

烟酰胺单核苷酸口服给药对高血压大鼠的影响

魏雨辰, 田家盛, 王道鑫, 凌期盛, 王治, 缪朝玉

The effects of nicotinamide mononucleotide on hypertensive rats

WEI Yuchen, TIAN Jiasheng, WANG Daoxin, LING Qisheng, WANG Zhi, MIAO Chaoyu

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202412006>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

七味脂肝方对非酒精性脂肪性肝炎动物模型的药效学评价

Pharmacodynamic effects of Qiwei Zhigan prescription on non-alcoholic steatohepatitis in animal model

药学实践与服务. 2024, 42(9): 389-398 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404096](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404096)

基于UHPLC-Q/TOF-MS代谢组学策略的葛根-知母药对防治阿尔茨海默病的药效与作用机制研究

Study on the pharmacological effects and mechanism of Gegen-Zhimu herb pair in preventing and treating Alzheimer's disease by UHPLC-Q/TOF-MS metabolomics strategy

药学实践与服务. 2025, 43(1): 30-40 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202409035](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202409035)

巴戟天丸组方对A β 损伤成骨细胞的作用及基于网络药理学的机制研究

The roles of Bajitianwan formula on A β -injured osteoblasts and the mechanism based on network pharmacology

药学实践与服务. 2024, 42(7): 285-290, 296 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305011](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305011)

肝素钠肌醇烟酸酯乳膏中肌醇烟酸酯皮肤药动学研究

Skin pharmacokinetics of inositol nicotinate in heparin sodium inositol nicotinate cream

药学实践与服务. 2025, 43(1): 6-9, 21 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404006](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404006)

负载骨髓间充质干细胞/白藜芦醇脂质体的水凝胶支架治疗创伤性脑损伤的研究

Hydrogel scaffolds loaded with bone marrow mesenchymal stem cells/resveratrol liposomes for traumatic brain injury treatment

药学实践与服务. 2025, 43(2): 67-74 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202406034](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202406034)

山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid

药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202307052](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202307052)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

烟酰胺单核苷酸口服给药对高血压大鼠的影响

魏雨辰¹, 田家盛², 王道鑫², 凌期盛², 王治², 缪朝玉^{1,2} (1. 上海大学医学院, 上海 200444; 2. 海军军医大学药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 目的 探讨烟酰胺单核苷酸(NMN)口服给药对高血压大鼠是否具有治疗作用。方法 采用两种大鼠高血压模型: 自发性高血压大鼠(SHR)和双肾双夹(2K2C)易卒中肾血管性高血压大鼠, 分别单次、长期或终身给予 NMN。通过观察高血压大鼠的血压变化、靶器官损伤程度和生存时间, 评估 NMN 的降血压作用。结果 NMN 没有降低高血压大鼠的血压水平、减轻器官损伤以及延长存活时间的作用。结论 NMN 口服给药对高血压大鼠没有降压作用, 为未来 NMN 的临床研究提供有价值的见解。

[关键词] NMN; 高血压; 高血压大鼠模型; 器官损伤; 生存时间

[文章编号] 2097-2024(2025)05-0001-09 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202412006

The effects of nicotinamide mononucleotide on hypertensive rats

WEI Yuchen¹, TIAN Jiasheng², WANG Daoxin², LING Qisheng², WANG Zhi², MIAO Chaoyu^{1,2} (1. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 2. Department of Pharmacology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To exploring the effects of nicotinamide mononucleotide (NMN) on hypertensive rats. **Methods** Two rat hypertension models including hypertensive rats (SHR) and two-kidney two-clip (2K2C) rats were used to be given single, long-term or lifelong administration of NMN respectively. NMN's effects were assessed comprehensively by monitoring survival time, blood pressure levels, and the extent of organ damage in hypertensive model rats. **Results** It was revealed that NMN did not exhibit protective effects in terms of lowering blood pressure levels, reducing organ damage or increasing survival time in hypertensive rats. **Conclusion** This study suggested that NMN did not demonstrate antihypertensive effects in rat hypertension models and may provide valuable insights for future clinical observation on NMN.

[Key words] NMN; hypertension; rat hypertension models; organ damage; lifespan

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是一种重要的代谢产物, 其参与许多生化过程, 如能量代谢、基因表达调控、DNA 修复等^[1,2]。人体皮肤、血液、肝脏、肌肉和大脑中的 NAD⁺浓度会随着年龄的增长而降低, 因此, 增强 NAD⁺可能在缓解相关的细胞功能和整体健康受损方面发挥关键作用^[3]。烟酰胺单核苷酸(NMN)是 NAD⁺生物合成的前体。国内外研究表明, 补充 NMN 可以提高 NAD⁺水平^[4]。NMN 可以缓解各种心脑血管疾病的发展, 包括中风^[5]、心力衰竭^[6]和心肌缺血等^[7]。此外, NMN 还与改善线粒体功能和潜在的抗衰老益处有关^[8]。几项临床试验探索了 NMN 补充剂的有效性和安全性 (标识号: NCT04228640^[9], NCT04823260^[10],

UMIN000036321^[11])^[8], 证明了其对心血管保护的潜力。然而, NMN 的研究仍然缺乏大规模可靠的人体试验数据, 特别是关于其治疗高血压等特定疾病的疗效问题。虽然早期研究显示了一些有希望的结果, 但需要更广泛的基础研究和临床试验来证实其在不同患者群体中的疗效和安全性。

