.5 已证实的反应

生化、生理及患者相关层面是否出现可重复反应？是否持续？是否存在剂量或速度关系？停用后效果是否消失，再次给予时是否重现？客观指标是否沿预测方向变化？什么结果会证伪当前工作假设？

该模型在理念上刻意采用相乘关系。强有力的输入，不能自动补偿错误的缺乏假设、不相关的分布、失控的消耗或缺失的反应。

12. 临床表型与可检验假设

12.1 疲劳与精力不足

疲劳不是 NAD 缺乏的诊断。合理的 NAD 干预假设，需要证明常见且重要的原因已被评估：贫血和铁状态、甲状腺功能、睡眠数量及质量、感染或炎症、血糖失调、营养充足性、药物作用、心肺限制、情绪障碍和过度训练。

当疲劳伴随代谢应激、恢复不佳、感染后变化、年龄相关衰退，或既往 NAD 干预后有可重复反应时，NAD 相关成分更为可信。即便如此，也应通过功能测量检验反应，而不只依靠印象。

12.2 脑雾与认知主诉

NR 研究确立了人体脑 NAD 可以被改变 [22–24]，但不能证明非特异性脑雾通常由脑 NAD 不足引起。睡眠紊乱、焦虑、抑郁、甲状腺功能异常、缺铁或 B12 缺乏、病毒感染后炎症、血糖波动、药物作用和神经退行性疾病，仍是竞争性解释。

有用的纵向测量可包括标准化症状量表、信息处理速度或注意力任务、睡眠指标、工作功能指标，以及与干预的时间关系。短暂的头脑清晰感具有临床相关性，但不等同于改变疾病进程。

12.3 代谢功能异常

部分 NMN 试验显示胰岛素敏感性信号，而合并分析对常规血糖和血脂指标总体上为阴性 [15,20,21]。2026 年一项血压荟萃分析发现，舒张压有小幅合并下降，收缩压信号局限于特定年龄范围，但证据仍属初步 [42]。正确结论是有条件，而非普遍有效或普遍失败。基线代谢表型、组织 NAD 限制、持续时间和配套生活方式变化，很可能调节反应。

12.4 恢复与身体表现

人体试验显示骨骼肌 NAD 代谢物和乙酰肉碱处理发生变化，但线粒体呼吸、胰岛素敏感性及表现结局常常不变 [12–14]。因此，关于表现的主张必须直接测量相应表现领域，不能从生物标志物外推。

12.5 健康衰老

NAD 代谢与多个衰老标志相交，包括线粒体功能障碍、基因组不稳定、营养感知改变、细胞衰老及炎症。这种网络相关性使 NAD 成为衰老科学的重要靶点，却不能证明提高血液 NAD 能减缓人体衰老、延长寿命或逆转生物年龄时钟。适当目标是维持或恢复明确的功能，而不是给出未经测量的年轻化承诺。

13. 肿瘤学：避免一概禁止，也避免轻率保证

正常细胞与恶性细胞都需要 NAD。肿瘤可能依赖 NAMPT 介导的补救合成、线粒体 NAD 转运、PARP 活性和 NAD 支持的抗应激能力。多种癌症中 SLC25A51 上调，并可在实验系统中维持线粒体代谢和肿瘤生长 [31]。对 NAMPT 的依赖在多个肿瘤模型中构成可供治疗利用的弱点 [32,33]。2022 年一项动物研究报告，在三阴性乳腺癌模型中，补充 NR 增加了肿瘤发生及脑转移 [34]。2026 年一项胰腺癌研究发现，维生素 B3 衍生物可在实验模型中支持化疗耐药 [35]。

这种关系并非单向。其他模型报告，NAD 前体可预防 DNA 损伤或改善治疗反应 [36,37]。这种表面矛盾在生物学上合理：恢复 NAD 可能在一种背景下保护正常组织，在另一种背景下纠正促进癌变的缺乏，又在第三种背景下支持已存在肿瘤的代谢韧性。

因此，Clinic Terrain 的结论取决于具体背景：

- 活动性癌症或近期接受过癌症治疗者，需要结合肿瘤学进行审阅；
- 肿瘤类型、治疗机制和时间点都重要；
- 不应把针对 NAD 的干预描述为天生促癌或天生抗癌；
- 与细胞毒性、针对 PARP 或代谢靶向治疗同时使用，需要明确考虑机制；
- 不确定性应引向个体化风险分析，而不是口号式恐惧。

