

• 综 述 •

β -烟酰胺单核苷酸及其在维持基因组稳态中的研究进展*

魏明臣^{1,2}, 牛梦伟², 宋英杰², 韩 尧²综述, 李 浩², 孙岩松^{1,2 Δ} 审校

(1. 牡丹江医学院公共卫生学院, 黑龙江 牡丹江 157000; 2. 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 北京 100071)

[摘要] β -烟酰胺单核苷酸(NMN)是辅酶 I 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的前体,其主要通过 NAD^+ 在细胞生命过程中发挥关键作用,包括 DNA 损伤修复信号通路、氧化还原反应和代谢反应等。补充 NMN 提高细胞内 NAD^+ 水平以增强 DNA 损伤修复,已成为国内外研究的焦点。该文综述了 NMN 在延缓衰老、治疗疾病、维持基因组稳定性及细胞稳态方面的最新研究进展,分析了其提升宿主 DNA 损伤修复能力的作用机制,并对补充 NMN 的潜在风险进行探讨,为后续的 NMN 相关科学研究提供参考。

[关键词] β -烟酰胺单核苷酸; DNA 损伤修复; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶; 去乙酰化酶

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.14.026

中图法分类号:Q524

文章编号:1009-5519(2024)14-2455-05

文献标识码:A

Research progress of β -nicotinamide mononucleotide and its role in maintaining genomic homeostasis*

WEI Mingchen^{1,2}, NIU Mengwei², SONG Yingjie², HAN Yao², LI Hao², SUN Yansong^{1,2 Δ}

(1. School of Public Health, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang, Heilongjiang 157000, China;

2. Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medicine, Beijing 100071, China)

[Abstract] β -nicotinamide mononucleotide(NMN) is the precursor of coenzyme I nicotinamide adenine dinucleotide(NAD^+), which plays a crucial role in complicated cellular processes, including DNA damage signaling pathways, redox reaction, and metabolic reaction. Supplementation of NMN to increase concentration of intracellular NAD^+ and enhance the capacity of DNA damage repair has become a spot of research worldwide. This review provided an overview of latest research advancements in NMN, focusing on its potential in delaying aging, treating diseases, maintaining genomic stability, and cellular homeostasis. The mechanism of NMN's enhancement of host DNA damage repair ability was analyzed, and the potential risks of supplementing NMN were discussed to provide reference for subsequent NMN-related scientific research.

[Key words] β -nicotinamide mononucleotide; Repair of DNA damage; nicotinamide adenine dinucleotide; Poly ADP-Ribose Polymerase; Sirtuin

NAD^+ 是 DNA 修复过程中很多关键酶的底物,例如 DNA 连接酶(DNA LIGs)、去乙酰化酶(SIRT)与聚 ADP-核糖聚合酶(PARP)等。作为 NAD^+ 的前体之一, NMN 可以在 NAD^+ 3 个代谢途径之一的补救途径中,绕过烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)这一限速酶的瓶颈直接进入细胞,起到提高体内 NAD^+ 水平的作用。NMN 在促进 DNA 损伤修复,维持基因组稳定性中具有很大潜力。其能够提高 NAD^+ 水平,进一步调节细胞氧化还原反应、能量产生和 Ca^{2+} 信号传导等多个途径来影响基因组的完整性,对维护基因组的完整性和稳定性具有积极影响。

1 烟酰胺单核苷酸(NMN)的代谢与生理功能

NMN 是一种自然存在的生物活性核苷酸,全称为 β -烟酰胺单核苷酸,其以 α 和 β 2 种异构体形式存在,其中 β 异构体是其活性形式,分子质量为 334.221 g/mol^[1]。NMN 广泛分布于自然界各类动植物中,包括日常食用的蔬菜和水果。作为人体内源性活性物质, NMN 主要成分为烟酰胺基、核糖和磷酸基,由含有核糖和烟酰胺(NAM)的核苷反应结合磷酸基团而形成。

NMN 主要通过提高体内 NAD^+ 水平来发挥其生物学作用。 NAD^+ 在人体内有 3 种代谢途径:补救合

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31901051);国家科技重大专项课题(2018ZX10301-407)。

