

NAD⁺前体分子对β-氨基丙腈诱导的小鼠胸主动脉瘤病变的影响

谢竹欣¹ 张晶晶² 张炜佳^{1Δ}

(¹复旦大学生物医学研究院 上海 200032; ²空军军医大学药理学系 西安 710032)

【摘要】 目的 探讨饮水中给药烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)前体分子对小鼠胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)病变的影响。方法 通过β-氨基丙腈(β-aminopropionitrile, BAPN)诱导构建小鼠TAA模型,补充NAD⁺前体物质烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)和烟酰胺核糖(nicotinamide riboside, NR),以增强模型小鼠体内NAD⁺水平。3周龄雄性C57BL/6J小鼠通过饮水给药分别接受BAPN、BAPN+NMN、BAPN+NR治疗4周,对照组口服生理盐水。实验期间记录小鼠死亡事件,解剖分离小鼠主动脉以明确死亡原因。在实验结束时对存活小鼠行主动脉超声监测,解剖分离胸主动脉行组织病理学分析。3周龄雄性SoNar小鼠按同样方法进行2周给药实验,解剖分离主动脉制作切片,采用荧光定量方法测量NADH/NAD⁺比率。结果 与单独BAPN给药组相比,NMN或NR治疗后小鼠死亡率降低,但并无显著差异。BAPN诱导小鼠胸主动脉显著扩张($P < 0.001$)并出现较严重的TAA病理表现,而NMN或NR治疗可减少扩张程度,同时减轻组织病理表现。各组小鼠主动脉组织中的游离NADH/NAD⁺比率差异无统计学意义。结论 口服补充NAD⁺前体对BAPN模型小鼠胸主动脉扩张和病变具有一定的治疗效果,可降低致命的TAA事件发生率。

【关键词】 胸主动脉瘤(TAA); β-氨基丙腈(BAPN); 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺); 前体分子; 小鼠

【中图分类号】 R543 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2026.02.014

Effect of NAD⁺ precursor molecules on β-aminopropionitrile-induced thoracic aortic aneurysm lesions in mice

XIE Zhu-xin¹, ZHANG Jing-jing², ZHANG Wei-jia^{1Δ}

(¹Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China;

²Department of Pharmacy, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shannxi Province, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) precursor molecule in drinking water on lesion of thoracic aortic aneurysm (TAA) in mice. **Methods** TAA mouse model was induced by β-aminopropionitrile (BAPN) and supplemented with NAD⁺ precursors, nicotinamide mononucleotide (NMN) and nicotinamide riboside (NR), to enhance NAD⁺ levels in the model mice. Three-week-old male C57BL/6J mice were treated with BAPN, BAPN+NMN, and BAPN+NR in drinking water for 4 weeks, respectively, and mice treated with oral saline served as the control group. The death events of mice were recorded during the experiment, and the aorta was dissected to determine the cause of death. At the end of the experiment, the surviving mice were monitored by aortic ultrasound, and the thoracic aorta was dissected for histopathological analysis. Three-week-old male SoNar mice were treated with the same method for 2 weeks. The aorta was dissected and sectioned, and the

国家自然科学基金面上项目(82370472)

^ΔCorresponding author E-mail: weijiazhang@fudan.edu.cn

网络首发时间:2026-01-08 10:38:58 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20260107.1628.004

NADH/NAD⁺ ratio was measured by fluorescence quantitative method. **Results** Compared with the group receiving BAPN alone, the mortality rate of mice treated with NMN or NR decreased, but there was no significant difference. BAPN induced significant dilation of the thoracic aorta in mice ($P < 0.001$) and resulted in more severe TAA pathological phenotypes. However, NMN or NR treatment could reduce the degree of dilation and alleviate the pathological manifestations of the tissues. There was no significant difference in the ratio of free NADH/NAD⁺ in aortic tissue among these groups. **Conclusion** Oral supplementation of NAD⁺ precursors had a certain therapeutic effect on thoracic aortic dilatation and lesions in BAPN model mice, reducing the incidence of fatal TAA events.

【Key words】 thoracic aortic aneurysms (TAA); β-aminopropionitrile (BAPN); nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺); precursor molecule; mouse

* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82370472).

胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)是一种受多种因素影响的慢性主动脉疾病,主要由近端主动脉血管壁的不正常扩张引起,严重时可发生血管壁破裂而造成死亡,且破裂风险高^[1]。TAA的发生涉及到主动脉壁的内、中、外三层,内膜和中膜撕裂还会引起主动脉夹层,导致血液进入中膜和外膜之间的空间^[2]。TAA的组织病理学异常表现为内层退行性病变,其特征是平滑肌细胞缺失、弹性纤维碎片化和减少以及蛋白多糖增多^[3]。目前尚无治疗TAA的有效药物,临床上通过外科手术介入和血管内治疗进行干预^[4]。因此,研究药物干预及控制TAA的发生发展对临床治疗有重要意义。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)是一种参与细胞能量代谢和能量产生的中心代谢辅酶^[5]。NAD⁺代谢紊乱是多种疾病发病机制的促成因素,因此NAD⁺补充疗法被认为是一种潜在治疗方案^[6]。NAD⁺前体分子可以提高NAD⁺水平、延缓与年龄有关的衰退和减轻心血管病变等,因此其在心血管研究领域具有巨大的潜力^[7]。烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)和烟酰胺核糖(nicotinamide riboside, NR)是最常见的两种NAD⁺前体分子,已在临床前研究中显示出良好的治疗效果。

我们的前期研究发现,TAA发生发展中NAD⁺减少,小鼠平滑肌细胞线粒体中NAD⁺的缺乏可诱导胸主动脉的扩张和病变^[8]。本研究旨在探索NAD⁺补充疗法对TAA的治疗效果,通过构建β-氨基丙腈(β-aminopropionitrile, BAPN)诱导的小鼠TAA模型,验证饮水给药NAD⁺前体NMN或NR

能否延缓TAA发生发展,以期对TAA的预防和药物治疗提供科学依据。

材料和方 法

实验动物 3周龄雄性C57BL/6J小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司。采用流式细胞术对携带SoNar传感器的转基因小鼠进行基因鉴定分型,3周龄雄性SoNar单杂合小鼠用于实验^[9]。小鼠均饲养于复旦大学实验动物中心,饲养条件SPF级,12h昼夜节律性光照,动物自由获取食物和水。小鼠每笼6只,熟悉环境48h后开始实验。本研究经复旦大学动物实验伦理委员会批准(批准号:202112010S)。

试剂和仪器 BAPN(A100862)、NR-CL(N303138)均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。NMN(NMN240309)购自音芙医药科技(上海)有限公司。HE染液(G1003)、EVG染液(G1042)、AB染液(G1027)均购自武汉赛维尔生物科技有限公司。无水乙醇(10009259)、二甲苯(80138990)均购于上海国药集团化学试剂有限公司。4%多聚甲醛溶液(P0099)购自上海碧云天生物技术股份有限公司。小动物超高分辨率超声成像仪(VEVO 2100)购自加拿大FUJIFILM VisualSonics公司,组织观察显微镜(Axicocam 705)购自德国ZEISS公司,超纯水仪(Milli-Q advantage)购自美国Millipore公司。

动物模型构建及给药 3周龄雄性C57BL/6J小鼠通过在饮水中加入药物进行口服给药。使用0.6%(w/w)BAPN诱导小鼠TAA,分为4组给

药 4 周 : BAPN ($n=30$)、BAPN+NMN ($n=30$, $500 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、BAPN+NR ($n=30$, $500 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、生理盐水 ($n=6$)。实验终点时,通过超高分辨率小动物超声监测存活小鼠的胸主动脉和腹主动脉内径。解剖分离存活小鼠整根主动脉,用 4% 多聚甲醛溶液固定,用于进一步的病理分析。使用同样的方法对 3 周龄雄性 SoNar 小鼠给药 2 周(给药方案同前): BAPN ($n=4$)、BAPN+NMN ($n=4$)、BAPN+NR ($n=4$)、生理盐水 ($n=4$)。在实验终点解剖分离整根主动脉,用 4% 多聚甲醛溶液固定,用于进一步的病理分析。

生存统计 记录药物治疗过程中发生的死亡事件,解剖分离死亡小鼠主动脉,以确定死亡原因。对于 BAPN 诱导的 TAA 模型,首次主动脉破裂事件发生在第 2 周。通过 Log-rank 检验比较各组小鼠生存情况,采用 GraphPad Prism 9 软件的 Kaplan-Meier 法制作生存曲线。

