

DOI: 10.13376/j.cbls/2022130

文章编号: 1004-0374(2022)09-1175-06

## 烟酰胺单核苷酸研究进展

党国栋, 蔡美琴\*

(上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025)

**摘要:** 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 对细胞生理过程至关重要, 直接或间接影响细胞代谢和基因表达。烟酰胺单核苷酸 (NMN) 作为 NAD<sup>+</sup> 的前体, 主要通过参与 NAD<sup>+</sup> 生物合成, 提高机体 NAD<sup>+</sup> 水平, 从而达到一定的治疗和预防作用。NMN 通过改善细胞生化功能, 对心血管疾病、糖尿病、肥胖、神经系统疾病以及衰老相关的病理生理学起到一定的干预作用。该文就 NMN 在哺乳动物细胞中的生物合成、吸收机制以及其药理作用和安全性等方面的研究进展进行综述。

**关键词:** 烟酰胺单核苷酸; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; 心血管疾病; 糖尿病; 肥胖; 神经系统疾病

中图分类号: R34 文献标志码: A

## Research progress of nicotinamide mononucleotide

DANG Guo-Dong, CAI Mei-Qin\*

(School of Public Health, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) plays an important role in cell physiology, affecting cell metabolism and gene expression directly or indirectly. Nicotinamide mononucleotide (NMN), a precursor of NAD<sup>+</sup>, mainly participates in the biosynthesis of NAD<sup>+</sup> to improve the level of NAD<sup>+</sup>, thus playing a certain therapeutic and preventive role. NMN plays an important role in cardiovascular diseases, diabetes, obesity, neurological diseases and the pathophysiology of aging by improving cellular biochemical functions. In this review, the biosynthesis and absorption mechanism of NMN in mammalian cells, as well as its pharmacological action and safety are reviewed.

**Key words:** nicotinamide mononucleotide; nicotinamide adenine dinucleotide; cardiovascular diseases; diabetes; obesity; neurological diseases

烟酰胺单核苷酸 (nicotinamide mononucleotide, NMN) 是一种生物活性核苷酸, 广泛存在于各种食物中, 蔬菜水果中含量较多, 多在 0.25~1.88 mg/100 g<sup>[1-2]</sup>。NMN 作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>) 合成过程中的前体, 近年来逐渐被人所熟知。NAD<sup>+</sup> 是在营养摄入和细胞损伤等环境变化中控制细胞功能和存活的关键信号分子, 作为去乙酰化酶 (sirtuins, SIRT6) 和多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly-ADP-ribose polymerases, PARPs) 在内的多种蛋白家族的关键底物, 在几乎所有主要生物过程的调节中都起着重要作用<sup>[3]</sup>。NAD<sup>+</sup> 水平随年龄增长而逐渐下降, 导致细胞和器官功能下降, 代谢改变和疾病易感性

增加<sup>[4]</sup>, 延缓或逆转 NAD<sup>+</sup> 下降可改善机体肌肉功能、运动能力和心脏功能等生理代谢参数<sup>[5]</sup>。直接补充治疗剂量的 NAD<sup>+</sup> 容易出现失眠、疲劳和焦虑等副作用, 且其通过细胞膜的穿透能力较差, 而补充 NMN 能安全有效地提高机体 NAD<sup>+</sup> 水平<sup>[6]</sup>。本文归纳了近年来 NMN 的药理作用研究进展, 探讨其安全性。

### 1 NMN在体内合成NAD<sup>+</sup>

动物实验发现, 全身 NMN 给药可有效地增强

收稿日期: 2022-01-21; 修回日期: 2022-05-05

\*通信作者: E-mail: caimeiqin@sjtu.edu.cn

各种外周组织中的  $\text{NAD}^+$  生物合成, 包括肝脏<sup>[7]</sup>、心脏<sup>[8]</sup>、肾脏<sup>[9]</sup>、骨骼肌<sup>[10]</sup>、脂肪组织<sup>[11]</sup>等。研究发现 NMN 在 3 min 内即可被小鼠肠道吸收, 进入血液循环, 并在 15 min 内完全吸收进入肝脏、骨骼肌等组织, 迅速转化成  $\text{NAD}^+$ , 组织内高浓度  $\text{NAD}^+$  水平可以维持 30 min<sup>[2]</sup>。NMN 是否可以通过血脑屏障目前尚未确定, 但 NMN 能够促进大脑  $\text{NAD}^+$  的合成。腹腔注射 NMN 后, 小鼠海马体和下丘脑等大脑区域的  $\text{NAD}^+$  水平在 15 min 内迅速增加<sup>[12-13]</sup>。

