

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.09.010
文章编号: 1005-8982 (2025) 09-0063-07

综述

线粒体 ALDH2 在心力衰竭中的作用研究进展*

李晨¹, 隋艳波²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 慢性心力衰竭发病率持续上升, 给群众生命健康造成了巨大影响, 现已成为世界范围内死亡的主要原因。线粒体乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 是线粒体基质中的一种乙醛代谢关键酶, 在心肌细胞中通过清除醛类有害物质, 调节相关蛋白及信号因子发挥心肌保护作用, 近年来大量的文献研究证明其在慢性心力衰竭的发生、发展中至关重要。该文主要对线粒体 ALDH2 在心力衰竭中的作用机制研究作一综述。

关键词: 心力衰竭; 线粒体乙醛脱氢酶 2; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

Research advances on the role of mitochondrial ALDH2 in heart failure*

Li Chen¹, Sui Yan-bo²

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: The incidence of chronic heart failure (CHF) continues to escalate, imposing a tremendous burden on public health and quality of life, and has now become a leading cause of mortality globally. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), a critical enzyme in aldehyde metabolism located in the mitochondrial matrix, exerts cardioprotective effects in myocardial cells by scavenging harmful aldehydes and modulating associated proteins and signaling factors. Extensive literature in recent years has substantiated its pivotal role in the initiation and progression of chronic heart failure. This article primarily provides a review of the research on the mechanisms by which mitochondrial ALDH2 operates in heart failure.

Keywords: heart failure; mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2; mechanism of action; research progress

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是心脏结构和功能紊乱、心肌损伤、心脏负荷增加、心脏收缩舒张功能障碍引起的疾病, 是各种心血管疾病例如高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病心肌病、心肌梗死等发展的终末阶段, 病死率高, 经济负担重^[1]。近年来, 越来越多的研究表明, 线粒体乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 与

心血管疾病包括心力衰竭、冠状动脉疾病、高血压、心肌梗死等密切相关。ALDH2 是线粒体内一种重要的代谢酶, 可将有毒的乙醛转化为无毒的乙酸, 防止乙醛蓄积引起的细胞损伤。此外, 其还能够清除氧化应激产生的有毒醛类物质。在 CHF 中, ALDH2 可代谢心肌细胞氧化应激过程中产生的有毒醛 4-羟基壬烯醛 (4-Hydroxynonenal, 4-HNE), 当

收稿日期: 2024-12-10

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (No: 81904107); 黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (No: LH2022H071)

[通信作者] 隋艳波, E-mail: suiyabo198196@163.com; Tel: 15104538743

ALDH2 缺乏时,会导致这些产物积累,氧化应激水平升高,细胞损伤,同时会出现凋亡与自噬相关蛋白比例失衡,以及心肌纤维化与心室重构。因此,ALDH2 在延缓心力衰竭进程中有至关重要的作用。本文分别从细胞凋亡、自噬、心肌肥厚与纤维化、线粒体功能及遗传调控几个方面对 ALDH2 在心力衰竭中的作用机制展开综述。

1 ALDH2 概述

1.1 ALDH2 基因结构

位于第 12 号染色体上的 ALDH2 基因包含 13 个外显子和 12 个内含子,全长约为 44 kb。该基因存在着 84 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点,其中以 12 号外显子上的 Glu504LysSNP 位点 (rs671) 研究最为广泛。该 SNP 位点的突变型 A 替代了野生型 G,导致密码子由 GAA 变为 AAA,从而改变了蛋白质的第 487 位氨基酸,使编码的氨基酸由谷氨酸变为赖氨酸^[2]。突变型 ALDH2*2 等位基因由于突变导致 ALDH2 蛋白酶的氧化能力相对较低,影响对乙醛的代谢,从而在体内堆积,刺激肥大细胞产生大量血管活性物质,从而出现心悸、面色潮红、头晕、呕吐甚至休克^[3]。世界上约 5.6 亿的人口具有这种突变,ALDH2*2 可能是最常见的人类酶缺乏症。

1.2 ALDH2 蛋白的结构与功能

ALDH 是一类依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) (P)⁺ 的酶,能利用 NAD(P)⁺ 作为辅助因子,参与氧化过多的内源性和外源性醛^[4]。目前已经发现 19 种 ALDH 同工酶,其中最活跃的一种是 ALDH2,位于线粒体基质中。ALDH2 是非细胞色素 P450 醛氧化酶,由 517 个氨基酸组成,分子量为 56 kDa。ALDH2 以四聚体的形式存在,包含 4 个相同的亚基,亚基之间有氢键结合,每个亚基由催化结构域、NAD(P)⁺ 结合辅酶结构域和齐聚结构域构成,还有可能形成同型亚基八聚体结构。ALDH2 是乙醛的代谢过程中的关键酶,乙醛可以通过氧化还原反应导致细胞内产生氧化应激,损害细胞的蛋白质、脂质和核酸等生物分子。在乙醛代谢过程中,ALDH2 首先与 NAD 辅酶结合,形成酶-辅酶复合物。随后,乙醛分子进入酶的活性位点,与特定的氨基酸残基发生作用,催化乙醛