这种立场比自动排除或一概保证更具科学合理性。

14. 调配制剂是科学干预的一部分

如果实际给予的物质没有得到充分表征，临床结论就无法解读。因此，制剂质量不是行政性装饰，而是因果推断的一部分。

针对患者个体调配的 NAD 相关制剂，最低科学记录应包括：

- 供应商和交接保管链；
- 生产批次与批号身份；
- 与该批次对应的分析证书；
- 身份鉴定和定量检测；
- 杂质谱及相关残留物；
- 注射用物料的无菌与内毒素控制；
- 储存条件、避光要求和温度历史；
- 复溶记录、稀释剂、最终浓度及使用期限依据；
- 由获授权药学专业人员进行外观检查和放行；
- 实际给予的准确剂量、速度、时间及任何中断；
- 与同一批次纵向关联的不良事件与反应记录。

分析证书不能被当作装饰性的 PDF。待测物身份、方法、接受限度、实验室、日期和批次关联必须清晰可读、可核查。通用证书或与实际使用批次无关的文件，不能确立产品身份。

当 Clinic Terrain 采购并调配制剂时，这种可追溯性让临床记录能够把观察到的耐受性或效果，与明确定义的物料关联起来。这在科学上优于围绕一个没有具体身份的“NAD 点滴”进行推理。

15. 测量与纵向证伪

第 15 和 16 节把机制框架转化为前瞻性观察：预设假设、可测结局、时间归因、反事实评估和明确停止规则。纳入这些内容，是因为可重复观察属于科学方法，而不是为了构建行政或商业流程。

15.1 基线模型

基线评估应由假设驱动，而不是不加区分地开列整套检查。根据表型，相关领域可能包括：

- 全血细胞计数、铁指标及 B12/叶酸背景；
- 肝肾功能；
- 空腹血糖、胰岛素、HbA1c 和血脂谱；
- 甲状腺功能；
- 结合具体背景解读的炎症标志物；
- 考虑甲基供体支持时的同型半胱氨酸；
- 睡眠、活动和恢复数据；
- 标准化症状与功能测量；

- 在可以获得且分析可信时，进行 NAD 代谢组或相关研究性测量。

15.2 急性输注记录

记录应包含制剂、批次、浓度、剂量、开始和结束时间、速度变化、生命体征、症状、采取的措施及恢复情况。如果出现具有临床意义的速度调整，只写“耐受良好”并不充分。

15.3 反应层级

- 暴露确认：预定物料和剂量已实际输入。
- 生化作用：相关代谢物或替代指标发生变化。
- 功能作用：生理或表现发生变化。
- 患者获益：目标症状或能力得到有意义的改善。
- 持久性：改善持续存在，超出急性非特异性效应的时间范围。

15.4 反驳条件

出现以下情况时，应修订工作假设：

- 反复充分给予暴露，仍没有目标反应；
- 仅出现短暂主观效应，没有功能或持久变化；
- 生物标志物变化，却没有预期生理效果；
- 不良作用超过目标获益；
- 另一项诊断能更好解释表型；
- 必须不断增加方案复杂度，才能维持原本薄弱的解释；
- 纠正另一项已识别瓶颈后患者改善，而且这种改善独立于 NAD 干预。

没有反应也是信息。它应帮助收窄模型，而不是触发自动加量。

16. 前瞻性临床数据分析方案

16.1 目的

Clinic Terrain 的临床分析系统，应把常规医疗转化为可供分析的纵向证据，但不能把观察性资料包装成随机试验。目的是确定哪些基线组合、给药途径及剂量与速度模式，与可重复获益、无反应或不耐受相关，并揭示哪些假设不成立。

16.2 最低前瞻性数据集

每次患者诊疗过程应包含相互关联的五个层面：

- 基线机体背景：适应证、持续时间和严重程度；竞争性诊断；睡眠、营养、酒精、活动及近期感染；药物和补充剂暴露；与肝肾、血液、甲状腺、血糖及甲基化有关的背景。
- 干预身份：来源、批次、分析证书关联、检测、调配记录、稀释剂、浓度、剂量、途径、速度、时间、合并干预及任何输注速度中断。

- 即时药理信息：生命体征、症状出现与消退、速度关系、补救措施及至离院的时间。
- 目标结局：暴露前选定一个与患者相关的主要结局；次要功能及生化结局；测量工具和具有临床意义的阈值。
- 纵向状态：按预定间隔随访、持久性、口服持续供应的依从性、不良事件、消耗变量变化，以及临床适宜时的停用与再次给予。

16.3 咨询深度

单纯服务执行记录暴露和安全性；简要咨询增加范围明确的适应证、常见竞争性原因和目标结局；深入咨询建立完整的机制假设、区室与消耗模型、实验室背景、纵向计划及停止规则。软件应明确标注咨询深度，避免稀疏记录造成分析置信度被夸大。

16.4 预设反应类别

- 仅生化应答者：目标代谢物改变，但预设功能或患者相关结局未改变。
- 急性临床应答者：目标结局在暴露时间窗内改善，但持久性尚未确立。
- 持久应答者：改善超过预设阈值，并在随访时持续。
- 速度受限应答者：潜在获益伴随可重复、依赖速度的不耐受，需要修改暴露策略。
- 无应答者：暴露充分，却没有有意义的目标反应。
- 无法判定：数据缺失、重要合并干预、依从性不足或未控制的竞争事件，阻止了因果归因。