外源性 NMN 进入细胞可通过以下两种途径: (1) NR-NRKS 途径: NMN 经 CD73 酶切割成烟酰胺核糖 (nicotinamide riboside, NR) 并被哺乳动物细胞间接吸收, 后通过平衡型核苷转运蛋白进入细胞, 经烟酰胺核糖激酶 (nicotinamide riboside kinases, NRKs) 磷酸化后产生 NMN<sup>[14]</sup>; (2) 特异性蛋白介导的直接转运途径: 由 *Slc12a8* 基因编码的细胞膜 NMN 特异性转运蛋白, 在小肠和胰腺中大量表达, 介导肠道对口服 NMN 的快速吸收, 并在短期内增加血浆 NMN 水平<sup>[15]</sup>。在哺乳动物细胞内, NMN 参与的补救途径在  $\text{NAD}^+$  的合成中占主导地位<sup>[16]</sup>。在补救途径中, 烟酰胺 (nicotinamide, NAM) 经烟酰胺磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT) 催化后生成 NMN, 后 NMN 经烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶 (nicotinamide mononucleotide adenylyltransferases, NMNATs) 的催化作用生成  $\text{NAD}^+$ 。 $\text{NAD}^+$  被几种  $\text{NAD}^+$  消耗酶分解成 NAM, NAM 再次进入挽救途径并参与  $\text{NAD}^+$  的循环以确保其稳态<sup>[17]</sup>。

## 2 NMN的药理作用

随着年龄的增加,  $\text{NAD}^+$  生物合成的减少或 SIRT6s、PARPs 和环 ADP 核糖合成酶 (CD38 和 CD157) 等  $\text{NAD}^+$  消耗酶的过度激活, 导致  $\text{NAD}^+$  水平下降和  $\text{NAD}^+$  稳态失衡, 继而又影响  $\text{NAD}^+$  消耗酶的功能, 最终诱导相关器官功能障碍<sup>[4]</sup>。NMN 通过提升  $\text{NAD}^+$  水平或改善  $\text{NAD}^+$  消耗酶引起的  $\text{NAD}^+$  缺陷, 从而在心血管疾病、糖尿病、肥胖、神经系统疾病以及衰老相关生理病理状况中起到多种药理活性。

### 2.1 NMN与心血管疾病

心脏中  $\text{NAD}^+$  水平随着年龄的增长而逐渐下降, 导致病理性心脏重塑和功能障碍, 继而引发缺血再灌注损伤、心肌病变和心力衰竭等心血管疾病<sup>[15]</sup>。

NMN 可以通过增加  $\text{NAD}^+$  水平或加速  $\text{NAD}^+$  周转来有效地恢复心脏中  $\text{NAD}^+$  水平, 改善心功能障碍。腹腔注射 NMN 能显著提高小鼠心脏中  $\text{NAD}^+$  的水平, 并防止缺血期间  $\text{NAD}^+$  的降低。在缺血前和灌注前后补充 NMN, 可减轻缺血再灌注损伤, 减少心肌梗死面积<sup>[18]</sup>。心肌细胞中的 SIRT7 缺乏促进心肌细胞肥大, NMN 在体外以 SIRT7 依赖性方式改善激动剂诱导的心肌细胞肥大和心脏肥厚<sup>[19]</sup>。在心肌病模型小鼠中, NMN 增加心脏线粒体  $\text{NAD}^+$  水平, 激活  $\text{NAD}^+$  依赖酶 SIRT3, 改善心脏代谢以及能量代谢, 恢复心脏功能接近至正常<sup>[8]</sup>。同时 Zhang 等<sup>[20]</sup> 的研究也证实, 短期的 NMN 干预能保持心脏线粒体稳态, 减少自由基生成并防止了心脏中的细胞死亡, 保护小鼠免受压力应激诱导的心力衰竭。补充 NMN 也增加了衰老小鼠心脏组织中  $\text{NAD}^+$  的周转率, 短时间内完全逆转衰老小鼠在高负荷下心脏收缩功能的缺陷, 但干预效果持续时间较短, NMN 的作用在治疗停止后 6 天减半, 并在 10 天后完全消失<sup>[21]</sup>。

