

烟酸类药物临床应用研究进展

王月,赵紫楠,郭思瑞,徐文峰,金鹏飞,胡欣*

北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730

【摘要】 广义烟酸是一种人体必需的水溶性B族维生素,可进一步划分为烟酸和烟酰胺,与其他烟酸衍生物统称为烟酸类药物。因作用靶点或释放特性的差别,烟酸类药物在满足营养需求、疾病治疗以及剂量相关不良反应的特性也有所不同。本文对临床常见的几种烟酸类药物的临床应用及不良反应进行总结。

【关键词】 烟酸;烟酰胺;烟酸类药物;临床应用;不良反应

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)01-0013-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.003

Research progress in clinical application of niacin drugs

WANG Yue, ZHAO Zi-nan, GUO Si-rui, XU Wen-feng, JIN Peng-fei, HU Xin*

Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China

【Abstract】 Generalized niacin is an essential water-soluble B-vitamin to the human body, which can be further divided into nicotinic acid and nicotinamide, and can be collectively referred to as niacin drugs along with other nicotine derivatives. Due to the different acting targets or release characteristics, the characteristics of these niacin drugs in meeting nutritional requirements, disease treatment, and dose-related adverse reactions are also different. In this paper, clinical applications and adverse reactions of several common niacin drugs in clinical applications were summarized.

【Key words】 nicotinic acid; nicotinamide; niacin drugs; clinical application; adverse reaction

广义烟酸又称为维生素B₃、尼克酸或维生素PP,是人体必需的水溶性维生素,严重缺乏会引发多种临床症状,包括皮炎、肠炎及神经疾病,统称为糙皮症,严重时还会导致患者死亡^[1]。广义烟酸又可分为烟酸(nicotinic acid)及烟酰胺(nicotinamide)。烟酰胺是烟酸通过肝内酰胺化得到的衍生物,在体内与烟酸相互转化,二者具有相似的维生素功能。但因结构差异,其药理作用及不良反应的种类和程度也有所不同。此外,还有很多具有烟酸功能的衍生物,如烟酸酯类药物、阿昔莫司等,与烟酸和烟酰胺统称为烟酸类药物。因作用靶点或释放特性的不同,这些烟酸类药物在满足烟酸营养需求、疾病治疗或剂量相关不良

反应的表现均存在差异。本文综述了目前临床常见的几种烟酸类药物,对其临床应用及不良反应进行分析总结,以期能够为烟酸类药物的开发及使用提供参考。

1 烟酸

1.1 临床应用及治疗潜力

维生素功能是烟酸类药物共有的药理作用。严重的维生素B₃或其前体物质色氨酸的缺乏会导致糙皮症,可使用生理剂量的烟酸15~20 mg/d或烟酰胺300 mg/d进行治疗^[1-2]。

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC2008300)

*通信作者:胡欣,博士,主任药师,研究方向:医院药学、医院药事管理。E-mail: huxinbjyy@126.com

1.1.1 脂质调节作用 烟酸不仅能降低甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和脂蛋白a(lipoprotein a, Lp-a)水平,防治多种心血管危险因素;还能提高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平,并表现出舒张血管的作用^[3]。

1.1.2 抗动脉粥样硬化 烟酸作为第一个可以降低心血管疾病发病率和病死率的调脂药物,除对血脂谱的改善作用外,还可下调促炎症细胞因子,改善血管内皮细胞功能。研究表明,烟酸单独或与其他调脂药物(他汀类)联用,能减轻动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发生,延缓冠状动脉粥样硬化的进展并诱导其消退^[4]。此外,烟酸还可作为他汀类药物不耐受患者的替代药物,用于高TG、低HDL-C或高Lp-a水平的治疗^[3]。近年来,多个烟酸单独或辅助其他调脂药物减少心血管事件的临床试验结果数据似乎是矛盾的,特别是在AIM-HIGH(伴低HDL/高TG代谢综合征的动脉粥样硬化血栓形成干预对全球健康转归的影响)和HPS2-THRIVE(心脏保护研究2——HDL降低血管事件发生率)试验中。烟酸与其他调脂药物联用的疗效并不比单用调脂药物高,且增加了肌肉疼痛等不良反应的发生,尤其在中国试验人群中,不良反应发生率是白种人的10倍以上^[4]。2016年,美国FDA撤回对他汀/烟酸复方药物的批准;2017年,我国食品药品监督管理局也在烟酸说明书中增加了与他汀类药物的合用警告。烟酸的使用仍需对其治疗获益及不良反应进行权衡,尚未定论的疗效与较难接受的不良反应是其无法广泛使用的主要原因。

