

- of brain cell transcriptomes and epigenomes[J]. *Neuron*, 2021, 109(1): 11-26.
- [32] HARIHARAN R, JENKINS M. Utility of the methylated SEPT9 test for the early detection of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2020, 7(1): e000355.
- [33] MÜLLER D, GYORFFY B. DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188722.
- [34] LIU Y, ZHAO G, MIAO J, et al. Performance comparison between plasma and stool methylated SEPT9 tests for detecting colorectal cancer[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 324.
- [35] MA Z Y, CHAN C S Y, LAU K S, et al. Application of droplet digital polymerase chain reaction of plasma methylated septin 9 on detection and early monitoring of colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23446.
- [36] SHAFIEI M, ALEMRAJABI M, NAJAFI A, et al. Candidate molecular biomarkers for the non-invasive detection of colorectal cancer using gene expression profiling[J]. *Iran J Pathol*, 2021, 16(2): 205-214.
- [37] LEON ARELLANO M, GARCÍA-ARRANZ M, GUADALAJARA H, et al. Analysis of Septin 9 gene hypermethylation as follow-up biomarker of colorectal cancer patients after curative surgery[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(4): 993.
- [38] ZHAN Y, WANG S, YUAN Z, et al. The stool syndecan2 methylation test is more robust than blood tests for methylated septin9, CEA, CA19-9 and CA724: a diagnostic test for the early detection of colorectal neoplasms[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(1): 65-77.
- [39] SUN J, FEI F, ZHANG M, et al. The role of mSEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 450.
- [40] YUAN Z, WANG S, NI K, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA analyses to predict recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit in stage II to III colorectal cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e937757.
- [41] 石会勇, 徐忠法. 结直肠癌化疗的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(24): 1915-1918.
- [42] 冷霞, 王芳军, 周培, 等. 外周血 SEPT9 基因甲基化检测联合糖蛋白肿瘤标志物在结直肠癌诊断中的应用[J]. *胃肠病学*, 2019, 24(6): 362-365.

(收稿日期: 2023-03-17 修回日期: 2023-06-19)

• 综 述 •

线粒体 ALDH2 在心血管疾病中作用机制的研究进展

司英丽 综述, 张冬青 审校

中国人民解放军总医院第四医学中心检验科, 北京 100048

摘 要: 心血管疾病是一种由多因素引起的具有高发病率、高死亡率的慢性非传染性疾病。目前已成为人类的首要死亡原因。线粒体乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 是一种广泛存在于哺乳动物体内的醛类氧化还原酶, 它可以通过代谢有毒醛类 [如乙醛、4-羟基壬烯醛 (4-HNE)、丙二醛 (MDA) 等]、抗氧化应激反应、调控细胞凋亡、保护线粒体功能等途径减轻对心肌细胞的损伤。文章主要对目前有关线粒体 ALDH2 在心血管疾病中作用机制的研究进行综述, 希望为心血管疾病未来的研究提供新的思路 and 方向。

关键词: 线粒体; 乙醛脱氢酶 2; 4-羟基壬烯醛; 心血管疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.023

中图法分类号: R543

文章编号: 1673-4130(2023)20-2553-05

文献标志码: A

Research progress on the mechanism of mitochondrial ALDH2 in cardiovascular diseases*

SI Yingli, ZHANG Dongqing

Department of Clinical Laboratory, the Fourth Medical Centre, Chinese PLA

General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract: Cardiovascular disease is a chronic non-communicable disease caused by multiple factors with high morbidity and mortality. At present, it has become the leading cause of death in humans. Mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is an aldehyde oxidoreductase that widely exists in mammals. It can reduce the damage to cardiomyocytes by metabolizing toxic aldehydes [such as acetaldehyde, 4-hydroxynonenal (4-HNE), malondialdehyde (MDA), etc.], anti-oxidative stress response, regulating cell apoptosis, protecting mitochondrial function and other pathways. This article mainly reviews the current research on the mechanism of mitochondrial ALDH2 in cardiovascular diseases, hoping to provide new ideas and directions for the

△ 通信作者, E-mail: zdqtn@126.com。

future research of cardiovascular diseases.

