

烟酰胺单核苷酸 (NMN) 的抗衰老机制及在衰老 相关疾病中的应用效果与前景

刘 强^{1,2,3}, 崔慧林¹, 刘 丽^{1,3}, 张 鹏⁴, 刘华倩^{1,3*}

¹ 华颜干细胞技术 (陕西) 有限公司 陕西西安

² 西北大学附属安琪儿妇产医院 陕西西安

³ 陕西华颜医生集团有限公司 陕西西安

⁴ 空军军医大学第一附属医院皮肤科 陕西西安

【摘要】随着全球人口老龄化的加剧,健康长寿和预防、控制与年龄相关的疾病成为人们关注的热点。近年研究表明,烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的前体物质,因其抗衰老潜力而备受关注,并且在与年龄相关的多种疾病,如神经退行性疾病、内分泌代谢疾病、心血管疾病、肝及肾脏疾病、生殖系统疾病、恶性肿瘤等方面具有重要的预防和治疗潜力。本文综述了NMN的抗衰老作用和分子机制,阐述了NMN在DNA损伤修复、线粒体功能调节、炎症反应平衡、肠道菌群重塑、自噬通路激活等核心衰老机制,以及通过多靶点协同作用延缓衰老的分子机制。未来,更准确的人群分层(例如基于NAD⁺基线水平或衰老生物标志物)、创新的药物递送技术(例如肠溶制剂)以及多组学生物标志物分析对于更有效地评估NMN的潜在效果至关重要。本篇综述为NMN的转化研究和精准抗衰老策略提供了理论基础,并提示NMN是具有广泛前景的、非化学药物的抗衰老生物制剂。

【关键词】烟酰胺单核苷酸; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; 抗衰老; 衰老相关疾病; 长寿

【收稿日期】2025 年 9 月 11 日

【出刊日期】2025 年 10 月 15 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20250463

The anti-aging mechanism of nicotinamide mononucleotide (NMN) and its application effect and prospects in aging-related diseases

Qiang Liu^{1,2,3}, Huilin Cui¹, Li Liu^{1,3}, Peng Zhang⁴, Huaqian Liu^{1,3*}

¹ Huayan Stem Cell Technology (Shaanxi) Co., LTD, Xi'an, Shaanxi

² The Affiliated Hospital of Northwest University, Angel Obstetrics and Gynecology Hospital, Xi'an, Shaanxi

³ Shaanxi Huayan Doctor Group Co., LTD, Xi'an, Shaanxi

⁴ Department of Dermatology of Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi

【Abstract】 With the intensification of global population aging, health longevity and the prevention, control and treatment of age-related diseases have become the focus of people's attention. Recent research has indicated that nicotinamide mononucleotide (NMN), as a precursor substance of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺), has attracted much attention due to its anti-aging potential and holds great promise in the prevention and treatment of various age-related diseases, such as neurodegenerative diseases, endocrine and metabolic diseases, cardiovascular diseases, liver and kidney diseases, reproductive system diseases, and malignant tumors. This article reviews the anti-aging effects and molecular mechanisms of NMN, elaborates on its roles and mechanisms in core aging processes such as DNA damage repair, mitochondrial function regulation, inflammatory response balance, intestinal microbiota remodeling, and activation of autophagy pathways, as well as the molecular mechanism of delaying aging through multi-target synergy. In the future, more accurate population stratification (e.g., based on NAD⁺ baseline levels or aging biomarkers), innovative drug-delivery

*通讯作者: 刘华倩

techniques (e.g., enteric-coated preparations), and multi-omics biomarker analysis will be essential for a more effective assessment of the potential effects of NMN. This review provides a theoretical basis for the translational research of NMN and precise anti-aging strategies, and suggesting that NMN is a promising non-chemical drug-based anti-aging biological agent with broad prospects.

【Keywords】Nicotinamide mononucleotide; Nicotinamide adenine dinucleotide; Anti-aging; Aging-related diseases; Longevity

全球人口正在以空前的速度加速老龄化, 为 21 世纪的人类社会带来了重大挑战。2019 年, 全球 60 岁及以上人口超过 10 亿, 2019 年, 全球 60 岁及以上的老年人口已超 10 亿, 预计到 2050 年, 这一数字将增至 21 亿, 超过全球总人口的 20%^[1]。衰老是生物体功能随时间流逝的进行性的衰退过程, 其特点包括基因组的不稳定性、端粒的变短、表观遗传的紊乱、线粒体功能的损害以及蛋白质稳态的丧失。这种多维度的衰退最终表现为细胞功能受损以及与年龄相关疾病的易感性增加^[2], 与多种慢性疾病的发生、发展密切相关, 包括慢性肾病^[3]、心血管疾病、神经退行性疾病 (如阿尔茨海默病和帕金森病)^[4,5]以及代谢紊乱 (特别是 II 型糖尿病和肥胖症), 这种双重负担严重损害了老年人的生活质量。作为细胞能量代谢和信号传递的核心辅酶, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD^+) 的浓度会随着年龄的增长而显著降低, 这一变化被视为促进衰老及相关疾病的关键因素。而烟酰胺单核苷酸 (NMN) 是 NAD^+ 的重要前体, 因其在抗衰老性生理衰退方面的治疗潜力而引起了科学界的极大兴趣。作为长寿研究的新兴候选药物, 2020 年全球 NMN 市场价值为 2.527 亿美元, 预计到 2027 年将扩大至 3.857 亿美元^[6]。本文旨在系统阐述 NMN 的抗衰老分子机制, 总结其在多种衰老相关疾病中的临床应用效果, 并探讨当前研究的潜力、不足与未来发展前景。

