

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00794

• 综述 •

## 烟酰胺磷酸核糖转移酶抑制剂在肿瘤治疗方面的研究进展

秦 焯, 张佑瑜, 缪朝玉\*

第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)是生命体内 200 多种氧化还原反应的辅酶,在很多细胞生理过程中发挥着重要作用。烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)是哺乳动物 NAD 合成途径的限速酶,调节着细胞内的 NAD 水平,是生物体内进行各种生命活动和能量代谢的重要蛋白,具有多种生物学活性。在癌症中,肿瘤细胞为了快速增殖,对细胞内 NAD 水平的依赖比正常细胞更强。研究表明 Nampt 有促血管生成活性,支持着一些肿瘤细胞的生长,抑制 Nampt 酶活性可起到很好的抗肿瘤作用。这使得 Nampt 成为近年来药物研究中一个非常有吸引力的靶标,Nampt 抑制剂被用于肿瘤化疗干预研究。目前有研究报道的 Nampt 抑制剂共 4 个:FK866、CHS828、CB30865、IS001。本文就近年来 Nampt 抑制剂在肿瘤治疗方面的研究进展进行综述,以期对 Nampt 调控剂的开发和应用提供参考。

**[关键词]** 烟酰胺磷酸核糖转移酶;抑制剂;肿瘤

**[中图分类号]** R 730.5      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 0258-879X(2012)07-0794-05

### Nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitors in cancer therapy: an advance

QIN Ye, ZHANG Ruo-yu, MIAO Chao-yu\*

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) plays a crucial role in many cellular processes. It functions as a cofactor in more than 200 oxidation-reduction reactions in humans. As the rate-limiting enzyme of the predominant NAD biosynthesis pathway in mammals, nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) regulates the cellular NAD level. Nampt is a key protein in biochemical processes and energy metabolism and has various biological activities. Tumor cells are more sensitive to the NAD levels, making them more susceptible to Nampt inhibition than normal cells. Experimental evidence indicates that Nampt has proangiogenic activity and supports the growth of some tumors. These findings make Nampt attractive for pharmaceutical research during recent years, and Nampt inhibitors might be used for tumor chemotherapy. Currently 4 Nampt inhibitors have been reported: FK866, CHS828, CB30865, and IS001. Here we review the recent progress of Nampt inhibitors in cancer therapy, providing evidence for the development and application of Nampt regulating agents.

**[Key words]** nicotinamide phosphoribosyltransferase; inhibitor; neoplasms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(7): 794-798]

烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt), 又称内脏脂肪素(visfatin)或前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)。Nampt 可利用前体物质烟酰胺(nicotinamide, NAM)合成烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN), NMN 继而在烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶(nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase, Nmnat)作用下转化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)。NAD 是细胞氧化还原反应中的重要辅酶

之一,在各种细胞生理过程中起着至关重要的作用。哺乳动物细胞中的 NAD 主要由该途径合成。NAD 还是去乙酰化酶 sirtuins、多聚 ADP 核糖聚合酶 1(PARP 1)和 ADP 环化酶的底物<sup>[1]</sup>,对 Ca<sup>2+</sup> 动员、基因稳定、细胞凋亡、代谢、老化等方面有深刻影响<sup>[2-5]</sup>。Nampt 是 NAD 生成途径的限速酶,因而调控着细胞内 NAD 水平。

人 Nampt 基因位于染色体 7q22.17~q31.33,长 37.4 kb,包含 11 个外显子和 10 个内含子<sup>[6]</sup>。鼠和人 Nampt 的

**[收稿日期]** 2012-03-23      **[接受日期]** 2012-06-28

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(“973”计划, 2009CB521902),上海市优秀学科带头人计划(10XD1405300),上海市曙光跟踪项目(10GG19),国家“重大新药创制”科技专项(2009ZX09303-002),上海市血管生物学重点实验室开放课题(GXY2009001001)。Supported by National Program on Key Basic Research (“973” Project, 2009CB521902), Program of Shanghai Chief Scientist Plan(10XD1405300), Shanghai “Shuguang” Project (10GG19), Major Science and Technology Project of “Significant New Drug” of China (2009ZX09303-002) and Open Program of Shanghai Key Laboratory of Vascular Biology (GXY2009001001).