 Δ 通信作者, E-mail: sunys6443@126.com。

成途径、Preiss-Handler 途径及从头合成途径。补救合成途径是哺乳动物细胞中主要的 NAD^+ 来源,其中烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)决定了 NAD^+ 的合成速率。具体而言,NAMPT 介导的催化反应将 NAM 与 5-磷酸核糖-1-焦磷酸(PRPP)转化为 NMN,随后 NMN 与 ATP 结合形成了稳定的高能键并进一步转化为 NAD^+ 。Preiss-Handler 途径始于烟酸(NA),经由烟酸磷酸核糖基转移酶(NAPRT)将 NA 转化为烟酸单核苷酸(NAMN),然后通过烟酰胺/烟酸单核苷酸腺苷酸转移酶(NMNAT)合成烟酸腺嘌呤二核苷酸(NAAD^+),最终由 NAD^+ 合成酶将 NAAD^+ 转化为 NAD^+ 。从头合成途径以色氨酸为起点,与 Preiss-Handler 途径相同,在最后两步利用 NAD^+ 合成酶将 NAAD^+ 转化为 NAD^+ 。相对于从头合成途径、Preiss-Handler 途径,哺乳动物体内 NAD^+ 的主要来源为补救合成途径,而 NMN 作为其中关键环节,能通过外源补充,起到人为提高 NAD^+ 水平的效果^[2]。

研究发现,随着人体的衰老,体内 NAD^+ 水平也出现了下降。同时,年龄增长也会导致机体表观遗传变化、基因组不稳定、DNA 损伤等,更易患疾病进而影响正常的生理功能^[3]。NMN 作为 NAD^+ 的前体,具备延缓衰老和有效应对多种疾病的潜力,不仅能够增强 DNA 损伤修复,还有助于维持基因组稳定^[4]。而 NAD^+ 相关研究发现,由于其在穿越细胞膜进入细胞内时存在困难,并不能对机体新陈代谢产生积极影响^[5]。而 NMN 可以直接进入细胞,并在补救合成途径中避免限速酶 NAMPT 所带来的瓶颈问题,有效补充体内的 NAD^+ 。故 NMN 已被广泛用于食品、化妆品、保健品的生产制造及医学科研领域^[6]。因此,进一步研究探索 NMN 作用机制和应用前景对于维持人类基因组稳定性和促进健康长寿具有重要意义^[7]。

2 NMN 在衰老延缓、疾病治疗与基因损伤修复中的多重作用

人体内 NAD^+ 水平会伴随年龄增长显著下降,导致易感染各类疾病并影响身体功能^[8]。国外相关实验显示,补充 NMN 可以提高 NAD^+ 水平,并增加人体对胰岛素的敏感性,从而逆转线粒体功能障碍,达到延缓衰老和延长寿命的效果^[9]。LI 等^[10]的实验研究证明,长期服用 NMN 能够减少小鼠生理退化并逆转卵巢功能下降。其具体机制是 NMN 通过降低卵母细胞活性氧(ROS)水平,以及增加抗氧化基因超氧化物歧化酶(SOD1)、抗凋亡相关的 B 淋巴细胞瘤-2 基因(BCL-2)的 mRNA 水平来实现。同时,NMN 还改善了细胞线粒体膜电位,显著降低了细胞凋亡基因 BCL-2 相关 X 蛋白(Bax)的 mRNA 表达,减少了老年豚鼠卵母细胞染色体形态异常的情况。此外,除了增

