

DOI: 10.13376/j.cbls/2017105

文章编号: 1004-0374(2017)08-0773-06

维生素B₃与帕金森病的防治

安竹燕¹, 李清华¹, 柯尊记^{1,2*}

(1 桂林医学院广西脑与认知神经科学重点实验室, 桂林 541004; 2 上海中医药大学生物化学教研室, 神经科学研究中心, 上海市健康辨识与评估重点实验室, 上海 201203)

摘要: 帕金森病 (PD) 是以运动功能失调为主要表现的神经退行性疾病, 其病理特征是黑质致密部多巴胺能神经元的丢失和路易氏小体的形成。线粒体能量供应障碍和氧化应激在 PD 发生与发展过程中起重要作用, 抗氧化和改善线粒体功能的物质可延缓 PD 的发展。维生素 B₃ 是体内氧化还原体系的重要组分, 参与抗氧化、抗炎、促进自噬以及维护神经元正常结构和功能, 提示补充维生素 B₃ 可能是延缓 PD 的方法之一。

关键词: 维生素 B₃; 帕金森病; 氧化应激; 线粒体; 自噬

中图分类号: Q563; R742.5 文献标志码: A

Vitamine B₃ and Parkinson's disease

AN Zhu-Yan¹, LI Qing-Hua¹, KE Zun-Ji^{1,2*}

(1 Guangxi Key Laboratory for Brain and Cognitive Neurosciences, Guilin Medical College, Guilin 541004, China; 2 Department of Biochemistry, Center for Neurosciences, Shanghai Key Laboratory of Health Identification and Assessment, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a degenerative disorder of the central nervous system that mainly affects the motor system. The early symptoms of PD are shaking, rigidity, slowness of movement, and difficulty with walking. The primary symptoms of PD result from the death of dopamine-secreting cells in the pars compacta region of the substantia nigra. The histopathological feature of the substantia nigra shows neuronal loss and Lewy bodies formation in the remaining nerve cells, which is a key pathological feature of PD. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and protein aggregation play a role in neuronal death in PD. Antioxidants, mitochondrial nutrients and anti-inflammatory drugs show protective effects. Vitamin B₃ complex includes nicotinamide and niacin, which are precursors of the coenzymes nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) *in vivo*. NADP and NAD are coenzymes for many dehydrogenases, participating in many hydrogen transfer processes. Vitamin B₃ also shows antioxidative, anti-inflammatory, and mitochondria protecting effects with activation of mitophagy. The studies suggest that vitamin B₃ complex may slow down the development of PD.

Key words: vitamine B₃; Parkinson's disease; oxidative stress; mitochondria; autophagy

维生素 B₃, 也称为维生素 PP, 包括尼克酸 (nicotinic acid, 又称烟酸) 和尼克酰胺 (nicotinamide, 又称烟酰胺), 两者都是吡啶的衍生物, 它们可相互转化。在体内, 烟酰胺与核糖、磷酸和腺苷酸结合构成两种辅酶形式, 包括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⁺), NAD⁺ 又称辅酶 I (CoI), NADP⁺

又称辅酶 II (CoII)。NAD⁺ 和 NADP⁺ 是体内多种脱氢酶的辅酶, 利用其吡啶环能可逆地加氢还原和脱氢氧化, 在生物氧化过程中发挥递氢体的作用^[1]。缺乏维生素 B₃ 时, 可引起癞皮病, 临床典型症状为裸露的部位产生对称性皮炎以及腹泻和痴呆^[2]。