内皮功能障碍是动脉粥样硬化的主要致病因素, 也是临床心血管疾病风险的预测因子<sup>[22]</sup>。在体外实验中, NMN 能减少炎症因子刺激的人血管内皮细胞黏附分子-1 和血管性血友病因子表达, 降低炎症水平; 改善血管紧张素 II 诱导的离体主动脉内皮功能障碍<sup>[23]</sup>。此外, NMN 通过降低氧化应激来恢复衰老小鼠血管 SIRT1 活性, 恢复颈动脉内皮依赖性扩张受损, 逆转与衰老相关的动脉功能障碍<sup>[22]</sup>。衰老相关的 miRNA (microRNA, miRNA) 失调加剧血管功能障碍的发展<sup>[24]</sup>, 造成血管受损, 并促进动脉粥样硬化的发病<sup>[25]</sup>。NMN 治疗能够逆转部分衰老小鼠主动脉中 miRNA 表达谱, 从而增加一氧化氮生物利用度, 减少炎症并改善蛋白质稳态, 起到降低大动脉僵硬, 抑制动脉粥样硬化, 改善血管舒张作用, 并在微循环水平上促进血管生成<sup>[26]</sup>。

### 2.2 NMN与糖尿病

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要特征。在胰腺  $\beta$  细胞中, NAMPT 介导的  $\text{NAD}^+$  生物合成和  $\text{NAD}^+$  依赖性去乙酰化酶 SIRT1 能够调节葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 增加葡萄糖的利用率<sup>[27]</sup>。NMN 作为 NAMPT 的反应产物, 也是关键的  $\text{NAD}^+$  前体, 可以增强肝胰岛素敏感性并恢复与氧化应激、炎症反应以及昼夜节律相关的基因表达, 部分通过激活 SIRT1, 对糖尿病起到有效的干预作用<sup>[28]</sup>。

胰腺  $\beta$  细胞对全身  $\text{NAD}^+$  下降和 NMN 给药非

常敏感, 单次腹腔注射 500 mg/kg NMN 可增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 纠正长期富含果糖饮食小鼠的胰岛功能障碍<sup>[29]</sup>, 恢复  $\beta$  细胞特异性 SIRT1 过表达小鼠的糖耐量<sup>[30]</sup>。长期 NMN 给药可抑制与衰老相关的脂肪组织炎症, 提高小鼠全身胰岛素敏感性<sup>[2]</sup>, 改善衰老诱导的糖尿病小鼠的葡萄糖不耐受和脂质谱, 但对非糖尿病衰老小鼠的葡萄糖稳态不产生影响<sup>[28]</sup>。对 25 名超重或肥胖的绝经后糖尿病前期妇女进行为期 10 周的随机对照双盲试验发现, NMN 增加骨骼肌胰岛素信号, 上调血小板衍生生长因子受体  $\beta$  基因的表达, 改善糖尿病前期女性的肌肉胰岛素敏感性、胰岛素信号转导和重塑<sup>[31]</sup>。同时, 研究发现 NMN 干预对不同性别的糖尿病小鼠效果不同, 分别对高脂饮食诱导的雄性和雌性糖尿病小鼠连续进行 10 d 和 7 d 的 500 mg/kg/d 的 NMN 干预, NMN 给药成功地恢复了糖尿病小鼠肝脏和白色脂肪组织中的  $\text{NAD}^+$  水平, 雄性和雌性小鼠葡萄糖耐量均得到改善, 但雌性小鼠效果更加显著且胰岛素敏感性也明显增加<sup>[28]</sup>。

