

## ·综述·

NAD<sup>+</sup>的代谢过程及神经保护的研究现状

程银虹, 王伟, 渠文生

## 作者单位

华中科技大学同济  
医学院附属同济医  
院神经内科

武汉 430030

## 基金项目

同济医院优秀留学  
归国人员启动基金  
(No. 2018hgry013);  
河南省神经修复重  
点实验室开放课题  
(No. HNSJXF-2018-  
012);

国家自然科学基金青年  
项目(No. 81400977)

## 收稿日期

2018-08-06

## 通讯作者

渠文生

qws0309@163.com

**摘要** 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)是机体内的重要分子,参与调节细胞存亡、能量代谢、钙离子稳态、氧化应激、基因表达和衰老等多种生物过程。NAD<sup>+</sup>合成和分解的相关的因子包括沉默信息调节蛋白和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶。NAD<sup>+</sup>具有重要的神经保护作用,可调节神经细胞的存亡,甚至改善神经功能。NAD<sup>+</sup>有望成为阿尔茨海默病、帕金森病和脑梗死等的干预靶点。本文将总结NAD<sup>+</sup>的代谢过程,以及NAD<sup>+</sup>在神经保护方面的研究进展。

**关键词** 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;神经保护;阿尔兹海默病;帕金森病;脑缺血

**中图分类号** R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.12.009

程银虹, 王伟, 渠文生. NAD<sup>+</sup>的代谢过程及神经保护的研究现状[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14 (12): 630-631.

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)是人体含量最丰富的分子之一,存在氧化(NAD<sup>+</sup>)和还原(NADH)两种形式,以NAD<sup>+</sup>为主。1906年NAD首次被提出,经过纯化后鉴定为一种磷酸核糖糖;1936年,发现NAD在能量代谢中具有重要作用。研究者进一步发现多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerases, PARPs)、沉默信息调节蛋白(sirtuins)等在反应时需要消耗分解NAD<sup>+</sup>,揭示了NAD<sup>+</sup>在人体内更多的生物功能<sup>[1,2]</sup>。

近年来,NAD<sup>+</sup>一直是抗衰老研究的热点。NAD<sup>+</sup>在多种神经疾病模型中都展现出了明显的神经保护作用,如阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和脑缺血等。本文将总结NAD<sup>+</sup>的合成分解途径、重要的生物功能及NAD<sup>+</sup>的神经保护作用。

## 1 NAD<sup>+</sup>的合成与转化

细胞内合成NAD<sup>+</sup>的方式主要有2种:①从头合成途径,起始于色氨酸,主要在胞质中进行;②补救合成途径,通过一些前体分子来合成,即自然存在的维生素,如烟酰胺(nicotinamide, Nam),烟酸(nicotinic acid, NA)、烟酰胺核糖(nicotinamide riboside, NR)等。从头合成途径主要是由色氨酸经过Kynurenine Pathway合成;Auwerx<sup>[3]</sup>在综述里详细介绍了该过程中的8个步骤。细胞内NAD<sup>+</sup>主要通过补救合成途径合成:NR可通过平衡核糖转运蛋白直接进入补救合成途径,并由NR激酶转化为烟酰胺单核苷酸。从NA合成NAD<sup>+</sup>的第一步是NA转化成NA单核苷酸。由Nam合成NAD<sup>+</sup>先由烟酰胺磷酸核糖基转移酶转化为烟酰胺单核苷酸,再经催化生成NAD<sup>+</sup>。烟酰胺磷酸核糖基转移酶在哺乳动物体内是高度动态变化的,其数量决定了NAD<sup>+</sup>的合成速度<sup>[1,2]</sup>。

NAD<sup>+</sup>分解后生成Nam和腺苷二磷酸核糖化产物。分解NAD<sup>+</sup>的酶分为3类:①腺苷二磷酸核糖转移酶及PARPs<sup>[3]</sup>;②sirtuins<sup>[4]</sup>;③环腺苷二磷酸核糖合成酶,即CD38和CD157<sup>[5,6]</sup>。

