

NAMPT与年龄相关性疾病的研究进展

张晓娟* 白玉杰 孙海星 吴东颖

(山东荆卫生物科技有限公司, 潍坊市抗衰老研究重点实验室, 潍坊 261000)

摘要 烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)是哺乳动物NAD⁺生物合成中的限速酶, 因此是细胞内NAD⁺水平的控制器。NAMPT介导的NAD⁺的生物合成在能量代谢、DNA修复、染色质重塑、细胞衰老和免疫细胞功能调节等方面发挥重要的作用。然而NAMPT的循环水平随着年龄的增长而显著下降, 导致年龄相关性疾病包括代谢性疾病、神经退行性疾病、衰老和癌症的发生。最近研究发现, 通过脂肪组织过表达eNAMPT来提高NAD⁺水平可延长小鼠的健康寿命。因此推测NAMPT-NAD⁺是一种有前景的抗衰老干预途径。该文系统概述了NAMPT, 总结其与年龄相关性疾病的研究进展, NAMPT作为一种具有临床意义的分子, 在年龄相关性疾病的诊断、预后和治疗中具有广泛的应用前景。

关键词 烟酰胺磷酸核糖转移酶; NAMPT; NAD⁺; 年龄相关性疾病

Advances in the Research of NAMPT and Age-Related Diseases

ZHANG Xiaojuan*, BAI Yujie, SUN Haixing, WU Dongying

(Shangdong Jingwei Biotechnology Co., Ltd., Weifang Key Laboratory of Anti-Aging Research, Weifang 261000, China)

Abstract NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase), the rate-limiting enzymes of the NAD⁺ biosynthesis in mammalian, is a controller for intracellular NAD⁺ levels. NAMPT mediated NAD⁺ biosynthesis plays an important role in energy metabolism, DNA repair, chromatin remodeling, cell senescence and immune cell function regulation. However, the circulating level of NAMPT decreases significantly with age, leading to age-related diseases including metabolic diseases, neurodegenerative diseases, aging and cancer. Recent studies have found that increasing NAD⁺ levels through adipose tissue overexpression of eNAMPT can prolong the healthy life of mice. Hence NAMPT-NAD⁺ is a promising anti-aging intervention pathway. A systematic review of the research progress on NAMPT and age-related diseases is presented. NAMPT, as a clinically significant molecule, has wide application prospects in the diagnosis, prognosis and treatment of age-related diseases.

Keywords nicotinamide phosphoribosyltransferase; NAMPT; NAD⁺; age-related diseases

烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)又称前B细胞集落增强因子(pre-B-cell colony-enhancing factor, PBEF)或内脏脂肪素(visfatin), 是一种由NAMPT基因编码, 分子量为52 kDa的多功能蛋白。1994年SAMAL等^[1]首次从外周血淋巴细胞cDNA文库中筛选出一种细胞因子, 研究发现其在白细胞介素-7(interleukin-7, IL-7)和干

细胞因子(stem cell factor, SCF)的协同作用下, 可促进前B细胞的成熟, 因此将其命名为PBEF。2005年FUKUHARA等^[2]认为, NAMPT/PBEF是一种具有胰岛素模拟效应的脂肪因子, 并将其命名为Visfatin。随后研究发现, 由于数据的不确定性该文章被撤回^[3]。哺乳动物中有两种不同形式的NAMPT: 细胞内NAMPT(intracellular NAMPT, iNAMPT)和细胞外NAMPT(extracellular NAMPT, eNAMPT)^[4]。iNAMPT在细胞生物能学和代谢, 特别是NAD⁺生物合成中起着重要作用。eNAMPT可以被认为是一种多

收稿日期: 2021-04-08

接受日期: 2021-05-20

*通讯作者。Tel: 15689158012, E-mail: mzzde1117@163.com

Received: April 8, 2021

Accepted: May 20, 2021

*Corresponding author. Tel: +86-15689158012, E-mail: mzzde1117@163.com

功能蛋白,具有脂肪细胞因子、生长因子和酶的特性。尽管其胰岛素模拟功能仍是一个有争议的问题,但eNAMPT呈现促增殖、抗凋亡、促炎症、促血管生成和转移特性。此外,NAMPT在许多恶性肿瘤中上调,包括肥胖相关的癌症,并且与肿瘤的发生发展、分期分级及预后相关。

细胞内的NAD⁺水平随年龄的增加而下降。研究表明,由于NAMPT介导的NAD⁺生物合成缺陷和聚ADP核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerases, PARPs]介导的NAD⁺耗竭,NAD⁺的利用率随着年龄的增长而下降,从而降低了Sirtuins的活性,并在细胞水平上影响了核与线粒体之间的通讯和组织间的交流,特别是下丘脑和脂肪组织之间的交流^[5]。这些事件可能引起与年龄相关的病理生理,并导致衰老疾病的发生。因此,提高NAMPT的含量和活性或补充关键NAD⁺中间体,例如烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)和烟酰胺核昔(nicotinamide riboside, NR),有望减轻与年龄相关的生理功能衰退,并改善各种与年龄相关的病理生理进程。