1 NMN 的抗衰老核心机制

由于 NMN 是 NAD^+ 的直接前体, 外源性补充 NMN 能直接有效地提高机体 NAD^+ 水平, 也是其发挥抗衰老效应的基础。 NAD^+ 的合成可以通过三种不同的途径实现: 分别是从头合成、Preiss-Handler 途径和补救合成途径。其中补救合成途径被认为是最具效果且最重要的方法^[7], 也是研究 NMN 代谢干预和机制的关键目标。NMN 能够通过 Preiss-Handler 路径和补救途径来提升细胞内 NAD^+ 的浓度, 而口服 NMN 则能提高血浆中的 NMN 和组织中的 NAD^+ 水平。通过提增 NAD^+ 浓度, 可以促进线粒体能量生成, 并调节去乙酰化酶 (sirtuins, SIRT) 的活性, 从而改善细胞的能量供应。此外, NMN

还能增强抗氧化酶的活性, 有效清除细胞内的氧自由基, 在抗衰老和改善与衰老相关的疾病方面起到至关重要的作用^[8]。

1.1 DNA 损伤修复

DNA 损伤的积累已被广泛证实为驱动细胞衰老的核心分子机制之一^[9]。在生理老化过程中, 每天约有 10^{13} 个细胞因内源性因素 (如活性氧) 和外源性应激 (如辐射、化学毒素) 而遭受 DNA 损伤^[6]。多项研究通过不同的实验模型证实了 NMN 对 DNA 的保护作用 (图 1)。Jia 等^[10]使用过氧化氢 (H_2O_2) 和低氧 (1% O_2) 处理人类肾细胞 (HK-2), 以诱导 DNA 损伤和细胞衰老。在这项研究中, 经过 48 小时的 NMN 处理后, DNA 损伤细胞的比例从 32.0% 下降到 22.6%, SA- β -gal 阳性细胞的比例也明显下降, 表明 NMN 不仅减缓了 DNA 损伤的进展, 还抑制了衰老细胞表型的出现。

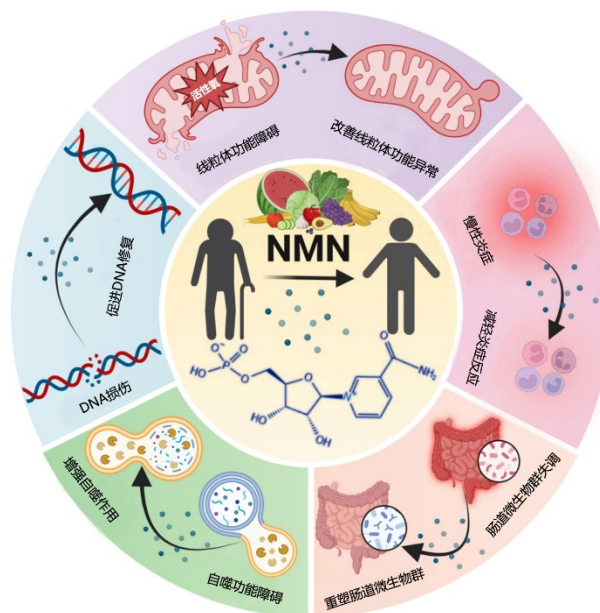


图 1 NMN 通过促进 DNA 损伤修复、线粒体功能调节、炎症反应稳态、肠道菌群重塑和自噬途径激活, 发挥抗衰老作用 (根据参考文献[6]修改)

1.2 线粒体功能改善与能量代谢

最近的研究表明, 线粒体功能障碍不仅是细胞衰老的标志, 也是多种与年龄相关疾病 (包括神经退行性

疾病和代谢综合征)的关键病理基础^[11]。NAD⁺是线粒体三羧酸循环(TCA)和氧化磷酸化(OXPHOS)中关键脱氢酶的辅因子,而NMN可以通过提高NAD⁺含量来恢复线粒体的生物合成和功能。在分子水平上,线粒体功能障碍和氧化应激(OS)表现出复杂的双向调节关系。随着年龄的增长,线粒体电子传递链(ETC)效率下降导致活性氧(ROS)过度产生^[12]。ROS是一类高度反应性的分子,如超氧阴离子(O₂⁻)、过氧化氢(H₂O₂)、羟自由基(OH)以及单线态氧分子(1O₂)。这些分子有可能导致蛋白质、脂类及DNA等生物分子发生氧化损伤^[13,14]。线粒体ROS的生成主要与电子传递链中的“电子泄漏”有关,过量的ROS攻击线粒体DNA,导致累积突变,同时触发线粒体蛋白质的氧化修饰和脂质过氧化。因此,改善线粒体的功能可以减少电子泄露,降低ROS产生;同时,激活的SIRT6增强抗氧化防御系统(如SOD2),减轻氧化应激损伤。Sims等^[15]在一个失代偿性出血性休克模型中进一步证明,NMN治疗明显提高了肝脏和肾脏的NAD⁺水平,防止了线粒体功能障碍。

1.3 炎症反应平衡

衰老是一个复杂的生物学过程,表现为全身性的慢性炎症状态,伴随着细胞衰老、免疫衰老、器官功能障碍以及多种与年龄相关的病理学的发展。这种慢性炎症现象被称为“炎性衰老”,在衰老研究中代表了一个关键的概念框架^[16]。老化细胞释放出一种叫做衰老相关分泌表型(SASP)的因子,这些因子不仅会加剧慢性炎症,还会促使健康细胞进入衰老状态。同时,慢性炎症加速免疫细胞的衰老,导致免疫功能障碍,并在炎症与衰老之间建立一个相互强化的恶性循环。这种持续的炎症状态会导致骨髓、肝脏和肺等多个器官的损伤,最终引发与年龄相关的疾病^[6]。因此,炎症被认为是衰老的关键内源性因素,调节炎症可能成为抗衰老的一种潜在策略。最近的研究阐明了NMN的抗炎特性,新兴证据突显了其治疗潜力(图1),机制研究揭示了NMN通过多种途径改善炎症状况的能力。

