

NAD⁺代谢与肌少症：从分子机制到潜在干预策略的研究进展

侯永兰, 冀磊*

青海省人民医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2026年5月25日; 录用日期: 2026年6月18日; 发布日期: 2026年6月29日

摘要

肌少症作为一种与衰老密切相关的骨骼肌质量与功能进行性下降综合征, 已成为全球公共卫生的重大挑战。NAD⁺作为细胞能量代谢和多种信号通路的核心辅因子, 其水平随年龄增长而显著下降, 被认为是驱动肌肉衰老和功能衰退的关键因素。当前研究揭示了NAD⁺耗竭通过损害线粒体功能、扰乱蛋白质稳态、加剧细胞衰老和慢性炎症等多条分子通路, 最终导致肌少症。针对这一机制, 提升肌肉NAD⁺水平被视为潜在的治疗策略。本文系统总结了通过补充NAD⁺前体(如NMN、NR)、调节其合成酶或激活下游效应因子(如sirtuins)来改善肌肉质量和功能的临床前与临床研究进展, 并对该领域面临的挑战、未来研究方向及转化应用前景进行了展望。

关键词

NAD⁺, 肌少症, 肌肉衰老, NAD⁺前体

NAD⁺ Metabolism and Sarcopenia: Research Progress from Molecular Mechanisms to Potential Intervention Strategies

Yonglan Hou, Lei Ji*

Department of Geriatrics, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: May 25, 2026; accepted: June 18, 2026; published: June 29, 2026

Abstract

Sarcopenia, a syndrome characterized by progressive decline in skeletal muscle mass and function

*通讯作者。

文章引用: 侯永兰, 冀磊. NAD⁺代谢与肌少症: 从分子机制到潜在干预策略的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 2216-2223. DOI: 10.12677/acm.2026.1662443

closely associated with aging, has emerged as a major global public health challenge. NAD⁺, a core co-factor in cellular energy metabolism and multiple signaling pathways, significantly decreases with age and is considered a key driver of muscle aging and functional decline. Current research has revealed that NAD⁺ depletion leads to sarcopenia through multiple molecular pathways, including impairing mitochondrial function, disrupting protein homeostasis, accelerating cellular senescence, and exacerbating chronic inflammation. In response to this mechanism, enhancing muscle NAD⁺ levels is regarded as a potential therapeutic strategy. This article systematically summarizes the pre-clinical and clinical research progress in improving muscle mass and function by supplementing NAD⁺ precursors (such as NMN, NR), regulating its synthetase, or activating downstream effectors (such as sirtuins), and provides an outlook on the challenges, future research directions, and translational application prospects in this field.

Keywords

NAD⁺, Sarcopenia, Muscle Aging, NAD⁺ Precursors

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肌少症已成为全球老龄化社会面临的重大公共卫生挑战,其特征是骨骼肌质量、力量和生理功能的进行性丧失。尽管其病因复杂,涉及神经肌肉接点退化、激素变化、营养不足和体力活动减少等多因素,但细胞和分子水平的根本机制仍未完全阐明。近年来,细胞代谢的核心调节因子——烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的生物学作用,特别是在衰老过程中的动态变化,为理解肌少症的发病机制开辟了新的视觉[1]。NAD⁺不仅是氧化还原反应的关键辅酶,参与线粒体 ATP 生成,更是多种重要酶类,如去乙酰化酶(sirtuin)聚 ADP-核糖聚合酶(PARPs)的必需底物,从而广泛调控能量代谢、DNA 修复、基因表达和细胞应激反应[2]。大量证据表明,在衰老的肌肉组织中存在 NAD⁺水平的显著下降,这种“NAD⁺耗竭”现象与线粒体功能障碍、蛋白质合成与降解失衡、干细胞功能衰退及慢性低度炎症等肌少症核心病理特征密切相关[3]。因此,深入探究 NAD⁺代谢在肌肉衰老中的作用,并开发以恢复 NAD⁺稳态为目标的干预策略,对于预防和治疗肌少症具有重要的理论和实践意义。本综述旨在系统总结该领域的最新研究进展。

