

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2025.25.0201

· 综述 ·

NAD⁺代谢重塑在胶质母细胞瘤发生发展中的作用机制研究进展

车佳佳, 杜金源, 鲍俊豪, 潘曦婷, 王成文, 许川, 石瑛

Research Progress on Mechanism of NAD⁺ Metabolic Remodeling in Occurrence and Development of Glioblastoma MultiformeCHE Jiajia, DU Jinyuan, BAO Junhao, PAN Xiting, WANG Chengwen, XU Chuan, SHI Ying
Department of Oncology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, ChinaCorresponding Authors: SHI Ying, E-mail: shiyiing_uestc@uestc.edu.cn; XU Chuan, E-mail: xuchuan100@163.com

Abstract: Gliomas, especially high-grade gliomas such as glioblastoma multiforme (GBM), are primary malignant tumors of the central nervous system, characterized by high proliferative capacity, invasiveness, and therapeutic resistance. The development of GBM relies heavily on continuous metabolic reprogramming to adapt to the unique intracranial microenvironment, with nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) metabolic remodeling playing a pivotal role. Dysregulation of NAD⁺ and its associated metabolic pathways sustains increased intracellular NAD⁺ levels, which drive the malignant proliferation and invasive potential of GBM, correlating with worsened patient prognosis. This review systematically summarizes the current research landscape of NAD⁺ metabolic remodeling in GBM, elucidates the mechanisms by which NAD⁺ contributes to GBM pathogenesis and progression, and explores the clinical potential of NAD⁺-targeted diagnostic and therapeutic strategies to provide novel insights and directions for the clinical management of GBM.

Key words: GBM; NAD⁺; Cell metabolism; Cell proliferation; Tumor immunity**Funding:** National Natural Science Foundation of China (No. 82203539)**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 胶质瘤尤其是高级别胶质瘤, 如多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 是中枢神经系统的原发性恶性肿瘤, 具有高度增殖性、侵袭性和耐药性特征。GBM的生长发育依赖于持续的代谢重塑来适应独特的颅内微环境, 其中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 代谢重塑尤为显著。NAD⁺及其相关代谢通路的异常调控可将胞内NAD⁺含量维持在较高水平, 进而促进GBM的恶性增殖和浸润侵袭, 并与患者不良预后相关。本综述聚焦于GBM相关NAD⁺代谢重塑的研究进展, 系统阐述NAD⁺在GBM发生发展中的生物学作用及其分子机制, 并探讨靶向NAD⁺代谢的诊疗策略的临床应用前景, 以期GBM的临床诊疗提供新思路。

关键词: 胶质母细胞瘤; NAD⁺; 细胞代谢; 细胞增殖; 肿瘤免疫**中图分类号:** R739.41

0 引言

胶质母细胞瘤 (Glioblastoma multiforme, GBM)

收稿日期: 2025-03-16; 修回日期: 2025-07-19

基金项目: 国家自然科学基金 (82203539)

作者单位: 610054 成都, 电子科技大学医学院, 四川省医学科学院·四川省人民医院肿瘤中心

通信作者: 石瑛, 女, 博士, 副教授, 主要从事肿瘤免疫抑制研究, E-mail: shiyiing_uestc@uestc.edu.cn, ORCID: 0000-0001-9852-6067; 许川, 男, 博士, 教授, 主要从事肿瘤综合治疗、个体化与靶向治疗、免疫治疗和生物治疗等临床诊疗与转化医学研究, E-mail: xuchuan100@163.com, ORCID: 0000-0002-5320-2277

作者简介: 车佳佳, 女, 本科在读, 主要参与胶质瘤免疫抑制机制研究, ORCID: 0009-0003-0075-7978

是成人中枢神经系统发病率最高的原发恶性肿瘤, 占有颅内原发肿瘤的40%~50%, 具有生长速度快、侵袭性强、治疗难度大、临床预后差等特征。GBM具有高度异质性, 纳入临床诊断分型的分子标志物涉及IDH突变、1p/19q共缺失和CDKN2A/B纯合子缺失等。既往研究表明, 细胞代谢重塑 (特别是能量相关代谢重塑) 是GBM的标志性特征, 对于其肿瘤恶性行为有明显促进作用。因此, 深入研究GBM代谢靶点基因对改善肿瘤患者的临床预后至关重要。现有研究^[1]表明, 驱动NAD⁺合成的

酶在GBM中过表达, 累积的 NAD^+ 在提高能量代谢效率的同时, 也与多种肿瘤恶性表型相关, 包括促进肿瘤细胞增殖与迁移、维持免疫抑制性肿瘤微环境等。 NAD^+ 作为细胞内氧化还原反应中重要的氢化物受体, 通过 NAD^+ 与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)两种形式的转换递送高能电子, 参与ATP生成, 在糖酵解、脂肪酸氧化和柠檬酸循环等核心能量供应途径中发挥重要作用。除此之外, NAD^+ 亦可参与基因组复制、核酸转录活性调控及蛋白质翻译后修饰等重要生命过程^[2]。本综述将对GBM临床诊疗现状、GBM中 NAD^+ 代谢水平变化和 NAD^+ 代谢重塑继发的生物学效应等相关临床研究进行梳理归纳, 并对 NAD^+ 相关新型诊疗方法的临床应用前景进行探讨。

