

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.21.021

烟酰胺-N-甲基转移酶协调癌症发生、发展的研究进展^{*}

龚燕婷^{1,2}, 张黎明^{1,2} 综述, 蒲 荣^{1,2△} 审校

1. 广东医科大学附属东莞松山湖中心医院/东莞市松山湖中心医院检验科, 广东东莞 523000;

2. 广东医科大学附属医院检验医学中心, 广东湛江 524000

摘 要: 癌症的代谢重编程、微环境和治疗敏感性深刻影响其发生与发展。烟酰胺-N-甲基转移酶 (NNMT) 作为连接这三大要素的重要节点, 通过调控甲基化代谢及尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 稳态发挥其作用。该文系统性总结了 NNMT 在癌症中的多维作用, 其通过促进己糖激酶 2 等糖酵解酶表达强化 Warburg 效应, 调控脂肪酸合成及胆固醇转运重塑脂质代谢, 影响甲硫氨酸循环中甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸水平干扰氨基酸代谢, 并通过降低活性氧、增强谷胱甘肽合成维持氧化还原平衡, 为癌细胞提供能量与生存优势。NNMT 还激活肿瘤相关成纤维细胞, 通过表观遗传调控重塑细胞外基质, 同时诱导 M2 型巨噬细胞等免疫抑制性细胞浸润, 抑制效应 T 细胞活性, 营造利于肿瘤生长的微环境。此外, NNMT 高表达通过稳定沉默信息调节因子相关酶 1、抑制细胞凋亡信号调节酶 1-p38 丝裂原活化蛋白激酶等通路降低药物诱导的细胞凋亡, 导致多种癌症对化疗和靶向治疗耐药。该综述多角度地分析了 NNMT 在癌症发生、发展中扮演的重要角色, 并评估 NNMT 作为癌症治疗靶点的可能。未来需明确不同癌种 NNMT 的特异性机制, 开发高选择性抑制剂, 并探索其与化疗、免疫治疗的联合应用, 制订个体化策略, 促进临床转化。

关键词: 烟酰胺 N-甲基转移酶; 肿瘤代谢重编程; 治疗抗性; 肿瘤微环境

中图法分类号: R730.5; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)21-2999-07

Nicotinamide N-methyltransferase orchestrates cancer development and progression through multifaceted actions^{*}

GONG Yanting^{1,2}, ZHANG Liming^{1,2}, PU Rong^{1,2△}

1. Department of Laboratory Medicine, Dongguan Songshan Lake Central Hospital Affiliated to

Guangdong Medical University/Dongguan Songshan Lake Central Hospital, Dongguan

, Guangdong 523000, China; 2. Laboratory Medicine Center, Affiliated Hospital of

Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524000, China

Abstract: The metabolic reprogramming, microenvironment and therapeutic sensitivity of cancer profoundly affect its occurrence and development. Nicotinamide N-methyltransferase (NNMT), as an important node connecting these three elements, plays a role by regulating methylation metabolism and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) homeostasis. This article systematically summarizes the multi-dimensional effects of NNMT in cancer, which enhances Warburg effect by promoting the expression of glycolytic enzymes such as hexokinase 2, regulates fatty acid synthesis and cholesterol transport to reconstitute lipid metabolism, affects the level of methyl donor S-adenosylmethionine in the methionine cycle, and interferes with amino acid metabolism. It can maintain REDOX balance by reducing reactive oxygen species and enhancing glutathione synthesis, providing energy and survival advantages for cancer cells. NNMT also activates tumor-associated fibroblasts, remodels extracellular matrix through epigenetic regulation, induces the infiltration of immunosuppressive cells such as M2 macrophages, inhibits the activity of effector T cells, and creates a microenvironment conducive to tumor growth. In addition, the high expression of NNMT reduces drug-induced apoptosis by stabilizing silent information regulator 1 and inhibiting apoptosis signal regulated kinase 1-p38 mitogen-activated protein kinase pathways, leading to the resistance of a variety of cancers to chemotherapy and targeted therapy. This review analyzes the important role of NNMT in the occurrence and development of cancer from vari-

^{*} 基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2021B1515140062); 广东省东莞市社会发展科技项目 (20231800935452)。

[△] 通信作者, E-mail: purong328073@163.com。

引用格式: 龚燕婷, 张黎明, 蒲荣. 烟酰胺-N-甲基转移酶协调癌症发生、发展的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(21): 2999-3005.