转化为乙酸。该过程使细胞内的氧化应激水平降低,有利于维持细胞内稳态,防止氧化应激引发的细胞损伤。在此过程中,NAD 辅酶接受乙醛分子释放出的氢原子和电子,从而完成还原反应。ALDH2 还可以代谢 4-HNE、3,4-二羟基苯乙醛和丙烯醛等其他有毒醛。4-HNE 是一种高度活性的脂质过氧化产物,常常在细胞内的氧化应激条件下产生,与蛋白质、DNA 和脂质等生物大分子形成加和物,导致氧化损伤和细胞功能异常。在心肌细胞缺血缺氧时,4-HNE 会加速产生损伤心肌细胞,而 ALDH2 可以将 4-HNE 转化为 4-HNA,改变其结构和性质,有效地清除细胞内的 4-HNE,发挥抗氧化应激的作用,明显降低心肌缺血损伤。此外,ALDH2 可以催化硝酸甘油水解生成 1,2-二硝酸甘油、亚硝酸盐及一氧化氮,一氧化氮能够促使血管平滑肌细胞内的环磷酸鸟苷水平升高,进而引起肌小管的解离和血管平滑肌细胞的松弛,发挥扩张血管的作用。

2 ALDH2 与心力衰竭

2.1 ALDH2 与心肌细胞凋亡

细胞凋亡是一种受到内外部信号调控的细胞程序性死亡,在 CHF 过程中,凋亡的心肌细胞数量增加会导致心肌功能进一步受损,从而加速心力衰竭的发展。ALDH2 可以通过多种途径降低心肌细胞凋亡来延缓病程。

热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 在心力衰竭中扮演着重要的保护作用,HSP70 可以通过与 Caspase 蛋白结合形成复合物,阻止这些 Caspase 蛋白的活化和凋亡信号的传递^[5]。心力衰竭患者的心肌组织中 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的活性和磷酸化水平通常会升高,JNK 的异常激活则导致心肌细胞凋亡增加。余永红等^[6]实验证明,心肌梗死后小鼠模型中心脏线粒体 ALDH2 的下调,因此 4-HNE 积累增加,下调 HSP70,并激活 JNK 和肿瘤蛋白 p53 磷酸化,增强心肌细胞凋亡。有实验研究利用抗霉素 A 诱导心肌细胞凋亡,探究 ALDH2 抑制剂大豆苷对 ALDH2 活性的抑制是否会进一步加重抗霉素 A 诱导的心肌细胞凋亡,结果显示,大豆苷可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路显著增强抗霉素 A 诱导的心肌细胞凋亡和活

性氧,证明ALDH2可以通过下调MAPK信号传导途径减轻抗霉素A诱导的心肌细胞凋亡^[7]。有实验研究了在动脉粥样硬化过程中,ALDH2激活对于内质网应激诱导的细胞凋亡的影响,结果表明,激活ALDH2使内质网应激相关蛋白免疫球蛋白重链结合蛋白、蛋白激酶R样内质网激酶、磷酸化真核翻译起始因子2 α 亚基和激活转录因子4的表达下调,并通过流式细胞术分析发现ALDH2过表达显著抑制了内质网应激引起的细胞凋亡,当内质网功能受损或遭受到其他外部刺激时会被激活,长期激活内质网应激则会导致细胞凋亡^[8]。心肌缺血/再灌注(myocardial ischemia/reperfusion, I/R)过程中引起的细胞损伤和炎症反应可能导致心肌结构和功能持续性损害,最终导致心力衰竭的发生、发展,远端缺血后处理(remote ischemic postconditioning, RPostC)是在心肌缺血再灌注损伤后施加短暂的缺血刺激来减轻心肌损伤。有研究证明了RPostC通过上调ALDH2水平,激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路来保护心脏免受I/R诱导的心肌细胞凋亡^[9]。在鼠心肌I/R损伤模型中,ALDH2缺乏导致了蛋白激酶C- ϵ (protein kinase C- ϵ , PKC- ϵ)在线粒体内的异常转位,同时促进了PKC- δ 在线粒体的积累,PKC- ϵ /PKC- δ 比值失衡,进而激活了丝氨酸/苏氨酸激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)的磷酸化和线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放,最终加重了I/R损伤的心肌细胞凋亡^[10]。