强衰老卵母细胞在体外衰老进程中的后续发育能力,NMN 还可显著地提高其囊胚形成率和多功能性基因表达水平。

NMN 通过提高 NAD^+ 水平,防止细胞非正常衰老的凋亡,这对疾病治疗具有重要意义^[11]。例如,在阿尔茨海默病(AD)大鼠实验中,补充 NMN 成功逆转了大鼠体内 NAD^+ 水平下降,并改善了因神经毒性导致的记忆障碍^[12]。同时,有研究发现,NMN 能够增强帕金森病(PD)体外模型的细胞活性和存活率^[13]。该实验利用鱼藤酮处理的 PC12 细胞(大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞)建立了 PD 细胞模型,随后评估了 NMN 处理后细胞存活率、乳酸脱氢酶(LDH)水平及 NAD^+ 、三磷酸腺苷(ATP)水平和细胞凋亡情况。结果显示,NMN 处理显著提高了 PD 模型细胞的存活率,抑制了鱼藤酮诱导的细胞凋亡,并恢复了 NAD^+ 和 ATP 水平,从而改善线粒体抑制剂诱导的能量代谢损伤^[14]。最新研究显示,NMN 主要通过提升 β -淀粉样蛋白($\text{A}\beta$)清除效率,恢复 AMP 依赖蛋白激酶(AMPK)的活性及间接激活 γ 辅助激活因子 1α (PGC- 1α)来发挥治疗作用^[15]。此外,NMN 还可以通过干预去乙酰化酶-1(SIRT1),促进血管生成、改善小管结构及预防血管崩解等途径降低血压并改善高血压患者的血管功能障碍。研究还发现,在老年小鼠中按照 $18 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量,将 NMN 添加到饮用水中连续 2 个月,老年小鼠毛细血管数量和密度恢复到年轻小鼠水平,成功促进了老年小鼠的血管生成并改善了其血管结构^[16]。因此,作为 NAD^+ 的前体物质,NMN 在保健品和食品领域备受瞩目,并成为多种治疗疾病药物研发的新方向。

除了在延缓衰老和治疗疾病方面发挥作用外,NMN 还在生物体的基因损伤修复过程中起到关键作用^[17]。 NAD^+ 作为辅酶 I 消耗酶的唯一底物,在促进 DNA 损伤修复和维持基因组稳定性中同样扮演着关键角色。许多重要的 NAD^+ 消耗酶在 DNA 损伤修复、生物体衰老及新陈代谢过程中起到关键作用,能够有效促进 DNA 损伤修复的过程。

3 NMN 增强 DNA 损伤修复的机制

DNA 是细胞中存储遗传信息的分子,但由于内外部因素的影响,DNA 会受到不同类型的损伤,如化学物质、紫外线、辐射等。如果这些损伤不及时修复,将会导致 DNA 序列的改变,进而引发基因突变和基因组不稳定,对机体的生理活动造成严重影响。因此,DNA 损伤修复过程对于机体保持基因组完整性、预防遗传病和癌症的发生,以及维持细胞功能和稳态十分重要。这一复杂的修复系统保证着 DNA 的完整性,为机体正常运作提供了坚实的基础^[18]。

NMN 在促进 DNA 损伤修复,维持基因组稳定

性中具有很大潜力。它能够提高 NAD^+ 水平,进一步调节细胞氧化还原反应、能量产生和 Ca^{2+} 信号传导等多个途径来影响基因组的完整性,对维护基因组的完整性和治疗疾病具有积极影响。有研究发现,在应激诱导肾小管 DNA 发生的急性损伤中,体内及体外实验均显示 NMN 可有效减少宿主 DNA 损伤。研究表明, NMN 主要影响 DNA 损伤修复过程中的关键酶,如聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)、去乙酰化酶(SIRT)、DNA 连接酶(DNA LIGs)等途径。因此, NMN 的合理应用成为增强 DNA 损伤修复的重要研究方向^[19]。

PARP 是以 NAD^+ 为底物参与 DNA 损伤修复过程的关键酶之一, PARP 能够快速激活 DNA 损伤传感器,在染色质损伤位点的初始 DNA 修复途径选择中发挥重要作用。PARP 家族成员包括 PARP-1、PARP-2 和 PARP-3,均参与宿主 DNA 损伤修复过程,而 NAD^+ 则作为底物直接为 PARP-1 提供能量,进而参与 DNA 损伤修复过程^[20]。NAD 的氧化还原形式(NAD^+ 和 NADH)在细胞能量代谢过程中是重要的代谢辅助因子。当 PARP 在 DNA 损伤时激活,则会消耗 NAD^+ 并阻碍细胞能量代谢。换言之, PARP1 在损伤部位的聚集促进了 DNA 修复,但其过度活化会消耗 ATP。ATP 的加速消耗会进一步导致 NAD^+ 消耗增加,如不能有效补充 NAD^+ ,则有加剧 DNA 损伤的风险。此外,有研究发现, NAD^+ 的激活消耗将代谢依赖反应转变为对受损细胞存活至关重要的氧化磷酸化过程,揭示了一种通过影响 DNA 损伤修复调控细胞存活代谢的机制^[21]。

