

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.22.042

· 专论与综述 ·

NAD/NADP 及其介导氧化应激在神经退行性疾病中的作用 *

杨 菲 高文慧 范春兰 马 青 李 亚 唐民科^Δ

(北京中医药大学中药学院 北京 100102)

摘要:神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等疾病的发生与氧化应激紧密相关。NAD 和 NADP 是维持氧化系统和抗氧化系统平衡的两个关键物质。NAD 和 NADP 的生物合成和降解有多种途径,参与其生物途径的物质如 NAMPT、NADK、PARP1、SIRT1、CD38 等,均报道在神经退行性疾病发挥一定的作用。因此,本文分别从 NAD 和 NADP 的合成和降解途径中的一些关键物质出发,结合氧化应激总结并探讨它们在神经退行性疾病中的作用,以期为临床治疗神经退行性疾病提供新思路。

关键词:NAD; NADP; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 氧化应激

中图分类号:R741.02; R749.16 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)22-4382-04

NAD/NADP and the Role in Neurodegenerative Diseases
by Mediating Oxidative Stress*YANG Fei, GAO Wen-hui, FAN Chun-lan, MA Qing, LI Ya, TANG Min-ke^Δ

(College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

ABSTRACT: Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and other diseases are closely related to oxidative stress. NAD and NADP are two key substances that maintain the balance between the oxidation system and the antioxidant system. NAD and NADP biosynthesis and degradation have a variety of ways, some molecules to participate in their biological pathways such as NAMPT, NADK, PARP1, SIRT1, CD38, etc, are reported in neurodegenerative diseases playing a role. Therefore, this article sum up and explore their roles in neurodegenerative diseases from the point of some key substances in NAD and NADP synthesis and degradation combined with oxidative stress, with a view to provide new ideas for clinical treatment of neurodegenerative diseases.

Key words: NAD; NADP; Alzheimer's disease; Parkinson's Disease; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R741.02; R749.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)22-4382-04

神经退行性疾病包括阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿病(HD)等,目前确切的病理机制不明,研究发现氧化应激参与了神经退行性疾病的发病。氧化应激指机体在遭受有害刺激时,体内氧化系统和抗氧化系统失衡,导致活性氧/氮自由基增多,而引起组织损伤。氧化应激造成的蛋白质损伤有助于年老依赖性功能障碍的蛋白质聚集物如 Tau、A β 等的积累,是神经退行性疾病的重要特征。NAD 和 NADP 是维持氧化系统和抗氧化系统平衡的两个关键电子对,分别供催化底物氧化或还原的酶使用^[1]。其主要功能是作为细胞代谢相关的氧化还原反应中的辅酶和细胞电子传递反应中的普通电子载体(信号分子),参与氧化应激反应。研究发现 NAD 和 NADP 的生物合成和代谢途径中的一些物质与神经退行性疾病有很大的相关性。因此,本文主要从 NAD 和 NADP 的合成和代谢途径探讨 NAD 和 NADP 介导氧化应激在神经退行性疾病中的作用。

1 NAD/NADP 的合成及其在神经退行性疾病中的

作用

NAD 包括 NAD⁺ 和 NADH; NADP 包括 NADP⁺ 和 NADPH。NADP 是 NAD 的磷酸化形式。NAD 和 NADP 在转氢酶的催化控制下发生以下氧化还原反应: NADH + NADP⁺ $\longleftrightarrow$ NAD⁺ + NADPH^[2]。

1.1 NAD

NAD⁺, 即 β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,最初作为辅酶发现,在细胞糖代谢及线粒体电子传递链起重要作用。后来 Ying W 等(2007)发现 NAD⁺ 对于氧化性细胞损伤有显著保护作用。NAD⁺ 可以通过三个独立途径合成。首先,合成的主要途径是补救途径。NAD⁺ 的前体物质如烟酸单核苷酸(NAMN)、尼克酸(维生素 B₃)、烟酰胺和烟酰胺单核苷酸(NMN)等在限速酶 NAMPT 的作用下合成 NAD⁺ ^[3]。NAMPT 是催化哺乳动物 NAD⁺ 合成途径中的第一限速酶, NAMPT-NAD 级联的激活具有神经保护作用。Pieper AA 等(2010)从体内神经源性小分子

* 基金项目:重大新药创制”国家科技重大专项资助(2011ZX09201-201-22)

