

尼克酰胺磷酸核糖转移酶与衰老及 衰老相关疾病研究进展

王峰, 张纬萍 综述

(浙江大学医学院 药理学教研室, 浙江 杭州 310058)

[摘要] 哺乳动物尼克酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT), 参与NAD的合成,也是一种细胞因子,参与调控糖代谢、炎症反应、应激耐受等多种生物学效应。研究表明,NAMPT与衰老及衰老相关疾病(例如糖尿病、肥胖、肿瘤、神经退行性疾病以及心脑血管疾病等)密切相关。这些研究成果将为临床防治衰老相关疾病提供新的思路和方法。

[关键词] 烟酰胺磷酸核糖基转移酶; NAMPT; 衰老; 糖尿病; 肥胖症; 肿瘤; 神经退行性疾病; 心脑血管疾病

[中图分类号] R 555.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2011)06-0680-05

Research progress on nicotinamide phosphoribosyl transferase involved in aging and age-related diseases

WANG Feng, ZHANG Wei-ping (Department of Pharmacology, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

[Abstract] Nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT) is the key enzyme for the synthesis of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), and also serves as a cytokine in mammalian cells. NAMPT is known to participate in biological responses such as glucose metabolism, inflammatory response and stress. Recent studies have revealed that NAMPT is closely associated with aging and age-related diseases such as diabetes, obesity, cancers, neuronal degeneration and cardiovascular diseases. Research on NAMPT may provide insight on prevention and treatment of related diseases.

[Key words] Nicotinamide phosphoribosyltransferase; NAMPT; Aging; Diabetes mellitus; Obesity; Neoplasms; Neuronal degeneration disease; Cardiovascular diseases

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2011, 40(6):680-684.]

尼克酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT), 又称前B细胞克隆增强因子(pre-B-cell-colony-enhancing factor, PBEF)或内脏脂肪素(visceral fat adipokine, visfatin)。最初发现,PBEF在白介素-7(interleukin -7, IL-7)和干细胞因子(stem cell factor)的共同作用下能够促进前B细胞的

收稿日期:2010-12-09 修回日期:2011-01-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072619, 30873053)。

作者简介:王峰(1986-),男,硕士研究生。

通讯作者:张纬萍(1971-),女,博士,副研究员,硕士生导师,主要从事神经药理学研究;E-mail: weiping601@zju.edu.cn

成熟^[1]。随后的研究发现,PBEF 实际为 NAMPT,在哺乳动物的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD +)补救合成途径中起限速酶的作用^[2]。人内脏脂肪细胞中有大量 visfatin 表达,而 visfatin 的基因序列被证实与 NAMPT 完全一致^[3]。NAMPT 有两方面的功能:第一,NAMPT 通过参与合成 NAD,影响细胞的物质和能量代谢、蛋白质修饰、DNA 修复等重要过程;第二,作为一种促炎细胞因子或脂肪细胞因子,参与炎症反应、糖代谢等过程^[4]。由于衰老过程中各组织器官均有大量自由基产生和积累、炎症反应、DNA 损伤、细胞功能下降等现象,导致许多疾病的发生。近年来,大量研究表明,NAMPT 与衰老及衰老相关疾病,如糖尿病、肥胖、肿瘤和神经退行性疾病以及心脑血管疾病等的发生、发展过程具有密切的联系。

1 NAMPT 与衰老

衰老是生物老化的过程,表现为机体形态结构和生理功能的衰退。近年来,在分子生物学和细胞生物学等学科的迅速发展的推动下,衰老的研究取得了重大进展,已提出了有关衰老的若干学说,如自由基学说、端粒衰老学说、神经递质学说等,以及最近提出的 NAMPT-NAD-sirtuin 假说^[5]。

NAMPT-NAD-sirtuin 假说认为,在哺乳动物衰老过程中,NAMPT 的表达和酶活性逐渐降低,导致 NAD 的含量减少,一方面影响了机体正常的能量代谢等过程,另一方面也抑制了 NAD 依赖的相关重要蛋白的活性,比如 NAD 依赖的去乙酰化蛋白 sirtuins(包括 SIRT1)等。NAD 可以通过调节 sirtuins 的活性,影响真核生物的衰老过程^[2,6]。NAD 既是氧化还原反应的重要底物,又是 sirtuins、聚合 ADP 核糖聚合酶 1(PARP-1)以及 ADP 核糖环化酶的辅酶^[7],参与调控细胞物质代谢、能量生成,影响蛋白质修饰、DNA 修复等过程。研究表明,NAD 能够有效保护神经元^[8],抑制细胞凋亡^[9]和轴突变性^[10]。sirtuins 通过调节组蛋白和其他细胞因子(包括 P53、NF-κB、FOXO1,3,4、PGC1α 等)的乙酰化水平,调节细胞存活、衰老、炎症及代