**[作者简介]** 秦 焯, 硕士。现在解放军 161 医院药械科, 武汉 430010。E-mail: kiki.807@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871271, E-mail: cymiao@smmu.edu.cn

cDNA 已经克隆成功<sup>[7]</sup>。Nampt 的 mRNA 有 3 个转录产物, 分别长 2.0、2.4 和 4.0 kb, 均可被美洲商陆、有丝分裂原诱导及放线菌重复诱导, 其中以 2.4 kb 的转录产物占优势(主要在骨髓基质细胞、活化的淋巴细胞、肝脏和肌肉组织中表达), 中间 1 476 个核苷酸构成开放读码框架, 编码 491 个氨基酸, 相对分子质量为 54 000<sup>[7]</sup>。Nampt 的氨基酸序列在各种物种间具有高度同源性<sup>[8]</sup>。Nampt 的 5' 端有 2 个启动子和多个顺式调控元件, 可被相应的反式调控因子激活, 在各种生理、病理状态以及化合物作用下, Nampt 的转录、表达调控都会发生改变<sup>[9]</sup>。

近年来, 越来越多的研究发现, Nampt 在促血管生长、抗细胞凋亡、参与机体炎症应答、促进细胞分化成熟等方面有诸多有益的生理功能, 在许多疾病(如心脑血管疾病、糖尿病、自身免疫性疾病等)中有潜在作用<sup>[10-13]</sup>。本文就近年来 Nampt 抑制剂在肿瘤治疗方面的研究进展进行综述, 以期 Nampt 调控剂的开发和应用提供参考。

## 1 Nampt 是肿瘤治疗的新靶标

Nampt 在 NAD 生物合成过程中的关键性作用使其成为抗肿瘤药物研究中一个非常有吸引力的新靶标。首先, DNA 修复、基因组稳定和端粒维持都需要高水平的 ADP 核糖基化作用<sup>[14]</sup>, 因此, 肿瘤细胞表现出高 NAD 流通量, 而肿瘤细胞对 NAD 的更强依赖使其比正常细胞更容易受到 Nampt 抑制剂的影响。其次, Nampt 是 NAD 补救合成途径的限速酶, 在结肠直肠癌细胞及恶性胶质瘤细胞中 Nampt 的表达上调<sup>[15-16]</sup>。另外, Nampt 在血管新生、诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)生成<sup>[17]</sup>, 以及引起脐静脉内皮细胞形成毛细血管样管道中都起到了重要作用<sup>[18]</sup>。这些特点表明 Nampt 是肿瘤细胞维持 NAD 水平的关键酶, 开发 Nampt 抑制剂可以对肿瘤进行化疗干预, 是抗肿瘤药物研究的新方向。目前有研究报道的 Nampt 抑制剂共 4 个: FK866、CHS828、CB30865、IS001, 其中 IS001 是 FK866 的类似物。CHS828 正在进行 I 期临床试验, FK866 已经进入了 II 期临床试验阶段。

## 2 Nampt 抑制剂

2.1 FK866(APO866) FK866 是 2003 年由 Hasmann 和 Schemainda<sup>[19]</sup>采用美国国家癌症研究所建立的筛选方法<sup>[20]</sup>发现的 Nampt 抑制剂, 化学名为(E)-N-[4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基]-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺, 它对肿瘤细胞的生理效应是最终导致细胞凋亡。化学结构式见图 1。

