

烟酰胺单核苷酸对乙醇诱导L02细胞DNA损伤的保护作用研究

狄春红¹, 阴洁¹, 钟文英¹, 张盈盈², 曹月佳², 谭晓华²

1. 杭州师范大学附属医院检验科, 浙江 杭州 310015; 2. 杭州师范大学 浙江 杭州 311121

摘要: **目的** 探究烟酰胺单核苷酸(NMN)对乙醇诱导L02细胞DNA损伤的保护作用,为NMN辅助治疗酒精性肝病提供依据。**方法** 采用不同浓度NMN(1、2、4和8 mmol/L)预处理L02细胞6 h后,暴露于0.4%乙醇12 h,分为对照组、0.4%乙醇组和不同浓度NMN组。采用台盼蓝染色分析细胞活力,确定NMN作为保护剂的浓度;通过碱性彗星实验、H2组蛋白家族X(γ H2AX)免疫荧光检测和活性氧(ROS)检测评估NMN对乙醇诱导L02细胞DNA损伤的影响。L02细胞暴露于0.4%乙醇12 h后,采用含保护浓度NMN的培养基继续培养,分为PBS对照组和NMN组,分别在0、2、4、8、16和32 h检测细胞活力;通过碱性彗星实验评估NMN对乙醇诱导L02细胞DNA损伤修复的影响。**结果** 与对照组比较,0.4%乙醇组L02细胞活力降低;与0.4%乙醇组比较,各浓度NMN组L02细胞活力升高(均 $P<0.05$);4 mmol/L及以上NMN组L02细胞活力与对照组差异无统计学意义(均 $P>0.05$),故选用4 mmol/L为NMN作为保护剂的浓度。与对照组比较,0.4%乙醇组L02细胞尾矩增加, γ H2AX免疫荧光相对强度和ROS相对水平升高(均 $P<0.05$);与0.4%乙醇组比较,4 mmol/L及以上NMN组L02细胞尾矩缩短, γ H2AX免疫荧光相对强度和ROS相对水平下降(均 $P<0.05$)。随着4 mmol/L NMN干预时间增加,L02细胞活力逐渐升高,尾矩逐渐缩短;与PBS对照组比较,干预4 h及以上NMN组L02细胞活力较高,尾矩较短(均 $P<0.05$)。**结论** NMN以剂量依赖方式减轻DNA损伤,并以时间依赖方式促进DNA损伤的修复,NMN对乙醇诱导肝细胞DNA损伤具有保护作用。

关键词: 烟酰胺单核苷酸;乙醇;DNA损伤;活性氧

中图分类号: R575 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2024)06-0548-05

Protective effects of nicotinamide mononucleotide on ethanol-induced DNA damage in L02 cells

DI Chunhong¹, YIN Jie¹, ZHONG Wenying¹, ZHANG Yingying², CAO Yuejia², TAN Xiaohua²

1. Department of Laboratory Testing, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 310015, China,

2. Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 311121, China

Abstract: Objective To investigate protective effects of nicotinamide mononucleotide (NMN) on ethanol-induced DNA damage in L02 cells, so as to provide the evidence for adjuvant therapy of NMN on alcoholic liver diseases. **Methods** L02 cells were pretreated with different concentrations of NMN (0, 1, 2, 4 and 8 mmol/L) for 6 h, and then were exposed to 0.4% ethanol for 12 h. The treated cells were divided into the control group, 0.4% ethanol group and different concentrations of NMN groups. Cell viability was analyzed using trypan blue staining for determining the concentration of NMN as a protective agent. The effects of NMN on ethanol-induced DNA damage in L02 cells were evaluated using immunofluorescence detection and reactive oxygen species (ROS) assay. L02 cells were exposed to 0.4% ethanol

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.06.021

基金项目: 杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项项目(2021WJCY144, 2022WJC016);浙江省自然科学基金项目(LY23H190001, LQ18H190003)

