



NAD⁺代谢与衰老及其运动适应研究进展

蒋 智,田子林,胡 帅,罗 丽*

摘 要:目的:总结 NAD⁺代谢与衰老及其运动适应领域的研究进展,旨在深入理解衰老过程中的 NAD⁺代谢以及运动干预对 NAD⁺代谢的调控作用与机制,为通过科学手段促进老年人健康提供思路。方法:以“NAD⁺”“衰老”“运动”为关键词,通过检索 PubMed、Web of Science 等数据库收集文献资料,分析总结 NAD⁺代谢与衰老及其运动适应。结果:(1)在衰老过程中,多个组织器官 NAD⁺水平下降,引起线粒体功能障碍,是许多衰老相关疾病如帕金森病、阿尔茨海默病等的内在发病原因之一;(2)NAD⁺可能是抗衰老的潜在靶标;(3)NAD⁺及其前体物质通过促进 DNA 修复、改善线粒体功能、诱导自噬等机制发挥抗衰老作用;(4)细胞内 NAD⁺水平及其信号通路显著受到运动的调控;(5)NAD⁺不足可引起能量代谢障碍,导致运动表现欠佳,有研究认为补充 NAD⁺前体物质可提高运动能力,然而目前研究尚未取得一致的结果。结论:NAD⁺代谢与衰老及相关疾病的发生发展关系密切;通过药物、营养、运动干预等措施调控体内 NAD⁺水平可能是延缓衰老、促进老年人健康、提高运动能力的潜在策略。

关键词: NAD⁺; 代谢; 衰老; 运动; 适应

中图分类号: G804 文献标志码: A 文章编号: 1006-1207(2021)05-0012-08

DOI: 10.12064/ssr.20210503

NAD⁺ Metabolism and Aging and Its Adaptation to Exercise

JIANG Zhi, TIAN Zilin, HU Shuai, LUO Li*

(Institute of Physical Education, Soochow University, Suzhou 215021, China)

Abstract: Objective: To summarize the research progress on NAD⁺ metabolism in aging and its adaptation to exercise, and further understand the NAD⁺ metabolism in the aging process and the regulatory effect and mechanism of exercise on NAD⁺ metabolism, and to provide ideas for the promotion of the elderly's health through scientific ways. Methods: With NAD⁺, aging and exercise as keywords, literature data were collected by searching PubMed and Web of Science databases, and the progress of NAD⁺ metabolism in aging and its adaptation to exercise were analyzed. Results: (1) The level of NAD⁺ in many tissues and organs decreases during the aging process, which induces mitochondrial dysfunction and thereby brings about many age-related diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. (2) NAD⁺ may be a potential target of anti-aging. (3) NAD⁺ and its precursors play an anti-aging role by promoting DNA repair, improving mitochondrial function, and inducing autophagy. (4) Intracellular NAD⁺ level and its signaling pathway can be significantly regulated by exercise. (5) NAD⁺ deficiency and subsequent energy metabolism dysfunction may lead to poor exercise performance. NAD⁺ precursors have been shown to have an impact on individual exercise ability. However, no consistent results have been achieved in recent studies. Conclusion: NAD⁺ metabolism is closely related to the occurrence and development of aging and its related diseases. Modulation of the NAD⁺ level in vivo through drugs, nutrition and exercise may be a potential strategy to delay aging, promote the health of the elderly and improve exercise ability.

Keywords: NAD⁺; metabolism; aging; exercise; adaptation

收稿日期: 2020-11-14

第一作者简介: 蒋智,女,在读硕士研究生。主要研究方向:运动与衰老。E-mail:1499129516@qq.com。

* 通信作者简介: 罗丽,女,博士,教授,博士生导师。主要研究方向:运动与衰老。E-mail:luoli@suda.edu.cn。

作者单位: 苏州大学 体育学院,江苏 苏州 215021。



烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD^+) 是细胞内参与能量代谢的重要辅酶,作为代谢底物和细胞内信号分子,参与细胞物质代谢、能量合成、DNA 修复等多种生理活动^[1-3]。近年来,衰老过程中 NAD^+ 代谢的改变及其调控备受关注。有学者^[4]提出:哺乳动物衰老过程中存在一个“ NAD World”的系统调控网络;细胞和生物体的 NAD^+ 水平决定了衰老的过程和程度;某些特定环节的薄弱造成 NAD^+ 水平下降,最终导致全身 NAD^+ 水平的下降,加速衰老。白藜芦醇、热量限制、运动等抗衰老措施的效应被证实与其对 NAD^+ 代谢通路的调控有关。因此, NAD^+ 被认为可能是抗衰老的潜在靶标。本文主要综述 NAD^+ 代谢与衰老的关系及其运动适应研究进展,为通过药物、饮食、运动等措施调控 NAD^+ 代谢,防治衰老相关退行性疾病提供思路。