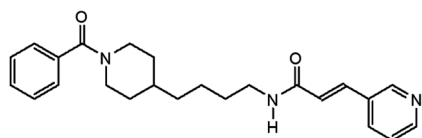


图 1 FK866 化学结构式

Fig 1 The chemical structure of FK866

FK866 是第一个高度有效的 Nampt 特异性抑制剂, 对线粒体呼吸活性没有直接抑制作用。研究表明 FK866 没有直

接、即时的细胞毒性, 而是逐渐消耗那些主要依赖 NAM 为底物合成吡啶核苷酸的细胞的 NAD, 最终启动凋亡。FK866 能有效地引发人肝癌细胞 HepG2 凋亡,  $IC_{50}$  约为 1 nmol/L。在酶动力学实验中, Nampt 对底物 NAM 的最大反应速率为 282 pmol/h, 米氏常数  $K_m$  为 1.8  $\mu$ mol/L, FK866 会剂量依赖性降低酶的  $V_{max}$  值, 对  $K_m$  值则有轻微的增加。FK866 对酶-底物复合物的抑制常数  $K_i$  为 0.4 nmol/L, 对酶的抑制常数  $K_i'$  为 0.3 nmol/L<sup>[19]</sup>。在一个鼠科的肿瘤模型上, 证明 FK866 有抗血管新生作用<sup>[21]</sup>。FK866 可用于凋亡调控异常疾病如免疫抑制肿瘤患者的治疗, 或者用作基因毒性药物的增敏剂。此外, Nampt 引起的 NAD 水平降低与随后的 ATP 分解和细胞凋亡之间有短暂的时间差, 这为线粒体通路导致凋亡的分子触发机制研究提供了重要的工具<sup>[19]</sup>。

Wang 等<sup>[22]</sup>对 Nampt 的晶体结构进行分析发现 Nampt 为二聚体结构, 源于一条 Nampt 链的 Phe193 与另一链的 Tyr18 在二聚体的交界面上形成 2 个与其催化产物 NMN 结合的活性位点, 而每一单链上 Ser280-His247-Asp313 形成的三联体对该酶的催化活性亦至关重要, 将 His247 突变后, Nampt 基本丧失酶活性。Khan 等<sup>[23]</sup>阐明了 Nampt-FK866 晶体复合物的相互作用模式, 在晶体复合物中, FK866 位于二聚体表面的一个通道中, 处于 B 结构域中平行  $\beta$  折叠的中心位置。FK866 的吡啶环堆叠在 Phe193 和 Tyr18 的芳环之间, 酶促反应时在功能上取代了底物 NAM 及产物 NMN 的吡啶环部分。FK866 分子中心附近酰胺键的羰基氧与 Ser275 的羟基氢以氢键结合(在  $\beta_9$  链中), 酰胺氮以氢键与一个水分子结合, 脂肪链碳原子与 B 结构域中  $\beta$  折叠中心形成疏水相互作用。在 FK866 的另一端, 苯环位于 Nampt 表面一个浅凹槽中, 只有一条链的 Tyr240 和另一条链的 Tyr18 在这个结合位点处与抑制剂结合时有构象变化<sup>[23]</sup>。

在一项有 24 例难治性晚期恶性实体瘤患者参与的 FK866 的 I 期临床试验中, 对患者进行剂量升级给药, 每 28 d 连续 96 h 持续静脉输液。药代动力学数据表明稳态血药浓度(72 h 和 96 h 的血药浓度平均值)随着剂量的增加而升高<sup>[24]</sup>。推荐的 II 期临床试验剂量是 0.126  $mg \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$ 。FK866 的剂量限制性毒性为血小板减少症, 在血液系统还观察到轻度的淋巴细胞减少症和贫血, 此外, 还有轻度的疲劳和恶心等非剂量限制性毒性, 恶心可以通过服用止吐药控制。FK866 并没有显著影响血浆中 VEGF 水平。在这项 I 期试验中没有观察到预期的肿瘤抑制结果<sup>[24]</sup>。FK866 和其他抗肿瘤药物联用, 尤其是和 DNA 损伤药物联用可能会发挥更好的肿瘤抑制作用。烟碱酸(nicotinic acid, NA)和 NAM 都有作为 FK866 解毒剂的潜能。针对人类黑素瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤的有效性 II 期临床试验目前正在进行中。

