

## 综述

## $\beta$ -烟酰胺单核苷酸(NMN)抗衰老研究进展

韩苗, 华进联\*

西北农林科技大学动物医学院, 陕西省干细胞工程技术研究中心, 杨凌 712100

**摘要:**  $\beta$ -烟酰胺单核苷酸( $\beta$ -nicotinamide mononucleotide, NMN)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)的前体物质, 在提高NAD水平中发挥重要作用。NMN的摄入能够改变肠道微生物的组成与活力, 恢复线粒体功能, 抑制炎症通路的激活, 发挥改善机体代谢、抗氧化应激及减轻炎症的作用, 从而在衰老相关疾病(如心脏功能减退、生育能力降低、记忆障碍、糖尿病)防控中发挥显著的恢复效果, 显示出有效且安全的抗衰老作用。中国对NMN的使用已经逐步放开, 探究NMN发挥抗衰老作用的机制, 提高NMN的生物合成是其广泛应用的重要方向。同时, NMN协同干细胞有望治疗与衰老相关的退行性疾病, 促进人类和动物的整体健康。

**关键词:**  $\beta$ -烟酰胺单核苷酸(NMN); 衰老; 干细胞

## Research progress on anti-aging effects of $\beta$ -nicotinamide mononucleotide (NMN)

HAN Miao, HUA Jin-Lian\*

College of Veterinary Medicine, Shaanxi Centre of Stem Cells Engineering &amp; Technology, Northwest A&amp;F University, Yangling 712100, China

**Abstract:**  $\beta$ -Nicotinamide mononucleotide (NMN), as the precursor of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), plays an important role in enhancing NAD levels. Intake of NMN can alter the composition and vitality of gut microbiota, restore mitochondrial function, inhibit inflammatory pathways, improve metabolism, counteract oxidative stress, and alleviate inflammation. NMN significantly improves recovery from aging-related diseases, such as diminished heart function, reduced fertility, memory decline, and diabetes. NMN demonstrates both efficacy and safety in anti-aging. The use of NMN in China has gradually gained acceptance, highlighting the importance of exploring the mechanism of NMN in anti-aging effects and improving the biosynthesis of NMN. In addition, NMN in combination with stem cells hold promise in the treatment of aging-related degenerative diseases and promote overall human and animal health.

**Key words:**  $\beta$ -nicotinamide mononucleotide (NMN); aging; stem cell

随着年龄的增长, 身体的各项功能减退, 组织稳态下降, 衰老相关的病理特征增加。学者们在对衰老进行的漫长研究中发现, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)水平随着年龄的增长而逐步下降, NAD缺乏与细胞、组织和器官的生物衰老密切相关<sup>[1]</sup>。多种衰老相关疾病的研究表明, 恢复老年或患病动物的NAD水平

可促进健康并延长寿命, NAD促进分子有望提高机体对许多疾病的抵抗力, 从而延长人类的健康寿命<sup>[2, 3]</sup>。

哺乳动物的组织细胞主要通过 $\beta$ -烟酰胺单核苷酸( $\beta$ -nicotinamide mononucleotide, NMN)合成NAD。在许多小鼠疾病模型, 包括肥胖、糖尿病, 心血管疾病、血管功能障碍、阿尔茨海默病、脑缺血和肾

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32072806, 32372970) and Project of Baioupai (Tianjin) Biotechnology Co., Ltd. (No. K4040121281).

\*Corresponding author. E-mail: jinlianhua@nwsuaf.edu.cn

脏疾病等的研究中表明, NMN 给药可以弥补 NAD 的缺乏, 并通过参与各种生物过程, 如衰老、细胞生长、细胞死亡和保护以及 DNA 修复等发挥 NAD 在衰老相关疾病中的作用, 缓解与年龄相关的病理过程<sup>[1,4]</sup>, 表明 NMN 对于调节体内多种细胞功能至关重要。

## 1 NMN 简述

NMN 是一种天然产物, 在大多数植物中少量存在, 如毛豆、西兰花、黄瓜和卷心菜<sup>[5]</sup>。烟酰胺核糖苷(nicotinamide riboside, NR)在烟酰胺核糖苷激酶(nicotinamide riboside kinase, NRK)催化下也能够转化为 NMN。NMN 也可由 NAD 补救合成, 即 NAD 依赖蛋白去乙酰化酶(sirtuin)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly adenosinediphosphate-ribose polymerase, PARP)、CD38 产生烟酰胺(niacinamide, NAM), NAM 经烟酰胺转磷酸核糖基酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)的催化作用生成 NMN, 然后 NMN 经烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶(nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase, NMNAT)的催化作用生成 NAD, 形成 NAD 补救合成途径<sup>[6]</sup>(图 1)。

目前, 补充 NMN 被认为是提高 NAD 水平的可行且高效的策略, 在各种动物模型的代谢应激和衰老条件下显示出安全性和重大应用前景。但 NMN 补充剂在中国一直被明令禁止, 直至 2022 年初,

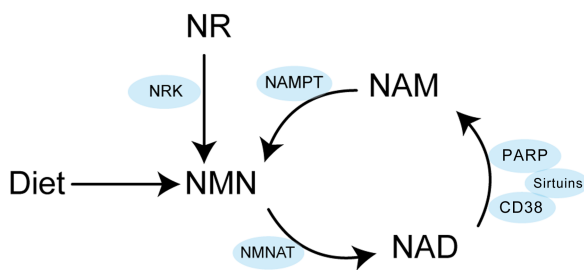


图 1.  $\beta$ -烟酰胺单核苷酸(NMN)的体内来源

Fig. 1. The sources *in vivo* of  $\beta$ -nicotinamide mononucleotide (NMN). Diet can supplement NMN. Nicotinamide riboside (NR) is converted to NMN under the catalysis of nicotinamide riboside kinase (NRK). NMN can also be synthesized by nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) salvage pathway. NAD relies on sirtuin, poly adenosinediphosphate-ribose polymerase (PARP) and CD38 to produce niacinamide (NAM). Then NAM is catalyzed by nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) to generate NMN, which is catalyzed by nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (NMNAT) to generate NAD.

NMN 才作为化妆品原料在国家药品监督管理局备案, 现已有 7 个 NMN 化妆品新原料备案。2023 年 1 月 28 日, NMN 作为食品添加剂新品种被国家卫生健康委员会受理[受理编号: 卫食添新申字(2023)第 0022 号, [https://zwfw.nhc.gov.cn/kzx/slgs/sptjixpzsp/202301/t20230129\\_2446.html](https://zwfw.nhc.gov.cn/kzx/slgs/sptjixpzsp/202301/t20230129_2446.html)], 这表示 NMN 在未来很有可能在中国大范围使用。NMN 可以通过动植物提取, 生物合成以及化学合成获得。动植物中 NMN 含量极低, 通过提取方式获取大量 NMN 是不现实的。化学合成过程繁琐、昂贵、且易产生无效甚至是有毒的副产物, 长期服用可能会对身体造成伤害。生物合成则是用植物或微生物自身代谢体系合成 NMN 分子, 再经过提取, 分离, 纯化, 得到 NMN 原料。NMN 的生物合成已在大肠杆菌、乳酸球菌、嗜果乳酸菌等中实现, 并通过生物技术提高 NMN 的积累<sup>[7-9]</sup>。