这些类别必须按汇总分析之前定义的确定性规则分配。“应答者”绝不能意味着检查完所有结果后，恰好找到任意一项有利观察。

16.5 因果推断纪律

常规纵向数据容易受到均值回归、期待效应、同期治疗、自发恢复和选择性随访影响。Clinic Terrain 可通过重复基线测量、固定随访窗口、预设结局阈值、个体内中断时间序列、安全时的停用与再次给予、批次关联、完整记录无应答者，以及明确记录缺失数据来加强推断。系统应以同样的忠实度保存阴性和阳性观察。

16.6 研究产出

第一篇合理的论文应是前瞻性观察队列或方法学论文，而不是回顾性的成功率宣称。应先于结局报告公布数据字典、确定性反应定义、缺失数据规则、不良事件分类及统计计划。之后，针对具体表型的分析才能检验 NAD-5D 产生的假设，而不把临床实践变成宣传性证据。

17. 人体证据图谱

干预	人群与设计	暴露	直接支持的结果	重要限制
静脉 NAD+ [6]	8 名成人；开放性代谢组学先导研究	750 mg，持续 6 h	迅速从血浆清除；出现下游 NAD 代谢物及尿液 MeNAM	无对照；未测组织递送或临床疗效结局
静脉 NAD+ 对比静脉 NR [7]	商业医疗场景的回顾性队列	每日 500 mg，连续 ×4 次	静脉 NAD+ 的限速症状更多，输注时间更长	回顾性；样本小；生物标志物属于探索性
NR [11]	健康中老年成人；随机交叉设计	1000 mg/日 ×6 周	全血 NAD 代谢组增加；总体耐受良好	样本小；临床结局属于探索性
NR [12]	12 名老年男性；随机交叉设计	1000 mg/日 ×21 天	骨骼肌代谢组和转录组改变	线粒体生物能学未改善
NR [13]	肥胖且胰岛素抵抗的男性；随机设计	2000 mg/日 ×12 周	骨骼肌 NAD 或线粒体未见有意义获益	局限于特定男性代谢表型
NR [14]	13 名超重或肥胖成人；交叉设计	1000 mg/日 ×6 周	肌肉代谢物和乙酰肉碱改变	胰岛素敏感性与线粒体功能未改善
NMN [15]	25 名糖尿病前期绝经后女性；随机设计	250 mg/日 ×10 周	肌肉胰岛素敏感性和信号改善	样本小；基线肝脂肪存在重要失衡
NMN [18]	60 名老年成人；随机设计	250 mg/日 ×12 周	血液 NAD 升高；步行与睡眠出现次要信号	主要踏步终点无差异；作者包括资助方雇员
NMN [19]	36 名健康中年成人；随机设计	250 mg/日 ×12 周	NAD 代谢物受到影响；动脉僵硬度出现趋势	脉搏波速度的组间差异不显著
NR [22]	30 名新诊断帕金森病患者；I 期随机试验	1000 mg/日 ×30 天	脑 NAD 不同程度升高，并出现多组学作用	I 期；统计效能不足以检验临床疗效

干预	人群与设计	暴露	直接支持的结果	重要限制
NR [23]	10 名健康成人；急性波谱研究	单次 900 mg	4 h 时脑 NAD 升高	样本极小；急性观察；无临床终点
NR/NMN [24]	12 名健康或帕金森病参与者；I 期药代动力学	1200 mg/日 ×4 周	血液约 2 周达到平台；脑 NAD 约 4 周增加	样本极小；探索性
NR [38]	58 名长新冠参与者；随机设计	2000 mg/日，最长 20 周	NAD 增至 2.6–3.1 倍	认知获益不显著；脱落率高
NR [39]	40 名慢性阻塞性肺病患者；随机设计	6 周	痰液 IL-8 相较安慰剂降低	限于特定疾病；功能意义需要随访
烟酸当量混合物 [53]	14 名身体功能受损老年成人；随机交叉设计	每日 207.5 mg 烟酸当量 ×32 天	肌肉 MeNAM 增加	肌肉 NAD、呼吸和运动效率结果为阴性
NR + 紫檀芪 [54]	32 名 55–80 岁成人；随机设计	每日 NR 1000 mg + PT 200 mg；诱导损伤前及损伤后 30 天	全血 NAD 相关代谢物增加	肌肉干细胞、力量恢复及组织学再生无改善
轻度认知障碍中的 NR [55]	20 名老年成人；随机先导研究	递增至 1000 mg/日 ×10 周	血液 NAD 增至 2.6 倍；不良事件未增加	认知不变；脑血流发现未通过多重比较边界
帕金森病中的高剂量 NR [40]	20 名参与者；随机 I 期试验	3000 mg/日 ×4 周	血液 NAD 最高增至 5 倍；无中重度不良事件	症状信号受左旋多巴时间混杂；发明者声明持有专利
全血 NAD 测量学 [43]	七个独立人体队列	观察性与生活方式干预数据集	全血 NAD 随年龄和生活方式保持稳定；NR 后改变	支持暴露指标用途，质疑衰老标志物用途