2. 肌少症与 NAD⁺代谢概述

NAD⁺是细胞代谢的核心调节因子,它不仅作为氧化还原反应的关键辅酶,参与线粒体 ATP 生成,更是多种重要酶类的必需底物。这些酶类包括 sirtuins、CD38 和 PARPs,它们广泛调控能量代谢、DNA 修复、染色质重塑、细胞衰老和免疫功能等关键细胞过程。这些功能对于维持组织和代谢稳态、促进健康衰老至关重要。然而,在包括啮齿动物和人类在内的多种模型生物中,衰老伴随着组织和细胞 NAD⁺水平的逐渐下降[2]。这种 NAD⁺水平的下降与多种衰老相关疾病存在因果关系,包括认知能力下降、癌症、代谢性疾病、肌少症和衰弱。因此,恢复 NAD⁺水平已成为延缓甚至逆转衰老相关疾病、延长人类健康寿命和寿命的潜在治疗策略。

肌少症是一种与年龄相关的骨骼肌质量和功能进行性丧失的疾病,已成为全球老龄化社会面临的重大公共卫生挑战。其核心病理特征包括线粒体功能障碍、蛋白质合成与降解失衡、干细胞功能衰退及慢性低度炎症等。大量证据表明,在衰老的肌肉组织中存在 NAD⁺水平的显著下降,这种“NAD⁺耗竭”现

象与上述肌少症的核心病理特征密切相关。线粒体功能障碍和低 NAD⁺水平是骨骼肌衰老和肌少症的标志[4]。NAD⁺在支持线粒体功能方面具有关键作用, 其水平下降与线粒体稳态成分(如线粒体自噬、未折叠蛋白反应和抗氧化系统)功能障碍导致的线粒体健康丧失有关。因此, 深入探究 NAD⁺代谢在肌肉衰老中的作用, 对于理解肌少症的发病机制和开发新的干预策略具有重要的理论和实践意义。

3. NAD⁺代谢调控肌肉稳态的分子机制

NAD⁺在维持线粒体功能和能量代谢中扮演着核心角色。线粒体功能障碍是肌少症的关键病理特征之一。研究表明, 肌少症患者的骨骼肌中线粒体生物能量能力和 NAD⁺代谢受损。NAD⁺水平的下降会损害电子传递链功能, 特别是负责将 NADH 氧化为 NAD⁺的复合物 I, 从而导致较低的氧化还原(NAD⁺/NADH)比率。这种氧化还原状态的失衡会进一步导致线粒体氧化功能障碍、ATP 和 NAD⁺含量降低, 并引发蛋白质过度乙酰化和细胞衰老[5]。

Sirtuins 是一类依赖 NAD⁺的去乙酰化酶, 在延缓细胞衰老中发挥重要作用。其中, Sirtuin 3 (SIRT3) 是线粒体 NAD⁺感应器。在衰老或病理状态下, NAD⁺水平的下降会导致 SIRT3 表达和去乙酰化酶活性降低, 进而引起线粒体蛋白质的过度乙酰化, 这是线粒体功能障碍的标志。此外, Sirtuin 1 (SIRT1) 是另一个重要的 NAD⁺依赖性去乙酰化酶。NAD⁺通过激活 SIRT1, 可以进一步激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1- α (PGC-1 α), 从而刺激线粒体生物合成, 并促进氧化代谢, 特别是在慢肌纤维中, 最终改善肌肉功能[6]。因此, NAD⁺-SIRT1-PGC-1 α 轴是连接 NAD⁺代谢、线粒体稳态和肌肉功能改善的关键信号通路。

肌肉质量的维持依赖于蛋白质合成与降解的精细平衡, 而 NAD⁺代谢对此平衡具有重要的调控作用。研究表明, 下丘脑外侧区(LH)的烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt, NAD⁺补救合成途径的限速酶)对于维持骨骼肌功能至关重要[7]。LH 特异性敲低 Nampt 会导致小鼠骨骼肌质量和力量下降, 并伴随 p70S6K-S6 蛋白质合成轴的破坏。另一方面, NAD⁺水平的恢复可以抑制肌肉萎缩相关的蛋白降解通路。例如, 青春双歧杆菌产生的烟酸通过恢复肌肉中的 NAD⁺水平, 抑制 FoxO3/Atrogin-1/Murf-1 轴, 从而减少肌肉萎缩[6]。这表明 NAD⁺代谢通过双向调节蛋白质合成与降解通路, 维持肌肉质量。