## 2 NMN 相关代谢酶的作用

NRK 可将 NR 磷酸化成为 NMN, 进而通过 NMNAT 的作用合成 NAD。NRK 是一种高度保守的蛋白, 在哺乳动物中有两种 NRK: NRK1 与 NRK2。NRK1 在所有组织中普遍表达, 而 NRK2 在肌肉组织内高表达<sup>[10-12]</sup>。在哺乳动物中, NR 通过核糖转运蛋白(ENT1、ENT2 和 ENT4)内化到细胞中, 此时只有 NRK1 保持在正常表达水平, 才能将 NR 磷酸化成 NMN, 最终补充细胞内 NAD 水平<sup>[13]</sup>。研究显示, 在肝脏来源的细胞系中, NRK1 的水平与 NR 增强 NAD 合成的能力具有正相关性, 而在 NRK1 基因敲除小鼠体内, 补充 NR 后, 组织器官的 NAD 含量仍明显低于 WT 小鼠<sup>[14]</sup>。

NMNAT 是一种存在于所有生物体中的限速酶, 可逆地催化从 ATP 和 NMN 生物合成 NAD 的重要步骤<sup>[15]</sup>。目前尚未有 NMNAT 随年龄变化的研究, 但有报道表明, NMNAT 的含量会在机体受到外界刺激时发生改变。Ali 等研究显示, 在 rTg4510 小鼠发生神经变性或记忆缺陷开始之前内源性 NMNAT2 mRNA 水平发生急剧下降, 并且这种下降与活化的 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)水平一致<sup>[16]</sup>。NMNAT 是一种应激蛋白, 在包括热休克和缺氧在内的各种应激条件下转录上调, 在高海拔地区的人群中, NMNAT1 转录本水平显著升高, 这意味着应激(缺氧)诱导的适应促进在不利环境中的生存<sup>[16-18]</sup>。NMNAT 的这

种改变可能对NMN在体内的代谢产生作用，从而影响衰老。

NAMPT是补救途径中NAD合成的关键酶，一般以二聚体的形式发挥作用，催化NAM转化为NMN，从而在调节细胞内NAD水平方面发挥重要作用。NAMPT在哺乳动物中以两种形式存在：细胞内NAMPT (iNAMPT)和细胞外NAMPT (eNAMPT)<sup>[1]</sup>。大多数细胞都能产生eNAMPT，其分泌受沉寂信息调节因子1 (silent information regulator 1, SIRT1)或沉寂信息调节因子6 (silent information regulator 6, SIRT6)的脱乙酰作用调控，以细胞外囊泡的方式分泌至胞外，许多免疫或代谢紊乱中NAMPT多以单体形式存在，不能以二聚体发挥其活性<sup>[19]</sup>。衰老动物血清中的eNAMPT含量显著降低，而通过补充囊泡包裹的eNAMPT能明显缓解衰老<sup>[20]</sup>。研究表明，NAMPT在衰老小鼠的胰腺、肝脏、骨骼肌组织中的活性和表达降低，而NAMPT过表达会促进细胞增殖，并延长细胞寿命<sup>[21, 22]</sup>，提示促进NAMPT表达有助于延缓衰老性。NAMPT表达受到FOXO1、CLOCK、BMAL和MYC等转录因子的调控<sup>[23]</sup>；微小RNA (microRNA, miRNA)也可通过调控NAMPT来影响衰老，譬如miRNA-34a、miRNA-146a、miRNA-374a、miRNA-568能直接靶向NAMPT，降低NAMPT的表达<sup>[24]</sup>。CLOCK和BMAL介导的生物钟效应能调控NAMPT的表达，昼夜节律功能受损会导致NAMPT表达量下降<sup>[25]</sup>，提示保持良好的作息有助于延缓衰老。

### 3 NMN抗衰老机制

#### 3.1 NMN调节肠道微生物

衰老引起肠道菌群微生物多样性下降，优势物种改变，有益微生物代谢途径改变，损害肠道功能，影响代谢物的生物利用度，导致新陈代谢的改变<sup>[26, 27]</sup>。以微生物群为靶点的干预措施已被证明通过多种途径对宿主健康和衰老产生有利影响<sup>[28, 29]</sup>。研究表明，小鼠连续补充NMN后，肠道微生物的多样性发生明显改变，NMN可上调厚壁菌门、疣杆菌门和放线菌门的丰度，降低拟杆菌属的丰度<sup>[30]</sup>。在属水平上，有益菌嗜黏蛋白-阿克曼氏菌 (*Akkermansia muciniphila*, AKK)增加，调节Treg的分化并促进短链脂肪酸的产生，从而为肠道黏膜提供能量，降低肠道pH，抑制病原菌生长，促进黏液分泌，缓解肠道炎症。最重要的产丁酸菌罗氏菌属

(*Roseburia*)增加，有效缓解肠道黏膜的炎症<sup>[31, 32]</sup>。补充NMN可以重塑肠道菌群的组成，减轻肠道微生物失调，调节微生物的代谢功能，抑制肠道黏液中病原体黏附，改善衰老带来的肠纤维化。

#### 3.2 NMN抗氧化应激

氧化应激增加是衰老的一个主要特征，体现为活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累，丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量升高，谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量降低和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力下降<sup>[33, 34]</sup>。研究表明，NMN主要通过以下几种方式发挥积极的作用：(1) 显著降低MDA含量，增加GSH含量和SOD活性，有效缓解多种原因引起的氧化应激，且以剂量依赖的方式发挥作用<sup>[2, 34]</sup>；(2) 通过提高SOD2水平增强线粒体活性，使衰老细胞的线粒体形态正常化，从而恢复线粒体功能<sup>[35, 36]</sup>；(3) 通过抑制炎症信号通路减少脑微血管内皮细胞氧化应激和细胞凋亡<sup>[34]</sup>；(4) 通过促进Nrf2表达和核易位调节抗氧化相关基因的表达<sup>[37]</sup>；(5) 通过上调小鼠卵泡的线粒体代谢和自噬水平，增加卵泡的抗氧化能力并减少氧化损伤来恢复卵泡变性，从而保持卵泡相对年轻<sup>[38]</sup>。NMN的摄入对由肥胖引起的ROS在卵母细胞的积累、壬基酚(nonylphenol, NP)引起细胞的氧化应激、视网膜脱落中过度的氧化应激、氧化性皮肤损伤、二氧化硅诱导的肺氧化损伤等均显示出显著的治疗作用<sup>[37, 39]</sup>。

#### 3.3 NMN缓解炎症

慢性低度炎症是衰老的特征之一，是老年人群发病和死亡的一个非常重要的危险因素。在机体受到外界刺激，引起局部或全身的炎症因子增加及抗炎因子降低时，腹腔注射或口服摄入NMN能够增强抗氧化酶活性、释放抗炎细胞因子、并减少炎性细胞因子<sup>[2, 37]</sup>。研究表明，NMN通过促进AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)激活，增加AMPK下游抗氧化基因的表达，抑制核因子 $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路的激活，下调白介素-10 (interleukin-10, IL-10)、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )等炎症因子水平<sup>[2, 40]</sup>。NMN缓解炎症的作用在紫外线(ultraviolet, UV)引起的皮肤老化、二氧化硅诱导的炎症损伤、神经炎症等炎症相关损伤研究中也得到了证实<sup>[31, 36, 37, 41]</sup>。