1 GBM的诊疗现状

起源于神经胶质细胞的GBM是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤之一, 涵盖多种组织分型和临床分级。GBM发病率约为(3~10)例/10万人, 可伴随颅内压增高(头痛、呕吐、视物模糊等)、神经功能缺损(记忆力丧失等)和癫痫发作等临床表现。目前, 临床借助影像学检查、组织学检查、分子病理学检测等检测手段确诊GBM并进行病理类型评估。GBM的治疗方案多采取手术切除、同步放疗和辅助化疗(替莫唑胺等)的多模式综合治疗策略, 但经治患者的中位生存期不足15个月, 且复发率高, 这与手术切除范围局限、残留GBM细胞快速浸润增殖及替莫唑胺(TMZ)化疗耐药等密切相关^[3]。尽管电场治疗、免疫治疗和靶向治疗等新型疗法不断发展, 但其临床疗效仍十分局限, 这与GBM的独特颅内定位和高度异质性密切相关。

2 NAD^+ 代谢在GBM中的作用机制

NAD^+ 在GBM细胞内扮演着关键角色, 与癌细胞的快速增殖侵袭、高水平能量消耗、免疫抑制等特征密切相关。 NAD^+ 代谢重塑是一个多层次的生物学过程, 涉及多个代谢途径和调控机制, GBM内 NAD^+ 代谢重塑及相关异常生物学行为通过以下机制实现。

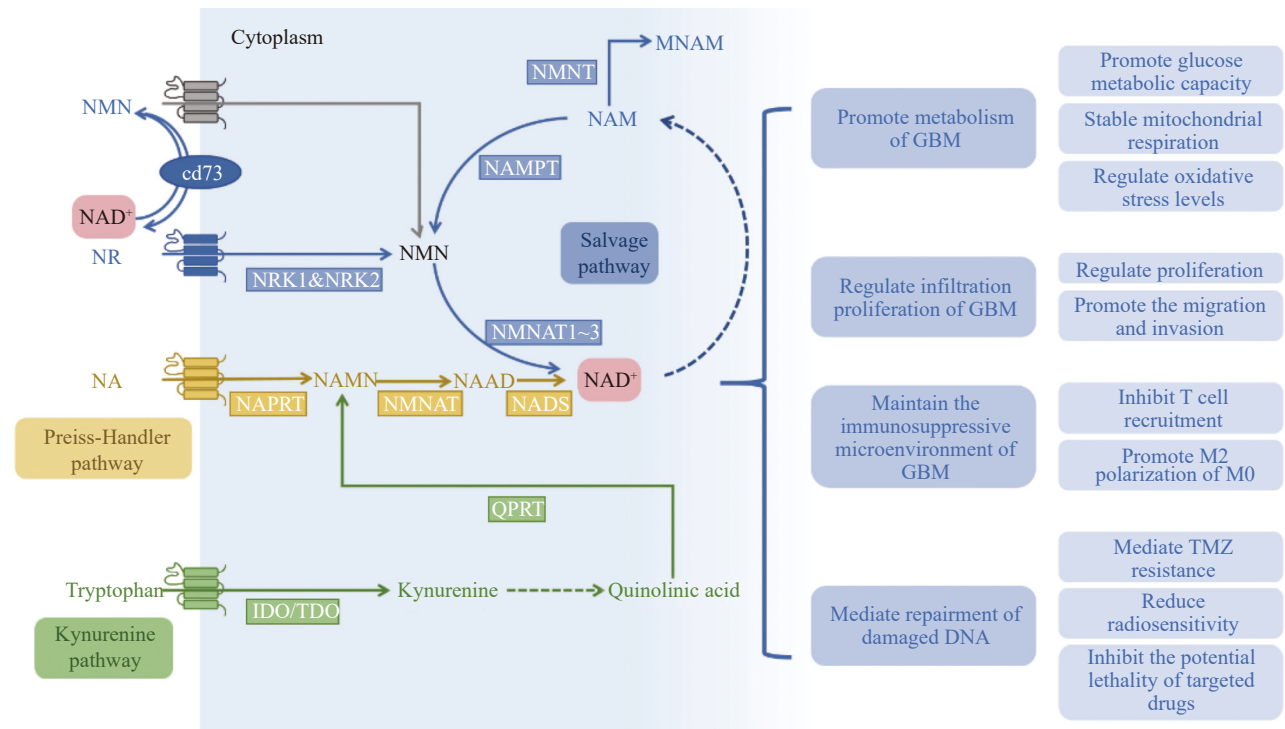
2.1 NAD^+ 代谢分子机制

NAD^+ 是一种氧化性辅酶, 通过在氧化还原反应中传递电子参与细胞有氧呼吸, 其代谢稳态对于细胞生命活动至关重要。细胞中 NAD^+ 生物代谢过程涉及从头合成途径、Preiss-Handler通路和补救合成途径(图1)。其中从头合成途径和Preiss-Han-