肌肉干细胞(又称卫星细胞)对于肌肉损伤后的修复和再生至关重要。衰老过程中, 卫星细胞功能衰退是肌少症发生的重要因素, 而 NAD⁺耗竭在其中起到了推动作用。NAD⁺水平下降可能通过多种机制损害卫星细胞功能。首先, NAD⁺是 SIRT1 等去乙酰化酶的底物, SIRT1 在维持干细胞静息态、自我更新和成肌分化中具有重要作用[8]。NAD⁺不足会削弱 SIRT1 活性, 可能影响卫星细胞的命运决定。其次, 线粒体功能是干细胞活性的关键。NAD⁺耗竭导致的线粒体功能障碍, 会减少能量供应并可能增加氧化应激, 从而损害卫星细胞的增殖和分化能力。研究提示, 通过营养策略(如补充烟酰胺)支持 NAD⁺代谢, 有助于维持肌肉干细胞池和促进肌肉修复。此外, 有研究开发了同时封装 NMN (用于提升 NAD⁺)和基质胶(用于增强卫星细胞活性)的脂质体, 旨在协同促进肌纤维再生, 对抗肌少症[9]。这些证据表明, 靶向 NAD⁺代谢是改善衰老肌肉再生潜力的一个有前景的方向。

PARPs 是一类在 DNA 损伤修复中起关键作用的酶, 其催化活性高度依赖 NAD⁺作为底物。在衰老过程中, 由于基因组不稳定性增加或氧化应激等因素, PARPs (尤其是 PARP1)可能被持续激活, 导致 NAD⁺被大量消耗。这种“NAD⁺陷阱”现象进一步加剧了细胞内 NAD⁺的匮乏, 剥夺了 Sirtuins 等同样需要 NAD⁺的酶的底物, 形成恶性循环。此外, 过度激活的 PARP1 还能通过调节 NF- κ B 等转录因子, 促进促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的表达, 直接加剧慢性低度炎症状态(即“炎性衰老”)[10]。在肌少症患者的骨骼肌转录组中, 也观察到了与 PARP 相关的差异可变剪接事件。因此, PARP 的过度激活不仅是 NAD⁺耗竭的原因之一, 其促炎效应也直接参与了炎症环境驱动的肉体萎缩过程。

CD38 是一种主要位于细胞膜上的糖蛋白, 具有 ADP-核糖环化酶和水解酶活性, 是哺乳动物体内主要的 NAD⁺消耗酶之一。研究表明, 在衰老过程中, 多种组织和细胞中 CD38 的表达会上调。CD38 活性增加会加速 NAD⁺的分解, 导致其组织水平下降。在肌少症患者的肌肉转录组数据中, 同样检测到 CD38 基因存在差异可变剪接, 提示其表达或功能可能发生变化[11]。CD38 消耗 NAD⁺的后果是双重的: 一方面直接降低了可用于能量代谢和 Sirtuins 激活的 NAD⁺池; 另一方面, CD38 的产物如环 ADP 核糖(cADPR) 是重要的细胞内钙离子动员信使, 其水平异常可能扰乱钙稳态, 影响肌肉收缩和信号转导。因此, CD38 的上调是连接衰老、系统性 NAD⁺下降和肌少症病理生理的重要环节, 抑制 CD38 活性已成为一种潜在的 NAD⁺提升策略。