1 NAMPT概述

1.1 NAMPT基因和蛋白

人NAMPT基因定位于染色体7q22.1,全长36 908 bp,由11个外显子和10个内含子组成,外显子1编码短的5'-UTR和信号肽区域,外显子11编码蛋白的羧基端和3'-UTR。基因序列分析显示,所有的外显子/内含子剪接都符合AG/GT规则。NAMPT的5'侧翼区存在两个不同的启动子位点,推测可能与组织特异性、差异性表达有关。近端启动子区域富含GC,包含多个特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)位点、核转录因子-1(nuclear transcription factor-1, NF-1)、激活蛋白-2(active protein-2, AP-2)、淋巴增强因子结合因子-1(lymphoid enhancer binding factor-1, LEF-1)、cAMP效应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)和信号转导及转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)结合位点,缺乏CAAT盒及TATA序列。远端启动子区域包含典型的CAAT盒和TATA序列,以及NF-1、核转录因子-κB(nuclear transcription factor-κB, NF-κB)、CCAAT/增强子结合蛋白β(CCAAT enhancer binding proteinβ, C/EBPβ)、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和AP-1的结合位点^[6]。

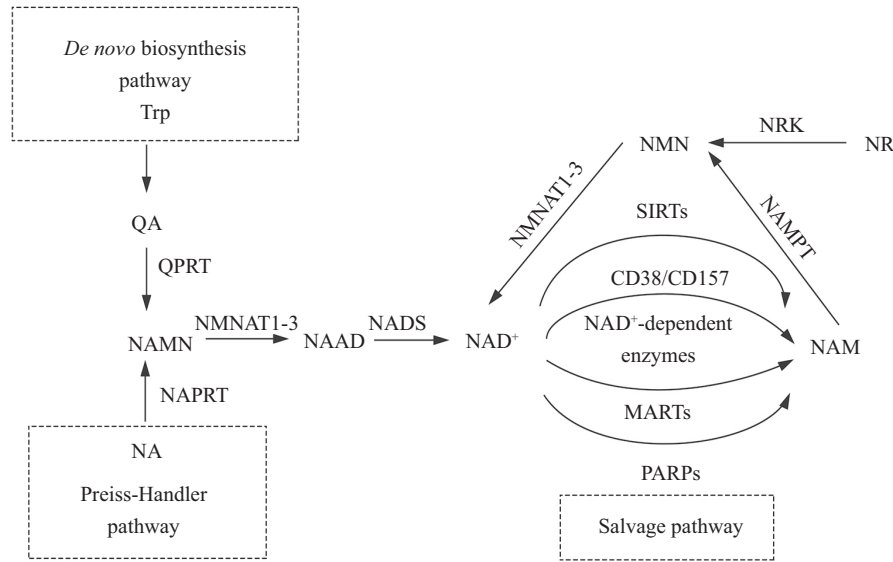
大多数转录因子,包括NF-1、AP-1、AP-2、NF-κB和STAT,可以调节细胞因子的表达,它们在NAMPT启动子区的存在,表明了NAMPT在免疫系统中发挥重要的作用^[7-8]。

NAMPT转录产生19种不同的mRNA,包括14种选择性剪接变异体和5种非剪接形式,但主要的mRNA转录物有三种,分别是2.0、2.4和4.0 Kb的转录物,其中以2.4 Kb的转录产物为主。NAMPT几乎在所有组织中均有表达,但也表现出组织特异性,如人NAMPT在肝脏组织中含量最高,其次是肌肉组织。此外,它还存在于心脏、胎盘、肺和肾组织中^[1]。NAMPT编码序列在进化上高度保守,在哺乳动物小鼠和人类中有95%的同源性,以及低等生物包括原核生物如杜克雷嗜血杆菌(30%)、原始后生动物如海洋海绵(58%)和昆虫之间也有同源性^[9]。因此推测微小的基因改变可能会影响NAMPT蛋白的生理功能。

1.2 NAMPT功能

NAMPT在哺乳动物体内以iNAMPT和eNAMPT两种形式存在,发挥不同的作用。iNAMPT是哺乳动物NAD⁺挽救途径的限速酶,通过催化烟酰胺(nicotinamide, NAM)与5'-磷酸核糖焦磷酸(phosphoribosylpyrophosphate, PRPP)结合形成NMN, NMN随后被烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶1~3(nicotinamide mononucleotide adenytransferase 1-3, NMNAT1-3)腺苷化产生NAD⁺。NAD⁺既是氧化还原反应的辅酶,也是非氧化还原NAD⁺依赖性酶(sirtuins、CD38和PARPs)的重要辅因子,参与能量代谢途径、DNA修复、染色质重塑、细胞衰老和免疫细胞调节功能。这些细胞过程和功能对于维持组织和代谢稳态以及健康衰老至关重要。虽然NAMPT活性与细胞代谢和存活、线粒体生物发生以及对细胞应激的适应性反应有关,但其功能仍存在争议。

eNAMPT/PBEF首次被鉴定为一种免疫调节细胞因子,能够协同IL-7和SCF促进前B细胞集群式形成。现在已经确定,eNAMPT是一种可溶性因子,在免疫细胞以及上皮细胞和内皮细胞中被激活后表达上调^[10]。eNAMPT具有多种生物学功能:(i)炎症反应的重要介质^[11-12]。(ii)作为一种细胞因子调节免疫应答^[13]。(iii)eNAMPT对包括中性粒细胞和巨噬细胞在内的免疫细胞具有抗凋亡作用^[14]。(iv)eNAMPT也是一种脂肪因子,也被称为visfatin,在胰

