

烟酰胺单核苷酸与衰老的研究进展

郝天华 姒健敏 曹倩

烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)是一种来源于核糖、烟酰胺、烟酰胺核苷和烟酸的生物活性核苷酸。NMN可以通过烟酰胺磷酸核糖基转移酶直接从烟酰胺制备,也可以通过烟酰胺单核苷酸转移酶转化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)。NMN具有水溶性,不仅天然存在于各种水果、蔬菜以及肉类中,而且在血液或尿液等体液中也能被检测到。近年来,NMN作为潜在的抗衰老药物被广泛关注和研究。既往研究表明,补充NMN可以增加线粒体中NAD⁺的储备^[1]。NAD⁺作为一种信号分子,在许多细胞功能中起着重要作用,如代谢、DNA修复和延缓细胞衰老等^[2],尤其是在能量产生和细胞代谢方面至关重要,如糖酵解、 β 氧化和氧化磷酸化等。研究表明,NAD⁺的浓度会随着年龄的增长而降低,进而导致活性氧生成增加和线粒体活性受损^[3]。因此抑制NAD⁺消耗或补充NAD⁺前体被认为是减缓衰老过程的潜在干预靶点。本综述将从NMN的合成和代谢、NMN的潜在抗衰老机制以及其在疾病治疗和健康管理促进方面的应用三大方面展开NMN与衰老的研究进展。

1 NMN生物合成和代谢

NMN是由烟酰胺、核糖和磷酸组成的核苷酸^[4]。在生物体内,NMN可以通过烟酰胺、烟酰胺核苷等前体物质合成。烟酰胺磷酸核糖转移酶可催化烟酰胺转化为NMN^[5]。此外,烟酰胺核苷在烟酰胺核苷激酶催化下也可生成NMN^[6]。

以NMN为底物的代谢过程可提高NAD⁺的储蓄水平^[7]。NAD⁺有三种不同的生物合成途径,包括从

头合成、Preiss-Handler途径和补救合成途径。从头合成途径以色氨酸为基础,转化为喹啉酸、烟酸单核苷酸,最后再转化为NAD⁺。在补救合成途径以及Preiss-Handler途径中,烟酸、烟酰胺或烟酰胺核苷的多种前体在烟酸磷酸核糖基转移酶、烟酰胺磷酸核糖转移酶或烟酰胺核苷激酶的催化下生成NMN,并进一步生成NAD⁺^[8]。在这三种经典的途径中,补救合成途径最有效,也是最主要的途径^[9]。这也是NMN代谢干预及机制探索的重要靶点途径。

2 NMN抗衰老机制

NAD⁺水平提高可减缓衰老,预防代谢性疾病,增强DNA修复。通过提高NAD⁺水平增强线粒体功能进而减缓衰老过程是潜在的抗衰老途径。迄今为止,NAD⁺参与了500多种细胞酶促反应^[10]。鉴于NAD⁺的水平对相关代谢酶的直接影响,因此稳定其水平已被认为可以有效预防各种代谢疾病,包括肥胖、糖尿病、血脂异常和肝脏疾病。NAD⁺在人体的各种生物合成过程中起至关重要的作用,涵盖细胞死亡、衰老、基因表达、炎症以及DNA修复等方面^[11]。但随着年龄的增长,人体内NAD⁺水平会下降^[12],同时DNA损伤、慢性炎症、氧化应激和NAD⁺消耗酶的增加也会加速NAD⁺降解。NAD⁺下降将导致器官的线粒体产生的能量减少,而线粒体是细胞内重要的活性氧产生部位,线粒体在衰老过程中受到严重氧化损害进而导致衰老和各种与年龄相关的疾病^[13]。

目前研究表明可以通过调节NAD⁺的合成和降解的平衡来增加细胞内NAD⁺的水平。NMN可通过Preiss-Handler和补救途径提高细胞内的NAD⁺水平。NMN可以激活NAD⁺合成酶,增加NAD⁺的合成速率,提高细胞内的NAD⁺水平,进而影响衰老相关生理过程。许多研究揭示,人体内缺乏的NAD⁺可以通过补充NMN来缓解。口服NMN可增加血浆

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.001.018

作者单位: 310016 浙江杭州, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化内科

通讯作者: 曹倩, Email: caoq@srrsh.com

NMN 和组织 NAD^+ 水平,通过增加 NAD^+ 水平,提高线粒体内能量的生成,从而改善细胞的能量供应。通过增加 NAD^+ 水平,也助于增强抗氧化酶的活性,从而清除细胞内的氧自由基。