2.2 CHS828(GMX1778)/GMX1777 CHS828 是 1997 年 Schou 等<sup>[25]</sup>在移植了人类乳腺癌和肺癌细胞系的大鼠模型上进行药物筛选时发现的一个具有肿瘤抑制活性的化合物, 化学名为 N-(6-(4-氯-苯氧基)己基)-N'-氰基-N''-4-吡啶基胍。它的结构原型是吡那地尔, 具有抗高血压活性<sup>[26]</sup>。对吡那地尔进行结构改造, 增强了其抗肿瘤活性而降压活性消失, 进一步的结构优化就得到了 CHS828。GMX1777 是

CHS828的前药,可以通过非肠道给药途径以降低 CHS828 用药后个体间差异及剂量限制毒性。化学结构式见图 2。

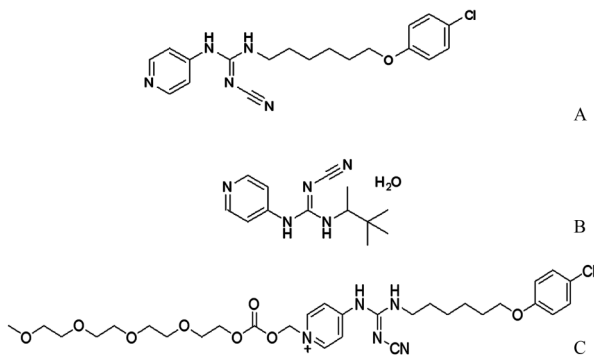


图 2 CHS828(A)、吡那地尔(B)和 GMX1777(C)化学结构式

Fig 2 The chemical structures of CHS828(A), pinacidil(B) and GMX1777(C)

自 CHS828 被发现以来,其抗肿瘤活性一直是研究的热点。Watson 等<sup>[27]</sup>证明 CHS828 是 Nampt 的抑制剂。它对 Nampt 表现出强大的亲和力( $K_d = 1.2 \times 10^{-7}$  mol/L),通过与底物 NAM 竞争 Nampt 的活性位点从而有效抑制其磷酸核糖化活性,最终导致肿瘤细胞死亡。CHS828 对重组 Nampt 抑制的  $IC_{50} < 25$  nmol/L,在 25 种人类肿瘤细胞毒性实验观察到的  $IC_{50} < 100$  nmol/L<sup>[27]</sup>,与 Hjarnaa 等<sup>[28]</sup>在 NYH 非小细胞肺癌、MCF-7 细胞上观察到的纳摩尔级  $IC_{50}$  是一致的。GMX1778 被 Nampt 磷酸核糖化后可增加在细胞内的滞留时间。正常细胞具有烟碱酸磷酸核糖转移酶(nicotinic acid phosphoribosyltransferase, NAPRT)活性,当 Nampt 活性被抑制时可通过摄取外源性 NA 补充 NAD 水平,从而大大降低细胞毒性。而某些肿瘤细胞缺乏 NAPRT,因此在此治疗这类肿瘤时通过联合应用 NA 可提升 GMX1777 的治疗指数<sup>[27]</sup>。

目前,CHS828 的 I 期临床试验已完成 3 项<sup>[29-31]</sup>,均为口服给药。药代动力学研究结果显示,患者个体之间各参数的变异性很大, $T_{max}$  约 2 h, $T_{1/2}$  约 2.5 h, $AUC$  和  $C_{max}$  的变系数分别约为 1.3 和 0.6, $T_{max}$  和剂量不相关,而  $C_{max}$  趋向于剂量相关<sup>[31]</sup>。GMX1777 的 I 期临床试验已完成 1 项<sup>[31]</sup>,采用静脉注射给药。在这些临床试验中,血小板减少症是最显著的毒性反应,但一般都比较短暂,与给药途径和给药时间表没有明显相关性。其他的临床毒性主要是各种胃肠道症状,如恶心、呕吐、腹泻、食管炎、胃肠道出血等。采用静脉注射给药可以提高患者对胃肠毒性的耐受力,也可以使用止吐、止泻等药物进行预防。在已完成的临床试验中没有观察到预期的肿瘤抑制结果,现有的研究数据结果也还不足以对药物的有效性和耐受性做出评价。因此,CHS828、GMX1777 能否独自作为治疗肿瘤的药物还需要更多的临床研究加以证实,但就目前的数据来看,它与能造成 DNA 损伤的药物或者放疗联合应用可能会更有效。