Key words: mitochondria; aldehyde dehydrogenase 2; 4-hydroxynonenal; cardiovascular disease

心血管疾病是由遗传基因和环境共同作用引发的一种慢性疾病,其发病原因较多,吸烟、肥胖、高血脂、高血压、糖尿病、代谢综合征等都是其危险因素,且其致病机制尚不明确。随着人口老龄化日益加剧,我国心血管疾病的发病率呈持续增加趋势,这给人们的生活和社会的发展带来较大的阻力。因此,迫切需要分析心血管疾病的危险因素,以便在日常生活中加以关注和预防,更有必要探讨心血管疾病的发病机制和病理过程,以更加精准地进行疾病的诊断和治疗。近年来,线粒体乙醛脱氢酶 2(ALDH2)与心血管疾病之间关系的研究备受关注。ALDH2 是一种重要的线粒体醛类代谢酶,可参与乙醇的代谢,将有毒的中间代谢产物乙醛转化为无毒的乙酸,从而发挥对乙醇的解毒作用。除催化乙醇代谢外,ALDH2 还可以催化 4-羟基壬烯醛(4-HNE)、丙二醛(MDA)等不饱和醛代谢为无毒的产物。当心肌细胞缺血缺氧时,氧化应激反应加剧,产生大量的活性氧和醛基类产物(如 4-HNE),4-HNE 可与蛋白质形成醛-蛋白加合物,损伤心肌细胞。ALDH2 通过代谢有毒的 4-HNE,减少氧化应激反应对心肌细胞的损伤,从而发挥保护心肌的作用。文章就线粒体 ALDH2 在心血管疾病中作用机制的研究进展进行综述,希望能为心血管疾病的研究提供新的思路。

1 心血管疾病

心血管疾病作为严重威胁人类生命的慢性疾病之一,其发病率和死亡率均居各疾病之首^[1]。近年来,关于我国人口死亡原因的调查报告显示,我国死亡人员中有约 40% 的人死于心血管疾病^[2],足见心血管疾病在我国致死性疾病中的地位。有研究显示,2018 年心血管疾病已成为城乡居民死亡的首要原因,且农村心血管疾病的病死率高于城镇^[3]。据《2020 年中国慢性病健康数据及慢性病预防控制中长期规划》报道,我国慢性病的发病率和死亡率正在逐年攀升,并且有研究发现从 20 世纪 80 年代开始,青少年患心血管疾病的概率也呈现出不断增长的趋势^[4]。由此可见,在社会快速发展的进程中心血管疾病并没有得到控制,反而有日益加剧的趋势。因此,有必要研究心血管疾病的危险因素和致病机制,以便更好地预防和治疗心血管疾病。

2 ALDH2

ALDH2 是醛脱氢酶(ALDH)家族中重要的一员^[5]。目前共发现 19 种 ALDH 的同工酶,其中 ALDH2 是家族中活性最高的同工酶^[6-7]。ALDH2 是由 4 个相同的亚基通过氢键组成的四聚体蛋白,主要位于线粒体内。人 ALDH2 基因位于第 12 号染色体上,其编码基因包含 12 个内含子和 13 个外显子,其

中第 12 个外显子中存在一个单核苷酸多态性(SNP),碱基 G 突变为碱基 A,使编码产物谷氨酸被赖氨酸替换^[8],导致蛋白质的结构发生改变,酶活性减弱甚至丧失。根据该位点的基因多态性将 ALDH2 基因型分为野生型(ALDH2 * 1 / * 1)、杂合突变型(ALDH2 * 1 / * 2)、纯合突变型(ALDH2 * 2 / * 2) 3 种。基因突变使得 ALDH2 的分子结构发生改变,导致 ALDH2 的生物活性减弱,与野生型相比杂合突变型的活性仅 30% ~ 40%,纯合突变型的活性仅为 10%^[9]。不同地域、民族之间 ALDH2 基因多态性存在差异,ALDH2 基因突变频率在西方人群中仅为 5%,而在东亚人群中可达 30% ~ 50%^[10-12]。