作者简介:杨菲(1990-),女,博士研究生,研究方向:神经退行性疾病的中药防治研究, E-mail: yangfei@bucm.edu.cn

Δ 通讯作者:唐民科(1970-),男,博士,教授,研究方向:神经退行性疾病的中药防治研究, E-mail: tangminke@yahoo.com

(收稿日期:2018-02-27 接受日期:2018-03-21)

中筛出氨基丙基咪唑 P7C3, 能改善海马齿状回新生神经元的增殖和认知衰退。后来发现 P7C3 的神经源性作用是由于 NAMPT-NAD 级联的激活所致, 很多 P7C3 衍生物相继出现并作为神经退行性疾病的药物^[4-6]。运用 NMN、NAD 或重组 NAMPT 治疗恢复神经性疾病中成人的神经发生也有效^[7,8]。氧化应激是肌萎缩性侧索硬化(ALS)疾病进程中的关键因素^[9]。Harlan BA 等(2016)发现通过补救途径能增强星形胶质细胞中的 NAD⁺ 含量, 可能防止 ALS 星形胶质细胞介导的运动神经元死亡。外源施用 NAD⁺ 可以减轻原代大鼠皮质神经元中由 A β 诱导的氧化性 DNA 损伤和神经毒性, 表明 NAD⁺ 在 AD 中的保护作用^[10]。第二, NAD⁺ 可以从头合成。在 NAD(P) 这四种分子中, NAD⁺ 是唯一一个可以从头合成的分子, 其余三个的产生都需要 NAD⁺ 作为初始前体。从头合成途径需要从食物中摄取色氨酸或天门冬氨酸, 在限速酶吡哆胺 2,3- 双加氧酶或色氨酸 2,3- 双加氧酶(TDO)的作用下, 经一系列反应合成。在苍蝇的 AD、HD 和 PD 模型中, 研究发现抑制 TDO 能改善运动性能和延长寿命, 并减少神经变性, 显示强有力的保护作用^[11]。Sahm F 等(2013)发现神经退行性疾病有喹啉酸的病理积累, 其能进一步反应来诱导兴奋性毒性。然而在 NAD⁺ 从头合成被阻时, 喹啉酸被用来合成 NAD⁺, 对抗氧化应激。第三, Preiss-Handler 途径也能合成 NAD⁺。膳食烟酸和烟酸磷酸核糖基转移酶能产生 NAMN, 然后通过 NAMN 转移酶将其转化为烟酸腺嘌呤二核苷酸(NAAD), NAAD 通过 NAD⁺ 合酶(NADS)转化为 NAD⁺。Starkov AA 等(2004)研究发现 NAD⁺ 抑制渗透性线粒体中的酮戊二酸脱氢酶和丙酮酸脱氢酶产生 ROS, 发挥抗氧化作用。综上, 我们推测, NAD⁺ 及其合成关键酶 NAMPT 能对抗氧化应激, 在神经退行性疾病中发挥神经保护作用。

NADH, 即还原 β -NAD⁺, 又名泛醌氧化还原酶, 由 NAD 依赖性脱氢酶从 NAD⁺ 产生, 其被电子传递链(ETC)或 NADH 氧化酶使用。NADH 是线粒体呼吸链的初始酶, 在线粒体呼吸链复合体 I 的作用下可以合成 ATP, 主要作为不同代谢途径之间的关键能量转移中间体, 也是许多氧化还原反应的最终电子供体, 参与影响线粒体功能、能量代谢和氧化应激等。NADH 有直接抗氧化作用。Kim SH 等(2001)在神经退行性疾病患者各组织中发现 NADH 的缺乏, 如 AD 患者 NADH 的 24-kDa 亚基在颞叶和枕叶皮质中显著减少; 而 75-kDa 亚基在顶叶皮层区减少。Ying W 等(2007)发现使用 NADH 可减轻 AD 和 PD 的症状。Kuhn W 等(1996)认为 NADH 能增加血浆左旋多巴的生物利用度, 从而治疗 PD。然而, Mazzio EA 等(2003)报道 NADH 能促进细胞还原潜能, 并通过 ETC 或诱导铁蛋白的铁再释放, 增加 ROS 产生。因此, NADH 在氧化应激中具有双向作用。