2.3 CB30865 CB30865(化学结构式见图 3A)是 1998 年 Skelton 等<sup>[32]</sup>开发胸腺嘧啶核苷酸合酶(TS)抑制剂类抗肿瘤

药物时发现的一个纳摩尔级细胞毒化合物,化学名为 p-[N-(7-溴-2-甲基-3,4-二氢-4-氧代喹啉-6-基-甲基)-N-炔丙基]氨基-N-(3-吡啶基甲基)苯甲酰胺。CB30865 的结构基于抗叶酸化合物 ICI198583,但是,CB30865 的体外活性并不通过抑制 TS 或者是其他已知的叶酸代谢通路,与其他抗肿瘤药物对肿瘤细胞系的细胞毒性没有任何相似之处。最近, Fleischer 等<sup>[33]</sup>采用化学蛋白质组学等方法确定 CB30865 的作用靶标是 Nampt。

CB30865 的同系物在体外实验和基于机制的细胞内分析中表现出对 Nampt 的有效抑制<sup>[34]</sup>。CB30865 的甲基哌嗪衍生物 MPI-0479626(化学结构式见图 3B)的水溶性比 CB30865 好,由于喹啉环的 3 位被甲基化,无 TS 抑制活性<sup>[35]</sup>,在细胞水平上可能是 Nampt 的最强抑制剂,在 HCT116 细胞平均  $TC_{50}$  为 0.7 nmol/L,对 Nampt 抑制的  $IC_{50}$  约为 0.23 nmol/L<sup>[33]</sup>。文献<sup>[37]</sup>评价了 MPI-0479626 在小鼠模型上对人类肿瘤细胞的抑制效果。用约  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的剂量给药 3 d 后,人 CH1 卵巢肿瘤细胞生长几乎完全被抑制。MPI-0479626 还对糜蛋白酶 26s 蛋白酶的活性有微弱抑制( $IC_{50}$  约为  $3 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[35]</sup>,这个作用是否有助于它的抗肿瘤活性还在继续研究中。另外,值得注意的是,nampt 基因位于染色体 7q22,该基因在 CB30865 抵抗细胞系(W1L2;R865)有多倍扩增,有证据表明 Nampt 水平的上调使细胞对 Nampt 抑制的敏感性下降<sup>[27]</sup>。

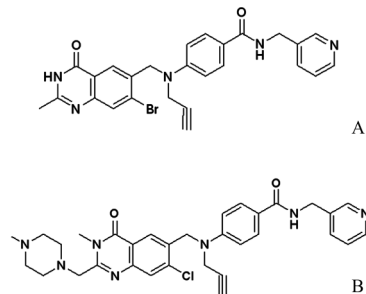


图 3 CB30865(A)和 MPI-0479626(B)化学结构式

Fig 3 The chemical structures of CB30865(A) and MPI-0479626(B)

2.4 IS001 IS001(化学结构式见图 4)是在 FK866 的基础上进行结构优化得到的一个新化合物。2009 年,Kang 等<sup>[36]</sup>设计并合成了 IS001,它是在 FK866 的吡啶环上引入一个亲水性的核糖基。作者确定了 Nampt-IS001 复合物的晶体结构,通过分析发现 IS001 与 Nampt 的亲和力 [ $K_d = (4.5 \pm 0.28) \times 10^{-6}$  mol/L] 较 FK866 与 Nampt 的亲和力 [ $K_d = (1.52 \pm 0.28) \times 10^{-7}$  mol/L] 低。FK866 与 Nampt 接触面中大约 85% 的部分由非极性残基构成,在二聚体分界面形成疏水性的管道。同 FK866 一样,IS001 位于 Nampt 二聚体的表面,与氨基酸残基形成氢键、疏水相互作用或  $\pi-\pi$  堆积相互作用,但在核糖环与 Nampt 之间未检测到更强的相互作用,说明亲水性的 IS001 不易通过 Nampt 蛋白的疏水性通道,这可能造成 IS001 与 Nampt 的亲和力低下。这提示在吡啶环上进行极性修饰对缩小不利的相互作用是不必要的。