3 ALDH2 在心血管疾病中的作用机制

3.1 ALDH2 在高血压中的作用机制 高血压是指血液在血管中流动时对血管壁的压力持续高于正常的现象。虽然高血压患者通常无明显的症状,但长期的高血压会引起左心室、左心房和冠状动脉发生一系列病理性变化,导致心肌结构改变和心室肥大等心肌重构的发生,甚至导致心力衰竭,高血压还是心肌梗死、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化等心血管疾病的重要危险因素^[13-14]。近年来,随着我国老龄化的加剧及人们生活习惯的改变,高血压的发病率呈现出不断上升的趋势^[15-16]。高血压是一种受基因、环境和生活方式等多种因素影响的疾病,高血压使心脏后负荷增加,导致心脏缺血缺氧,当机体出现缺血缺氧时脂质过氧化反应增强,主要产物 4-HNE 水平升高,造成血管内皮细胞损伤,氧化应激反应增强,进而加重高血压^[17-19]。ALDH2 可以通过催化代谢 4-HNE 发挥抗氧化应激作用,抑制高血压的发生。ALDH2 基因多态性与原发性高血压易感性显著相关^[20],携带 ALDH2 突变基因的人更容易患高血压,其作用机制可能与 ALDH2 基因突变导致其编码的酶活性降低,影响内源性一氧化氮的代谢,使体内氧化应激发生率增加,产生的过量自由基对血管内皮细胞造成损伤,从而导致高血压。有研究表明,ALDH2 基因多态性可降低原发性高血压发生的风险^[21-24],并且 ALDH2 基因多态性与原发性高血压风险之间存在性别差异^[25]。赵瑛等^[26]关于乙醇代谢相关基因分布与高血压关系的研究表明,年龄、是否饮酒、饮酒多少均与高血压的发生风险有关,并且还有其他研究支持这一观点^[27-28]。以上研究均表明,ALDH2 基因多态性与高血压的发生风险存在相关性。

3.2 ALDH2 在冠心病中的作用机制 冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病,是指冠状动脉粥样硬化引起动脉血管狭窄或阻塞,造成的心肌缺血缺氧性心脏病,冠心病是全球人口的主要死亡原因之一,近年

来其患病率和病死率均有明显上升。基因遗传学的研究发现,基因多态性在冠状动脉粥样硬化的发展过程中发挥着重要作用^[29-30],其中 ALDH2 基因多态性与冠心病之间的研究受到研究人员的关注。冠状动脉粥样硬化的形成是冠心病病理基础^[31],ALDH2 基因可能通过脂类及糖代谢、炎症反应、氧化应激反应、内皮功能受损等途径影响冠状动脉粥样硬化发展为冠心病的进程。有研究发现,ALDH2 基因多态性与空腹血糖受损存在明显的相关性,ALDH2 可以通过影响血糖的代谢而影响冠心病的进展^[32-33]。ALDH2 基因多态性相关研究显示,醛类物质可以通过氧化应激、细胞毒性作用、内质网应激等多种途径导致冠状动脉粥样斑块的形成,进而诱发冠心病^[34]。ALDH2 作为醛类物质的主要代谢酶,通过代谢转化体内有毒醛类物质、抗氧化应激反应,抑制活性氧的生成等途径减轻对心肌细胞的损伤^[35-37]。ALDH2 基因突变可引起 ALDH2 酶活性下降,导致 4-HNE 在体内堆积,4-HNE 与细胞内的脂类、蛋白质、DNA 等大分子结合产生细胞毒性作用,使炎症反应增强,促进冠状动脉斑块的形成^[38]。上述研究提示,ALDH2 可以通过多种途径发挥保护心肌的作用,从而减少冠心病的患病率。