图1 NAD⁺生物合成途径Fig.1 NAD⁺ biosynthetic pathways

腺β细胞中葡萄糖刺激的胰岛素分泌的调节中起关键作用^[15]。(v) 作为促血管生成因子, 以浓度依赖的方式促进内皮细胞增殖、迁移和毛细血管形成^[16-17]。eNAMPT可以作为生长因子、酶和细胞因子发挥作用, 但其真正的分泌机制和生理功能需要进一步的研究。

1.3 NAMPT-NAD⁺合成与代谢

NAD⁺稳态是许多NAD⁺消耗反应和NAD⁺生物合成途径之间平衡的结果。NAD⁺作为一种辅酶, 在氧化磷酸化产生ATP的电子传递链的过程中发挥重要作用。在氧化磷酸化过程中, 总辅酶浓度(NAD⁺/NADH)保持不变。然而, 在NAD⁺依赖的信号途径中, NAD⁺被NAD⁺消耗蛋白(sirtuins、PARPs和CD38)消耗并持续降解。因此, 需要通过持续的再合成以维持细胞内NAD⁺浓度的稳定。

NAD⁺主要由3条独立途径合成: 从头合成途径(*De novo* biosynthesis pathway)、Preiss-Handler途径和补救途径(salvage pathway)(图1)。具体地说, 在从头合成途径中, 必需氨基酸色氨酸(tryptophan, Trp)经犬尿酸降解途径生成喹啉酸(quinolinic acid, QA), QA在喹啉酸核糖转移酶(quinolinate phosphoribosyl transferase, QPRT)的作用下转化成烟酸单核苷酸(nicotinic acid mononucleotide, NAMN), 进一步代谢生成NAD⁺^[18]。在Preiss-Handler途径中, 烟酸(nicotinic acid, NA)通过烟酸磷酸核糖转移酶(nicotinic acid phosphoribosyltransferase, NAPRT)转化为NAMN,

NAMN再由NMNAT1~3转化为烟酸腺嘌呤二核苷酸(niacin adenine dinucleotide, NAAD), 最终NAAD在NAD⁺合成酶(nicotinamide adenine dinucleotide synthetase, NADS)的作用下转化为NAD⁺^[19]。在补救合成途径中, NAD⁺前体NAM和NR分别在NAMPT和烟酰胺核苷激酶(nicotinamide riboside kinase, NRK)的作用下生成NMN, 最终通过NMNAT1~3转化生成NAD⁺^[20]。NAD⁺补救途径是活细胞中NAD⁺的主要来源, 是NAD⁺维持、再循环和体内平衡的主要贡献者, 但是, 决定NAD⁺补救途径的代谢条件和细胞过程仍然不清楚。值得注意的是, 越来越多的证据表明, NAD⁺生物合成速率的增加可能对衰老和应激具有不同的保护作用^[21-22], 表明了NAMPT作为NAD⁺生物合成的限速酶, 在调节哺乳动物衰老和长寿中具有潜在的作用。

2 NAMPT-NAD⁺与细胞衰老

细胞衰老是由应激性损伤和某些生理过程所引发的一种细胞状态, 包括永久性生长停滞、细胞凋亡抵抗和衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的获得, 可由多种应激信号诱导, 如DNA损伤、活性氧((reactive oxidative species, ROS)、癌基因激活和蛋白毒性应激^[23]。衰老细胞的数量随年龄的增长而逐渐增加, 虽然衰老细胞在胚胎发育、伤口愈合和肿瘤抑制中起重要作用, 但其在慢性疾病和其他与年龄相关的疾病中也

有致病作用。研究发现,从衰老组织中消除衰老细胞可延长小鼠的平均寿命,延缓肿瘤发生并减弱已经建立的与年龄有关疾病的进展^[24-29]。此外,提高衰老细胞中NAD⁺水平是延长健康寿命的途径之一,但NAD⁺如何影响细胞衰老尚不清楚。

理论上,NAD⁺合成的减少是NAD⁺水平随年龄下降的原因之一。特别是,NAMPT蛋白水平和酶活性的降低被认为是造成这种现象的主要原因。事实上,在许多类型的组织中,NAMPT水平随着年龄的增长而下降。虽然在衰老过程中有诸多因素会影响NAMPT水平,但昼夜节律失调被认为是NAMPT随年龄增长而下降的原因之一。据报道,CLOCK:BMAL1是昼夜节律转录因子的核心复合物,通过直接结合NAMPT的启动子区域来调节NAMPT的表达。NAD⁺和NAMPT水平显示昼夜节律振荡,并通过NAMPT-NAD⁺-SIRT1调节回路放大。研究发现,衰老改变了昼夜节律系统的节律质量和振幅。因此,衰老导致的昼夜节律下降可能会降低NAMPT和NAD⁺水平。