18. 主张、证据与反证矩阵

核心主张	支持证据	反证或边界	置信程度
NAD 是氧化还原代谢核心，并被 PARP、sirtuin 和 CD38 消耗	已确立的生化知识；细胞研究	仅凭总储库无法描述通量或区室	已确立
哺乳动物线粒体 NAD 导入由 SLC25A51 调控	遗传与转运研究 [1,2]	人体干预研究很少直接测量该过程	机制已确立；临床转化未解决
炎症和细胞衰老可驱动 CD38 相关 NAD 丢失	组织与动物研究 [3-5]	人体中的幅度及个体差异仍不确定	机制有支持
静脉 NAD+ 形成直接血管内暴露	给药途径定义；人体输注研究 [6]	不证明完整分子已进入细胞或线粒体	暴露已确立；分布未解决
静脉 NAD+ 对细胞具有 “100% 生物利用率”	没有充分证据	迅速的细胞外代谢和血浆消失 [6]	作为细胞利用主张已被反驳
口服 NR/NMN 提高循环 NAD 相关代谢物	多项随机对照试验及综述 [8-12,15,17-21]	功能结局不一致	靶点作用已确立
提高血液 NAD 必然改善精力、认知或衰老	没有充分的普遍性证据	多项功能试验和荟萃分析为阴性 [13,14,20,21,38, 53-55]	作为普遍主张已被反驳
全血 NAD 是生物学衰老标志物	较早且不一致的人体关联 [44-46]	七队列验证分析发现其随年龄稳定 [43]	未经验证；作为普遍主张已被反驳
NR/NMN 可用于持续供应	持续口服动力学及组织作用 [11,12,22-24]	最佳成分与应答者表型未解决	有支持，但有条件

核心主张	支持证据	反证或边界	置信程度
针对 NAD 的暴露必然耗竭甲基供体	NNMT 机制使额外负担具有合理性 [25]	人体 NR 研究未发现甲基化紊乱 [26]	普遍性被反驳；条件性风险仍存在
每次 NAD 干预都应配套 TMG	没有充分证据	血脂代价，且不存在普遍甲基代谢紊乱 [26–29]	作为普遍主张已被反驳
活动性癌症需要机制层面的审慎分析	肿瘤对 NAD 的依赖及依赖背景的实验结果 [31–37]	部分模型显示保护作用或治疗增强	有支持，高度依赖背景

19. 讨论

目前人体研究最有力的结论，并非 NAD 恢复“有效”或“无效”，而是产生生化作用比获得持久功能改变更容易。这种模式应提升临床推理质量，而不是使推理陷入失望。

这条通路在生物学上真实存在，测量问题也同样真实。2026年一项多队列分析推翻了随意把全血 NAD 当作年龄时钟的做法，同时保留了它作为暴露标志物的价值 [43]。这一区分是重要进步：该领域可以维持生化严谨性，而不必从方便获取的样本中制造缺乏诊断。

口服前体经常改变 NAD 代谢组；脑部和骨骼肌作用已被测量。静脉 NAD⁺ 会迅速代谢，并呈现独特的耐受性特征。这些事实均不能支持把非特异性症状当作 NAD 缺乏证明，或把标准剂量作为通用解决方案。

针对 NAD 的干预，最有价值的临床用途，是在更完整的患者模型中开展边界明确的试验。这要求识别疑似瓶颈、选择与瓶颈一致的途径、控制产品质量、测量目标反应，并愿意在预测反应没有出现时放弃该假设。

NAD-5D 模型将这种纪律形式化。缺乏维度防止直接按症状匹配产品；输入维度区分分子和途径；分布维度防止血液测量冒充组织证据；消耗维度迫使我们关注可能持续耗用恢复储库的生物过程；已证实反应维度使方案具有纵向性和可证伪性。

该框架也澄清了配套成分的位置。口服 NR 或 NMN 动力学较慢且持续，可在急性暴露后维持供应；当甲基化背景支持时，TMG 可帮助重新甲基化。两者都不应自动加入。固定叠加使人难以识别什么带来获益、什么造成伤害、什么根本不需要。

这一方法不同于纯监管或纯试验层级模型，但不排斥受控人体数据。随机试验仍是估计受研究人群中因果效应的有力工具，却不是化学、转运、组织分布或个体纵向反应知识的唯一合法来源。同样，精妙的生化推理很有价值，却不能宣称未被测量的患者结局。