3.3 ALDH2 在心肌梗死中的作用机制 心肌梗死是指冠状动脉狭窄或梗阻造成心肌细胞因缺血缺氧发生的大量坏死,是一种严重威胁人类身体健康的心血管疾病,其具有起病急、进展快、病情严重等特点,给社会和家庭都造成了较大的压力。ALDH2 是不依赖乙醇的心血管疾病独立影响因素,可通过减少活性氧含量或解毒 4-HNE 途径抑制心肌细胞凋亡^[39]。在研究心肌梗死模型大鼠时发现,过表达的 ALDH2 能降低 4-HNE 的水平,改善心肌梗死大鼠的心肌功能^[40],其病理机制是在心肌梗死发生后机体产生大量自由基,使细胞膜中的脂质发生过氧化作用,导致内源性醛基类物质和新自由基的含量增加,其中内源性醛基类物质中最重要的就是 4-HNE,它不仅可以稳定自由基,促进氧自由基进入细胞,损伤血管内皮细胞;还可以破坏线粒体的功能,导致细胞修复损伤的能力降低。因此,减少 4-HNE 的水平可以降低心肌的损伤程度,保护心肌健康。体外实验发现,增强 ALDH2 活性和表达,通过影响 4-HNE 水平,可以发挥对心肌细胞的保护作用^[41]。当 ALDH2 酶活性下降时,机体释放的儿茶酚胺水平增加,导致患者出现血压升高、脸红、呕吐等不适,并且减少一氧化氮的生成,使体内氧化应激反应增强,血管内皮功能改变,增加心肌梗死发生的风险^[42]。ALDH2 突变基因型与心肌梗死发生风险增加有关的研究^[43]也证明了这一观点。因此,提高 ALDH2 的活性或表达可通过多种途径间接地降低心肌梗死发生的风险。

3.4 ALDH2 在心律失常中的作用机制 心律失常

是指心脏电传导系统异常所引起的心跳不规则、过快或过慢等症状的总称,可原发发病,也可继发于心肌梗死、高血压、冠心病、心力衰竭等疾病,还是心源性猝死常见的病因^[44]。临床上,根据心律失常发生的部位、机制及频率的不同,可分为室上性心律失常、室性心律失常、缓慢型心律失常、快速型心律失常(如心房扑动、心房颤动)等,其中心房颤动是临床上最常见的心律失常^[45]。随着我国人口老龄化的进展和人们生活方式的改变,心律失常发病率快速上升,且呈现出日益年轻化的趋势^[46]。近年来研究发现,氧化应激反应产物中活性氧和内源性醛基产物的积累可导致心律失常的发生^[47]。醛基类产物可导致肥大细胞脱颗粒释放有活性的肾素,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使去甲肾上腺素释放量增加,诱发心律失常。Alda-1 作为 ALDH2 的激活剂,可提高 ALDH2 的活性,有研究显示,Alda-1 激活的 ALDH2 可减少敲入突变 ALDH2 基因小鼠心脏中 4-HNE 的堆积,降低小鼠心房颤动的发病率^[48]。有关大鼠的研究发现,增强 ALDH2 在心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织中的表达对心肌有保护作用^[49],其机制可能与高活性的 ALDH2 可以抵抗室性心动过速、缓解氧化应激反应、抑制细胞凋亡的发生有关。总的来说,ALDH2 基因多态性会影响心律失常的发生。