体内超声成像 使用 VEVO 2100 小动物超高分辨率超声成像仪进行体内超声成像。将到达实验终点的小鼠放入麻醉盒中,通入 1.5% 的氧气和 3% 的异氟烷麻醉小鼠。待小鼠完全麻醉后以仰卧固定在 37 °C 恒温检测平台上,口鼻塞入麻醉面罩固定,使用 40 MHz 脉冲多普勒探头进行超声检测,记录胸主动脉切面和腹主动脉横切面,在 B-mode 下记录胸主动脉和腹主动脉的最大内径。

小鼠主动脉组织学评估 分离出小鼠升主动脉近端,在 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h。采用梯度乙醇溶液对组织进行脱水,依次浸泡于 50%、70%、85%、90% 的乙醇及无水乙醇中。脱水后的组织浸入二甲苯中透化,石蜡包埋,切成厚度为 4 μm 的连续横截面,在 40 °C 水浴上展片,用黏附型载玻片粘取组织切片,于 65 °C 烘烤干燥。将干燥的切片置于二甲苯中脱蜡,然后依次浸泡在 90%、85%、70% 的乙醇和蒸馏水中,充分水化组织。去除切片水分,进行 HE 染色、EVG 染色和 AB 染色,中性树胶封片,在通风橱内干燥。显微镜下观察切片组织,拍照保存。

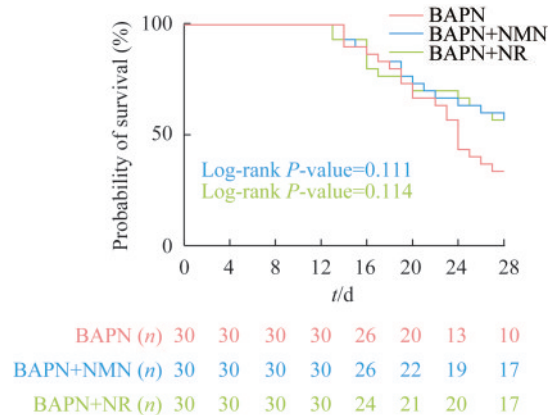
小鼠主动脉 NADH/NAD⁺ 分析 按照上述方法制作 SoNar 小鼠的主动脉石蜡切片,通过测定切片的荧光强度来评估游离 NADH/NAD⁺。使用共聚焦显微镜在 405 nm(NADH)和 488 nm(NAD⁺)的激发波长下获取样本图像,通过 LAS X 软件测量荧光强度比值(F_{405}/F_{488}),并计算每个样品荧光强度比值

的均值。

统计学分析 采用 Graphpad prism 9 软件对实验数据进行统计分析。组间数据采用单因素方差分析进行多组间比较,采用 Tukey 多重比较检验法进行事后多重比较。采用 Graphpad prism 9 制图,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

NAD⁺ 前体分子对生存率的影响 3 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠口服 BAPN 诱导 TAA 后进行为期 4 周的 NMN 或 NR 治疗,实验结束时对存活小鼠行主动脉超声监测。药物治疗过程中,对死亡小鼠解剖分离主动脉,以确定是否系 TAA 造成死亡。经过 4 周药物治疗,与 BAPN 给药组相比, NMN 和 NR 治疗组的小鼠生存率均有所提高(图 1)。



BAPN: β -aminopropionitrile; NMN: Nicotinamide mononucleotide; NR: Nicotinamide riboside.