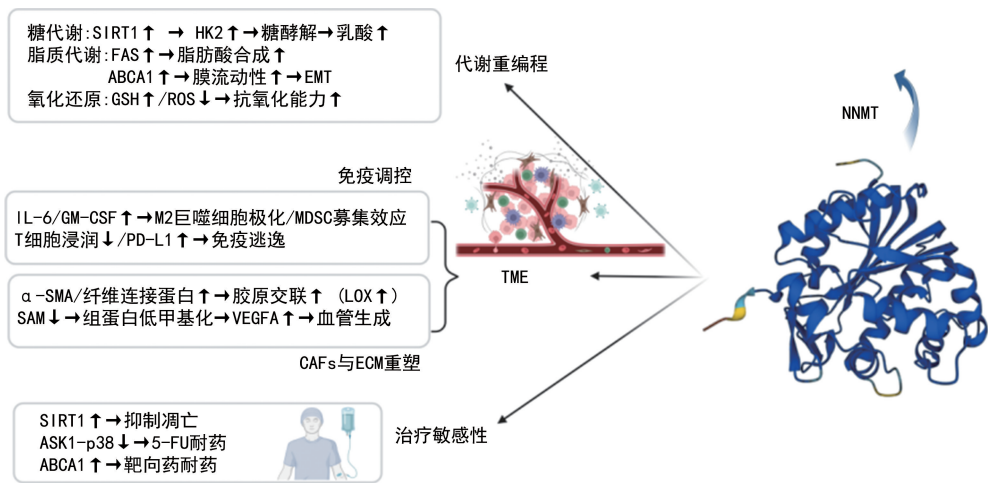
ous perspectives, and evaluates the potential of NNMT as a therapeutic target for cancer. In the future, we need to clarify the specific mechanism of NNMT in different cancer types, develop highly selective inhibitors, and explore its combination with chemotherapy and immunotherapy, formulate individualized strategies, and promote clinical transformation of NNMT.

Key words: nicotinamide N-methyltransferase; metabolic reprogramming of tumor; resistance to treatment; tumor microenvironment

癌症是 21 世纪全球性的公共卫生挑战,2020 数据显示全球每年新增病例约 1 930 万例,死亡近 1 000 万例^[1]。癌症的复杂性和异质性源于代谢重编程、肿瘤微环境(TME)和治疗敏感性的交互作用,三者深刻地影响癌症的发生、发展及预后。

代谢重编程是癌症的标志性特征,从 Warburg 效应揭示的糖代谢,扩展到了包括氨基酸、脂质和核苷酸代谢在内的多维度代谢网络^[2-3]。这一过程不仅为

癌细胞快速增殖提供能量,还为其提供了所需的生存环境^[4];TME 作为动态系统,包括癌细胞、基质细胞、免疫细胞、血管内皮细胞、细胞外基质等^[5],通过复杂信号传递与基质重塑,营造促癌微环境并影响治疗响应;治疗敏感性涉及药物外排、靶点突变、旁路信号激活、表观遗传改变等多重机制^[6],是限制疗效的关键瓶颈。烟酰胺-N-甲基转移酶(NNMT)作为多功能调控因子,成为连接上述 3 个要点的核心^[7]。见图 1。



注: FAS 代表凋亡相关因子, ABCA1 代表 ATP 结合盒转运蛋白 A1, EMT 代表上皮间质转化, GSH 代表谷胱甘肽, ROS 代表活性氧, IL-6 代表白细胞介素-6, GM-CSF 代表粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, MDSC 代表髓源性抑制细胞, PD-L1 代表程序性死亡配体 1, α-SMA 代表 α-平滑肌肌动蛋白, LOX 代表脂氧合酶, VEGFA 代表血管内皮生长因子 A, SIRT1 代表沉默信息调节因子相关酶 1, HK2 代表己糖激酶 2, SAM 代表 S-腺苷甲硫氨酸, CAFs 代表肿瘤相关成纤维细胞, ECM 代表重塑细胞外基质, ASK 代表细胞凋亡信号调节酶, ABCA1 代表 ATP 结合盒转运蛋白 A1, 5-FU 代表 5-氟尿嘧啶, ↑ 代表水平升高, ↓ 代表水平降低。

图 1 NNMT 的多通路作用

NNMT 是一种保守的甲基转移酶,由 270 个氨基酸构成,其核心结构包含 SAM 结合域和烟酰胺结合口袋,通过 α/β 折叠形成催化活性中心^[8],其核心功能是催化烟酰胺甲基化,消耗 SAM 生成 1-甲基尼克酰胺(1-MNA)与 S-腺苷高半胱氨酸(SAH)^[7]。这一反应在一碳代谢中通过调节 SAM/SAH 比值,直接影响全基因组甲基化状态和基因表达^[9]。同时, NNMT 通过直接或间接调方式调控 DNA 复制及修复过程^[10-11]、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)合成、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)等 NAD⁺依赖酶活性,参与代谢与表观遗传过程的调控^[12-13]。

多项研究表明, NNMT 在多种癌症类型中异常表达,且与癌症进展相关^[14],其通过多种形式影响肿瘤进展。此外, NNMT 在代谢性疾病、神经退行性疾

病和衰老等方面的作用^[9,15],进一步凸显了 NNMT 作为多功能调控因子的重要性。

深入理解 NNMT 在这些复杂代谢网络中的核心位置,不仅有助于阐明其在癌症进展中的作用机制,也为开发癌症潜在治疗靶点提供了新的方向,展现了 NNMT 在癌症研究中的重要价值。