1.4 自噬途径激活

自噬是通过溶酶体介导的一种降解机制,用于有选择性地去除受损或功能异常的分子和亚细胞成分,如核酸、蛋白质、脂质和细胞器。这一过程在维持细胞内稳态,同时促进细胞的分化、发育及存活方面起到了关键的作用^[17,18]。然而,随着年龄的增长,自噬功能逐渐失调,导致蛋白质稳态失衡、应激反应能力下降、细胞能量代谢紊乱、持续的细胞衰老、干细胞衰竭、表观

遗传改变、细胞间通讯缺陷、大分子损伤积累以及端粒缩短^[19]。自噬的多样功能及其与其他衰老决定因素的复杂相互作用使其成为调节衰老过程的核心机制之一。近年来,NMN在调节自噬中的作用引起了广泛关注(图1)^[6]。NMN可以提高细胞内NAD⁺的水平,激活与自噬相关的SIRT1信号通路,并可以刺激自噬相关基因的表达,增强自噬活性。这反过来使细胞更有效地清除废物和受损成分,延缓细胞衰老和组织功能衰退,从而保持细胞健康^[20]。未来的研究应集中在阐明NMN通过何种分子机制调节自噬以及探索其与其他抗衰老干预措施的协同效应,从而为基于NMN的抗衰老治疗方案的发展提供更全面的理论支持^[6]。

1.5 肠道菌群重塑

肠道微生物群在衰老和与年龄相关的病理中越来越被认为是一个关键的调节因子。值得注意的是,环境压力因素(包括感染、炎症状态、饮食模式和药物干预)以及宿主遗传决定因素动态地塑造了微生物群落结构。这种平衡的破坏,称为菌群失调,与多种疾病状态相关,包括代谢紊乱(肥胖、糖尿病)、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和癌症^[21,22]。近年来,在延长寿命^[23]、延缓免疫衰老^[24]、缓解与年龄相关的认知衰退^[25]以及通过微生物干预方法如粪便菌群移植和单菌株干预改善代谢综合征和肠道老化表现方面取得了重大进展^[26]。这些研究表明,与年龄相关的肠道菌群失调在衰老过程中起着关键作用,调节肠道菌群可能成为抗衰老的重要策略(图1),NMN补充能够增加有益菌(如双歧杆菌属、乳杆菌属)的丰富度,短链脂肪酸(SCFAs)有助于维持肠道屏障完整性,调节免疫稳态,其系统性效应可能间接贡献于全身性的抗衰老效益。总之,NMN通过多种靶点调节肠道微生物群,包括提升有益菌的数量、降低有害菌群的数量,并促进如乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸的合成,因此对改善神经退行性疾病和延缓衰老展现出巨大潜力^[6]。这些发现为基于NMN的肠道微生物群调节策略的发展提供了重要的理论基础,并为抗衰老研究开辟了新的途径。

2 NMN在衰老相关疾病中的临床应用潜力

NAD⁺的不可逆消耗是衰老相关疾病的重要标志,这种后果导致包括大脑、心脏、肾脏和胰腺在内的多种器官功能失调。通过外源性补充NMN能够提高NAD⁺的水平,这是一种延缓衰老和治疗年龄相关多器官疾病的有效方法。

2.1 神经退行性疾病

在神经退行性疾病研究领域,NMN通过诱导抗氧

化应激与自噬之间的相互调节,有效降低 tau 蛋白 (p-tau) 水平,发挥神经保护作用,最终改善认知功能和认知障碍。阿尔茨海默症 (AD) 是一种与老龄化密切相关的神经退行性疾病,其与 NAD^+ 的消耗相关。相关研究中, NMN 对自噬的促进作用已被证明是有益的。此外, Zhao 等^[27]首次报告了 NMN 通过调节肠道微生物群改善阿尔茨海默病的机制,拟杆菌作为肠道微生物群的主要组成部分,通过调节黄酮类化合物的代谢,发挥抗炎、抗氧化和神经保护作用,从而减轻与阿尔茨海默病相关的认知障碍^[28]。此外, Fang 等^[29]发现补充 NMN 可以明显提高肠道菌群的 α 多样性,对睡眠剥夺 (sleep deprivation, SD) 引起的肠道菌群失调表现出明显的改善效果,并在很大程度上逆转了因 SD 引起的粪便微生物群结构的变化。组织病理学分析进一步证实, NMN 能够缓解由 SD 引起的一些病理变化,如结肠萎缩、黏膜充血和淋巴细胞过度浸润。

随着年龄的增长, NAD^+ 的可用性会逐渐减少,从而导致与年龄相关的神经血管单元的结构和功能改变,这在中风的发生中发挥关键作用。研究表明, NMN 不仅可以减少对缺血性脑组织的损伤,还对出血性脑卒中的预后具有积极改善效果^[30]。Kiss 等^[20]利用 RNA-seq 技术进行的转录组研究显示, NMN 可以通过 SIRT6 促进线粒体恢复年轻状态,减少炎症和抑制细胞凋亡途径相关基因,从而挽救神经血管功能,增强脑部血液循环,并改善因老年疾病导致的认知障碍。