收稿日期: 2017-05-04; 修回日期: 2017-06-17

*通信作者: E-mail: kezunji@shutcm.edu.cn

维生素 B₃ 在自然界中广泛存在, 动物内脏、肉类、酵母、小麦及花生中含量丰富。肠道细菌能利用色氨酸合成一部分烟酸, 因此, 只有当食物中同时缺乏烟酸和色氨酸时, 才会导致烟酸缺乏。成人每日需要 15~20 mg 的维生素 B₃。大多数组织利用血液中的烟酰合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD), 其过程是首先经烟酰胺磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphoribosyl transferase, NamPRTase) 转变为烟酰胺的中间体——烟酰胺单核苷酸 (nicotinamide mononucleotide, NMN), 再通过烟酰胺单核苷酸腺苷酰基转移酶 (nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase, NMNAT) 直接催化 NMN 形成烟酸腺嘌呤二核苷酸 (nicotinic acid adenine dinucleotide, NaAD), NaAD 在 NAD 合成酶的作用下最终合成 NAD。血液中的色氨酸也可以通过从头开始途径合成 NMN, 再完成 NAD 合成过程。

临床上, 大剂量烟酸 (2~6 g/d) 可作为降血脂药物使用, 烟酸可以降低总胆固醇 (TC)、极低密度脂蛋白 (vLDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 和甘油三酯 (TG) 水平, 并升高高密度脂蛋白 (HDL-C) 水平。大剂量烟酰胺 (≤ 3.5 g/d) 被广泛用于保护细胞损伤、抑制炎症等病理情况的治疗, 如衰老相关疾病^[3-4]、PD^[5-6]、心脏疾病^[7]、肥胖与 2 型糖尿病^[8-9] 以及肌肉萎缩^[10] 等。本文将重点阐述维生素 B₃ 对帕金森病的保护作用及其可能的作用机制。

1 维生素B₃与帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是常见的以运动功能失调为主的第二大神经退行性疾病, 全球 65 岁以上的人约 2% 患有帕金森病, 中国是全球帕金森病患者最多的国家, 发病率约为 16~440.3/100 000^[11]。PD 的病理学特征是黑质多巴胺能神经元的丢失和路易氏小体的形成。多巴胺能神经元的丢失导致基底节环路失调, 引起进行性的静止性震颤、运动迟缓、肌强直、步态不稳和姿势异常等运动障碍性临床症状。此外, PD 的非运动性障碍包括失眠、抑郁、认知功能下降、嗅觉和感觉能力下降等。PD 多为散发性, 其发病机制复杂, 遗传易感性和环境毒素共同作用参与 PD 的发病过程, 年龄是 PD 的主要危险因素之一, 临床上还没有能够有效阻止 PD 病程进展的方法。研究显示, 线粒体能量供应障碍和氧化应激在 PD 发生与发展过程中起重要作用, 抗氧化和改善线粒体功能的物质, 如

维生素 B₃、辅酶 Q₁₀、肌酸和维生素 K₂ 等可延缓 PD 的进展, 补充这些营养素是延缓 PD 发展的方法之一^[6]。

1.1 维生素B₃改善帕金森病患者的运动功能

帕金森病患者的特征性病理表现是运动功能失调, 即运动能力下降。临床试验研究发现, PD 患者的日常食物中维生素 B₃ 的摄入严重不足, 并与 PD 患者运动功能的障碍相关^[12]。动物模型研究证实, 高剂量的维生素 B₃ 可提高 PD 模型果蝇的运动能力^[6]。运动能力是肌肉和骨骼在神经的协调下实现的, ATP 是生命活动的能量来源, 线粒体是通过氧化磷酸化合成 ATP 的关键细胞器。PD 致病基因多与线粒体结构和功能受损有关, 如 α -synuclein、DJ-1、PINK1、Parkin、LRRK2、HTRA2 和 ATP13A2 等, 这些基因突变可以显示出类似 PD 的症状^[13]。神经毒素 MPTP 也可引起 PD 样症状, 原因是 MPTP 的代谢产物 MPP⁺ 抑制了呼吸链中的线粒体复合物 I (mitochondrial complex I, C I) 的活性, 降低了线粒体产生 ATP 的能力^[14]。在 PINK1 突变的 PD 患者脑细胞中的 C I 活性显著下降^[15-16]; 在果蝇中, PINK1 基因突变同样导致了 C I 活性降低、多巴胺能神经元变性, 果蝇表现出了类似于 PD 的运动能力异常^[17]。