dlcr途径虽然原料来源不同, 但最终均会生成N1-甲基烟酰胺(NAMN), 并进一步转化为 NAD^+ 。一方面, 在从头合成途径中, 以饮食摄取的色氨酸为起点, 色氨酸首先在色氨酸2,3-双加氧酶或吲哚胺2,3-双加氧酶的催化下转化为犬尿氨酸, 随后犬尿氨酸转化为2-氨基-3-羟基-苯基丙酸(ACMS), ACMS可自发环化生成醌酸(QA), 后者在吡咯喹啉酮还原酶(QPRT)的催化下转化为NAMN。与此同时, ACMS脱羧酶可通过将ACMS转化为吡啶酸来限制这一过程。另一方面, 在Preiss-Handler途径中, 烟酸(NA)作为起始底物, 通过烟酸磷酸核糖转移酶(NAPRT)直接生成NAMN^[4]。最终, 由上述两种途径生成的NAMN在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸核苷酸转移酶(NMNAT)的催化下直接生成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAAD), 随后 NAD^+ 合酶以谷氨酰胺为氮源, 将NAAD进一步合成为 NAD^+ 。与上述两种代谢途径不同, 挽救合成途径通过回收 NAD^+ 及其衍生物作为原料来重新合成 NAD^+ 。这一途径环节较少, 效率更高, 能够有效满足细胞的高能量代谢需求, 在GBM细胞中占据主要地位^[5]。挽救途径首先将烟酰胺(NAM)、烟酰胺核苷(NR)等 NAD^+ 衍生物转化为烟酰胺单核苷酸(NMN), 随后进一步转化为 NAD^+ 。具体而言, NAM可在烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT)的催化下, 从 NAD^+ 依赖性脱酰基化与ADP核糖基化等 NAD^+ 代谢的消耗反应中被回收, 并转化为NMN; 而NR则通过胞外核苷转运蛋白被细胞摄取, 随后在烟酰胺核苷激酶的催化下转化为NMN^[6]。最终, 上游回收产生的NMN在NMNAT的催化下被腺苷酸化, 生成大量 NAD^+ 。一般而言, 在正常细胞中, NAD^+ 与其还原态 NADH 相互转化, 二者的含量处于动态平衡状态。然而, 在GBM细胞等恶性肿瘤细胞内, NAD^+ 的积累水平会大幅提高, 以满足癌细胞高代谢需求以及其多种恶性行为的能量需求。

2.2 GBM细胞内 NAD^+ 代谢

相较于正常胶质细胞, GBM细胞往往表现出更高的 NAD^+ 积累水平。临床样本分析结果显示, 高水平 NAD^+ 与GBM患者的不良预后显著相关。 NAD^+ 补救合成途径上调是GBM高水平 NAD^+ 的主要原因^[7]。NAMPT是参与该途径的关键限速酶, 在GBM细胞中过表达, 能够催化NAM等前体以合成大量 NAD^+ 。同时NAMPT的活性还受其他代谢途径调控, 例如GBM中过表达的端粒酶反转录酶TERT可通过抑制肿瘤抑制因子FOXO1来解除后者对于NAMPT功能的抑制^[8]。此外, 补救合成途径中NAM-



NAD⁺ in GBM cells is mainly anabolic through the above three pathways: Preiss-Handler pathway, Kynurenine pathway and Salvage pathway.

图1 GBM内NAD⁺代谢途径

Figure 1 NAD⁺ metabolic pathway in glioblastoma multiforme (GBM)

PT下游分子的表达也呈升高趋势，进一步催化NAM下游物质转化为NAD⁺。为了满足高水平NAD⁺的合成需求，GBM细胞不仅过表达合成途径的限速酶，还上调多种NAD⁺合成原料（如NAM和喹啉酸）的胞内积蓄水平^[7]。高水平的NAD⁺参与电子传递链，不仅满足GBM细胞的高代谢需求，还影响多种异常肿瘤生物学行为的发生。

2.3 GBM内NAD⁺异常的生物学效应

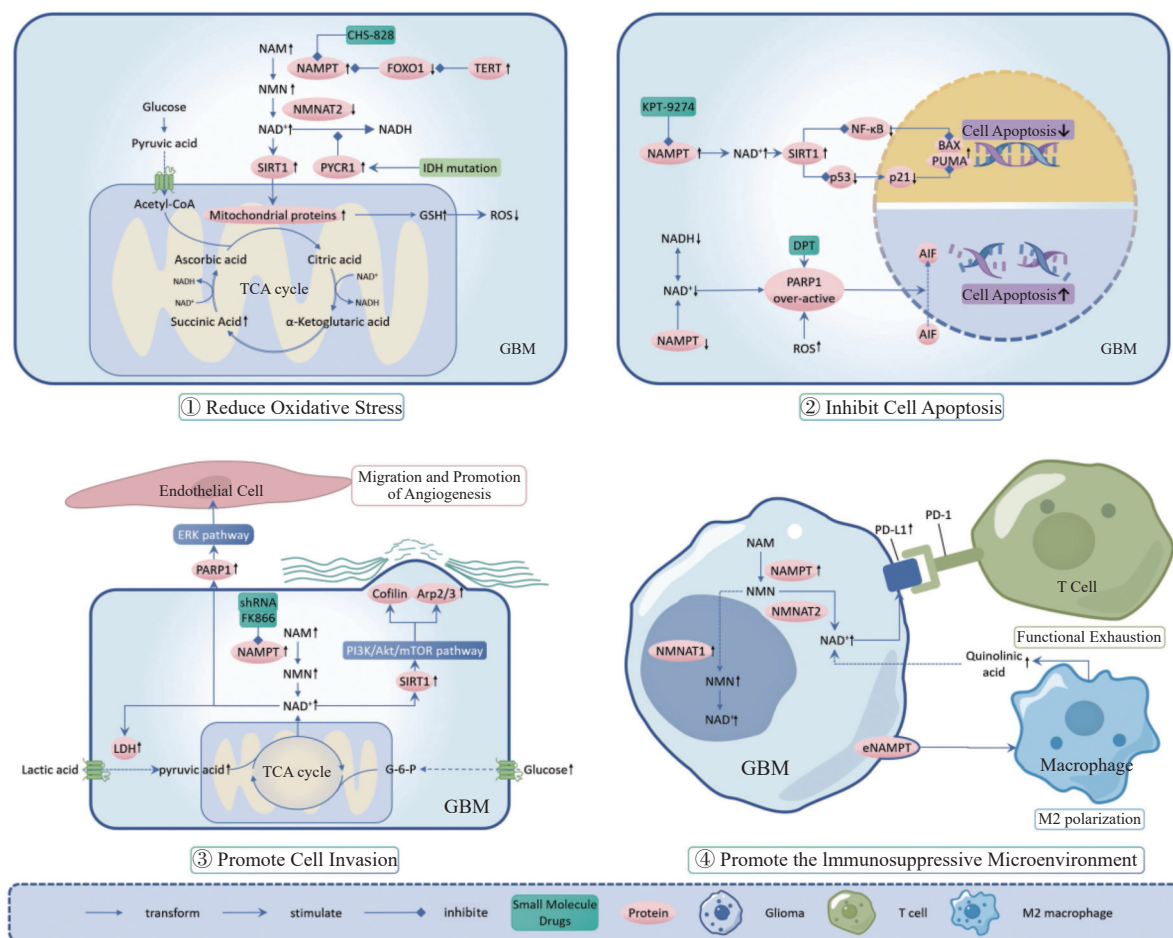
2.3.1 NAD⁺与GBM细胞能量代谢 NAD⁺在维持GBM细胞代谢稳态中发挥关键作用。它通过将电子传递给电子传递链中的载体，进而促进ATP生成，为肿瘤细胞提供更充足的能量供应^[9]。此外，胞内NAD⁺还调控糖酵解、脂质代谢、核苷酸代谢以及线粒体呼吸等多种肿瘤细胞代谢途径，从而满足细胞增殖分裂需求。NAD⁺水平对于提高GBM细胞的糖代谢产能至关重要（图2）。