3.5 ALDH2 在心力衰竭中的作用机制 心力衰竭是指各种原因导致的心脏泵血功能受损,心排出量不能满足身体组织基本代谢需要的综合征,主要表现为呼吸困难、活动受限、体液潴留等。心力衰竭是各种心血管疾病发展的终末阶段,主要的病理机制是心肌重构,主要病理表现是心肌细胞肥大、心脏成纤维细胞被激活、心肌细胞坏死或凋亡,最终导致心脏功能减退。目前,关于氧化应激反应导致线粒体功能障碍使心肌细胞能量供应受损,加快心血管疾病发展为心力衰竭的研究受到广泛关注^[50]。ALDH2 作为维持线粒体功能的关键酶,能抑制氧化应激反应,调节心肌细胞凋亡和心肌纤维化延缓心力衰竭的发生^[51]。ALDH2 可通过调控多种信号通路、改善线粒体功能、抗氧化应激反应等途径,抵抗心肌重构的发生^[52]。增强 ALDH2 的表达可以抵抗糖尿病大鼠心肌纤维化的发生,这可能与下调 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路蛋白有关^[53]。动物实验发现,ALDH2 和 Alda-1 的激活可以通过 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,从而改善心肌纤维化^[54]。ALDH2 通过减少氧化应激反应产物中活性氧和 4-HNE 水平,降低对线粒体功能的损伤,进而减少心肌细胞坏死^[55]。ALDH2 具有改善心肌纤维化、减轻心肌细胞凋亡、保护线粒体的功能^[56],在心力衰竭进展中起到积极保护作用。所以增强 ALDH2 的表达或活性可以减缓心血管疾病发展为心力衰竭的速度,对心肌有保护作用。

4 结 语

线粒体 ALDH2 在高血压、冠心病、心肌梗死、心律失常、心力衰竭等心血管疾病中存在多种作用机制,主要是通过代谢有毒醛基产物(4-HNE)、抵抗氧化应激反应、改善线粒体功能等机制发挥保护心肌细胞、改善心肌功能的作用。由于 ALDH2 基因多态性存在种族、地域、环境、生活习惯等方面的差异,所以在未来有关线粒体 ALDH2 与心血管疾病之间的研究还需关注这些差异,以便得到更有价值的研究结果。