1.1.3 改善代谢综合征 烟酸治疗对代谢综合征有益,其诱导脂质谱正向变化,有益于糖尿病或前期糖尿病患者血脂异常的治疗。此外,烟酸的抗脂解作用还能降低血浆游离脂酸(free fat acid, FFA)水平,从而提高胰岛素敏感性。尽管有证据表明,烟酸(主要是烟酰胺)可能会增加患者胰岛素抵抗和血糖水平,但其调节脂质代谢及降低心血管风险等收益大于其造成的糖耐量损伤^[5]。因此,只要严格控制患者的血糖水平,这些潜在风险是可以避免的。

1.1.4 改善肾功能 烟酸在慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)治疗中也表现出了多效性。除调节血脂及修复内皮功能外,减少氧化应激和炎症反应也是

烟酸改善肾内环境的方式。烟酸还可减少肠道对磷酸盐的重吸收,有效降低患者的血磷水平,改善慢性肾功能不全引起的钙-磷代谢紊乱。这些作用均能减缓肾小球滤过率下降和CKD进展,降低心血管疾病诱发风险^[6]。

1.1.5 其他 烟酸受体GPR109A广泛分布于脂肪细胞、免疫细胞和角质形成细胞中,因此烟酸在神经炎症、关节炎、非酒精性脂肪肝、败血症、抗银屑病及多发性硬化症的试验研究中均具有较高的有效性^[3]。

1.2 不良反应

1.2.1 常见不良反应 潮红是烟酸口服治疗中常见的不良反应,与其诱导体内前列腺素D2(prostaglandin D2, PGD2)皮下释放有关^[6]。潮红反应程度取决于烟酸的摄入量,一般在摄入烟酸30 min后产生,持续2~4 h。研究表明,摄入高剂量烟酸(每日超过1 g)具有较高的不良反应发生风险,因此需进行监测^[7]。尽管潮红是烟酸治疗中不可避免的不良反应,但规律持续地使用,睡前或随食物服用,治疗过程中避免摄入酒精、热饮和辛辣食物,给药后避免热水浴等均可有效减少其发生。此外,研究显示,使用中等剂量的前列腺素抑制剂可减少潮红反应发生,且由此带来的不良反应也是不可忽略的^[8]。近年来,PGD2受体1拮抗剂证明对烟酸诱导的潮红具有特异性的抑制作用。目前,欧洲已批准该药物与烟酸联合用于血脂异常的治疗。

胃肠道症状也是烟酸治疗常见的不良反应,包括恶心、呕吐、腹痛、消化性溃疡、食管炎及胆石症等,因此禁用于消化性溃疡患者。烟酸的肝毒性会导致患者出现血浆转氨酶增加、胆汁淤积、肝细胞损伤等问题,通常是短暂的,且与剂量呈正相关,停药后均可恢复。口服烟酸还会引起高尿酸血症和痛风,可能是由于烟酸作为尿酸盐转运体1的反离子,能增加肾脏中尿酸的重吸收。有研究显示,烟酸具有眼部毒性,大剂量使用会导致患者出现视力模糊、眼睑水肿、中毒性弱视和干眼症等问题^[9]。此外,烟酸在治疗过程中还有降低葡萄糖耐量的趋势,这主要与其代谢物烟酰胺有关。在使用烟酸时,应对患者的尿酸、空腹血糖、血脂及肝功能进行监测,对消化性溃疡和恶心等症状进行评估。虽然这些不良反应不如潮红常见,且通常发生在大剂量用药时,但对于有肝脏异常、消化性溃

疡和痛风的患者,应避免使用烟酸^[6]。

1.2.2 影响不良反应的剂型因素 根据药物释放差异,目前常见的烟酸口服制剂分为速释型、缓释型、长效型、控释型和定时释放型5类。速释型烟酸在体内可立刻溶解吸收(给药30~60 min达血药峰浓度),能有效降低LDL-C和TG,升高HDL-C。但使用时血药浓度的大幅度波动会引起较强的潮红反应,且每日需使用2~3次,易导致患者依从性较差;缓释型烟酸可缓慢恒定地释放烟酸,溶出速率介于速释型烟酸和长效型烟酸之间(吸收时间为8~12 h),具有与速释型烟酸相当的调脂作用;长效型烟酸可通过缓慢释放烟酸以维持血药浓度(溶解时间>12 h)。在中高剂量下(≥ 1500 mg/d),长效型烟酸降低LDL-C的效果显著优于速释型烟酸,但二者对TG的影响无明显差异;且在所有剂量下,长效型烟酸并没有显著升高HDL-C。不良反应方面,长效型烟酸和缓释型烟酸均可减少血药浓度的波动,降低潮红发生率。但有研究显示,长效型烟酸会增加其他不良反应的发生,尤其是肝毒性^[10~11];控释型烟酸可在达到预定治疗浓度(约6 h)后长时间保持血药浓度的稳定(大于24 h);定时释放型烟酸则是一种可以控制烟酸在规定时间内(6~8 h)缓慢释放的烟酸制剂。与长效型烟酸和缓释型烟酸相比,控释型烟酸和定时释放型烟酸可更智能准确地控制烟酸释放,延长治疗浓度的维持时间,有效减少由浓度波动引起的潮红和肝毒性。此外,有研究证实,定时释放型烟酸在低pH水平下(胃液)释放缓慢,而在较高pH水平下(肠液)则会延长释放时间,有助于烟酸的肠内富集和吸收^[11]。