NAD⁺水平升高可以提高GBM细胞糖酵解速率。使用NAMPT抑制剂阻断NAD⁺的补救合成途径会显著抑制GBM细胞的葡萄糖代谢效率、干扰三羧酸（TCA）循环代谢以及降低线粒体呼吸储备水平，从而影响细胞存活^[8]。NAD⁺还原态NADH含量减少亦可扰乱无氧糖酵解中间产物乳酸代谢，导致乳酸的异常堆积；补充外源性乳酸可以提高NADH水平从而抑制糖酵解和TCA循环^[10]。因此，胞质内

NADH/NAD⁺比值是维持肿瘤细胞糖酵解速率的关键因素，尤其依赖NADH穿梭体转运功能，抑制NADH转运会显著降低糖酵解速率以及相关代谢产物（如细胞外乳酸和丙酮酸）水平^[11]。

除糖酵解外，高水平NAD⁺还可以促进下游脂肪酸合成和甘油三酯累积，以保障GBM细胞增殖所需能量和维持增殖分裂优势。对GBM中NAD⁺补救合成途径进行抑制，可显著减少胞内多种脂质成分含量^[12]。高水平NAD⁺水平也是GBM细胞感应饥饿状态、调节氧气利用和能量供应水平的物质来源。用低糖培养诱导细胞进入饥饿状态，会导致胞内NAD⁺异常积累，并驱动周围星形胶质细胞向GBM细胞直接输送线粒体，以恢复其能量代谢^[13]；NAD⁺水平升高还可以激活线粒体内NAD⁺依赖的去乙酰化酶沉默信息调节因子（SIRT）3，并在分子伴侣肿瘤坏死因子受体相关蛋白1（TRAP1）的协同作用下稳定线粒体呼吸复合物并提升线粒体代谢速率^[14]。此外，高水平NAD⁺支持的SIRT酶，可直接参与维持线粒体代谢功能。细胞实验表明低水平NAD⁺导致SIRT1低表达，干扰线粒体蛋白乙酰化，显著降低线粒体呼吸效率，最终引发GBM细胞能量代谢障碍^[7]。

NAD⁺通过调节氧化应激水平影响细胞存活。NADH含量提高可以降低氧化中间产物，保护



① Reduce oxidative stress: NAD^+ helps GBM resist oxidative damage and enhances their survival; ② Inhibit cell apoptosis: NAD^+ protects GBM cells from death and prevents programmed cell death; ③ Promote cell invasion: NAD^+ makes GBM more mobile and prone to spreading and promotes vascular formation; ④ Promote the immunosuppressive microenvironment: NAD^+ helps tumors evade immune system attacks.

图2 NAD^+ 代谢重编程在GBM中的关键机制网络

Figure 2 Metabolic remodeling of NAD^+ in GBM and its related biological effects

GBM细胞免受氧化损伤^[15]；而NAMPT活性缺陷导致的低 NAD^+ 水平使GBM细胞中抗氧化物质（如谷胱甘肽）减少，诱导细胞凋亡^[7]。但单纯提高 NAD^+ 浓度可能破坏 NAD^+/NADH 平衡，增加超氧化物负载量，从而杀伤GBM细胞^[16]。与此同时，细胞氧化还原稳态改变会反作用于胞内 NAD^+/NADH 的比值。例如，过高的氧化还原水平可促进IDH突变细胞内吡咯啉-5-羧酸还原酶1基因（*PCYR1*）的作用，通过与NADH氧化偶联提高 NAD^+/NADH 比值，最终限制TCA循环和GBM细胞增殖^[17]。

2.3.2 NAD^+ 与GBM浸润增殖 除 NAD^+ 直接参与的能量代谢外，多种 NAD^+ 依赖的功能性酶类（如SIRT和腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARPs））在GBM细胞增殖和DNA修复过程中发挥重要作用^[18]。在GBM中， NAD^+ 水平的升高与肿瘤细胞快速增殖和凋亡逃逸密切相关。 NAD^+ 代谢的核心酶（如NMNAT）通过调节P53的翻译后修饰抑制细胞凋