4. 靶向 NAD⁺代谢干预肌少症的潜在策略

补充 NAD⁺前体是提高体内 NAD⁺水平最直接的策略之一。常见的 NAD⁺前体包括烟酰胺单核苷酸(NMN)、烟酰胺核糖(NR)和烟酸(维生素 B3)。研究表明, 口服 NMN 可以增强体内 NAD⁺水平, 并与有氧运动协同, 通过激活 AMPK-SIRT1-PGC-1 α 信号通路改善线粒体自噬和功能[12]。NR 作为一种安全且耐受性良好的 NAD⁺前体, 在患者来源的肌管培养中能够以剂量和时间依赖性方式增加细胞 NAD⁺浓度, 并有益地改变最大呼吸和 ATP 产量。一项针对年轻造血细胞移植幸存者的随机对照试验正在测试运动联合 NR 补充对改善肌肉质量和健康的作用[13]。

除了补充前体, 调节 NAD⁺代谢通路中的关键酶活性是另一重要干预方向。CD38 是一种主要的 NAD⁺消耗酶, 其活性随着年龄增长而增加, 是导致组织 NAD⁺水平下降的重要原因之一。在肌少症患者的肌肉转录组中, CD38 被发现存在差异可变剪接事件, 这暗示其表达或功能改变可能与疾病病理相关; PARP 家族是另一类重要的 NAD⁺消耗者, 尤其在 DNA 损伤修复中被激活。过度活跃的 PARP 会大量消耗细胞内的 NAD⁺, 加剧与衰老相关的 NAD⁺缺乏。Nampt 是 NAD⁺补救合成途径的限速酶。研究发现, Nampt 介导的 NAD⁺生物合成提升可以有效预防以慢肌纤维或快肌纤维为主的骨骼肌的废用性萎缩, 其机制在于逆转线粒体功能障碍[14]。另一方面, 烟酰胺 N-甲基转移酶(NNMT)是一种消耗 NAD⁺前体的代谢酶。在肌少症中, NNMT 的表达升高, 其抑制可以改善衰老小鼠的握力, 缓解股四头肌质量指数和全身瘦体重的年龄相关性下降。

鉴于肌少症的多因素病因, 联合干预策略往往比单一疗法更有效。营养干预方面, 维生素 B3 (烟酰胺)和 B6(吡哆醇)在调节氧化还原、炎症和肌肉再生方面具有互补作用, 是功能性食品中用于肌肉衰老的潜在营养素。运动是改善肌肉质量和功能的基石, 其与 NAD⁺前体(如 NR)的联合应用显示出协同潜力。此外, 肠道微生物组也被认为是肌少症的一个发病机制, 特定的益生菌如鼠李糖乳杆菌(LR)和普拉梭菌(FP)与老年人的肌肉健康呈正相关, 并能通过改善线粒体功能(如增加 ATP 含量、NAD⁺/NADH 比值)来增强老年小鼠的肌肉质量和功能[15]。因此, 结合 NAD⁺增强、规律运动和微生物组调节的综合方案, 可能是预防和治理肌少症的最优策略。

5. 临床前与临床研究证据

动物模型研究为 NAD⁺代谢干预肌少症提供了坚实的疗效证据。在衰老小鼠模型中, 补充 NAD⁺前体物质如烟酰胺单核苷酸(NMN)或烟酰胺核糖(NR)被证明可以提升肌肉 NAD⁺水平, 改善线粒体功能, 从而增加肌肉质量和力量。例如, 一项研究发现, 膳食补充天然生物碱胡芦巴碱(Trigonelline)可以整合进入 NAD⁺池, 提升秀丽隐杆线虫、小鼠以及来自健康个体和肌少症患者原代肌管中的 NAD⁺水平, 进而改善线粒体呼吸和生物合成, 减少年龄相关的肌肉萎缩, 并增加小鼠的肌肉力量和抗疲劳能力。在 D-半乳糖诱导的衰老小鼠模型和自然衰老小鼠模型中, 抑制烟酰胺 N-甲基转移酶(NNMT)能够提升肌肉 NAD⁺