谢等过程^[6]。在酵母等低等生物中,长寿基因-PNC1能够通过合成尼克酸(nicotinic acid,NA)影响 NAD 的合成,最终激活 Sir2 蛋白(酵母的 Sirtuin),起到延长寿命的功能。在哺乳动物中,NAMPT 的功能与 PNC1 类似,它同样能够通过合成尼克酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN),并进一步生成 NAD,所以,NAMPT 在哺乳动物中也可能具有延缓衰老的功能。已有研究显示,增加 NAMPT 的表达和活性能够延长人的平滑肌细胞的寿命^[9]。

近期,我们也发现在老年小鼠脑内,尤其是皮层和海马的 NAMPT 表达显著下降,海马和小脑的 NAD 水平也显著降低,但老年小鼠血清的 NAMPT 表达反而增加。有研究发现老年大鼠骨骼肌的 NAMPT 表达减少^[11],许多老年相关疾病患者血液的 NAMPT 表达反而增加。这可能与 NAMPT 既是 NAD 的合成酶,又可作为细胞因子的双重作用有关。以上研究显示,细胞内的 NAMPT 可能起到保护细胞、延缓衰老的作用,而血液内的 NAMPT 可能起到损伤细胞、导致衰老相关疾病发生的作用,但这尚需作进一步研究。

2 NAMPT 与衰老相关疾病

与衰老相关疾病,俗称老年病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等神经退行性疾病,2 型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病)、肿瘤、中风、动脉粥样硬化等心、脑血管疾病等。越来越多的研究表明,NAMPT 与许多衰老相关疾病有密切联系。

2.1 NAMPT 与 2 型糖尿病、肥胖等代谢性疾病 2 型糖尿病是非胰岛素依赖型代谢性疾病。据估计,2010 年中国糖尿病患者已超过 9 000 万,其中 90% 以上的老年糖尿病是 2 型糖尿病,80% 以上的 2 型糖尿病患者在确诊时超重或肥胖。研究表明,NAMPT 与 2 型糖尿病及肥胖密切相关。NAMPT 具有降低血糖的作用,可能起到类胰岛素或增加胰岛素敏感性的作用,最初认为 NAMPT 可能通过结合胰岛素受体诱导其磷酸化,起到类胰岛素的功能^[12],然而这个机制未能得到进一步验证,目前尚存在

争议。另有报道认为, NAMPT 通过合成 NAD 调节胰岛分泌胰岛素而降低血糖, 并非由于类胰岛素的作用^[13]。临床试验发现, 2 型糖尿病患者血清 NAMPT 水平增加, 其增加水平与病情严重程度呈正相关^[14]。

关于 NAMPT 在肥胖患者中的报道也不一致。其中有报道发现, 肥胖患者血清的 NAMPT 水平增加, 并与体重指数 (body mass index, BMI)、脂肪百分比呈正相关^[15]。而另有报道, 肥胖患者血清 NAMPT 水平及其脂肪细胞的 NAMPT mRNA 水平降低^[16]。总之, NAMPT 与 2 型糖尿病、肥胖的关系以及调节机制还不清楚, 需要作进一步研究。

2.2 NAMPT 与肿瘤 NAMPT 与肿瘤的研究最多。相比正常细胞, 肿瘤细胞对于物质、能量代谢的需求更高, NAMPT 的表达也更高, 比如结肠直肠癌、恶性胶质细胞瘤、胃癌等患者的肿瘤组织及血清中的 NAMPT 表达均大大增加, 故血清中的 NAMPT 被认为可以作为这些肿瘤的生物标记物。

肿瘤的生长和转移有赖于肿瘤细胞的增殖、迁移和新生血管的形成。而 NAMPT 通过合成 NAD, 能够延长细胞寿命, 促进细胞增殖、减少细胞死亡^[9]。研究发现, NAMPT 的特异性抑制剂-FK866 (又称 APO866), 在人急性单核细胞白血病细胞株 THP-1 上诱导细胞凋亡^[17], 在神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y^[18] 和多株血液系统恶性肿瘤^[19] 上诱导细胞自吞噬。我们的研究也发现, FK866 可诱导 C6 星形细胞胶质瘤的自吞噬, 调控细胞周期, 抑制细胞的增殖 (未发表资料)。此外, NAMPT 也参与血管的生长过程, 在人脐静脉内皮细胞 HUVEC 中, NAMPT 可以通过 NF- κ B 和 PI3K 的途径诱导细胞增殖和管样生成^[20]。