因此，目标标准比任何一个极端都更严格：既不接受“未经批准，所以毫无意义”，也不接受“机制合理，所以临床已证实”。

20. 结论

NAD⁺ 恢复是一个可信的机制研究领域，已有明确的人体生化靶点作用，但临床转化尚不完整。其科学价值存在于网络之中：合成、转运、区室化、消耗、氧化还原状态、给药途径、组织及患者机体背景。

静脉 NAD⁺ 提供急性血管内暴露，但迅速代谢，输注速度可能受耐受性限制，而且对于广泛健康维护主张，缺少稳健的受控结局证据。口服 NR 和 NMN 是合理的持续供应工具，因为持续给药可提高循环中的 NAD 相关指标，部分研究还观察到组织或脑部变化。其功能效果不一致，不应推广到研究人群和终点之外。需要甲基供体支持时，TMG 具有机制一致性；但人体甲基化数据及其自身的血脂代价，不支持自动使用。

Clinic Terrain 的立场不是每位患者都应接受 NAD 治疗，而是当疑似缺乏、给药途径、组织分布、活跃消耗和实测反应构成一致且可证伪的整体时，可以有判断地运用这一干预。

临床要点

针对一般疲劳、认知主诉或健康维护，普遍推荐 NAD⁺ 前体或静脉 NAD⁺，在科学上并不一致，因为 NAD 受限不是普遍诊断，生化作用也不是普遍临床反应。个体化使用要成立，应被构建为结构化治疗性试验：有明确机制假设、明确目标结局、客观或可重复反应测量、质量受控物料，以及在升级方案前就确立的停止规则。没有反应本身就是结果，不是无限期保留假设的邀请。

这一立场既不是辩解，也不是向监管退让，而是通路生物学的直接结果：NAD 恢复的临床价值取决于缺乏、输入、分布、消耗和已证实的反应。

21. 作者贡献、声明与核验

作者及贡献：Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit 临床研究员 Valentine Wibowo 构思本专论，完成证据综合、结果解释及稿件起草。她批准最终版本，并对工作的完整性承担责任。

医学审阅：dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH，对稿件的医学一致性、临床解释和安全性表述进行审阅，并批准最终版本。这项内部医学审阅不被描述为独立的外部同行评议。

利益冲突与机构关系：Valentine Wibowo 声明无个人财务利益冲突。她隶属于 Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit。Clinic Terrain 和 Klinik Pratama Cepat Sehat 提供 NAD⁺ 相关临床服务，特此披露这一机构关系。医学审阅者声明无个人财务利益冲突，并隶属于同一临床机构。作者报酬和稿件结论均不取决于任何 NAD⁺ 相关服务的商业表现。

资金来源：本专论未获得外部科研资助。Clinic Terrain 和 Klinik Pratama Cepat Sehat 提供机构工作时间及资源。

计算工具辅助：计算工具协助文献整理、一致性检查、书目核对和语言编辑，但不属于作者。Valentine Wibowo 审阅并批准稿件，对其准确性、解释和完整性承担责任。

患者数据与伦理：本专论不报告患者个体数据、可识别患者信息或新开展的人体研究，因此本工作不适用研究伦理审批及方案注册。

参考文献核验声明：全部 59 个 PubMed 标识符、文章标题及核心书目记录，均已与对应 PubMed 记录核对。重要定量主张已根据索引摘要检查，解释所需时也核对可获取全文。摘要层面核验不被描述为全文核验。核验确认了书目对应关系及所引来源的报告内容，并不构成对原始研究的独立重复。