含量以及 PGC1 α 和 p-AMPK 的表达, 从而改善握力并缓解年龄相关的股四头肌质量指数和全身瘦体重指数的下降[16]。初步的人体临床试验正在探索 NAD⁺前体补充在改善肌少症相关指标中的安全性与有效性。尽管目前尚缺乏大规模、长期的 III 期临床试验结果, 但现有研究提供了有希望的初步证据。例如, 一项针对青少年和年轻成人造血细胞移植幸存者的随机对照试验方案, 旨在测试为期 16 周的家庭有氧和抗阻运动联合烟酰胺核糖补充的效果, 主要结局指标包括通过测力法评估的肌肉力量和通过心肺运动试验评估的心血管健康。此外, 观察性研究为 NAD⁺代谢与人体肌肉健康的相关性提供了证据。一项研究发现, 在肌少症患者中, 血清胡芦巴碱水平降低, 并且其水平与肌肉力量和骨骼肌中线粒体氧化磷酸化能力呈正相关。另一项针对 RYR1 相关肌病患者的横断面研究发现, 大多数受影响个体表现出全身性 NAD⁺缺乏, 并且在患者来源的肌管培养物中, NR 补充能以剂量和时间依赖的方式增加细胞 NAD⁺浓度, 并有利地改变最大呼吸和 ATP 产生[17]。这些初步结果表明, NAD⁺前体补充在特定人群中具有良好的耐受性, 并可能带来有益的代谢改变。然而, 其长期安全性、最佳剂量以及对肌少症核心临床结局(如肌肉质量、力量和身体功能)的确切疗效, 仍需在更广泛、设计更严谨的临床试验中得到验证。

识别和验证可靠的生物标志物对于肌少症的早期诊断、疾病进展监测以及干预效果评估至关重要。当前研究正从多个层面探索与 NAD⁺代谢和肌肉健康相关的潜在生物标志物。最直接的生物标志物是组织或循环中的 NAD⁺及其相关代谢物水平。研究表明, 衰老和肌少症伴随骨骼肌和全身 NAD⁺水平的下降。因此, 监测 NAD⁺、其前体(如 NMN、NR)或代谢比率(如 NAD⁺/NADH)的变化, 可以作为评估干预措施是否成功提升 NAD⁺生物合成的直接指标。其次, 下游分子通路的变化也是重要的生物标志物。例如, SIRT1、PGC-1 α 的活性或表达水平, 以及 AMPK 的磷酸化状态, 这些分子是 NAD⁺下游的关键效应器, 参与调控线粒体生物合成、自噬和代谢适应。此外, 与肌肉功能直接相关的指标, 如握力、步速、肌肉质量(通过 DXA 或 BIA 测量)以及线粒体功能(通过非侵入性成像技术或肌肉活检评估氧化磷酸化能力)是核心的临床终点生物标志物。

6. NAD⁺干预策略的潜在风险和安全性问题

研究发现口服 NADH 补充剂可以提高整体生活质量及改善健康参数(如减少焦虑、最大心率、血清和脑脊液中的炎性细胞因子), NADH 补充剂是安全的, 并且副作用发生率较低。一项系统研究显示[18], 纳入 10 项研究, 仅有 3 篇文章报告了副作用, 这些副作用包括一种或多种, 使用 NAD 最常相关的副作用有: 肌肉疼痛(24%)、神经紊乱(22%)、疲劳(20%)、睡眠障碍(20%)、头痛(18%)、胃肠道紊乱(9%)、感染(7%)、心脏疾病(2%)、免疫系统紊乱(1%)、恶心(1%)和皮疹(1%)。需要指出的是, 干预组与安慰剂组在不良反应方面差异甚微。Conze 等人[19]验证了 NAD⁺血药浓度在每日给 NR 100 mg、300 mg 和 1000 mg 后显著高于安慰剂, 作者指出口服 NR 在 8 周内每日 1000 mg 是安全且耐受性良好的, 因为没有出现剂量依赖性的不良事件或副作用, 没有严重的不良反应或潮红的报告, 所有副作用均在研究结束时得到解决。在无严重疾病的健康人群中, 性别与年龄增长均未影响血浆 NAD 总量。此外, NAD⁺/NADH 调节机制必须依赖年龄, 因为在老年受试者中, 性别相关性差异已消失。因此, NAD⁺/NADH 补充剂的应用益处超过了其副作用的风险和严重程度。