2 烟酰胺

2.1 临床应用及治疗潜力

烟酰胺是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)的前体,NAD和NADP作为多种脱氢酶的辅酶,是细胞功能和代谢所必需的,在机体氧化应激和炎症调控中发挥重要作用^[12]。因此,烟酰胺稳态对维持机体的正常生命活动不可或缺,在皮肤、神经系统等多个方面有重要作用。此外,最近研究发现,大剂

量的烟酰胺能提高肿瘤对放疗或化疗的敏感性^[13]。

2.1.1 改善皮肤屏障 烟酰胺的抗氧化及抗炎能力可有效改善老化、屏障受损及色素沉着等皮肤问题,对水泡性疾病、寻常痤疮和银屑病等也有显著疗效。研究发现,烟酰胺还可以减少高危人群光化性角化病和皮肤癌的发生^[14],可能与其调节紫外线辐射诱导的局部免疫抑制有关。

2.1.2 保护神经系统 烟酰胺可以直接促进胚胎干细胞向成熟神经元转化,促使其进一步成为有效的 γ -氨基丁酸能神经元。烟酰胺还可提高神经元的生存能力,特别是在氧化应激条件下。研究表明,中枢神经系统血管的完整性与大脑内NAD水平呈正相关,提示烟酰胺对NAD的调控对很多缺血性和创伤性脑部损伤具有治疗作用^[2]。此外,烟酰胺对关键生物过程的调控(如能量代谢、线粒体功能、钙稳态、存活、细胞死亡)以及减少氧化应激和神经炎症的发生,均可有效改善大脑的神经传递、学习和记忆等功能,这对神经退行性疾病的预防和治疗有重要意义^[12]。

2.2 不良反应

烟酰胺不能激活烟酸受体GPR109A,与直接使用烟酸相比不会引起较强的血管扩张,潮红反应较轻。因此,烟酰胺被认为是一种有利于身体和皮肤健康的维生素补充剂,已代替烟酸在临床广泛使用。但有研究证实,2型糖尿病患病率与烟酰胺摄入量呈正相关,过多摄入会损害人体葡萄糖耐量和诱导胰岛素抵抗^[15]。分析原因,可能与烟酰胺的代谢产物N1-甲基烟酰胺有关。当烟酸/烟酰胺过度摄入或疾病(糖尿病)影响时,机体对N1-甲基烟酰胺的排泄减慢,引起其在体内大量堆积,从而产生氧化应激和胰岛素抵抗。为应对胰岛素抵抗,胰腺 β 细胞代偿性地增加胰岛素分泌(高胰岛素血症),进一步导致胰腺 β 细胞的衰竭和血糖水平的失控。因此,减少富含烟酸/烟酰胺食物的摄入以及促进烟酰胺代谢物的排泄,可能是2型糖尿病预防和治疗的有效措施。

3 其他烟酸类药物

3.1 烟酸酯类衍生物

烟酸酯类衍生物是将烟酸与一些小分子化合物组合制成的酯类化合物,进入体内后可缓慢分解并释

放烟酸及其他功能产物,常见的有甘露醇烟酸酯、维生素E烟酸酯、肌醇烟酸酯等。安全性方面,缓慢释放可使体内烟酸水平波动平缓,有效避免潮红、肝毒性等不良反应的发生。此外,相关功能性结构如维生素E、肌醇等的释放,可为患者带来其他益处。虽然这些药物均具有较好的肠道吸收功能,但其在吸收后是否能够持续代谢释放足够的烟酸以维持治疗仍存在争议。有研究发现,即使以大剂量口服摄入肌醇烟酸酯(≥ 2000 mg/d),血浆中烟酸的水平依旧很低,其释放的烟酸仍不足以对血脂谱产生显著影响^[16]。