1 NNMT 与肿瘤代谢重编程

肿瘤代谢重编程通过调整能量代谢来促进肿瘤的发展。 NNMT 是肿瘤代谢重编程的重要节点,通过调控甲基供体 SAM、NAD⁺ 稳态及关键代谢通路,在糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢和氧化还原平衡中发挥多重作用。

1.1 NNMT 对糖代谢的调控 Warburg 效应是肿瘤代谢的标志性特征,尽管效率较低,但为肿瘤细胞

提供了多方面的生存优势,促进肿瘤侵袭和转移。NNMT 通过多重机制支持这一过程:催化烟酰胺的甲基化反应,直接参与细胞内 NAD⁺代谢的调控,对细胞内 NAD⁺/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)比例产生显著影响^[9]。去乙酰化酶(Sirtuins)是一类高度保守的 NAD⁺依赖的蛋白质 Sirtuins,在细胞代谢、应激反应和寿命调控中起着关键作用^[16]。NNMT 缓解烟酰胺对 Sirtuins 活性的抑制,从而维持 SIRT1、沉默信息调节因子相关酶 3(SIRT3)等成员的活性^[17]。在糖代谢方面,SIRT1 和 SIRT3 的作用尤为突出。SIRT1 被认为是代谢传感器,能够调节多个转录因子和辅因子的活性,从而影响糖代谢和线粒体功能^[18]。NNMT 通过维持 SIRT1 的活性^[19],间接激活下游几个线粒体相关基因的表达,如解偶联蛋白-2、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)和 PPAR- γ 共激活物 1- α 等^[20]。这些基因参与调节线粒体的能量代谢并增加线粒体的活性,间接支持 Warburg 效应。SIRT3 主要位于线粒体^[21],通过去乙酰化多个参与糖代谢和氧化磷酸化的酶,影响能量代谢并增强癌细胞在复杂微环境中的生存能力^[22]。此外,NNMT 还能直接或间接影响 HK2、乳酸脱氢酶 A(LDHA)、磷酸甘油酸变位酶 1(PGAM1)等关键糖酵解酶的表达,显著增强葡萄糖消耗和乳酸生成,抑制 NNMT 则导致这些酶水平下调及糖酵解效率降低,表明其对 Warburg 效应的维持至关重要^[23-25]。LI 等^[26]研究进一步支持了 NNMT 在代谢重编程中的重要作用。他们通过对数据集的分析,评估了 NNMT 与 Warburg 效应相关基因之间的关联。发现 NNMT 的表达水平与 LDHA 和 PGAM1 等 Warburg 效应关键基因的表达水平呈正相关。总的来说,NNMT 通过直接或间接影响肿瘤细胞糖酵解途径,在肿瘤代谢重编程中发挥着重要作用。这种多途径的调控不仅促进了 Warburg 效应的维持,还为肿瘤细胞提供了代谢可塑性,使其能够在复杂的 TME 中生存。

1.2 NNMT 在癌症脂质代谢中的作用 脂质代谢重编程通过促进脂肪酸合成、胆固醇代谢重构,为癌细胞提供膜结构原料和能量储备,NNMT 在多个环节发挥调控作用。有研究发现,在肾透明细胞癌中,谷胱甘肽过氧化物酶 8 通过 IL-6/信号转导与转录激活因子 3(STAT3)信号通路调控 NNMT 的表达,进一步调节细胞内脂滴水平、体外脂肪酸合成和甘油三酯的酯化过程,从而促进体内外的肿瘤生长^[27]。在胆固醇代谢方面,子宫内膜癌^[28]及三阴性乳腺癌^[29]相关研究揭示,NNMT 能够直接结合 ABCA1 的启动子或通过抑制蛋白磷酸酶 2A(PP2A)激活丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)/c-Jun

信号通路,上调 ABCA1 的表达,促进细胞内胆固醇外排并降低胆固醇水平,增强细胞膜流动性,从而促进 EMT 过程,提高癌细胞的迁移和侵袭能力,为肿瘤转移提供结构基础。

1.3 NNMT 对氨基酸代谢的调节 氨基酸代谢不仅为癌细胞提供合成原料,还参与表观遗传调控,NNMT 通过影响甲硫氨酸循环和谷氨酰胺代谢重塑氨基酸稳态。甲硫氨酸循环是细胞内重要的代谢途径,NNMT 过表达显著降低了细胞内 SAM 水平,进而影响组蛋白及甲基化,例如在早期贲门胃癌中^[30],SAM 水平降低抑制了组蛋白 H3K27 的三甲基化(H3K27me3),解除了对 Wnt 信号通路的抑制,促进了水通道蛋白 5(AQP5+)在癌症干细胞的干性维持;胶质母细胞瘤^[31]干细胞中,NNMT 的高表达还导致甲硫氨酸水平下降,形成了一个恶性循环加剧 DNA 低甲基化,影响神经胶质瘤干细胞的表观遗传调控和干性维持。在谷氨酰胺代谢方面,抑制 NNMT 导致细胞内谷氨酰胺积累,破坏线粒体功能,并诱导细胞死亡,表明 NNMT 通过调控谷氨酰胺代谢维持代谢平衡,确保能量供应和抗氧化能力,以支持细胞增殖和生存。