1 NAD^+ 可能是抗衰老的潜在靶标

研究证实,多个物种的不同组织存在随衰老发生的 NAD^+ 降低,这种下降被认为是导致多种衰老相关疾病的重要因素,因此维持 NAD^+ 水平在衰老过程中起着至关重要的作用^[5]。有研究证实 NAD^+ 前体物质烟酰胺单核苷酸 (Nicotinamide Mononucleotide, NMN) 在细胞和整体水平上显著逆转了衰老^[6]。与此相似,补充另一 NAD^+ 前体物质烟酰胺核糖 (Nicotinamide Riboside, NR) 能上调 NAD^+ 水平,逆转蠕虫和小鼠的衰老进程^[7]。

Sirtuins 是一组 NAD^+ 依赖性去乙酰化酶,在哺乳动物内有 7 种不同的亚型 (SIRT1-SIRT7),在氧化应激、能量代谢、细胞凋亡和衰老过程中具有重要作用。最近的研究表明, NAD^+ 产生的有益效应可能与激活 Sirtuins 及其相关通路有关,提示 NAD^+ 依赖性酶的再活化可能是改善代谢、延缓衰老的靶点之一^[8-11]。例如,Wang 等^[11]发现 CD38 基因敲除可通过 NAD^+ /SIRT1 信号通路减轻 D-半乳糖诱导的细胞衰老和氧化应激。

白藜芦醇是具有很强生物活性的天然多酚类化合物,主要来源于花生、葡萄、桑椹等植物。它是肿瘤的化学预防剂,也能降低血小板聚集,预防和治疗动脉粥样硬化、心脑血管疾病等。热量限制是公认的具有延缓衰老效应的措施。对酵母细胞的研究发现,白藜芦醇在 SIR2 (Sirtuins 家族最早发现的成员,哺乳动物内的 SIRT1-SIRT7 是其同源基因) 的刺激下能模拟热量限制的抗衰老效应,增强 DNA 稳定性,减少 DNA 损伤,延长酵母细胞寿命^[12]。

SIRT1 是在哺乳动物新陈代谢和衰老方面起关键作用的酶。白藜芦醇的生物学作用与 SIRT1 密切相关,能激活 SIRT1 基因的表达,上调 SIRT1 活性,继而增强过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子 1α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator- 1α , PGC- 1α) 以及人叉头框蛋白 O 活性。此外,自噬可以保护细胞器、细胞和生物体抵抗多种应激状态,而白藜芦醇可以通过激活 SIRT1 诱导自噬^[13]。这些结果表明,白藜芦醇通过调控 NAD^+ 代谢通路发挥抗衰老效应;同时也提示, NAD^+ 可能是抗衰老的潜在靶标。

对神经退行性疾病等衰老相关疾病的研究进一步提示 NAD^+ 可能是抗衰老的潜在靶标。衰老是导致帕金森病 (Parkinson's Disease, PD)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 和衰老相关性听力损失 (Age-Related Hearing Loss, ARHL) 等常见神经退行性疾病的重要因素。研究证明,补充 NAD^+ 或其前体物质可能是治疗神经退行性疾病的潜在策略。PD 的发病机制可能与多巴胺能神经元线粒体损伤及线粒体复合物 I 功能障碍有关^[14]。纹状体预注射 NAD^+ 可改善 PD 小鼠运动障碍和多巴胺能神经元损伤^[15]。利用果蝇或细胞模型的研究表明,补充 NMN 和烟酰胺 (Nicotinamide, NAM) 能改善 PD 表型^[16-17]。例如,膳食补充 NAM 有助于维持健康线粒体池,改善线粒体形态和呼吸功能,减轻 PTEN 诱导的假定激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) 突变体果蝇中多巴胺能神经元的功能障碍^[11]。AD 以 β 淀粉样斑块和细胞内磷酸化 Tau 蛋白的积聚及进行性认知障碍为特征,最终导致痴呆。在早期 AD 小鼠模型 (APP/PS1 转基因小鼠) 中, NAD^+ 治疗可改善小鼠的空间学习记忆能力,减少其皮质和海马的淀粉样斑块沉积^[18]。Hou 等^[18]开发了一种 DNA 修复缺陷 3xTgAD/Pol $\beta^{-/-}$ 小鼠,它加剧了人类 AD 的主要特征。NR 可改善 3xTgAD 和 3xTgAD/Pol $\beta^{-/-}$ 小鼠的 Tau 病理学症状及认知功能,NR 处理后 3xTgAD/Pol $\beta^{-/-}$ 小鼠 DNA 损伤减少,脑内 SIRT3 活性提高。ARHL 是导致老年人交流障碍的主要原因,Kim 等^[9]证明通过药物调节 NAD^+ 水平是治疗 ARHL 的可行选择。

除此之外,还有研究揭示了 NAD^+ 对衰老相关疾病的潜在治疗价值。在哺乳动物体内,烟碱是 NAD^+ 合成的主要前体物质。在烟酰胺磷酸核糖转移酶 (Nicotinamide Phosphoribosyl Transferase, NAMPT) 的作用下,烟碱被转化为 NMN,然后在 NAMPT 的作用下,NMN 进一步转化为 NAD^+ ^[19]。NAMPT 是这一反应的限速酶,其含量和活性决定了细胞生成 NAD^+