NAMPT随着年龄增长而下降的另一个可能原因是由各种细胞应激,包括氧化应激和环境应激引起的慢性炎症。众所周知,这些细胞压力随着年龄的增长而增加,并导致多种代谢组织如脂肪组织、骨骼肌和肝脏的慢性炎症^[30]。慢性炎症诱导炎性细胞因子(如IL-1 β 、IL-6和TNF- α)的释放,并引起进一步的细胞损伤^[31]。研究发现,这些炎性细胞因子降低NAMPT的基因表达^[32-33]。此外,TNF- α 和TNF-1 β 抑制CLOCK:BMAL1介导的昼夜节律时钟基因表达^[34-35],这也可能有助于衰老过程中NAMPT介导的NAD⁺生物合成的减少。如前所述,慢性炎症、氧化应激和DNA损伤是与衰老相关的关键因素。在DNA损伤后立即诱导NAD⁺依赖性PARPs的激活,以促进基因组完整性的修复和维持。因此,急性DNA损伤可导致NAD⁺水平因PARPs激活而突然耗竭。在衰老过程中,受损的DNA在细胞核中积累,导致PARPs的激活,这可能是年龄诱导的NAD⁺水平降低的另一种可能的解释。

3 NAMPT与年龄相关性疾病

3.1 NAMPT与代谢性疾病

随着年龄的增长,一些代谢性疾病(如肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化)的发病率也随之增加,其

中iNAMPT的过度表达和eNAMPT循环水平的增加,揭示了NAMPT可作为年龄相关性疾病(包括糖尿病、胰岛素抵抗和肥胖等)的潜在生物标志物^[36-37]。

3.1.1 肥胖 肥胖与脂肪组织功能障碍和多器官胰岛素抵抗有关。但是,这种肥胖相关的全身代谢并发症的机制尚不清楚。在人类中,内脏脂肪NAMPT表达和血清NAMPT水平与肥胖的几个指标呈正相关^[38-40]。相反,肥胖受试者皮下脂肪中的NAMPT水平似乎较低^[41-43]。尽管关于NAMPT和肥胖的数据相互矛盾,但NAMPT介导的NAD⁺生物合成在肥胖相关全身代谢并发症的发病机制中发挥重要作用。

NAMPT介导的NAD⁺生物合成对于脂肪组织可塑性和肥胖的发展必不可少^[44]。通过抑制NAMPT的活性调节Sirt1/AMPK α /SREBP1信号通路可加重高脂饮食诱导的小鼠脂肪肝变性^[45]。脂肪细胞特异性NAMPT基因敲除小鼠在脂肪组织、肝脏和骨骼肌中具有严重的胰岛素抵抗,并且脂肪组织功能异常,表现为血浆游离脂肪酸浓度增加和主要胰岛素敏感性脂肪因子脂联素的血浆浓度降低。NAMPT的缺失增加了细胞周期素依赖性蛋白激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)的磷酸化,并降低了脂肪组织中磷酸化的PPAR γ 靶基因表达。脂肪组织NAMPT介导的NAD⁺生物合成中的缺陷会诱发各种肥胖相关的全身代谢并发症,包括严重的多器官胰岛素抵抗。因此,NAMPT可能成为肥胖相关的重要治疗靶点。最近研究发现,NAMPT上调前脂肪细胞中的细胞外基质蛋白,包括骨桥蛋白(osteopontin, Opn)、VI型胶原酶(collagen type VI, Col6)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和MMP-9的表达。异常的细胞外基质积累和重塑导致脂肪组织纤维化,该作用可能被认为是肥胖相关代谢紊乱(包括胰岛素抵抗)的危险因素。尽管在这些研究中并未广泛检查脂肪组织的功能,但增强脂肪组织NAMPT-NAD⁺生物合成或可改善肥胖小鼠的代谢。需要进一步的研究来确定仅增强脂肪细胞中的NAD⁺生物合成是否足以抵消肥胖症对葡萄糖代谢的全身性负面影响^[46]。

3.1.2 2型糖尿病 2型糖尿病是一种复杂的代谢性疾病,由环境和遗传易感性因素引起以胰岛素

抵抗和胰腺 β 细胞功能异常为特征的代谢性疾病。NAMPT可能通过与胰岛素受体的相互作用在糖尿病的发病机制中发挥作用^[47]。在2型糖尿病患者中,血清eNAMPT浓度通常升高,而eNAMPT水平升高与 β 细胞功能下降密切相关^[48-49]。但是,血清eNAMPT异常升高与2型糖尿病病理生理之间的关系尚不清楚。REVOLLO等^[50]研究发现, NAMPT介导的系统NAD⁺生物合成在维持葡萄糖稳态中起着关键作用。脂肪组织可通过分泌eNAMPT和细胞外NMN的生物合成来调节 β 细胞功能, NMN或NMN衍生的化合物可能作为一种潜在的信号来刺激 β 细胞适应胰岛素抵抗的增加。因此,在胰岛素抵抗的情况下,血浆eNAMPT和NMN水平降低可能导致 β 细胞功能紊乱,最终导致2型糖尿病发生。BAILEY等^[51]报道,在NAMPT基因启动子区携带特异性单核苷酸多态性变体的个体空腹血浆胰岛素水平较低,提示NAMPT介导的NAD⁺生物合成也可能调节人体胰岛素分泌。由于NAMPT介导的系统NAD⁺生物合成的任何失败都可能导致 β 细胞对胰岛素抵抗的反应异常,因此,与年龄相关的系统NAD⁺生物合成下降可能是2型糖尿病发病的重要因素。