7. 当前挑战与未来展望

尽管通过补充 NAD⁺前体(如 NMN、NR)来提升 NAD⁺水平已成为对抗肌少症的一种有前景的策略, 但确定最佳的干预时机、剂量和给药途径仍是当前面临的主要挑战。研究表明, NAD⁺水平随年龄增长而逐渐下降, 并与包括肌少症在内的多种衰老相关疾病存在因果关联。然而, 不同个体、不同肌肉群以及疾病不同阶段的 NAD⁺代谢状态存在显著差异, 这增加了制定统一干预方案的复杂性。未来的研究需要

开展更大规模、设计严谨的临床试验,以明确在不同人群(如健康老年人、肌少症前期患者、合并其他疾病的患者)中启动 NAD⁺干预的最佳时间窗,并确定安全有效的剂量范围及最优给药方式(如口服、静脉注射或局部靶向递送)。

NAD⁺代谢并非孤立存在,而是与细胞内其他关键的衰老和代谢调控通路存在广泛的交叉对话,其中与 AMPK 和 mTOR 通路的相互作用尤为关键。研究表明,NAD⁺水平的恢复可以激活其下游效应因子 SIRT1,进而上调 PGC-1 α ,促进线粒体生物合成和功能。而 PGC-1 α 同样是 AMPK 通路的重要下游靶点。一项研究开发的能量补充水凝胶微球被证实可通过激活“AMPK-SIRT1-PGC1 α ”信号通路来协同改善线粒体能量代谢和细胞衰老[20]。有研究发现,下丘脑外侧区的 Nampt 功能缺失会破坏骨骼肌中 p70S6K-S6 这一经典的 mTOR 下游蛋白合成轴。此外,对肌少症患者骨骼肌的转录组分析发现,差异剪接基因显著富集于 AMPK 等信号通路。这些复杂的交叉对话意味着,针对 NAD⁺的单一干预可能不足以完全逆转肌少症,未来需要更深入地解析这些通路网络的相互作用,并探索联合靶向 NAD⁺代谢与 AMPK/mTOR 等通路的协同治疗策略。

目前大多数 NAD⁺提升策略(如补充前体 NMN 或 NR)是系统性的,可能带来非靶向效应或影响其他组织。因此,开发肌肉特异性的 NAD⁺调节剂具有重要的临床意义和应用前景。一种思路是靶向肌肉中特异性高表达或对 NAD⁺代谢有关键作用的酶。例如,烟酰胺 N-甲基转移酶(NNMT)在肌少症患者肌肉中表达升高,抑制 NNMT 可以增加老年小鼠肌肉中的 NAD⁺含量,并改善握力和肌肉质量指数,提示 NNMT 是一个有潜力的肌肉特异性治疗靶点[16]。另一种策略是利用先进的药物递送技术实现肌肉靶向。例如,研究已尝试将 NMN 封装于脂质体中,并连接线粒体靶向肽(SS-31),再通过醛基透明质酸甲基丙烯酸酯水凝胶微球(AHM)进行局部缓释注射,从而实现了对肌肉细胞乃至线粒体的精准能量补充[20]。目前,关于口服 NMN 或 NR 在人体中的研究多侧重于短期生物标志物(如血液 NAD⁺代谢物水平)的变化和安全性,而对肌肉功能、力量和生活质量等临床终点的改善效果报道不一且常为终点特异性[21]。系统综述指出,尽管 NAD⁺增强在动物模型中显示出对代谢、线粒体和功能指标的改善,但在人类中对健康寿命相关结局的影响是异质性的,常常无效或仅限于特定终点。因此,未来需要设计严谨的 III 期临床试验,以确凿的证据评估 NAD⁺干预策略在预防和治疗肌少症方面的净获益,并建立长期安全性的监控体系。