量和速率。肌肉特异性 NAMPT 敲除小鼠出现 NAD⁺水平下降,肌细胞坏死、肌肉功能进行性丧失,以及糖代谢异常,而口服补充 NR 能逆转其肌肉质量、运动能力的下降^[20]。Yang 等^[21]发现服用 NR 可预防小鼠衰老相关的卵巢 NAD⁺含量下降,改善衰老小鼠卵巢线粒体功能,逆转卵巢衰老。此外,随着年龄的增长,氧化应激和脑微血管内皮功能障碍损害神经血管耦合,导致认知能力下降。NMN 补充能减轻老年脑微血管内皮细胞线粒体氧化应激,改善线粒体生物能,恢复脑微血管功能,改善认知^[22]。

2 补充 NAD⁺及其前体物质延缓衰老的机制

2.1 促进DNA 修复

衰老时常发生 DNA 损伤的积累,这可能与 DNA 修复机制受损有关^[23]。因此,维持有效的 DNA 修复机制可能会延缓衰老及相关疾病的发生发展^[24-25]。研究发现,NAD⁺代谢对关键的 DNA 修复过程产生影响^[26]。补充 NAD⁺前体物质已被证明在衰老相关疾病中对 DNA 修复有积极影响^[8,27]。例如,NAD⁺缺乏与皮肤老化和癌症有关。NAM 可防止紫外线诱导的 ATP 耗竭,增强细胞能量,增强 DNA 修复活性;局部使用 NAM 可减少皮肤老化^[27]。此外,NAD⁺补充也能通过促进 DNA 修复和线粒体自噬,改善某些 DNA 修复缺陷型疾病,如着色性干皮病、共济失调毛细血管扩张症和科凯恩综合征等疾病的衰老表型^[28-30]。DNA 同源重组修复是电离辐射引起的双链断裂修复(Double-Strand Break Repair,DSBR)的主要方式。在人类患者的成纤维细胞以及 DSBR 蛋白共济失调-毛细血管扩张症突变(ATaxia-Telangiectasia Mutated,ATM)缺陷小鼠的脑组织中,细胞核和线粒体基因组发生了 DNA 损伤累积,补充 NR 可部分通过 SIRT1/SIRT6 依赖的 DSBR 改善 ATM 缺陷神经元的基因组稳定性,增强对电离辐射的耐受性^[29]。

2.2 改善线粒体功能

多项研究表明,在一系列与衰老相关疾病中均存在线粒体功能障碍^[9,17,21-22],改善线粒体功能是补充 NAD⁺及其前体物质延缓衰老的重要机制之一。通过药物直接调节细胞 NAD⁺水平可以抑制炎症反应和氧化应激、维持线粒体功能和促进线粒体生物发生,预防 ARHL 及其伴随的有害影响^[9]。线粒体功能障碍是肌肉衰老的一个生物标志,而 NR 通过改善线粒体功能防止肌肉衰老^[31]。在 PD 模型中,通过补充 NAD⁺前体 NR,上调 NAD⁺显著改善了患者神经元的线粒体功能^[32]。Sirtuins 的激活被认为对代谢

和衰老相关疾病(如高脂饮食诱导的肥胖、神经退行性疾病等)有益^[9-11,17],这在一定程度上是因为 Sirtuins 通过去乙酰化线粒体相关蛋白来调节线粒体的活动^[33]。

2.3 诱导自噬

自噬是细胞净化自身多余或受损细胞器,维持蛋白质代谢平衡,清除细胞内废物和结构重建的重要机制。衰老时细胞自噬能力明显降低,导致线粒体等细胞器更新缓慢,引发炎症和细胞死亡,加速衰老。许多研究表明,衰老及相关疾病的发生与自噬功能减退关系密切。

补充 NAD⁺通过诱导自噬对老年性疾病产生积极影响,从而延缓衰老。利用 NAD⁺的前体(如 NMN 和 NR)补充 NAD⁺可以通过激活 Sirtuins(包括 SIRT1 和 SIRT3)、增加细胞核和线粒体中的蛋白质脱乙酰化,激活自噬来抑制心脏衰老^[34]。氧化应激是老年性黄斑变性(Age-related Macular Degeneration,AMD)的一个重要病理改变,外源性 NAD⁺通过上调自噬作用抑制 H₂O₂ 诱导的氧化应激,保护视网膜色素上皮细胞免受聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 介导的坏死性死亡,提示外源性 NAD⁺可能有治疗 AMD 的潜在价值^[35]。

NAD⁺可通过 SIRT1 激活自噬。首先,NAD⁺/SIRT1 通路可能通过自噬蛋白去乙酰化,上调自噬相关蛋白表达^[36];其次,NAD⁺还可能通过激活 AMP 蛋白激酶(Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase,AMPK)诱导自噬^[37-39]。NAD⁺/SIRT1 能激活大鼠原代皮层神经元 AMPK,继而磷酸化结节性硬化复合物 2 的 Ser387 位点,从而通过抑制雷帕霉素靶蛋白激活自噬^[40]。NR、NAM 等 NAD⁺前体物质也可诱导人成纤维细胞、鼠皮层神经元和 3xTg AD 小鼠发生自噬/线粒体自噬^[41]。