3.2 阿昔莫司

阿昔莫司属于烟酸衍生物,是一种抑制脂肪组织释放游离脂肪酸的降脂新药,可通过降低体内总胆固醇、TG和LDL-C水平,提高HDL-C水平,从而调节血脂异常。研究表明,阿昔莫司单独使用或与其他调脂药物、氯吡格雷等抗血小板类药物联合使用时,能有效治疗冠心病,延缓冠状动脉粥样硬化的发生发展,同时减少不良反应的发生^[17-18]。与烟酸相比,阿昔莫司具有更为明显的葡萄糖耐量改善作用,可有效降低空腹血糖,还能通过抑制细胞膜脂质的氧化,进而延缓胰岛B细胞的衰老。因此,阿昔莫司常与降糖药物联合作为糖尿病合并血脂异常的治疗方案^[19]。阿昔莫司的不良反应明显少于烟酸,仅引起轻微的潮红、瘙痒等皮肤症状;少数患者可能出现上腹痛、头痛、皮疹、呼吸困难等不良反应;极少数患者会出现肾功能损伤的情况。

值得一提的是,因存在争议的疗效及较难接受的不良反应,近年来烟酸相关降脂产品已逐渐被阿昔莫司这类新型烟酸类药物取代。但随着人们对烟酸高亲和力受体GPR109A研究的深入,烟酸及烟酸受体HCA2激动剂(如富马酸单甲酯)新的非脂质调节作用和治疗潜力逐渐开发,如改善代谢异常及缓解慢性肾病进展等。虽然目前仍处于探索阶段,但将烟酸受体作为靶点,可能为治疗多种涉及炎症过程的疾病提供新的思路,也为烟酸的再次开发利用指明了方向。

【参考文献】

[1] Douglas MK, John H, Erminia G. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects[J]. Nutr Rev, 2012, 70(6):

357-366.

- [2] Gasperi V, Sibilano M, Savini I, et al. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 974.
- [3] Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6(6): CD009744
- [4] Sharma A, Madan N. Role of niacin in current clinical practice [J]. Minerva Med, 2019, 110(1): 79-83.
- [5] Zeman M, Vecka M, Perl KF, et al. Pleiotropic effects of niacin: current possibilities for its clinical use[J]. Acta Pharm, 2016, 66(4): 449-469.
- [6] Streja E, Kovesdy C, Streja D, et al. Niacin and progression of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(5): 785-798.
- [7] Titcomb TJ, Tanumihardjo SA. Global concerns with B vitamin statuses: biofortification, fortification, hidden hunger, interactions, and toxicity[J]. Compr Rev Food Sci Food Saf, 2019, 18(6): 1968-1984.
- [8] Davidson MH. Niacin use and cutaneous flushing: mechanisms and strategies for prevention[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(8): 14-19.
- [9] Domanico D, Verboschi F, Altimari S, et al. Ocular effects of niacin: a review of the literature [J]. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol, 2015, 4(2): 64-67.
- [10] Chbib C, Rashid MA, Shah SM, et al. Evaluating the release of different commercial orally modified niacin formulations in vitro[J]. Polymers(Basel), 2023, 15(14): 3046-3046.
- [11] Pieper J. Overview of niacin formulations: differences in pharmacokinetics, efficacy, and safety[J]. Am J Health Syst Pharm, 2003, 60(Suppl): S9-S14.
- [12] Wuerch E, Urgoiti GR, Yong VW. The promise of niacin in neurology[J]. Neurotherapeutics, 2023, 20(4): 1037-1054.
- [13] Nikas IP, Paschou SA, Ryu HS. The role of nicotinamide in cancer chemoprevention and therapy[J]. Biomolecules, 2020, 10(3): 477-497.
- [14] Snaird V, Damian D, Halliday G. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: a review of efficacy and safety[J]. Exp Dermatol, 2019, 28(Suppl): S15-S22.
- [15] Zhou S, Li D, Sun W, et al. Nicotinamide overload may play a role in the development of type 2 diabetes[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(45): 5674-5684.
- [16] Keenan, Joseph M. Wax-matrix extended-release niacin vs inositol hexanicotinate: a comparison of wax-matrix, extended-release niacin to inositol hexanicotinate "no-flush" niacin in persons with mild to moderate dyslipidemia[J]. J Clin Lipidol, 2013, 7(1): 14-23.
- [17] 沈冲, 陆强, 高德全, 等. 探讨阿昔莫司联合阿托伐他汀钙片治疗高脂血症的疗效[J]. 中国老年保健医学, 2022, 20(3): 59-61.
- [18] 姜爱雯, 杜佩珊, 汤建华, 等. 阿昔莫司联合氯吡格雷对高脂血症患者血脂及颈动脉斑块的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 600-603.
- [19] 赵永强, 秦晓利, 赵丽娟, 等. 阿昔莫司联合二甲双胍和瑞舒伐他汀治疗高脂血症合并2型糖尿病的疗效观察[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(3): 78-82.

收稿日期: 2023-04-29

本文编辑: 杨昕