### 2.3 NMN与肥胖

肥胖作为一种全身代谢性紊乱, 诱发肌肉组织和肝脏线粒体功能障碍, 导致  $\text{NAD}^+$  水平变化和 ATP 生成减少, 从而导致胰岛素抵抗和 2 型糖尿病<sup>[32]</sup>。 $\text{NAD}^+$  水平的升高可以上调线粒体活性, 刺激线粒体产生 ATP 来帮助补充细胞能量水平<sup>[33]</sup>。之前的研究发现体育锻炼可提高代谢器官  $\text{NAD}^+$  水平和线粒体活性, 为了比较补充 NMN 和运动提高  $\text{NAD}^+$  水平的效率, 对高脂饮食诱导的肥胖小鼠分别给予 NMN (500 mg/kg) 17 d 或在跑步机上跑步 (45 min/d), 每周 6 d, 持续 6 周的干预措施, 结果显示, NMN 治疗增加了肌肉和肝脏中的  $\text{NAD}^+$  水平, 而运动仅增加了肌肉中的  $\text{NAD}^+$  水平。肥胖小鼠经 NMN 处理后, 肝脏质量和甘油三酯含量显著降低, 柠檬酸合酶活性升高, 提示 NMN 可促进脂肪分解代谢<sup>[34]</sup>。Stromsdorfer 等<sup>[11]</sup> 的研究也证实, 脂肪细胞特异性 Nampt 基因敲除小鼠的脂肪组织、肝脏和骨骼肌中存在严重的胰岛素抵抗, 血浆中的脂肪因子和脂联素浓度降低, 全身脂肪和体重明显增加, 口服 NMN (500 mg/kg) 4~6 周后, 小鼠脂肪组织中的  $\text{NAD}^+$  水平显著增加, NMN 治疗改善了小鼠的多器官胰岛素敏感性, 促使血浆胰岛素正常化; 降低了脂肪组织中的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  的磷酸化, 增加了脂肪组织和血浆中的脂联素浓度和基因表达水平, 以上结果表明 NMN 可能是肥胖

相关全身代谢紊乱的治疗分子, 特别是多器官胰岛素抵抗。

此外, 研究发现, NMN 能够呈剂量依赖性地减少与年龄相关的体重增加。对小鼠进行 12 个月的 NMN 干预, 相比对照组, 100 和 300 mg/kg 剂量的 NMN 使小鼠的体重分别减轻 4% 和 9%, 同时 NMN 治疗小鼠也保持了较高的食物和水摄入量, 生长状况不受影响<sup>[2]</sup>。NMN 的给药可能是维持体重和逆转肥胖相关代谢障碍的有效选择。

### 2.4 NMN与神经系统疾病

$\text{NAD}^+$  的消耗是神经元死亡的一个主要诱因<sup>[35]</sup>, NMN 促进神经干细胞体外增殖和分化<sup>[36-38]</sup>, 延缓星形胶质细胞介导的运动神经元死亡<sup>[39]</sup>, 同时通过改善脑线粒体呼吸功能障碍对中枢神经系统具有良好的保护作用<sup>[13]</sup>。

脑卒中是一种急性脑血管疾病, 包括缺血性和出血性卒中<sup>[40]</sup>。在短暂性前脑缺血后 30 min 施用 NMN, 能显著改善小鼠海马 CA1 区椎体神经元损伤和死亡, 恢复神经功能, 同时阻止 PARPs 酶形成和  $\text{NAD}^+$  分解代谢的增加<sup>[41]</sup>。延迟给药, 缺血后 12 h 补充 NMN, 不能有效防止神经元缺陷和急性脑梗死, 但可以促进缺血后神经再生<sup>[42]</sup>。同时, Park 等<sup>[41]</sup> 研究发现, 低剂量的 NMN 相比于高剂量能够更有效地治疗缺血引起的脑损伤, 给予高剂量的 NMN 导致局部 NMN 积累可能对大脑区域功能产生特异性的负面影响。在胶原酶诱导的脑出血小鼠模型中, NMN 治疗降低了细胞间黏附分子 -1 表达, 抑制小胶质细胞活化和脑出血区嗜中性粒细胞浸润, 显著降低氧化应激水平和神经炎症水平, 改善脑水肿和脑细胞死亡, 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻脑出血后的脑损伤<sup>[43]</sup>。同时, NMN 可以通过维持血脑屏障的完整性, 改善了组织纤溶酶原激活剂诱导的脑缺血出血转化<sup>[44]</sup>。

阿尔茨海默病是一种常见的神经退行性疾病, 大脑中形成的淀粉样蛋白斑块是其典型的病理特征<sup>[45]</sup>。NMN 能够减少  $\beta$ -淀粉样蛋白在大脑中积聚, 抑制神经细胞凋亡, 降低炎症水平, 改善小鼠的记忆认知等神经行为活动<sup>[46]</sup>。Long 等<sup>[47]</sup> 研究发现, 阿尔茨海默病患者中  $\text{NAD}^+$  的可用性降低, 导致大脑和肌肉细胞线粒体的耗氧率下降<sup>[47]</sup>、线粒体裂变增加、融合减少, 导致线粒体的形态和功能异常。补充 NMN 能显著增加阿尔茨海默病模型小鼠耗氧率, 通过  $\text{NAD}^+$  生物合成挽救途径激活 SIRT1, 线粒体碎片减少, 保证了线粒体的完整性, 这可能是 NMN