确认声明：作者声明及医学审阅批准均已签署。

更新政策：至少每年重新执行证据检索和主张矩阵；出现重要人体试验、安全信号或干预框架变化时，也将重新执行。

22. 参考文献

- [1] Kory N, Uit de Bos J, van der Rijt S, Jankovic N, Güra M, Arp N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6(43):eabe5310. DOI: 10.1126/sciadv.abe5310. PMID: 33087354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Güldenpfennig A, Hopp AK, Muskalla L, Manetsch P, Raith F, Hellweg L, et al. Absence of mitochondrial SLC25A51 enhances PARP1-dependent DNA repair by increasing nuclear NAD⁺ levels. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(17):9248-9265. DOI: 10.1093/nar/gkad659. PMID: 37587695. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587695/>
- [3] Chini CCS, Peclat TR, Warner GM, Kashyap S, Espindola-Netto JM, de Oliveira GC, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2(11):1284-1304. DOI: 10.1038/s42255-020-00298-z. PMID: 33199925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, Lopez-Dominguez JA, Pisco AO, Kasler HG, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via the activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2(11):1265-1283. DOI: 10.1038/s42255-020-00305-3. PMID: 33199924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Chini C, Hogan KA, Warner GM, Tarragó MG, Peclat TR, Tchkonja T, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD⁺ decline. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513(2):486-493. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.199. PMID: 30975470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [6] Grant R, Berg J, Mestayer R, Braidly N, Bennett J, Broom S, et al. A Pilot Study Investigating Changes in the Human Plasma and Urine NAD⁺ Metabolome During a 6 Hour Intravenous Infusion of NAD. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00257. PMID: 31572171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [7] Reyna K, Heinzen G, Patel N, Ritter M, Siojo A, Legere H, 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/>
- [8] Gallagher C, Emmanuel OO. NAD⁺ supplementation for anti-aging and wellness: A PRISMA-guided systematic review of preclinical and clinical evidence. *Ageing Res Rev.* 2026;116:103057. DOI: 10.1016/j.arr.2026.103057. PMID: 41655607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41655607/>
- [9] Dellinger RW, Santos SR, Morris M, Evans M, Alminana D, Guarente L, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:17. DOI: 10.1038/s41514-017-0016-9. PMID: 29184669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184669/>
- [10] Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):9772. DOI: 10.1038/s41598-019-46120-z. PMID: 31278280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278280/>
- [11] Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9(1):1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7. PMID: 29599478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, Schmidt MS, Garten A, Doig CL, et al. Nicotinamide Riboside Augments the Aged Human Skeletal Muscle NAD⁺ Metabolome and Induces Transcriptomic and Anti-inflammatory Signatures. *Cell Rep.* 2019;28(7):1717-1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043. PMID:

31412242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412242/>

[13] Dollerup OL, Chubanava S, Agerholm M, Søndergård SD, Altıntaş A, Møller AB, et al. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men. *J Physiol.* 2020;598(4):731-754. DOI: 10.1113/JP278752. PMID: 31710095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710095/>

[14] Remie CME, Roumans KHM, Moonen MPB, Connell NJ, Havekes B, Mevenkamp J, et al. Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcarnitine concentrations in healthy obese humans. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):413-426. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa072. PMID: 32320006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320006/>

[15] Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science.* 2021;372(6547):1224-1229. DOI: 10.1126/science.abe9985. PMID: 33888596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888596/>

[16] Brenner C. Comment on "Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women". *Science.* 2021;373(6554):eabj1696. DOI: 10.1126/science.abj1696. PMID: 34326206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326206/>

[17] Pencina KM, Valderrabano R, Wipperfurth B, Orkaby AR, Reid KF, Storer T, et al. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Augmentation in Overweight or Obese Middle-Aged and Older Adults: A Physiologic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):1968-1980. DOI: 10.1210/clinem/dgad027. PMID: 36740954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740954/>

[18] Morifuji M, Higashi S, Ebihara S, Nagata M. Ingestion of β -nicotinamide mononucleotide increased blood NAD levels, maintained walking speed, and improved sleep quality in older adults in a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Geroscience.* 2024;46(5):4671-4688. DOI: 10.1007/s11357-024-01204-1. PMID: 38789831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789831/>

[19] Katayoshi T, Uehata S, Nakashima N, Nakajo T, Kitajima N, Kageyama M, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and arterial stiffness after long-term nicotinamide mononucleotide supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2023;13(1):2786. DOI: 10.1038/s41598-023-29787-3. PMID: 36797393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797393/>

[20] Chen F, Zhou D, Kong AP, Yim NT, Dai S, Chen YN, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide on Glucose and Lipid Metabolism in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr Diab Rep.* 2024;25(1):4. DOI: 10.1007/s11892-024-01557-z. PMID: 39531138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39531138/>

[21] Zhang J, Poon ET, Wong SH. Efficacy of oral nicotinamide mononucleotide supplementation on glucose and lipid metabolism for adults: a systematic review with meta-analysis on randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2025;65(22):4382-4400. DOI: 10.1080/10408398.2024.2387324. PMID: 39116016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39116016/>

[22] Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2022;34(3):396-407.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.001. PMID: 35235774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235774/>

[23] Nanga RPR, Wiers CE, Elliott MA, Wilson NE, Liu F, Cao Q, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation increases human cerebral NAD⁺ levels in vivo. *Magn Reson Med.* 2024;92(6):2284-2293. DOI: 10.1002/mrm.30227. PMID: 39044608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044608/>

[24] Berven H, Svensen M, Eikeland H, Tvedten N, Sheard EV, Af Geijerstam SA, et al. The NAD-brain pharmacokinetic study of NAD augmentation in blood and brain using oral precursor supplementation. *iScience.* 2026;29(3):114764. DOI: 10.1016/j.isci.2026.114764. PMID: 41858901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41858901/>