3 运动对体内 NAD⁺水平的调控

细胞内 NAD⁺水平不仅受到许多细胞活动的影响,而且还受到运动的调控。例如,在高脂饮食(High Fat Diet,HFD)诱导的肥胖小鼠模型中,6 周的运动训练可以改善其葡萄糖耐量并提高肌肉 NAD⁺水平^[42]。Caldwell 等^[43]将 13~15 月龄的 CAG140 敲入小鼠分为运动组和静坐组,发现运动组的 NAD⁺值比静坐组增加了 6 倍。对小鼠和人类的研究还表明,运动可以以双相方式改变循环中的 NAD⁺,即中等强度运动增加 NAD⁺水平,而剧烈运动减少 NAD⁺水平。这表明运动强度是影响人体



NAD⁺水平和 NAD⁺/NADH 比率的一个重要因素^[44]。

有学者研究了运动对 NAD⁺合成限速酶 NAMPT 的影响。有氧运动分别使年轻人(35岁以下)和老年人(55岁以上)的骨骼肌 NAMPT 水平增加约 12%和 28%,而抗阻训练使年轻人和老年人的骨骼肌 NAMPT 水平分别增加约 25%和 30%,提示运动训练可以逆转骨骼肌 NAMPT 水平随年龄增长而下降的趋势^[45]。另一项研究证明人体骨骼肌 NAMPT 因运动而上调,运动员骨骼肌中 NAMPT 蛋白表达是久坐肥胖者、非肥胖者和 2 型糖尿病患者的 2 倍。久坐的非肥胖受试者在经过 3 周运动训练后 NAMPT 蛋白增加了 127%。此外,骨骼肌 NAMPT 蛋白与线粒体含量、最大摄氧量等密切相关。用 5-氨基咪唑-4-甲酰胺-核糖核苷酸激活 AMPK,引起 NAMPT mRNA 水平上升了 3.4 倍,同时 NAMPT 蛋白和线粒体含量都增加。运动能诱导人骨骼肌 NAMPT 表达,可能在运动对线粒体生物发生的调节中起作用,然而这一联系有待进一步研究证实^[46]。

还有研究试图解析 NAMPT 表达与运动之间是否存在交互作用。肌组织过表达 NAMPT 能保护小鼠免于 HFD 诱导的肥胖,但无法改善胰岛素抵抗;运动训练能诱导肌组织过表达 NAMPT 的小鼠产生 3 倍于野生型小鼠的运动耐力,同时线粒体基因表达水平也显著上升。这表明,骨骼肌 NAMPT 活性的升高与运动之间存在交互作用,而这种作用表现为运动耐力的提高^[47]。

从上述研究可以看出,运动方案,包括运动方式、运动强度、持续时间以及个体 NAD⁺基础水平都是影响研究结果的因素。目前在这一领域成果不多,运动调控不同人群 NAD⁺代谢的作用与机制仍有待于更为深入细致的研究。

4 运动对 NAD⁺依赖性酶 Sirtuins 的调控

近年来,运动与 Sirtuins 之间的关系也倍受关注,其中研究较多的是 SIRT1 和 SIRT3。激活 SIRT1 和 SIRT3 可以避免与衰老相关的肌肉减少症,并进一步帮助个体运动,而体力活动又可以提高 SIRT1 和 SIRT3 的表达水平,从而引发一个有益的循环,可以对抗衰老及其相关疾病^[48]。运动对人体骨骼肌 SIRT1 和 SIRT3 的影响很大程度上取决于运动类型。急性运动激活 SIRT1,进而激活线粒体氧化能力;而经过几次有氧训练后,久坐个体的 SIRT3 和 PGC-1 α 升高。虽然运动以不同的方式激活 Sirtuins 途径,但都能起到改善线粒体健康的作用^[49]。Vargas-Ortiz 等^[50]先前的一项研究也证实了这一点,

即 SIRT3 通过激活 PGC-1 α ,参与调节线粒体能量稳态。有氧训练增加了久坐、超重或肥胖青少年的 SIRT3 和 PGC-1 α 表达水平。Radak 等^[51]则提到:有规律的运动会使神经退行性疾病患者的肾脏、肝脏和大脑中的 SIRT1 水平恢复到系统适应状态,从而使细胞代谢过程正常化,改善神经退行性疾病。此外,对果蝇的研究提示运动训练可以激活 NAD⁺/dSIR2/PGC-1 α 途径,改善老年果蝇由于 HFD 或心脏 dSIR2 基因敲除引起的脂肪中毒性心肌病^[52]。

运动对机体代谢的调控与 AMPK/SIRT1 信号通路有关。AMPK/SIRT1 信号通路参与细胞凋亡、细胞自噬、能量代谢和衰老等过程^[53]。运动可能通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路抑制细胞凋亡,改善肌肉质量,预防肌少症^[54]。姜黄素(一种天然抗氧化剂)联合耐力训练能激活 AMPK,提高骨骼肌 NAD⁺/NADH 比值,诱导 SIRT1 激活,促进 PGC-1 α 脱乙酰化^[55]。运动也能调节脑组织 AMPK/SIRT1 信号通路。有报道游泳运动可以激活衰老大鼠海马组织 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 等信号通路,抑制凋亡和炎症反应^[56]。在另一项有关糖尿病模型大鼠的研究中,有氧运动激活了海马组织 AMPK/SIRT1 信号通路,促进了海马突触可塑性相关蛋白的表达^[57]。