8. 结论

综上所述,NAD⁺代谢紊乱作为连接衰老与肌少症的核心分子桥梁,其科学内涵已得到日益清晰的阐释。从专家视角审视,当前研究已构建了一个相对完整的病理生理学框架:年龄相关的肌肉 NAD⁺水平下降,通过多维度、相互关联的机制网络——包括线粒体功能障碍、sirtuins 家族活性抑制、蛋白质稳态失衡以及慢性炎症与细胞衰老的加剧——系统性驱动了肌肉质量与功能的进行性丧失。这一共识为干预提供了明确的靶标。

在转化前景方面,补充 NAD⁺前体(如 NMN、NR)的临床前证据令人信服,早期临床研究也展现了改善肌肉 NAD⁺生物利用度及相关功能的初步曙光,标志着该领域从机制探索向应用迈出了关键一步。然而,真正的挑战在于如何将这一充满潜力的生物学发现,稳健地转化为安全、有效且个体化的防治策略。未来研究亟需在几个关键层面取得突破:一是通过精心设计的长期、大规模临床试验,最终确认其在人体中的确切疗效与长期安全性;二是深入探索 NAD⁺补充与运动、营养等基石性干预措施的协同效应与整合方案,而非视其为替代疗法;三是致力于解析个体在遗传背景、生活方式及疾病状态影响下对 NAD⁺干预产生差异反应的深层原因,为实现精准干预奠定基础。

因此,以恢复和维持 NAD⁺稳态为核心的策略,确实为对抗肌少症开辟了一条极具希望的新途径。但这条道路的成功铺就,有赖于持续的基础研究深化对肌肉特异性 NAD⁺代谢网络的认知,并与严谨的

临床验证紧密结合, 最终目标是发展出能够有效延缓甚至逆转肌肉衰老的整合性治疗方案。

基金项目

2023 年度青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目培养拔尖人才(QHKLYC-GDCXCXY-2023-240)。