2.2 内分泌及代谢性疾病

现今普遍认为 II 型糖尿病 (T2DM) 与人体衰老紧密关联,其病因主要包括胰岛素抵抗以及后续胰岛素分泌功能的损害。胰岛素的敏感性和分泌能力由 NAD^+ 代谢控制, β 细胞耗竭是驱动胰岛素抵抗进展的关键病理变化,其中促炎细胞因子发挥关键调控作用,这些研究通过体内验证得到了证实:在高糖饮食诱导的 β 细胞损伤模型中,通过补充 NMN 恢复了与炎症相关的胰岛功能障碍^[31]。所以,通过应用 NMN 可以增加胰腺 β 细胞中 NAD^+ 的浓度,提高葡萄糖刺激下的胰岛素分泌能力 (GSIS),激活肝脏 SIRT1/SIRT3,改善肝脏葡萄糖输出和脂质代谢,增强骨骼肌等外周组织对胰岛素的反应性。

最近, Yoshino 等^[32]对超重或肥胖的绝经过后的糖尿病前期女性开展研究,旨在评估长期服用 NMN 的安全性和效果。按照美国糖尿病协会提出的标准, 25 名超重或肥胖的绝经后糖尿病前期妇女完成了这项研究, 12 名随机分配到安慰剂组, 13 名随机分配到 NMN 组。

研究结果显示,服用 NMN 组 (每日 250 毫克,持续 10 周) 产生的代谢产物 N-甲基-2-吡啶酮-5-甲酰胺和 N-甲基-4-吡啶酮-5-甲酰胺的血浆浓度增加,外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中的基础 NAD^+ 含量增加,同时增强胰岛素敏感性和骨骼肌的胰岛素信号传导,且未发现任何不良反应,但在安慰剂组治疗后这些没有变化。这证实了 NMN 对骨骼肌中胰岛素介导的葡萄糖代谢具有选择性的有益作用,以及对骨骼肌重塑、再生增加和脂类代谢失调方面的效用,对保持正常血脂水平和预防代谢性疾病至关重要,但这些代谢效应的确切机制以及 NMN 补充剂在其他患者群体中的潜在代谢益处仍有待进一步探索。Mills 等^[33]的研究也表明长期使用 NMN 能够产生相同的治疗效果,而对个体的生长和食欲并无任何影响。研究表明,对于超重或肥胖的中老年人,连续 14 天摄入高剂量 NMN (2000 毫克/天) 是安全的。同时,血液中的 NAD^+ 水平也随着摄入剂量的增加呈明显的相关性^[34]。

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种与老龄化相关的代谢性骨疾病。迄今为止,我国大约有 13% 的人口患有这种疾病。骨重塑的不平衡引起骨强度的降低和脆性增高,导致骨折风险增大,并严重影响患者的生活质量及寿命。这一问题已成为中国及全球关注的重大课题^[35]。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 是存在于骨髓内的多能干细胞,具备骨生成分化能力。这些细胞可以转变为骨细胞、软骨细胞等类型,在骨的形成和维持正常骨骼稳定性中发挥着关键作用。然而,随着 OP 的出现和进展,其成骨分化能力逐渐受损^[36],因此,加强对 BMSC 成骨的调控可能有助于治疗 OP 等相关骨疾病。最近的研究指出, NMN 能够通过提升细胞内 NAD^+ 的水平来调节 BMSC 的功能,并且通过促进成骨细胞的分化等方式对骨质疏松产生影响。Kim 等^[37]研究也证实,随着年龄逐渐增长,骨形成逐渐减少,部分是由于 NAD^+ 减少和 SIRT1/FoxO/ β -catenin 通路失调导致,而 NMN 能够通过激活 SIRT1 途径来促进骨形成,从而预防骨质疏松症并加快骨的愈合进程。

2.3 心血管疾病

在心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 的发生和发展过程中, NMN 作为 NAD^+ 的重要前体物质,能够提升心肌细胞内的 NAD^+ 含量,从而增强能量代谢和抗氧化能力,并对血管功能的改善、血压的稳定以及动脉硬化的减缓起到积极作用。 NAD^+ 不仅能够控制线

粒体功能障碍,还可以刺激 SIRT1/SIRT3/FoxO1 途径,从而降低心肌细胞的凋亡、坏死和氧化应激。这些作用有助于保持心脏的正常能量代谢,同时提升心脏的耐受性和功能,在改善心肌缺血、缺氧或坏死等损伤过程中发挥关键作用。同时, NAD^+ 在心肌细胞内对氧化磷酸化和糖酵解等能量代谢路径有积极的调节作用,能够维持心肌的正常功能,并减少老龄化心脏的心肌损伤^[38]。Pu 等^[39]研究发现, NMN 预处理的人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUMSCs) 以及来自 MNM 的细胞外囊泡均显示了减轻心肌梗死后引起的心室重构,并改善了心功能。在 Yamamura 等^[40]进行的体外实验中, NMN 通过激活 SIRT7 途径,有助于改善心脏肥厚,并减轻心脏组织纤维化 (依赖 NAD^+ /SIRT1 途径),从而用于治疗肥厚或扩张型心脏病。

研究表明,补充外源性 NMN 可改善内皮依赖性血管舒张功能 (eNOS 激活),降低血压,延缓血管硬化,改善各种 CVD,如心肌梗死、心肌再灌注损伤、心力衰竭以及动脉粥样硬化等,具有良好的心脏保护功能,并且已经进行了多项研究,确定其潜在的临床适用性。由于 NMN 的补充对肠道微生物种类的丰度有影响,而颤杆菌属 (*Oscillibacter*) 细菌与三甲胺 N-氧化物相关,这是一种和心脑血管疾病有关的危险因素。补充 NMN 后, *Oscillibacter* 的丰度表现出下降趋势,这为 NMN 可以缓解心脑血管疾病提供了有力证据^[41]。