除了 SIRT1 和 SIRT3,还有部分研究报道运动可调节 SIRT4 水平。12 周跑步训练降低了大鼠腓肠肌 SIRT4 的含量^[58-59]。SIRT4 在不同类型的细胞中表达不同,关于运动对 SIRT4 的调控仍知之甚少,未来针对 SIRT4 的研究可能需要更多的关注^[60-61]。

5 补充 NAD⁺前体物质对运动能力的影响

运动时需要更高的能量消耗,ATP 的周转率也更高,这很大程度上取决于 NAD⁺维持的氧化还原平衡,因此良好的 NAD⁺代谢对肌肉的运动适应至关重要^[62]。NAM、NR 和 NMN 等作为 NAD⁺主要的前体物质,对运动能力的影响近年来也受到研究者的关注。Frederick 等^[20]研究发现肌肉特异性 NAMPT 基因敲除小鼠肌肉内 NAD⁺水平显著下降,出现肌细胞坏死、肌肉功能进行性丧失,对其进行 NR 干预,连续给药 6 周(400 mg/kg/d)。结果显示 NR 治疗恢复了其运动能力,防止了在 7 个月大的基因敲除小鼠中观察到的运动不耐受的发展,并在疲劳时逆转了乳酸酸中毒。对人体的一项研究证明,补充 NR 提高还原型 NAD⁺水平,降低氧化应激,并改善老年人的身体机能^[63]。内皮细胞中的 SIRT1 是肌细胞分泌的促血管生成信号的关键介质。用 NMN 治疗小鼠,可以促进 SIRT1 依赖性的毛细血管密度增加,从



而改善老年小鼠的血流量并提高耐力,且这一效果可通过运动或增加硫化氢(可模拟热量限制,调节内皮 NAD⁺水平)水平来增强。然而敲除内皮细胞中的 SIRT1 基因,则达不到上述效果,表明 SIRT1 介导了 NMN 和运动的积极作用^[64]。

从动物和人体实验的一些结果来看,补充 NAD⁺前体物质似乎对老年个体或者 NAD⁺缺乏的个体起到更大的作用。对年轻或健康的个体来说,单独补充 NAD⁺前体物质可能不足以改善身体机能,甚至有潜在负面影响。例如,Kourtzidis 等^[65]将 18 只健康的幼年大鼠随机分为对照组和 NR 组(300 mg/kg/d,连续 21 d),干预结束时,两组均进行递增游泳性能测试。发现在最后 10%负荷时,NR 组相比对照组运动能力有下降的趋势,表明 NR 补充可能对身体机能具有潜在负面影响。

还有研究采用了补充 NAD⁺前体物质联合运动训练的方案。Crisol 等^[66]证明,NR 补充增加了骨骼肌中 NAD⁺的含量,但是 NR 的补充本身并没有提高骨骼肌的有氧运动能力。接受 NR 补充(400 mg/kg/d)和运动训练(60 min/d,每周 5 d)联合治疗的小鼠与接受 NR 或单独运动训练治疗的小鼠相比,其跑步距离和最大功率更佳,即运动表现更好。NR 补充和运动训练结合增加了骨骼肌中烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶 3 和线粒体复合物蛋白含量,促进了氧化代谢,导致小鼠运动能力的提高。另外,Das 等^[64]的研究还探索了 NMN 联合运动训练的效果。与单独使用 NMN 或运动相比,NMN 联合运动训练显著增加了小鼠四头肌的毛细血管数量。

年轻骨骼肌和老年骨骼肌对运动和 NAM 治疗的反应似乎存在差异^[67],这可能与不同年龄动物对运动的耐受性和体内 NAD⁺的基础水平等因素有关。给予 5 月龄及 28 月龄的大鼠饮水补充 NAM 5 周,运动组大鼠在干预的后 4 周同时进行中等强度跑台运动,结果发现,单独补充 NAM 没有改变青年和老年大鼠腓肠肌 SIRT1 含量,但增强了 SIRT1 活性,表明外源性补充 NAM 对衰老骨骼肌可能是有益的。然而,有趣的是,老年大鼠腓肠肌中 PGC-1 α 升高,但年轻大鼠并非如此。此外,NAM 联合运动导致老年大鼠腓肠肌 SIRT1 水平下降。

一项有趣的研究比较了跑台运动和 NMN 注射对肥胖母鼠孕育的子代小鼠代谢功能的影响。该小鼠在离乳后给予高脂饮食,出现肥胖和肝组织甘油三酯蓄积,同时糖耐量下降,肝 NAD⁺水平和柠檬酸合酶功能降低;分别给予 9 周跑台运动或 18 d NMN 注射,结果发现,2 种干预方式都减轻了肥胖,改善

了糖耐量,增强了线粒体功能;而 NMN 在改善肝脂肪分解代谢和合成代谢方面作用更强^[68]。这一研究证实了补充 NAD⁺前体物质对代谢机能的有益影响,同时也表明 NAD⁺前体物质作为运动模拟剂的潜在价值。