## 4 NMN 抗衰老效果

### 4.1 NMN 改善老年心脏的新陈代谢和功能

心血管疾病是老年人死亡的主要原因, 心脏功能下降表现为心脏肥大(心脏重量与胫骨长度的比率)及舒张期和收缩期的功能障碍<sup>[42]</sup>。随着年龄的增长, 机体处于工作负荷条件下收缩功能下降, NMN 通过促进 NAD 生物合成, 从而通过氧化磷酸化增强心肌能量供应, 显著改善老年小鼠的工作负荷条件下的缩短分数百分比, 减轻老年小鼠心脏肥大, 使其功能向年轻水平恢复<sup>[42]</sup>。NMN 腹腔注射在小鼠心肌纤维化模型中逆转小鼠 SOD 活性的降低和 MDA 形成的增加, 从而抑制 ROS 的生成, 也增加了内源性抗氧化剂(过氧化氢酶和 SOD2)的蛋白质表达, 通过抗氧化作用改善小鼠心肌的纤维化<sup>[43]</sup>。Zhang 等研究显示, 短期给予 NMN 成功地保护突变小鼠免受压力过载诱导的心力衰竭<sup>[44]</sup>。NMN 预处理显著上调老年缺血/再灌注大鼠心脏 SIRT1、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1-alpha, PGC-1 $\alpha$ )、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 蛋白的表达水平, 下调线粒体裂变标记动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 和自噬相关基因 Beclin1、微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 和 p62 的转录水平, 纠正了老年缺血/再灌注大鼠心脏线粒体的功能改变<sup>[45]</sup>。

### 4.2 NMN 提高衰老动物的生育能力

母体衰老使卵母细胞成熟减慢、数量减少, 碎片发生率增加, 不同发育阶段的卵泡严重恶化。NMN 能改善整个卵巢中随年龄下降的 NAD 水平, 改善衰老引起的卵母细胞数量和形态的缺陷, 使老年小鼠 MII 卵母细胞直径增大, 在一定程度上增加了窦腔卵泡的数量, 提高了老年雌性小鼠的排卵率、卵母细胞质量和总体活产率<sup>[46]</sup>。身体和器官重量评估结果显示, 使用 NMN 的衰老母体诞生的新生小鼠未出现发育异常<sup>[36, 47]</sup>。NMN 可显著提高衰老小鼠雌激素水平, 降低卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平, 改善卵巢的内分泌功能<sup>[38]</sup>。

### 4.3 NMN 改善记忆障碍

随着年龄的发展, 年老个体往往出现神经退行性疾病, 发生认知缺陷和记忆障碍<sup>[48]</sup>。NMN 的摄

入缩短了动物在 Morris 水迷宫中的逃逸潜伏期, 延长了动物在目标象限的停留时间, 改善了动物的空间学习能力, 使老年小鼠的工作记忆恢复到与年轻动物相当的水平<sup>[2, 48, 49]</sup>。NMN 能够改善大脑中突触的缺失, 降低盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 小鼠海马区的细胞凋亡率, 通过抑制小胶质细胞激活抑制神经炎症<sup>[2]</sup>。NMN 可改善老年小鼠大脑的血管舒张和神经血管耦合 (neurovascular coupling, NVC) 反应, 减轻大脑神经炎症, 逆转多种阿尔茨海默病相关病理特征, 有效改善动物记忆障碍<sup>[49, 50]</sup>。

### 4.4 NMN 治疗糖尿病

老年人群极易发生糖尿病, 患者空腹血糖受损, 糖耐量降低, 伴随多种急慢性并发症。NMN 连续腹膜内给药缓解高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 糖尿病小鼠肝脏中 NAMPT 蛋白水平的降低, 有效恢复小鼠肝脏中 NAD 水平, 改善糖尿病中 NAD 生物合成中的缺陷, 并且通过改善其胰岛素敏感性或胰岛素分泌使糖尿病小鼠的糖耐量受损恢复正常<sup>[22]</sup>。NMN 治疗能够逆转糖尿病小鼠尿液中白蛋白的增加, 减轻系膜扩张和足突消失, 上调肾脏中 NAD 的浓度和 NAMPT 的表达, 维持 NMNAT 的表达, 从而具有显著的肾脏保护作用<sup>[51]</sup>。在肥胖的糖尿病前期妇女中, 10 周的 NMN 补充增加了肌肉胰岛素信号 (磷酸化 AKT 和 mTOR) 和肌肉胰岛素敏感性<sup>[52]</sup>。在糖尿病皮肤损伤模型中, 水凝胶负载 NMN 通过促进胶原合成、血管生成以及增加血管内皮生长因子和转化生长因子- $\beta$ 1 的表达, 显著加速伤口愈合<sup>[53]</sup>。在高葡萄糖处理的人角膜上皮细胞 (human corneal epithelial cells, HCECs) 中, NMN 逆转细胞损伤、减少细胞凋亡、增加细胞迁移和恢复紧密连接, 增加了细胞活力<sup>[54]</sup>。NMN 改善 NAD 的生物合成和糖尿病引起的心功能不全、葡萄糖代谢缺陷、胰岛素敏感性、胰岛素分泌, 并部分通过 SIRT1 激活恢复与氧化应激、炎症反应和昼夜节律相关的基因表达, 在糖尿病治疗中显示出良好的效果<sup>[22, 55]</sup>。

## 5 NMN 的安全性与局限性

### 5.1 NMN 的吸收与滞留效应

口服 NMN 被迅速吸收, 被有效地运输到血液循环中, 并立即在主要代谢组织中转化为 NAD。研究表明, 口服 NMN 可以增加血清中 NAD 含量, 腹腔注射 NMN 使小鼠肝脏、胰腺、海马体等多器官 NAD 水平升高<sup>[2, 5]</sup>。NMN 治疗停止后, 其产生的影

响仍存在一定时间。在短期治疗糖尿病小鼠后, NMN产生的功能和组织学改善在停药后仍持续存在<sup>[51]</sup>。这表明可以通过早期摄入NMN预防糖尿病对肾脏的影响。在老年小鼠的研究中表明, NMN对卵母细胞的改善仅发生在第一窝幼崽中, 短期急性补充NMN对老年卵母细胞的影响不超过10个月<sup>[47]</sup>。

## 5.2 NMN的安全性及最佳剂量

NMN对衰老相关疾病的治疗效果是剂量依赖性的, 但NMN会在较高剂量下产生不利影响, NMN的最佳剂量以最大限度地提高其功效的生理功能而异<sup>[51]</sup>。在人类随机临床试验中, 口服不同剂量的NMN, 为期2~3月。在研究期间, 受试者体重、身体质量指数(body-mass index, BMI)、收缩压、舒张压和脉率保持不变, NMN组和安慰剂组在血液学和血液化学参数, 包括肝酶、肾功能、其他血清电解质和全血细胞计数无显著差异, 所有临床实验室值均在正常范围内, 未发生严重不良事件<sup>[3, 56]</sup>。多项动物实验表明, 长期NMN干预不会产生明显的毒性、严重的副作用或死亡率增加<sup>[5]</sup>。但高剂量的NMN会产生毒性影响, 且剂量存在性别差异。暴露于1 000 mg/kg per d剂量下, 接近治疗期结束时雄性大鼠的体重略有减轻, 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)轻度增加; 雌性大鼠暴露于2 000 mg/kg per d剂量会出现不良反应, 包括体重减轻、采食量减少等<sup>[5]</sup>。剂量对比实验结果显示, 不同剂量NMN均改善小鼠耗氧量、能量消耗和体力活动, 减轻小鼠大多数与年龄相关的生理衰退, 但低剂量NMN的改善作用更显著<sup>[5]</sup>。