1.4 NNMT 在氧化还原平衡中的角色 氧化还原平衡在细胞稳态维持和癌症进展中发挥巨大的作用。NNMT 通过 ROS 水平和增强抗氧化防御系统维持细胞内环境稳定。在神经母细胞瘤^[32]中,NNMT 的表达可显著减少 ROS 和脂质过氧化产物,其机制包括上调线粒体解偶联蛋白 2(UCP-2)以降低膜电位、减少 ROS 生成,以及促进 GSH 合成以增强抗氧化能力;抑制 NNMT 的表达可以增加细胞内 ROS^[33],降低癌细胞的抗氧化能力,进一步证实了 NNMT 通过调控细胞氧化还原状态影响肿瘤细胞的发生发展。此外,NNMT 还通过调控信号通路影响细胞应激反应,例如在乳腺癌^[34]中,NNMT 的表达水平与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活性呈负相关,通过抑制 AMPK-UNC-51 样激酶 1(ULK1)通路,阻断了乳腺癌细胞中 ROS 诱导的自噬过程,保护乳腺癌细胞免受氧化应激的损伤。值得注意的是,NNMT 对线粒体功能的影响存在细胞特异性,如在乳腺癌易感基因 1 缺陷型卵巢癌细胞^[35]中,NNMT 上调会导致线粒体呼吸功能受损,表现为氧气消耗速率降低和 ATP 产生减少,加剧氧化还原失衡,提示其作用可能依赖于 TME 和遗传背景。总的来说,NNMT 通过影响 ROS 水平及线粒体功能,在癌症细胞的氧化还原平衡中发挥着复杂而重要的作用。

2 NNMT 与 TME 的相互作用

NNMT 在多种肿瘤组织中呈现出显著上调的表达模式,这种高表达不仅限于肿瘤细胞本身,还涉及

TME 中的其他细胞成分,如 CAFs 和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)^[36],塑造利于肿瘤生长的微环境,与多种癌症的不良预后密切相关。见表 1。

表 1 NNMT 上调在不同癌种中的功能

癌种	主要功能机制	文献
结直肠癌	促进糖酵解酶表达;降低 ROS 水平;抑制 ASK1-p38 MAPK 通路	[33,37]
乳腺癌	上调脂肪酸合成酶;稳定 SIRT1 蛋白;抑制 AMPK-ULK1 通路	[38]
肺癌	抑制 miR-449a;通过 SIRT1 介导 c-myc 去乙酰化;调控胆固醇代谢	[39-41]
胃癌	激活 CAFs;诱导 M2 型巨噬细胞浸润;降低组蛋白 H3K27 甲基化	[42]
卵巢癌	调控 CAFs 表观遗传状态;减弱铂类药物敏感性;影响胆固醇代谢	[26]
神经母细胞瘤	降低 NAD ⁺ /NADH 比值;上调 UCP-2,减少 ROS 生成	[32]
肾透明细胞癌	通过 IL-6/STAT3 通路调控脂滴水平及脂肪酸合成;消耗谷氨酰胺;调节 GSH/GSSG 比值	[27]
子宫内膜癌	直接结合 ABCA1 启动子,上调其表达;增强膜流动性	[28]
三阴性乳腺癌	抑制 PP2A 活性,激活 MEK/ERK/c-Jun 通路,上调 ABCA1;促进胆固醇外排	[29]
胶质母细胞瘤	降低 SAM 水平,导致 DNA 低甲基化;抑制效应 T 细胞浸润,促进免疫逃逸	[30,43]
食管鳞状细胞癌	促进糖酵解酶表达,增强 Warburg 效应,降低 5-FU 敏感性	[44]
骨肉瘤	降低顺铂和阿霉素敏感性,促进肿瘤细胞存活	[45]
黑色素瘤	沉默 NNMT 增强达卡巴嗪敏感性,抑制肿瘤增殖	[46]

2.1 NNMT 表达与免疫细胞的相关性 NNMT 的高表达与肿瘤免疫微环境中的免疫细胞浸润存在显著相关性,如其与免疫抑制性细胞(如髓系抑制性细胞和调节性 T 淋巴细胞)的增加、CAFs 和巨噬细胞浸润水平呈正相关,而与效应 T 细胞的浸润水平呈负相关,提示 NNMT 可能参与塑造免疫抑制性微环境,从而促进肿瘤的免疫逃逸。在胃癌中,高 NNMT 表达与 M2 型巨噬细胞、中性粒细胞浸润增加及滤泡辅助 T 细胞减少有关^[43],且与 CD8⁺ T 淋巴细胞的相关性因研究方法或癌种差异存在不一致性。胶质母细胞瘤中,NNMT 过表达与活化的自然杀伤细胞(NK 细胞)和单核细胞计数呈负相关^[47],而与巨噬细胞、活化的树突状细胞及 PD-L1 表达水平呈正相关。膀胱癌中,NNMT 高表达通过上调血清淀粉样蛋白 A 促进巨噬细胞的募集和分化,导致 CD8⁺ T 淋巴细胞的低浸润和 PD-L1 的高表达,增强免疫疗法的耐药性^[42]。在胆囊癌中,NNMT 通过降低 IL-6 和 GM-CSF 启动子组蛋白甲基化,显著上调其表达,促进 TAMs 向 M2 型极化及外周血单核细胞向 MDSC 转化,发挥免疫抑制作用。尽管不同肿瘤中 NNMT 对 CD8⁺ T 淋巴细胞的影响存在差异(如部分研究显示 CD8⁺ T 淋巴细胞在胃癌中增加,膀胱癌中减少),但总体趋势为 NNMT 高表达与 M2 型 TAMs、MDSC、Tregs 等免疫抑制性细胞浸润正相关,与效应免疫细胞负相关,形成抑制抗肿瘤免疫反应的微环境。