## 2 NAD<sup>+</sup>的神经保护作用

在NAD激酶的作用下,NAD<sup>+</sup>转化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP<sup>+</sup>);NADP<sup>+</sup>/NADPH在多种细胞防御反应中发挥重要作用,如参与胞内抗氧化系统的组成,为脂肪酸、类固醇及DNA等的还原合成提供电子来源等<sup>[7]</sup>。作为sirtuins和PARPs修饰目标蛋白反应中必要的底物,NAD<sup>+</sup>在多条信号通路中发挥重要作用。如sirtuins可调节细胞凋亡、线粒体代谢、自噬和炎症反应等<sup>[1,8]</sup>。

NAD<sup>+</sup>可以通过多种途径保护及逆转神经细胞和血管内皮细胞的损伤,具有神经保护的潜力。

### 2.1 AD

在Tg2576转基因AD小鼠模型中,给予250 mg/kg/d的NR,可以明显改善小鼠的认知障碍,皮质NAD<sup>+</sup>水平增高;NR促进小鼠脑内PGC1 $\alpha$ 的表达,减少了 $\beta$ 淀粉蛋白(amyloid  $\beta$ , A $\beta$ )的生成<sup>[9]</sup>。在P301S小鼠(慢性Tau病变)模型中,烟酰胺单核苷酸腺苷酸转移酶1(参与NAD<sup>+</sup>合成的酶)的过表达可保护皮质神经元的功能,减少Tau在皮质的堆积<sup>[10]</sup>。合成NAD<sup>+</sup>的另一种前体烟酰胺单核苷酸,在试验中也改善了AD模型鼠的认知障碍,并有助于减少A $\beta$ 的产生,改善突触缺损及炎症反应<sup>[11]</sup>。

### 2.2 PD

Nam在多种类型的PD模型中可以发挥神经保护作用;黑质多巴胺神经元的存活率与Nam的剂量有关。PINK1突变导致的家族性PD与线粒体损伤有关;在具有PINK1突变的果蝇PD模型

中可以找到有缺陷的线粒体。在这个模型中,NAD<sup>+</sup>的水平显著降低;而补充Nam可以减少缺陷线粒体的数目,减少多巴胺神经元的丢失<sup>[12]</sup>。作为NAD<sup>+</sup>的前体,Nam能够缓解PD症状的机制可能在于减轻炎症,通过提供NADPH增加黑质中多巴胺的合成,增加NAD/NADH的比例从而修复线粒体中复合物1的功能<sup>[13]</sup>。

### 2.3 脑缺血

既往研究显示,在全脑缺血后,应用Nam可以缓解脑内ATP的减少;在光化学局部缺血模型中,Nam明显改善了缺血部位的血流,减少梗死面积。在大鼠局灶性脑梗死模型中使用PARP抑制剂,虽然没有改善血流,但梗死体积显著缩小,神经功能改善;这可能与其减少了NAD<sup>+</sup>的消耗及DNA的降解有关<sup>[14,15]</sup>。同时,Nam还能改善新生大鼠的脑缺血缺氧损伤,这一变化与NAD<sup>+</sup>缓解氧化应激、降低Caspase-3的活性有关<sup>[16]</sup>。也有研究发现,NAD<sup>+</sup>可能通过减轻脑缺血后细胞自噬来发挥神经保护作用<sup>[17]</sup>。在原代神经元氧糖剥夺模型及小鼠局灶性脑梗死模型中,NMNAT1表达上调可以减少细胞的凋亡及死亡,NMNAT1敲除则会加重细胞的凋亡及死亡,这个过程与腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的活化有关<sup>[18]</sup>。本课题组的研究表明,Nam和NR显著缩小局灶性脑梗死小鼠的脑梗死体积,并改善其行为学转归(未发表),其机制为补充NAD<sup>+</sup>显著改善了急性脑梗死后的能量危机。