## 5.3 NMN与其他NAD前体

NAD可以从烟酸(niacin, NA)、NR和NMN中从头合成, 也可以通过NAD回收途径进行回收, 使用不同分子作为NAD前体取决于细胞类型以及机体内环境<sup>[57]</sup>。给予表皮角质形成细胞NAD前体物质, NA和NAMN可以提高细胞NAD水平, NAM、NMN和NR不能提高NAD水平<sup>[58]</sup>。自发性2型糖尿病模型OLETE大鼠连续给予NA和NAM, NAM在糖代谢和NAD-sirtuin途径中均表现出更加有效的调节作用, 与线粒体生物发生的改变有关<sup>[59]</sup>。采用同样的方案治疗*db/db*小鼠, NMN可减轻其尿白蛋白排泄的增加, 而NAM则没有显著影响<sup>[51]</sup>。NAD前体物质在一定条件下协同补充NAD, 口服NR经肠

道微生物转化成NA<sup>[60]</sup>, NMN需要去磷酸化为NR才能进入细胞。进入细胞的NR需要通过NRK返回NMN才能向NAD转化。NMN和NR的临床前结果非常相似, 但NR不稳定, 大多数口服NR在进入循环和外周组织之前迅速裂解为NAM, 口服NR能显著增加循环NAM浓度, 而对全血NR浓度没有主要影响<sup>[61]</sup>。总体来讲, NAD前体作为NAD补充能够有效发挥作用, 并且相互转换。在上述研究中也不难发现, 这些前体发挥抗衰老作用并不完全通过NAD合成, 比如, NR通过环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-STING(stimulator of interferon genes)依赖途径改善*APP/PS1*突变小鼠的神经炎症和细胞衰老<sup>[62]</sup>。因此, 尽管各前体物质都为维持NAD水平服务, 它们的抗衰老作用的机制还需进一步的探究。补充NMN后, 在外周组织包括胰腺、肝脏、脂肪、心脏、骨骼肌、肾脏、睾丸、眼睛和血管的NAD合成显著增加, 从心血管疾病到神经退行性疾病不同的组织类型中均观察到NAD的适当摄取和生物合成, 这使得NMN在抗衰老应用中受到欢迎<sup>[63, 64]</sup>。

## 5.4 NMN的局限性与潜在风险

(1) NMN的使用可能不是普遍有益的。NMN的吸收利用存在个体差异。健康志愿者持续接受NMN并进行生理和实验室测试, 个别参与者表现出特别高的血浆NMN浓度<sup>[65]</sup>。NMN的吸收效率存在很大差异, 鉴于NMN的剂量依赖性并存在最佳剂量, 使临床用药效果不同, 也可能出现高剂量的毒性作用; (2) 目前对于NMN的作用途径与功能的研究表明, NMN减少了参与脂肪合成、运输和摄取的肝脏基因的表达, 而增加了参与脂肪酸氧化的肝脏基因的表达, 这种对营养物质的利用是否会在长期使用NMN后使机体发生营养不良是未可知的<sup>[66]</sup>。(3) 另外, 虽然已经对NMN进行了大量动物模型的安全性研究和少量的人体临床试验, 但NAD水平的提高可能存在毒性代谢的积累和肿瘤发生的风险<sup>[67]</sup>。NMN在体内的代谢过程仍是不完全明确的, 这个过程中产生的代谢产物能否排出体外及其阈值都是有待研究的。而NMN抗凋亡、抗氧化、延长细胞存活时间的作用也是癌细胞的特征, 癌细胞也表现出NAD含量的增加, 长期使用是否增加患癌风险也有待考证<sup>[68]</sup>。因此, 关于NMN的潜在致癌风险仍需要进一步的长期试验研究。

## 6 干细胞协同NMN抗衰老

### 6.1 干细胞在抗衰老中的作用

干细胞功能障碍被认为是衰老的重要原因,在衰老过程中,干细胞的数量以及活力降低,生物体的再生能力受到限制,难以完成对各种损伤的修复<sup>[69]</sup>。干细胞在组织发育、体内平衡和再生中起着核心作用<sup>[70]</sup>。通过移植干细胞进行抗衰老研究已经获得了巨大的进展,已经证明干细胞移植可以通过促进线粒体自噬来改善早衰动物的脱发和脊柱后凸<sup>[71]</sup>;从年轻样本中获得间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的移植能够显著减缓老年小鼠骨密度的损失,延长其寿命,降低患病风险<sup>[72, 73]</sup>;干细胞移植在临床试验中能够显著降低炎症因子、恢复老年患者的肺功能和认知功能,并且表现出安全性及免疫耐受性<sup>[74]</sup>。研究干细胞移植在抗衰老中作用,提高干细胞的抗衰老能力,促进干细胞的临床应用具有重大意义。

### 6.2 干细胞协同NMN抗衰老

通过将NMN与干细胞结合能否发挥一加一大

于二的作用是我们研究的重点。以往学者认为,NMN能够缓解干细胞的衰老,使其恢复基本功能<sup>[75]</sup>;预处理干细胞是使其发挥更显著作用的途径之一<sup>[76]</sup>。因此,以NMN抗衰老为基础,对干细胞进行预处理,进而在细胞及动物模型中进行研究,探索抗衰老机制及提高抗衰老作用势在必行。研究表明,基因修饰和联合移植等最新技术有望提高MSCs的治疗效果<sup>[77]</sup>。

通过对NMN相关的代谢酶进行基因的过表达或敲低,可能对干细胞的抗衰老作用产生正向的影响。以NMNAT1为例,NMNAT1是NAD生物合成的守门人<sup>[78-80]</sup>。细胞的增殖与分化需要NMNAT1产生NAD,NMNAT1的缺失会减少核NAD含量,从而激活p53,促进p53依赖的促凋亡基因(NOXA和BAX)的表达,乙酰化的p53通过诱导p21基因表达来调节细胞增殖<sup>[81, 82]</sup>。NMNAT1的敲除导致肝脏中NAD水平相对温和地下降,NMNAT1的缺失使NAD对肺炎链球菌的感染的抑制作用降低,细菌的复制能力恢复<sup>[83]</sup>。NAD补救途径依赖于NMNAT1,