NAMPT 抑制剂 FK866 的抗肿瘤活性已有较多研究。在体外, FK866 对来自肝癌、神经母细胞瘤、胰腺癌等实体瘤和血液系统恶性肿瘤等多种肿瘤细胞都具有强杀伤能力。NAMPT 的另外一个抑制剂 CHS-828, 能够通过阻断 NAD 的途径杀死肿瘤细胞^[21], 目前, FK866 和 CHS-828 都已进入临床试验阶段。

2.3 NAMPT 与神经退行性疾病 AD、PD 等

神经退行性疾病在老年人群中的发病率极高, 目前这些疾病的病理机制尚不明确。虽然 NAMPT 在脑内作用的研究较少, 但已有研究表明 NAMPT 与神经退行性疾病有关。我们发现 NAMPT 广泛分布于神经元, 而在胶质细胞几乎不表达^[8]。我们的研究进一步发现, 在老年小鼠脑内, 除神经元表达 NAMPT 外, 小胶质细胞出现大量的 NAMPT 表达, 提示 NAMPT 与老年脑内小胶质细胞的功能相关 (未发表资料)。已有报道发现, NAD 能够显著延缓神经退行性病变的发展过程, 而增加 NAMPT 表达也有较好的保护作用^[10, 22]。限制卡路里摄入 (calorie restriction, CR) 能够延长低等和高等生物的寿命, 同时能够延缓神经退行性疾病的发展^[23]。NAD 依赖的 Sirtuins 还能够通过激活 α -分泌酶抑制 A β 的生成, 减少 AD 的发生^[24]。

2.4 NAMPT 与心脑血管疾病 心脑血管疾病也是老年人的常见病, 如动脉粥样硬化、脑中风等。研究表明, NAMPT 与心脑血管疾病密切相关。冠状动脉不稳定斑块和症状性颈动脉病变部位的 NAMPT 表达增加^[25]。动脉粥样硬化、冠心病及急性冠状动脉综合症等心血管疾病患者的血清 NAMPT 水平都高于正常水平, 且 NAMPT 水平与病情呈正相关^[26]。此外, 在小鼠的急性心肌梗死模型中, NAMPT 能够通过 PI3K 和 MEK1/2 途径保护心肌细胞, 减少梗死面积^[27]。NAMPT 过表达的转基因小鼠心脏内 NAD 水平增加, 在缺血模型中, 其梗死面积和细胞凋亡都明显减少^[28]。脑中风患者血清的 NAMPT 也显著增加^[29]。在小鼠的脑缺血模型中, NAMPT 基因敲减小鼠的脑损伤减轻, 提示 NAMPT 对脑缺血具有保护作用^[8]。

3 结 语

综上所述, NAMPT 既是一种 NAD 生物合成酶, 又是一种细胞因子。NAMPT 与衰老过程及衰老相关疾病 (例如糖尿病、肥胖、肿瘤、神经退行性疾病以及心脑血管疾病等) 密切相关。这些研究成果将为临床减缓衰老过程、防治衰老相关疾病提供新的思路和方法。但 NAMPT 的调节机制并不明确, 一些作用尚有争议, 需要进一步深入研究。