2.2 NNMT 在癌症相关成纤维细胞中的作用 CAFs 是 TME 中的关键组成部分,通过分泌细胞因子、ECM 及调控免疫微环境促进肿瘤进展^[39],而 NNMT

是 CAFs 功能的关键调控因子。NNMT 的表达水平与 CAFs 的浸润水平呈现正相关,例如胃癌组织中 NNMT 主要富集于 CAFs 中,其高表达与患者更差的无病生存期和疾病特异性生存期相关^[48]。在机制上,NNMT 通过消耗甲基供体 SAM 降低组蛋白和 DNA 甲基化,调控 CAFs 功能基因,且过表达 NNMT 的成纤维细胞可促进肿瘤细胞的增殖和迁移,并与患者的不良预后相关。在口腔鳞状细胞癌中,NNMT 通过上调赖氨酰氧化酶促进 I 型胶原沉积和交联,增强 ECM 的刚性以支持肿瘤细胞侵袭^[49];但在肺腺癌中,下调 CAFs 的 NNMT 可抑制淋巴结转移,且其表达与 ECM 相关基因表达水平(如整合素、胶原蛋白)呈负相关^[50],其可能原因与 CAFs 的高度异质性、癌种微环境特异性及研究模型差异息息相关,后续需通过多维度实验进一步解析其组织特异性机制。NU-MAKURA 等^[51]研究揭示了 NNMT 在胃癌微环境中的关键作用。胃癌 CAFs 的 NNMT 通过催化烟酰胺生成 1-甲基烟酰胺影响 TME 代谢平衡,而巨噬细胞分泌含烟酰胺磷酸核糖基转移酶的细胞外囊泡可抑制 CAFs 的 NNMT 表达,形成代谢“对峙”,其通过 SIRT1/Notch 通路调节 CD8⁺ T 淋巴细胞功能,影响抗肿瘤免疫。此外,胃癌中基质 NNMT 阳性 CAFs 比例增加是不良预后的独立危险因素,与 CAFs 的高活化形态相关,强调了 NNMT 在基质细胞中的分布对 TME 的重要性。

肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的关键步骤,NNMT 通过 CAFs 促进这一过程。口腔鳞状细胞癌中^[52],CAFs NNMT 水平与组织中的血管密度呈正

相关,其通过降低组蛋白 H3K27 的甲基化水平,上调转录因子 ETS2 的表达,直接结合并激活 VEGFA 的启动子,加速血管生成。NNMT 还可通过调控转录因子 JunB 在 VEGFA 启动子区的富集,增强其转录活性,进而调控肿瘤血管的生成^[53]。

综上所述,NNMT 可以通过多种机制调控 CAFs 的功能和表型,并且与多种癌症的不良预后密切相关,反映了肿瘤-基质互作的复杂性,为开发以 NNMT 为靶点的新型肿瘤治疗策略提供了新方向。