- [25] Liang G, Li Y, Lin Y, Yang X, Yang J, Hu S, et al. Nicotinamide N-methyltransferase and liver diseases. *Genes Dis.* 2023;10(5):1883-1893. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.03.019. PMID: 37492717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37492717/>
- [26] Gaare JJ, Dölle C, Brakedal B, Brügger K, Haugarvoll K, Nido GS, et al. Nicotinamide riboside supplementation is not associated with altered methylation homeostasis in Parkinson's disease. *iScience.* 2023;26(3):106278. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106278. PMID: 36936793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936793/>
- [27] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12(1):20-5. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.11.001. PMID: 23997720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [28] Ashtary-Larky D, Bagheri R, Ghanavati M, Asbaghi O, Tinsley GM, Mombaini D, et al. Effects of betaine supplementation on cardiovascular markers: A systematic review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(23):6516-6533. DOI: 10.1080/10408398.2021.1902938. PMID: 33764214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764214/>
- [29] Olthof MR, van Vliet T, Verhoef P, Zock PL, Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. *PLoS Med.* 2005;2(5):e135. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020135. PMID: 15916468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [30] Luongo TS, Eller JM, Lu MJ, Niere M, Raith F, Perry C, et al. SLC25A51 is a mammalian mitochondrial NAD⁺ transporter. *Nature.* 2020;588(7836):174-179. DOI: 10.1038/s41586-020-2741-7. PMID: 32906142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906142/>
- [31] Li Y, Bie J, Zhao L, Song C, Zhang T, Li M, et al. SLC25A51 promotes tumor growth through sustaining mitochondria acetylation homeostasis and proline biogenesis. *Cell Death Differ.* 2023;30(8):1916-1930. DOI: 10.1038/s41418-023-01185-2. PMID: 37419986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419986/>
- [32] Navas LE, Carnero A. Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) Metabolism as a Relevant Target in Cancer. *Cells.* 2022;11(17):2627. DOI: 10.3390/cells11172627. PMID: 36078035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078035/>
- [33] Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jiménez-García MP, Muñoz-Galvan S, Carnero A. NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1202-1215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2575. PMID: 29203587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203587/>
- [34] Maric T, Bazhin A, Khodakivskyi P, Mikhaylov G, Solodnikova E, Yevtodiyyenko A, et al. A bioluminescent-based probe for in vivo non-invasive monitoring of nicotinamide riboside uptake reveals a link between metastasis and NAD⁺ metabolism. *Biosens Bioelectron.* 2023;220:114826. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114826. PMID: 36371959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371959/>
- [35] Nakazzi F, Zarei M, Lopes M, Graor HJ, Beegan WC, Gu E, et al. Vitamin B3 derivatives support pancreatic cancer cell survival and chemotherapy resistance. *Cancer Lett.* 2026;645:218334. DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218334. PMID: 41724424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41724424/>
- [36] Tummala KS, Gomes AL, Yilmaz M, Graña O, Bakiri L, Ruppen I, et al. Inhibition of de novo NAD(+) synthesis by oncogenic URI causes liver tumorigenesis through DNA damage. *Cancer Cell.* 2014;26(6):826-839. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.002. PMID: 25453901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453901/>
- [37] Wu Z, Wan Y, Liu H, Liu J, Hu X, Meng W, et al. Nicotinamide riboside enhances the efficacy of gemcitabine and suppresses PDAC premalignant lesions via SIRT3 activation. *Biochem Pharmacol.* 2026;244:117585. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117585. PMID: 41349909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41349909/>