维生素 B₃ 的辅酶形式烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 是体内重要的氧化还原反应体系之一, 在维持细胞正常能量代谢方面发挥重要作用。高剂量的维生素 B₃ 可提高 PD 果蝇的线粒体复合物 I 活性^[6]。在细胞培养基里添加维生素 B₃, 可检测到人成纤维细胞内 NAD⁺ 增加了 60%, 线粒体膜电位增加, 且提高了 3-磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde 3-phosphatedehydrogenase, GAPDH) 的表达量, 同时促进能量代谢, 增加 ATP 的产量, 增加线粒体自噬, 清除受损的线粒体^[18]。GAPDH 是糖酵解的关键酶之一, 可催化 3-磷酸甘油醛氧化脱氢并磷酸化生成含有 1 个高能磷酸键的 1,3-二磷酸甘油酸, 该反应脱下的氢和电子转给脱氢酶的辅酶 NAD⁺ 生成 NADH 和 H⁺, 此高能磷酸基团可将能量传递到 ADP 形成 ATP, 从而改善细胞的能量代谢。

Parkin 是 E3 泛素化连接酶, 参与细胞内蛋白质降解和线粒体质量控制, 吞噬降解有缺陷的线粒体。Parkin 功能性缺失导致线粒体功能障碍是家族性和散发性 PD 的病理机制之一。对 Parkin 基因突变后出现线粒体功能受损的 PD 果蝇模型, 通过食

物中补充维生素 B₃ 以增加 NAD⁺ 可利用的量, 防止了线粒体膜电位的下降从而提高了线粒体功能, 抑制了多巴胺能神经元的变性, 改善了 PD 相关表型^[19]。

1.2 维生素B₃与多巴胺的合成

神经递质多巴胺减少是帕金森患者运动功能异常的直接原因, 酪氨酸是脑内神经元合成神经递质多巴胺的原料, 其中间产物左旋多巴通常作为药物以补充帕金森患者脑内多巴胺。在体内, 酪氨酸合成多巴胺前体左旋多巴的辅酶是四氢生物蝶呤, PD 患者脑内四氢生物蝶呤严重缺乏, 而补充四氢生物蝶呤防治 PD 的实验没有成功。NADH 作为供氢体, 在二氢生物蝶呤还原酶催化下把氧化型二氢生物蝶呤还原为四氢生物蝶呤, 因此, 人们试图用 NADH 来防治 PD。早期的临床实验表明 NADH 可以改善 PD 的临床表现, 提高边缘系统内源性左旋多巴的生物合成, 且静脉注射效果比口服效果好, 静脉注射 NADH 后可检测到尿中多巴胺的代谢终产物高香草酸 (HVA) 浓度增加^[20-21]。体外的研究也显示, NADH 可提高 PC12 细胞左旋多巴的生物合成^[22]。另一个临床实验也显示, 给 PD 患者脉注 NADH 10 mg, 连续 7 d 后, 帕金森患者临床症状减轻, 血浆中左旋多巴的含量增加^[23]。然而, 另一个小规模 (5 例 PD 患者, 4 例正常对照) 双盲临床研究显示, 小剂量 (25 mg) 短期 (2、4 周) NADH 对 PD 患者的临床表现和脑脊液中相关的单胺类神经递质和神经肽都没有明显改善作用^[24]。从体内合成多巴胺的化学过程分析, NADH 在促进多巴胺合成方面的作用需要进一步研究^[25]。

2 维生素B₃与神经元死亡

神经元死亡是帕金森病等神经退行性疾病的直接原因, 氧化应激、线粒体的改变和炎症通常是细胞死亡的主要原因。越来越多的证据表明, NAD⁺ 在线粒体功能和能量代谢中起重要作用。NMN 是维生素 B₃ 的中间代谢产物, 是 NAD⁺ 的前体之一, NMN 可保护鱼藤酮引起的线粒体损伤而导致的能量代谢障碍, 减少鱼藤酮诱导的 PC12 细胞的凋亡。氧化应激等引起 DNA 损伤, NAD⁺ 可保护聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP-1] 介导的星形胶质细胞死亡^[26]。NAD⁺ 依赖的 PARP-1 和去乙酰化酶沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 参与细胞衰老和凋亡过程, 是年龄相关的神经退行性疾病的两个关键