能够治疗阿尔茨海默病的潜在机制<sup>[48]</sup>。

## 2.5 NMN与衰老

NAD<sup>+</sup>及其前体在延长寿命方面已被证明具有一定的潜力<sup>[49]</sup>, NMN能有效延迟线虫模型中早衰表型的出现并延长寿命; Fang等<sup>[50]</sup>研究发现, NMN可以修复神经元DNA, 并通过线粒体自噬改善线粒体质量, 延长共济失调毛细血管扩张模型小鼠的寿命。而诸多研究也揭示了NMN可有效治疗衰老相关疾病。在体外实验中, NMN可以改善衰老的血管内皮细胞增殖和迁移受损<sup>[51]</sup>; 促进衰老间质干细胞成骨增殖, 减少脂肪的生成<sup>[52]</sup>, 提高衰老卵母细胞的受精能力, 恢复线粒体功能, 抑制活性氧诱导的衰老卵母细胞凋亡<sup>[53]</sup>。在动物实验中, Mills等<sup>[2]</sup>研究发现, 长期施用NMN改善了衰老小鼠线粒体能量代谢、胰岛素敏感性、血浆脂质谱、眼睛功能。最近, 笔者课题组研究发现, NMN能一定程度上提高衰老小鼠的代谢水平, 其作用机制很可能与提高机体的抗氧化能力有关<sup>[54]</sup>。在另一项关于老年小鼠的研究中, NMN恢复了动脉SIRT1活性并改善了与衰老相关的内皮功能障碍<sup>[22]</sup>。Guan等<sup>[9]</sup>研究补充NMN对衰老小鼠肾功能不全的影响, 发现NMN能恢复肾脏中的NAD<sup>+</sup>含量和SIRT1活性, 调节JNK信号通路来减弱应激反应, 从而保护肾脏免受顺铂诱导的急性肾损伤。老年小鼠海马体中的NAD<sup>+</sup>水平、NAMPT表达和神经干细胞数量均有降低, 长期施用NMN增强了NAD<sup>+</sup>水平, 并维持了齿状回中的神经干细胞数量<sup>[13]</sup>。此外, 通过提高NAD<sup>+</sup>水平和激活SIRT3, NMN能逆转老年动物的听力损失<sup>[55]</sup>。

## 3 NMN的安全性

关于NMN的副作用尚未见报道。每天1 340 mg/kg的NMN剂量灌胃小鼠7 d后, 未见明显的肝、肾损伤; 加倍剂量的摄入(2 680 mg/kg/d)导致小鼠丙氨酸转氨酶略有升高, 但未见器质性病变<sup>[56]</sup>。另一项研究表明, 补充1 500 mg/kg的NMN 90 d对大鼠无明显毒性<sup>[57]</sup>。300 mg/kg/d的剂量NMN干预一年后, 未对小鼠造成任何毒性或有害作用<sup>[2]</sup>。在目前最新的一项临床试验中, 10名健康男性分别单次口服100、250和500 mg NMN, 每次干预后5 h检查受试者的临床表现以及NMN的代谢参数和药代动力学。结果显示, 单次口服NMN在健康男性中能安全有效地代谢, 而不会引起任何显著有害影响<sup>[58]</sup>。然而, 长期持续给药对人体的安全性

还需要进一步的研究。

同时值得注意和存在争议的是, 补充NMN及其刺激肿瘤生长之间的潜在联系。NMN可能通过增强糖酵解和酸中毒来保护心肌缺血-再灌注损伤<sup>[59]</sup>, 然而, 酸性微环境可能促进肿瘤血管生成, 并加速肿瘤细胞的生长<sup>[60]</sup>。此外, 有几种抗肿瘤药物会抑制NMN参与补救途径中的酶, 降低NAD<sup>+</sup>浓度, 阻止肿瘤细胞修复受损的DNA, 从而诱导细胞凋亡<sup>[61]</sup>。而补充NMN挽救肿瘤细胞的NAD<sup>+</sup>浓度和细胞活力, 抑制抗肿瘤药物诱导的肿瘤细胞凋亡<sup>[62]</sup>。然而, 也有证据表明, 外源丙酮酸促进NAD<sup>+</sup>的合成从而抑制肿瘤生长。但目前尚不清楚外源性NMN诱导的NAD<sup>+</sup>合成促进作用是否与丙酮酸类似<sup>[63]</sup>。还需要进一步研究NMN补充与肿瘤生长之间的关系。