3 NNMT 在癌症治疗抗性中的表达特征

NNMT 在多种耐药癌症中呈高表达状态,其表达水平与癌细胞对化疗药物的耐受性及患者临床预后密切相关,也是预测患者预后的潜在生物标志物。在结直肠癌中^[37],NNMT 高表达与 5-FU 耐药性相关。XIE 等^[37]研究发现,NNMT 通过增加 1-MNA 来减少 5-FU 诱导的 ROS 生成,使 ASK1-p38-MAPK 信号通路失活,抑制肿瘤细胞凋亡,导致耐药。LI 等^[33]研究则证实,天然化合物香兰素可抑制 NNMT 的表达和活性,解除对 ASK1-p38-MAPK 信号通路的抑制,促进 ROS 的产生,逆转 CRC 细胞对 5-FU 的耐药。姜黄素也可通过类似机制逆转耐药。在乳腺癌研究中,WANG 等^[38]研究证实,NNMT 在乳腺癌组织中高表达,与患者的不良预后和化疗敏感性降低显著相关。NNMT 过表达通过稳定 SIRT1 蛋白,抑制阿霉素和紫杉醇诱导的细胞凋亡,从而降低化疗灵敏度。非小细胞肺癌中,NNMT 高表达与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药相关^[39]。BACH 等^[40]发现,在吉非替尼和厄洛替尼耐药的非小细胞肺癌细胞系中,NNMT 可能通过抑制 miR-449a 的表达来促进 EGFR-TKI 耐药,并且敲低 NNMT 可以恢复耐药细胞对吉非替尼的敏感性。此外,WANG 等^[41]研究证实,NNMT 通过 SIRT1 介导的 c-myc 去乙酰化以增加 c-myc 表达,进而促进糖酵解,最终导致 EGFR-TKI 耐药。且 NNMT 抑制剂联合 EGFR-TKI 可显著抑制耐药非小细胞肺癌细胞的生长。在卵巢癌中,NNMT 的高表达减弱了卵巢癌细胞对铂类药物的敏感性^[54]。LI 等^[26]研究发现,NNMT 在淋巴血管侵犯阳性的卵巢癌组织中表达显著增高,且与肿瘤的高分期、高分级和间质亚型相关。NNMT 低表达的患者从贝伐珠单抗治疗中获益显著。在一些其他的癌症中,也有证据表明,NNMT 参与肿瘤化疗耐药。其他癌症中,也有证据表明 NNMT 参与肿瘤化疗耐药。骨肉瘤组织中 NNMT 高表达减弱了肿瘤细胞对顺铂和阿霉素的敏感性^[45];黑色素瘤中,沉默 NNMT 能增强细胞对达卡巴嗪的敏感性^[46];默克尔细胞癌中,NNMT 下调可增强细胞对顺铂的敏感性^[55];食管鳞状细胞癌中,NNMT 可能通过调节 Warburg 效应影响细胞对 5-FU 的敏感性^[44]。NNMT 在癌症治疗抗性中的重要作用已得到

广泛认可,其耐药机制涉及多个信号通路和代谢过程,为靶向 NNMT 克服癌症治疗抗性提供了理论依据。

4 结论与展望

4.1 结论 本综述探讨了 NNMT 作为连接癌症代谢重编程、TME 和治疗抗性的重要节点,系统揭示了 NNMT 通过多重机制驱动肿瘤恶性表型。在代谢层面,其通过调节甲基供体的可用性,不仅调控糖酵解、脂质与胆固醇代谢,还通过维持 GSH 稳态降低活性氧损伤,为癌细胞提供能量优势与氧化应激抗性。在 TME 中,NNMT 激活肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞等微环境组分,促进胶原沉积与血管生成,有利于肿瘤免疫逃逸。在治疗抗性方面,NNMT 通过激活关键的细胞存活信号通路,如 ASK1-p38 和 SIRT1,以及增强抗氧化能力,介导耐药表型。这些发现提示了 NNMT 为癌症治疗的重要潜在靶点。

4.2 现阶段主要挑战与问题 NNMT 的研究与临床转化仍面临挑战:(1)NNMT 抑制剂开发的有效性 & 安全性挑战,现有抑制剂种类与选择性不足,且抑制正常组织 NNMT 表达可能引发的代谢紊乱问题;(2)NNMT 抑制剂与现有方案联合治疗策略不明,联合治疗方案的分子基础、治疗顺序及剂量、耐药化现象仍需探索;(3)NNMT 在各类癌症中的异质性未知,不同癌种中 NNMT 表达差异显著,下游调控通路未明确,导致个体化干预策略缺乏靶点及理论支撑。这些挑战需要跨学科的技术突破,以促进机制解析的临床转化。

4.3 未来研究方向

4.3.1 靶向药物研发与优化 整合结构生物学与计算化学技术,开发并优化高特异性非竞争抑制剂,以改善 NNMT 抑制剂选择性不足与不良反应。此外,需增强药物肿瘤富集性并降低对正常组织的毒性,加速解决转化瓶颈,为临床提供安全有效的潜力药物。

4.3.2 联合治疗策略优化与抗耐药 探讨 NNMT 抑制剂与化疗、靶向治疗及免疫检查点抑制剂的协同机制,制订的联合治疗方案,优化用药时序与剂量组合,改善耐药表型,为克服肿瘤异质性及多药耐药提供系统性解决方案。

4.3.3 个体化诊疗体系构建 通过多中心临床队列验证 NNMT 表达、相关代谢产物及下游通路因子作为诊断治疗等标志物的价值,结合机器学习构建诊疗模型,将其纳入“检测-分型-治疗”的精准诊疗流程,实现针对 NNMT 的个体化干预。

综上所述,NNMT 作为一个新兴的癌症治疗靶点,展现出巨大的潜力。随着机制研究的深入和新技术的不断发展,靶向 NNMT 有望成为克服癌症治疗抗性、改善患者预后的有效治疗方案。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer

- statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] BARBA I, CARRILLO-BOSCH L, SEOANE J. Targeting the warburg effect in cancer: where do we stand[J]. *Int J Mol Sci*, 2024; 25(6): 3142.
- [3] DEBERARDINIS R J, CHANDEL N S. Fundamentals of cancer metabolism [J]. *Science Advances*, 2016, 2(5): e1600200.
- [4] VANDER H M G, DEBERARDINIS R J. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 657-669.
- [5] TIWARI A, TRIVEDI R, LIN S Y. Tumor microenvironment: barrier or opportunity towards effective cancer therapy [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 83.
- [6] VASAN N, BASELGA J, HYMAN D M. A view on drug resistance in cancer [J]. *Nature*, 2019, 575(7782): 299-309.
- [7] SPERBER H, MATHIEU J, WANG Y, et al. The metabolome regulates the epigenetic landscape during naive-to-primed human embryonic stem cell transition [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(12): 1523-1535.
- [8] GAO Y, MARTIN N I, VAN HAREN M J. Nicotinamide N-methyltransferase (NNMT): an emerging therapeutic target [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(11): 2699-2706.
- [9] PISSIOS P. Nicotinamide N-methyltransferase: more than a vitamin B3 clearance enzyme [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(5): 340-353.
- [10] BOURASSA P, TAJMIR-RIAH H A. Folic acid binds DNA and RNA at different locations [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 74: 337-342.
- [11] TYAGI S C, STANISIC D, SINGH M. Epigenetic memory: gene writer, eraser and homocysteine [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 507-512.
- [12] CANTÓ C, MENZIES K J, AUWERX J. NAD(+) metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1): 31-53.
- [13] HONG S Y, MORENO-NAVARRETE J M, WEI X J, et al. Nicotinamide N-methyltransferase regulates hepatic nutrient metabolism through Sirt1 protein stabilization [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 887-894.
- [14] DANG L, WANG Y. Prognostic value of nicotinamide N-methyltransferase in human cancers: evidence from a Meta-analysis and database validation [J]. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, 2022, 17(1): 292-303.
- [15] YANG Q, CONG L, WANG Y, et al. Increasing ovarian NAD⁺ levels improve mitochondrial functions and reverse ovarian aging [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 156: 1-10.
- [16] HOUTKOOPER R H, PIRINEN E, AUWERX J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan [J]. *Nature reviews [J]. Molecular Cell Biology*, 2012, 13(4): 225-238.
- [17] SCHMEISSER K, MANSFELD J, KUHLOW D, et al. Role of sirtuins in lifespan regulation is linked to methylation of nicotinamide [J]. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(11): 693-700.
- [18] YOU Z, LIU Y, LIU X. Nicotinamide N-methyltransferase enhances the progression of prostate cancer by stabilizing sirtuin 1 [J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(6): 9195-9201.
- [19] CANTÓ C, AUWERX J. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD(+) [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(1): 166-187.
- [20] CHAUDHARY N, PFLUGER P T. Metabolic benefits from Sirt1 and Sirt1 activators [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(4): 431-437.
- [21] LOMBARD D B, ALT F W, CHENG H L, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(24): 8807-8814.
- [22] HIRSCHHEY M D, SHIMAZU T, GOETZMAN E, et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 121-125.
- [23] MATHUPALA S P, KO Y H, PEDERSEN P L. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria [J]. *Oncogene*, 2006, 25(34): 4777-4786.
- [24] VALVONA C J, FILLMORE H L, NUNN P B, et al. The regulation and function of lactate dehydrogenase a: therapeutic potential in brain tumor [J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(1): 3-17.
- [25] JIANG X, SUN Q, LI H, et al. The role of phosphoglycerate mutase 1 in tumor aerobic glycolysis and its potential therapeutic implications [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(9): 1991-1996.
- [26] LI J, YUE H, YU H, et al. Patients with low nicotinamide N-methyltransferase expression benefit significantly from bevacizumab treatment in ovarian cancer [J]. *BMC cancer*, 2021, 21(1): 67.
- [27] NGUYEN T T M, NGUYEN T H, KIM H S, et al. GPX8 regulates clear cell renal cell carcinoma tumorigenesis through promoting lipogenesis by NNMT [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 42.
- [28] WEN Q, XIE X, CHEN C, et al. Lipid reprogramming induced by the NNMT-ABCA1 axis enhanced membrane fluidity to promote endometrial cancer progression [J]. *Aging*, 2023, 15(21): 11860-11874.
- [29] WANG Y, ZHOU X, LEI Y, et al. NNMT contributes to high metastasis of triple negative breast cancer by enhancing PP2A/MEK/ERK/c-Jun/ABCA1 pathway mediated membrane fluidity [J]. *Cancer Letters*, 2022, 547: 215884.
- [30] WANG Z, WANG Q, CHEN C, et al. NNMT enriches for AQP5⁺ cancer stem cells to drive malignant progression in early gastric cardia adenocarcinoma [J]. *Gut*, 2023, 73(1): 63-77.
- [31] JUNG J, KIM L J, WANG X, et al. Nicotinamide metabo-