目前关于补充 NAD⁺前体物质对个体运动能力影响的研究大多以动物为实验对象,研究结果也并不完全一致,这可能与体内 NAD⁺基础水平,NAD⁺前体补充形式、剂量等一系列因素有关。鉴于体内 NAD⁺稳态对人体机能的重要作用及补充 NAD⁺前体物质的便捷和安全性,未来更多针对人体的研究也应该纳入考虑,以寻找补充 NAD⁺前体物质的最佳方式。

6 总结与展望

人口老龄化已成为一个全球性社会问题。研究证实,生活方式干预,包括运动、健康饮食、热量限制等,是改善老年人健康、提高生活质量的有效手段。然而,由于疾病等原因,一些群体可能无法通过生活方式干预实现这一目标。因此,研究药物防治措施具有特殊意义。许多证据表明,补充 NAD⁺及其前体在许多疾病条件下,对多个器官功能代谢都是有益的,能延缓或预防多种衰老相关疾病,改善个体运动能力。NAD⁺前体物质,例如 NMN、NR 等,使用也是相对方便(可口服)、安全的。目前在补充 NAD⁺及其前体的抗衰老效应及运动适应研究方面,仍存在一些值得探究的问题:例如,在正常衰老和衰老相关疾病条件下,组织细胞的 NAD⁺水平如何?细胞内 NAD⁺水平是否能作为衰老的生物学标志物?关于 NAD⁺及其前体物质抗衰老效应的机制,也有待更深入的研究。此外,运动作为一种行之有效的抗衰老措施,是如何调控 NAD⁺信号通路的?运动对不同年龄段人群的 NAD⁺代谢通路影响有何不同?补充 NAD⁺前体物质改善运动能力的机制如何?补充 NAD⁺前体物质改善运动能力的最佳剂量、治疗时间、补充形式等是怎样的?这些问题的解决将为通过药理学或营养学方法及运动等手段调控 NAD⁺水平,从而延缓、防治衰老相关疾病提供思路。

参考文献:

- [1] IMAI S I. "Clocks" in the NAD World: NAD as a metabolic oscillator for the regulation of metabolism and aging[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2010, 1804(8): 1584-1590.



- [2] HOUTKOOPER R H, CANTÓ C, WANDERS R J, et al. The secret life of NAD⁺: An old metabolite controlling new metabolic signaling pathways[J]. *Endocrine Reviews*, 2010, 31(2):194-223.
- [3] CHEN B, WANG Y B, ZHANG Z L, et al. Xeno-free culture of human spermatogonial stem cells supported by human embryonic stem cell-derived fibroblast-like cells [J]. *Asian Journal of Andrology*, 2009, 11(5):557-565.
- [4] IMAI S I. The NAD world: A new systemic regulatory network for metabolism and aging: Sirt1, systemic NAD biosynthesis, and their importance[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2009, 53(2):65-74.
- [5] CASTRO P R, SUTPHIN G L. Kynurenine pathway, NAD⁺ synthesis, and mitochondrial function: Targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan [J]. *Experimental Gerontology*, 2020, 132:110841.
- [6] GOMES A P, PRICE N L, LING A J Y, et al. Declining NAD⁺ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging[J]. *Cell*, 2013, 155(7):1624-1638.
- [7] YOSHINO J, MILLS K F, YOON M J, et al. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 14(4):528-536.
- [8] HOU Y J, 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]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(8):E1876-E1885.
- [9] KIM H J, CAO W, OH G S, et al. Augmentation of cellular NAD⁺ by NQO1 enzymatic action improves age-related hearing impairment[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(5): e13016.
- [10] CANTÓ C, HOUTKOOPER R H, PIRINEN E, et al. The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity[J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(6):838-847.
- [11] WANG L F, CAO Q, WEN K, et al. CD38 deficiency alleviates D-galactose-induced myocardial cell senescence through NAD⁺/Sirt1 signaling pathway[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10:1125.
- [12] HOWITZ K T, BITTERMAN K J, COHEN H Y, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan[J]. *Nature*, 2003, 425(6954): 191-196.
- [13] MORSELLI E, MARIÑO G, BENNETZEN M V, et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome[J]. *Journal of Cell Biology*, 2011, 192(4):615-629.
- [14] SCARFFE L A, STEVENS D A, DAWSON V L, et al. Parkin and PINK1: Much more than mitophagy[J]. *Trends in Neurosciences*, 2014, 37(6):315-324.
- [15] SHAN C, GONG Y L, ZHUANG Q Q, et al. Protective effects of β - nicotinamide adenine dinucleotide against motor deficits and dopaminergic neuronal damage in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2019, 94:109670.
- [16] LU L, TANG L, WEI W S, et al. Nicotinamide mononucleotide improves energy activity and survival rate in an in vitro model of Parkinson's disease[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2014, 8(3):943-950.
- [17] LEHMANN S, LOH S H Y, MARTINS L M. Enhancing NAD⁺ salvage metabolism is neuroprotective in a PINK1 model of Parkinson's disease[J]. *Biology Open*, 2017, 6 (2):141-147.
- [18] XING S L, HU Y R, HUANG X J, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase-related signaling pathway in early Alzheimer's disease mouse models[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20(6):5163-5171.
- [19] REVOLLO J R, GRIMM A A, IMAI S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2007, 23(2):164-170.
- [20] FREDERICK D W, LORO E, LIU L, et al. Loss of NAD homeostasis leads to progressive and reversible degeneration of skeletal muscle[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 24(2): 269-282.
- [21] YANG Q L, CONG L P, WANG Y J, et al. Increasing ovarian NAD⁺ levels improve mitochondrial functions and reverse ovarian aging[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2020, 156:1-10.
- [22] TARANTINI S, VALCARCEL A M N, TOTH P, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation rescues cerebrovascular endothelial function and neurovascular coupling responses and improves cognitive function in aged mice[J]. *Redox Biology*, 2019, 24:101192.
- [23] WEISSMAN L, JO D G, SØRENSEN M M, et al. Defective DNA base excision repair in brain from individuals with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Nucleic Acids Research*, 2007, 35(16): 5545-5555.
- [24] MAYNARD S, FANG E F, SCHEIBYE K M, et al. DNA damage in aging and neurodegeneration[J]. *Japanese Journal of Biological Psychiatry*, 2015, 5(10):a025130.