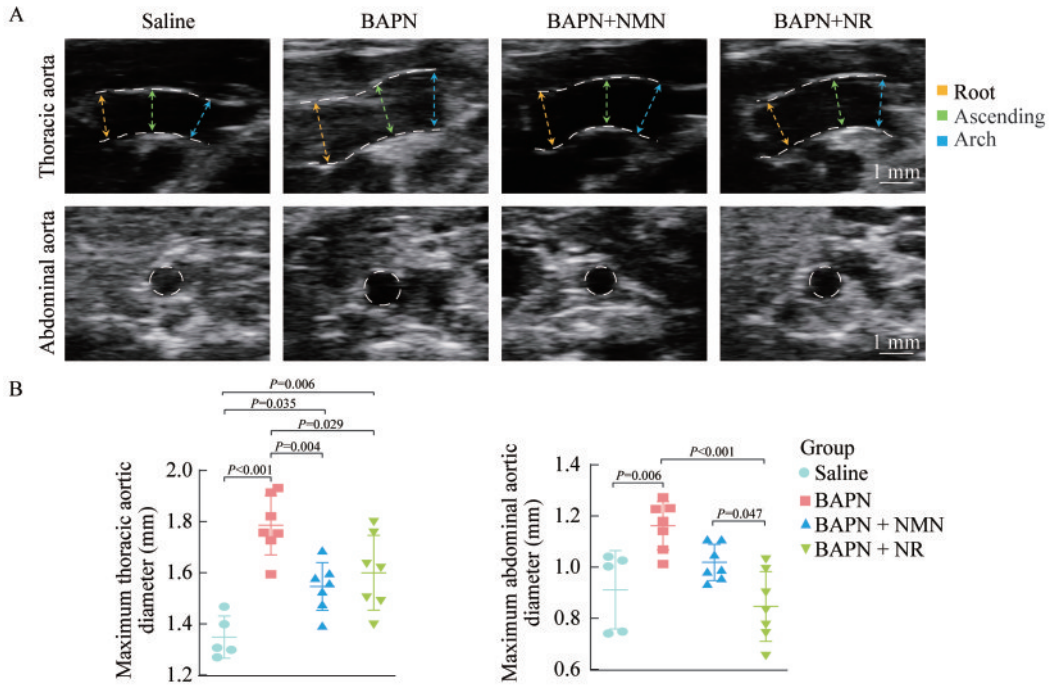
图 1 NMN 或 NR 对 BAPN 诱导的 TAA 小鼠的生存率的影响
Fig 1 Effect of NMN or NR on survival rate in mouse with BAPN-induced TAA

NAD⁺ 前体分子对胸主动脉扩张的影响 对实验终点存活的小鼠行主动脉直径超声波监测,记录各组主动脉最大直径数据。结果显示(图 2),与对照组相比, BAPN 诱导后小鼠胸主动脉明显扩张 ($P < 0.001$),而 NMN 或 NR 治疗后小鼠胸主动脉扩张程度减轻,胸主动脉最大直径显著小于 BAPN 给药组 (NMN: $P = 0.004$; NR: $P = 0.029$)。对小鼠腹主动脉横截面直径进行超声测量后发现, BAPN 可导致小鼠腹主动脉扩张, NR 可减轻扩张程度。

解剖实验终点存活的小鼠,分离主动脉并拍照记录。与未经治疗的小鼠相比, BAPN 给药组小鼠

胸主动脉出现带血夹层,主动脉近端增粗(图3)。NMN和NR治疗组小鼠与BAPN给药组小鼠相比,

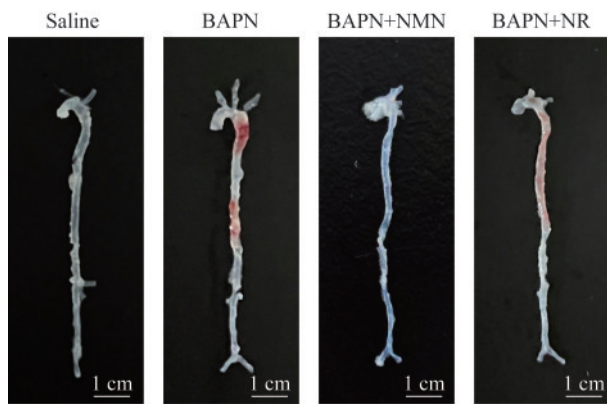
主动脉的夹层情况和扩张程度稍有减轻,但与对照组小鼠相比仍有主动脉根部增粗和夹层情况。



A: Representative mouse aortic ultrasound image, dotted lines and arrows mark the location of the aorta; B: Statistical analysis of maximum aortic diameter, *P* values were determined by One-way analysis of variance with Tukey's multiple comparisons test as a post-hoc test. BAPN: β-aminopropionitrile; NMN: Nicotinamide mononucleotide; NR: Nicotinamide riboside.