1.2 NADP

NADP⁺ 合成主要有两种途径。第一种途径是通过 NAD⁺ 激酶(NADKs)催化 NAD⁺ 产生 NADP⁺, NADP⁺ 以还原形式作为最重要的细胞抗氧化因子。但产生的 NADP⁺ 多不稳定, 马上转变为 NADPH。第二种途径由 NADPH 通过多种 NADPH 依赖性酶如谷胱甘肽还原酶 (GR) 生成 NADP⁺。GR 催化氧化型 GSH(GSSG)生成谷胱甘肽(GSH)时会消耗 NADPH, 产生 NADP⁺。NADK 是催化 NAD⁺ 产生 NADP⁺ 的唯一酶, 其能调节

NADPH/NADP⁺ 平衡和 NADH/NAD⁺ 平衡, 但它不能催化 NADH 和 NADPH 之间的转化^[12]。Pollak N 等(2007)发现 NADK(+)细胞能对抗氧化应激。相比对照组细胞, 在 NADK(+)细胞中, NADK 活性升高约 180 倍, NADP⁺ 水平没有显著改变, NADPH 水平增加 4-5 倍, 表明 NADP⁺ 立即被特异性脱氢酶还原为 NADPH。而 NADK(-)细胞对氧化应激的敏感性与对照组没有差别。可见, NADP⁺ 及其合成酶 NADK 能抗氧化作用, 但目前神经退行性疾病中还没有相关报道。

NADPH 主要通过线粒体转氢酶从 NADH 中产生; 或由多种 NADP⁺ 依赖酶从 NADP⁺ 中产生。NADPH 是细胞抗氧化系统的关键组分。细胞中有四种酶催化 NADP⁺ 形成 NADPH。第一, 戊糖磷酸途径中的两种酶——葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和 6-葡萄糖酸磷酸脱氢酶。共济失调毛细血管扩张症(A-T)是一种很难治愈的神经退行性疾病, 有研究者用地塞米松治疗 A-T 类淋巴母细胞, 能使两个抗氧化剂 GSH 和 NADPH 的含量增加高达 30%, 后一效应通过葡萄糖 6-磷酸脱氢酶活化实现^[13]。第二, 细胞质和线粒体 NADP⁺ 依赖性异柠檬酸脱氢酶(IDPc 和 IDPm)。NADP⁺-IDPc 的主要功能是维持细胞氧化还原平衡和防御氧化损伤。在用 IDPc 小干扰 RNA(siRNA)转染的 PC12 细胞中, 敲除 IDPc 会使 MPP⁺ 介导的细胞氧化还原状态破坏, 氧化损伤显著增强^[14]。此外, 细胞溶质和线粒体 NADP⁺ 依赖性苹果酸酶(MEPc 和 MEPm)和线粒体转氢酶也能催化 NADP⁺ 形成 NADPH。Amer ES 等(2000)发现 NADPH 通过促进 GR 介导 GSH 的产生, 重新激活过氧化氢酶和促进硫氧还蛋白还原酶介导的硫氧还蛋白产生, 在细胞抗氧化能力中发挥关键作用。然而, 在某些情况下, NADPH 还可以通过 NADPH 酶的活性将其电子转移到分子氧, 从而促进氧化应激的产生。过度刺激后的 NAD(P)H 和电子传递链也会导致 ROS 的过量产生。可见, NADPH 在氧化应激中也发挥双向作用。但在神经退行性疾病中缺少报道。

2 NAD/NADP 的代谢与神经退行性疾病

2.1 NAD

NAD⁺ 可被多个酶家族消耗, 从而产生烟酰胺和以 ADP-核糖作为核心结构的其它产物。NAD⁺ 消耗酶主要有以下几种。

2.1.1 聚(ADP-核糖)聚合酶

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARPs)消耗 NAD⁺, 在靶蛋白上产生聚(ADP-核糖)(PAR)。其中, PARP-1 是 PARP 家族中研究最深的成员。PARP1 在神经退行性疾病如 AD、PD 中活性增强^[15,16]。Fonfria E 等(2005)发现 PARP-1 激活在 AD 体外模型中介导了 β -淀粉样蛋白诱导的神经元死亡。活化的 PARP 使用 NAD⁺ 作为必需底物修复损伤的 DNA, 而 PARP 的过度激活, 却可以消耗 PAR 和 NAD⁺, 导致 Sir2 家族蛋白 1(SIRT1)抑制和 NF- κ B 活化, 从而产生氧化应激, 引起线粒体通透性转换, 导致凋亡诱导因子(AIF)从线粒体转移到核, 并进一步耗尽 NAD⁺ 和 ATP, 介导 PARP-1 细胞毒性, 最终导致 AD 神经元细胞的死亡^[17,18]。Zeng J 等(2016)发现 PARP-1 核仁表达可以作为 AD 功能变化的敏感标记物, 其表达水平下降。相应的, 抑制 PARP-1 活性的物质, 对神经退行性疾病起有益作用。如丙酮酸抑制 A β 寡聚体诱导的 PARP-1 活性, 从而改善 A β 寡聚体诱导的 NAD⁺ 水平