NAD^+ 也是 DNA 修复过程中关键的辅酶之一, NMN 可以通过增加细胞内的 NAD^+ 水平加强碱基切除修复、核苷酸交换修复和双链断裂修复等能力。

多聚腺苷酸二磷酸核糖酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 是一种在 DNA 损伤修复中起关键作用的酶,其活性与氧化应激相关。高水平的氧自由基可导致 DNA 损伤,激活 PARP。然而,过度活化的 PARP 可能耗尽 NAD^+ ,导致细胞能量耗竭。DNA 损伤发生时,PARP 被激活并参与 DNA 的修复。由于 PARP 的活性需要消耗 NAD^+ ,补充 NMN 可能有助于提供更多的 NAD^+ ,维持 NAD^+ 水平,抑制过度活化的 PARP,避免细胞免受到氧化应激的损害,促进 DNA 损伤的修复^[14]。

有相关研究指出, NMN 可调节去乙酰化酶 (sirtuins, SIRT) 活性, SIRT 是一类依赖于 NAD^+ 的酶,参与调控细胞内多种生物学过程, SIRT 蛋白需要 NAD^+ 作为底物来执行去乙酰化反应,当 NAD^+ 水平升高时, SIRT 蛋白可能更容易与底物结合,并执行去乙酰化反应,从而调节相关的细胞过程。NMN 作为 NAD^+ 的前体,它能通过提供额外的 NAD^+ 来增加 SIRT 蛋白的活性^[15]。而 NAD^+ 水平的下降会降低细胞中 SIRT 的活性。通过调节 SIRT 活性, NMN 可能有助于维持细胞内的氧化还原平衡,减少氧自由基的产生。

3 NMN 在疾病治疗和健康促进方面的应用

鉴于 NMN 在抗衰老方面的潜在作用,补充 NMN 作为一种抗衰老方案,被推荐用于缓解老年代谢性疾病。

3.1 NMN 在心脑血管方面的作用 NMN 可以通过增加 NAD^+ 水平促进细胞能量代谢和抗氧化作用,进而改善血管功能、降低血压、减少动脉硬化等。NMN 作为 NAD^+ 的前体,可以提高心脏细胞内的 NAD^+ 水平,有助于维持心脏的正常能量代谢,提高心脏的耐受力 and 功能。 NAD^+ 在心肌细胞中参与调节氧化磷酸化和糖酵解等能量代谢途径,维持心肌细胞的正常功能,减轻老年心脏的心肌损伤^[16]。根据 Tarantini 等^[17]研究,补充 NMN 能有效减弱脑微血管内皮细胞中与年龄相关的线粒体氧化应激,增强内皮功能,恢复衰老皮层中神经血管耦合反应,保

护老年小鼠的脑微血管,预防衰老引起的血管性认知障碍。Kiss 等^[18]的研究指出,补充 NMN 可提高 NAD^+ 水平,随后促进 SIRT 激活,改善神经血管功能和认知能力。Klimova 等^[19]报道, NMN 可以提高大鼠线粒体 NAD^+ 水平,增强线粒体生物能量,抑制缺血后 NAD^+ 消耗和细胞死亡,抑制线粒体过度碎片化,减少海马体中的线粒体蛋白乙酰化和活性氧,这些作用也可能有助于减轻阿尔兹海默病的发病。

3.2 NMN 对代谢性疾病的作用 Mitchell 等^[20]报道, NMN 的补充可以提升 NAD^+ 水平,进而促进葡萄糖的吸收和利用,影响胰岛素信号传导途径,改善胰岛素抵抗和糖代谢,有效抑制氧化应激,增强高脂肪饮食小鼠的身体机能。这一过程可能与 NMN 通过激活 SIRT 等去乙酰化酶,调节葡萄糖和脂质代谢有关。NMN 也可以通过改善糖代谢过程、降低氧化应激、炎症反应以及促进细胞自噬过程,进一步改善胰岛 β 细胞功能,从而改善高脂肪饮食诱导的肝胰岛素抵抗^[21]。根据 Yoshino 等^[22]研究,对于超重或肥胖的糖尿病前期女性每天口服 250 mg 的 NMN,连续服用 10 周,能够提高胰岛素敏感性,并促进胰岛素信号传导和肌肉重塑。

胰岛素抵抗是脂质代谢紊乱的重要因素,补充 NMN 可能通过提高 NAD^+ 水平,间接改善胰岛素的信号传导,从而调节脂质代谢。NMN 可以调节包括脂肪酸氧化和脂质积累在内的脂质代谢过程,对于维持正常的血脂水平和预防代谢性疾病具有重要意义。NMN 也可以通过增强线粒体功能,提高脂肪酸在线粒体中的氧化效率,这有助于减少脂肪在细胞内的堆积,防止脂肪过多积聚引起的代谢问题。Mills 等^[4]研究在实验中观察到 NMN 给药可改善小鼠血浆脂质水平,改善游离脂肪酸、甘油三酯和胆固醇水平,并降低肝内甘油三酯水平。