分子^[27]。

PARP-1 是一种核蛋白, 参与调节 DNA 修复、基因表达、基因组的稳定性、细胞周期和长期记忆等重要生物学过程。DNA 损伤时, PARP-1 被激活, 参与修复 DNA, 维持了基因组的完整性, 同时消耗细胞内的 NAD⁺ 和 ATP^[27-28]。NAD⁺ 是糖酵解途径中 3-磷酸甘油醛脱氢酶的重要辅助因子, PARP-1 激活消耗 NAD⁺, 细胞将出现因 NAD⁺ 过度消耗导致能量供应不足, 影响了线粒体的功能, 也可导致细胞死亡^[27-28]。抑制 PARP-1 的活性可激活蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB), 同时抑制 NF-κB 和高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 的转录, 以阻止炎症反应的发生^[29-30]。此外, PARP-1 参与氧化应激引起的多巴胺能神经元死亡^[31-32]; PARP-1 过度激活还可导致多巴胺能神经元毒性和萎缩^[33-34]。

乙酰化酶沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 是一种依赖于 NAD⁺ 的去乙酰化酶, 在调节 DNA 重组、基因沉默、DNA 修复和染色体稳定性过程中发挥作用。SIRT1 蛋白通过抑制 PPAR-γ 减少细胞的脂质过氧化损伤, 调节 p53 的活性, 调控 FOXO 的信号通路而启动细胞的抗氧化途径来保护细胞。当 NAD⁺ 足够时, SIRT1 调节应激反应促进神经元的生存; 当 NAD⁺ 缺乏时, SIRT1 功能减弱导致细胞易受损伤^[35-36]。SIRT1 也可通过蛋白去乙酰化修饰调节 NF-κB 表达, 调控炎症反应和炎症相关的细胞死亡过程^[37-38]。SIRT1 通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 -1α/β (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α/β, PGC-1α/β) 依赖的途径调节线粒体功能, 敲除 SIRT1 基因后, 体内 NAD⁺ 的量会下降, 线粒体功能减弱; 提高 NAD⁺ 的水平可改善老年小鼠的线粒体的功能^[39]。SIRT1 通过调节代谢发挥限制热量摄取、促进老龄健康、预防老年性疾病的作用^[40-41]。遗传学分析显示, SIRT1 基因启动子区域的多态性与 PD 相关^[42]。动物体内研究显示, SIRT1 使热休克因子 1 去乙酰化, 激活分子伴侣 HSP70, 从而预防帕金森病^[43]。

3 维生素B₃神经保护作用的可能机制

3.1 维生素B₃的抗氧化作用

氧化应激是由于自由基过度产生, 或未及时清除导致体内氧化和抗氧化作用平衡失调而产生的。在神经系统中, 代谢是产生自由基的主要来源, 线粒体功能障碍也会产生大量活性氧 (ROS)。维生素

B₃ 作为 NAD⁺ 的前体物质, NAD⁺ 磷酸化后合成 NADP⁺, 以 NAD⁺ 和 NADP⁺ 为辅酶的脱氢酶系参与体内多种氧化还原反应, 在维持正常组织的完整性和体内蛋白质、脂类和碳水化合物等物质的正常代谢过程中发挥重要作用。NADP⁺ 被葡萄糖-6-磷酸脱氢酶还原为 NADPH, NADPH 作为还原剂参与细胞的抗氧化应激^[44]。NADPH 可促进氧化型谷胱甘肽还原为还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的反应。在谷胱甘肽转移酶的作用下, GSH 能和过氧化物及自由基相结合, 以对抗自由基对脏器的损害, 尤其是在对抗氧化剂对巯基的破坏, 保护细胞膜中含巯基蛋白质和含巯基酶的完整性方面发挥重要作用^[45]。经腹腔注射维生素 B₃ 可保护 Aβ42 诱导的大鼠脑损伤, 同时降低 ROS 的水平, 减少脂质过氧化物的产生, 增加 GSH 水平^[46]。维生素 B₃ 能延缓体外培养的成纤维细胞的衰老过程, 降低 ROS 水平, 减少脂褐素的生成, 降低在有丝分裂后的细胞生长抑制^[47], 提示维生素 B₃ 有较强的抗氧化作用。