2.4 肝脏代谢及非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种由脂肪积累引起的肝脏疾病,与肥胖和胰岛素抵抗密切相关。最近的研究表明, NMN 不仅能够改善肝脏代谢紊乱,还能减轻肝脏的氧化应激和脂肪积累^[42]。NMN 通过激活细胞色素 P450 (CYP450) 酶的代谢作用,促进花生四烯酸和亚油酸的代谢,进而减轻肝脏脂肪变性和氧化应激^[43]。该研究展现了 NMN 在 NAFLD 治疗中的巨大潜力,为其未来的临床应用奠定了基础。

2.5 肾脏疾病

急性肾损伤 (AKI) 是一种常见且可能危及生命的疾病,其发生率与死亡风险会随着年龄的增加而上升。NMN 可以提升肾脏内 NAD^+ 水平,进而激活 SIRT1,抑制 JNK 介导的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,从而保护肾小管的上皮细胞。Jia 等^[10]研究所示,通过以过氧化氢和缺氧处理人类近端肾小管细胞,发现 NMN 能够明显减少这些细胞的 DNA 损伤、老化以及炎症反

应。NAM 和 NMN 循环的代谢物减少与慢性肾病 (CKD) 患者的分期相关^[44]。外源性 NMN 的补充能够有效干预肾脏过早衰老及慢性肾病的发展。具体而言,可以减轻肾脏损伤,包括缓解肾小球硬化、肾小管间质纤维化以及减少蛋白尿,从而改善肾脏的组织学和功能状态。此外,糖尿病肾病也是 NMN 通过激活 SIRT1 和 NAD^+ 再循环途径起到了远期的保护作用,这一发现为 NMN 在糖尿病肾病治疗中的潜力提供了新的证据^[45]。

2.6 生殖系统衰老

女性随着年龄的增长,生育能力也在断崖式下降。卵巢衰老是一个自然的生理过程,其特征在于卵泡数量和质量的降低,伴随卵巢体积缩小、分泌功能减弱以及卵巢储备中非生长卵泡的减少^[46]。而早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 引起的激素变化可引发各种健康并发症,包括血管运动症状、心血管疾病、骨质疏松症、认知障碍和抑郁等^[47]。机制研究表明, NMN 上调了自噬相关生物标志物的表达,如微管相关蛋白 1 轻链 3 β (LC3B) 和溶酶体相关膜蛋白 1 (LAMP-1) 的表达量。这表明 NMN 通过激活自噬-溶酶体途径起到缓解卵巢衰老的作用。Yang 等^[48]利用单细胞转录组数据进行了分析,发现 NMN 增强老年卵母细胞质量的机制在于通过恢复线粒体功能和减少 ROS 积累来抑制细胞凋亡。此外,他们的研究还发现,通过补充 NMN 可以提高老化卵母细胞的排卵率、减数分裂能力及受精能力,并促进胚胎的生成和发育。Huang 等^[49]探讨了 NMN 促进自噬对改善年龄相关卵巢储备功能下降的影响,为干预女性生殖衰老提供潜在策略。

2.7 恶性肿瘤

近年来,在肿瘤学的研究中,多项研究证明了 NMN 具有通过提升免疫细胞功能和延缓其衰老来增强自然杀伤细胞消灭癌细胞的能力。它还能促进癌细胞表面与免疫逃逸相关的 PD-L1 蛋白的表达^[50],同时, NMN 也显示出通过调节自噬也具有潜在的抗肿瘤作用。因此, NMN 对癌症免疫治疗提供了重要的辅助作用。Sun 等^[51]报道,用 500 μM NMN 处理肝细胞癌细胞 (HepG2 和 Huh-7) 48 小时后, NMN 暴露剂量依赖性地增加了肝细胞癌细胞内的 NAD^+ 水平和 NAD^+/NADH 比值。NMN 处理后,细胞增殖受到抑制,而两种细胞系的凋亡均增强,表明 NMN 可能成为肝细胞癌治疗的一种有前景的药物。Zong 等^[52]的研究表明, NMN 能够通过调节前列腺素 E2 和 15-PGDH 来抑制肝星状细胞 LX-2 的活性,从而限制了肝纤维化的发

展, 这意味着 NMN 在预防肝癌方面具有潜在的临床价值。Jiang 等^[53]在体内实验中发现 NMN 能够激活 SIRT1, 从而减少三阴乳腺癌的转移, 并且在体外实验中显示 NMN 增强免疫细胞的抗癌反应, 可以抑制肿瘤的生长。尽管传统的癌症治疗手段能够有效消灭癌细胞, 但它们也会对健康细胞产生损害。研究指出, NMN 具有缓解顺铂引发的耳毒性及认知损伤^[54], 以及减轻多柔比星导致的心脏毒性^[55]等的副作用, 将在肿瘤的治疗中发挥重要的辅助作用。

2.8 其他

NMN 可保护耳蜗毛细胞, 减轻顺铂等药物诱导的耳毒性, 可改善听力障碍及损伤^[54]。此外, NMN 对年龄相关黄斑变性 (AMD)、青光眼等视网膜神经退行性疾病显示出保护潜力等^[6]。临床试验已初步证明, NMN 补充能够有效提高血液中的 NAD⁺浓度, 并在一定程度上改善衰老引起的肌肉功能下降和运动能力^[30]。