降低及 ROS 积聚^[19]。外周淋巴细胞中 H_2O_2 诱导的死亡易感性增加与 AD 患者的痴呆严重性相关,抑制 PARP-1 能显著保护 H_2O_2 诱导的淋巴细胞死亡,对于严重 AD 患者有较低程度的保护作用。Ponce DP 等(2014)发现抑制 PARP-1 能消除重度、轻中度 AD 患者和健康人之间由 PARP 依赖性增加引起的凋亡/坏死比率的差异。PARP-1 抑制剂发挥神经保护作用^[20]。研究者用 PARP-1 抑制剂 INO-1001 治疗 R6/2 突变的 HD 模型小鼠后,存活时间更长,神经功能障碍减轻。Czubowicz K 等(2014)发现 PARP-1 抑制剂 PJ-34 能阻止 AIF 从线粒体释放,防止进一步损伤。然而,PAR 并不一定起损伤作用。胞外 PAR (EC-PAR)能在体内外神经元细胞死亡过程中,通过诱导神经胶质细胞系衍生神经营养因子(GDNF)的合成,作为神经保护分子。大鼠纹状体局部注射 EC-PAR 能上调活化的星形胶质细胞中的 GDNF 水平,改善 PD 大鼠单侧 6-羟基多巴胺模型中的病理性旋转行为^[21]。研究发现,PAR(P)可被视为具有双重功能的信号生物分子:既能通过促进 DNA 修复,维持基因组完整性来促进细胞存活;又能调节细胞死亡效应因子和介导线粒体驱动力的细胞死亡^[22,23]。PARP-1 基因多态性在神经退行性疾病中的作用也存在争议。Infante J 等(2007)研究发现,PARP1-410 和 PARP1-1672 单倍型与 AD 的风险增加相关。Liu HP 等(2010)报道 PARP-1 基因与 AD 易感性高度相关,而 Htt1-TC 单倍型对 AD 有保护作用。对于 PD,有研究者报道 PARP-1 基因调节区的变化可能会改变 PD 的风险。他们分析了 PARP-1 基因启动子区的三个多态性:-410C/T、(CA)_n 微卫星和 -1672G/A,发现前两者的多态性杂合性对 PD 有保护作用,而后者多态性杂合性使 PD 发病年龄延迟 4 年。Brighina L (2011) 等研究显示在基因型或单倍型水平上没有检测到 PARP1 基因与 PD 有任何显著关联。

2.1.2 双功能 ADP-核糖基环化酶和环状 ADP-核糖水解酶

双功能 ADP-核糖基环化酶主要包括 CD38、CD157 等,其和环状 ADP-核糖水解酶,均消耗 NAD^+ 以产生环状 ADP-核糖,后者再被水解成游离 ADP-核糖。CD38 研究最多,在与 NAD^+ 分解代谢相关的众多途径中,Alano CC 等(2004)发现该酶在生理条件下是细胞内 NAD^+ 浓度的主要调节剂。细胞氧化还原状态对于维持能量代谢和抗氧化作用至关重要。氧化还原失稳态,会破坏细胞完整性,并会产生 AD 等疾病。氧化还原比值取决于氧化和还原的 NAD 水平。尽管这些反应中没有使用 NAD ,但有一些利用 NAD 作为底物的酶,包括 PARP1、SIRT1 和 CD38 参与。CD38^{-/-} 胚胎成纤维细胞具有更高的 NAD 水平,表明 CD38 调节 NAD 稳态。 NAD^+ 的水平增加,能减少体内的氧化应激,从而保护神经退行性疾病。AD 患者外周血单核细胞表达的 CD38 水平增加,CD38 缺失能减轻 AD 动物模型中的症状^[24]。研究者发现,相比于 APP.PS 对照组,在 APP.PS. CD38^{-/-} 小鼠中, β -和 γ -分泌酶活性降低, $A\beta$ 斑块减少,大脑 NAD 水平和 SIRT1 活性增加。CD38 产生的循环 ADP 核糖在许多生物过程中发挥关键作用,CD38 有望成为神经退行性疾病的治疗靶标^[25]。