eNAMPT以结构和功能上不同的单体和二聚体形式存在^[52]。二聚体对于NAMPT介导的NAD⁺生物合成能力至关重要。KIESWICH等^[53]研究发现, eNAMPT单体水平在2型糖尿病中选择性升高,并可能通过促炎机制发挥作用,因此选择性阻断eNAMPT单体的作用是治疗2型糖尿病的有前途的治疗策略。SAYERS等^[54]研究发现, eNAMPT对 β 细胞功能发挥双峰作用并呈现出浓度和结构功能依赖性,低生理浓度(1 ng/mL)下, eNAMPT通过NAD⁺依赖性机制增强 β 细胞功能,与eNAMPT作为二聚体一致。但是,随着eNAMPT浓度升高至约5 ng/mL(如在2型糖尿病中), eNAMPT开始采用单体形式并介导 β 细胞功能障碍, β 细胞同一性和数量均减少,而 α 细胞数量和凋亡增加,通过NAD⁺依赖的促炎机制发挥作用。因此,可推测2型糖尿病中eNAMPT单体信号的正常化将解决炎症介导的 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗,并有效控制血糖水平。

然而,关于血浆中NAMPT水平与2型糖尿病的研究结果是相互矛盾的,2型糖尿病患者和健康受试者的血浆NAMPT水平没有显著差异,循环中并没有发现NAMPT与糖尿病之间有关联^[55]。该结果不

同于以前的研究,糖尿病患者的血浆NAMPT浓度较高。研究者给出的合理解释是由于糖尿病患者和健康受试者的样本量较小,并且组别中受试者的数量不平衡导致的。除此之外,骨髓、肝脏和肌肉等器官也会分泌NAMPT,这些器官中产生的NAMPT可能会提高血浆中NAMPT水平^[1]。考虑到NAMPT的偏斜分布,因此,选用更大的样本和平衡设计分析对于检查糖尿病患者和健康受试者之间NAMPT水平差异是至关重要的。

3.2 NAMPT与神经退行性疾病

神经元NAMPT在线粒体生物能、运动功能和生存中起着至关重要的作用。研究发现, NAMPT缺失会导致线粒体功能障碍,肌肉纤维类型转换和萎缩,以及神经肌肉接头处的突触功能受损,当用NMN治疗时, NAMPT缺陷小鼠的运动功能改善,寿命延长^[56],表明NAMPT介导的NAD⁺生物合成途径是退行性运动神经元疾病的潜在治疗靶标。ZHANG等^[57]研究发现, NAMPT主要在小鼠大脑神经元中表达。小鼠NAMPT的杂合缺失会加剧局灶性缺血性中风诱发的神经元死亡和脑损伤。在体外缺血模型中, NAMPT通过其对NAD⁺产生的酶促活性来减轻线粒体功能障碍,从而在缺血性损伤中发挥神经保护作用^[58]。NAMPT酶促活性增强剂P7C3可以预防运动神经元相关疾病的神经元变性,包括肌萎缩性侧索硬化症和帕金森病,表明NAMPT可能在神经退行性疾病中起作用^[59]。然而,在生理条件下,神经元NAMPT是否以及如何影响运动功能和神经退行性变尚有待研究。

3.3 NAMPT与炎症

eNAMPT作为促炎介质的作用自1994年首次克隆后就被提出^[1]。NAMPT作为一种炎症性脂肪细胞因子,在慢性炎症性疾病、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、癌症和肥胖的免疫调节中发挥作用。然而,尚不清楚这种联系是反映了慢性炎症的持续升高,还是仅限于急性炎症反应。GESING等^[60]对102名儿童在不同炎症状态下的NAMPT浓度进行分析,发现急性感染受试者的NAMPT水平持续显著升高。患有稳定慢性炎症疾病的儿童中的NAMPT浓度没有显著差异,而在慢性疾病急性复发的患者中, NAMPT显著高于缓解期儿童或健康对照组。在低度炎症状态下(患有特异性疾病或肥胖的儿童),没有检测到NAMPT血清水平的变化,推测NAMPT可以作为慢性炎症疾病

活动和炎症状态严重程度的标志。

内皮功能障碍是动脉粥样硬化和心血管疾病的早期标志物之一。内皮细胞功能失调可促进血管内稳态破坏,并损害血管舒缩反应,最终导致血管舒张缺陷,使血管容易发生炎症和动脉粥样硬化。eNAMPT引起体外内皮功能障碍和血管炎症,但是在体内是否达到同样的效果尚不清楚。ROMACHO等^[61]研究发现,NAMPT通过TLR4/NLRP3/IL-3 β 信号通路在小鼠体内产生血管功能障碍和组织炎症,表明了NAMPT可作为血管损伤的生物标志物。

NAMPT在生物学上是不可或缺的,并与多种炎症性疾病(如炎症性肠病、肺损伤、特异性皮炎、银屑病以及类风湿性关节炎)有关^[62]。GERNER等^[63]发现,用小分子抑制剂FK866可阻断NAMPT活性,有效改善实验性结肠炎并抑制小鼠炎症相关的肿瘤发生,表明FK866介导的NAMPT抑制是急性肠道炎症的一种有前景的治疗方法。虽然慢性炎症动物模型表明,NAMPT可能是临床干预的一个有希望的治疗靶点,但其促炎作用机制需要在慢性炎症疾病中进一步阐明。