图2 NMN或NR对BAPN诱导的TAA小鼠主动脉直径的影响

Fig 2 Effect of NMN or NR on aortic diameter in mouse with BAPN-induced TAA



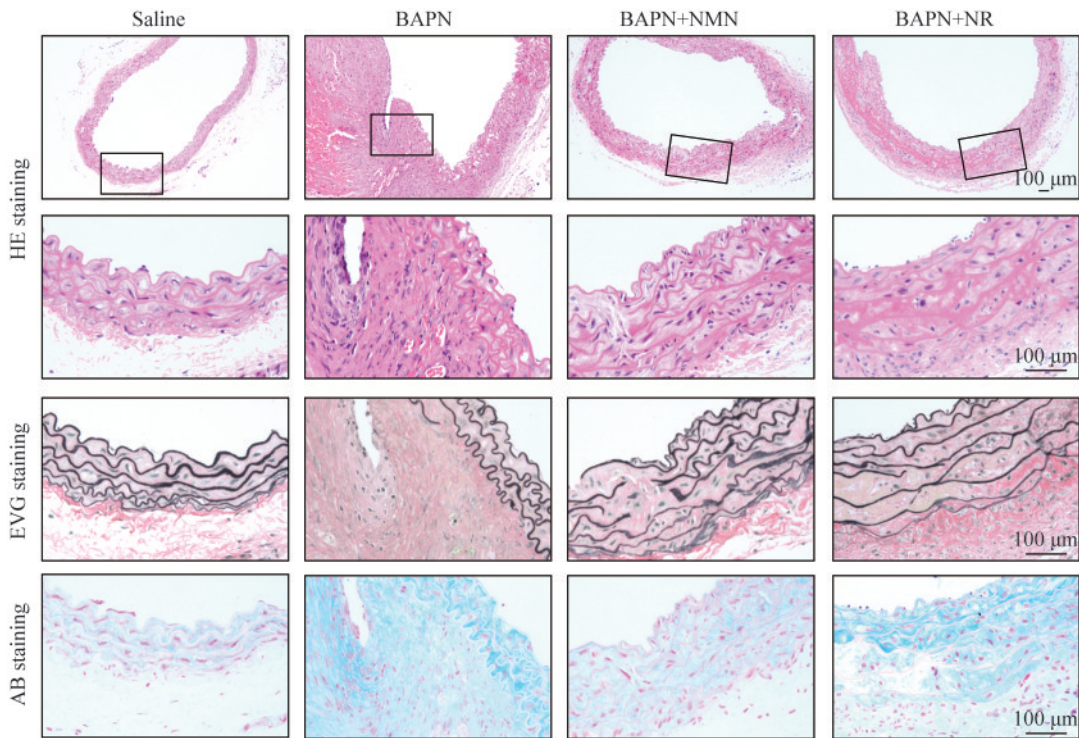
BAPN: β-aminopropionitrile; NMN: Nicotinamide mononucleotide; NR: Nicotinamide riboside.

图3 NMN或NR治疗BAPN诱导的小鼠的主动脉解剖图
Fig 3 Aortic anatomy of NMN or NR-treated BAPN-induced model mouse

NAD⁺前体分子对胸主动脉组织病理表现的影响 解剖实验终点存活的小鼠,分离主动脉进行组织学评估。HE染色表征平滑肌细胞数量,EVG染色表征主动脉弹性纤维层,AB染色表征蛋白多糖

沉积。小鼠口服BAPN后,主动脉略微增粗且在多个位置发生夹层。胸主动脉组织学评估显示(图4),与NMN和NR治疗组小鼠相比,BAPN给药组小鼠的主动脉硬膜内血肿和内膜增厚更为严重,中膜的弹性纤维层出现严重断裂或损失,同时蛋白多糖沉积。结果表明NMN和NR在一定程度上可减轻TAA小鼠的主动脉组织病理表现。

NAD⁺前体分子对胸主动脉组织中NADH/NAD⁺比率的影响 为了验证补充NAD⁺前体分子是否对主动脉组织中的NAD⁺水平产生影响,我们采用携带SoNar传感器的转基因小鼠进行给药实验^[9]。SoNar是一种具有高荧光强度、响应快速、抗酸碱性及动态范围广的遗传编码传感器,利用SoNar荧光信号可以对活细胞和体内细胞质中NAD⁺和NADH的氧化还原状态进行成像和监测^[10-11]。通过荧光强度测定主动脉组织中游离的NADH/NAD⁺比率,来间接测量NAD⁺的变化。3周龄SoNar小鼠口服BAPN,并口服NMN或NR进行治疗,为了避免



The black boxes mark the enlarged areas. BAPN: β -aminopropionitrile; NMN: Nicotinamide mononucleotide; NR: Nicotinamide riboside.

图4 NMN或NR对BAPN诱导的TAA小鼠胸主动脉组织病理表现的影响

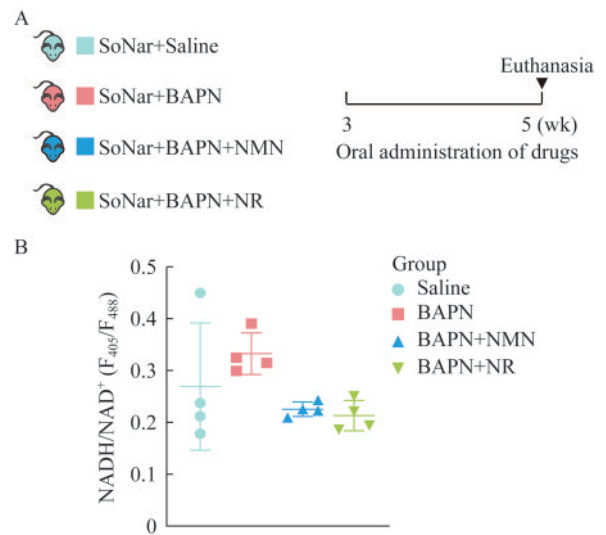
Fig 4 Effect of NMN or NR on the pathological manifestations of thoracic artery in mouse with BAPN-induced TAA

BAPN诱导的死亡事件发生影响实验结果,在治疗2周后处死小鼠,分离并固定主动脉。SoNar小鼠主动脉切片的荧光定量结果显示,相对于BAPN给药组,NMN或NR治疗组小鼠主动脉中游离NADH/NAD⁺比率较小,但各组间NADH/NAD⁺比率差异无统计学意义(图5)。

讨论

主动脉瘤是继动脉粥样硬化之后影响主动脉的第二大常见疾病,在总体死亡原因中位居第19位^[1,12-13]。其中TAA危险性极高,急性发作可导致不可逆的损伤,由此造成较高的发病率和死亡率。目前针对TAA的治疗主要通过预防性外科手术修复,药理学临床试验进入瓶颈期,目前尚无预防或延缓胸主动脉病变的药物^[14]。此外,部分患者在手术后血管健康状况并未明显改善,主动脉仍然呈现持续性病变^[15]。因此,探究TAA的临床药物防治具有重要意义。

针对TAA发生发展过程中NAD⁺减少的现象,本研究探索了NAD⁺补充疗法对小鼠TAA模型的治疗效果,验证了饮水中给药NMN或NR在一定程



A: Schematic design of the experiment (2-wk-old male SoNar mice were treated with BAPN, BAPN+NMN, BAPN+NR or normal saline in drinking water for 2 weeks); B: Fluorescence quantitative analysis of NADH/NAD⁺ in aortic slices. BAPN: β -aminopropionitrile; NMN: Nicotinamide mononucleotide; NR: Nicotinamide riboside.

图5 NMN或NR影响BAPN模型小鼠主动脉中NADH/NAD⁺比率

Fig 5 NMN or NR affects the NADH/NAD⁺ ratio in the aorta of BAPN model mouse

度上可以减轻小鼠主动脉扩张程度,并降低致命的主动脉瘤的发生率。NAD⁺对于保持主动脉完整性具有关键作用,参与包括细胞外基质重塑、胶原蛋白生成在内的多种代谢过程^[7]。NAD⁺平衡紊乱会影响细胞的代谢稳态,从而可能导致TAA的发生发展。NR是维生素B3的一种形式,NR被细胞摄入后会转化为NMN,而NMN是NAD⁺生物合成途径的中间体,是一种比NR更直接的NAD⁺前体分子,能够有效提高各种组织中的NAD⁺水平^[16]。在心血管系统中,补充NR或NMN可有效提高NAD⁺水平,改善心血管功能障碍,增强内皮功能和促进血管舒张,预防和改善与年龄有关的心脏肥大、纤维化、缺血性功能障碍和血管损伤^[17-19]。口服补充NMN能够抵抗血管病变,抑制I型胶原蛋白的积累,降低弹性动脉的硬度^[18]。遗传性TAA模型小鼠口服补充NR能够逆转马凡综合征(Marfan syndrome, MFS)的TAA发展,降低主动脉扩张程度,促进血压恢复正常,同时恢复主动脉壁内侧增厚、弹性纤维断裂、蛋白多糖沉积等病变特征^[20]。既往支持NAD⁺前体分子功效的证据大多来自临床前研究,相关临床试验尚在进行中。前期临床数据表明,补充NR的耐受性良好,并且能提高人体的NAD⁺水平^[21]。因此,开发NAD⁺前体分子药物在TAA预防及治疗中的具有前景。