SIRT 同样是 NAD^+ 的重要消耗酶之一,其活性的维持需要 NAD^+ 。其在多种生物过程中充当调节剂的角色,包括能量代谢、炎症反应、细胞凋亡、基因组稳态维持和肿瘤发生等^[22]。类似于 PARP 在维持基因组完整性和 DNA 修复方面的作用,细胞核内存在 7 种 SIRTs(SIRT1-7)。其中, SIRT1 可以使转录因子去乙酰化,并参与 DNA 复制、重组和损伤修复等。SIRT6 和 SIRT7 主要参与 DNA 损伤修复的调控。SIRT7 在 DNA 双链断裂(DSB)过程中依赖 PARP1,促进组蛋白 3 赖氨酸 122(H3K122)去琥珀酰化,帮助染色质凝聚并促进损伤修复^[23]。而靶向调节 SIRT 活性的烟酰胺核糖基转移酶(NAMPT)和烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶(NMNAT)为 NAD^+ 合成相关酶,因此,与 PARP 类似, SIRT 的活性与 NAD^+ 水平密切相关。随着年龄的增长, NAD^+ 水平下降使 SIRTs 活力下降,影响 DNA 损伤修复能力,进而可能导致衰老有关的疾病发生。

与此同时, PARP 和 SIRT 之间也存在复杂的相互作用。一方面,它们竞争使用 NAD^+ 作为底物, NAD^+ 水平的变化会影响二者活性。当 NAD^+ 水平

下降时,可能导致 PARP 和 SIRT 活性降低,从而影响到 DNA 损伤修复和基因组完整性。研究发现 SIRT1 和 SIRT3 能够通过去乙酰化 PARP1 来调节其活性,并阻断其催化功能。这种相互作用有助于维持 PARP 和 SIRT 之间的平衡状态,以保持基因组的稳定性并更好地促进 DNA 损伤的修复^[24]。

在体内 DNA 损伤修复过程中, DNA 连接酶同样与 NAD^+ 密切相关。其能够催化 ATP/ NAD^+ 依赖的磷酸二酯键形成,连接相邻的 DNA 链^[25]。哺乳动物细胞内的 DNA 连接酶 IV(LIG IV)可使 ATP 腺苷酸化,在参与非同源末端连接(NHEJ)修复时可将 NAD^+ 作为双链 DNA 连接的替代产物。CHEN 等^[26]的研究发现,对于 NAD^+ 介导的 DNA 连接过程, LIG IV 的 BRCA1 C 末端(BRCT)结构域通过识别 NAD^+ 促进 LIG IV 腺苷酸化。而 LIG IV 的功能伴侣 XRCC4(DNA 损伤修复复合体),虽然不需要 NAD^+ 参与腺苷酸化反应,但其调节了 LIG IV 到 DNA 末端的腺苷酸(AMP)基团转移的过程。破坏 BRCT 结构域中 NAD^+ 的识别位点进而影响细胞内 NHEJ。为了验证 LIG IV 是否能够使用 NAD^+ 进行 DNA 末端连接,研究人员合成了 LIG IV 和 XRCC4 的复合物,去除了该复合物中存在的腺苷酸化。在体外实验中,研究人员使用 ATP 和 NAD^+ 作为底物进行 DNA 切口连接及 DSB 连接,发现这 2 种底物均被 LIG IV 和 XRCC4 用于修复断裂的 DNA^[26]。

除了直接与 NAD^+ 依赖性酶直接作用外, NAD^+ 还通过维持能量产生、氧化还原平衡和钙离子(Ca^{2+})水平等细胞稳态来影响基因组的完整性。ATP 作为维持基因组稳定的能量来源,发挥着染色体解螺旋, DNA 修复蛋白募集和基因正常表达等作用^[27]。许多参与 DNA 损伤信号传导和修复的分子,以及基因表达和细胞分裂中的步骤都依赖于 ATP 提供的能量^[28]。氧化还原平衡和活性氧(ROS)的积累对细胞稳态有重要影响^[29]。ROS 通过氧化细胞核内碱基(特别是腺嘌呤和鸟嘌呤)影响 DNA 损伤、修复和其他细胞核内反应所需分子的活性,还会影响转录调节因子的活性从而调控基因表达。ROS 异常引起的广泛变化将会影响基因组完整性并导致突变和细胞死亡。例如,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)是将能量与氧化还原平衡联系起来并保持基因组稳定的关键环节。当其被 ROS 氧化时, GAPDH 具备非糖酵解功能并迁移到细胞核中,协助 DNA 完整性的维持、转录调控及 tRNA 运输过程^[30]。此外, Ca^{2+} 的信号传导也是维持 DNA 完整性的重要因素,有研究表明, Ca^{2+} 参与 DNA 损伤修复、mRNA 结构生成和有丝分裂发生过程。 Ca^{2+} 受环 ADP 核糖(cADPR)的调节,而 cADPR 的生成则受 NAD^+ 影响。当 Ca^{2+} 稳态失