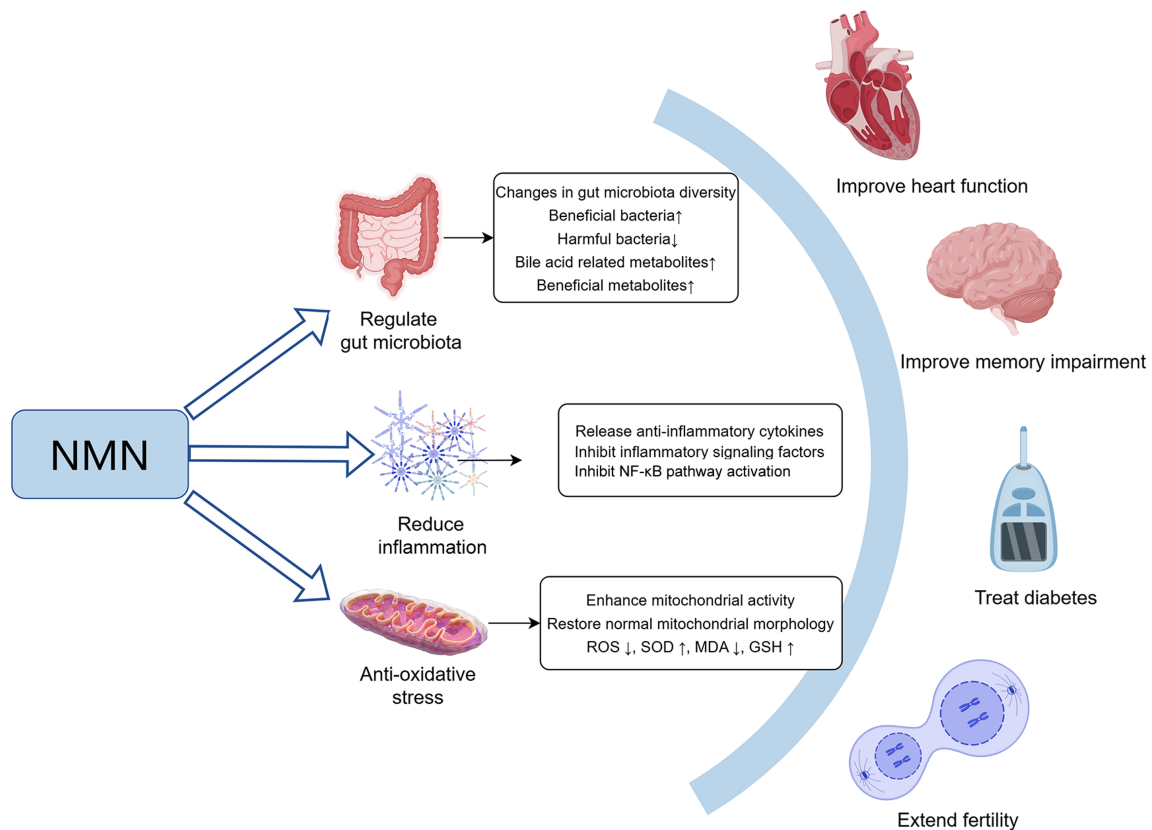


图 2.  $\beta$ -烟酰胺单核苷酸(NMN)抗衰老作用与效果

Fig. 2. The anti-aging effects and efficacy of  $\beta$ -nicotinamide mononucleotide (NMN). ROS, reactive oxygen species; SOD, superoxide dismutase; MDA, malondialdehyde; GSH, glutathione. By Figdraw.

可促进葡萄糖剥夺条件下的细胞存活<sup>[84]</sup>。在此方面, 本研究组研究显示, NMNAT1能够增强MSCs的增殖能力, 减少MSCs衰老相关基因的表达; NMNAT1也使MSCs对体内外衰老模型具有更强的治疗作用, 其原因可能是由于异体MSCs在体内存活延长或者MSCs在体内发挥作用的方式改变(数据待发表)。共培养与共移植也是目前提高MSCs治疗效果的途径<sup>[85]</sup>。

白藜芦醇可通过增强MSCs的存活、自我更新、谱系承诺和抗衰老作用来提高干细胞的治疗效果<sup>[86]</sup>。人参皂苷Rg1能有效调节体外或体内不同微环境中MSCs的增殖、分化、衰老和凋亡<sup>[87]</sup>。接种在微凝胶上的干细胞显示出增强的免疫调节潜力<sup>[88]</sup>。以上研究表明, 在体外增强干细胞活力或为移植后的干细胞提供有益条件都能增强干细胞的治疗作用。因此, 通过干细胞与NMN共培养可能会提高干细胞的抗氧化应激、抗炎、增殖, 从而增强干细胞的抗衰老作用; 而在使用干细胞时添加NMN或NMN相关的代谢酶也可能产生更加显著的抗衰老作用。

## 7 结论与展望

在老龄化逐步加快的时代, NMN作为抗衰老极具价值的药物, 受到多方关注, 其抗衰老主要体现在改变肠道微生物的组成与活力, 改善机体的代谢活动; 恢复线粒体功能从而改善机体氧化应激水平; 通过多条炎症信号通路减少炎症因子的释放, 改善机体炎症水平(图2), 从而在不同的衰老相关疾病中显示出富有前景的治疗效果。

提高NMN在生物合成中的积累能力是将NMN大范围使用的重要突破点。同时, 探究NMN发挥作用的途径也将为NMN应用于抗衰老提供有效基础, 为抗衰老提供新的研究方向。相信随着干细胞生物学、合成生物学技术和基因编辑等技术的快速发展, NMN与干细胞协同对抗衰老及相关功能退化性疾病方面的应用将对人类及动物的健康产生显著的促进作用。

## 参考文献

- Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. NAD<sup>+</sup> metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22(2): 119–141.
- Li HR, Liu Q, Zhu CL, Sun XY, Sun CY, Yu CM, Li P, Deng XM, Wang JF. beta-Nicotinamide mononucleotide ac-
- tivates NAD<sup>+</sup>/SIRT1 pathway and attenuates inflammatory and oxidative responses in the hippocampus regions of septic mice. *Redox Biol* 2023; 63: 102745.
- Yi L, Maier AB, Tao R, Lin Z, Vaidya A, Pendse S, Thasma S, Andhalkar N, Avhad G, Kumbhar V. The efficacy and safety of beta-nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial. *Geroscience* 2023; 45(1): 29–43.
- Kim LJ, Chalmers TJ, Madawala R, Smith GC, Li C, Das A, Poon E, Wang J, Tucker SP, Sinclair DA, Quek LE, Wu LE. Host-microbiome interactions in nicotinamide mononucleotide (NMN) deamidation. *FEBS Lett* 2023; 597(17): 2196–2220.
- Mills KF, Yoshida S, Stein LR, Grozio A, Kubota S, Sasaki Y, Redpath P, Migaud ME, Apte RS, Uchida K, Yoshino J, Imai SI. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice. *Cell Metab* 2016; 24(6): 795–806.
- Nishida T, Naguro I, Ichijo H. NAMPT-dependent NAD<sup>+</sup> salvage is crucial for the decision between apoptotic and necrotic cell death under oxidative stress. *Cell Death Discov* 2022; 8(1): 195.
- Liu Y, Yasawong M, Yu B. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for biosynthesis of beta-nicotinamide mononucleotide from nicotinamide. *Microb Biotechnol* 2021; 14(6): 2581–2591.
- Sugiyama K, Iijima K, Yoshino M, Dohra H, Tokimoto Y, Nishikawa K, Idogaki H, Yoshida N. Nicotinamide mononucleotide production by fructophilic lactic acid bacteria. *Sci Rep* 2021; 11(1): 7662.
- Kong LH, Liu TY, Yao QS, Zhang XH, Xu WN, Qin JY. Enhancing the biosynthesis of nicotinamide mononucleotide in *Lactococcus lactis* by heterologous expression of FtnadE. *J Sci Food Agric* 2023; 103(1): 450–456.
- Fletcher RS, Ratajczak J, Doig CL, Oakey LA, Callingham R, Da S XG, Garten A, Elhassan YS, Redpath P, Migaud ME, Philp A, Brenner C, Canto C, Lavery GG. Nicotinamide riboside kinases display redundancy in mediating nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in skeletal muscle cells. *Mol Metab* 2017; 6(8): 819–832.
- Fan R, Cui J, Ren F, Wang Q, Huang Y, Zhao B, Wei L, Qian X, Xiong X. Overexpression of NRK1 ameliorates diet- and age-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 500(2): 476–483.
- Grozio A, Sociali G, Sturla L, Caffa I, Soncini D, Salis A, Raffaelli N, De Flora A, Nencioni A, Bruzzone S. CD73 protein as a source of extracellular precursors for sustained NAD<sup>+</sup> biosynthesis in FK866-treated tumor cells. *J Biol Chem* 2013; 288(36): 25938–25949.