在心血管疾病研究中,建立良好的动物模型有助于阐明复杂的发病机制、开发新的治疗方法及改进血管内科和外科手术方式。在TAA动物模型构建中,BAPN是目前常用的化学药物之一。BAPN是一种特异性且不可逆的赖氨酸氧化酶(lysine oxidase, LOX)抑制剂,LOX可以催化弹性蛋白和胶原蛋白中的赖氨酸残基交联形成锁链素,这些细胞外基质蛋白是维持主动脉完整性的重要物质,因此BAPN可以影响主动脉完整性从而诱发TAA^[22]。有研究通过饮水中给药BAPN诱导小鼠产生TAA,证明口服BAPN能够在小鼠发育期间抑制LOX活性,严重破坏胶原蛋白和弹性蛋白的交联^[23]。本研究采用3周龄未成年小鼠进行实验,通过BAPN给药成功诱导TAA的发生发展,超声监测显示BAPN给药使小鼠胸主动脉明显扩张,组织病理学评估结果显示BAPN诱导小鼠胸主动脉产生严重的TAA病理表现。

TAA临床药物治疗研究的最终目的在于预防

主动脉夹层及TAA破裂带来的死亡或致残。主动脉瘤定义为:与年龄和性别相同的健康个体的相同主动脉段相比,观察到的局部主动脉直径增加 $\geq 50\%$ ^[24]。因此,主动脉内径是临床上诊断主动脉是否病变和病变程度的关键指标,通常在主动脉达到一定的扩张程度后进行外科手术的介入,药物治疗的目的之一也是控制主动脉直径扩大^[4]。本研究通过超声影像监测发现,NMN或NR治疗能够在一定程度上减轻TAA模型小鼠的胸主动脉扩张。主动脉病变导致的TAA在分子病理层面表现为弹性纤维断裂、胶原蛋白紊乱以及平滑肌细胞耗竭等^[25-26],蛋白聚糖和糖胺聚糖的降解产物通常会在细胞耗竭区聚积^[27]。随着分子病理层面的持续恶化,主动脉壁的功能被削弱,TAA发生发展的风险也随之增加。本研究通过组织病理学染色实验发现,NMN或NR治疗也能影响TAA模型小鼠的主动脉组织病理表现,包括平滑肌细胞数量相对恢复、弹性纤维断裂减少以及蛋白多糖沉积减少。此外,接受NMN或NR治疗能提高BAPN导致的TAA小鼠的生存率。虽然治疗组小鼠主动脉病变并未出现显著性的改善,但研究结果仍提示NAD⁺前体分子NMN和NR作为TAA预防及治疗药物的潜力。

本研究作为初步的基础性研究,在动物模型构建、药物治疗方式等方面存在一些不足。由于BAPN诱发的TAA有较高的致死率,本研究只进行了为期4周的药物实验,NMN和NR对主动脉病变的改善并不显著,而长期的药物治疗效果需要结合更多主动脉瘤模型进行验证。MFS是最常见的影响结缔组织的遗传性疾病之一,由编码细胞外蛋白原纤维蛋白-1的基因*FBN1*突变引起^[20]。MFS患者通常会发生TAA,导致骨延长、晶状体脱位和预期寿命下降^[20]。后续研究可以选择构建*Fbn1*^{C1041G/+}突变小鼠进行TAA建模,通过延长小鼠存活时间进行长期的病理诱导和NAD⁺前体分子治疗研究。此外,由于NAD⁺前体分子会影响TAA发生发展,通过基因修饰改变小鼠体内NAD⁺前体分子水平,从而诱发主动脉瘤可能是一种新的建模方式。NAD⁺挽救合成途径中的相关基因值得关注,例如,烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)是催化NMN生成的关键酶^[7],使用*NAMPT*基因敲除小鼠结合NMN回补的方法可进一步评估治疗