亡，进一步促进GBM生长^[19]。胞核内显著蓄积的 NAD^+ 增强SIRT1对p53的去乙酰化，抑制p53-p21通路并降低细胞周期检查点的功能，促进GBM增殖分裂；同时低水平的p53导致促凋亡蛋白（如caspase-3、Bcl-2样蛋白11）表达水平下降， NAD^+ 通过促进GBM生长与抑制凋亡的双重作用实现对GBM生长的促进作用^[20]。高活性SIRT1亦可通过乙酰化核因子 κB （NF- κB ）抑制其活性，协助GBM逃避TNF- α 诱导的死亡^[21]。 NAD^+ 在胶质瘤干细胞（GSC）的干性基因表达中作用显著，其介导的SIRT1-FOXO1轴可诱导OCT4等基因的表达来维持干细胞稳态^[22]； NAD^+ 表达显著升高后，其关键代谢酶NAMPT通过微囊泡传递至放射敏感细胞，提升NAD(H)水平和细胞存活能力^[23]。因此，靶向抑制NAMPT活性被视为一种潜在的抗癌策略。

在促进GBM细胞增殖的同时， NAD^+ 还参与调控GBM细胞及其周围细胞的迁移和侵袭。侵袭性

伪足是肿瘤细胞迁移的关键,其延伸、黏附及对细胞外基质的降解需要大量能量供给,且与GBM能量代谢重塑密切相关。体外实验证据表明,GBM细胞侵袭性伪足对基质的降解效率存在较强的NAD⁺浓度依赖性^[24]。此外,NAD⁺作为辅因子,可提升胞内PARP1对ERK通路的激活效应,促进周围血管内皮细胞迁移以及肿瘤血管生成,为GBM生长供给营养^[25]。

相应地,NAD⁺耗竭则与细胞程序性死亡(包括多种细胞自身调控细胞死亡方式和药物诱导的杀肿瘤效应)密切相关。NAD⁺耗竭通过加剧活性氧依赖性DNA双链断裂和激活乙酰转移酶等双重作用实现对PAPR的激活,过度激活的PARP1促进凋亡并诱导因子AIF核转位,后者入核后作为核酸酶破坏DNA双链造成细胞死亡^[26-27]。NAD⁺耗竭介导细胞铁死亡则是通过促进激活转录因子来增加胞内的亚铁离子和脂质过氧化水平,促发铁死亡^[28],NAD⁺耗竭还诱发药物诱导的细胞自噬相关的程序性死亡事件。醌氧化还原酶(NQO1)是一种NAD(P)H脱氢酶,可催化醌类化合物进行双电子氧化-还原反应,且已被证实在GBM中高表达^[29]。新型抗癌药拉帕醌及虎杖提取物MAM被GBM细胞摄取后,可由NQO1借助NADH为底物进行还原反应,诱导GBM程序性坏死^[30]。

2.3.3 NAD⁺与GBM肿瘤免疫 高水平NAD⁺不仅参与肿瘤细胞自身恶性行为的发生,还参与肿瘤免疫抑制微环境的形成和维持。NAD⁺可以通过抑制T细胞募集和抗肿瘤能力来营造免疫抑制微环境。高水平NAD⁺会显著抑制CD8⁺T细胞的募集^[31];人为诱导动物瘤体内NAD⁺耗竭,肿瘤微环境中各型T细胞数量会显著回升;这可能与NAD⁺造成的肿瘤细胞内部抗原提呈分子水平降低,导致肿瘤免疫原性降低并阻碍T细胞的识别作用有关,此效应已在预后较差、NAD⁺代谢水平较高的临床肿瘤组织样本中被证实^[32]。与此同时,瘤内浸润T细胞的肿瘤杀伤效应也受到NAD⁺影响。体外实验证据表明,NAD⁺水平也可通过影响胞内自噬程度来上调GBM细胞中免疫检查点PD-L1表达,导致T细胞耗竭^[32]。因此,NAD⁺代谢的干预可能会通过影响T细胞的功能来提高针对免疫检查点治疗的有效性。巨噬细胞极化(尤其是M2极化)与GBM细胞的NAD⁺水平升高显著相关。M2巨噬细胞作为免疫抑制细胞,可以协助GBM逃避免疫监视。瘤内递送NAMPT抑制剂后,肿瘤微环境中M2型巨噬细胞显著下降^[32];NAMPT上调可以促进M2型巨噬细胞的招募,减弱

抗肿瘤免疫反应^[31]。肿瘤微环境中M2型巨噬细胞可分泌喹啉酸这一NAD⁺合成的上游化合物,供给QPRT过表达的GBM细胞,帮助其维持较高的NAD⁺水平,且M2型巨噬细胞释放的喹啉酸,可造成正常星形胶质细胞发生肿瘤性转化^[33]。NAD⁺代谢介导了GBM细胞与肿瘤免疫微环境之间的相互作用,有望成为GBM细胞治疗的新靶点。