- lism regulates glioblastoma stem cell maintenance[J]. JCI insight, 2017, 2(10): e90019.
- [32] MISTRY R J, KLAMT F, RAMSDEN D B, et al. Nicotinamide N-methyltransferase expression in SH-SY5Y human neuroblastoma cells decreases oxidative stress[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(3): e22439.
- [33] LI G, KONG B, TONG Q, et al. Vanillin downregulates NNMT and attenuates NNMT-related resistance to 5-fluorouracil via ROS-induced cell apoptosis in colorectal cancer cells[J]. Oncology Reports, 2021, 45(6): 110.
- [34] YU H, ZHOU X, WANG Y, et al. Nicotinamide N-methyltransferase inhibits autophagy induced by oxidative stress through suppressing the AMPK pathway in breast cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 191.
- [35] XU Y, LIU P, ZHENG D H, et al. Expression profile and prognostic value of NNMT in patients with pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 19975-19981.
- [36] WU M, HU W, WANG G, et al. Nicotinamide N-methyltransferase is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer[J]. Frontiers in Genetics, 2020, 11: 580299.
- [37] XIE X, LIU H, WANG Y, et al. Nicotinamide N-methyltransferase enhances resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cells through inhibition of the ASK1-p38 MAPK pathway [J]. Oncotarget, 2016, 7 (29): 45837-45848.
- [38] WANG Y, ZENG J, WU W, et al. Nicotinamide N-methyltransferase enhances chemoresistance in breast cancer through SIRT1 protein stabilization[J]. BCR, 2019, 21(1): 64.
- [39] SARTINI D, MORGANTI S, GUIDI E, et al. Nicotinamide N-methyltransferase in non-small cell lung cancer: promising results for targeted anti-cancer therapy[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(3): 865-873.
- [40] BACH D H, KIM D, BAE S Y, et al. Targeting nicotinamide N-methyltransferase and miR-449a in EGFR-TKI-resistant non-small-cell lung cancer cells[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 11: 455-467.
- [41] WANG J, LIU X, HUANG Y, et al. Targeting nicotinamide N-methyltransferase overcomes resistance to EGFR-TKI in non-small cell lung cancer cells[J]. Cell Death Discovery, 2022, 8(1): 170.
- [42] ZHANG L, SONG M, ZHANG F, et al. Accumulation of nicotinamide N-methyltransferase (NNMT) in cancer-associated fibroblasts: a potential prognostic and predictive biomarker for gastric carcinoma[J]. J Histochem Cytochem, 2021, 69(3): 165-176.
- [43] YUAN Q, ZUO F X, CAI H Q, et al. Identifying differential expression genes and prognostic signature based on subventricular zone involved glioblastoma[J]. Front Genet, 2022, 13: 912227.
- [44] CUI Y, YANG D, WANG W, et al. Nicotinamide N-methyltransferase decreases 5-fluorouracil sensitivity in human esophageal squamous cell carcinoma through metabolic reprogramming and promoting the warburg effect[J]. Molecular Carcinogenesis, 2020, 59(8): 940-954.
- [45] SERRITELLI E N, SARTINI D, CAMPAGNA R, et al. Targeting nicotinamide N-methyltransferase decreased aggressiveness of osteosarcoma cells[J]. Eur J Clin Invest, 2024, 54(6): e14185.
- [46] CAMPAGNA R, POZZI V, SARTINI D, et al. Beyond nicotinamide metabolism: potential role of nicotinamide N-methyltransferase as a biomarker in skin cancers[J]. Cancers, 2021, 13(19): 4943.
- [47] CHEN X, SONG E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(2): 99-115.
- [48] MAK T K, LI K, ZHAO Z, et al. m6A demethylation of NNMT in CAFs promotes gastric cancer progression by enhancing macrophage M2 polarization[J]. Cancer Lett, 2025, 611: 217422.
- [49] WANG P, QIU M, CHEN K. 231P cancer-associated fibroblast-expressed nicotinamide N-methyltransferase is negatively associated with metastasis of lung adenocarcinomas[J]. ESMO Open, 2024, 9: 102881.
- [50] JIANG Y, WANG Y, CHEN G, et al. Nicotinamide metabolism face-off between macrophages and fibroblasts manipulates the microenvironment in gastric cancer[J]. Cell Metabolism, 2024, 36(8): 1806-1822.
- [51] NUMAKURA S, UOZAKI H. Gastric cancer with the increased nicotinamide N-methyltransferase-positive stromal cells includes unfavorable prognosis-related cancer-associated fibroblasts[J]. Anticancer Res, 2024, 44(4): 1653-1660.
- [52] HOLKOM M, YANG X, LI R, et al. Fibroblast regulates angiogenesis in assembled oral cancer organoid: a possible role of NNMT[J]. Oral Dis, 2024, 30(8): 4982-4992.
- [53] SONG M, LI Y, MIAO M, et al. High stromal nicotinamide N-methyltransferase (NNMT) indicates poor prognosis in colorectal cancer[J]. Cancer Med, 2020, 9(6): 2030-2038.
- [54] HUANG H, ZHAO G, VALDIVIA A F, et al. Abstract 5359: M6A regulated NNMT mediates resistance to platinum in ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2022, 82(12): 5359-5359.
- [55] POZZI V, MOLINELLI E, CAMPAGNA R, et al. Knockdown of nicotinamide N-methyltransferase suppresses proliferation, migration, and chemoresistance of merkel cell carcinoma cells in vitro [J]. Human Cell, 2024, 37(3): 729-738.