高血压是一系列健康问题的重要危险因素, 包括心脏、肾脏疾病以及中风等脑血管疾病^[12], 影响着全世界数百万人^[13]。高血压的危险在于, 随着时间的推移会导致靶器官损伤, 发生如动脉粥样硬化、肾功能衰竭、心力衰竭和中风等疾病。高血压的发生与衰老和肥胖等因素有关, 而这两者都源自于 NAD⁺缺乏。因此, NAD⁺已成为高血压的潜在治疗靶点。

目前关于 NMN 对高血压的影响研究相对有限。只有一项临床前实验表明 NMN 可以降低血管紧张素 II (Ang II) 诱导的高血压小鼠的血压^[14]。另有一项临床研究表明, 补充 NMN 可以降低高血

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(82030110; 82330117)

[作者简介] 魏雨辰, 硕士研究生, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: weiyuchen@shu.edu.cn

[通信作者] 缪朝玉, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: cymiao@smmu.edu.cn

压患者的血压(标识号: NCT04903210^[14])。然而,目前的证据不足以将 NMN 开发为抗高血压药物,特别是其缺乏较为全面的临床前药效评价。因此需要更严格的研究来确定 NMN 是否能作为高血压治疗药物。自发性高血压大鼠(SHR)是一种遗传性高血压模型动物,常用于评估抗高血压药物^[15-17]。双肾双夹(2K2C)大鼠是一种实验性易卒中肾血管性高血压模型动物,这些大鼠在术后 2 周内 100% 发生高血压^[15, 16],也常用于评估抗高血压药物。本次研究中,我们采用单次胃瘘给药和长期药物饲料喂养方式给予受试大鼠 NMN 治疗,观察 NMN 对原发性和继发性高血压大鼠模型的血压和器官损伤的影响。此外,我们还观察了终身给药 NMN 对 2K2C 大鼠模型死亡率和寿命的影响^[15]。

1 材料与方法

1.1 实验动物

Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠(160~180 g)购于上海必凯科翼生物科技有限公司。2K2C 大鼠由 SD 大鼠双侧肾动脉嵌套 0.2 mm 内径的 U 型银夹制作而成。雄性 SHR(250~290 g)购于北京维通利华实验动物技术有限公司。

所有大鼠均饲养于独立通气笼盒(IVC)系统中,饲养温度为 24±2℃,相对湿度为 40%~60%,照明时间为 8:00~20:00,自由饮食和饮水(特定情况除外)。本实验研究严格遵守实验动物福利等伦理原则。

1.2 实验试剂和仪器

NMN(批号 2021046B)由尚科生物医药(上海)有限公司提供,氯沙坦钾(Losartan)(批号 LOSB-4-06210326)由浙江美诺华药业股份有限公司提供,戊巴比妥钠购于德国 Merck 公司,注射用青霉素钠购于山东鲁抗医药股份有限公司,肝素钠(批号 H3v60)购于上海博光生物科技有限公司,EVG 弹力纤维染色试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司。

U 型银夹(0.2 mm 内径)、血压与心率分析系统(型号 MPA-HBBS)购于上海奥尔科特生物科技有限公司,聚乙烯导管购于法国 Biotrol 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组和治疗方案

NMN 单次给药治疗研究:包括 SHR 和 2K2C 大鼠两种模型,在各自模型实验中,大鼠均被随机分配为对照组(蒸馏水)和 NMN 给药组(200 mg/kg),并通过胃瘘导管给药。

NMN 长期给药(4 周)治疗研究:包括 SHR 和

2K2C 大鼠两种模型,在各自模型实验中,大鼠均被随机分配为对照组(普通饲料)和 NMN 给药组[药物饲料,等效 NMN 剂量 200 mg/(kg·d)]。

生存时间观察研究:采用 2K2C 大鼠模型,实验包括假手术组(正常 SD 大鼠,普通饲料)和 2K2C 造模组,2K2C 造模组大鼠再被随机分为模型组(普通饲料)、氯沙坦给药组[药物饲料,等效剂量 20 mg/(kg·d)]和 NMN 给药组[药物饲料,等效剂量 200 mg/(kg·d)]。

1.3.2 2K2C 大鼠模型制备

2K2C 模型是通过在正常 SD 大鼠的两个肾动脉上放置 0.2 mm 尺寸的银夹后造成的高血压模型,参考本教研室文献及方案^[16,17]。简言之,SD 大鼠用 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,腹部切口,轻轻翻转肾脏,游离出肾动脉后放上内径为 0.2 mm 的 U 形银夹。在另一侧肾脏重复相同步骤。小心复位肾脏和周围组织。假手术的大鼠进行相同的操作至游离血管步骤,但不放置 U 形银夹。以上步骤完成后,滴加青霉素,缝合。然后将大鼠放在电热毯上,苏醒后送回 IVC 系统笼。

1.3.3 胃瘘给药操作方法

用 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉大鼠,腹部区域脱毛并消毒,自剑突下沿腹部中间切口 2 cm,使用无菌棉签将胃轻轻拉出,于近幽门段并且避开血管作荷包预缝合,预留区域内戳出小孔,迅速将胃瘘导管缠有胶布端插入胃内,拉紧预缝合线固定导管,经背部皮下牵引至颈后穿出并固定。随后,将胃瘘导管以大鼠马甲方式固定于背部防止动物清醒后抓咬。手术完成后,动物于电热毯上保温至复苏。

