NAD+介绍与市场分析

▶目录

- 1. 目录
- 2. 基本信息
 - a) NAD+ 定义、一些客观事实
 - b) 市场情形
 - c) 引用资料可信度排列
- 3. NAD+细节介绍
 - a) 作用机理
 - b) NAD+ 合成、转化、与消耗
 - c) 为什么 NAD+ 水平会下降
 - d) NAD+ 增强剂在人体中的治疗潜力的分布
- 4. 总结

> 基本信息

NAD+ 定义、一些客观事实

- 经过大量研究发现在哺乳动物中:
- NAD+ (NAD+) 全称:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。
- NMN (β- 烟酰胺单核苷酸)是细胞内与代谢紧密关联的物质。
- NMN 是 NAD+ 的直接前体之一: 人体细胞消耗 NMN 合成 NAD+ (通过添加一个由 ATP 提供的腺嘌呤核苷酸由并经过酶催化)。
- NAD+ 在细胞中存在多种代谢反应的消耗路径和两类合成路径。
- 随着生物体年龄增加,NAD+在哺乳动物和人类等生物体的细胞内平均数量显著减少。
- 在《自然》期刊《Nature》上搜索 NAD+ 近五年能找到 4175 篇有关搜索结果。
- 在《科学》期刊《Science》上搜索 NMN 一共找到 134 篇有关研究。
- 在《细胞》期刊《Cell》搜索"NAD+"一共找到 184 篇文章。





市场情形

• 日本:

日本是全球首个开放 NMN 作为食品原料的国家,未设置禁令。2020 年日本厚生劳务省将 NMN 纳入保健食品原料,允许它作为食品原料生产和经营。

市场现状:

随着近期原材料本地生产带来的成本降低,日本本土企业如<u>日清ファルマ、大正製薬、LADDER</u>正在积极扩大市场。市场上的 NMN 产品品牌和种类分别已达 60 个和 107 种以上。NMN 补充剂形态有胶囊、咀嚼片、粉末和液体形式、并与其他补剂混合制品。 <u>富士经济预测 NMN 日本市场规模</u>在 2024 $^{\sim}$ 2031 年会从 155 亿日增长至 305 亿日元 (折合 14, 73 人民币),市场进入成长期。

• 中国:

在 2020 年 NMN 被商家宣传为"不老药"而进入公众视野,相关概念股纷纷大涨。2021 年 1 月 3 日市监局发布 <u>《关于排查违法经营"不老药"的函》</u>, 打击误导宣传并明确 NMN 在中国未获得药品、保健品、食品添加剂和新食品原料许可。

::!! 🛜 100

2021 年 3 月 5 日十三届全国人大四次会议, 人大代表胡季强在会上指出《关于加强新型抗衰老食(药)产品研发 扶持相关产业健康发展简易》,并会上详细介绍 NMN 为原料的新型抗衰老相关产品、产业分布、发展现状。

2021 年 12 月 30 日, <u>市监局就 1067 号建议答复人大代表胡</u> 季强表 。

2022 年 1 月 24 日, NMN 通过化妆品原料获得药监局审查许可通过, 国装原备字 20220002。

2023 年 1 月,卫健委受理 NMN 作为食品添加剂的申请,5 月 9 日发布不予行政许可通知,明确食品中添加 NMN 成分属于违法添加。

2023年11月, 敷尔佳以 NMN 作为化妆品原料的备案获通过, 处于监测期。

2024年6月,网传多个电商平台收到海关总署通知:原产地 为美国、法国、加拿大(保税仓渠道)的含有 NMN 的食品不得通过 跨境电商在国内销售。香港、加拿大(其他渠道)、日本的产品不 受影响。

2024 年 8 月 13 日,国家药监局公示约有 11 家企业的 NMN 原料通过、完成备案。

市场现状:

根据 2020 年中信证券发布的《NMN 行业十问十答:快速扩张的抗衰老保健品》进行调查,2020 年 NMN 补剂的毛利率在 70%-80%之间。问答信息透露 "NMN 产品空间较大,当前价格下国内保健品覆盖人口渗透率每提升 1 %,对应 304 亿元市场空间,未来有望达到千亿空间";可以推测:2020 年 "乐观估计+高渗透率"下的市场规模大概处在千亿规模。根据统计局数据 2025 年保健食品消费品制造保持增长,较前一年规模增长了 14.9%。

(图: 日本产品不受影响的在京东线上销售)



10:49 4

美国:

2013-2016年, NMN 抗衰老研究迎来爆发。

2013 哈佛大学 David Sinclair 《Cell》: NMN 使小鼠寿命延长,首次证明 NMN 可逆转生命体衰老。

2015 日本 NHK 电视节目《NEXTWORLD》: 介绍了 NMN 抗衰潜力, NMN 进入公众视野, 引发全球关注。

2017 哈佛大学 David Sinclair 团队在《Science》: 补充 NAD+ 可迅速逆转 DNA 积累的损伤。

2021年12月1日, FDA 批准 MetroBiotech LLC 所研发的 NMN 药物进行 IND(新药临床试验申请)。

2022 年 11 月,美国食品药品监督管理局(FDA)决定禁止将烟酰胺单核苷酸(NMN)作为食品补充剂,并向 NMN 供应商发出公开信。

2024 《Nature》 小鼠心脏 NAD+ 耗竭在生物能量学受损之前会诱发肥厚型心肌病和心律失常

2025 《Nature》: NAD+ 代谢及其对线粒体的调节在衰老和疾病中的作用

市场现状:

近十年 NAD+ /NMN 抗衰老研究在 CNS (Cell, Nature, Science)等顶级期刊的研究成果逐年增加,伴随更高的关注度和商业市场热度, 美国 NMN 保健食品市场渗透率逐步增加,同时也吸引了 FDA 更多的关注。2021 哈佛研究团队 David Scinclair 教授成立的药物科研公司 MetroBiotech, 旗下 NMN 类测试药物 MIB-626 成功通过 FDA

药物临床试验申请,此举将 NMN 的监管规划从"保健食品添加物"划分到"在审核中的药品"。随后 MetroBiotech 致信 FDA, 要求 FDA 对其所研发的 NMN 类药物在进行临床验证时期进行利益保护。2022 年 11 月 FDA 认为该申请合理;继而对市面上的 NMN 保健食品供应商发出公开信,决定禁止将 NMN 作为食品补充剂。原因是:烟酰胺单核苷酸(NMN),作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)的前体,"已被批准作为新药进行研究"。考虑到 MetroBiotech 目前已经发现的潜在益处,其对申请的临床验证利益保护有正当性。(MIB-626 是一种专利配方,也是 NMN 的一个 β 形式版本,在美国和其他公司中普遍销售)。

与美国 NMN 类似的事件:

2020 年 7 月左右,美国食品药品监督管理局(FDA)对一种名为"N-乙酰-L-半胱氨酸"(NAC)的补充剂实施了类似的禁令。FDA 认为它不再是一种补充剂或膳食成分,因为在作为补充剂销售之前,它首先被批准作为一种新药进行研究。

众多团体、非营利组织和制造商进行了反击,并向美国食品药品监督管理局(FDA)提交了公民请愿书和诉讼。天然产品协会(NPA)、责任营养委员会(CRN)和美国草药产品协会(AHPA)对 FDA 关于"N-乙酰半胱氨酸"(NAC)的裁决进行了反击。2020 年 12 月 6 日,这些团体提交了公民请愿书,NPA 还提起了诉讼。2022 年 11 月 4 日,该诉讼被无偏见驳回。此外,尽管美国食品药品监督管理局(FDA)表示 NAC 不符合膳食补充剂的定义,但他们在一份最终指南中采取了"执法自由裁量权"政策,这基本上允许公司继续在美国销售 NAC。