2.1.3 NAD^+ 依赖性组蛋白脱乙酰酶 NAD^+ 依赖性组蛋白脱乙酰酶,即 Sir2 家族蛋白(sirtuins, SIRT1-7),其通过消耗 NAD^+ 去乙酰化组蛋白,导致乙酰基-O-ADP-核糖和烟酰胺的产生。

SIRT1 和 SIRT3 在神经退行性疾病中研究较多。SIRT1 参与神经元的正常发育,分化和衰老,还能在神经退行性疾病中对抗氧化应激^[26]。SIRT1 在神经退行性疾病中表达和活性下调,啮齿类动物的组织膳食补充 NAD^+ 前体如 NMN 或 NR,能提高 sirtuin 水平,至少活化 SIRT1 与 SIRT3^[27,28]。AD 小鼠模型中 SIRT1 过度激活促进神经元存活,因此,SIRT1 激活剂如白藜芦醇,能为神经退行性疾病提供希望^[29]。Jennifer Chen 等(2005)发现 SIRT1 能抑制小胶质细胞依赖性 $A\beta$ 诱导的毒性,去乙酰化 tau,促进神经元存活,减轻 AD 病理;而 Min SW 等(2013)发现 SIRT1 缺失会导致乙酰化 tau 和磷酸化 tau 水平增加。PD 动物和细胞模型中 SIRT1 的过表达能激活分子伴侣,从而抑制 α -突核聚集物的形成^[30]。SIRT3 能调节线粒体蛋白功能,维持线粒体的完整性。SIRT3 的过表达能增强超氧化物歧化酶 2 (SOD2)和过氧化氢酶的功能,减少细胞 ROS,其进一步减少对细胞膜和细胞器(特别是线粒体)的损伤,它还能抑制线粒体初始膜电位的降低,并且防止 ATP 和 NAMPT 活性的降低。此外,Sirt3 过表达后观察到 Foxo3a 的表达和核易位的增加;相反,SIRT3 敲除,会降低 SOD2 以增加细胞 ROS,直接与应激诱导的氧化损伤相关^[31]。这些结果表明 Sirt3 在小胶质细胞中通过激活 Foxo3a 诱导抗氧化剂的表达来调节 ROS,发挥抗氧化防御机制^[32]。缺乏 SIRT3 还显著加剧了 MPTP 诱导的 PD 小鼠黑质纹状体多巴胺能神经元变性^[33]。Fu JR 等(2012)发现反式-艾维素能显著减弱突变体 Htt 诱导的 SIRT3 消耗,从而间接减轻 NAD^+ 消耗,并激活 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK),保护细胞免受突变 Htt 的损伤。SIRT2 是脑中最丰富的 sirtuin, SIRT2 调节 Syn 乙酰化,并且 SIRT2 水平的降低在 PD 细胞模型中起保护作用^[34]。

2.2 NADP

目前主要的 $NADP^+$ 降解酶是 $NAD(P)^+$ 核糖核苷酶,可将 $NADP^+$ 降解为 ADP-核糖(2'-磷酸)和烟酰胺。 $NADP^+$ 还可以被转化为 NADPH。 $NADPH$ 介导氧化应激在神经退行性疾病中的作用前面已经说明。Malavasi F 等(2008)研究发现 CD38 能催化 $NADP$ 产生烟酸二核苷酸磷酸(NAADP)。CD38 也是催化 NAD 的酶,其在神经退行性疾病中的作用前面也已说明。研究发现通过 NAADP 介导的溶酶体 Ca^{2+} 信号失调可能有助于神经元功能障碍,造成神经退行性疾病的易发^[35]。虽然 NAD^+ 可以通过许多途径被消耗,从而产生各种生物学效应,但是, $NADP$ 是否可以通过多种途径分解代谢仍然未知,目前关于 $NADP$ 代谢相关酶在神经退行性疾病中的报道很少。

3 小结与展望

本文从 $NAD/NADP$ 的合成和代谢途径出发,主要从氧化应激角度来探讨其在神经退行性疾病中的作用。在四个分子中, NAD^+ 是唯一从头合成并可合成其他三个的分子,所以目前文献报道偏重于研究 NAD^+ 及其上下游分子介导氧化应激在神经退行性疾病中的作用。可以发现,在神经退行性疾病中, NAD^+ 及合成的关键酶 NAMPT、 $NADP^+$ 及合成酶 NADK 能对抗氧化应激,发挥神经保护作用;而 $NADH$ 和 $NADPH$ 既能抗氧化,又能介导氧化应激,发挥双重作用。我们可以从 NAMPT 和 NADK 这两个关键酶入手,来干预神经退行性疾病。 NAD