1.3.4 清醒自由活动测量血压

参考本教研室文献及方案^[15,16],用 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉大鼠,左侧腹股沟区域脱毛并消毒,并沿股动脉方向切开皮肤,暴露股动脉。游离出一段股动脉,插入特制的 PE 测压导管,导管前端依次穿行过股动脉、髂总动脉并最后进入腹主动脉,此时测得血压为腹主动脉血压,导管的另一端沿皮下穿行至颈部背侧皮肤后穿出,用自制马甲固定,缝合伤口。术后,大鼠饲养于测量系统笼里适应环境,自由饮食和饮水。24 h 后,测压导管连接压力传感器,经 MPA-HBBS 数据分析系统处理后将压力信号转化为血压波形显示在电脑屏幕上。同时以 0.3 ml/h 的速率连续输注 25 U/ml 肝素钠,以防止测压过程中凝血。

NMN 单次给药实验中,大鼠股动脉插管手术

后次日上午 9:00 开启测量系统,连续记录血压和心率信号。12:00,通过胃管给予相应的药物(NMN 或蒸馏水)。连续记录 24 h 血压和心率变化(取给药前 1 h 的数据作为基础血压和心率)。NMN 长期给药实验中, NMN 给药组和对照组的大鼠同样使用上述方法进行血压和心率测量,并连续记录 2 h。

1.3.5 器官大体形态学和病理形态学分析

在完成血压和心率测量后,大鼠再次麻醉并迅速打开胸腔,用 4 °C 预冷的生理盐水对大鼠进行心脏灌注。取出脑、肝脏、心脏、肾脏和主动脉(从左锁骨下动脉分支到横膈膜段),测量器官重量,以及主动脉长度、左心室壁厚度、肾皮质和髓质厚度。随后,将脑、心脏、主动脉、和肾脏用 4% 多聚甲醛固定,并进行病理形态学分析,包括 EVG、苏木素-伊红(HE)和 Masson 染色^[18]。

1.3.6 统计学分析

所有实验数据均以“均值±标准误(mean±SEM)”表示。使用 GraphPad Prism 10 软件进行统计分析。使用非配对 Student-*t* 检验进行组间比较,生存曲线使用 Log-rank 检验分析。以 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 单次 NMN 治疗未降低 SHR 的血压和器官损伤程度

SHR 是一种原发性高血压大鼠模型,单次给予 200 mg/kg NMN 后,2 h 内, NMN 给药组和溶剂对照组的收缩压、舒张压、平均动脉压或心率没有显著差异(图 1: A-D)。对 NMN 给药后 2 h 和 24 h 内的区间血压进行测量分析,两组的收缩压、舒张压、平均动脉压或心率均值也没有显著差异(图 1: E-H)。

高血压还可导致心室肥大、主动脉增厚、肾脏皮质萎缩等靶器官损伤。进一步比较两组大鼠的器官损伤程度,与溶剂对照组相比, NMN 给药组的脑、肝、肾、心脏、心室、左心室和主动脉的器官相对重量没有显著变化(图 1: I)。同时,两组在主动脉重量与长度比、左心室壁厚度和肾皮质与髓质厚度比方面也没有显著差异(图 1: J-L)。

对脑血管进行 EVG 染色,两组大鼠的弹力纤维均清晰、完整,没有发生显著的病理损伤;对心脏进行 Masson 染色,也没有发现 NMN 可以改善血管周围的胶原纤维分布;对主动脉和肾脏进行 HE 染色,同样没有发现 NMN 减轻主动脉厚度或改善肾小球萎缩等病变(图 1: M)。这些结果表明,

在 SHR 模型中,单次给药 NMN 对血压或器官保护方面没有治疗作用。

2.2 长期 NMN 治疗未降低 SHR 的血压和器官损伤程度

高血压是一种慢性疾病,进一步在 SHR 模型上长期给予 NMN 药物饲料喂养 4 周,等效剂量为 200 mg/(kg·d),以评估其对血压和器官损伤的影响。与对照组相比,长期 NMN 药物饲料治疗组的大鼠体重没有显著变化,但第 4 周时, NMN 给药组大鼠的进食量显著增加(图 2: A-B)。NMN 药物饲料喂养 4 周后,对照组和 NMN 给药组的收缩压、舒张压、平均动脉压或心率均没有显著差异(图 2: C-F)。

比较两组大鼠的器官损伤程度,与 NMN 单次给药治疗的结果相似, NMN 药物饲料治疗 4 周依然没有显著的靶器官保护作用(图 2: G-K)。这些结果表明,在 SHR 模型中, NMN 长期给药也没有降低血压或器官保护作用。

2.3 单次 NMN 治疗未降低 2K2C 大鼠的血压和器官损伤程度

2K2C 大鼠模型是继发性高血压的实验室模型,通过 2K2C 手术造模后,大鼠血压明显升高^[16],进一步研究了在 2K2C 大鼠模型中单次给药 200 mg/kg NMN 的治疗效果。与 SHR 模型中观察到的结果一致,与对照组相比,单次给药 NMN 后 2 h 或 24 h 内对血压和心率没有影响(图 3: A-H)。2K2C 大鼠单次服用 NMN 后,脑、心脏、肾脏和主动脉等组织的形态学评估和病理染色也没有显示出任何器官保护作用(图 3: I-M)。这些结果表明,在 2K2C 模型中,单次给药 NMN 对血压或器官保护方面也没有显著影响。