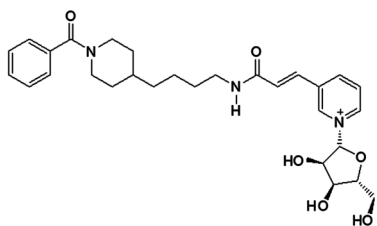


图 4 IS001 化学结构式

Fig 4 The chemical structure of IS001

### 3 小结与展望

目前有研究报道的 4 个 Nampt 抑制剂,虽然来源各不相同,但就它们的化学结构本身而言,我们可以找到 Nampt 抑制剂的一个关键药效团:吡啶基,它能与 Phe193 及 Tyr18 形成  $\pi$ - $\pi$  堆积相互作用。此外化合物与 Ser275 的羟基之间的氢键相互作用、与 B 结构域中  $\beta$  折叠中心的疏水性相互作用也非常重要。

目前,针对 FK866、CHS828 和 GMX1777 的临床试验一共进行了 5 项,均为 I 期临床试验,共有 104 例患者参与<sup>[24,29-31]</sup>。其中,CHS828 的 3 项试验为口服给药<sup>[29-31]</sup>,FK866 和 GMX1777 的 2 项试验为静脉给药<sup>[24,31]</sup>。这 3 个化合物均为纳摩尔级的细胞毒化合物,在体内及体外实验中均有较好的抗肿瘤活性,但是临床试验中都没有观察到预期的肿瘤抑制结果。主要的原因可能有:一是病例数较少,CHS828 的一项临床试验仅有 7 例患者参与<sup>[31]</sup>;二是早期的临床试验没有确定合适的服药剂量和服药时间;三是参与试验的患者由于病情恶化或是前期治疗导致耐受性降低。

临床试验结果表明 3 个药物的不良反应是极其相似的,主要是血小板减少症和一些胃肠道毒性反应。血小板减少症是显著的剂量限制性毒性反应,与给药途径和方式不相关,因此 Nampt 抑制剂类药物和血小板或骨髓抑制类药物联用时可能有潜在风险。胃肠道毒性反应主要是对黏膜的毒性,这与其他一些经典的抗肿瘤药物相似。因此,此类药物和同样存在黏膜毒性的药物合用也会存在一定问题。另外,当 Nampt 抑制剂和放射疗法联合应用时也应该避免有黏膜的腹腔等部位,并调整剂量以寻找合适的治疗窗。这些都提示研究者在将来的临床试验设计以及 Nampt 抑制剂和其他抗肿瘤药物或放射疗法联用时要给予充分考虑。

现有的研究数据还不足以对药物的有效性和耐受性做出评价,也不足以对 CHS828 和 FK866 的各种不同给药途径和给药时间方案进行比较。但是,目前可以得出的结论是,静脉给药优于口服给药,它在一定程度上可以减轻胃肠道毒性反应,提高患者耐受性。另外,CHS828 口服给药的不良反应与用药时间不相关,并且血小板减少症是此类药物特有的反应。尽管在抗肿瘤药物的 I 期临床试验中很少能够观察到预期的治疗效果,但是这 104 例患者的早期试验结果还是让研究者有些失望。尽管现在还不能由现有的实验数据得出 Nampt 抑制剂类药物单独使用无效的结论,但可以推测的是此类新型抗肿瘤药物与 DNA 损伤类药物联用可能会有更好的治疗效果。