效果。在此基础上,后续研究可以继续探索 NAD⁺ 水平变化与主动脉瘤发生发展的相关性,以及与 NAD⁺ 相关的主动脉瘤发病机制。

本研究在饮水中给药 NMN 或 NR 对小鼠 NAD⁺ 水平的影响并不明显,可能是由于统计样本量较少导致误差较大,还可能受到小鼠自身代谢的干扰,未来需要设计更完善的治疗实验来观察 NMN 和 NR 对 NAD⁺ 的补充效果和对 TAA 的治疗效果。在 NAD⁺ 补充治疗的研究中,前体物质的给药方式多种多样。除了饮水中直接给药外,腹腔注射给药也是常用的方法。在以饮食喂养的载脂蛋白 E 缺陷小鼠中,通过腹腔注射输入血管紧张素,诱导急性的主动脉瘤和致死性破裂,而腹腔注射 NR 可提高 NAD⁺ 水平,减少致死的主动脉瘤事件^[28]。在另一项研究中,对 MFS 模型小鼠腹腔注射 NR 同样改善了主动脉瘤病变^[20]。后续实验可以采用腹腔注射的方式给药,并适当增加样本量、延长给药时间,不同的给药方式对 NAD⁺ 水平和 TAA 治疗效果的影响也需要进一步研究。

综上所述,通过 BAPN 诱导的 TAA 小鼠模型,本研究证实饮水中给药 NMN 或 NR 能够降低 TAA 导致的死亡率,对减轻胸主动脉扩张和 TAA 病理表型也有一定影响,提示了补充 NAD⁺ 前体分子对于预防和治疗 TAA 的潜力。本研究为包括 TAA 在内的主动脉疾病的临床治疗研究提供了一些思路,由于心肌中的 NAD⁺ 稳态有助于心脏健康^[29], NAD⁺ 补充疗法在心血管疾病中可能具有普适性。

作者贡献声明 谢竹欣 实验设计,数据分析,论文撰写和修订。张晶晶 实验设计,数据分析和审核,论文修订。张炜佳 数据审核,论文修订。

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] BOSSONE E, EAGLE KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(5): 331-348.
- [2] GOLLEDGE J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225-242.
- [3] CHO MJ, LEE MR, PARK JG. Aortic aneurysms: current pathogenesis and therapeutic targets[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(12): 2519-2530.
- [4] GAO J, CAO H, HU G, et al. The mechanism and therapy of aortic aneurysms[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 55.
- [5] YAKU K, OKABE K, NAKAGAWA T. NAD metabolism: implications in aging and longevity[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 1-17.
- [6] CHINI EN. Of mice and men: NAD⁺ boosting with niacin provides hope for mitochondrial myopathy patients[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6): 1041-1043.
- [7] 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.
- [8] ZHANG J, TANG Y, ZHANG S, et al. Mitochondrial NAD⁺ deficiency in vascular smooth muscle impairs collagen III turnover to trigger thoracic and abdominal aortic aneurysm[J]. *Nature Cardiovascular Research*, 2025, 4(3): 275-292.
- [9] 张晶晶. 线粒体 NAD⁺ 缺乏促胸主动脉瘤发生发展[D]. 复旦大学, 2024.
- [10] ZHAO Y, HU Q, CHENG F, et al. SoNar, a highly responsive NAD⁺/NADH sensor, allows high-throughput metabolic screening of anti-tumor agents[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(5): 777-789.
- [11] ZHAO Y, WANG A, ZOU Y, et al. In vivo monitoring of cellular energy metabolism using SoNar, a highly responsive sensor for NAD⁺/NADH redox state[J]. *Nature Protocols*, 2016, 11(8): 1345-1359.
- [12] HOWARD DP, BANERJEE A, FAIRHEAD JF, et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford vascular study[J]. *Circulation*, 2013, 127(20): 2031-2037.
- [13] KUZMIK A, SANG AX, ELEFTERIADES JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 56(2): 565-571.
- [14] LINDEMAN JH, MATSUMURA JS. Pharmacologic management of aneurysms[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 631-646.
- [15] ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(41): 2873-2926.