2.4 长期 NMN 未降低 2K2C 大鼠的血压和器官损伤程度

在 2K2C 模型中长期给予 NMN 200 mg/(kg·d),与对照组相比,长期 NMN 治疗组的体重没有显著变化,尽管第 4 周的进食量明显减少(图 4: A-B)。连续给予 NMN 4 周后,测量两组大鼠的收缩压、舒张压、平均动脉压或心率,没有观察到显著差异(图 4: C-F)。形态学评估,包括脑、肝、肾、心脏、心室、左心室和主动脉的相对器官重量;主动脉重量与长度比;左心室壁厚度和肾皮质与髓质厚度比;结合 EVG、Masson 和 HE 染色,两组之间没有显著差异(图 4: G-K)。这些结果表明,在 2K2C 模型中,长期给药 NMN 对血压或器官保护也没有显著影响。

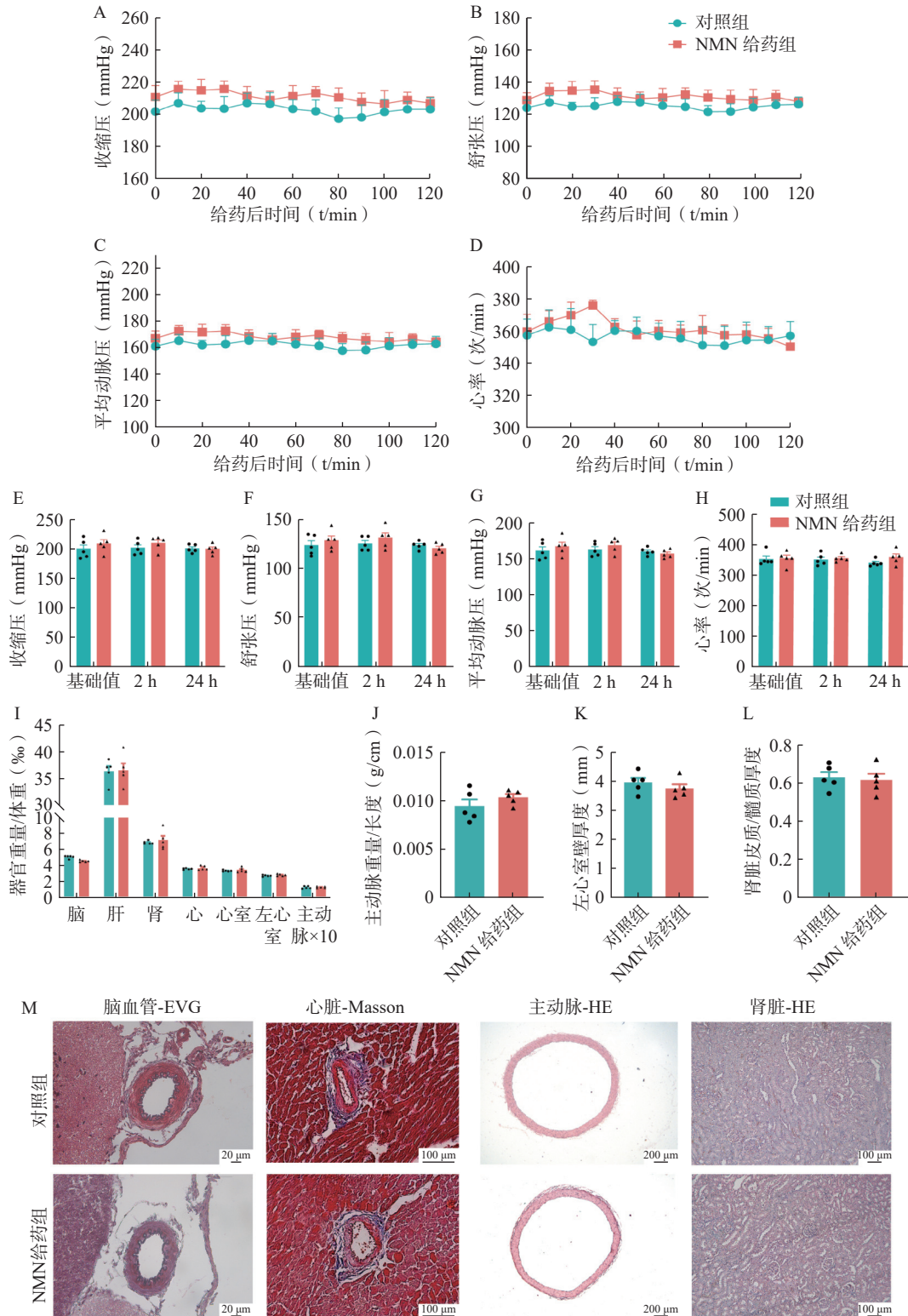


图 1 单次 NMN 治疗对 SHR 的血压、心率及靶器官损伤的影响 (n=5)

A-D. 单次给药后 2 h 内的收缩压、舒张压、平均动脉压和心率的动态测量值; E-H. 单次给药前和给药后 2、24 h 区间内的收缩压、舒张压、平均动脉压和心率平均值; I. 脑、肝、肾、心脏、心室、左心室和主动脉的相对器官重量; J. 主动脉重量与长度比; K. 左心室壁厚度; L. 肾皮质与髓质厚度比; M. 脑血管 EVG 染色、心脏 Masson 染色、主动脉和肾脏 HE 染色的代表图

2.5 长期 NMN 治疗未延长 2K2C 大鼠的存活时间
NMN 在多种病理生理过程中起着重要作用^[10]。进一步考察终身服用 NMN 是否可以延长 2K2C 高血压大鼠的存活时间。治疗期间, 各组大鼠的体重