作者简介: 狄春红, 硕士, 副主任技师, 主要从事肿瘤相关研究工作

通信作者: 谭晓华, E-mail: xiaohuatan@hznu.edu.cn

for 12 h, cultured in a medium containing a protective concentration of NMN, and divided into PBS group and NMN group. Cell viability was detected at 0, 2, 4, 8, 16 and 32 h, and the effects of NMN on repairing ethanol-induced DNA damage were evaluated by alkaline comet assay. **Results** The cell viability was lower in 0.4% ethanol group than in the control group, and was higher in different concentrations of NMN groups than in 0.4% ethanol group (all $P < 0.05$), with no significant difference in the cells viability between 4 mmol/L and higher concentrations of NMN groups and the control group (all $P > 0.05$). Therefore, 4 mmol/L NMN was selected as a protective agent. The cell tail moments, relative immunofluorescence intensities of γ H2AX and relative levels of ROS were higher in 0.4% ethanol group than in the control group, and lower in 4 mmol/L and higher concentrations of NMN groups than in 0.4% ethanol group (all $P < 0.05$). The cell viability was increased and the cell tail moment was shortened with the increase of 4 mmol/L NMN intervention time; and the cell viability in 4 h and more of NMN groups were higher, and the cell tail moment were lower than that in PBS group (all $P < 0.05$). **Conclusions** NMN attenuates DNA damage in a dose-dependent manner and promotes the repair of DNA damage in a time-dependent manner. NMN has a protective effect on ethanol-induced DNA damage in hepatocytes.

Keywords: nicotinamide mononucleotide; ethanol; DNA damage; reactive oxygen species

乙醇氧化后产生乙醛，与 DNA 相互作用形成 N²-亚乙基-脱氧鸟嘌呤加合物，DNA 双链之间形成链间交联，导致 DNA 损伤^[1]。同时，乙醇暴露会增加细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平，高水平 ROS 不仅导致线粒体损伤和功能紊乱，还引起 DNA 损伤^[2-3]。乙醇由乙醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 催化生成乙醛，再由乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 催化生成乙酸而解毒。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 又叫辅酶 I，是乙醇代谢酶 ADH2 和 ALDH2 的辅助因子，也是体内重要的氧化还原辅助因子和底物，提高 NAD⁺ 水平可减少组织细胞氧化损伤^[4]；同时，NAD⁺ 是其消耗酶 sirtuins 家族和多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1) 的底物，二者都参与 DNA 断裂的损伤修复^[5-6]。烟酰胺单核苷酸 (nicotinamide mononucleotide, NMN) 是一种天然 NAD⁺ 前体，NMN 腺苷转移酶 (NMN adenylyltransferase, NMNAT) 催化 NMN 生成 NAD⁺。补充 NMN 可快速增加细胞内 NAD⁺ 含量，促进 DNA 损伤修复^[7]。本研究通过乙醇处理 L02 细胞前后加入 NMN，评估 NMN 在 DNA 损伤预防及修复中的作用，为 NMN 辅助治疗酒精性肝病提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

L02 细胞来自杭州师范大学公共卫生学院实验室。烟酰胺单核苷酸 (GLPBIO, 美国)；DMEM 高糖培养基 (BI, 以色列)；胎牛血清 (BI, 以色列)；胰酶 (碧云天, 上海)；台盼蓝 (生工, 上海)；无水

乙醇 (国药, 上海)；Gel-Red 核酸染料 (碧云天, 上海)；Triton X-100 (Biosharp, 合肥)；磷酸盐缓冲溶液 (PBS) (爱必信, 上海)；正常熔点琼脂糖 (Biowest, 西班牙)；低熔点琼脂糖 (生工, 上海)；双抗 (Hyclone, 美国)；兔单克隆 H2A 组蛋白家族 X (H2A histone family member X, γ H2AX) 抗体 (Abcam, 美国)；Alexa Fluor 633 山羊抗兔 IgG 抗体 (赛默飞, 美国)；PBST_x 封闭溶液 (碧云天, 上海)；DAPI 染色液 (碧云天, 上海)；ROS 检测试剂盒 (碧云天, 上海)。细胞培养箱 (赛默飞, 美国)；彗星电泳槽 (TREVIGEN, 美国)，ECLIPSE Ts2R 免疫荧光显微镜 (Nikon, 日本)，卡尔蔡司 LSM710 荧光显微镜 (CarlZeiss, 德国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组