资料引用可信度排列

由于 NAD+ 市场利益相关方众多和杂乱,本文的信息引用有少量可能出现不够客观、失去偏颇的表述,因此明确一个根据立场和利益作为判断标准可信度分类。

- 可信: 各大主权国家政府机构、发表在顶级期刊的科研论文。
- 基本可信:大体量的证券、行业研究公司、公立媒体、第三方平台公司市场监管部门。
- 审慎看待: 私立媒体、私人研究分析公司、明显利益相关的公司、媒体平台个人文章。

➤ NAD+ 细节介绍

作用机理

a) 维持细胞能量代谢

NAD+参与维持细胞能量的代谢。例如 NAD+会作为核心辅酶参与氧化还原反应、作为代谢酶调节代谢活性维持线粒体功能。

b) 调节氧化应激与抗氧化防预

NAD+转化物 NADH参与线粒体呼吸链并产生活性氧、NAD+的缺乏会降低细胞抗氧化预防能力,加剧氧化损伤、衰老、神经退行性疾病(老年痴呆症)、代谢病(糖尿病)。

c) DNA 稳定性与修复

NAD+ 是多聚 ADP <u>核糖聚合酶 (PARP)</u> 的合成底物,对 DNA 损伤(例如单链断裂)进行 ADP 核糖基化修饰,召集修复因子促进修复。而 PARP 如果过度激活会消耗大量 NAD+ ,导致细胞能量耗竭,癌症和神经退行性疾病。NAD+ 作为 Sirtuins (<u>SIRT</u>)蛋白的辅底物在<u>酶促反应</u>中被消耗,该反应是保持 DNA 稳态反应之一。

d) 表观遗传与基因表达调控

NAD+ 作为 Sirtuins 蛋白的辅底物参与<u>酶促反应</u>,产生乙酰化蛋白,乙酰化蛋白调节基因表达、影响 代谢、炎症和昼夜节律调节。

PARP 也会促进 DNA 解聚、激活转录。NAD+则是 PRAP 的合成底物,因此也会间接影响极基因表达。

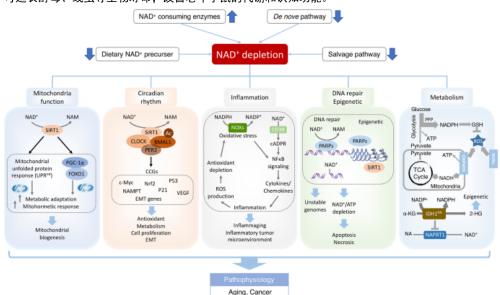
e) 炎症与免疫调节

CD38(一种多功能蛋白)通过消耗 NAD+ 生成第二信使、调控炎症因子和钙信号,参与免疫细胞(巨噬细胞、T 细胞)的活化和功能。SIRT 通过去乙酰化 NF $-\kappa$ B 抑制炎症转录,缓解败血症和自身免疫疾病。

细菌感染时, NAD + 通过支持 NOX 酶产生活性氧,增强吞噬细胞杀菌能力;病毒感染会通过激活 PARP 和 CD38 消耗 NAD+ ,削弱宿主免疫。

f) 昼夜节律与衰老调控

烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)的昼夜表达波动驱动 NAD + 水平振荡,通过 <u>SIRT1</u> 调节核心时钟基因(如 BMAL1、PER2),维持昼夜节律;衰老过程中 NAD + 下降导致生物钟紊乱,补充 NAD + 前体(NMN、NR)可恢复节律。NAD + 减少与线粒体功能衰退、端粒缩短和细胞衰老相关;激活 Sirtuins可延长酵母、线虫等生物寿命,改善老年小鼠的代谢和认知功能。



(图:由 NAD+ 耗竭导致的衰老以及机体失能过程)