衡时,会导致 ROS 在线粒体中积累,从而引发 DNA 损伤^[31]。

4 补充 NMN 的潜在风险

通过补充 NMN 以提高体内 NAD⁺ 的水平,有助于细胞能量代谢反应和延缓衰老。然而,这种做法同样可为潜在的癌细胞提供额外能量,并促进其生长。特别是在癌细胞快速增殖阶段,对 NAD⁺ 的需求量更大,NMN 的补充可能加速癌细胞扩散。此外,在正常情况下 PARP 和 SIRT 2 种与 NAD⁺ 代谢相关的酶发挥着重要作用,用于维护基因组完整和修复 DNA 损伤。然而,在癌症发展过程中,其可能会被恶性肿瘤利用并消耗更多的 NAD⁺,从而影响正常细胞代谢^[32]。另外,值得注意的是,补充 NMN 可能对机体免疫系统和抗氧化防御系统产生影响。增加 NAD⁺ 水平可以增强免疫细胞活力和功能,并有助于抵抗癌症发展。但过量补充 NMN 可能导致体内氧化应激增加,并削弱免疫系统和抗氧化防御能力,从而为肿瘤发展创造条件^[33]。因此,为了更好地利用 NMN 治疗疾病,其补充时机和剂量的探索仍有待进一步研究。

5 结语与展望

近年来,针对 NMN 参与 DNA 损伤修复的研究日益增多。然而,在严格进行的临床对照实验中,关于 NMN 生物学功效的相关论证仍然相对稀缺。因此,研究人员仍需进一步探索如何利用 NMN 来维持基因组稳态,甚至将其应用于人体领域。例如,需要深入研究确定 NMN 在 DNA 损伤修复过程中所扮演的具体角色及其是否能够有效修补各类 DNA 损害并阐明其机制等问题。同时,在解决这些问题时还必须确保补充 NMN 的安全可靠,并评价提升 NAD⁺ 水平是否会带来负面的影响或风险,给人类正常生理活动造成威胁。

总之,NMN 具备巨大潜力,可改变机体代谢水平、促进 DNA 损伤恢复并维持基因组稳态,然而为了使其更好地应用于临床及日常保健中,还需 NMN 更加详尽的实验证据和研究数据。

参考文献

[1] 俞韩啸,朱梦佳,石甜甜,等. 烟酰胺单核苷酸的合成与应用研究进展[J]. 山东化工,2022,51(8):104-106.

[2] 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.

[3] SHEN Q, ZHANG S J, XUE Y Z, et al. Biologi-

cal synthesis of nicotinamide mononucleotide [J]. *Biotechnol Lett*, 2021, 43(12): 2199-2208.

- [4] JIA Y, KANG X, TAN L S, et al. Nicotinamide mononucleotide attenuates renal interstitial fibrosis after AKI by suppressing tubular DNA damage and senescence [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 649547.
- [5] SONG Q, ZHOU X F, XU K X, et al. The safety and antiaging effects of nicotinamide mononucleotide in human clinical trials: an update [J]. *Adv Nutr*, 2023, 14(6): 1416-1435.
- [6] 白玉杰,张艳,孙海星,等. NAD⁺ 在衰老生物学中的研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(11): 1418-1426.
- [7] 蒋智,田子林,胡帅,等. NAD⁺ 代谢与衰老及其运动适应研究进展[J]. *体育科研*, 2021, 42(5): 12-19.
- [8] 李青卓,梅兴国,吴基良. NMN 在与年龄相关疾病中的研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2021, 35(3): 270-273.
- [9] YI L, MAIER A B, TAO R S, et al. The efficacy and safety of β -nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial [J]. *Geroscience*, 2023, 45(1): 29-43.
- [10] LI L Y, HAN Q H, CHEN Y R, et al. β -nicotinamide mononucleotide rescues the quality of aged oocyte and improves subsequent embryo development in pigs [J]. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0291640.
- [11] QIU S T, SHAO S H, ZHANG Y H, et al. Comparison of protective effects of nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside on DNA damage induced by cisplatin in HeLa cells [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2024, 37: 101655.
- [12] HOU Y, WEI Y, LAUTRUP S, et al. NAD (+) supplementation reduces neuroinflammation and cell senescence in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via cGAS-STING [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(37): 223-229.
- [13] BRAKEDAL B, DÖLLE C, RIEMER F, et al. The NADPARK study: a randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation

- in Parkinson's disease[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3):396-407.
- [14] 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]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(3): 943-950.
- [15] NADEESHANI H, LI J Y, YING T L, et al. Nicotinamide mononucleotide(NMN) as an anti-aging health product-promises and safety concerns[J]. *J Adv Res*, 2022, 37:267-278.
- [16] SOMA M, LALAM S K. The role of nicotinamide mononucleotide (NMN) in anti-aging, longevity, and its potential for treating chronic conditions[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9737-9748.
- [17] SHI X, JIANG Y, KITANO A, et al. Nuclear NAD(+) homeostasis governed by NMNAT1 prevents apoptosis of acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(30):121-128.
- [18] HUANG R X, ZHOU P K. DNA damage repair; historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):254.
- [19] WU W J, YUAN S L, TANG Y Z, et al. Effect of exercise and oral niacinamide mononucleotide on improving mitochondrial autophagy in alzheimer's disease [J]. *Nutrients*, 2023, 15(13):2851.
- [20] GÜLDENPFENNIG A, HOPP A K, MUSKALLA L, et al. Absence of mitochondrial SLC25A51 enhances PARP1-dependent DNA repair by increasing nuclear NAD⁺ levels[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(17):9248-9265.
- [21] WILK A, HAYAT F, CUNNINGHAM R, et al. Extracellular NAD⁺ enhances PARP-dependent DNA repair capacity independently of CD73 activity[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):651.
- [22] ZHAO X T, ZHANG M M, WANG J H, et al. NMN ameliorated radiation induced damage in NRF2-deficient cell and mice via regulating SIRT6 and SIRT7[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(Pt 1):342-353.
- [23] DIAO Z Q, JI Q Z, WU Z M, et al. SIRT3 consolidates heterochromatin and counteracts senescence[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(8): 4203-4219.
- [24] ZHU H M, FANG Z, CHEN J H, et al. PARP-1 and SIRT-1 are interacted in diabetic nephropathy by activating AMPK/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:355-366.
- [25] TOMKINSON A E, NAILA T, KHATTRI BHANDARI S. Altered DNA ligase activity in human disease[J]. *Mutagenesis*, 2020, 35(1): 51-60.
- [26] CHEN S H, YU X C. Human DNA ligase IV is able to use NAD⁺ as an alternative adenylation donor for DNA ends ligation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(3):1321-1334.
- [27] MALDONADO E, MORALES-PISON S, URBINA F, et al. Aging hallmarks and the role of oxidative stress [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3):651.
- [28] STAGG J, GOLDEN E, WENNERBERG E, et al. The interplay between the DNA damage response and ectonucleotidases modulates tumor response to therapy[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(85):eabq3015.
- [29] ZHENG Z, WANG X, OUYANG L, et al. Antioxidants improve the proliferation and efficacy of hUC-MSCs against H(2)O(2)-induced senescence[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(7):223-227.
- [30] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR S Y, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants; chronic diseases and aging[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(10): 2499-2574.
- [31] RUSZKIEWICZ J A, BÜRKLE A, MANGERICH A. Fueling genome maintenance; On the versatile roles of NAD⁺ in preserving DNA integrity[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(6):102037.
- [32] LV H W, LV G S, CHEN C A, et al. NAD⁺ metabolism maintains inducible PD-L1 expression to drive tumor immune evasion[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(1):110-127.
- [33] 何盛梅, 赵厚育. NAD⁺ 代谢在细胞功能及相关疾病中作用的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(2):306-310.