L02 细胞生长于含 10% 胎牛血清和 1% 双抗 (100 μ g/mL 链霉素与 100 U/mL 青霉素) 的 DMEM 高糖培养基中，在 5% CO₂、37 $^{\circ}$ C 恒温培养箱中常规培养。采用含不同浓度 NMN 的培养基培养 L02 细胞 6 h 后，再用含 0.4% 乙醇的培养基培养 12 h，分为对照组 (正常培养)、0.4% 乙醇组 (0 mmol/L NMN 组) 和不同浓度 NMN 组 (1、2、4、8 mmol/L)，研究 NMN 对乙醇诱导 L02 细胞 DNA 损伤的影响，并确定 NMN 作为保护剂的浓度。将细胞暴露于含 0.4% 乙醇的培养基 12 h 后，用含保护浓度 NMN 的培养基继续培养，分为 PBS 对照组和 NMN 组，分别在 0、2、4、8、16 和 32 h 收集细胞并研究 NMN 对乙醇诱导 L02 细胞 DNA 损伤修复的影响。

1.2.2 细胞活力检测

采用台盼蓝染色分析各组 L02 细胞活力。200 μL 胰酶消化细胞，离心收集细胞后用 DMEM 高糖培养基重悬，吸取 2 μL 细胞悬液与 20 μL 0.4% 台盼蓝溶液混合，取 10 μL 混合液进行计数。活细胞不被台盼蓝染色，死亡细胞可被染色，显微镜下计数活细胞数和总细胞数。细胞活力 (%) = (活细胞数/总细胞数) \times 100%。

1.2.3 碱性彗星实验

采用 75 μL 的 70 $^{\circ}\text{C}$ 预热正常熔点琼脂糖 (0.65%) 为第一凝胶层；取 10 μL 细胞 (约 1×10^5 个) 悬液与 75 μL 预热低熔点琼脂糖 (0.65%) 37 $^{\circ}\text{C}$ 下混合，取 10 μL 混合物为第二凝胶层，胶凝固后移去盖玻片。载玻片浸入 4 $^{\circ}\text{C}$ 预冷的碱性裂解溶液中 1 h 后取出，置于碱性电泳缓冲液的水平电泳室中避光孵育 20 min 解链 DNA，最后电泳 (20 V, 20 min)。载玻片置于中和缓冲液中 15 min 后取出，干燥后用 1 \times Gel-Red 对载玻片染色，ECLIPSE Ts2R 免疫荧光显微镜拍摄单细胞图像^[8]。采用 Image J 软件分析 100 个随机选择的细胞图像，通过尾矩分析 DNA 损伤情况。

1.2.4 γH2AX 免疫荧光检测

操作参考文献 [9]，稍有改动。采用 4% 多聚甲醛固定 L02 细胞 (约 3×10^5 个) 30 min，0.1% TritonX-100 破膜，并洗涤 3 次。采用含 1% 牛血清白蛋白的 0.1% PBST_x 封闭溶液于室温下孵育 60 min，PBS 洗涤 3 次后与兔单克隆 γH2AX 抗体 (1 : 500) 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 16 h，洗涤后加入 Alexa Fluor 633 山羊抗兔 IgG 抗体 (1 : 5 000) 孵育 2 h。PBS 洗涤 3 次后，用浓度为 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 的 DAPI 对细胞核染色 15 min。卡尔蔡司 LSM710 荧光显微镜单光子共焦系统采集图像，Image J 软件分析 γH2AX 免疫荧光相对强度。

1.2.5 ROS 检测

3×10^5 个 L02 细胞接种在 6 孔板中过夜，收集细胞，去除原培养液，加入 ROS 荧光探针 DCFH-DA (10 $\mu\text{mol/L}$) 300 μL 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中孵育 30 min 后，PBS 洗涤 3 次。胰酶消化后收集细胞，于 96 孔酶标板中每孔加入 100 μL 细胞，采用荧光酶标仪检测各孔光密度值 (激发波长/发射波长=488/525 nm)，以对照组为参照，计算各组 ROS 相对水平。