3.2 维生素B₃的抗炎作用

炎症和免疫是神经退行性疾病的重要病理生理过程, 也参与脑缺血引起的脑病理过程。维生素 B₃ 能明显抑制脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导小胶质细胞产生 TNF-α、IL-6; 抑制脑缺血后转录因子 NF-κB 的转录过程, 减少中性粒细胞和巨噬细胞在脑缺血损伤区的浸润, 有效地减少脑梗死的面积和改善神经损伤引起的行为学改变^[48]。维生素 B₃ 可以保护致死量的 LPS 诱导的小鼠肝损伤, 降低血清中氨基转移酶和炎症因子的浓度, 提高小鼠的生存率^[49]。维生素 B₃ 还可抑制单核细胞向巨噬细胞的分化过程而影响炎症的发生^[50]。

3.3 维生素B₃促进自噬作用

细胞自噬在维持细胞正常生理功能方面发挥重要作用。抑制自噬会诱导神经元死亡, 加速神经退行性疾病的发生^[51]。补充维生素 B₃ 能改善衰老引起的 AD 模型小鼠的认知功能减退, 减少海马区和脑皮质区高度磷酸化 tau 蛋白的沉积, 这可能与组蛋白去乙酰化相关^[52]。同时, 维生素 B₃ 还可保护线粒体的完整性, 通过吞噬作用清除损伤的线粒体, 保证神经元内线粒体的质量^[26,53]。线粒体具有分裂和更新能力, 损伤的线粒体会被降解、清除。神经细胞和其他细胞一样, 都可通过自噬-溶酶体系统降解有缺陷的细胞器和聚集的蛋白质。激活自噬是神经元调节细胞稳态的重要途径。

4 总结

PD 的发病机制复杂, 由遗传、环境因素和神经系统老化等因素共同导致。维生素 B₃ 通过维持线粒体的完整性, 改善神经元的能量供给, 对抗氧化应激, 抑制炎症反应, 促进自噬作用, 保护神经元的正常结构和功能, 提示维生素 B₃ 在保护 PD 等神经退行性疾病方面有独特的作用。进一步探讨维生素 B₃ 在代谢和维持线粒体正常功能方面的作用, 可为临床上防治 PD 找到新方法。

[参 考 文 献]

- [1] Sauve AA. NAD⁺ and vitamin B₃: from metabolism to therapies. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324: 883-93
- [2] Maiese K, Chong ZZ, Hou J, et al. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care. *Molecules*, 2009, 14: 3446-85
- [3] Pehar M, Harlan BA, Killooy KM, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal*, 2017 [Epub ahead of print]
- [4] Sarika S. Emerging therapeutic roles for NAD⁺ metabolism in mitochondrial and age-related disorders. *Clin Transl Med*, 2016, 5: 25
- [5] Lehmann S, Loh SH, Martins LM. Enhancing NAD⁺ salvage metabolism is neuroprotective in a PINK1 model of Parkinson's disease. *Biol Open*, 2017, 6: 141-7
- [6] Jia H, Li X, Gao H, et al. High doses of nicotinamide prevent oxidative mitochondrial dysfunction in a cellular model and improve motor deficit in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*, 2008, 86: 2083-90
- [7] Mericskay M. Nicotinamide adenine dinucleotide homeostasis and signalling in heart disease: pathophysiological implications and therapeutic potential. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109: 207-15
- [8] Yang SJ, Choi JM, Kim L, et al. Nicotinamide improves glucose metabolism and affects the hepatic NAD-sirtuin pathway in a rodent model of obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem*, 2014, 25: 66-72
- [9] Jokinen R, Pirnes-Karhu S, Pietiläinen KH, et al. Adipose tissue NAD⁺-homeostasis, sirtuins and poly(ADP-ribose) polymerases - important players in mitochondrial metabolism and metabolic health. *Redox Biol*, 2017, 12: 246-63
- [10] Ryu D, Zhang H, Ropelle E R, et al. NAD⁺ repletion improves muscle function in muscular dystrophy and counters global PARylation. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 361ra139
- [11] Zou Y, Liu J, Tian Z, et al. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in the People's Republic of China. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 1467-72
- [12] Hellenbrand W, Boeing H, Robra B, et al. Diet and Parkinson's disease. II: A possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered

- food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology*, 1996, 47: 644-50
- [13] Meulener M, Whitworth AJ, Armstrong-Gold CE, et al. *Drosophila* DJ-1 mutants are selectively sensitive to environmental toxins associated with Parkinson's disease. *Curr Biol*, 2005, 15: 1572-7
- [14] Subramaniam SR, Chesselet M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 2013, 106: 17-32
- [15] Sing A, Tsatskis Y, Fabian L, et al. The atypical cadherin fat directly regulates mitochondrial function and metabolic state. *Cell*, 2014, 158: 1293-308
- [16] She H, Yang Q, Shepherd K, et al. Direct regulation of complex I by mitochondrial MEF2D is disrupted in a mouse model of Parkinson disease and in human patients. *J Clin Invest*, 2011, 121: 930-40
- [17] Pogson JH, Ivatt RM, Sanchez-Martinez A, et al. The complex I subunit *NDUFA10* selectively rescues *Drosophila pink1* mutants through a mechanism independent of mitophagy. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004815
- [18] Kang HT, Hwang ES. Nicotinamide enhances mitochondria quality through autophagy activation in human cells. *Aging Cell*, 2009, 8: 426-38
- [19] Lehmann S, Costa AC, Celardo I, et al. *Parp* mutations protect against mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in a PARKIN model of Parkinson's disease. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2166
- [20] Birkmayer W, Birkmayer JG, Vrecko K, et al. The clinical benefit of NADH as stimulator of endogenous L-dopa biosynthesis in parkinsonian patients. *Adv Neurol*, 1990, 53: 545-9
- [21] Birkmayer J, Vrecko C, Volc D, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)--a new therapeutic approach to Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 1993, 87: 32-35
- [22] Vrecko K, Birkmayer JG, Krainz J. Stimulation of dopamine biosynthesis in cultured PC 12 pheochromocytoma cells by the coenzyme nicotinamide adeninedinucleotide (NADH). *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 1993, 5: 147-56
- [23] Kuhn W, Müller T, Winkel R, et al. Parenteral application of NADH in Parkinson's disease: clinical improvement partially due to stimulation of endogenous levodopa biosynthesis. *J Neural Transm: Vienna*, 1996, 103: 1187-93
- [24] Dizdar N, Kågedal B, Lindvall B. Treatment of Parkinson's disease with NADH. *Acta Neurol Scand*, 1994, 90: 345-7
- [25] Swerdlow RH. Is NADH effective in the treatment of Parkinson's disease? *Drugs Aging*, 1998, 13: 263-8
- [26] Alano CC, Ying W, Swanson RA. Poly (ADP-ribose) polymerase-1-mediated cell death in astrocytes requires NAD⁺ depletion and mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem*, 2004, 279: 18895-902
- [27] Narne P, Pandey V, Simhadri PK, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 hyperactivation in neurodegenerative diseases: the death knell tolls for neurons. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 63: 154-66
- [28] Kovacs K, Toth A, Deres P, et al. Critical role of PI3-kinase/Akt activation in the PARP inhibitor induced heart function recovery during ischemia-reperfusion. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71: 441-52
- [29] Kameoka M, Katsuya O, Tetsuka T, et al. Evidence for regulation of NF-κB by poly (ADP-ribose) polymerase. *Biochem J*, 2000, 346: 641-9
- [30] Ditsworth D, Zong W, Thompson CB. Activation of poly (ADP)-ribose polymerase (PARP-1) induces release of the pro-inflammatory mediator HMGB1 from the nucleus. *J Biol Chem*, 2007, 282: 17845-54
- [31] Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Alzheimer's and Parkinson's diseases and coenzyme Q 10 as a potential treatment. *J Bioenerg Biomembr*, 2004, 36: 381-6
- [32] Goto S, Xue R, Sugo N, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase impairs early and long-term experimental stroke recovery. *Stroke*, 2002, 33: 1101-6
- [33] Kim TW, Cho HM, Choi SY, et al. (ADP-ribose) polymerase 1 and AMP-activated protein kinase mediate progressive dopaminergic neuronal degeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e919
- [34] Lee Y, Karuppagounder SS, Shin J, et al. Parthanatos mediates AIMP2-activated age-dependent dopaminergic neuronal loss. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1392-400
- [35] Iwahara N, Hisahara S, Hayashi T, et al. Transcriptional activation of NAD⁺-dependent protein deacetylase SIRT1 by nuclear receptor TLX. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386: 671-5
- [36] Kim E, Kho J, Kang M, et al. Active regulator of SIRT1 cooperates with SIRT1 and facilitates suppression of p53 activity. *Mol Cell*, 2007, 28: 277-90
- [37] Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF-κB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J*, 2004, 23: 2369-80
- [38] Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, et al. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-β toxicity through inhibiting NF-κB signaling. *J Biol Chem*, 2005, 280: 40364-74
- [39] Gomes AP, Price NL, Ling AJ, et al. Declining NAD⁺ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*, 2013, 155: 1624-38
- [40] Bordone L, Guarente L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 298-305
- [41] Imai S. SIRT1 and caloric restriction: an insight into possible trade-offs between robustness and frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12: 350-6
- [42] Zhang A, Wang H, Qin X, et al. Genetic analysis of SIRT1 gene promoter in sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422: 693-6
- [43] Donmez G, Arun A, Chung C, et al. SIRT1 protects against α-synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci*, 2012, 32: 124-32