或进食量没有显著差异(图 5: A-B)。与假手术组相比, 2K2C 模型大鼠的存活时间显著减少, 经氯沙坦治疗后, 2K2C 大鼠的存活时间显著延长。而 NMN 治疗的 2K2C 大鼠生存曲线与模型组没有显

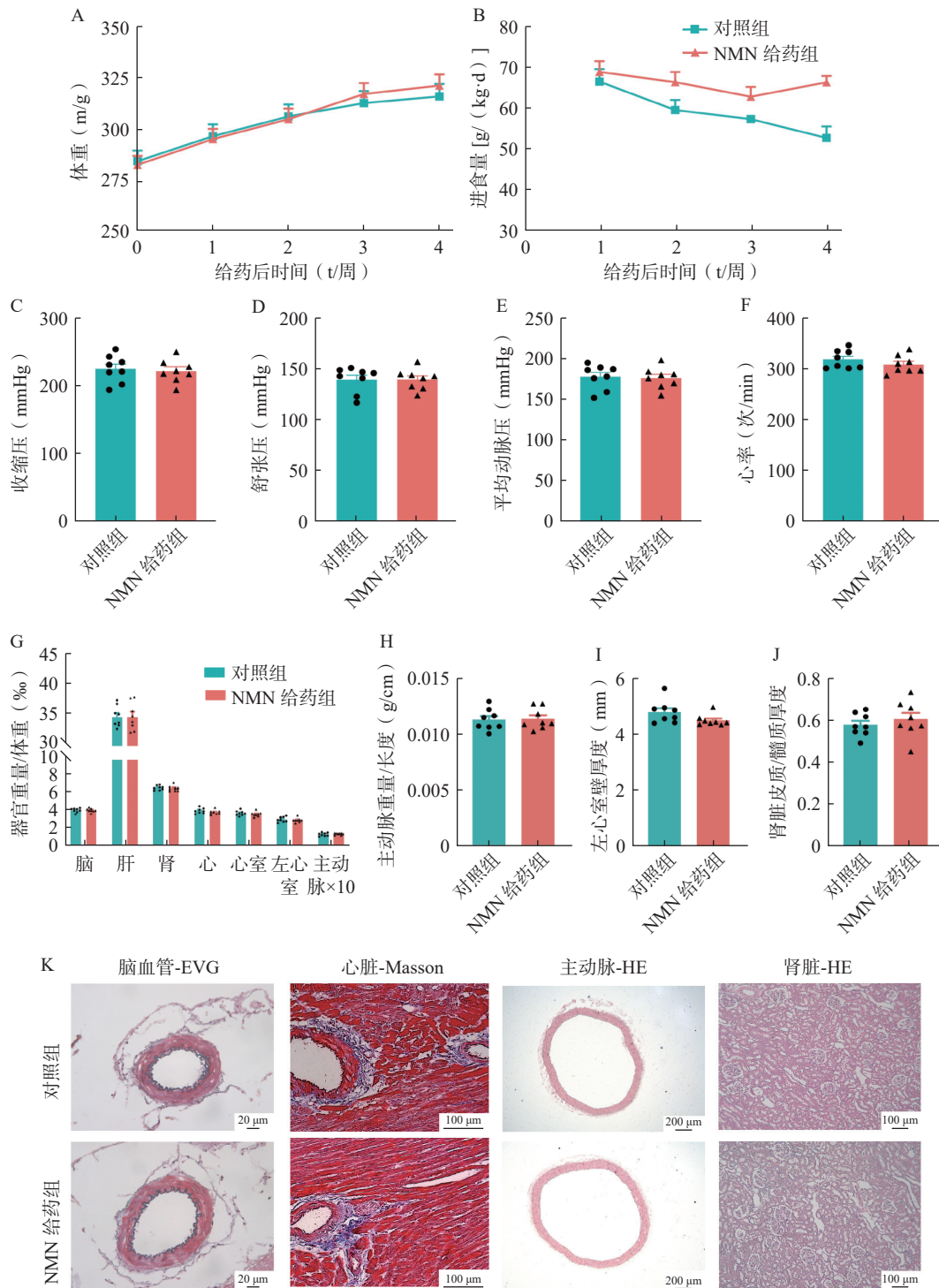


图2 长期NMN治疗对SHR的血压和心率的影响 (n=5)

著差异(图5C)。以上结果表明,在2K2C模型中,NMN没有延长高血压大鼠存活时间的作用。

3 讨论

本研究使用两种成熟的高血压大鼠模型:SHR和2K2C大鼠模型,探讨了NMN对高血压的可能影响。研究结果表明,在上述模型中,单次或长期NMN治疗均未显示出显著的抗高血压和保

护器官损伤作用,也没有延长生存时间的作用。

高血压对健康存在重大威胁,会导致严重的并发症,如心脏疾病、中风和慢性肾病等。抗高血压治疗在高血压的管理中至关重要。氯沙坦是一种经典的抗高血压药物,能够特异性拮抗血管紧张素II的AT₁型受体,并在2K2C和易卒中自发性高血压大鼠(SHR-SP)模型中被证明存在降低血压,减轻器官损伤,延长存活时间的作用^[15, 19]。因