NAD+ 合成、转化、与消耗

- a) 合成: NAD+ 有(1)食物中的色氨酸或烟酸合成(2)利用 NAD+ 被消耗后产生的 NAM、NR、NMN 通过不同的合成方式 2 种自然产生方式。 其他途径: 肠道微生物将通过口服 NAM、NR 脱酰胺后转化为 NA等代谢物通,循环至肝脏被利用合成 NAD+。
- b) 消耗: NAD+ 参与 6 种以上的消耗。能量代谢、抗氧化防预、去乙酰化酶(Sirtuins)、多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)、CD38/CD157 和 SARM1 酶促反应(详情请看作用机理)等消耗。
- c) 转化: NAD+ 会以 NADH、NADP+/NADPH、NNMT 的方式存在于体内,多种形体间会进行相互转换。

为什么 NAD+ 水平会下降

- a) NAD+ 消耗酶活性增强: 这是最直接的原因, 如与炎症相关的 CD38 酶和与 DNA 损伤相关的 PARPs 酶, 其活性增加会加速 NAD + 的消耗。
- b) NAD+ 合成能力存疑:目前尚不清楚随着年龄增长,NAD+ 的合成速度是否能完全维持一致,其合成能力可能下降。
- c) 组织细微变化影响: 衰老组织的细胞组成或氧化还原状态等细微变化, 也可能对 NAD+ 水平产生影响。
- d) 细胞器变化的作用:线粒体等细胞器会聚集 NAD+,细胞内线粒体含量的变化可能导致 NAD+ 总量改变,而不一定影响特定细胞器内的 NAD+ 浓度。

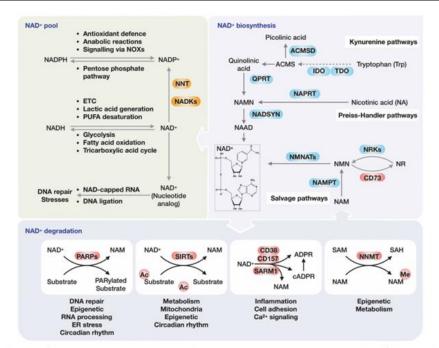


Fig. 1 Overview of the NAD⁺ metabolism and its physiological function. Mammalian cells can synthesize NAD⁺ de novo from tryptophan by the kynurenine pathway or from NA by the Preiss-Handler pathway, while most NAD⁺ is recycled via salvage pathways from nicotinamide (NAM), a by-production of NAD⁺-consuming reactions. NAD⁺ can be reduced into NADH in the metabolic processes, including glycolysis, fatty acid oxidation and the TCA cycle. NADH, in turn, drives the generation of ATP via OXPHOS, the production of lactic acid from pyruvate, and the desaturation of PUFAs. NADPH plays an essential role in antioxidant defense and regulates cellular signaling via NADPH oxidases (NOXs). Moreover, NAD⁺ is found to decorate various RNAs in different organisms as nucleotide analog and serves as an alternative adenylation donor for DNA ligation in NHEJ repair. NAD⁺ also acts as a co-substrate for a wide variety of enzymes, including PARPs, sirtuins, CD38/CD157 and SARM1, impacting metabolism, genomic stability, gene expression, inflammation, circadian rhythm and stress resistance. Using NAD⁺ as a co-substrate, both PARPs and sirtuins regulate their target molecules, generating NAM as a by-product. The CD38/CD157 and SARM1 also catalyze NAD⁺ to NAM, producing ADPR and cADPR. Abbreviations: IDOs, indoleamine 2,3-dioxygenase; QA, quinolinic acid; NAMN, nicotinamide mononucleotide; QPRT, quinolinate phosphoribosyl-transferase; NAPRT, nicotinic acid phosphoribosyltransferase; NMNATs, nicotinamide mononucleotide adenylyl transferases; NADSYN, NAD synthase; NR, nicotinamide riboside; Trp, tryptophan; NADKs, NAD⁺ kinases; PARPs, poly (ADP-ribose) polymerases; NNT, nicotinamide nucleotide transhydrogenase; TDO, tryptophan 2,3-dioxygenase; SARM1, sterile alpha and TIR motif containing 1; NNMT, Nicotinamide N-methyltransferase; NMN, nicotinamide mononucleotide; PUFAs, polyunsaturated fatty acids; NAM, nicotinamide