参考文献

- [1] 陈琪. 维护心血管健康, 防控心血管疾病[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2022, 22(5): 426-429.
- [2] 陈慧敏. 心血管疾病研究现状和发展趋势[C]//中国医学装备协会. 中国医学装备大会暨 2022 医学装备展览会论文汇编(上册), 重庆, 2022. 北京:《中国医学装备》杂志社, 2022.
- [3] 廖馨宇, 赵双双, 杨宏宇. 健康类产业发展前景展望[J]. 产业与科技论坛, 2023, 22(2): 16-17.
- [4] 符秀英, 周传飞, 王晓玉, 等. 青少年心血管疾病的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(11): 1209-1215.
- [5] 李小荣, 鲜维, 谭鑫, 等. 线粒体 ALDH2 通过调控自噬对缺氧性肺动脉高压的保护机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(1): 66-71.
- [6] 江玲, 李玉茜, 田建伟, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与急性冠状动脉综合征的相关性研究[J]. 空军医学杂志, 2018, 34(6): 422-425.
- [7] 王鸿珍, 徐文彬. 原发性高血压患者乙醛脱氢酶 2 基因多态性与血清高敏 C 反应蛋白水平的关系[J]. 内科理论与实践, 2018, 13(6): 349-353.
- [8] 张晓敏, 刘静, 高世超, 等. ADH1B 和 ALDH2 基因多态性与相关疾病研究进展[J]. 检验医学, 2019, 34(3): 271-275.
- [9] HAN S Y, ZHAO X, ZHANG X Q, et al. Acetaldehyde dehydrogenase 2 rs671 polymorphism affects hypertension susceptibility and lipid profiles in a Chinese population[J]. DNA Cell Biol, 2019, 38(9): 962-968.
- [10] CHEN C H, FERREIRA J C B, JOSHI A U, et al. Novel and prevalent non-East Asian ALDH2 variants; implications for global susceptibility to aldehydes' toxicity[J]. EBioMedicine, 2020, 55: 102753.
- [11] 盛楠, 岳慧杰, 逢淑云, 等. 核酸侵入反应偶联纳米金探针杂交显色技术可视化检测乙醛脱氢酶 2 基因多态性位点[J]. 分析化学, 2021, 49(1): 42-49.
- [12] 熊志娇, 李德昌, 范红顺, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与慢性乙型肝炎和酒精性肝病之间的关系[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(3): 400-403.
- [13] HERMIDA R C, AYALA D E, FERNANDEZ J R, et al. Hypertension; new perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(5): e12909.
- [14] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会, 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 24(1): 1-44.
- [15] 赵枫. 高血压性脑出血患者术后药物治疗中辅助药物应用的合理性[J]. 上海医药, 2020, 41(13): 23-24.
- [16] 马丽媛, 吴亚哲, 陈伟伟. 《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712-716.
- [17] KAPLAN P, TATARKOVA Z, RACAY P, et al. Oxidative modifications of cardiac mitochondria and inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal[J]. Redox Rep, 2007, 12(5): 211-218.
- [18] 武艳芝, 李宇新, 赵全红, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与高血压的关系[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(11): 1421-1422.
- [19] XU T, LIU S, MA T, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against oxidative stress associated with pulmonary arterial hypertension[J]. Redox Biol, 2017, 11: 286-296.
- [20] WU Y, NI J, CAI X, et al. Positive association between ALDH2rs671 polymorphism and essential hypertension: a case control study and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(5): 0177023.
- [21] JIA K, WANG H, DONG P. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism is associated with hypertension risk in Asians; a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 10767-10772.
- [22] LU X, WANG L, LIN X, et al. Genome-wide association study in Chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(3): 865-874.
- [23] MA X, ZHENG S, SHU Y, et al. Association of the Glu504Lys polymorphism in the aldehyde dehydrogenase 2 gene with endothelium-dependent dilation disorder in Chinese Han patients with essential hypertension[J]. Intern Med J, 2016, 46(5): 608-615.
- [24] CHANG Y C, CHIU Y F, LEE I T, et al. Common ALDH2 genetic variants predict development of hypertension in the SAPPHIRE prospective cohort; gene environmental interaction with alcohol consumption[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2012, 12: 58.
- [25] MEI X F, HU S D, LIU P F, et al. ALDH2 Gene rs671 polymorphism may decrease the risk of essential hypertension[J]. Int Heart J, 2020, 61(3): 562-570.
- [26] 赵瑛. 云南省哈尼族和彝族酒精代谢相关基因分布及饮酒与血压关系研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2021.
- [27] ZHAO F, LIU Q, LI Y, et al. Association between alcohol consumption and hypertension in Chinese adults: findings from the CHNS[J]. Alcohol, 2020, 83: 83-88.
- [28] 袁姣, 武青松, 雷枢, 等. 我国中老年人群高血压流行现状及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(34): 4337-4341.
- [29] 李响, 蒲连美, 阮杨, 等. 汉族人群 ADIPOR1 rs7539542 与冠状动脉粥样硬化性心脏病和 2 型糖尿病的关联分析[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(6): 935-942.