理论上,肿瘤细胞对细胞内 NAD 水平的依赖比正常细胞更强,消耗肿瘤细胞的 NAD 是肿瘤治疗中一个值得关注的原则,很多体内、体外的实验数据都已证实了这一点<sup>[19,28,37-38]</sup>。因此 Nampt 抑制剂通过消耗细胞内的 NAD 发挥抗肿瘤作用仍然是一个非常前景的抗癌药物研究方向。目前的试验结果提示我们,在将来的临床试验设计中,不论是单独应用还是和其他药物或放射疗法联合应用,都要充分考虑到血小板减少症及胃肠道毒性。另外,Nampt 在心脑血管疾病、糖尿病、自身免疫性疾病中有潜在的保护功能<sup>[10-13]</sup>,发展针对其有益作用的激活剂将会是新的研究热点。就这些发现的临床意义而言,Nampt 调控剂的治疗范围也将会超出肿瘤,对其抑制剂在结构和功能方面的研究也为将来 Nampt 的药物研究提供了新的思路和启示。

### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Penberthy W T. Nicotinamide adenine dinucleotide biology and disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15:1-2.
- [2] Belenky P, Bogdan K L, Brenner C. NAD<sup>+</sup> metabolism in health and disease[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32:12-19.
- [3] D'Amours D, Desnoyers S, D'Silva I, Poirier G G. Poly(ADP-ribose)ylation reactions in the regulation of nuclear functions [J]. *Biochem J*, 1999, 342:249-268.
- [4] Haigis M C, Guarente L P. Mammalian sirtuins—emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction [J]. *Genes Dev*, 2006, 20:2913-2921.
- [5] Saunders L R, Verdin E. Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging [J]. *Oncogene*, 2007, 26: 5489-5504.
- [6] Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto S Y, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant-Greenwood G D. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes [J]. *J Mol Endocrinol*, 2001, 26: 107-117.
- [7] Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor [J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14:1431-1437.
- [8] Rongvaux A, Shea R J, Mulks M H, Gigot D, Urbain J, Leo O, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis [J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32:3225-3234.
- [9] 吕小群, 张偕瑜, 缪朝玉. 烟酰胺磷酸核糖转移酶的调控因素及药物作用 [J]. *药学实践杂志*, 2011, 29:11-14.
- [10] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307:426-430.
- [11] Revollo J R, Körner A, Mills K F, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme [J]. *Cell Metab*,