3.3 NMN 的安全性相关试验 一项旨在评估口服 NMN 的安全性的 I 期人体临床研究结果表明,在健康受试者中,单次口服 500 mg 的 NMN 不会导致严重的不良反应^[23]。Irie 等^[24]研究中的志愿者们分别接受了单次口服 100 mg、250 mg、500 mg NMN 的试验,结果表明,单次口服 NMN 能够安全有效地代谢,不会造成严重的不良影响。Yi 等^[25]研究对 80 名中年健康成年人进行了 60 d 的临床试验,受试者分为每日口服一次安慰剂、300 mg、600 mg 或 900 mg NMN。试验结果显示,与安慰剂组相比,所有三个 NMN 治疗组在第 30 天和第 60 天的时间点测得血

液NAD⁺浓度均显著增加。在治疗期间,血液NAD⁺浓度具有明确量效关系,连续60 d每日口服900 mg NMN是安全的。口服NMN明显改善了志愿者的六分钟步行测试、血液生物年龄和生活质量量表评分。

4 总结与展望

NMN作为一种NAD⁺的前体,具有潜在的健康促进和疾病治疗作用。DNA损伤、慢性炎症、氧化应激和NAD⁺消耗酶的增加会加速NAD⁺降解。NAD⁺水平的降低导致线粒体能量产生下降,导致衰老和各种与年龄相关的疾病。而补充NMN可以通过生物合成途径恢复体内NAD⁺水平,逆转衰老过程,预防与年龄相关的疾病。NMN在保护心血管健康、改善代谢、保护神经方面显示出许多益处,有助于延缓衰老进程。

总的来说,NMN治疗在多种情况下显示出有益的效果^[22]。尽管如此,该领域的具体研究机制依然值得探究完善,因此,期待未来研究进一步对NMN的下游机制进行更全面的研究。目前研究初步表明,NMN适用于:维生素B3低下的人群;衰退症状明显的人群;早衰人群。合理服用NMN对于衰老症状有明显缓解。在NMN的应用过程中需要首先进行身体衰老水平评估,然后在健康保健指导下,间歇性补充其他B族维生素,在特殊人群中的应用需在医疗保护下进行。

NMN是一种具有巨大制药潜力的药物,现有的许多临床试验已证实短期服用NMN不会造成严重不良反应^[26],但对于NMN的长期安全性和剂量效应,还需要进行更多的临床研究和大规模试验以确定其在人类健康中的确切作用。此外,还需要进一步了解NMN的最佳剂量、治疗持续时间以及适应证范围等问题,期待在未来的NMN研究中,能够得到其在各种老化疾病中更可靠的治疗证据。

参考文献

- Grozio A, Mills KF, Yoshino J, et al. Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(1): 47-57.
- Poljšak B, Kovač V, Špalj S, et al. The central role of the NAD⁺ molecule in the development of aging and the prevention of chronic age-related diseases: Strategies for NAD⁺ modulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1-17.
- Xie N, Zhang L, Gao W, et al. NAD⁺ metabolism: Pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 1-37.
- Mills KF, Yoshida S, Stein LR, et al. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 795-806.
- Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD(+) metabolism and the control of energy homeostasis: A balancing act between mitochondria and the nucleus[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1): 31-53.
- Alegre GFS, Pastore GM. NAD⁺ precursors nicotinamide mononucleotide (NMN) and nicotinamide riboside (NR): Potential dietary contribution to health[J]. *Curr Nutr Rep*, 2023, 12(3): 445-464.
- Nadeeshani H, Li J, Ying T, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product: Promises and safety concerns[J]. *J Adv Res*, 2022, 37: 267-278.
- Hong W, Mo F, Zhang Z, et al. Nicotinamide mononucleotide: A promising molecule for therapy of diverse diseases by targeting NAD⁺ metabolism[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 1-27.
- Yang Y, Sauve AA. NAD(+) metabolism: Bioenergetics, signaling and manipulation for therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1864(12): 1787-1800.
- Okabe K, Yaku K, Tobe K, et al. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 1-13.
- Hou Y, Lautrup S, Cordonnier S, et al. NAD⁺ supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(8): E1876-E1885.
- Fang EF, Lautrup S, Hou Y, et al. NAD⁺ in aging: molecular mechanisms and translational implications[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(10): 899-916.
- Guo Y, Guan T, Shafiq K, et al. Mitochondrial dysfunction in aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 88: 1-16.
- Li J, Bonkowski MS, Moniot S, et al. A conserved NAD⁺ binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging[J]. *Science*, 2017, 355(6331): 1312-1317.
- Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: The rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(11): 679-690.
- Hosseini L, Vafaei MS, Badalzadeh R. Melatonin and nicotinamide mononucleotide attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury via modulation of mitochondrial function and hemodynamic parameters in aged rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020, 25(3): 240-250.
- Tarantini S, Valcarcel-Ares MN, Toth P, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation rescues