3.4 NAMPT与癌症

NAMPT在结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、高分化甲状腺癌、子宫内膜癌等多种癌症类型中广泛表达^[64],并且与血管生成和炎症有关。临床上,星形细胞瘤/胶质母细胞瘤中较高的NAMPT表达与较差的预后相关,并且与黑色素瘤中肿瘤生长、转移和细胞去分化的增加相关。在血液恶性肿瘤中也观察到NAMPT表达增加,特别是在侵袭性更强的恶性淋巴瘤(弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和外周T细胞淋巴瘤)中的表达普遍较高,而在恶性程度较低的滤泡性淋巴瘤中,NAMPT的表达显著较低。更具侵袭性的肿瘤可能需要更高水平的NAMPT来产生NAD⁺和NADP⁺,以维持其高生长速度,包括代谢(分解代谢和合成代谢)和能量产生的增加^[65]。此外,在慢性淋巴细胞白血病患者血清中发现了高水平的eNAMPT^[66]。因此,NAMPT可能是有价值的肿瘤生物标记物,并且是癌症患者生存的有力预测指标。肿瘤细胞似乎比正常细胞更容易受到NAMPT抑制剂的破坏,预期NAMPT抑制是一种新的抗肿瘤治疗策略。

NAMPT除了对原发性肿瘤细胞有作用外,对肿

瘤微环境(tumor microenvironment, TME)免疫抑制特性也逐渐显现^[67]。在小鼠癌症模型中,巨噬细胞集落刺激因子可增加骨髓细胞中NAMPT的表达,进而对骨髓造血细胞中CXC趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)的表达产生负调节作用。因此,低CXCR4导致未成熟髓样来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的动员,从而导致肿瘤免疫抑制。重要的是,在临床前模型中,NAMPT的药理抑制导致MDSCs动员减少,逆转免疫抑制并使肿瘤细胞对免疫治疗剂重新敏感^[68]。NAMPT还被证明在黑色素瘤和头颈癌患者以及小鼠癌症模型中的肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)中上调。通过抑制SIRT1和由此导致的促血管生成基因的转录阻断,抑制离体肿瘤细胞的NAMPT,随后将肿瘤细胞过继转移到荷瘤小鼠体内,从而减少肿瘤血管生成和增殖^[69]。NAMPT抑制剂对TME的调节与体内PD-1检查点阻断相结合,显著增加了患有脑肿瘤胶质母细胞瘤(brain tumor glioblastoma, GBM)的动物的存活率。因此,NAMPT抑制的潜在影响不仅限于肿瘤细胞,还包括TME中周围的正常细胞。NAMPT抑制剂在肿瘤部位的微粒递送和释放为改变TME提供了一种安全可靠的方法,可以加强胶质母细胞瘤的检查点免疫治疗^[70]。虽然NAMPT抑制对TME因子影响的相关研究有限,但对这类药物的临床开发将是有益的,应在未来的研究中继续进行。

4 展望

综上所述,NAMPT既是NAD⁺生物合成的限速酶,对维持机体NAD⁺水平至关重要,同时它又是一种细胞因子,参与炎症疾病的发生过程。NAMPT的循环水平与代谢紊乱、细胞损伤和癌症进展有关。迄今为止,关于NAMPT生物学功能的大部分研究是在细胞培养和小鼠模型中进行的,关于人血浆NAMPT水平和代谢参数之间可能的相关性研究是矛盾的。因此,需要做更多的工作来阐明正常个体和患有代谢或其他疾病个体的NAMPT功能的生理相关性。此外,体外和体内的临床前数据为不同类型疾病中抑制NAMPT提供了强有力的理论依据。然而,NAMPT抑制剂在临床试验中的抗肿瘤药代动力学研究仍然存在争议。越来越多的证据表明,补充NAD⁺前体提高NAD⁺水平可以延缓和减少代谢压

力的症状, 并可能治疗年龄相关的疾病。然而, 人类的新陈代谢本质上不同于鼠模型, 人类的生活方式和遗传变异不能用实验动物模型完全重现, 因此临床前的研究可能不会被转化为临床, 例如, 多种药物已有效靶向小鼠阿尔茨海默病, 但是对人类并没有任何益处且具有不可预测的副作用。

NAD⁺作为一种重要分子, 通过其氧化还原和非氧化还原作用调节许多细胞过程, 在细胞代谢状态和不同细胞功能之间提供联系。NAD⁺水平下降似乎与细胞和器官老化以及与年龄相关的疾病有因果关系。NAD⁺代谢失调和NAD⁺依赖性的增加是癌症发生的一个关键因素, 因此, NAMPT作为NAD⁺合成的限速酶也是一个新兴的治疗靶点。靶向NAMPT-NAD⁺代谢已成为改善衰老相关疾病、延长人类健康寿命和寿命的潜在治疗方法。然而, 关于NAMPT-NAD⁺如何影响人类健康和衰老生物学, 还有很多包括对调节NAD⁺水平的分子机制的更深入的了解, 如何在衰老过程中有效恢复NAD⁺水平, 这样做是否安全, 以及补充NAD⁺是否对衰老产生有益的影响还需要进一步的研究。

参考文献 (References)