## 3 总结与展望

虽然NAD<sup>+</sup>的神经保护作用被逐渐明确,相关的临床研究也在逐步开展中<sup>[19,20]</sup>,但NAD<sup>+</sup>的临床应用仍有很多疑问亟待解决。未来主要的工作在于,评估NAD<sup>+</sup>的前体以及相关调节物的作用特点,脑损伤组织的靶向亲和力,最佳使用剂量,安全性和不良反应等。进一步的研究突破,将有助于NAD<sup>+</sup>成为神经系统疾病的有效治疗靶点。

### 参考文献

[1] Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules: The In Vivo Evidence[J]. *Cell Metab*, 2018, 27: 529-547.  
 [2] Katsyuba E, Auwerx J. Modulating NAD(+) metabolism, from bench to bedside[J]. *EMBO J*, 2017, 36: 2670-2683.  
 [3] Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, et al. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 517-528.  
 [4] Carafa V, Rotili D, Forgiione M, et al. Sirtuin functions and

modulation: from chemistry to the clinic[J]. *Clinical Epigenetics*, 2016, 8: 61.

[5] Belenky P, Bogan KL, Brenner C. NAD<sup>+</sup> metabolism in health and disease[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32: 12-19.

[6] Guse AH. Calcium mobilizing second messengers derived from NAD[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1854: 1132-1137.

[7] Ying W. NAD<sup>+</sup>/NADH and NADP<sup>+</sup>/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10: 179-206.

[8] Bai P, Canto C, Oudart H, et al. PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation[J]. *Cell Metab*, 2011, 13: 461-468.

[9] Gong B, Pan Y, Vempati P, et al. Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha regulated beta-secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34: 1581-1588.

[10] Musiek ES, Xiong DD, Patel T, et al. Nmnat1 protects neuronal function without altering phospho-tau pathology in a mouse model of tauopathy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3: 434-442.

[11] Yao Z, Yang W, Gao Z, et al. Nicotinamide mononucleotide inhibits JNK activation to reverse Alzheimer disease[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 647: 133-140.

[12] Lehmann S, Loh SH, Martins LM. Enhancing NAD(+) salvage metabolism is neuroprotective in a PINK1 model of Parkinson's disease[J]. *Biol Open*, 2017, 6: 141-147.

[13] Aaseh J, Dusek P, Roos PM. Prevention of progression in Parkinson's disease[J]. *Biometals*, 2018, 31: 737-747.

[14] Kabra DG, Thiyagarajan M, Kaul CL, et al. Neuroprotective effect of 4-amino-1,8-naphthalimide, a poly(ADP ribose) polymerase inhibitor in middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rat[J]. *Brain Res Bull*, 2004, 62: 425-433.

[15] Kaundal RK, Shah KK, Sharma SS. Neuroprotective effects of NU1025, a PARP inhibitor in cerebral ischemia are mediated through reduction in NAD depletion and DNA fragmentation[J]. *Life Sci*, 2006, 79: 2293-2302.

[16] Feng Y, Paul IA, LeBlanc MH. Nicotinamide reduces hypoxic ischemic brain injury in the newborn rat[J]. *Brain Research Bulletin*, 2006, 69: 117-122.

[17] Zheng C, Han J, Xia W, et al. NAD(+) administration decreases ischemic brain damage partially by blocking autophagy in a mouse model of brain ischemia[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 512: 67-71.

[18] Liang J, Wang P, Wei J, et al. Nicotinamide Mononucleotide Adenylyltransferase 1 Protects Neural Cells Against Ischemic Injury in Primary Cultured Neuronal Cells and Mouse Brain with Ischemic Stroke Through AMP-Activated Protein Kinase Activation[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40: 1102-1110.

[19] Dolopikou CF, Kourtzidis IA, Margaritelis NV, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation improves redox homeostasis and exercise performance in old individuals: a double-blind cross-over study[J]. *Eur J Nutr*, 2019.

[20] Vaur P, Brugg B, Mericskay M, et al. Nicotinamide riboside, a form of vitamin B3, protects against excitotoxicity-induced axonal degeneration[J]. *Faseb J*, 2017, 31: 5440-5452.

(本文编辑:唐颖馨)