(图: 概述 NAD+ 在人体中的新陈代谢与机理)

NAD+ 增强剂在人体中的治疗潜力的分布

NAD+ 在人体内承担的功能与角色有 1) 作为细胞能量来源的(氧化还原)反应酶、2) 细胞稳态调节激素、

3) DNA 稳定物质、4) 炎症、免疫、新陈代谢(衰老)调控物质;因此在人体中的影响甚广。

根据 Nature 刊物, NAD+ 的治疗潜力分布在:

- 1. 循环系统疾病: 13 种(如急性冠状动脉综合征、动脉粥样硬化、心力衰竭等)
- 2. 泌尿生殖系统疾病: 3 种(如急性肾损伤、慢性肾病、多囊肾病)
- 3. 精神、行为或神经发育障碍: 5 种(抑郁症、创伤后应激障碍等)
- 4. **衰老相关:** 1 种(衰老本身)
- 5. 神经系统疾病: 10 种(如阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化等)
- 6. 炎症: 1 种(炎症相关疾病)
- 7. **肿瘤**: 5 种(如膀胱癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤等)
- 8. 皮肤疾病: 4 种(如接触性皮炎、银屑病等)
- 9. 内分泌、营养或代谢疾病: 13 种(如 2 型糖尿病、高脂血症、肥胖等)
- 10. **感染:** 1 种(HIV 感染)
- 11. 消化系统疾病: 1 种(非酒精性脂肪肝)
- 12. 血液或造血器官疾病: 1 种(镰状细胞病)
- 13. 其他: 9 种(如囊性纤维化、子痫前期)

(详情请阅读《NAD+ 在多种治疗领域的潜力与价值评估》)

参考国际疾病分类第十一次修订标准 ICD-11 和以上统计, NAD+ 治疗潜力主要集中在循环系统疾病(13种), 神经系统疾病(11种), 其他(9种)。值得一提, 世界高发疾病 HIV 艾滋病感染、糖尿病也在 NAD+ 治疗的潜在影响范围。

> 总结

科研界发现哺乳动物和人的 NAD+ 水平都会随生物体年龄慢慢降低,这一现象颇具吸引力逐渐成为了许多科学研究的课题。近十年的生物研究,科学界逐渐揭开 NAD+ 在人体中参与了氧化还原反应、基因稳态调节、基因表达、生物钟、炎症调节、新陈代谢、线粒体稳态和应激反应调节一系列重要环节,帮助人体精密的系统正常有序运转。

通过"恢复身体内 NAD+ 水平到年轻时水准来提高身体恢复力并延长健康寿命"是一个简单直接地联想,目前已有大量文献证实"在啮齿动物(含小鼠)中提高 NAD+ 水平对健康有益"这一发现;动物实验表面从 2 岁开始使用 NAD+ 可改善小鼠的干细胞功能,并适度延长其剩余寿命。同时补充 NAD+ 来减轻和对抗由 NAD+ 缺乏导致相关的病理,例如感染、癌症、代谢疾病、急性损伤、衰老和与衰老相关的神经退行性疾病也是一大有前景的研究方向。

国际政策方面,日本持拥抱且开放态度,市场正处于蓬勃发展时机;美国市场持开放态度,但是由于含 NMN 成分的临床药物已被 MetroBiotech 公司向 FDA 申请药物试验并获得了利益保护资格,因此 NMN 物质失去了作为保健食品的资格,目前一些公司正根据其他 NAD+转化途径进行保健品研发(例如 NR 也可以在人体内转化成 NAD+);中国持保守态度、有关部门正在积极研究 NAD+的具体作用和影响,可以推测一旦未知影响被扫清,市场会快速涌现出许多 NAD+相关产品。人类与衰老的对抗天然催生出巨大的相关市场,NAD+未来可期。