- [1] SAMAL B, SUN Y, STEARNS G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor [J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(2): 1431-7.
- [2] FUKUHARA A, MATSUDA M, NISHIZAWA M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-30.
- [3] FUKUHARA A, MATSUDA M, NISHIZAWA M, et al. Retraction [J]. *Science*, 2007, 318(5850): 565.
- [4] REVOLLO J R, GRIMM A A, IMAI S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by NAMPT/PBEF/visfatin in mammals [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23(2): 164-70.
- [5] IMAI S, GUARENTE L. It takes two to tango: NAD⁺ and sirtuins in aging/longevity control [J]. *NPJ Aging Mech Dis*, 2016, 2(1): 1-6.
- [6] KENDAL C E, BRYANT-GREENWOOD G D. Pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF/Visfatin) gene expression is modulated by NF- κ B and AP-1 in human amniotic epithelial cells [J]. *Placenta*, 2007, 28(4): 305-14.
- [7] LUK T, MALAM Z, MARSHALL J C. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(4): 804-16.
- [8] AUDRITO V, MANAGÒ A, GAUDINO F, et al. NAD-biosynthetic and consuming enzymes as central players of metabolic regulation of innate and adaptive immune responses in cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1720.
- [9] RONGVAUX A, SHEA R J, MULKS M H, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis [J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(11): 3225-34.
- [10] SUN Z, LEI H, ZHANG Z. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF), a cytokine with multiple physiological functions [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(5): 433-42.
- [11] GARTEN A, SCHUSTER S, PENKE M, et al. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 535.
- [12] R MOSCHEN A, R GERNER R, TILG H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders [J]. *Curr Pharm Des*, 16(17): 1913-20.
- [13] AUDRITO V, MANAGÒ A, GAUDINO F, et al. NAD-biosynthetic and consuming enzymes as central players of metabolic regulation of innate and adaptive immune responses in cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1720.
- [14] NOWELL M A, RICHARDS P J, FIELDING C A, et al. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(7): 2084-95.
- [15] CHANG Y C, CHANG T J, LEE W J, et al. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids [J]. *Metabolism*, 2010, 59(1): 93-9.
- [16] PEIRÓC, ROMACHO T, CARRARO R, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: a new cardiovascular target [J]? *Front Pharmacol*, 2010, 1: 135.
- [17] DAKROUB A, A NASSER S, YOUNIS N, et al. Visfatin: a possible role in cardiovascular-metabolic disorders [J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2444.
- [18] NIKIFOROV A, KULIKOVA V, ZIEGLER M. The human NAD metabolome: functions, metabolism and compartmentalization [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2015, 50(4): 284-97.
- [19] VERDIN E. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration [J]. *Science*, 2015, 350(6265): 1208-13.
- [20] BIEGANOWSKI P, BRENNER C. Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD⁺ in fungi and humans [J]. *Cell*, 2004, 117(4): 495-502.
- [21] WANG P, MIAO C Y. NAMPT as a therapeutic target against stroke [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(12): 891-905.
- [22] IMAI S, GUARENTE L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(8): 464-71.
- [23] HUANG Y, LIU T. Step further towards targeted senolytic therapy: therapeutic potential of uPAR-CAR T cells for senescence-related diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 1-2.
- [24] BAAR M P, BRANDT R M C, PUTAVET D A, et al. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging [J]. *Cell*, 2017, 169(1): 132-47, e16.
- [25] BAKER D J, CHILDS B G, DURIK M, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan [J]. *Nature*, 2016, 530(7589): 184-9.
- [26] BAKER D J, WIJSHAKE T, TCHKONIA T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders [J]. *Nature*, 2011, 479(7372): 232-6.

- [27] CHANG J, WANG Y, SHAO L, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice [J]. *Nat Med*, 2016, 22(1): 78-83.
- [28] HASHIMOTO M, ASAI A, KAWAGISHI H, et al. Elimination of p19ARF-expressing cells enhances pulmonary function in mice [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(12):e87732.
- [29] SCHAFER M J, WHITE T A, IJIMA K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1-11.
- [30] KOURTIS N, TAVERNARAKIS N. Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships [J]. *EMBO J*, 2011, 30(13): 2520-31.
- [31] FRANCESCHI C, CAMPISI J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, doi: 10.1093/geron/glu057.
- [32] KRALISCH S, KLEIN J, LOSSNER U, et al. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289(4): E586-90.
- [33] 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 Metab*, 2011, 14(4): 528-36.
- [34] CAVADINI G, PETRZILKA S, KOHLER P, et al. TNF- α suppresses the expression of clock genes by interfering with E-box-mediated transcription [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(31): 12843-8.
- [35] PETRZILKA S, TARABORRELLI C, CAVADINI G, et al. Clock gene modulation by TNF- α depends on calcium and p38 MAP kinase signaling [J]. *J Biol Rhythms*, 2009, 24(4): 283-94.
- [36] NIELSEN K N, PEICS J, MA T, et al. NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis is indispensable for adipose tissue plasticity and development of obesity [J]. *Mol Metab*, 2018, 11: 178-88.
- [37] AUDRITO V, MESSANA V G, DEAGLIO S. NAMPT and NAPRT: two metabolic enzymes with key roles in inflammation [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 358.
- [38] BERNDT J, KLÖTING N, KRALISCH S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans [J]. *Diabetes*, 2005, 54(10): 2911-16.
- [39] GARTEN A, SCHUSTER S, PENKE M, et al. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 535.
- [40] TERRA X, AUGUET T, QUESADA I, et al. Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly obese women: the relationship with pro-inflammatory cytokines [J]. *Clin Endocrinol*, 2012, 77(5): 691-8.
- [41] BARTH S, KLEIN P, HORBACH T, et al. Expression of neuropeptide Y, omentin and visfatin in visceral and subcutaneous adipose tissues in humans: relation to endocrine and clinical parameters [J]. *Obes Facts*, 2010, 3(4): 245-51.
- [42] JUKARAINEN S, HEINONEN S, RÄMÖ J T, et al. Obesity is associated with low NAD⁺/SIRT pathway expression in adipose tissue of BMI-discordant monozygotic twins [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 275-83.
- [43] RAPPOU E, JUKARAINEN S, RINNANKOSKI-TUIKKA R, et al. Weight loss is associated with increased NAD⁺/SIRT1 expression but reduced PARP activity in white adipose tissue [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1263-73.
- [44] NIELSEN K N, PEICS J, MA T, et al. NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis is indispensable for adipose tissue plasticity and development of obesity [J]. *Mol Metab*, 2018, 11: 178-88.
- [45] WANG L F, WANG X N, HUANG C C, et al. Inhibition of NAMPT aggravates high fat diet-induced hepatic steatosis in mice through regulating Sirt1/AMPK α /SREBP1 signaling pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 1-13.
- [46] STROMSDORFER K L, YAMAGUCHI S, YOON M J, et al. NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis in adipocytes regulates adipose tissue function and multi-organ insulin sensitivity in mice [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 1851-60.
- [47] FUKUHARA A, MATSUDA M, NISHIZAWA M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-30.
- [48] CHANG Y H, CHANG D M, LIN K C, et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(6): 515-27.
- [49] LÓPEZ-BERMEJO A, CHICO-JULIÀ B, FERNÁNDEZ-BALSELLS M, et al. Serum visfatin increases with progressive β -cell deterioration [J]. *Diabetes*, 2006, 55(10): 2871-5.
- [50] REVOLLO J R, KÖRNER A, MILLS K F, et al. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(5): 363-75.
- [51] BAILEY S D, LOREDO-OSTI J C, LEPAGE P, et al. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population [J]. *Diabetes*, 2006, 55(10): 2896-902.
- [52] WANG T, ZHANG X, BHEDA P, et al. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13(7): 661-2.
- [53] KIESWICH J, SAYERS S R, SILVESTRE M F, et al. Monomeric eNAMPT in the development of experimental diabetes in mice: a potential target for type 2 diabetes treatment [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(11): 2477-86.
- [54] SAYERS S R, BEAVIL R L, FINE N H F, et al. Structure-functional changes in eNAMPT at high concentrations mediate mouse and human beta cell dysfunction in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 313-23.
- [55] TAKEBAYASHI K, SUETSUGU M, WAKABAYASHI S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2007, 56(4): 451-8.
- [56] WANG X, ZHANG Q, BAO R, et al. Deletion of nampt in projection neurons of adult mice leads to motor dysfunction, neurodegeneration, and death [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(9): 2184-200.
- [57] ZHANG W, XIE Y, WANG T, et al. Neuronal protective role of PBEF in a mouse model of cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(12): 1962-71.
- [58] BI J, LI H, YE S Q, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor exerts a neuronal protection through its enzymatic activity and the reduction of mitochondrial dysfunction in *in vitro* ischemic models [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(2): 334-46.

- [59] TESLA R, WOLF H P, XU P, et al. Neuroprotective efficacy of aminopropyl carbazoles in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(42): 17016-21.
- [60] GESING J, SCHEUERMANN K, WAGNER I V, et al. NAMPT serum levels are selectively elevated in acute infectious disease and in acute relapse of chronic inflammatory diseases in children [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183027.
- [61] ROMACHO T, VALENCIA I, RAMOS-GONZÁLEZ M, et al. Visfatin/eNampt induces endothelial dysfunction *in vivo*: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-13.
- [62] GARTEN A, SCHUSTER S, PENKE M, et al. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 535.
- [63] GERNER R R, KLEPSCH V, MACHEINER S, et al. NAD metabolism fuels human and mouse intestinal inflammation [J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1813-23.
- [64] SHACKELFORD R E, MAYHALL K, MAXWELL N M, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase in malignancy: a review [J]. *Genes Cancer*, 2013, 4(11/12): 447-56.
- [65] OLESEN U H, HASTRUP N, SEHESTED M. Expression patterns of nicotinamide phosphoribosyltransferase and nicotinic acid phosphoribosyltransferase in human malignant lymphomas [J]. *Apmis*, 2011, 119(4/5): 296-303.
- [66] AUDRITO V, SERRA S, BRUSA D, et al. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) promotes M2 macrophage polarization in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(1): 111-23.
- [67] CHAKER M, MINDEN A, CHEN S, et al. Rho GTPase effectors and NAD metabolism in cancer immune suppression [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(1): 9-17.
- [68] TRAVELLI C, CONSONNI F M, SANGALETTI S, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase acts as a metabolic gate for mobilization of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1938-51.
- [69] PYLAEVA E, HARATI M D, SPYRA I, et al. NAMPT signaling is critical for the proangiogenic activity of tumor-associated neutrophils [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(1): 136-49.
- [70] LI M, KIRTANE A R, KIYOKAWA J, et al. Local targeting of NAD⁺ salvage pathway alters the immune tumor microenvironment and enhances checkpoint immunotherapy in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(22): 5024-34.