## 4 讨论与展望

NMN作为NAD<sup>+</sup>的前体, 临床前研究中显示有益的药理活性, 已经证明了其在心血管疾病、糖尿病、神经系统疾病以及衰老相关疾病中的治疗潜力。目前, NMN已经作为保健品引入市场, 单片/颗粒剂量从50到150 mg不等, 还有超过500 mg, 但由动物研究推广到人体存在诸多不确定性, 关于NMN的临床试验只有少数正在进行<sup>[6]</sup>, 且研究目的多为安全性评估, 对其在人体内的药理学效用, 我们仍知之甚少, 对于NMN的最佳治疗剂量和持续干预时间的确定, 需要更多的药理学和临床数据的支持。在未来, 我们应开展更多关于NMN的临床试验, 评估其对人体的安全性和有效性。NMN对多种疾病的治疗前景, 在更多实验数据的支持下, 一定能得到更好的发展。

### [参 考 文 献]

- [1] Yoshino J, Baur JA, Imai SI. NAD<sup>+</sup> intermediates: the biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metab*, 2018, 27: 513-28
- [2] Mills KF, Yoshida S, Stein LR, et al. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice. *Cell Metab*, 2016, 24: 795-806
- [3] Zapata-Pérez R, Tammaro A, Schomakers BV, et al. Reduced nicotinamide mononucleotide is a new and potent NAD<sup>+</sup> precursor in mammalian cells and mice. *FASEB J*, 2021, 35: e21456
- [4] Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, et al. NAD<sup>+</sup> metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 119-41

- [5] Zapata-Pérez R, Wanders RJA, Van Karnebeek CDM, et al. NAD<sup>+</sup> homeostasis in human health and disease. *EMBO Mol Med*, 2021, 13: e13943
- [6] Poddar SK, Sifat AE, Haque S, et al. Nicotinamide mononucleotide: exploration of diverse therapeutic applications of a potential molecule. *Biomolecules*, 2019, 9: 34
- [7] Peek CB, Affinati AH, Ramsey KM, et al. Circadian clock NAD<sup>+</sup> cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science*, 2013, 342: 1243417
- [8] Martin AS, Abraham DM, Hershberger KA, et al. Nicotinamide mononucleotide requires SIRT3 to improve cardiac function and bioenergetics in a Friedreich's ataxia cardiomyopathy model. *JCI Insight*, 2017, 2: e93885
- [9] Guan Y, Wang SR, Huang XZ, et al. Nicotinamide mononucleotide, an NAD<sup>+</sup> precursor, rescues age-associated susceptibility to AKI in a sirtuin 1-dependent manner. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 2337-52
- [10] Gomes AP, Price NL, Ling AJ, et al. Declining NAD<sup>+</sup> induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*, 2013, 155: 1624-38
- [11] Stromsdorfer KL, Yamaguchi S, Yoon MJ, et al. Nampt-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis in adipocytes regulates adipose tissue function and multi-organ insulin sensitivity in mice. *Cell Rep*, 2016, 16: 1851-60
- [12] Yoon MJ, Yoshida M, Johnson S, et al. SIRT1-mediated eNampt secretion from adipose tissue regulates hypothalamic NAD<sup>+</sup> and function in mice. *Cell Metab*, 2015, 21: 706-17
- [13] Stein LR, Imai S. Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging. *EMBO J*, 2014, 33: 1321-40
- [14] Hosseini L, Vafaei MS, Mahmoudi J, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide emerges as a therapeutic target in aging and ischemic conditions. *Biogerontology*, 2019, 20: 381-95
- [15] Wei Z, Chai H, Chen Y, et al. Nicotinamide mononucleotide: an emerging nutraceutical against cardiac aging? *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 60: 291-7
- [16] Kang BE, Choi JY, Stein S, et al. Implications of NAD<sup>+</sup> boosters in translational medicine. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50: e13334
- [17] Okabe K, Yaku K, Tobe K, et al. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders. *J Biomed Sci*, 2019, 26: 34
- [18] Yamamoto T, Byun J, Zhai P, et al. Nicotinamide mononucleotide, an intermediate of NAD<sup>+</sup> synthesis, protects the heart from ischemia and reperfusion. *PLoS One*, 2014, 9: e98972
- [19] Yamamura S, Izumiya Y, Araki S, et al. Cardiomyocyte SIRT (sirtuin) 7 ameliorates stress-induced cardiac hypertrophy by interacting with and deacetylating GATA4. *Hypertension*, 2020, 75: 98-108
- [20] Zhang R, Shen Y, Zhou L, et al. Short-term administration of nicotinamide mononucleotide preserves cardiac mitochondrial homeostasis and prevents heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 112: 64-73
- [21] Whitson JA, Bitto A, Zhang H, et al. SS-31 and NMN: two paths to improve metabolism and function in aged hearts. *Aging Cell*, 2020, 19: e13213
- [22] De Picciotto NE, Gano LB, Johnson LC, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice. *Aging Cell*, 2016, 15: 522-30
- [23] Mateuszuk L, Campagna R, Kutryb-Zajac B, et al. Reversal of endothelial dysfunction by nicotinamide mononucleotide via extracellular conversion to nicotinamide riboside. *Biochem Pharmacol*, 2020, 178: 114019
- [24] Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, et al. miR-34a promotes vascular smooth muscle cell calcification by downregulating SIRT1 (sirtuin 1) and Axl (Axl receptor tyrosine kinase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 2079-90
- [25] Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: e159-70
- [26] Kiss T, Giles CB, Tarantini S, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation promotes anti-aging miRNA expression profile in the aorta of aged mice, predicting epigenetic rejuvenation and anti-atherogenic effects. *Geroscience*, 2019, 41: 419-39
- [27] Revollo JR, Körner A, Mills KF, et al. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in  $\beta$  cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*, 2007, 6: 363-75
- [28] Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, et al. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD<sup>+</sup> intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab*, 2011, 14: 528-36
- [29] Caton PW, Kieswich J, Yaqoob MM, et al. Nicotinamide mononucleotide protects against pro-inflammatory cytokine-mediated impairment of mouse islet function. *Diabetologia*, 2011, 54: 3083-92
- [30] Ramsey KM, Mills KF, Satoh A, et al. Age-associated loss of SIRT1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in  $\beta$  cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice. *Aging Cell*, 2008, 7: 78-88
- [31] Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science*, 2021, 372: 1224-9
- [32] Agil A, El-Hammadi M, Jiménez-Aranda A, et al. Melatonin reduces hepatic mitochondrial dysfunction in diabetic obese rats. *J Pineal Res*, 2015, 59: 70-9
- [33] Hong W, Mo F, Zhang Z, et al. Nicotinamide mononucleotide: a promising molecule for therapy of diverse diseases by targeting NAD<sup>+</sup> metabolism. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 246
- [34] Uddin GM, Youngson NA, Sinclair DA, et al. Head to head comparison of short-term treatment with the NAD<sup>+</sup> precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) and 6 weeks of exercise in obese female mice. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 258
- [35] Wang S, Yang X, Lin Y, et al. Cellular NAD depletion and decline of SIRT1 activity play critical roles in PARP-1-

- mediated acute epileptic neuronal death *in vitro*. *Brain Res*, 2013, 1535: 14-23
- [36] Wang SN, Xu TY, Wang X, et al. Neuroprotective efficacy of an aminopropyl carbazole derivative P7C3-A20 in ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22: 782-8
- [37] Wang SN, Xu TY, Li WL, et al. Targeting nicotinamide phosphoribosyltransferase as a potential therapeutic strategy to restore adult neurogenesis. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22: 431-9
- [38] Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase protects against ischemic stroke through SIRT1-dependent adenosine monophosphate-activated kinase pathway. *Ann Neurol*, 2011, 69: 360-74
- [39] Harlan BA, Pehar M, Sharma DR, et al. Enhancing NAD<sup>+</sup> salvage pathway reverts the toxicity of primary astrocytes expressing amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant superoxide dismutase 1 (SOD1). *J Biol Chem*, 2016, 291: 10836-46
- [40] Boursin P, Paternotte S, Dercy B, et al. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*, 2018, 63: 24-7
- [41] Park JH, Long A, Owens K, et al. Nicotinamide mononucleotide inhibits post-ischemic NAD<sup>+</sup> degradation and dramatically ameliorates brain damage following global cerebral ischemia. *Neurobiol Dis*, 2016, 95: 102-10
- [42] Zhao Y, Guan YF, Zhou XM, et al. Regenerative neurogenesis after ischemic stroke promoted by nicotinamide phosphoribosyltransferase-nicotinamide adenine dinucleotide cascade. *Stroke*, 2015, 46: 1966-74
- [43] Wei CC, Kong YY, Li GQ, et al. Nicotinamide mononucleotide attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Sci Rep*, 2017, 7: 717
- [44] Wei CC, Kong YY, Hua X, et al. NAD<sup>+</sup> replenishment with nicotinamide mononucleotide protects blood-brain barrier integrity and attenuates delayed tissue plasminogen activator-induced haemorrhagic transformation after cerebral ischaemia. *Br J Pharmacol*, 2017, 174: 3823-36
- [45] Wang X, Hu X, Yang Y, et al. Nicotinamide mononucleotide protects against  $\beta$ -amyloid oligomer-induced cognitive impairment and neuronal death. *Brain Res*, 2016, 1643: 1-9
- [46] Yao Z, Yang W, Gao Z, et al. Nicotinamide mononucleotide inhibits JNK activation to reverse Alzheimer disease. *Neurosci Lett*, 2017, 647: 133-40
- [47] Long AN, Owens K, Schlappal AE, et al. Effect of nicotinamide mononucleotide on brain mitochondrial respiratory deficits in an Alzheimer's disease-relevant murine model. *BMC Neurol*, 2015, 15: 19
- [48] Qin W, Haroutunian V, Katsel P, et al. PGC-1 $\alpha$  expression decreases in the Alzheimer disease brain as a function of dementia. *Arch Neurol*, 2009, 66: 352-61
- [49] Mouchiroud L, Houtkooper RH, Moullan N, et al. The NAD<sup>+</sup>/sirtuin pathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXO signaling. *Cell*, 2013, 154: 430-41
- [50] Fang EF, Kassahun H, Croteau DL, et al. NAD<sup>+</sup> replenishment improves lifespan and healthspan in ataxia telangiectasia models via mitophagy and DNA repair. *Cell Metab*, 2016, 24: 566-81
- [51] Kiss T, Balasubramanian P, Valcarcel-Ares MN, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) treatment attenuates oxidative stress and rescues angiogenic capacity in aged cerebrovascular endothelial cells: a potential mechanism for the prevention of vascular cognitive impairment. *Geroscience*, 2019, 41: 619-30
- [52] Song J, Li J, Yang F, et al. Nicotinamide mononucleotide promotes osteogenesis and reduces adipogenesis by regulating mesenchymal stromal cells via the SIRT1 pathway in aged bone marrow. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 336
- [53] Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WJ, et al. NAD<sup>+</sup> repletion rescues female fertility during reproductive aging. *Cell Rep*, 2020, 30: 1670-81
- [54] 党国栋, 洪新宇, 蔡美琴. 烟酰胺单核苷酸对衰老小鼠代谢的干预作用研究. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42: 158-65
- [55] Brown KD, Maqsood S, Huang JY, et al. Activation of SIRT3 by the NAD<sup>+</sup> precursor nicotinamide riboside protects from noise-induced hearing loss. *Cell Metab*, 2014, 20: 1059-68
- [56] You Y, Gao Y, Wang H, et al. Subacute toxicity study of nicotinamide mononucleotide via oral administration. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 604404
- [57] Cros C, Cannelle H, Laganier L, et al. Safety evaluation after acute and sub-chronic oral administration of high purity nicotinamide mononucleotide (NMN-C®) in sprague-dawley rats. *Food Chem Toxicol*, 2021, 150: 112060
- [58] 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. *Endocr J*, 2020, 67: 153-60
- [59] Nadochiy SM, Wang YT, Nehrke K, et al. Cardioprotection by nicotinamide mononucleotide (NMN): involvement of glycolysis and acidic pH. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 121: 155-62
- [60] Deng F, Zhou R, Lin C, et al. Tumor-secreted dickkopf2 accelerates aerobic glycolysis and promotes angiogenesis in colorectal cancer. *Theranostics*, 2019, 9: 1001-14
- [61] Slade D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. *Genes Dev*, 2020, 34: 360-94
- [62] Gibson AE, Yeung C, Issaq SH, et al. Inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) with OT-82 induces DNA damage, cell death, and suppression of tumor growth in preclinical models of Ewing sarcoma. *Oncogenesis*, 2020, 9: 80
- [63] Ma R, Wu Y, Zhai Y, et al. Exogenous pyruvate represses histone gene expression and inhibits cancer cell proliferation via the NAMPT-NAD<sup>+</sup>-SIRT1 pathway. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 11132-50