- cerebromicrovascular endothelial function and neurovascular coupling responses and improves cognitive function in aged mice[J].Redox Biol,2019,24:1-14.
- 18 Kiss T, Nyúl-Tóth Á, Balasubramanian P, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation promotes neurovascular rejuvenation in aged mice: Transcriptional footprint of SIRT1 activation, mitochondrial protection, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects[J]. Gero Science, 2020, 42(2): 527-546.
 - 19 Klimova N, Long A, Kristian T. Nicotinamide mononucleotide alters mitochondrial dynamics by SIRT3-dependent mechanism in male mice[J]. J Neurosci Res, 2019, 97(8): 975-990.
 - 20 Mitchell SJ, Bernier M, Aon MA, et al. Nicotinamide improves aspects of healthspan, but not lifespan, in mice[J]. Cell Metab, 2018, 27(3): 667-676.
 - 21 Yoshino J, Baur JA, Imai SI. NAD⁺ intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR[J]. Cell Metab, 2018, 27(3): 513-528.
 - 22 Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women[J]. Science, 2021, 372(6547): 1224-1229.
 - 23 Tsubota K. The first human clinical study for NMN has started in Japan[J]. NPJ Aging Mech Dis, 2016, 2: 1-2.
 - 24 Irie J, Inagaki E, Fujita M, et al. Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men[J]. Endocr J, 2020, 67(2): 153-160.
 - 25 Yi L, Maier AB, Tao R, et al. The efficacy and safety of β -nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: A randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial[J]. Geroscience, 2023, 45(1): 29-43.
 - 26 Pencina KM, Lavu S, Dos Santos M, et al. MIB-626, an oral formulation of a microcrystalline unique polymorph of β -nicotinamide mononucleotide, increases circulating nicotinamide adenine dinucleotide and its metabolome in middle-aged and older adults[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2023, 78(1): 90-96.

(收稿日期 2024-07-15)

(本文编辑 高金莲)

(上接第45页)

- 响因素的 Logistic 回归分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(10): 1361-1364, 1384.
- 3 寇红, 陈群. 创伤急救护理在严重腹部创伤患者中的应用效果[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(5): 862-863.
 - 4 王琪, 高明, 葛巍巍, 等. 外周血 SP-D、SP-A、IL-1 β 对创伤性肠破裂患者术后急性肺损伤的预测及病情评估价值[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(10): 1203-1211.
 - 5 刘士会, 吕良峰, 胡成文. 严重腹部创伤后短期死亡原因调查及危险因素的回溯性分析[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 307-311.
 - 6 彭瑞雪, 蒋明辉, 任亚萌. 基于护理结局分类系统的多维度干预对重症肺炎患者心理状态和 APACHE II 评分的影响[J]. 国际护理学杂志, 2024, 43(10): 1765-1768.
 - 7 马武剑, 李玉翠. 严重多发伤伴腹部损伤病人血清 CRP、PCT 水平及损伤严重程度评分 ISS 对脏器损伤的预测价值[J]. 河北医学, 2021, 27(2): 288-292.
 - 8 郁毅刚, 郑泽源. 严重腹部交通伤患者院前集束化急救策略研究[J]. 创伤外科杂志, 2023, 25(9): 641-647.
 - 9 秦燕明, 王鹏, 徐旋旋, 等. 严重多发伤继发性呼吸窘迫综合征的危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(3): 299-304.
 - 10 黄利民, 冯志书, 陈慧敏, 等. 660 例创伤患者肺部感染的危险因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(1): 11-14, 20.
 - 11 Hayden MC, Limbach M, Schuler M, et al. Effectiveness of a three-week inpatient pulmonary rehabilitation program for patients after COVID-19: A prospective observational study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(17): 9001.
 - 12 卢蓉, 周瑞祥, 胡述立, 等. 肺血管功能障碍与急性肺损伤患者预后的关系研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(10): 1221-1225.
 - 13 陶书超, 闫瑛. 输血相关性急性肺损伤患者调节性 T 细胞亚群与细胞因子的相关性研究[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(8): 576-578, 582.
 - 14 吴前胜, 胡凯利, 徐灵, 等. 心脏术后患者呼吸衰竭的危险因素及预后分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2024, 31(3): 272-276.
 - 15 张晶, 白颖, 刘淙悠. 早期气管插管的创伤患者发生呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(4): 390-393.
 - 16 Peng B, Gao YH, Xie JQ, et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: A systematic review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 283.

(收稿日期 2024-10-29)

(本文编辑 葛芳君)