3 NMN 的有效性及安全性的临床研究

在人类各种疾病的动物模型中, NMN 的疗效及安全性已经被验证。目前, NMN 摄入的药代动力学正处于临床试验阶段, 目前尚未有不良反应的报告。现有研究在健康男性中首次进行的 NMN 试验, 结果表明单次口服 500mg NMN 具有良好的耐受性和安全性, 并可以提高循环中的烟酰胺代谢物, 同时, 不会对心电图、脉搏、血压等指标造成影响, 也不会改变心脏、肝脏、胰腺和肾脏等器官的代谢标志物^[56]。Kimura 等^[57]研究表明, 健康个体单次静脉注射 300mg 的 NMN 也是安全的, 未见不良反应。为了评估不同年龄群体的效果和安全性, 一项研究进行了测试: 让 65 岁以下的健康成年人分别每天口服 NMN (300mg) 持续 8 周^[58], 以及 NMN (250mg) 持续 12 周^[59]。结果表明, 这种口服方式也促进了 NAD⁺代谢, 并且在身体及实验室检查中未出现任何异常, 证明了短期服用 NMN 的安全性。Kim 等^[60]进行了一项研究, 为平均年龄 72 岁的老年人提供每日 250mg 的 NMN 口服, 持续 12 周。结果显示, 这种方法能够有效提高老年人的下肢功能、减少疲劳, 且未观察到任何不良反应。Liao 等^[61]的研究结果表明, 习惯跑步的中年人每日服用 300、600 及 1200mg 的 NMN 持续六周, 有助于提升骨骼肌的有氧能力, 且对心血管健康有明显的益处。对普通老年男性来说, 每日摄入 250 毫克的 NMN, 6 周或 12 周, 也能够增强肌肉力量和运动能力, 并且不会对身体造成任何不良影响^[62]。总之, 这些研究成果令人满意。

4 讨论和结论

随着年龄的增长, NAD⁺稳态逐渐失衡, 导致机体多个生理学功能障碍, 进一步促进衰老及其相关疾病的发展。NMN 是一种具有较为确切的抗衰老潜力的关键分子, 通过多靶点、多途径协同调节核心衰老机制 (如 DNA 损伤修复、线粒体功能稳态、炎症反应平衡、肠道菌群重塑和自噬途径激活) 表现出广泛的生物学效应。重要的是, NMN 必须在体内转化为 NAD⁺才能发挥其生物活性, 而天然食物来源 (如蔬菜、水果、生牛肉和生虾) 中的 NMN 含量很有限, 使得人工合成为主要来源^[6]。目前, 由于生物合成技术 (发酵合成、酶法合成) 具有反应条件温和、产物纯度高以及对环境更为友好的优点而逐渐取代了传统的化学合成法, 成为新的主流。当前的研究证据表明, NMN 通过多靶点网络调节衰老过程, 人体试验也初步验证了其使用的安全性和提升循环 NAD⁺水平的有效性, 并在改善与年龄相关的疾病 (如神经退行性疾病、代谢综合征和心脑血管疾病等) 方面显示出有利的治疗潜力。研究显示, NMN 口服后在体内的吸收 (主要在小肠, 部分通过 Slc12a8 转运体)、分布、代谢 (迅速转化为 NAD⁺或被 CD38 等酶降解)、排泄过程较复杂。补充 NMN 后, 通过生物合成途径, 能够恢复体内 NAD⁺水平, 这对于逆转衰老过程和预防与年龄相关疾病非常重要。此外, NMN 在保护心脑血管健康、增强代谢功能和神经保护方面展现了多种优势, 因此对延缓衰老有积极作用。今后, 更准确的人群分层 (包括男性、女性及基于 NAD⁺基线水平或衰老生物标志物)、开发新型高效的递送系统 (如脂质体、纳米载体) 以提高 NMN 靶向性和生物利用度是重要的研究方向^[6,30,62]。

综上所述, NMN 的抗衰老疗法在多种情况下显示出积极的、有益的效果^[32], 也代表了一种极具前景的抗衰老和健康老龄化干预策略。尽管充满挑战, 但随着科学研究的不断深入和临床证据的持续积累, NMN 有望在精准预防和治疗衰老相关疾病、改善人类健康寿命 (Health span) 领域发挥重要作用。实现这一目标需要基础科学家、临床医生、产业界和监管机构的紧密合作与不懈努力。

参考文献

- [1] SONG Q, ZHOU X, XU K, et al. The Safety and Antiaging Effects of Nicotinamide Mononucleotide in Human Clinical Trials: an Update[J]. *Advances in Nutrition*, 2023, 14:1416–1435.
- [2] GUO J, HUANG X, DOU L, et al. Aging and aging-related

- diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2022,7:391.
- [3] RATAZZI M, BERTACCO E, DEL VECCHIO A, et al. Aortic valve calcification in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2013,28:2968-2976.
- [4] CHUANG JI, PAN IL, HSIEH CY, et al. Melatonin prevents the dynamin-related protein 1-dependent mitochondrial fission and oxidative insult in the cortical neurons after 1-methyl-4-phenylpyridinium treatment[J]. *J Pineal Res*,2016,61:230-240.
- [5] ZHU M, MENG P, LING X, et al. Advancements in therapeutic drugs targeting of senescence[J]. *Ther Adv Chronic Dis*,2020,11:2040622320964125. Published 2020 Oct 13.
- [6] WANG E, WANG Y, ZHANG Z, et al. Biological properties, synthetic pathways and anti-aging mechanisms of nicotinamide mononucleotide (NMN): Research progress and challenges[J]. *Biogerontology*,2025,26:124.
- [7] YANG Y, SAUVE AA. NAD⁺ metabolism: Bioenergetics, signaling and manipulation for therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*,2016,1864:1787-1800.
- [8] 黄婷婷,张丹妹,丁国宪,等.线粒体动力学与衰老相关疾病的研究进展[J].*中华老年医学杂志*,2022,41:355-359.
- [9] YOUSEFZADEH M, HENPITA C, VYAS R, et al. DNA damage-how and why we age?[J]. *Elife*,2021,10:e62852. Published 2021 Jan 29.
- [10] JIA Y, KANG X, TAN L, et al. Nicotinamide mononucleotide attenuates renal interstitial fibrosis After AKI by suppressing tubular DNA damage and senescence [J]. *Front Physiol*,2021,12:649547.
- [11] HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hall marks of cellular senescence[J]. *Trends Cell Biol*,2018,28:436-453.
- [12] DI MEO S, REED TT, VENDITTI P, et al. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2016,1245049.
- [13] JUAN CA, PÉREZ DE LA LASTRA JM, PLOU FJ, et al. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22:4642.
- [14] SINGH V, AHLAWAT S, MOHAN H, et al. Balancing reactive oxygen species generation by rebooting gut microbiota[J]. *J Appl Microbiol*,2022,132:4112-4129.
- [15] SIMS CA, GUAN Y, MUKHERJEE S, et al. Nicotinamide mononucleotide preserves mitochondrial function and increases survival in hemorrhagic shock[J]. *JCI Insight*,2018,3:e120182.
- [16] XIA S, ZHANG X, ZHENG S, et al. An update on inflammatory: mechanisms, prevention, and treatment[J]. *J Immunol Res*,2016,8426874.
- [17] AMAN Y, SCHMAUCK-MEDINA T, HANSEN M, et al. Autophagy in healthy aging and disease[J]. *Nat Aging*,2021,1:634-650.
- [18] LEVINE B, KLIONSKY DJ. Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in physiology or medicine: breakthroughs in baker's yeast fuel advances in biomedical research[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2017,114:201-205.
- [19] KAUSHIK S, TASSET I, ARIAS E, et al. Autophagy and the hallmarks of aging[J]. *Ageing Res Rev*,2021,72:101468.
- [20] KISS T, NYÚL-TÓTH Á, BALASUBRAMANIAN P, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation promotes neurovascular rejuvenation in aged mice: transcriptional footprint of SIRT1 activation, mitochondrial protection, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects[J]. *Geroscience*,2020,42:527-546.
- [21] LEVY M, KOŁODZIEJCZYK AA, THAISS CA, et al. Dysbiosis and the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*,2017,17:219-232.
- [22] YOSHIMOTO S, LOO TM, ATARASHI K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*,2013,499:97-101.
- [23] BÁRCENA C, VALDÉS-MAS R, MAYORAL P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice[J]. *Nat Med*, 2019, 25: 1234-1242.
- [24] CONWAY J, DUGGAL NA. Ageing of the gut microbiome: potential influences on immune senescence and inflammation[J]. *Ageing Res Rev*,2021,68:101323.
- [25] REI D, SAHA S, HADDAD M, et al. Age-associated gut microbiota impair hippocampus-dependent memory in a vagus-dependent manner[J]. *JCI Insight*,2022,7:e147700.
- [26] QI Y, HE J, ZHANG Y, et al. Heat-inactivated *Bifidobacterium adolescentis* ameliorates colon senescence