参考文献

- [1] Amorim, J.A., Coppotelli, G., Rolo, A.P., Palmeira, C.M., Ross, J.M. and Sinclair, D.A. (2022) Mitochondrial and Metabolic Dysfunction in Ageing and Age-Related Diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 243-258. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00626-7>
- [2] Covarrubias, A.J., Perrone, R., Grozio, A. and Verdin, E. (2021) NAD⁺ Metabolism and Its Roles in Cellular Processes during Ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 119-141. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x>
- [3] Fielding, R. (2020) Nutritional Mediators of Cellular Decline and Mitochondrial Dysfunction in Older Adults. *Innovation in Aging*, **4**, 764-764. <https://doi.org/10.1093/geroni/igaa057.2758>
- [4] Membrez, M., Migliavacca, E., Christen, S., Yaku, K., Trieu, J., Lee, A.K., et al. (2024) Trigonelline Is an NAD⁺ Precursor That Improves Muscle Function during Ageing and Is Reduced in Human Sarcopenia. *Nature Metabolism*, **6**, 433-447. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-00997-x>
- [5] Mishra, S., Welch, N., Karthikeyan, M., Bellar, A., Musich, R., Singh, S.S., et al. (2023) Dysregulated Cellular Redox Status during Hyperammonemia Causes Mitochondrial Dysfunction and Senescence by Inhibiting Sirtuin-Mediated Deacetylation. *Aging Cell*, **22**, e13852. <https://doi.org/10.1111/acel.13852>
- [6] Zhang, Z., Guo, Q., Yang, Z., Sun, Y., Jiang, S., He, Y., et al. (2025) Bifidobacterium Adolescentis-Derived Nicotinic Acid Improves Host Skeletal Muscle Mitochondrial Function to Ameliorate Sarcopenia. *Cell Reports*, **44**, Article ID: 115265. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115265>
- [7] Eguchi, T., Kabetani, K. and Ito, N. (2025) Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt) in Lateral Hypothalamus Maintains Skeletal Muscle Functions through Lactate-Mediated Calcium Signalling in Male Mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **16**, e70055. <https://doi.org/10.1002/jcsm.70055>
- [8] Nowacka, A., Śniegocki, M., Śniegocka, M. and Ziółkowska, E.A. (2025) Nicotinamide and Pyridoxine in Muscle Aging: Nutritional Regulation of Redox, Inflammation, and Regeneration. *Antioxidants (Basel)*, **14**, Article No. 911. <https://doi.org/10.3390/antiox14080911>
- [9] Najm, A., Bîrcă, A.C., Niculescu, A., Alberts, A., Grumezescu, A.M., Gălăţeanu, B., et al. (2025) DMPC-Based Liposomal Vesicles for Encapsulation and Controlled Release of NMN and Matrigel in Sarcopenia Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 5594. <https://doi.org/10.3390/ijms26125594>
- [10] Anagnostou, D., Theodorakis, N., Hitas, C., Kreouzi, M., Pantos, I., Vamvakou, G., et al. (2025) Sarcopenia and Cardiogeriatrics: The Links between Skeletal Muscle Decline and Cardiovascular Aging. *Nutrients*, **17**, Article No. 282. <https://doi.org/10.3390/nu17020282>
- [11] Li, Y., Guo, X., Li, S., Wei, X. and Li, T. (2026) Transcriptomic Characterization of the Aberrant Alternative Splicing in Skeletal Muscles of Sarcopenia Patients. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 5334. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-35002-w>
- [12] Wu, W., Yuan, S., Tang, Y., Meng, X., Peng, M., Hu, Z., et al. (2023) Effect of Exercise and Oral Nicotinamide Mononucleotide on Improving Mitochondrial Autophagy in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, **15**, Article No. 2851. <https://doi.org/10.3390/nu15132851>
- [13] Song, M., Armenian, S.H., Bhandari, R., Lee, K., Ness, K., Putt, M., et al. (2022) Exercise Training and NR Supplementation to Improve Muscle Mass and Fitness in Adolescent and Young Adult Hematopoietic Cell Transplant Survivors: A Randomized Controlled Trial {1}. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 795. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09845-1>
- [14] Zhang, Y., Wang, Y., Lu, S., Zhong, R., Liu, Z., Zhao, Q., et al. (2023) Nicotinamide Phosphoribosyltransferase-Elevated NAD⁺ Biosynthesis Prevents Muscle Disuse Atrophy by Reversing Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **14**, 1003-1018. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13182>
- [15] Liu, C., Wong, P.Y., Barua, N., Li, B., Wong, H.Y., Zhang, N., et al. (2025) From Clinical to Benchside: Lactacisbacillus and Faecalibacterium Are Positively Associated with Muscle Health and Alleviate Age-Related Muscle Disorder. *Aging Cell*, **24**, e14485. <https://doi.org/10.1111/acel.14485>
- [16] Liang, R., Xiang, Q., Dai, M., Lin, T., Xie, D., Song, Q., et al. (2024) Identification of Nicotinamide N-Methyltransferase as a Promising Therapeutic Target for Sarcopenia. *Aging Cell*, **23**, e14236. <https://doi.org/10.1111/acel.14236>
- [17] Lawal, T.A., Riekhof, W., Groom, L., Varma, P., Chrismer, I.C., Kokkinis, A., et al. (2025) NAD⁺ Dyshomeostasis in RYR1-Related Myopathies. *Skeletal Muscle*, **15**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s13395-025-00390-6>

-
- [18] Izabelle de Mello, G., Gustavo, F., Luiz Paulo, S.P., *et al.* (2023) Evaluation of Safety and Effectiveness of NAD in Different Clinical Conditions: A Systematic Review. *The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **326**, E417-E427.
- [19] Conze, D., Brenner, C. and Kruger, C.L. (2019) Safety and Metabolism of Long-Term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 9772. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46120-z>
- [20] Bao, W., Liu, S., Du, C., Liu, J., Luo, X., he, Y., *et al.* (2026) Energy-Replenishing, Mitochondria-Targeted Hydrogel Microspheres Mitigate Sarcopenia via Cellular Senescence Amelioration. *Journal of Controlled Release*, **391**, Article ID: 114595. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.114595>
- [21] Gallagher, C. and Emmanuel, O.O. (2026) NAD⁺ Supplementation for Anti-Aging and Wellness: A PRISMA-Guided Systematic Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Ageing Research Reviews*, **116**, Article ID: 103057. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2026.103057>