- 2007,6:363-375.
- [12] van der Veer E, Ho C, O'Neil C, Barbosa N, Scott R, Cregan S P, et al. Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 10841-10845.
- [13] Yang H, Yang T, Baur J A, Perez E, Matsui T, Carmona J J, et al. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD<sup>+</sup> levels dictate cell survival[J]. *Cell*, 2007, 130: 1095-1107.
- [14] Hassa P O, Haenni S S, Elser M, Hottiger M O. Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2006, 70: 789-829.
- [15] Van Beijnum J R, Moerkerk P T, Gerbers A J, De Bruïne A P, Arends J, Hoogenboom H R, et al. Target validation for genomics using peptide-specific phage antibodies: a study of five gene products overexpressed in colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2002, 101: 118-127.
- [16] Reddy P S, Umesh S, Thota B, Tandon A, Pandey P, Hegde A S, et al. PBEF1/NAmPRTase/Visfatin: a potential malignant astrocytoma/glioblastoma serum marker with prognostic value [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7: 663-668.
- [17] Kim S R, Bae S K, Choi K S, Park S Y, Jun H O, Lee J Y, et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357: 150-156.
- [18] Adya R, Tan B K, Punna A, Chen J, Randeve H S. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78: 356-365.
- [19] Hasmann M, Schemainda I. FK866, a highly specific noncompetitive inhibitor of nicotinamide phosphoribosyltransferase, represents a novel mechanism for induction of tumor cell apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 7436-7442.
- [20] Skehan P, Storeng R, Scudiero D, Monks A, McMahon J, Vistica D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82: 1107-1112.
- [21] Drevs J, Löser R, Rattel B, Esser N. Antiangiogenic potency of FK866/K22. 175, a new inhibitor of intracellular NAD biosynthesis, in murine renal cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23: 4853-4858.
- [22] Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo J R, Imai S, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD<sup>+</sup> biosynthetic enzyme[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13: 661-662.
- [23] Khan J A, Tao X, Tong L. Molecular basis for the inhibition of human NMPRTase, a novel target for anticancer agents[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13: 582-588.
- [24] Holen K, Saltz L B, Hollywood E, Burk K, Hanauske A R. The pharmacokinetics, toxicities, and biologic effects of FK866, a nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis inhibitor[J]. *Invest New Drugs*, 2008, 26: 45-51.
- [25] Schou C, Ottosen E R, Petersen H J, Björkling F, Latini S, Hjarnaa P V, et al. Novel cyanoguanidines with potent oral antitumor activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, 7: 3095-3100.
- [26] Petersen H J, Nielsen C K, Arrigoni-Martelli E. Synthesis and hypotensive activity of N-alkyl-N''-cyano-N'-pyridylguanidines [J]. *J Med Chem*, 1978, 21: 773-781.
- [27] Watson M, Roulston A, Bélec L, Billot X, Marcellus R, Bédard D, et al. The small molecule GMX1778 is a potent inhibitor of NAD<sup>+</sup> biosynthesis: strategy for enhanced therapy in nicotinic acid phosphoribosyltransferase 1-deficient tumors[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29: 5872-5888.
- [28] Hjarnaa P J, Jonsson E, Latini S, Dhar S, Larsson R, Bramm E, et al. CHS 828, a novel pyridyl cyanoguanidine with potent anti-tumor activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 5751-5757.
- [29] Hovstadius P, Larsson R, Jonsson E, Skov T, Kissmeyer A M, Krasilnikoff K, et al. A phase I study of CHS 828 in patients with solid tumor malignancy[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 2843-2850.
- [30] Ravaut A, Cerny T, Terret C, Wanders J, Bui B N, Hess D, et al. Phase I study and pharmacokinetic of CHS-828, a guanidino-containing compound, administered orally as a single dose every 3 weeks in solid tumours: an ECSI/EORTC study[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 702-707.
- [31] von Heideman A, Berglund Å, Larsson R, Nygren P. Safety and efficacy of NAD depleting cancer drugs: results of a phase I clinical trial of CHS 828 and overview of published data[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65: 1165-1172.
- [32] Skelton L A, Ormerod M G, Titley J C, Jackman A L. Cell cycle effects of CB30865, a lipophilic quinazoline-based analogue of the antifolate thymidylate synthase inhibitor ICI 198583 with an undefined mechanism of action[J]. *Cytometry*, 1998, 33: 56-66.
- [33] Fleischer T C, Murphy B R, Flick J S, Terry-Lorenzo R T, Gao Z H, Davis T, et al. Chemical proteomics identifies Nampt as the target of CB30865, an orphan cytotoxic compound[J]. *Chem Biol*, 2010, 17: 659-664.
- [34] Skelton L A, Ormerod M G, Titley J, Kimbell R, Brunton L A, Jackman A L. A novel class of lipophilic quinazoline-based folic acid analogues: cytotoxic agents with a folate-independent locus [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79: 1692-1701.
- [35] Bavetsias V, Skelton L A, Yafai F, Mitchell F, Wilson S C, Allan B, et al. The design and synthesis of water-soluble analogues of CB30865, a quinazolin-4-one-based antitumor agent[J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 3692-3702.
- [36] Kang G B, Bae M H, Kim M K, Im I, Kim Y C, Eom S H. Crystal structure of rattus norvegicus Visfatin/PBEF/Nampt in complex with an FK866-based inhibitor[J]. *Mol Cells*, 2009, 27: 667-671.
- [37] Jonsson E, Friberg L E, Karlsson M O, Hassan S B, Nygren P, Kristensen J, et al. *In vivo* activity of CHS 828 on hollow-fibre cultures of primary human tumour cells from patients[J]. *Cancer Lett*, 2001, 162: 193-200.
- [38] Fuchs D, Rodriguez A, Eriksson S, Christofferson R, Sundberg C, Azarbayjani F. Metronomic administration of the drug GMX1777, a cellular NAD synthesis inhibitor, results in neuroblastoma regression and vessel maturation without inducing drug resistance[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126: 2773-2789.