- through Panethlike-cell-mediated stem cell activation[J]. *Nat Commun*,2023,14:6121.
- [27] ZHAO X, KONG M, WANG Y, et al.Nicotinamide mononucleotide improves the Alzheimer's disease by regulating intestinal microbiota[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2023, 670:27–35.
- [28] ZHAO Y, CHEN B, SHEN J,et al.The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2017,14:59497
- [29] FANG D, XU T, SUN J, et al.Nicotinamide mononucleotide ameliorates sleep deprivation-induced gut microbiota dysbiosis and restores colonization resistance against intestinal infections[J]. *Adv Sci*,2023, 10:e2207170.
- [30] 李欣颜,尹清,刘必成.烟酰胺单核苷酸在抗衰老和衰老相关疾病治疗中的作用研究进展[J].*中华老年医学杂志*, 2024, 43:1338-1344.
- [31] CATON PW, KIESWICH J, YAQOOB MM, et al.Nicotinamide mononucleotide protects against pro-inflammatory cytokine-mediated impairment of mouse islet function[J]. *Diabetologia*,2011, 54:3083–3092.
- [32] YOSHINO M,YOSHINO J,KAYSER BD,et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women[J].*Science*,2021,372: 1224-1229.
- [33] MILLS KF,YOSHIDA S,STEIN LR,et al.Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice [J].*CellMetab*, 2016,24:795-806.
- [34] PENCINA KM,LAVU S,DOSSANTOS M,et al.MIB-626,an oral formulation of a microcrystalline unique polymorph of β -nicotinamide mononucleotide,increases circulating nicotinamide adenine dinucleotide and its metabolome in middle-aged and olde radults [J].*J Gerontol A Biol Sci Med Sci*,2023,78(1):90-96.
- [35] 庞永杰,王新扬,武艺,等.烟酰胺单核苷酸在骨质疏松中的作用及机制研究进展[J].*中国骨质疏松杂志*, 2025,4: 618-624.
- [36] LIU F,YUAN L,LI L,et al.S-sulphydration of SIRT3 combats BMSC senescence and ameliorates osteoporosis via stabilizing heterochromatic and mitochondrial homeostasis[J]. *Pharmacolog Res*, 2023, 192: 106788.
- [37] KIM H,PONTE F,WARREN A,et al.A decrease in NAD(+)
- contributes to the loss of steoprogenitors and bone mass with aging[J].*Npj Aging and Mechanisms of Disease*,2021, 7:8.
- [38] HOSSEINI L , VAFEE MS , BADALZADEH R.Melatonin and nicotinamide nononucleotide attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury via modulation of mitochondrial function and hemodynamic parameters in aged rats[J].*J Cardiovasc Pharmacol Ther*,2020,25:240-250.
- [39] PU Y,LI C,QI X,et al.Extracellular vesicles from NMN preconditioned mesenchymal stem cells ameliorated myocardial infarction via miR-210-3p promoted angiogenesis[J].*Stem Cell Rev Rep*,2023,19:1051-1066.
- [40] YAMAMURA S,IZUMIYA Y, ARAKI S, et al.Cardiomycocyte SIRT(Sirtuin)7 ameliorates stressinduced cardiac hypertrophy by interacting with and deacetylating GATA4[J].*Hypertension*,2020,75:98-108.
- [41] YIN J, LIAO S-X, HE Y, et al.Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack[J]. *J Am Heart Assoc*,2015, 4:e002699.
- [42] LIU J, ZONG Z, ZHANG W, et al. Nicotinamide Mononucleotide Alleviates LPS-Induced Inflammation and Oxidative Stress via Decreasing COX-2 Expression in Macrophages[J]. *Front Mol Biosci*,2021,8:702107.
- [43] MARTENS CR, DENMAN BA, MAZZO MR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults[J]. *Nat Commun*,2018,9:1286.
- [44] TAKAHASHI R,KANDA T,KOMATSU M,et al.The significance of NAD⁺ metabolites and nicotinamide N-methyltransferase in chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*,2022,12:6398.
- [45] HEER C D , SANDERSON D J , ALHAMMAD Y M O ,et al.Coronavirus Infection and PARP Expression Dysregulate the NAD Metabolome: A Potentially Actionable Component of Innate Immunity[J].*Journal of Biological Chemistry*, 2020,295:17986-17996.
- [46] CUOMO D, AMBROSINO C.Non-coding RNAs as integrators of the effects of age, genes, and environment on ovarian aging[J]. *Cell Death Dis*,2019, 10:88.
- [47] 刘强,刘华倩,刘丽,等.间充质干细胞靶向治疗早发性卵巢功能不全的现状 & 前景[J].*中国细胞生物学学报*,

- 2024, 46:1567-1579.
- [48] YANG L, LIN X, TANG H, et al. Mitochondrial DNA mutation exacerbates female reproductive aging via impairment of the NADH/NAD(+) redox[J]. *Aging Cell*, 2020, 19:e13206.
- [49] HUANG P, ZHOU Y, TANG W, et al. Long-term treatment of Nicotinamide mononucleotide improved age-related diminished ovary reserve through enhancing the mitophagy level of granulosa cells in mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 101:108911.
- [50] TAKEDA K, OKUMURA K. Nicotinamide mononucleotide augments the cytotoxic activity of natural killer cells in young and elderly mice[J]. *Biomed Res*, 2021, 42:173-179.
- [51] SUN Z, LIU L, LIANG H, et al. Nicotinamide mononucleotide induces autophagy and ferroptosis via AMPK/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63:577-588.
- [52] ZONG Z, LIU J, WANG N, et al. Nicotinamide mononucleotide inhibits hepatic stellate cell activation to prevent liver fibrosis via promoting PGE (2) degradation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162:571-581.
- [53] JIANG Y, LUO Z, GONG Y, et al. NAD (+) supplementation limits triple-negative breast cancer metastasis via SIRT1-P66Shc signaling[J]. *Oncogene*, 2023, 42:808-824.
- [54] YOO KH, TANG JJ, RASHID MA, et al. Nicotinamide mononucleotide prevents cisplatin-induced cognitive impairments[J]. *Cancer Res*, 2021, 81:3727-3737.
- [55] MARGIER M, KUEHNEMANN C, HULO N, et al. Nicotinamide mononucleotide administration prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity and loss in physical activity in mice[J]. *Cells*, 2022, 12:108.
- [56] 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[J]. *Endocr J*, 2020, 67:153-160.
- [57] KIMURA S, ICHIKAWA M, SUGAWARA S, et al. Nicotinamide mononucleotide is safely metabolized and significantly reduces blood triglyceride levels in healthy individuals[J]. *Cureus*, 2022, 14:e28812.
- [58] HUANG H. A multicentre, randomised, double blind, parallel design, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of uthever (NMN supplement), an orally administered supplementation in middle aged and older adults[J]. *Front Aging*, 2022, 3:851698.
- [59] OKABE K, YAKU K, UCHIDA Y, et al. Oral administration of nicotinamide mononucleotide is safe and efficiently increases blood nicotinamide adenine dinucleotide levels in Healthy subjects[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:868640.
- [60] KIM M, SEOL J, SATO T, et al. Effect of 12-week intake of nicotinamide mononucleotide on sleep quality, fatigue, and physical performance in older Japanese adults: a randomized, double-blind placebo-controlled study[J]. *Nutrients*, 2022, 14:755.
- [61] LIAO B, ZHAO Y, WANG D, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation enhances aerobic capacity in amateur runners: a randomized, double blind study [J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2021, 18:54.
- [62] IGARASHI M, NAKAGAWA-NAGAHAMA Y, MIURA M, et al. Chronic nicotinamide mononucleotide supplementation elevates blood nicotinamide adenine dinucleotide levels and alters muscle function in healthy older men[J]. *NPJ Aging*, 2022, 8:5.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS