

NADH 的治疗潜力:线粒体功能障碍为特征的神经退行性疾病*

陈姿伊¹ 王洪阳¹ 王秋菊¹

[摘要] 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)是能量稳态所必需的氧化还原反应的关键辅酶,参与呼吸链电子传递。NADH 和其氧化对应物 NAD⁺被称为氧化还原对,可相互转化,控制多种生物过程,如钙稳态、突触可塑性、抗凋亡和基因表达。NAD⁺/NADH 水平降低与线粒体功能障碍密切相关,而线粒体功能障碍在众多神经退行性病变的级联反应中发挥重要作用,如帕金森病和阿尔茨海默等神经退行性疾病。听神经病(auditory neuropathy, AN)作为神经退行性疾病的一种临床生物学标记,在 *OPA1*、*AIFM1* 等基因突变为病因的患者中也发现 3 线粒体功能障碍,但目前尚无有效的治疗方法。越来越多证据表明,内源性给予 NAD⁺或其前体,可通过改善 DNA 修复损伤、线粒体功能来预防和延缓疾病进展。因此,本综述聚焦于 NAD⁺/NADH 的产生代谢途径、生物学功能,探讨了 NADH 对 AN 的治疗潜力以及可能的作用机制。

[关键词] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;神经退行性疾病;线粒体功能障碍

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.009

[中图分类号] R764.4 **[文献标志码]** A

Therapeutic potential of NADH: in neurodegenerative diseases characterize by mitochondrial dysfunction

CHEN Ziyi WANG Hongyang WANG Qiuju

(Department of Audiology and Vestibular Medicine, Institute of Otolaryngology, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, Beijing, 100048, China)

Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail:wqcr301@vip.sina.com

Abstract Nicotinamide adenine dinucleotide(NADH) in its reduced form of is a key coenzyme in redox reactions, essential for maintaining energy homeostasis. NADH and its oxidized counterpart, NAD⁺, form a redox couple that regulates various biological processes, including calcium homeostasis, synaptic plasticity, anti-apoptosis, and gene expression. The reduction of NAD⁺/NADH levels is closely linked to mitochondrial dysfunction, which plays a pivotal role in the cascade of various neurodegenerative disorders, including Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Auditory neuropathy(AN) is recognized as a clinical biomarker in neurodegenerative disorders. Furthermore, mitochondrial dysfunction has been identified in patients with mutations in genes like *OPA1* and *AIFM1*. However, effective treatments for these conditions are still lacking. Increasing evidence suggests that administrating NAD⁺ or its precursors endogenously may potentially prevent and slow disease progression by enhancing DNA repair and improving mitochondrial function. Therefore, this review concentrates on the metabolic pathways of NAD⁺/NADH production and their biological functions, and delves into the therapeutic potential and mechanisms of NADH in treating AN.

Key words nicotinamide adenine dinucleotide; neurodegenerative diseases; mitochondrial dysfunction

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDDs)是指由于神经变性扰乱中枢或周围神经系

统,影响神经元功能、结构甚至生存能力^[1],从而产生功能障碍的一系列疾病,主要表现为突触丧失、神经元变性和神经炎症反应等^[2-3]。上述特征变化与线粒体代谢及功能障碍密切相关,在阿尔茨海默和帕金森病等中枢神经疾病中已得到证实。但涉及到周围神经系统的疾病作用机制仍不明确,如累及内毛细胞、带状突触、螺旋神经节及听神经病的听神经病(auditory neuropathy, AN)。视神经

*基金项目:国家自然科学基金优秀青年基金项目(No: 82222016);国家自然科学基金重点项目(No:81830028);解放军总医院优秀青年专项(No:2020-YQPY-004)

¹解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科耳鼻咽喉研究所国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心(北京,100048)

通信作者:王秋菊, E-mail:wqcr301@vip.sina.com

萎缩 1(optic atrophy1, *OPA1*) 基因和细胞凋亡诱导因子线粒体相关 1(apoptosis-inducing factor, mitochondria-associated, 1, *AIFM1*) 基因在维持线粒体结构和功能发挥了重要作用, *OPA1* 和 *AIFM1* 突变均会导致综合征型听神经病, 提示了线粒体功能障碍与 AN 间的潜在关联。

30 年来, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 及其氧化对应物 NAD⁺ 代谢相关的变化被确认与神经变性密切相关。NAD⁺ 和 NADH 作为一对氧化还原对, 可相互转化^[5-6], 作为一种信号分子参与调控多种生物过程, 如钙稳态、突触可塑性、抗凋亡和基因表达。同时 NAD⁺/NADH 也是一种有效的神经保护和抗炎因子^[7]。内源性给予 NADH 可通过改善 DNA 修复损伤、线粒体功能及自噬和神经元变性来预防和延缓神经退行性疾病进程^[8]。同时, NADH 作为能量稳态所必需的氧化还原反应的关键辅酶以及线粒体电子传递链主要电子供体之一, 在代谢活动和维持线粒体功能发挥重要作用。由此, 本文聚焦 NAD⁺/NADH 的产生及代谢途径、生理学功能和 NADH 在神经退行性疾病中的应用进行综述。

1 NADH 的产生及代谢途径

1.1 NADH 产生途径

糖酵解、柠檬酸循环以及乳酸转换为丙酮酸的过程是 NADH 的经典产生途径^[9](图 1)。此外, NADH 还可通过脱氢酶介导的反应由 NAD 转化, 或在烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶作用下, 直接由还原形式的烟酰胺单核苷酸和 ATP 产生, 但后者的生理意义尚未明确。

正常生理状态下, NADH 为有氧呼吸下的 ATP 生成提供电子。但当 NADH 过度积累时, 可能会产生细胞毒性。经葡萄糖、谷氨酰胺和脂肪氧化产生 NADH 的途径都存在负反馈抑制, 以避免 NADH 积累。然而, 在低氧或缺氧条件下, NADH 主要来源于亚甲基四氢叶酸脱氢酶丝氨酸的分解代谢, 且该途径缺乏反馈抑制。即在低氧或缺氧状态时, 多数 NADH 产生途径都关闭, 以避免 NADH 积累产生毒性, 但由叶酸介导的合成途径仍在继续。

1.2 NADH 代谢途径

NADH 主要有以下 2 条经典代谢途径: ①在氧化还原反应中充当辅酶; ②在脱氢酶的作用下氧化为 NAD⁺, 再经由 CD38、SARM1、ARTs、PARPs 和 sirtuins 等蛋白酶分解为其他物质。

NADH 和 NAD⁺ 都在氧化还原反应中充当辅酶, 两者可以相互转化, 但在细胞中总量维持不变。正常生理条件下, NAD⁺ 远远多于 NADH。细胞质内 NAD⁺/NADH 比值为 60~700, 线粒体

中为 7~8^[11-13]。NAD⁺/NADH 比值是维持细胞氧化还原稳态以及调节能量代谢的关键^[10]。

NADH 在脱氢酶的作用下氧化为 NAD⁺, 并伴随活性氧的产生^[14]。线粒体 NADH 在电子传递链(electron transport chain, ECT)的复合物 I(又称 NADH-泛醌还原酶)处被氧化为 NAD⁺, 其携带电子被转移至黄素单核苷酸, 在经过铁硫团簇传递到泛醌, 驱动电子传递链。同时, 复合物 I 的还原型黄素单核苷酸也将高能电子直接泄露到 O₂, 从而形成 ROS。因此复合体 I 被认为是线粒体 ROS 的主要来源。值得注意的是, 黄素在线粒体中合成 ROS 的速度取决于 NAD⁺/NADH 的比值。

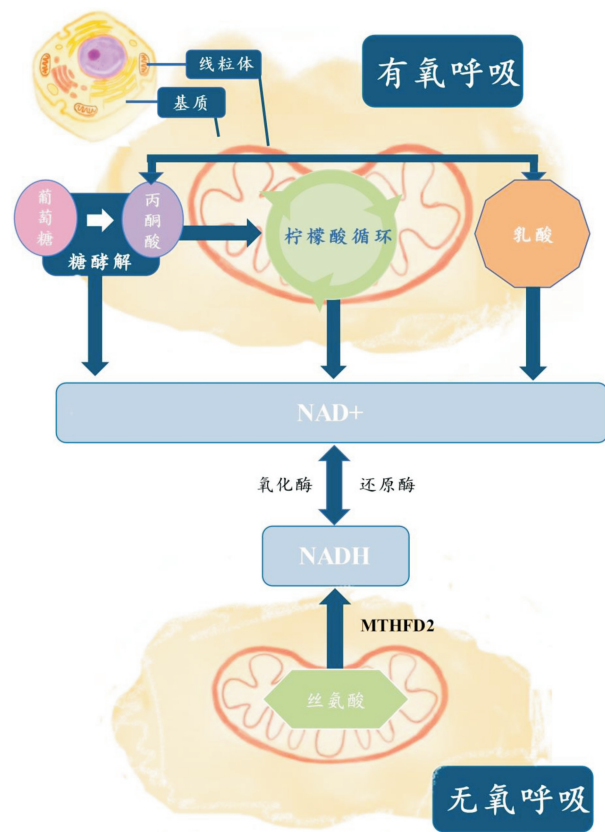


图 1 NADH 产生途径

2 NADH 生物学功能

NADH 在维持线粒体功能、氧化还原、调节钙稳态、调控基因表达、调节免疫以及抗细胞凋亡都发挥了特定作用^[14]。本节主要介绍 NADH 在维持线粒体功能、氧化还原、抗细胞凋亡以及调节神经突触可塑性中的作用。

2.1 线粒体功能

NADH 对线粒体功能调控和细胞能量代谢的作用主要通过 NAD⁺/NADH 比值实现。其中 NADH 在 ETC 的作用最为关键。ETC 主要由四种具有传递氢或者电子能力的复合体组成, 分别为

复合体 I、复合体 II、复合体 III 和复合体 IV。蛋白质、核糖等生物大分子在代谢时经脱氢酶的作用,部分电子与 NAD 结合形成 NADH,另一部分与黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)结合形成 FADH₂。NADH 在复合体 I 的作用下,将电子转移给辅酶 Q(又称泛醌),再到复合体 III,经细胞色素 C 传递到复合体 IV,最后与氧气结合生成水;而 FADH₂ 将在复合体 II 的作用下将电子传给辅酶 Q,后续电子传递过程同 NADH。复合体 I、III、IV 同时具有质子泵的作用,在电子传递过程中,持续将质子从基质中泵到膜间隙。质子的泵出使膜两侧形成电化学势能,当质子顺梯度回流到基质时,驱动 ATP 的合成。

2.2 氧化还原

NADH 为生物体内的化学反应提供还原当量,并具有抗氧化活性^[15]。抗氧化关键在于中断自由基引发的链式反应或者直接消除自由基,由此将抗氧化剂分为两类,中断反应的非酶类以及直接消除自由基的酶类,NADH 属于前者。另外,酶类抗氧化功能依赖于非酶类的辅助。在细胞非酶类抗氧化防御系统中,即维生素 E 分子、维生素 C 分子以及还原型谷胱甘肽环环相扣的级联抗氧化反应中,NADH 作为辅酶和谷胱甘肽还原酶将氧化态谷胱甘肽还原,起到了深层次抗氧化的作用。除此之外,辅酶 Q10 的抗氧化也依赖于 NADH。有研究表明,在高浓度 NADH 环境下可延缓红细胞中的氧化亚铁自氧化为高铁血红蛋白^[16]。同时,NADH 对氧化剂,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等诱导的高铁血红蛋白形成也有抑制作用。

2.3 抗细胞凋亡

NADH 经多途径抑制细胞凋亡。多聚 ADP-核糖聚合酶 1 [Poly (ADP-Ribose) Polymerase 1, PARP-1] 通过消耗 NAD⁺ 来催化靶蛋白的聚合,从而调控包括 DNA 修复、基因表达及稳定性等各种生物学功能^[17]。但在病理状态下,DNA 大范围损伤,PARP-1 被过度激活,消耗胞内 NAD⁺ 分解为游离状态的多聚 ADP 核糖。NAD⁺ 缺失导致线粒体膜去极化和细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)构象变化,并且 AIF 与游离 PAR 聚合物的直接相互作用,加速 AIF 和巨噬细胞迁移抑制因子的核易位,引起染色质凝集和 DNA 片段化,介导 Parthanatos 细胞死亡通路^[18]。NADH 可以进入星形胶质细胞并阻断 PARP-1 介导的星形胶质细胞死亡^[19]。此外,有报道称 NADH 能控制线粒体通透性转换孔的开放,从而抑制细胞凋亡^[20]。

2.4 调节神经突触可塑性

NADH 是调控神经突触可塑性和髓鞘再生能力的信号分子。沉默信息调节因子 1 和 2

是 NAD⁺/NADH 依赖性去乙酰化酶,分别调控突触可塑性^[21] 和髓鞘再生能力^[22]。另外,刘晓雨^[9] 研究结果也表明,NADH 通过激活 NMDA 受体提高即刻早基因(immediate early genes, IEGs) 的表达,增加了脑皮层神经元胞内 Ca²⁺ 浓度,激活胞内多种蛋白激酶,如 Erk1/2 在内的级联信号,从而调控神经突触可塑性变化。

3 NADH 治疗的证据

年龄是神经退行性疾病最大的风险因素,包括阿尔茨海默症、帕金森症和听力损失^[6]。NAD⁺ 缺失则是年龄相关疾病的关键原因^[23]。而 NADH 作为 NAD⁺ 的还原形式,具有促进线粒体功能、抗氧化、清除自由基等特性,自上世纪中后期起,NADH 因为具备以下特性,被广泛应用于治疗包括帕金森症^[24-25]、阿尔茨海默症^[26-28]、亨廷顿氏舞蹈病^[29] 等在内的神经退行性疾病、慢性疲劳综合征^[30-34]、慢性莱姆病、皮炎^[35] 以及时差紊乱^[36] 等,见表 1:①具有维持线粒体功能的潜力,并能促进 ATP 的生成;②作为强大的自由基清除剂,可以缓解由氧化应激引起的脂质过氧化和 DNA 损伤;③具有抗氧化能力。

AN 作为神经退行性疾病的临床生物学标记,是一种特殊的听觉功能障碍性疾病,受环境因素和遗传因素影响,可累及内毛细胞、突触、螺旋神经节(spiral ganglion, SGN) 细胞及听神经,以言语理解能力受损为主要表型^[37-40]。目前已发现多种 AN 相关基因,其中 *AIFM1* 基因是迟发型听神经病最常见的致病基因,约占 18.6%^[41],其病变部位多位于突触后及听神经,可伴/不伴周围神经病变。助听器的人工耳蜗效果不佳。因此,探究 *AIFM1* 基因突变相关听神经病的药物治疗具有重要意义。*AIFM1* 基因编码的 AIF 蛋白,参与维持正常生理状态,不仅具有氧化还原酶活性,且参与维持线粒体呼吸链复合物的正常生理功能。此外,AIF 还具有凋亡诱导活性^[42],在某些促凋亡信号刺激下,AIF 从线粒体易位至细胞核内,激活非 caspase 依赖的细胞凋亡通路。

Qiu 等^[43] 基于临床患者 *AIFM1* 致病变异位点,以 CRISPR Cas9 技术构建了 AIF-WT 和 AIF-mutant 稳转细胞系(p. T260A, p. R422W, p. R451Q) 展开研究。结果表明,在 *AIFM1* 突变相关细胞系研究中发现,突变导致 AIF 二聚体形式受损。而 AIF 维持线粒体功能依赖于二聚体形式,因此,进一步观察了线粒体功能,发现突变细胞系膜电位降低、ATP 合成速率下降、ROS 升高等线粒体功能障碍表型,并导致氧化磷酸化过程受损,氧化应激加剧,最终发生细胞凋亡。结果表明,线粒体功能障碍可能是 *AIFM1* 突变相关 AN 的潜在机制。多项研究结果都可支撑这一观点。首先,

多项研究显示髓鞘极易受到氧化应激的影响。因为髓磷脂由 80% 的脂质组成,且大部分是不饱和的,而脂质在 ROS 等自由基存在时极易过氧化。Silvia 等^[44]研究也表明脱髓鞘可能与氧化磷酸化受损引起的氧化应激有关。此外,该研究还表明髓磷脂可能是 ROS 的来源之一。在正常生理条件下,髓磷脂内源性抗氧化剂发挥作用,此时氧化应

激最小;在病理状态下,髓磷脂内的 ETC 与 ATP 生成解耦,产生了大量内源性抗氧化剂无法平衡的 ROS,形成恶性循环,加剧氧化应激,甚至会引起 ATP 耗竭、脱髓鞘、细胞死亡等系列损伤。其次,由于人体构造以及 SGN 工作的高精密度决定了其对 ATP 的巨大需求。所以,线粒体功能障碍可能是 *AIFM1* 基因突变相关 AN 的潜在机制之一。

表 1 NADH 在临床试验中的应用

疾病	例数	年龄/岁	剂量	疗程	主要结果指标	结果
阿尔茨海默症						
1996 ^[45]	17	33~84	10 mg/d	8~12 周	简易智力状态检查量; 总体衰退量表	该开放标签试验中所有患者经 NADH 后, 都观察其认知功能障碍的改善, 但就本试验结果无法得出明确的结论
2000 ^[46]	19	54~91	10 mg/d	12 周	简易智力状态检查量; 总体衰退量表; 阿尔茨海默病评定量表—认知量表	对 25 例轻度至中度阿尔茨海默氏症、血管性痴呆和额颞型痴呆患者以及目前的胆碱模拟药物治疗患者进行了 NADH 治疗, 并未发现认知改善的迹象
2001 ^[28]	48	50~80	10 mg/d	24 周	Mattis 痴呆症评定量表总分语言流畅性测试	试验发现 NADH 能提高 AD 患者的认知功能
帕金森症						
1989 ^[24]	161	/	25 mg/d	10~14 d	尿高香草酸水平; Birk-mayer & Neumayer 残疾量表	除 13 例患者外, 其余患者失能程度都有不同程度的好转; 所有患者尿高香草酸水平升高, 即内源性左旋多巴生成增加
1993	885	/	/	/	/	80% 患者经 NADH 治疗后得到改善; 治疗前残疾、疾病持续时间和患者年龄与改善程度相关但影响较弱
慢性疲劳综合征						
1999 ^[30]	26	20~70	10 mg/d	4 周	自研发疲劳调查问卷	试验结果显示 30% 的患者对 NADH 反应良好
2004 ^[31]	31	22~54	5 或 10 mg/d	24 个月	疲劳程度问卷以及其他症状问卷; 免疫学参数	在试验的前 3 个月观察到 NADH 优于常规治疗; 多数患者 IgG 和 IgE 抗体水平升高
2009 ^[32]	86	18~65	20 mg/d	3 个月	疲劳强度; 功能状态; 情绪; 疲劳影响量表; 声音质量; 疲劳对功能性影响; 生活质量	CFS 患者服用 NADH 后焦虑程度以及最大心率下降, 但与 CFS 相关的其他临床表现和生活质量并没有得到改善
2012 ^[47]	58	55.0±1.4	35 mg/d	8 周	Piper 疲乏量表	服用 NADH 后患者疲劳改善, 8 周后继续服用可能进一步缓解
2014 ^[34]	80	49.3±7.1	20 mg/d	8 周	疲劳影响量表	补充辅酶 Q10 和 NADH 8 周后, CFS 患者的疲劳明显改善, FIS 总分降低; ATP 生成水平提高, 线粒体功能改善
2021 ^[33]	207	45.38±7.81/ 46.79±6.48	20 mg/d	12 周	疲劳影响量表; 匹兹堡睡眠质量指数; 36 项简明健康调查	NADH 和辅酶 Q10 联用可以有效减少认知疲劳和整体疲劳感知, 从而改善 ME/CFS 中的 HRQoL
皮炎						
2003 ^[35]	10	21~61	2~3 g	2 周	皮肤炎症	6 例患者的红斑、水肿和水泡性病变更明显减轻, 未发现皮肤干燥或脱皮
倒时差						
2001 ^[36]	35	35~55	20 mg/d	单次	Kay 连续性能测试; 分数测试; 复杂认知评估组合; 自动神经心理学评估指标; 沃尔特·里德情绪量表; 斯坦福嗜睡量表	服用 NADH 可改善因时差引起的认知功能紊乱