- 13 Cercillieux A, Ciarlo E, Canto C. Balancing NAD<sup>+</sup> deficits with nicotinamide riboside: therapeutic possibilities and limitations. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79(8): 463.
- 14 Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, Ras R, Canela N, Boutant M, Kulkarni SS, Rodrigues M, Redpath P, Migaud ME, Auwerx J, Yanes O, Brenner C, Canto C. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun* 2016; 7: 13103.
- 15 Ali YO, McCormack R, Darr A, Zhai RG. Nicotinamide mononucleotide adenyltransferase is a stress response protein regulated by the heat shock factor/hypoxia-inducible factor 1alpha pathway. *J Biol Chem* 2011; 286(21): 19089–19099.
- 16 Ali YO, Li-Kroeger D, Bellen HJ, Zhai RG, Lu HC. NMNATs, evolutionarily conserved neuronal maintenance factors. *Trends Neurosci* 2013; 36(11): 632–640.
- 17 Liu X, Liu M, Tang C, Xiang Z, Li Q, Ruan X, Xiong K, Zheng L. Overexpression of Nmnat improves the adaption of health span in aging *Drosophila*. *Exp Gerontol* 2018; 108: 276–283.
- 18 Huang C, Lu J, Ma X, Qiang J, Wang C, Liu C, Fang Y, Zhang Y, Jiang L, Li D, Zhang S. The mouse nicotinamide mononucleotide adenyltransferase chaperones diverse pathological amyloid client proteins. *J Biol Chem* 2022; 298(5): 101912.
- 19 Garten A, Schuster S, Penke M, Gorski T, de Giorgis T, Kiess W. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(9): 535–546.
- 20 Yoshida M, Satoh A, Lin JB, Mills KF, Sasaki Y, Rensing N, Wong M, Apte RS, Imai SI. Extracellular vesicle-contained eNAMPT delays aging and extends lifespan in mice. *Cell Metab* 2019; 30(2): 329–342.
- 21 Borradaile NM, Pickering JG. Nicotinamide phosphoribosyltransferase imparts human endothelial cells with extended replicative lifespan and enhanced angiogenic capacity in a high glucose environment. *Aging Cell* 2009; 8(2): 100–112.
- 22 Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, Imai S. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD<sup>+</sup> intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab* 2011; 14(4): 528–536.
- 23 Tabibzadeh S. Signaling pathways and effectors of aging. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2021; 26(1): 50–96.
- 24 Adyshev DM, Elangovan VR, Moldobaeva N, Mapes B, Sun X, Garcia JG. Mechanical stress induces pre-B-cell colony-enhancing factor/NAMPT expression via epigenetic regulation by miR-374a and miR-568 in human lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50(2): 409–418.
- 25 Imai S, Guarente L. NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol* 2014; 24(8): 464–471.
- 26 Woodmansey EJ, Mcmurdo ME, Macfarlane GT, Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70(10): 6113–6122.
- 27 Du Y, Gao Y, Zeng B, Fan X, Yang D, Yang M. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota. *Gut Microbes* 2021; 13(1): 1994835.
- 28 Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 36–45.
- 29 Ma J, Hong Y, Zheng N, Xie G, Lyu Y, Gu Y, Xi C, Chen L, Wu G, Li Y, Tao X, Zhong J, Huang Z, Wu W, Yuan L, Lin M, Lu X, Zhang W, Jia W, Sheng L, Li H. Gut microbiota remodeling reverses aging-associated inflammation and dysregulation of systemic bile acid homeostasis in mice sex-specifically. *Gut Microbes* 2020; 11(5): 1450–1474.
- 30 Huang P, Jiang A, Wang X, Zhou Y, Tang W, Ren C, Qian X, Zhou Z, Gong A. NMN maintains intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota. *Front Nutr* 2021; 8: 714604.
- 31 Huang P, Wang X, Wang S, Wu Z, Zhou Z, Shao G, Ren C, Kuang M, Zhou Y, Jiang A, Tang W, Miao J, Qian X, Gong A, Xu M. Treatment of inflammatory bowel disease: Potential effect of NMN on intestinal barrier and gut microbiota. *Curr Res Food Sci* 2022; 5: 1403–1411.
- 32 Fang D, Xu T, Sun J, Shi J, Li F, Yin Y, Wang Z, Liu Y. Nicotinamide mononucleotide ameliorates sleep deprivation-induced gut microbiota dysbiosis and restores colonization resistance against intestinal infections. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10(9): e2207170.
- 33 Zhang H, Davies K, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med* 2015; 88(Pt B): 314–336.
- 34 Li Z, Liu H, Han W, Zhu S, Liu C. NMN alleviates NP-induced learning and memory impairment through SIRT1 pathway in PC-12 cell. *Mol Neurobiol* 2023; 60(5): 2871–2883.
- 35 Ren C, Hu C, Wu Y, Li T, Zou A, Yu D, Shen T, Cai W, Yu J. Nicotinamide mononucleotide ameliorates cellular senescence and inflammation caused by sodium iodate in RPE. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 5961123.
- 36 Wang L, Chen Y, Wei J, Guo F, Li L, Han Z, Wang Z, Zhu H, Zhang X, Li Z, Dai X. Administration of nicotinamide mononucleotide improves oocyte quality of obese mice. *Cell Prolif* 2022; 55(11): e13303.
- 37 Wang L, Zhao M, Qian R, Wang M, Bao Q, Chen X, Du W, Zhang L, Ye T, Xie Y, Zhang B, Peng L, Yao Y. Nicotinamide mononucleotide ameliorates silica-induced lung injury through the Nrf2-regulated glutathione metabolism pathway in mice. *Nutrients* 2022; 15(1): 143.
- 38 Huang P, Zhou Y, Tang W, Ren C, Jiang A, Wang X, Qian X, Zhou Z, Gong A. Long-term treatment of Nicotinamide mononucleotide improved age-related diminished ovary re-