3 NAD⁺在GBM临床诊疗中的应用

基于NAD⁺在GBM多种恶性特征中的调控作用,靶向干预在GBM等恶性肿瘤治疗中展现出广阔前景。新近研究^[34]表明,NAD⁺代谢亦参与表观遗传调控、免疫微环境重塑及DNA损伤修复等多种肿瘤生理途径,并直接参与或影响GBM的多种治疗抵抗。手术切除联合放化疗是GBM的一线治疗方案;化疗在术后辅助治疗清除残余肿瘤细胞;新辅助治疗在缩小术前肿瘤体积、延长复发患者生存期等方面发挥重要作用。TMZ作为GBM患者的一线化疗药物,主要通过DNA的O⁶-鸟嘌呤位点引入甲基化,形成O⁶-甲基鸟嘌呤。该损伤在DNA复制时引发错配,并通过错配修复系统导致DNA链断裂和复制压力,从而杀伤GBM细胞^[35]。大量的DNA修复会消耗胞内能量,且DNA损伤持续影响胞内线粒体功能,共同导致细胞能量衰竭,加剧细胞死亡进程。但大量GBM患者对TMZ原发或继发耐药,至少50%患者对于TMZ治疗表现为无反应性。NAD⁺作为GBM细胞中能量代谢和信号转导的关键分子,在TMZ耐药中发挥重要作用。胞内NAD⁺含量增高可升高NAD⁺相关DNA修复酶(如PARP)的活性,识别TMZ损伤DNA片段并进行修复,减弱TMZ诱导的DNA错配效应以干扰TMZ的肿瘤杀伤作用^[36]。与此同时,NAD⁺可通过维持较高的能量供应来抵抗TMZ诱导的胞内能量耗竭。在TMZ治疗的基础上联用NAMPT的靶向抑制剂,会加剧胞内能量衰竭,抑制PARP的DNA修复功能,从而增强TMZ的细胞毒性^[37-38]。

放射治疗也是GBM综合治疗方案的关键环节,通过高能射线直接诱导DNA损伤,或者通过产生自由基间接破坏DNA结构,诱导细胞凋亡;同时激活细胞周期检查点(如G₁/S、G₂/M检查点)阻滞细胞周期,降低CSC的自我更新能力。放疗通常与TMZ化疗联合用于术后辅助治疗、复发患者或者不可手术患者的治疗。然而,GBM中NAD⁺水平升高,在维持较高能量代谢水平适应其代谢需求的同时,维持PARP高活性以促进DNA修复,降

低对射线的敏感性。实验证据表明, NAMPT在GBM中上调以增加胞内NAD⁺含量, 维持能量代谢和DNA修复功能。这一机制可抵消2-脱氧-D-葡萄糖或葡萄糖限制介导的放射增敏效应, 增强肿瘤细胞对放疗的抵抗力^[39]。此外, 放疗抗性的CSC可通过分泌含NAMPT的细胞外囊泡至放疗敏感的肿瘤细胞中, 增强DNA修复或抗氧化能力, 最终促进肿瘤整体的放疗抵抗性^[18]。

NAD⁺除了提高GBM细胞对于化疗、放疗的耐药性之外, 还可干扰蛋白酶体抑制剂(如硼替佐米、马利佐米)、去乙酰化酶抑制剂(如帕比司他)等靶向药物的疗效^[40]。体外实验表明, GBM中NAD⁺补救合成途径上调, 线粒体能量供应增加, 可逆转帕比司他—马利佐米、帕比司他—硼替佐米等联合靶向治疗所致的线粒体能量代谢障碍, 增强GBM对治疗的耐受性^[41]。

基于NAD⁺的多重功能及其在改善现有疗效中的潜在价值, 靶向干预NAD⁺代谢活性或抑制其代谢路径中的核心效应分子被视为具有潜力的GBM治疗策略。例如, 诱导NAD⁺耗竭可显著降低SIRT等NAD⁺依赖酶类在GBM中的DNA修复活性, 增强GBM细胞对铁死亡等多种细胞死亡方式的敏感性^[28]。此外, NAD⁺补救合成途径中的NAMPT在多种恶性肿瘤中均明显上调, 已被视为癌症治疗的靶点进行广泛探索。多种NAMPT抑制剂(如KPT-9274)已被研发并进入临床前研究阶段。研究表明, KPT-9274能够显著降低NAD⁺及其相关代谢物水平, 诱导线粒体功能障碍和氧化应激, 导致GSC凋亡, 且对正常细胞影响较小^[7]。使用NAMPT抑制剂的同时加入细胞氧化磷酸化抑制剂(如维替泊芬), 可实现对GBM线粒体功能的双重抑制从而增强细胞杀伤能力^[42]。若与免疫检查点(如PD-1)或代谢检查点(如谷氨酰胺)抑制剂联合, 既可避免抑制NAMPT后的胞内代偿性能量供应, 亦可解除免疫抑制微环境对T细胞的肿瘤杀伤活力的限制, 从而延长GBM患者生存周期^[43-44]。此外, 靶向另一NAD⁺代谢关键酶NNMT也可以降低NAD⁺水平, 减少CSC的自我更新能力, 从而抑制肿瘤的恶性进展^[23]。鉴于NAD⁺在健康细胞中亦发挥重要代谢功能, NAD⁺代谢抑制剂的肿瘤特异性和靶向性还需深入探讨^[45]。

4 NAD⁺相关检测方法

基于GBM内NAD⁺相关代谢异常及其介导的多种肿瘤特性, 对GBM组织中NAD⁺水平进行精准测

定, 将有助于更加精准地定位肿瘤、指导分期、个性化治疗及评估预后。目前, 基于荧光蛋白探针技术对患者血液样本中NAD⁺水平的检测是一种主流策略, 但其难以对不同细胞来源的NAD⁺进行有效区分和定量, 无法实时反映GBM组织以及细胞内NAD⁺精确水平^[46]。针对GBM组织样本的NAD⁺测定仍需进一步探索。荧光寿命成像显微镜(FILM)和液相色谱-质谱联用技术(HPLC-MS)是目前探索的主流方向。FILM通过对荧光染料的荧光寿命, 即染料在激发态下的停留时间, 进行NAD⁺/NADH成像, 可以直接观察到GBM细胞内的NAD⁺及其还原态NADH的荧光水平并对其进行量化^[47]。除了对术后提取样本进行检测外, GBM切除术中也可联合FILM对GBM患者进行荧光引导手术, 通过对NAD⁺的荧光成像精确区分GBM组织区域与瘤周正常组织, 从而实现更精确的组织分离^[48]。相较FILM技术, HPLC-MS技术可对GBM组织样本进行离子化分离与解析, 更多地用于对GBM细胞内NAD⁺及其代谢物(如NAAD)的定量测定, 具有较高的特异性和精确度, 但易受到其他代谢产物的干扰, 且样本保存定量具有一定挑战。上述方法的特异性和敏感度还需更进一步的体外实验和临床试验来证明。