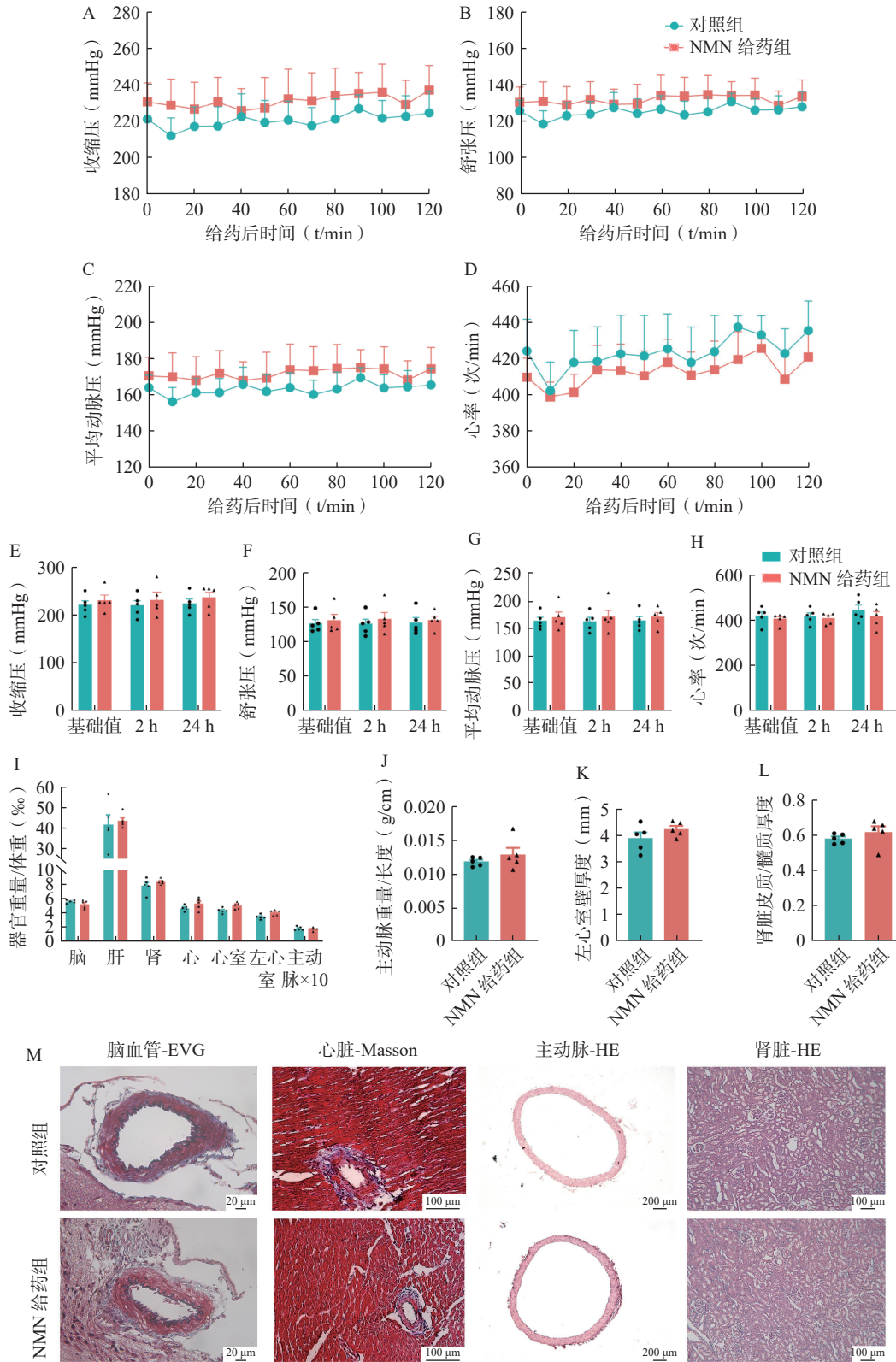


图 3 单次 NMN 治疗对 2K2C 大鼠的血压、心率和器官损伤的影响 ($n=5$)

A-D. 单次给药后 2 h 内的收缩压、舒张压、平均动脉压和心率的实时测量值; E-H. 单次给药前和给药后 2、24 h 区间内的收缩压、舒张压、平均动脉压和心率平均值; I. 脑、肝、肾、心脏、心室、左心室和主动脉的相对器官重量; J. 主动脉重量与长度比; K. 左心室壁厚度; L. 肾皮质髓质厚度比; M. 脑血管 EVG 染色、心脏 Masson 染色、主动脉和肾脏 HE 染色的代表图