- serve through enhancing the mitophagy level of granulosa cells in mice. *J Nutr Biochem* 2022; 101: 108911.
- 39 Feng Z, Qin Y, Huo F, Jian Z, Li X, Geng J, Li Y, Wu J. NMN recruits GSH to enhance GPX4-mediated ferroptosis defense in UV irradiation induced skin injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2022; 1868(1): 166287.
- 40 Zhou X, Du HH, Long X, Pan Y, Hu J, Yu J, Zhao X. beta-nicotinamide mononucleotide (NMN) administrated by intraperitoneal injection mediates protection against UVB-induced skin damage in mice. *J Inflamm Res* 2021; 14: 5165–5182.
- 41 Chambers ES, Akbar AN. Can blocking inflammation enhance immunity during aging? *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(5): 1323–1331.
- 42 Whitson JA, Bitto A, Zhang H, Sweetwyne MT, Coig R, Bhayana S, Shankland EG, Wang L, Bammler TK, Mills KF, Imai SI, Conley KE, Marcinek DJ, Rabinovitch PS. SS-31 and NMN: Two paths to improve metabolism and function in aged hearts. *Aging Cell* 2020; 19(10): e13213.
- 43 Wu K, Li B, Lin Q, Xu W, Zuo W, Li J, Liu N, Tu T, Zhang B, Xiao Y, Liu Q. Nicotinamide mononucleotide attenuates isoproterenol-induced cardiac fibrosis by regulating oxidative stress and Smad3 acetylation. *Life Sci* 2021; 274: 119299.
- 44 Zhang R, Shen Y, Zhou L, Sangwung P, Fujioka H, Zhang L, Liao X. Short-term administration of Nicotinamide Mononucleotide preserves cardiac mitochondrial homeostasis and prevents heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2017; 112: 64–73.
- 45 Mokhtari B, Hosseini L, Hoiland-Carlsen PF, Salehinasab R, Rajabi M, Badalzadeh R. The additive effects of nicotinamide mononucleotide and melatonin on mitochondrial biogenesis and fission/fusion, autophagy, and microRNA-499 in the aged rat heart with reperfusion injury. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2023; 396(8): 1701–1711.
- 46 Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WJ, Riepsamen AH, Goss DM, Richani D, Jin XL, Mahbub S, Campbell JM, Habibalahi A, Loh WN, Youngson NA, Maniam J, Wong A, Selesniemi K, Bustamante S, Li C, Zhao Y, Marinova MB, Kim LJ, Lau L, Wu RM, Mikolaizak AS, Araki T, Le Couteur DG, Turner N, Morris MJ, Walters KA, Goldys E, O'Neill C, Gilchrist RB, Sinclair DA, Homer HA, Wu LE. NAD<sup>+</sup> repletion rescues female fertility during reproductive aging. *Cell Rep* 2020; 30(6): 1670–1681.e7.
- 47 Miao Y, Cui Z, Gao Q, Rui R, Xiong B. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses the declining quality of maternally aged oocytes. *Cell Rep* 2020; 32(5): 107987.
- 48 Yao Z, Yang W, Gao Z, Jia P. Nicotinamide mononucleotide inhibits JNK activation to reverse Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 2017; 647: 133–140.
- 49 Tarantini S, Valcarcel-Ares MN, Toth P, Yabluchanskiy A, Tucsek Z, Kiss T, Hertelendy P, Kinter M, Ballabh P, Sule Z, Farkas E, Baur JA, Sinclair DA, Csiszar A, Ungvari Z. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation rescues cerebrovascular endothelial function and neurovascular coupling responses and improves cognitive function in aged mice. *Redox Biol* 2019; 24: 101192.
- 50 Kiss T, Nyul-Toth A, Balasubramanian P, Tarantini S, Ahire C, Yabluchanskiy A, Csipo T, Farkas E, Wren JD, Garman L, Csiszar A, Ungvari Z. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation promotes neurovascular rejuvenation in aged mice: transcriptional footprint of SIRT1 activation, mitochondrial protection, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects. *Geroscience* 2020; 42(2): 527–546.
- 51 Yasuda I, Hasegawa K, Sakamaki Y, Muraoka H, Kawaguchi T, Kusahana E, Ono T, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H. Pre-emptive short-term nicotinamide mononucleotide treatment in a mouse model of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(6): 1355–1370.
- 52 Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, Sindelar M, Pietka T, Patterson BW, Imai SI, Klein S. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science* 2021; 372(6547): 1224–1229.
- 53 Liang Y, Li M, Tang Y, Yang J, Wang J, Zhu Y, Liang H, Lin Q, Cheng Y, Yang X, Zhu H. Temperature-sensitive hydrogel dressing loaded with nicotinamide mononucleotide accelerating wound healing in diabetic mice. *Biomed Pharmacother* 2023; 167: 115431.
- 54 Pu Q, Guo XX, Hu JJ, Li AL, Li GG, Li XY. Nicotinamide mononucleotide increases cell viability and restores tight junctions in high-glucose-treated human corneal epithelial cells via the SIRT1/Nrf2/HO-1 pathway. *Biomed Pharmacother* 2022; 147: 112659.
- 55 Zeng F, Zhou P, Wang M, Xie L, Huang X, Wang Y, Huang J, Shao X, Yang Y, Liu W, Gu M, Yu Y, Sun F, He M, Li Y, Zhang Z, Gong W, Wang Y. ACMSD mediated de novo NAD<sup>+</sup> biosynthetic impairment in cardiac endothelial cells as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 206: 111014.
- 56 Igarashi M, Nakagawa-Nagahama Y, Miura M, Kashiwabara K, Yaku K, Sawada M, Sekine R, Fukamizu Y, Sato T, Sakurai T, Sato J, Ino K, Kubota N, Nakagawa T, Kadowaki T, Yamauchi T. Chronic nicotinamide mononucleotide supplementation elevates blood nicotinamide adenine dinucleotide levels and alters muscle function in healthy older men. *NPJ Aging* 2022; 8(1): 5.
- 57 Sharma A, Chabloz S, Lapidus RA, Roeder E, Ewald CY. Potential synergistic supplementation of NAD<sup>+</sup> promoting compounds as a strategy for increasing healthspan. *Nutrients* 2023; 15(2): 445.
- 58 Oyama T, Yamamoto T, Kameda T, Kamiya T, Abe H, Abe T, Tanuma SI. Supplementation of nicotinic acid and its derivatives up-regulates cellular NAD<sup>+</sup> level rather than nico-