- [25] WHITE R R, VIJG J. Do DNA double-strand breaks drive aging?[J]. *Molecular Cell*, 2016, 63(5):729-738.
- [26] WILK A, HAYAT F, CUNNINGHAM R, et al. Extracellular NAD⁺ enhances PARP-dependent DNA repair capacity independently of CD73 activity[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):651.
- [27] FANIA L, MAZZANTI C, CAMPIONE E, et al. Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(23):5946.
- [28] FANG E F, SCHEIBYE K M, BRACE L E, et al. Defective mitophagy in XPA via PARP-1 hyperactivation and NAD(+)/SIRT1 reduction[J]. *Cell*, 2014, 157(4):882-896.
- [29] FANG E F, KASSAHUM H, CROTEAU D L, et al. NAD⁺ replenishment improves lifespan and healthspan in ataxia telangiectasia models via mitophagy and DNA repair[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 24(4):566-581.
- [30] SCHEIBYE K M, MITCHELL S J, FANG E F, et al. A high-fat diet and NAD(+) activate Sirt1 to rescue premature aging in cockayne syndrome[J]. *Cell Metabolism*, 2014, 20(5):840-855.
- [31] ZHAGN H B, RYU D, WU Y B, et al. NAD⁺ repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice[J]. *Science*, 2016, 352(6292):1436-1443.
- [32] SCHÖNDORF D C, IVANYUK D, BADEN P, et al. The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside rescues mitochondrial defects and neuronal loss in iPSC and fly models of Parkinson's disease[J]. *Cell Reports*, 2018, 23(10):2976-2988.
- [33] LIU G X, PARK S H, IMBESI M, et al. Loss of NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2 alters mitochondrial protein acetylation and dysregulates mitophagy[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2017, 26(15):849-863.
- [34] SHIRAKABE A, IKEDA Y, SCJARRETTA S, et al. Aging and autophagy in the heart[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(10):1563-1576.
- [35] ZHU Y, ZHAO K K, TONG Y, et al. Exogenous NAD(+) decreases oxidative stress and protects H₂O₂-treated RPE cells against necrotic death through the up-regulation of autophagy[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:26322.
- [36] FANG E F, BOHR V A. NAD⁺: The convergence of DNA repair and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2017, 13(2):442-443.
- [37] CANTÓ C, GERHART H Z, FEIGE J N, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity[J]. *Nature*, 2009, 458(7241):1056-1060.
- [38] HAN X J, TAI H R, WANG X B, et al. AMPK activation protects cells from oxidative stress-induced senescence via autophagic flux restoration and intracellular NAD(+) elevation[J]. *Aging Cell*, 2016, 15(3):416-427.
- [39] LETTIERI B D, TATULLI G, AQUILANO K, et al. FoxO1 controls lysosomal acid lipase in adipocytes: Implication of lipophagy during nutrient restriction and metformin treatment[J]. *Cell Death & Disease*, 2013, 4:e861.
- [40] WANG P, GUAN Y F, DU H, et al. Induction of autophagy contributes to the neuroprotection of nicotinamide phosphoribosyltransferase in cerebral ischemia[J]. *Autophagy*, 2012, 8(1):77-87.
- [41] JANG S Y, KANG H T, HWANG E S. Nicotinamide-induced mitophagy: Event mediated by high NAD⁺/NADH ratio and SIRT1 protein activation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(23):19304-19314.
- [42] UDDIN G M, YOUNGSON N A, SINCLAIR D A, et al. Head to head comparison of short-term treatment with the NAD(+) precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) and 6 weeks of exercise in obese female mice[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7:258.
- [43] CALDWELL C C, PETZINGER G M, JAKOWEC M W, et al. Treadmill exercise rescues mitochondrial function and motor behavior in the CAG140 knock-in mouse model of Huntington's disease[J]. *Chemico Biological Interactions*, 2020, 315:108907.
- [44] FUKUWATARI T, SHIBATA K, ISHIHARA K, et al. Elevation of blood NAD level after moderate exercise in young women and mice[J]. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 2001, 47(2):177-179.
- [45] DE G R M, AGERHOLM M, NIELSEN T S, et al. Aerobic and resistance exercise training reverses age-dependent decline in NAD⁺ salvage capacity in human skeletal muscle [J]. *Physiological Reports*, 2019, 7(12):e14139.
- [46] COSTFORD S R, BAJPEYI S, PASARICA M, et al. Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans [J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2010, 298(1):117-126.
- [47] COSTFORD S R, BROUWERS B, HOPF M E, et al. Skeletal muscle overexpression of nicotinamide phosphoribosyl transferase in mice coupled with voluntary exercise augments exercise endurance[J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 7:1-11.
- [48] PACIFICI F, DI C D, PASTORE D, et al. Proposed tandem effect of physical activity and Sirtuin 1 and 3 activation in regulating glucose homeostasis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(19):4748.