- [30] 张金宇, 向阳, 李晓梅, 等. ADRB3 基因 rs9694197 多态性与冠心病的关联性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(6):715-719.
- [31] 李铁男, 王萍, 陈晖. 同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(10):792-795.
- [32] 梁绮君, 余寿益, 胡晨鸣, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与空腹血糖受损的相关性[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4):222-225.
- [33] YOU L, LI C, ZHAO J, et al. Associations of common variants at ALDH2 gene and the risk of stroke in patients with coronary artery diseases undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(19):e0711.
- [34] 杨美艳, 韩博, 徐勇, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因型多态性与早发冠心病患者冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(1):7-9.
- [35] ZHANG R, LIU B, FAN X, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against post-cardiac arrest myocardial dysfunction through a novel mechanism of suppressing mitochondrial reactive oxygen species production[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:373.
- [36] 康品方, 戎李, 孙硕, 等. 血清 ALDH2 和 NLRP3 活性水平在冠心病不同血管病变程度中的变化[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(7):854-858.
- [37] 王波, 王德启, 徐继蕊, 等. 桃叶珊瑚苷调控线粒体乙醛脱氢酶 2 表达对脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(10):1271-1276.
- [38] GIBB A A, ELROD J W. Not just correlative; a new pathway defines how an ALDH2 SNP contributes to atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1):63-65.
- [39] SUO C, YANG Y, YUAN Z, et al. Alcohol intake interacts with functional genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase (ALDH2) and alcohol dehydrogenase (ADH) to increase esophageal squamous cell cancer risk[J]. *J Thoracic Oncol*, 2019, 14(4):712-725.
- [40] 余永红, 杨柳, 杜艳华. 乙醛脱氢酶 2 抑制 4-HNE 对心肌梗死模型大鼠的影响及作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(13):2795-2799.
- [41] 宋美先, 吴云, 张野. 瞬时受体电位锚蛋白亚型 1 受体在远端创伤预处理保护心肌缺血/再灌注损伤中的作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2):238-243.
- [42] 杜子军, 王少津, 阳慧. H 型高血压患者乙醛脱氢酶 2 基因多态性与发生急性心肌梗死发病的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(6):872-874.
- [43] 易春秀, 张玄子, 周润露, 等. 乙醛脱氢酶 2 对小鼠缺氧心肌细胞的抗凋亡作用[J]. 重庆医学, 2020, 49(4):526-530.
- [44] ZHANG D, TU H, WANG C, et al. Inhibition of N-type calcium channels in cardiac sympathetic neurons attenuates ventricular arrhythmogenesis in heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1):137-148.
- [45] 宋敏, 廖岳闯, 董昌武. miRNA 在心房颤动研究中的作用及与中医药的相关性[J]. 中医学报, 2023, 38(6):1146-1152.
- [46] 陆丹丹, 王甜. 养心护心, 远离心律失常[N]. 新华日报, 2023-06-14(11).
- [47] 于悦, 杨露琳, 聂姝等. 乙醛脱氢酶 2 在疾病诊断治疗中的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(10):1096-1099.
- [48] HSU L A, TSAI F C, YEH Y H, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 ameliorates chronic alcohol consumption-induced atrial fibrillation through detoxification of 4-HNE[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6678.
- [49] 王英, 刘敏, 于波涛, 等. 线粒体乙醛脱氢酶影响心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌线粒体功能和室性心动过速的机制[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(1):1-6.
- [50] 唐碧, 康品方, 郭建路, 等. 线粒体 ALDH2 对高糖处理的乳鼠心肌成纤维细胞中自噬相关蛋白影响[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5):523.
- [51] LI X, WENG X, SHI H, et al. Acetaldehyde dehydrogenase 2 deficiency exacerbates cardiac fibrosis by promoting mobilization and homing of bone marrow fibroblast progenitor cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 137:107-118.
- [52] 王莉洁, 于海奕, 高伟. 乙醛脱氢酶 2 在病理性心脏重构中的研究进展[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(10):36-41.
- [53] SANTIN Y, FAZAL L, SAINTE-MARIE Y, et al. Mitochondrial 4-HNE derived from MAO-A promotes mitochondrial Ca^{2+} overload in chronic postischemic cardiac remodeling[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(6):1907-1923.
- [54] BIAN F, CUI J, ZHENG T, et al. Reactive oxygen species mediate angiotensin II-induced transcytosis of low-density lipoprotein across endothelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3):629-635.
- [55] YOVAL-SÁNCHEZ B, CALLEJA L F, DE LA LUZHE RNÁNDEZ-ESQUIVEL M, et al. Piperlonguminine a new mitochondrial aldehyde dehydrogenase activator protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2020, 1864(11):129684.
- [56] 李萍. ALDH2 基因多态性与慢性心力衰竭的相关性研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2022.

(收稿日期:2023-02-12 修回日期:2023-05-26)