- tinamide derivatives in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Life (Basel)* 2024; 14(3): 413.
- 59 Yang SJ, Choi JM, Kim L, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW, Park CY. 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(1): 66–72.
- 60 Chellappa K, McCreynolds MR, Lu W, Zeng X, Makarov M, Hayat F, Mukherjee S, Bhat YR, Lingala SR, Shima RT, Descamps HC, Cox T, Ji L, Jankowski C, Chu Q, Davidson SM, Thaïss CA, Migaud ME, Rabinowitz JD, Baur JA. NAD precursors cycle between host tissues and the gut microbiome. *Cell Metab* 2022; 34(12): 1947–1959.
- 61 Yaku K, Nakagawa T. NAD<sup>+</sup> precursors in human health and disease: Current status and future prospects. *Antioxid Redox Signal* 2023; 39(16–18): 1133–1149.
- 62 Hou Y, Wei Y, Lautrup S, Yang B, Wang Y, Cordonnier S, Mattson MP, Croteau DL, Bohr VA. NAD<sup>+</sup> supplementation reduces neuroinflammation and cell senescence in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via cGAS-STING. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(37): e2011226118.
- 63 Yoshino J, Baur JA, Imai SI. NAD<sup>+</sup> intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metab* 2018; 27(3): 513–528.
- 64 Campbell JM. Supplementation with NAD<sup>+</sup> and its precursors to prevent cognitive decline across disease contexts. *Nutrients* 2022; 14(15): 3231.
- 65 Yamane T, Imai M, Bamba T, Uchiyama S. Nicotinamide mononucleotide (NMN) intake increases plasma NMN and insulin levels in healthy subjects. *Clin Nutr ESPEN* 2023; 56: 83–86.
- 66 Uddin GM, Youngson NA, Chowdhury SS, Hagan C, Sinclair DA, Morris MJ. Administration of nicotinamide mononucleotide (NMN) reduces metabolic impairment in male mouse offspring from obese mothers. *Cells* 2020; 9(4): 791.
- 67 Braïdy N, Liu Y. NAD<sup>+</sup> therapy in age-related degenerative disorders: A benefit/risk analysis. *Exp Gerontol* 2020; 132: 110831.
- 68 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646–674.
- 69 Ye G, Li J, Yu W, Xie Z, Zheng G, Liu W, Wang S, Cao Q, Lin J, Su Z, Li D, Che Y, Fan S, Wang P, Wu Y, Shen H. ALKBH5 facilitates CYP1B1 mRNA degradation via m6A demethylation to alleviate MSC senescence and osteoarthritis progression. *Exp Mol Med* 2023; 55(8): 1743–1756.
- 70 Zheng CX, Sui BD, Qiu XY, Hu CH, Jin Y. Mitochondrial regulation of stem cells in bone homeostasis. *Trends Mol Med* 2020; 26(1): 89–104.
- 71 Lv M, Zhang S, Jiang B, Cao S, Dong Y, Cao L, Guo S. Adipose-derived stem cells regulate metabolic homeostasis and delay aging by promoting mitophagy. *FASEB J* 2021; 35(7): e21709.
- 72 Shen J, Tsai YT, Dimarco NM, Long MA, Sun X, Tang L. Transplantation of mesenchymal stem cells from young donors delays aging in mice. *Sci Rep* 2011; 1: 67.
- 73 Guderyon MJ, Chen C, Bhattacharjee A, Ge G, Fernandez RA, Gelfond J, Gorena KM, Cheng CJ, Li Y, Nelson JF, Strong RJ, Hornsby PJ, Clark RA, Li S. Mobilization-based transplantation of young-donor hematopoietic stem cells extends lifespan in mice. *Aging Cell* 2020; 19(3): e13110.
- 74 Golpanian S, Difede DL, Khan A, Schulman IH, Landin AM, Tompkins BA, Heldman AW, Miki R, Goldstein BJ, Mushtaq M, Levis-Dusseau S, Byrnes JJ, Lowery M, Natsumeda M, Delgado C, Saltzman R, Vidro-Casiano M, Pujol MV, Da FM, Oliva AJ, Green G, Premer C, Medina A, Valasaki K, Florea V, Anderson E, El-Khorazaty J, Mendizabal A, Goldschmidt-Clermont PJ, Hare JM. Allogeneic human mesenchymal stem cell infusions for aging frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72(11): 1505–1512.
- 75 Wang H, Sun Y, Pi C, Yu X, Gao X, Zhang C, Sun H, Zhang H, Shi Y, He X. Nicotinamide mononucleotide supplementation improves mitochondrial dysfunction and rescues cellular senescence by NAD<sup>+</sup>/Sirt3 pathway in mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci* 2022; 23(23): 14739.
- 76 Sun L, Zhang W. Preconditioning of mesenchymal stem cells with ghrelin exerts superior cardioprotection in aged heart through boosting mitochondrial function and autophagy flux. *Eur J Pharmacol* 2021; 903: 174142.
- 77 Jiang Y, Zhang P, Zhang X, Lv L, Zhou Y. Advances in mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of osteoporosis. *Cell Prolif* 2021; 54(1): e12956.
- 78 Chen H, Babino D, Schoenbichler SA, Arkhipova V, Tochterle S, Martin F, Huck CW, von Lintig J, Meyer D. Nmnat1-Rbp7 is a conserved fusion-protein that combines NAD<sup>+</sup> catalysis of Nmnat1 with subcellular localization of Rbp7. *PLoS One* 2015; 10(11): e143825.
- 79 Karim M, Iqbal T, Nawaz A, Yaku K, Nakagawa T. Deletion of Nmnat1 in skeletal muscle leads to the reduction of NAD<sup>+</sup> levels but has no impact on skeletal muscle morphology and fiber types. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2023; 69(3): 184–189.
- 80 Yamaguchi S, Kojima D, Iqbal T, Kosugi S, Franczyk MP, Qi N, Sasaki Y, Yaku K, Kaneko K, Kinouchi K, Itoh H, Hayashi K, Nakagawa T, Yoshino J. Adipocyte NMNAT1 expression is essential for nuclear NAD<sup>+</sup> biosynthesis but dispensable for regulating thermogenesis and whole-body energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2023; 674: 162–169.
- 81 Shi X, Jiang Y, Kitano A, Hu T, Murdaugh RL, Li Y, Hoegenauer KA, Chen R, Takahashi K, Nakada D. Nuclear NAD<sup>+</sup> homeostasis governed by NMNAT1 prevents apoptosis of acute myeloid leukemia stem cells. *Sci Adv* 2021; 7(30):

- eabf3895.
- 82 Sokolov D, Sechrest ER, Wang Y, Nevin C, Du J, Kolan-daivelu S. Nuclear NAD<sup>+</sup>-biosynthetic enzyme NMNAT1 facilitates development and early survival of retinal neurons. *Elife* 2021; 10: e71185.
- 83 Klabunde B, Wesener A, Bertrams W, Beinborn I, Paczia N, Surmann K, Blankenburg S, Wilhelm J, Serrania J, Knoops K, Elsayed EM, Laakmann K, Jung AL, Kirschbaum A, Hammerschmidt S, Alshaar B, Gisch N, Abu MM, Becker A, Volker U, Vollmeister E, Benedikter BJ, Schmeck B. NAD<sup>+</sup> metabolism is a key modulator of bacterial respiratory epithelial infections. *Nat Commun* 2023; 14(1): 5818.
- 84 Huang H, Wang S, Xia H, Zhao X, Chen K, Jin G, Zhou S, Lu Z, Chen T, Yu H, Zheng X, Huang H, Lan L. Lactate enhances NMNAT1 lactylation to sustain nuclear NAD<sup>+</sup> salvage pathway and promote survival of pancreatic adenocarcinoma cells under glucose-deprived conditions. *Cancer Lett* 2024; 588: 216806.
- 85 Yang Y, Zhu Z, Gao R, Yuan J, Zhang J, Li H, Xie Z, Wang Y. Controlled release of MSC-derived small extracellular vesicles by an injectable Diels-Alder crosslinked hyaluronic acid/PEG hydrogel for osteoarthritis improvement. *Acta Biomater* 2021; 128: 163–174.
- 86 Hu C, Li L. The application of resveratrol to mesenchymal stromal cell-based regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10(1): 307.
- 87 He F, Yu C, Liu T, Jia H. Ginsenoside Rg1 as an effective regulator of mesenchymal stem cells. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1565.
- 88 Patrick MD, Annamalai RT. Licensing microgels prolong the immunomodulatory phenotype of mesenchymal stromal cells. *Front Immunol* 2022; 13: 987032.