- [49] VARGAS O K, PÉREZ VÁZQUEZ V, MACÍAS C M H. Exercise and Sirtuins: A way to mitochondrial health in skeletal muscle[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(11):2717.
- [50] VARGAS O K, PEREZ V V, DIAZ C F J, et al. Aerobic training increases expression levels of SIRT3 and PGC-1 α in skeletal muscle of overweight adolescents without change in caloric intake[J]. *Pediatric Exercise Science*, 2015, 27(2):177-184.
- [51] RADAK Z, SUZUKI K, POSA A, et al. The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation[J]. *Redox Biology*, 2020, 35:101467.
- [52] WEN D T, ZHENG L, LI J X, et al. Endurance exercise resistance to lipotoxic cardiomyopathy is associated with cardiac NAD(+)/dSIR2/PGC-1 α pathway activation in old *Drosophila*[J]. *Biology Open*, 2019, 8(10): 044719.
- [53] SALMINEN A, KAARNIRANTA K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network[J]. *Ageing Research Reviews*, 2012, 11(2):230-241.
- [54] LIAO Z Y, CHEN J L, XIAO M H, et al. The effect of exercise, resveratrol or their combination on Sarcopenia in aged rats via regulation of AMPK/Sirt1 pathway[J]. *Experimental Gerontology*, 2017, 98:177-183.
- [55] RAY H R D, YAMADA T, ISHIZAWA R, et al. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2015, 64(10):1334-1347.
- [56] LIN J Y, KUO W W, BASKARAN R, et al. Swimming exercise stimulates IGF1/ PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/ PGC1 α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus[J]. *Aging*, 2020, 12(8): 6852-6864.
- [57] LI J J, LIU Y R, LIU B B, et al. Mechanisms of aerobic exercise upregulating the expression of hippocampal synaptic plasticity-associated proteins in diabetic rats[J]. *Neural Plasticity*, 2019, 2019:7920540.
- [58] HART N, SARGA L, CSENDE Z, et al. Resveratrol attenuates exercise-induced adaptive responses in rats selectively bred for low running performance[J]. *Dose-response*, 2014, 12(1):57-71.
- [59] HART N, SARGA L, CSENDE Z, et al. Resveratrol enhances exercise training responses in rats selectively bred for high running performance[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 61:53-59.
- [60] SINGH C K, CHHABRA G, NDIAYE M A, et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2018, 28(8):643-661.
- [61] HAN Y M, ZHOU S, COETZEE S, et al. SIRT4 and its roles in energy and redox metabolism in health, disease and during exercise[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10: 1006.
- [62] CUSTODERO C, SAINI S K, SHIN M J, et al. Nicotinamide riboside-A missing piece in the puzzle of exercise therapy for older adults?[J]. *Experimental Gerontology*, 2020, 137:110972.
- [63] DOLOPIKOU C F, KOURTZIDIS I A, MARGARITELIS N V, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation improves redox homeostasis and exercise performance in old individuals: A double-blind cross-over study[J]. *European Journal of Nutrition*, 2020, 59(2):505-515.
- [64] DAS A, HUANG G X, BONKOWSKI M S, et al. Impairment of an endothelial NAD⁺-H₂S signaling network is a reversible cause of vascular aging[J]. *Cell*, 2018, 173(1):74-89.e20.
- [65] KOURTZIDIS I A, STOUPAS A T, GIORIS I S, et al. The NAD(+) precursor nicotinamide riboside decreases exercise performance in rats[J]. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2016, 13:32.
- [66] CRISOL B M, VEIGA C B, BRAGA R R, et al. NAD⁺ precursor increases aerobic performance in mice[J]. *European Journal of Nutrition*, 2020, 59(6):2427-2437.
- [67] PAJK M, CSELKO A, VARGA C, et al. Exogenous nicotinamide supplementation and moderate physical exercise can attenuate the aging process in skeletal muscle of rats[J]. *Biogerontology*, 2017, 18(4):593-600.
- [68] UDDIN G M, YOUNGSON N A, DOYLE B M, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation ameliorates the impact of maternal obesity in mice: comparison with exercise[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 15063.

(责任编辑:刘畅)