- [44] Pollak N, Dölle C, Ziegler M. The power to reduce: pyridine nucleotides-small molecules with a multitude of functions. *Biochem J*, 2007, 402: 205-18
- [45] Wu G, Fang Y, Yang S, et al. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*, 2004, 134: 489-92
- [46] Bayrakdar ET, Uyanikgil Y, Kanit L, et al. Nicotinamide treatment reduces the levels of oxidative stress, apoptosis, and PARP-1 activity in A β (1-42)-induced rat model of Alzheimer's disease. *Free Radic Res*, 2014, 48:146-58
- [47] Kwak JY, Ham HJ, Kim CM, et al. Nicotinamide exerts antioxidative effects on senescent cells. *Mol Cells*, 2015, 38: 229-35
- [48] Chen TY, Lin MH, Lee WT, et al. Nicotinamide inhibits nuclear factor- κ B translocation after transient focal cerebral ischemia. *Crit Care Med*, 2012, 40: 532-7
- [49] Yuan H, Wan J, Li L, et al. Therapeutic benefits of the group B₃ vitamin nicotinamide in mice with lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *Pharmacol Res*, 2012, 65: 328-37
- [50] Weiss R, Schilling E, Grahert A, et al. Nicotinamide: a vitamin able to shift macrophage differentiation toward macrophages with restricted inflammatory features. *Innate Immun*, 2015, 21: 813-26
- [51] Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, 2006, 441: 885-9
- [52] Green KN, Steffan JS, Martinezcioria H, et al. Nicotinamide restores cognition in AD transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. *J Neurosci*, 2008, 28: 11500-10
- [53] Wang P, Guan YF, Du H, et al. Induction of autophagy contributes to the neuroprotection of nicotinamide phosphoribosyltransferase in cerebral ischemia. *Autophagy*, 2012, 8: 77-87