此, 我们选择氯沙坦作为阳性对照药物, 它显著延长了高血压大鼠的存活时间。相比之下, NMN 并没有延长高血压大鼠的存活时间。此外, 在 2K2C

大鼠和 SHR 模型中, 无论是单次治疗还是长期治疗, NMN 对高血压和器官损伤都没有影响。

在最近的一项研究中, 在 Ang II 诱导的高血压

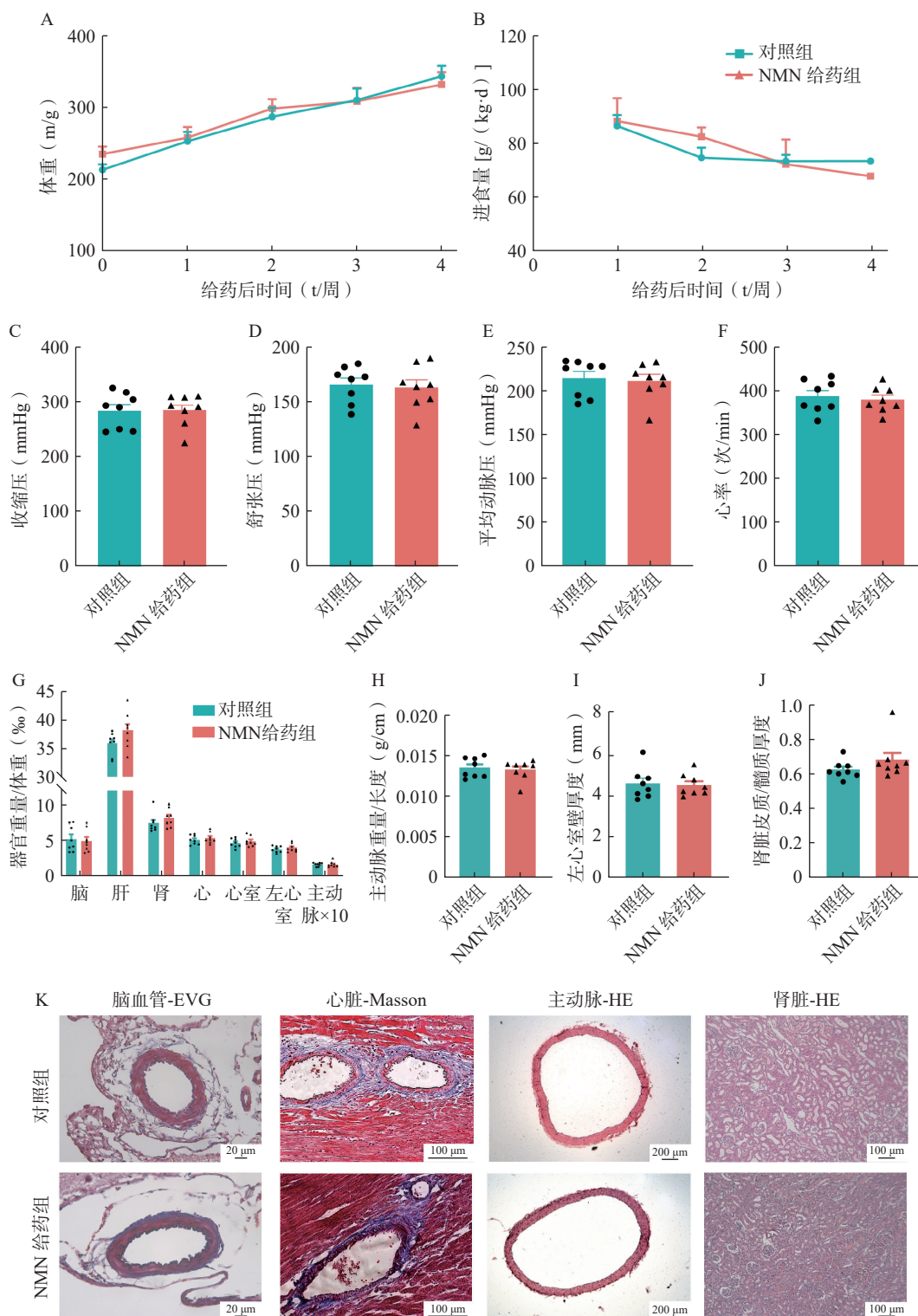


图4 长期NMN治疗对2K2C大鼠的血压和心率的影响 (n=5)

A.体重; B. 进食量; C-F. 长期给药4周后的收缩压、舒张压、平均动脉压和心率; G. 脑、肝、肾、心脏、心室、左心室和主动脉的相对器官重量; H. 主动脉重量与长度比; I. 左心室壁厚度; J. 肾皮髓质厚度比; K. 脑血管EVG染色、心脏Masson染色、主动脉和肾脏HE染色的代表图 *P<0.05, NMN给药组与对照组比较。

小鼠模型中证明了NMN有抗高血压和器官保护作用^[14]。有几个因素可能导致我们的发现与该团队的发现之间存在差异,如动物模型、给药方案、NMN给药时间和血压测量方法的变化,特别是所

用模型之间的差异,SHR和2K2C大鼠模型更广泛地用于评估抗高血压药物的效果。我们使用了与该团队近似的药物剂量进行单次和长期给药来评估NMN药效,但该团队只研究了长期给药。此

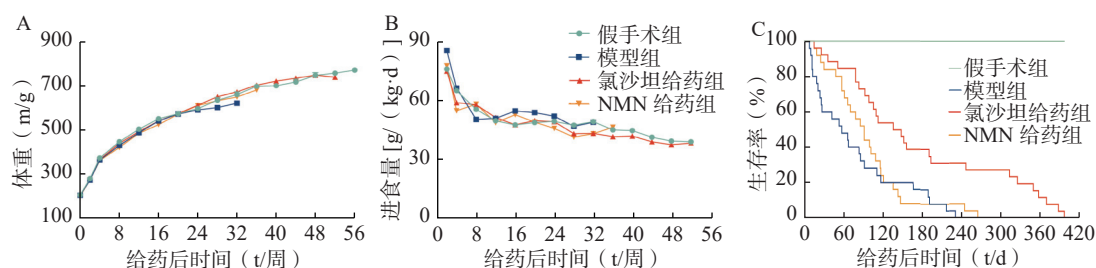


图5 长期NMN治疗对2K2C大鼠存活时间的影响 (n=25~27)