综上, NAD⁺代谢重塑现象在GBM中广泛存在, 并在GBM的发生发展、免疫重塑、肿瘤耐药、治疗后复发等方面发挥着至关重要的作用。但机体内NAD⁺代谢途径复杂, 尤其是在GBM中的调控机制和生理学效应尚未完全阐明。NAD⁺作为能量代谢和DNA修复的核心分子, 在TMZ耐药和放疗抵抗甚至靶向治疗中起关键作用。通过检测肿瘤NAD⁺代谢水平有望预测肿瘤的耐药性, 指导临床治疗; 靶向NAD⁺合成途径或调控相关代谢通路, 有望增强对现有疗法的响应水平, 并为GBM患者提供治疗新思路。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Haq MFU, Hussain MZ, Mahjabeen I, *et al.* Oncometabolic role of mitochondrial sirtuins in glioma patients[J]. PLoS One, 2023, 18(2): e0281840.
- [2] Munk SHN, Merchut-Maya JM, Adelantado Rubio A, *et al.* NAD(+) regulates nucleotide metabolism and genomic DNA replication[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(12): 1774-1786.
- [3] Wang LM, Englander ZK, Miller ML, *et al.* Malignant Glioma[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1405: 1-30.
- [4] Membrez M, Migliavacca E, Christen S, *et al.* Trigonelline is an

- NAD(+) precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia[J]. *Nat Metab*, 2024, 6(3): 433-447.
- [5] Brazill JM, Li C, Zhu Y, *et al.* NMNAT: It's an NAD(+) synthase... It's a chaperone... It's a neuroprotector[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2017, 44: 156-162.
- [6] Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules: The *In Vivo* Evidence[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 529-547.
- [7] Sharma P, Xu J, Williams K, *et al.* Inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), the rate-limiting enzyme of the nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) salvage pathway, to target glioma heterogeneity through mitochondrial oxidative stress[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(2): 229-244.
- [8] Batsios G, Taglang C, Tran M, *et al.* Deuterium Metabolic Imaging Reports on TERT Expression and Early Response to Therapy in Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16): 3526-3536.
- [9] Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, *et al.* NAD(+) metabolism and its roles in cellular processes during ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 119-141.
- [10] Cheng CP, Huang LC, Chang YL, *et al.* The mechanisms of malic enzyme 2 in the tumorigenesis of human gliomas[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41460-41472.
- [11] Wang C, Chen H, Zhang M, *et al.* Malate-aspartate shuttle inhibitor aminooxyacetic acid leads to decreased intracellular ATP levels and altered cell cycle of C6 glioma cells by inhibiting glycolysis[J]. *Cancer Lett*, 2016, 378(1): 1-7.
- [12] Larion M, Dowdy T, Ruiz-Rodado V, *et al.* Detection of Metabolic Changes Induced via Drug Treatments in Live Cancer Cells and Tissue Using Raman Imaging Microscopy[J]. *Biosensors (Basel)*, 2018, 9(1): 5-19.
- [13] Sun C, Liu X, Wang B, *et al.* Endocytosis-mediated mitochondrial transplantation: Transferring normal human astrocytic mitochondria into glioma cells rescues aerobic respiration and enhances radiosensitivity[J]. *Theranostics*, 2019, 9(12): 3595-3607.
- [14] Park HK, Hong JH, Oh YT, *et al.* Interplay between TRAP1 and Sirtuin-3 Modulates Mitochondrial Respiration and Oxidative Stress to Maintain Stemness of Glioma Stem Cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(7): 1369-1382.
- [15] Stojanovic NM, Mitić M, Ilić J, *et al.* Natural Source of Drugs Targeting Central Nervous System Tumors-Focus on NAD(P)H Oxidoreductase 1 (NQO1) Activity[J]. *Brain Sci*, 2025, 15(2): 132.
- [16] Lee M, Yoo JH, Kim I, *et al.* The compartment-specific manipulation of the NAD(+)/NADH ratio affects the metabolome and the function of glioblastoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 20575.
- [17] Hollinshead KER, Munford H, Eales KL, *et al.* Oncogenic IDH1 Mutations Promote Enhanced Proline Synthesis through PYCR1 to Support the Maintenance of Mitochondrial Redox Homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(12): 3107-3114.
- [18] Panizza E, Regalado BD, Wang F, *et al.* Proteomic analysis reveals microvesicles containing NAMPT as mediators of radiore-sistance in glioma[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(6): e202201680.
- [19] Liu J, Tao X, Zhu Y, *et al.* NMNAT promotes glioma growth through regulating post-translational modifications of P53 to inhibit apoptosis[J]. *Elife*, 2021, 10: e70046.
- [20] Wang T, Li X, Sun SL. EX527, a Sirt-1 inhibitor, induces apoptosis in glioma via activating the p53 signaling pathway[J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(1): 19-26.
- [21] Dixit D, Sharma V, Ghosh S, *et al.* Inhibition of Casein kinase-2 induces p53-dependent cell cycle arrest and sensitizes glioblastoma cells to tumor necrosis factor (TNF α)-induced apoptosis through SIRT1 inhibition[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(2): e271.
- [22] Flores D, Lopez A, Udawant S, *et al.* The FOXO1 inhibitor AS1842856 triggers apoptosis in glioblastoma multiforme and basal-like breast cancer cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(2): 352-362.
- [23] Jung J, Kim LJ, Wang X, *et al.* Nicotinamide metabolism regulates glioblastoma stem cell maintenance[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(10): e90019.
- [24] van Horssen R, Willemse M, Haeger A, *et al.* Intracellular NAD(H) levels control motility and invasion of glioma cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(12): 2175-2190.
- [25] Motta C, D'Angeli F, Scalia M, *et al.* PJ-34 inhibits PARP-1 expression and ERK phosphorylation in glioma-conditioned brain microvascular endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 55-64.
- [26] Liang SP, Wang XZ, Piao MH, *et al.* Activated SIRT1 contributes to DPT-induced glioma cell parthanatos by upregulation of NOX2 and NAT10[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 2125-2138.
- [27] Wang XZ, Liang SP, Chen X, *et al.* TAX1BP1 contributes to deoxypodophyllotoxin-induced glioma cell parthanatos via inducing nuclear translocation of AIF by activation of mitochondrial respiratory chain complex I[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(9): 1906-1919.
- [28] Chen X, Wang Z, Li C, *et al.* SIRT1 activated by AROS sensitizes glioma cells to ferroptosis via induction of NAD+ depletion-dependent activation of ATF3[J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 103030.
- [29] Li YH, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Impact of NQO1 dysregulation in CNS disorders[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 4.
- [30] Park EJ, Choi KS, Kwon TK. β -Lapachone-induced reactive oxygen species (ROS) generation mediates autophagic cell death in glioma U87 MG cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 189(1-2): 37-44.
- [31] Xu Q, Liu X, Mohseni G, *et al.* Mechanism research and treatment progress of NAD pathway related molecules in tumor immune microenvironment[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 242.
- [32] Li M, Kirtane AR, Kiyokawa J, *et al.* Local Targeting of NAD(+) Salvage Pathway Alters the Immune Tumor Microenvironment and Enhances Checkpoint Immunotherapy in Glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(7): 1922.
- [33] Zhang Y, Yu G, Chu H, *et al.* Macrophage-Associated PGK1 Phosphorylation Promotes Aerobic Glycolysis and Tumorigenesis[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(2): 201-215. e7.