1.3 统计分析

采用 SPSS 20.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述，组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析，进一步两两比较采用 Dunnett-*t* 检验；不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [*M* (*Q_R*)] 描述，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 L02 细胞活力比较

与对照组比较，0.4% 乙醇组 L02 细胞活力降低 (*P* < 0.05)；与 0.4% 乙醇组比较，各浓度 NMN 组细胞活力升高 (均 *P* < 0.05)，且细胞活力呈剂量依赖方式升高。4 mmol/L 及以上 NMN 组 L02 细胞活力与对照组差异无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。故选用 4 mmol/L 为 NMN 作为保护剂的浓度。见表 1。

2.2 各组细胞尾矩、 γH2AX 荧光相对强度和 ROS 相对水平比较

与对照组比较，0.4% 乙醇组 L02 细胞荧光染色后单细胞尾矩增加， γH2AX 免疫荧光相对强度和 ROS 相对水平升高 (均 *P* < 0.05)。与 0.4% 乙醇组比较，4 mmol/L 及以上 NMN 组 L02 细胞荧光染色后单细胞尾矩缩短，2 mmol/L 及以上 NMN 组 L02 细胞内 γH2AX 荧光相对强度降低，各浓度 NMN 组 L02 细胞 ROS 相对水平降低 (均 *P* < 0.05)。见表 1。

表 1 各组细胞活力和 DNA 损伤情况比较

Table 1 Comparison of cell viability and DNA damage in each group

组别	细胞活力/%	尾矩/ μm	γH2AX 荧光相对强度/%	ROS 相对水平
对照组	100.00 \pm 4.48	9.00 (13.00)	32.94 \pm 5.85	1.00 \pm 0.03
0.4% 乙醇组	32.94 \pm 4.77 ^①	44.00 (48.00) ^①	100.00 \pm 5.49 ^①	1.57 \pm 0.02 ^①
1 mmol/L NMN 组	50.77 \pm 6.43 ^{①②}	42.00 (59.00) ^①	89.35 \pm 12.95 ^①	1.12 \pm 0.01 ^{①②}
2 mmol/L NMN 组	71.13 \pm 7.04 ^{①②}	34.00 (55.00) ^①	65.01 \pm 4.82 ^{①②}	1.09 \pm 0.02 ^{①②}
4 mmol/L NMN 组	87.03 \pm 6.27 ^②	16.00 (38.00) ^{①②}	57.80 \pm 5.17 ^{①②}	1.06 \pm 0.04 ^②
8 mmol/L NMN 组	94.68 \pm 5.70 ^②	8.00 (20.00) ^{①②}	50.77 \pm 7.88 ^{①②}	0.93 \pm 0.04 ^②
<i>H/F</i> 值	40.840	110.150	32.380	146.300
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：^①表示与对照组比较 $P < 0.05$ ；^②表示与0.4%乙醇组比较 $P < 0.05$ 。尾矩采用 $M(Q_k)$ 描述，组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验；细胞活力、 γ H2AX荧光相对强度和ROS相对水平采用 $\bar{x} \pm s$ 描述，组间比较采用单因素方差分析。

2.3 NMN 干预不同时间各组细胞活力比较 升高；干预4 h及以上NMN组L02细胞活力高于PBS对照组（均 $P < 0.05$ ）。见表2。
随着干预时间增加，NMN组L02细胞活力逐渐

表2 NMN 干预不同时间各组细胞活力比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cell viability in different groups of cells treated with NMN in different duration ($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞活力/%					
	0 h	2 h	4 h	8 h	16 h	32 h
PBS对照组	20.15±1.70	23.20±1.75	25.61±0.86	29.95±1.08	36.84±0.89	50.41±2.63
NMN组	20.50±2.38	25.51±2.20	31.24±1.93	45.56±1.43	56.45±1.03	70.33±2.54
t 值	0.234	1.560	3.805	10.560	13.940	13.470
P 值	>0.999	0.572	0.005	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 NMN 干预不同时间各组细胞尾矩比较 后单细胞尾矩逐渐缩短；干预4 h及以上NMN组单细胞尾矩较PBS对照组短（均 $P < 0.05$ ）。见表3。
随着干预时间增加，NMN组L02细胞荧光染色