A. 体重; B. 进食量; C. 生存曲线

*** $P < 0.001$, 与假手术组比较; #### $P < 0.0001$, 与模型组比较; ▲▲ $P < 0.01$, NMN给药组与氯沙坦给药组比较, C图中均使用Log-rank检验方法。

外,实验动物的血压测量方法可能是观察到结果差异的重要原因。在本研究中,我们采用更为准确的清醒自由活动大鼠血压测定方法,而该团队采用了非侵入性尾套法。总的来说,我们直接评估了NMN对SHR和2K2C大鼠经典高血压模型中高血压和器官损伤的影响,发现NMN对高血压大鼠的血压和器官损伤没有治疗作用。

同时,氯沙坦的降血压作用已多次被我们证实,例如,在2K2C模型上,长期给药氯沙坦4周,收缩压降低约40 mmHg^[15],并且氯沙坦的降压作用被国内外广泛证明。因此研究NMN治疗对血压的影响实验中,不设氯沙坦阳性药对照组。而前期我们未证明过氯沙坦对大鼠寿命的影响,因此选择氯沙坦作为阳性对照药物,发现它显著延长了高血压大鼠的存活时间。

关于文中NMN剂量的选择,目前,NMN在各种人群中通常用作营养保健品,剂量范围为50~150 mg/d^[20]。小鼠常用NMN剂量为300 mg/kg,对应大鼠剂量约为200 mg/kg,对应人(70 kg)剂量为33 mg/kg;临床试验剂量最大一般设为900 mg/d^[21],因此,上述剂量已是较大剂量,若再尝试加大剂量没有实际应用价值,故未设计再高剂量组。

综上,本研究评估了单次和长期NMN治疗对SHR和2K2C大鼠模型中高血压和器官损伤的影响。结果表明,NMN对高血压大鼠的血压、器官损伤和寿命均没有影响,这些发现为NMN的未来临床研究提供了有价值的见解和参考。

【参考文献】

[1] COVARRUBIAS A J, 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.
 [2] WANG P, MIAO C Y. NAMPT as a therapeutic target against stroke[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(12): 891-905.
 [3] YOSHINO J, BAUR J A, IMAI S I. NAD⁺ intermediates: the

biology and therapeutic potential of NMN and NR[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 513-528.
 [4] YOSHINO J, MILLS K F, YOON M J, et al. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD(+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(4): 528-536.
 [5] WANG S N, MIAO C Y. Targeting NAMPT as a therapeutic strategy against stroke[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(2): 83-89.
 [6] YAGI M, DO Y, HIRAI H, et al. Improving lysosomal ferroptosis with NMN administration protects against heart failure[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(12): e202302116.
 [7] DENG H Y, DING D, MA Y, et al. Nicotinamide mononucleotide: research process in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9526.
 [8] SONG Q, ZHOU X F, XU K X, et al. The safety and antiaging effects of nicotinamide mononucleotide in human clinical trials: an update[J]. *Adv Nutr*, 2023, 14(6): 1416-1435.
 [9] HUANG H. A multicentre, randomised, double blind, parallel design, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of uthever(NMN supplement), an orally administered supplementation in middle aged and older adults[J]. *Front Aging*, 2022, 3: 851698.
 [10] YI L, MAIER A B, TAO R S, et al. The efficacy and safety of β -nicotinamide mononucleotide(NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial[J]. *Geroscience*, 2023, 45(1): 29-43.
 [11] IGARASHI M, NAKAGAWA-NAGAHAMA Y, MIURA M, et al. Chronic nicotinamide mononucleotide supplementation elevates blood nicotinamide adenine dinucleotide levels and alters muscle function in healthy older men[J]. *NPJ Aging*, 2022, 8(1): 5.
 [12] XU T Y, WANG P, TIAN J S, et al. Pharmacological characterization of MT-1207, a novel multitarget antihypertensive agent[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6): 885-897.
 [13] RAPSOMANIKI E, TIMMIS A, GEORGE J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1-25 million people[J]. *Lancet*, 2014, 383(9932): 1899-1911.
 [14] QIU Y M, XU S Y, CHEN X, et al. NAD⁺ exhaustion by CD38

- upregulation contributes to blood pressure elevation and vascular damage in hypertension[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 353.
- [15] TIAN J S, WEI Y C, WANG P, et al. Pharmacological effects of MT-1207 in bilateral renal artery stenosis hypertension and its hypotensive targets validation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117234.
- [16] LING Q S, ZHANG S L, TIAN J S, et al. Allisartan isoproxil reduces mortality of stroke-prone rats and protects against cerebrovascular, cardiac, and aortic damage[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6): 871-884.
- [17] WU M Y, MA X J, YANG C, et al. Effects of allisartan, a new AT(1)receptor blocker, on blood pressure and end-organ damage in hypertensive animals[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(3): 307-313.
- [18] OTALI D, FREDENBURGH J, OELSCHLAGER D K, et al. A standard tissue as a control for histochemical and immunohistochemical staining[J]. *Biotech Histochem*, 2016, 91(5): 309-326.
- [19] SHIMAMURA T, IWASAKI T, HAYASAKI-KAJIWARA Y, et al. Effects of losartan and benazepril on abnormal circadian blood pressure rhythm and target organ damage in SHRSP[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2002, 24(3): 187-205.
- [20] SOMA M, LALM S K. The role of nicotinamide mononucleotide (NMN) in anti-aging, longevity, and its potential for treating chronic conditions[J]. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(10): 9737-9748.
- [21] Yi L, Maier A B, Tao R, et al. The efficacy and safety of β -nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial[J]. *Geroscience*, 2023, 45(1): 29-43.
- [收稿日期] 2024-12-02 [修回日期] 2025-03-10
[本文编辑] 崔俐俊