- [34] Murray MA, Noronha KJ, Wang Y, *et al.* Exploiting Metabolic Defects in Glioma with Nanoparticle-Encapsulated NAMPT Inhibitors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(8): 1176-1187.
- [35] Shaw R, Basu M, Karmakar S, *et al.* MGMT in TMZ-based glioma therapy: Multifaceted insights and clinical trial perspectives[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(3): 119673.
- [36] Sim HW, Galanis E, Khasraw M. PARP Inhibitors in Glioma: A Review of Therapeutic Opportunities[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4): 1003.
- [37] Perryman R, Chau TW, De-Felice J, *et al.* Distinct Capabilities in NAD Metabolism Mediate Resistance to NAMPT Inhibition in Glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(11): 2054.
- [38] Hu W, Cui X, Liu H, *et al.* CYP3A5 promotes glioblastoma stemness and chemoresistance through fine-tuning NAD(+)/NADH ratio[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 3.
- [39] Shi X, Zhang W, Gu C, *et al.* NAD⁺ depletion radiosensitizes 2-DG-treated glioma cells by abolishing metabolic adaptation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 514-522.
- [40] Yang K, Wu Z, Zhang H, *et al.* Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 39.
- [41] Jane EP, Reslink MC, Gatesman TA, *et al.* Targeting mitochondrial energetics reverses panobinostat- and marizomib-induced resistance in pediatric and adult high-grade gliomas[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(9): 1821-1843.
- [42] Kuramoto K, Yamamoto M, Suzuki S, *et al.* Verteporfin inhibits oxidative phosphorylation and induces cell death specifically in glioma stem cells[J]. *FEBS J*, 2020, 287(10): 2023-2036.
- [43] Yang Y, Li Z, Wang Y, *et al.* The regulatory relationship between NAMPT and PD-L1 in cancer and identification of a dual-targeting inhibitor[J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(4): 885-903.
- [44] Leone RD, Zhao L, Englert JM, *et al.* Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J]. *Science*, 2019, 366(6468): 1013-1021.
- [45] Wang Z, Liu Y, Xiao Y, *et al.* Intelligent Nanoparticles With pH-Sensitive Co-Delivery of Temozolomide and siEGFR to Ameliorate Glioma Therapy[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 921051.
- [46] Yu Q, Pourmandi N, Xue L, *et al.* A biosensor for measuring NAD(+) levels at the point of care[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(12): 1219-1225.
- [47] Yuzhakova DV, Lukina MM, Sachkova DA, *et al.* Development of a 3D Tumor Spheroid Model from the Patient's Glioblastoma Cells and Its Study by Metabolic Fluorescence Lifetime Imaging[J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2023, 15(2): 28-38.
- [48] Erkkilä MT, Reichert D, Gesperger J, *et al.* Macroscopic fluorescence-lifetime imaging of NADH and protoporphyrin IX improves the detection and grading of 5-aminolevulinic acid-stained brain tumors[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20492.

[编辑：安凤；校对：黄园玲]

作者贡献：

车佳佳：论文设计与文献查阅，文章撰写及修改

杜金源、鲍俊豪、潘曦婷、王成文：文献调研，论文润色

许川：论文审核与修改

石瑛：选题确立与框架构思，论文审核与修改