的消耗酶,目前研究比较多的是 PARP-1、CD38、SIRT1 和 SIRT3。PARP-1 及其产物 PAR 在神经退行性疾病中发挥双重作用;CD38 缺失发挥保护作用;SIRT1 和 SIRT3 也有神经保护作用。同样是消耗 NAD^+ ,为什么会出现作用差异?我觉得可能是体内相互作用网络靶点较多,具体机制还需要进一步研究。研究发现 SIRT1 和 PARP1 存在拮抗关系,SIRT1 在转录水平上通过脱乙酰化抑制 PARP1^[36],这种拮抗关系超过了对 NAD^+ 的竞争。那么参与 NAD 和 NADP 生物途径的其他物质可能也有相互作用。NAD/NADP 介导氧化应激在神经退行性疾病中的作用,具体的通路需要进一步探索。氧化应激条件下,PARP-1 活性增强,会引起 SIRT1、 NAD^+ 消耗增加,进而 CD38 水平上升,会进一步消耗 NAD^+ ,从而在神经退行性疾病中发挥进一步损伤。这是目前治疗神经退行性疾病的一个通路。然而, NAD^+ 通过多个通路参与氧化应激,而搞清这些通路之间的相互作用,有利于发现神经退行性疾病的发病新机制,也为临床治疗神经退行性疾病提供新思路。

参考文献(References)

- [1] Pollak N, Dolle C, Ziegler M. The power to reduce: pyridinenucleotides—small molecules with a multitude of functions [J]. *Biochem J*, 2007, 402(2): 205-218
- [2] Di Stefano G, Manerba M, Vettrano M. NAD metabolism and functions—a common therapeutic target for neoplastic, metabolic and neurodegenerative diseases [J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13(23): 2918-2929
- [3] Garten A, Petzold S, Körner A, et al. Nampt: linking NAD biology, metabolism and cancer [J]. *Trends in endocrinology & metabolism*, 2009, 20(3): 130-138
- [4] De Jesus CH, Xu P, Drawbridge J, et al. Neuroprotective efficacy of aminopropyl carbazoles in a mouse model of Parkinson disease [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(42): 17010-17015
- [5] Tesla R, Wolf HP, Xu P, et al. Neuroprotective efficacy of aminopropyl carbazoles in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(42): 17016-17021
- [6] Wang G, Han T, Nijhawan D, et al. P7C3 neuroprotective chemicals function by activating the rate-limiting enzyme in NAD salvage [J]. *Cell*, 2014, 158(6): 1324-1334
- [7] Wang SN, Xu TY, Li WL, et al. Targeting Nicotinamide Phosphoribosyltransferase as a Potential Therapeutic Strategy to Restore Adult Neurogenesis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(6): 431-439
- [8] Caito SW, Aschner M. NAD^+ Supplementation Attenuates Methylmercury Dopaminergic and Mitochondrial Toxicity in *Caenorhabditis Elegans* [J]. *Toxicol Sci*, 2016, 151(1): 139-149
- [9] Nayernia Z, Jaquet V, Krause KH. New insights on NOX enzymes in the central nervous system [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(17): 2815-2837
- [10] Wu MF, Yin JH, Hwang CS, et al. NAD attenuates oxidative DNA damages induced by amyloid beta-peptide in primary rat cortical neurons [J]. *FREE RADICAL RESEARCH*, 2014, 48(7): 794-805
- [11] Breda C, Sathyasaikumar KV, Sograte IS. Tryptophan-2, 3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2016, 113(19): 5435-5440
- [12] Mc Guinness ET, Butler JR. NAD^+ kinase—a review [J]. *Int J Biochem*, 1985, 17(1): 1-11
- [13] Biagiotti S, Menotta M, Orazi S. Dexamethasone improves redox state in ataxia telangiectasia cells by promoting an NRF2-mediated antioxidant response [J]. *FEBS J*, 2016, 283(21): 3962-3978
- [14] Yang ES, Park JW. Knockdown of cytosolic NADP (+) -dependent isocitrate dehydrogenase enhances MPP (+) -induced oxidative injury in PC12 cells [J]. *BMB Rep*, 2011, 44(5): 312-316
- [15] Martire S, Fuso A, Rotili D, et al. PARP-1 modulates amyloid beta peptide-induced neuronal damage [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72169
- [16] Wu XL, Wang P, Liu YH, et al. Effects of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor 3-aminobenzamide on blood brain barrier and dopaminergic neurons of rats with lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(1): 1-9
- [17] Alano CC, Ying W, Swanson RA. Poly (ADP-ribose) polymerase-1-mediated cell death in astrocytes requires NAD^+ depletion and mitochondrial permeability transition [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 18895-18902
- [18] Ying W. NAD^+ and NADH in Neuronal Death [J]. *J Neuroimmune Pharm*, 2007, 2(3): 270-275
- [19] Wang X, Hu X, Yang Y. Systemic pyruvate administration markedly reduces neuronal death and cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Neurol*, 2015, 271: 145-154
- [20] Cardinale A, Paldino E, Giampà C. PARP-1 Inhibition Is Neuroprotective in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134482
- [21] Nakajima H, Itakura M, Sato K. Extracellular poly (ADP-ribose) is a neurotrophic signal that upregulates glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) levels in vitro and in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(2): 385-389
- [22] Aredia F, Scovassi AI. Involvement of PARPs in cell death [J]. *Front Biosci*, 2014, 6: 308-317
- [23] Hegedüs C, Virág L. Inputs and outputs of poly(ADP-ribosyl)ation: Relevance to oxidative stress [J]. *Redox Biology*, 2014, 2: 978-982
- [24] Eran B, Tulin D, Alina B, et al. Alzheimer's disease pathology is attenuated in a CD38-deficient mouse model [J]. *ANNALS OF NEUROLOGY*, 2015, 78(1): 88-103
- [25] Braidly N, Poljak A, Grant R, et al. Mapping NAD (+) metabolism in the brain of ageing Wistar rats: potential targets for influencing brain senescence [J]. *Biogerontology*, 2014, 15(2): 177-198
- [26] Singh P, Hanson PS, Morris CM. SIRT1 ameliorates oxidative stress induced neural cell death and is down-regulated in Parkinson's disease [J]. *Bmc Neuroscience*, 2017, 18(1): 46
- [27] Canto C, Auwerx J. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD^+ ? [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(1): 166-187
- [28] Tulino R, Benjamin AC, Jolinon N, et al. SIRT1 Activity Is Linked to Its Brain Region-Specific Phosphorylation and Is Impaired in Huntington's Disease Mice [J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(1): e0145425
- [29] Deng H, Mi MT. Resveratrol Attenuates $\text{A}\beta$ 25-35 Caudal Neurotoxicity by Inducing Autophagy Through the TyrRS-PARP1-SIRT1 Signaling Pathway [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(9): 2367-2379