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):1431-1437.
- [2] REVOLLO J R, GRIMM A A and IMAI S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells [J]. **J Biol Chem**, 2004, 279(49):50754-50763.
- [3] HUG C, LODISH H F. Visfatin: A new adipokine [J]. **Science**, 2005, 307(5708):366-367.
- [4] GARTEN A, PETZOLD S, KORNER A, et al. Nampt: linking NAD biology, metabolism and cancer [J]. **Trends Endocrinol Metab**, 2009, 20(3):130-138.
- [5] IMAI S. From heterochromatin islands to the NAD World: A hierarchical view of aging through the functions of mammalian Sirt1 and systemic NAD biosynthesis [J]. **Biochimica Et Biophysica Acta -General Subjects**, 2009, 1790(10):997-1004.
- [6] IMAI S I. A possibility of nutraceuticals as an anti-aging intervention: Activation of sirtuins by promoting mammalian NAD biosynthesis [J]. **Pharmacological Research**, 2010, 62(1):42-47.
- [7] BELENKY P, BOGAN K L and BRENNER C. NAD (+) metabolism in health and disease [J]. **Trends in Biochemical Sciences**, 2007, 32(1):12-19.
- [8] 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, 30:1962-1971.
- [9] VAN DER VEER E, HO C, O'NEIL C, et al. Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase [J]. **J Biol Chem**, 2007, 282(15):10841-10845.
- [10] WANG J and HE Z. NAD and axon degeneration: From the Wlds gene to neurochemistry [J]. **Cell Adh Migr**, 2009, 3(1):77-87.
- [11] KOLTAI E, SZABO Z, ATALAY M, et al. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats [J]. **Mech Ageing Dev**, 2010, 131(1):21-28.
- [12] 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):426-430.
- [13] REVOLLO J R, KORNER A, MILLS K F, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme [J]. **Cell Metabolism**, 2007, 6(5):363-375.
- [14] RETNAKARAN R, YOUN B S, LIU Y, et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study [J]. **Clinical Endocrinology**, 2008, 69(6):885-893.
- [15] JIN H, JIANG B, TANG J, et al. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol [J]. **Diabetes Res Clin Pract**, 2008, 79(3):412-418.
- [16] PAGANO C, PILON C, OLIVIERI M, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2006, 91(8):3165-3170.
- [17] HASMANN M, SCHEMAINDA I. FK866, a highly specific noncompetitive inhibitor of nicotinamide phosphoribosyltransferase, represents a novel mechanism for induction of tumor cell apoptosis [J]. **Cancer Res**, 2003, 63(21):7436-7442.
- [18] BILLINGTON R A, GENAZZANI A A, TRAVELLI C, et al. NAD depletion by FK866 induces autophagy [J]. **Autophagy**, 2008, 4(3):385-387.
- [19] NAHIMANA A, ATTINGER A, AUBRY D, et al. The NAD biosynthesis inhibitor APO866 has potent antitumor activity against hematologic malignancies [J]. **Blood**, 2009, 113(14):3276-3286.
- [20] ADYA R, TAN B K, CHEN J, et al. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: Role in visfatin-induced angiogenesis [J]. **Atherosclerosis**, 2009, 205(1):113-119.
- [21] OLESEN U H, CHRISTENSEN M K, BJORKKLING F, et al. Anticancer agent CHS-828 inhibits cellular synthesis of NAD [J]. **Biochem Biophys**

Res Commun,2008,367(4):799-804.

[22] SASAKI Y, ARAKI T and MILBRANDT J. Stimulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic pathways delays axonal degeneration after axotomy [J]. **J Neurosci**, 2006, 26 (33): 8484-8491.

[23] MINOR R K, ALLARD J S, YOUNTS C M, et al. Dietary interventions to extend life span and health span based on calorie restriction [J]. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**,2010,65(7):695-703.

[24] DONMEZ G, WANG D, COHEN D E, et al. SIRT1 Suppresses beta-Amyloid Production by Activating the alpha-Secretase Gene ADAM10 [J]. **Cell**, 2010,142(2):320-332.

[25] DAHL T B, YNDESTAD A, SKJELLAND M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis - Possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. **Circulation**,2007,115 (8):972-980.

[26] LIU S W, QIAO S B, YUAN J S, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans [J]. **Clinical Endocrinology**, 2009,71(2):202-207.

[27] LIM S Y, DAVIDSON S M, PARAMANATHAN A J, et al. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects [J]. **J Cell Mol Med**,2008,12(4):1395-1403.

[28] HSU C P, OKA S, SHAO D, et al. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Regulates Cell Survival Through NAD(+) Synthesis in Cardiac Myocytes [J]. **Circulation Research**, 2009, 105 (5): 481- U193.

[29] LU L F, YANG S S, WANG C P, et al. Elevated visfatin/Pre-B-cell colony-enhancing factor plasma concentration in ischemic stroke [J]. **Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases**, 2009, 18 (5):354-359.

[责任编辑 张荣连]

欢迎订阅《实用肿瘤杂志》

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管,浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊。本刊为中国抗癌协会系列期刊,中文核心期刊,中国科技核心期刊,中国生物医学核心期刊,中国肿瘤学核心期刊;并被国际著名检索系统:美国《化学文摘》(Chemical Abstracts)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)、波兰《哥白尼索引》(IC)和荷兰《医学文摘》(EMBASE)收录。本刊突出实用性,主要栏目有专家论坛,专题讨论,基础与临床研究,技术与经验,药物与临床,流行病学调查,综述与讲座,误诊分析,短篇报道与个案。适合于广大中、高级医务人员及从事肿瘤科研与教学工作者阅读、参考。

《实用肿瘤杂志》为双月刊,大 16 开,100 页,每逢双月 10 日出版。每期定价 10.00 元,全年 60.00 元。本刊刊号 ISSN 1001-1692,CN 33-1074/R,邮发代号 32-87,国外发行代号 4816BM,全国各地邮局均可订阅。如邮局订阅延误,可汇款至浙江省杭州市解放路 88 号,浙江大学医学院附属第二医院《实用肿瘤杂志》编辑部补订。

电话(传真):(0571)87783654 邮编:310009 E-mail:shyzzhl@zju.edu.cn