NADH 具有维持线粒体功能以及清除自由基的功能,且 AIF 蛋白包含了 NADH 结合域,因此 Wang 等^[43]对突变细胞系孵育了 NADH 小分子化合物后(200 $\mu\text{mol/L}$),观察到 AIF 二聚体水平上升,线粒体功能障碍缓解,并有效逆转了细胞凋亡的表型。上述结果提示,NADH 可能是治疗 *AIFM1* 突变相关 AN 的候选药物。此外,近期研究结果表明,NADH 作为一种信号分子参与调控突触可塑性和髓鞘再生能力,也可支持这一猜想^[21-22]。

4 总结

NADH 是能量稳态所必需的氧化还原反应的关键辅酶,不仅在呼吸链中参与电子传递,还作为信号分子调控包括抗细胞凋亡、突触可塑性、基因表达、钙稳态等多种生物进程。因为以上特质,NADH 被认为是治疗神经退行性疾病的候选药物。基于 NADH 的特性以及 *AIFM1* 突变相关 AN 的发病机制,NADH 可能是治疗 AN 的候选药物。但这一猜想仍需更多更有力的实验结果来支撑,此外,关于如何将 NADH 高效精准地传送到目标部位、有效剂量以及靶向生物标志物等实际问题仍需考虑和克服。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration[J]. *Science*, 2016, 353(6301): 777-783.
- [2] Guerreiro S, Privat AL, Bressac L, et al. CD38 in Neurodegeneration and Neuroinflammation [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 471.
- [3] Andreone BJ, Larhammar M, Lewcock JW. Cell Death and Neurodegeneration[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(2): a036434.
- [4] Gammon K. Neurodegenerative disease; brain windfall [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 299-300.
- [5] Verdin E. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration[J]. *Science*, 2015, 350(6265): 1208-1213.
- [6] Fang EF, Lautrup S, Hou Y, et al. NAD⁺ in Aging: Molecular Mechanisms and Translational Implications[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(10): 899-916.
- [7] Giroud-Gerbetant J, Joffraud M, Giner MP, et al. A reduced form of nicotinamide riboside defines a new path for NAD⁺ biosynthesis and acts as an orally bioavailable NAD⁺ precursor[J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 192-202.
- [8] Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WJ, et al. NAD⁺ Repletion Rescues Female Fertility during Reproductive Aging[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(6): 1670-1681. e7.
- [9] 刘晓雨. NADH 调控神经突触可塑性基因表达的分子机制[D]. 山东大学, 2020.
- [10] Yang L, Garcia Canaveras JC, Chen Z, et al. Serine Catabolism Feeds NADH when Respiration Is Impaired [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4): 809-821. e6.
- [11] Williamson DH, Lund P, Krebs HA. The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver[J]. *Biochem J*, 1967, 103(2): 514-27.
- [12] Veech RL, Guynn R, Veloso D. The time-course of the effects of ethanol on the redox and phosphorylation states of rat liver[J]. *Biochem J*, 1972, 127(2): 387-397.
- [13] Ying W. NAD⁺ and NADH in cellular functions and cell death[J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 3129-3148.
- [14] Ying W. NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(2): 179-206.
- [15] Olek RA, Ziolkowski W, Kaczor JJ, et al. Antioxidant activity of NADH and its analogue—an in vitro study [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2004, 37(4): 416-421.
- [16] Yamada M, Sakai H. Hidden Antioxidative Functions of Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Coexisting with Hemoglobin[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(7): 1820-1829.
- [17] Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors [J]. *Pharmacol Rev*, 2002, 54(3): 375-429.
- [18] Zhou Y, Liu L, Tao S, et al. Parthanatos and its associated components: Promising therapeutic targets for cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105299.
- [19] Zhu K, Swanson RA, Ying W. NADH can enter into astrocytes and block poly(ADP-ribose) polymerase-1-mediated astrocyte death[J]. *Neuroreport*, 2005, 16(11): 1209-1212.
- [20] Kharechkina E, Nikiforova A, Kruglov A. NAD(H) Regulates the Permeability Transition Pore in Mitochondria through an External Site[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8560.
- [21] Michán S, Li Y, Chou MM, et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(29): 9695-9707.
- [22] Ma XR, Zhu X, Xiao Y, et al. Restoring nuclear entry of Sirtuin 2 in oligodendrocyte progenitor cells promotes remyelination during ageing[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1225.
- [23] Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(10): 565-581.
- [24] Birkmayer GD, Kay GG, Vürre E. [Stabilized NADH (ENADA) improves jet lag-induced cognitive performance deficit][J]. *Wien Med Wochenschr*, 2002, 152(17-18): 450-454.
- [25] Manyam BV, Dhanasekaran M, Hare TA. Neuroprotective effects of the antiparkinson drug *Mucuna pruriens*[J]. *Phytother Res*, 2004, 18(9): 706-712.
- [26] Hou Y, Lautrup S, Cordonnier S, et al. NAD⁺ sup-

- plementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(8):E1876-E1885.
- [27] 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 USA*, 2021, 118(37):e2011226118.
- [28] V. Demarin¹, MD, PhD, et al. ENADA/NADH improves cognitive impairment of Alzheimer patients [G]. *First International Conference of Mechanisms of Action of Nutraceuticals*, 2001, 22.
- [29] Lloret A, Beal MF. PGC-1 α , Sirtuins and PARPs in Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Conditions; NAD⁺ to Rule Them All[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(10):2423-2434.
- [30] Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, et al. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999, 82(2):185-191.
- [31] Santaella ML, Font I, Disdier OM. Comparison of oral nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) versus conventional therapy for chronic fatigue syndrome [J]. *P R Health Sci J*, 2004, 23(2):89-93.
- [32] Alegre J, Rosés JM, Javierre C, et al. [Nicotinamide adenine dinucleotide(NADH) in patients with chronic fatigue syndrome][J]. *Rev Clin Esp*, 2010, 210(6):284-288.
- [33] Castro-Marrero J, Segundo MJ, Lacasa M, et al. Effect of Dietary Coenzyme Q10 Plus NADH Supplementation on Fatigue Perception and Health-Related Quality of Life in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8):2658.
- [34] Castro-Marrero J, Cordero MD, Segundo MJ, et al. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(8):679-685.
- [35] Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Adamus J, et al. Topical application of NADH for the treatment of rosacea and contact dermatitis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2003, 28(1):61-63.
- [36] Birkmayer GD, Kay GG, Vürre E. [Stabilized NADH (ENADA) improves jet lag-induced cognitive performance deficit][J]. *Wien Med Wochenschr*, 2002, 152(17-18):450-454.
- [37] 王秋菊, Starr A. 听神经病:从发现到渐入精准[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(3):161-171.
- [38] 中国听神经病临床诊断与干预多中心研究协作组, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会, 等. 中国听神经病临床实践指南(2022版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(3):241-262.
- [39] 王秋菊. 儿童听力损失诊治思考[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(3):161-168.
- [40] 谢林怡, 熊芬, 兰兰, 等. 儿童听神经病的听力随访研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(3):177-180.
- [41] Wang H, Bing D, Li J, et al. High Frequency of AIFM1 Variants and Phenotype Progression of Auditory Neuropathy in a Chinese Population[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020:5625768.
- [42] Herrmann JM, Riemer J. Apoptosis inducing factor and mitochondrial NADH dehydrogenases: redox-controlled gear boxes to switch between mitochondrial biogenesis and cell death[J]. *Biol Chem*, 2021, 402(3):289-297.
- [43] Qiu Y, Wang H, Pan H, et al. AIFM1 variants associated with auditory neuropathy spectrum disorder cause apoptosis due to impaired apoptosis-inducing factor dimerization[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(2):172-184.
- [44] Ravera S, Bartolucci M, Cuccarolo P, et al. Oxidative stress in myelin sheath: The other face of the extra-mitochondrial oxidative phosphorylation ability [J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(9):1156-1164.
- [45] Birkmayer JG. Coenzyme nicotinamide adenine dinucleotide; new therapeutic approach for improving dementia of the Alzheimer type[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1996, 26(1):1-9.
- [46] Rainer M, Kraxberger E, Haushofer M, et al. No evidence for cognitive improvement from oral nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in dementia [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2000, 107(12):1475-1481.
- [47] Nicolson GL, Settineri R, Ellithorpe R. Lipid replacement therapy with a glycerophospholipid formulation with nadh and coq10 significantly reduces fatigue in intractable chronic fatiguing illnesses and chronic lyme disease patients [J]. *Int J Clin Med*, 2012, 3(3):8.

(收稿日期:2023-10-14)