- China Journal of Endoscopy, 2017, 23(6): 21-25
- [6] 俞玉龙,周纲,杨伟英,王均炉.右美托咪定注射液用于气管插管全身麻醉围手术期的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(4): 319-322
- Yu Yu-long, Zhou Gang, Yang Wei-ying, et al. Clinical trial of dexmedetomidine injection for perioperative period patients after tracheal intubation under general anesthesia [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(4): 319-322
- [7] 于向洋,贾莉莉,喻文立,杜洪印,羟考酮混合右美托咪定 PCIA 用于胰肾联合移植术后镇痛的效果[J].中华麻醉学杂志,2017,37(12): 1429-1433
- Yu Xiang-yang, Jia Li-li, Yu Wen-li, et al. Efficacy of PCIA with oxycodone mixed with dexmedetomidine for analgesia after combined pancreas-kidney transplantation [J]. Chin J Anesthesiol, 2017, 37(12): 1429-1433
- [8] 郝晓燕,王辉,王玮.右美托咪定复合盐酸羟考酮超前镇痛在胸腔镜短小手术中的应用效果[J].中国当代医药,2016,23(15): 51-53
- Hao Xiao-yan, Wang Hui, Wang Wei. Application effect of dexmedetomidine and oxycodone hydrochloride preventive analgesia in thoracoscope short operation [J]. China Mod Med, 2016, 23(15): 51-53
- [9] 杨克辉,熊峰.阿维莫泮对结肠癌根治术后胃肠功能恢复的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(13): 161-162
- Yang Ke-hui, Xiong Feng. Efficacy of Alvimopan on recovery of gastrointestinal function after radical resection of colon carcinoma[J]. Journal of clinical medicine in practice, 2016, 20(13): 161-162
- [10] 杨彦军,朱平增,韩雪萍,等.结肠癌根治术后地佐辛与舒芬太尼静脉自控镇痛效果比较[J].武警医学,2012,23(4): 287-289
- Yang Yan-jun, Zhu Ping-zeng, Han Xue-ping, et al. Comparison of patient controlled intravenous analgesia with dezocine and sufentanil following resection of colon cancer[J]. Medical journal of the chinese people's armed police forces, 2012, 23(4): 287-289
- [11] 高伟,赵琳,段满林,等.地佐辛联合舒芬太尼在上腹部及髋关节置换术后镇痛的临床研究[J].临床麻醉学杂志,2014,30(6): 532-535
- Gao Wei, Zhao Lin, Duan Man-lin, et al. Clinical study on dezocine and sufentanil for postoperative analgesia in upper-abdominal surgery or hip replacement surgery [J]. Journal of clinical anesthesiology, 2014, 30(6): 532-535
- [12] 丘煜鑫,徐雄均,邓倚雯,等.帕瑞昔布钠复合吗啡与地佐辛复合氟比洛芬酯用于结肠癌患者术后镇痛效果比较[J].中华普通外科学文献(电子版),2014,8(4): 302-305
- Qiu Yu-xin, Xu Xiong-jun, Deng Yi-fen, et al. Postoperative patient controlled intravenous analgesia with parecoxib sodium combined with morphin and dezocine combined with flurbiprofen axetil after colon carcinoma surgery [J]. Chinese archives of general surgery (Electronic edition), 2014, 8(4): 302-305
- [13] 席文娟,赵剑秋,王静,等.地佐辛用于术后镇痛的研究进展[J].医学综述,2015,21(15): 2811-2813
- Xi Wen-juan, Zhao Jian-qiu, Wang Jing, et al. Progress of Dezocine in Postoperative Analgesia [J]. Medical Recapitulate, 2015, 21(15): 2811-2813
- [14] Liu R, Huang XP, Yeliseev A, et al. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications[J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 714-723
- [15] Wang YX, Mao XF, Li TF, et al. Dezocine exhibits antihypersensitivity activities in neuropathy through spinal μ -opioid receptor activation and norepinephrine reuptake inhibition [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43137
- [16] Galloway FM, Varma S. Double-blind comparison of intravenous doses of dezocine, butorphanol, and placebo for relief of postoperative pain[J]. Anesth Analg, 1986, 65(3): 283-287
- [17] 高燕凤,袁伟,霍雄伟,等.地佐辛术前给药对腹腔镜结肠癌根治术患者苏醒期躁动和应激反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,30(9): 863-866
- Gao Yan-feng, Yuan Wei, Huo Xiong-wei, et al. The effects of preoperative injection with dezocine on stress response and agitation during extubation after laparoscopic colorectal surgery [J]. Journal of clinical anesthesiology, 2014, 30(9): 863-866
- [18] Loveridge R, Patel S. Systemic non-opioid adjuvant analgesics: Their role in acute postoperative pain in adults [J]. Trends Anaesth Critical Care, 2013, 4(1): 10-18