表3 NMN 干预不同时间各组细胞尾矩比较 [$M(Q_k)$]

Table 3 Comparison of cell tail moments in different groups of cells treated with NMN in different duration [$M(Q_k)$]

组别	尾矩/ μm					
	0 h	2 h	4 h	8 h	16 h	32 h
PBS对照组	104.00 (78.50)	67.00 (94.25)	67.00 (92.50)	56.00 (106.75)	47.50 (79.25)	25.50 (71.25)
NMN组	88.00 (45.50)	58.50 (56.00)	23.00 (40.50)	17.00 (36.50)	12.50 (28.75)	9.50 (13.75)
Z 值	1.430	1.038	3.915	4.177	4.091	3.945
P 值	0.153	0.299	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

乙醇代谢过程中，细胞内的氧自由基和脂质过氧化物增加，氧化还原系统失衡，诱导DNA损伤、干扰DNA复制从而致突变和致癌^[10-11]。NMN作为NAD⁺的前体，在部分国家已被作为治疗2型糖尿病、心血管病和阿尔茨海默病的辅助药物^[7, 12]。本研究探究NMN对乙醇诱导肝细胞DNA损伤的保护作用，发现NMN以剂量依赖方式减少DNA损伤，并以时间依赖方式促进DNA损伤修复。

课题组相关研究结果显示，NMN干预细胞2 h后可增加细胞内NAD⁺含量，8 h后仍高于对照组，故本研究选择NMN预处理6 h后暴露于乙醇^[13]。结果显示，与0.4%乙醇组比较，不同浓度NMN组细胞活力以剂量依赖方式升高，4 mmol/L及以上NMN组与对照组细胞活力差异无统计学意义。故本研究选择4 mmol/L为NMN作为保护剂的浓度用于后续实验。结果显示，4 mmol/L NMN呈时间依赖方式恢复细胞活力。

NMN预处理对乙醇诱导L02细胞DNA损伤影响的结果显示，NMN呈剂量依赖方式减轻DNA损伤。通过碱性彗星实验和 γ H2AX免疫荧光结果发现，乙醇诱导L02细胞出现DNA双链损伤。碱性彗星实验被称为单细胞凝胶电泳实验，在单细胞水平上检测DNA损伤，可以检测双链断裂^[8]。DNA损伤越严重，荧光染色后可见彗星样尾长越长。与0.4%乙醇组比较，4 mmol/L及以上NMN组L02细胞荧光染色后单细胞尾矩缩短，提示DNA损伤程度减小。 γ H2AX免疫荧光检测是通过标记形成的产物 γ H2AX，间接评估DNA双链断裂损伤。与0.4%乙醇组比较，2 mmol/L及以上NMN呈剂量依赖式降低L02细胞内 γ H2AX荧光相对强度，提示DNA损伤程度降低。既往研究发现，DNA产生双链断裂后无效修复或错误修复可以引发基因组紊乱，最终导致肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病及其他相关疾病的发生^[14]。

NMN是NAD⁺前体，NAD⁺是乙醇代谢酶的辅助因子，增加NAD⁺水平可减少组织的氧化损伤^[15]。本

研究结果显示,乙醇处理后细胞内 ROS 相对水平明显升高, NMN 干预后以剂量依赖方式减少 L02 细胞内 ROS 相对水平,在降低 DNA 损伤中发挥重要作用。MIAO 等^[16]也发现通过补充 NMN 可降低 ROS 水平抑制老化卵母细胞的 DNA 损伤和凋亡。

本研究通过比较 4 mmol/L NMN 组与 PBS 对照组在不同时间的碱性彗星实验结果,评估 NMN 对 DNA 损伤的修复作用。结果显示,随着 4 mmol/L NMN 干预时间增加,荧光染色后 L02 细胞尾矩逐渐缩短;且 4 h 及以上 NMN 组单细胞尾矩均短于 PBS 对照组,32 h 时 PBS 对照组的 DNA 损伤水平仍较高。提示补充 NMN 可以修复 DNA 损伤,可能与补充 NMN 增强以 NAD⁺为底物的消耗酶 sirtuins 家族和 PARP1 等蛋白活性,增加细胞内 NAD⁺水平有关^[5, 17]。