- [38] Wu CY, Reynolds WC, Abril I, McManus AJ, Brenner C, González-Irizarry G, et al. Effects of nicotinamide riboside on NAD⁺ levels, cognition, and symptom recovery in long-COVID: a randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2025;89:103633. DOI: 10.1016/j.eclim.2025.103633. PMID: 41357333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41357333/>
- [39] Norheim KL, Ben Ezra M, Heckenbach I, Andreasson LM, Eriksen LL, Dyhre-Petersen N, et al. Effect of nicotinamide riboside on airway inflammation in COPD: a randomized, placebo-controlled trial. *Nat Aging*. 2024;4(12):1772-1781. DOI: 10.1038/s43587-024-00758-1. PMID: 39548320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39548320/>
- [40] Berven H, Kverneng S, Sheard E, Søgne M, Af Geijerstam SA, Haugarvoll K, et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2023;14(1):7793. DOI: 10.1038/s41467-023-43514-6. PMID: 38016950. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016950/>
- [41] Simic P, Vela Parada XF, Parikh SM, Dellinger R, Guarente LP, Rhee EP. Nicotinamide riboside with pterostilbene (NRPT) increases NAD⁺ in patients with acute kidney injury (AKI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepwise safety study of escalating doses of NRPT in patients with AKI. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):342. DOI: 10.1186/s12882-020-02006-1. PMID: 32791973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791973/>
- [42] Zhang M, Chen Y, Jiang N, Zeng J, Zhang J, Wu C, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2026;18(6):890. DOI: 10.3390/nu18060890. PMID: 41901064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41901064/>
- [43] Trętowicz MM, Scantlebery AML, Schomakers BV, Eroğlu KD, van Weeghel M, Spek V, et al. Human whole-blood NAD⁺ levels do not vary with age or lifestyle interventions. *Nat Metab*. 2026;8(6):1282-1290. DOI: 10.1038/s42255-026-01537-5. PMID: 42135539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42135539/>
- [44] Yang F, Deng X, Yu Y, Luo L, Chen X, Zheng J, et al. Association of Human Whole Blood NAD⁺ Contents With Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829658. DOI: 10.3389/fendo.2022.829658. PMID: 35388296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35388296/>
- [45] Massudi H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue. *PLoS One*. 2012;7(7):e42357. DOI: 10.1371/journal.pone.0042357. PMID: 22848760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848760/>
- [46] Cuenoud B, Ipek Ö, Shevlyakova M, Beaumont M, Cunnane SC, Gruetter R, et al. Brain NAD Is Associated With ATP Energy Production and Membrane Phospholipid Turnover in Humans. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:609517. DOI: 10.3389/fnagi.2020.609517. PMID: 33390929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390929/>
- [47] Cambronne XA, Stewart ML, Kim D, Jones-Brunette AM, Morgan RK, Farrens DL, et al. Biosensor reveals multiple sources for mitochondrial NAD⁺. *Science*. 2016;352(6292):1474-7. DOI: 10.1126/science.aad5168. PMID: 27313049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313049/>
- [48] Høyland LE, VanLinden MR, Niere M, Strømland Ø, Sharma S, Dietze J, et al. Subcellular NAD⁺ pools are interconnected and buffered by mitochondrial NAD. *Nat Metab*. 2024;6(12):2319-2337. DOI: 10.1038/s42255-024-01174-w. PMID: 39702414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39702414/>
- [49] Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun*. 2016;7:12948. DOI: 10.1038/ncomms12948. PMID: 27721479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [50] Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, Ras R, Canela N, Boutant M, et al. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun*. 2016;7:13103. DOI: 10.1038/ncomms13103. PMID: 27725675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725675/>

- [51] Figley MD, Gu W, Nanson JD, Shi Y, Sasaki Y, Cunnea K, et al. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD⁺ ratio to trigger axon degeneration. *Neuron*. 2021;109(7):1118-1136.e11. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.02.009. PMID: 33657413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657413/>
- [52] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654-7. DOI: 10.1126/science.1170803. PMID: 19286518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286518/>
- [53] Connell NJ, Grevendonk L, Fealy CE, Moonen-Kornips E, Bruls YMH, Schrauwen-Hinderling VB, et al. NAD⁺-Precursor Supplementation With L-Tryptophan, Nicotinic Acid, and Nicotinamide Does Not Affect Mitochondrial Function or Skeletal Muscle Function in Physically Compromised Older Adults. *J Nutr*. 2021;151(10):2917-2931. DOI: 10.1093/jn/nxab193. PMID: 34191033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191033/>
- [54] Jensen JB, Døllerup OL, Møller AB, Billeskov TB, Dalbram E, Chubanava S, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside and pterostilbene supplementation in experimental muscle injury in elderly individuals. *JCI Insight*. 2022;7(19):e158314. DOI: 10.1172/jci.insight.158314. PMID: 35998039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998039/>
- [55] Orr ME, Kotkowski E, Ramirez P, Bair-Kelps D, Liu Q, Brenner C, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *Geroscience*. 2024;46(1):665-682. DOI: 10.1007/s11357-023-00999-9. PMID: 37994989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37994989/>
- [56] Lin Y, Zeidan RS, Lapierre-Nguyen S, Costello HM, Anton SD, Buford TW, et al. Nicotinamide riboside combined with exercise to treat hypertension in middle-aged and older adults: a pilot randomized clinical trial. *Geroscience*. 2025;47(6):6895-6908. DOI: 10.1007/s11357-025-01815-2. PMID: 40770531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40770531/>
- [57] Membrez M, Migliavacca E, Christen S, Yaku K, Trieu J, Lee AK, et al. Trigonelline is an NAD⁺ precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. *Nat Metab*. 2024;6(3):433-447. DOI: 10.1038/s42255-024-00997-x. PMID: 38504132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38504132/>
- [58] Ishima T, Kimura N, Kobayashi M, Nagai R, Osaka H, Aizawa K. A Simple, Fast, Sensitive LC-MS/MS Method to Quantify NAD(H) in Biological Samples: Plasma NAD(H) Measurement to Monitor Brain Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2325. DOI: 10.3390/ijms25042325. PMID: 38397001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397001/>
- [59] Cuny H, Kristianto E, Hodson MP, Dunwoodie SL. Simultaneous quantification of 26 NAD-related metabolites in plasma, blood, and liver tissue using UHPLC-MS/MS. *Anal Biochem*. 2021;633:114409. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114409. PMID: 34648806. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648806/>