(上接第 4385 页)

- [30] Donmez G, Arun A, Chung CY, et al. SIRT1 protects against alpha-synuclein aggregation by activating molecular chaperones[J]. J Neurosci, 2012, 32(1): 124-132
- [31] Xie X, Wang L, Zhao B. SIRT3 mediates decrease of oxidative damage and prevention of ageing in porcine fetal fibroblasts [J]. Life Sci, 2017, S0024-3205(17): 30033-30034
- [32] Rangarajan P, Karthikeyan A, Lu J, et al. Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia[J]. Neuroscience, 2015, 311: 398
- [33] Lei Liu, Peritore C, Ginsberg J, et al. SIRT3 Attenuates MPTP-Induced Nigrostriatal Degeneration Via enhancing mitochondrial antioxidant capacity[J]. Neurochem Res, 2015, 40(3): 600-608
- [34] de Oliveira RM, Vicente MH, Francele L, et al. The mechanism of sirtuin 2 mediated exacerbation of alpha-synuclein toxicity in models of Parkinson disease[J]. PLoS Biol, 2017, 15(3): e2000374
- [35] Dickinson G D, Churchill G C, Brailoiu E, et al. Deviant nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP)-mediated Ca^{2+} signaling upon lysosome proliferation [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(18): 13321-13325
- [36] Rajamohan SB, Pillai VB, Gupta M, et al. SIRT1 promotes cell survival under stress by deacetylation-dependent deactivation of poly (ADP-ribose) polymerase 1[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(15): 4116-4129