参考文献

- [1] HODSKINSON M R, BOLNER A, SATO K, et al. Alcohol-derived DNA crosslinks are repaired by two distinct mechanisms [J]. *Nature*, 2020, 579 (7800): 603-608.
- [2] FORRESTER S J, KIKUCHI D S, HERNANDES M S, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling [J]. *Circ Res*, 2018, 122 (6): 877-902.
- [3] 张真, 洪颖, 盖雅婷, 等. 双酚类化合物对 BRL 3A 肝细胞增殖、氧化应激和致突变作用研究 [J]. *预防医学*, 2022, 34 (3): 302-306.
- [4] KANG H, KIM M B, PARK Y K, et al. A mouse model of the regression of alcoholic hepatitis: monitoring the regression of hepatic steatosis, inflammation, oxidative stress, and NAD⁺ metabolism upon alcohol withdrawal [J/OL]. *J Nutr Biochem*, 2022, 99 [2024-04-12]. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108852>.
- [5] ALVES-FERNANDES D K, JASIULIONIS M G. The role of SIRT1 on DNA damage response and epigenetic alterations in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (13): 1-13.
- [6] LI M, YU X. The role of poly (ADP-ribose) ation in DNA damage response and cancer chemotherapy [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (26): 3349-3356.
- [7] YOSHINO J, BAUR J A, IMAI S. NAD⁺ intermediates: the biology and therapeutic potential of NMN and NR [J]. *Cell Metab*, 2018, 27 (3): 513-528.
- [8] ZHOU C X, LI Z X, DIAO H L, et al. DNA damage evaluated by gammaH2AX foci formation by a selective group of chemical/physical stressors [J]. *Mutat Res*, 2006, 604 (1/2): 8-18.
- [9] FATHI E, MESBAH-NAMIN S A, VIETOR I, et al. Mesenchymal stem cells cause induction of granulocyte differentiation of rat bone marrow C-kit⁺ hematopoietic stem cells through JAK3/STAT3, ERK, and PI3K signaling pathways [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25 (10): 1222-1227.
- [10] 王泽泽, 陈晋波, 刘君瑶, 等. 活性氧在邻苯二甲酸单(2-乙基己基)酯所致心肌细胞 DNA 损伤中的作用 [J]. *毒理学杂志*, 2022, 36 (1): 10-14.
- [11] 吴帆, 冯玲芳, 陈俊斐, 等. 六价铬诱发 rDNA 拷贝数变异对不同细胞系 DNA 损伤反应的影响 [J]. *预防医学*, 2023, 35 (5): 374-379.
- [12] OKABE K, YAKU K, TOBE K, et al. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders [J/OL]. *J Biomed Sci*, 2019, 26 [2024-04-12]. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0527-8>.
- [13] QIU S T, SHAO S H, ZHANG Y H, et al. Comparison of protective effects of nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside on DNA damage induced by cisplatin in HeLa cells [J/OL]. *Biochem Biophys Rep*, 2024, 37 [2024-04-12]. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101655>.
- [14] JACKSON S P, BARTEK J. The DNA-damage response in human biology and disease [J]. *Nature*, 2009, 461 (7267): 1071-1078.
- [15] HIROHASHI K, OHASHI S, AMANUMA Y, et al. Protective effects of Alda-1, an ALDH2 activator, on alcohol-derived DNA damage in the esophagus of human ALDH2² (Glu504Lys) knock-in mice [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41 (2): 194-202.
- [16] MIAO Y L, CUI Z K, GAO Q, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses the declining quality of maternally aged oocytes [J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 32 (5) [2024-04-12]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107987>.
- [17] FANG E F, KASSAHUN H, CROTEAU D L, et al. NAD⁺ replenishment improves lifespan and healthspan in Ataxia telangiectasia models via mitophagy and DNA repair [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (4): 566-581.

收稿日期: 2023-12-26 修回日期: 2024-04-12 本文编辑: 徐亚慧