2.2 ALDH2与自噬

心力衰竭的背景下,细胞自噬的作用较为复杂,既可能起到保护作用也可能加剧损伤。自噬是细胞内一种重要的自我降解机制,通过胞质溶酶体分解和清除受损蛋白质、细胞器及其残留物,有助于保持细胞内环境的稳定。在心肌细胞中,过度自噬或自噬水平不足都会导致细胞功能受损,而适度的自噬有助于维持细胞的功能及组织器官的正常运行。

李小荣等^[11]通过复制缺氧性肺动脉高压动物模型,观察ALDH2在肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC)中对自噬水平的影响,实验结果显示,在激活ALDH2时PASMC中Beclin1、接头蛋白p62及微管相关蛋白1轻链3 β

(microtubule-associated protein 1 light chain 3B, MAP1LC3B)这些自噬相关蛋白表达均降低,并且可以通过调节自噬进一步抑制PASMC的增殖,有效改善了肺动脉高压的病理状况,延缓了右心衰的发生、发展。ALDH2缺失也可以抑制Beclin-1依赖性自噬信号传导,并促进Beclin-1与B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的互相作用,最终加剧压力超负荷诱导的心脏异常^[12]。有研究发现,褪黑激素通过ALDH2-环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子-TANK结合激酶1介导的线粒体自噬调控逆转了淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)/早老素1(Presenilin 1, PS1)突变引起的心脏功能障碍和线粒体损伤。ALDH2缺失可导致褪黑激素介导的心脏保护无效,补充褪黑激素挽救了APP/PS1诱导的心脏异常,恢复了ALDH2活性^[13]。在糖尿病引起的心肌损伤中,GUO等^[14]研究数据表明,高糖诱导自噬标志物自噬相关蛋白7和LC3B下调,p62上调,而乙醛脱氢酶2激活剂1(aldehyde dehydrogenase 2 activator 1, Alda-1)可减轻其作用,此外,高糖诱导下的心肌细胞通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和UNC-51样激酶1及激活叉头框蛋白O3a(forkhead box protein O3a, FOXO3a)来降低自噬水平,但ALDH2可以激活AMPK来减轻自噬水平和降低心功能障碍。一项关于老年心脏的研究报道,心脏衰老的特征是受损蛋白质的积累和自噬效率的下降。在心脏衰老过程中,醛基超载会导致乙酰化酶1(Sirtuin 1, Sirt1)上的羧基修饰,使Sirt1失活,此外,衰老的心脏ALDH2活性显著降低,导致4-HNE蛋白加合物和蛋白质羧基的积累,自噬通量受损。激活ALDH2可以降低细胞内的醛负荷,减少Sirt1上的羧基修饰,从而增加了微管相关蛋白轻链3和FoxO1的去乙酰化,从而恢复自噬通量来缓解心脏衰老^[15]。ABUDUREYIMU等^[16]发现,大鼠HF模型中,相比对照组,ALDH2处理组的心肌组织中,激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)、泛素蛋白连接酶(Parkinson's disease protein, Parkin)和Bcl-2的蛋白表达水平显著升高,说明ALDH2可通过激活PINK1-Parkin信号通路,使细胞自噬得到促进,降低心肌细胞凋亡,有利于HF的恢复。ALDH2在细胞中对自噬过程具有双重调节作用,这一调节机制在不同的细胞状态和环

境条件下发挥作用。在心肌缺血再灌注中,缺血缺氧阶段,ALDH2的活化通过激活 AMPK 抑制雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR),从而诱导自噬过程,清除细胞内废旧蛋白质和细胞器。再灌注阶段,ALDH2的作用方式则不同,其会启动蛋白激酶B的磷酸化,进而激活 mTOR 通路,促进细胞修复^[17]。

2.3 ALDH2与心肌纤维化及心肌肥厚

心肌纤维化和心肌肥厚是 CHF 发展的 2 个重要因素,心肌纤维化是心肌间质中胶原蛋白的过度沉积,导致心脏结构的僵硬性增加,发生心室重构;心肌肥厚由于心肌细胞增大和心脏壁增厚,引发心肌缺血与心脏舒缩功能减退。

Wnt 信号通路的持续和过度激活可能导致心肌纤维化严重,进而损害心肌功能。相关研究表明,抑制 Wnt 信号通路有助于防止胶原沉积,并改善心肌梗死后的心脏功能。有实验在心肌梗死心力衰竭小鼠模型中观察到, β -连环蛋白、磷酸化 GSK-3 β 和 Wnt-1 水平在心肌梗死后 10 d 明显升高,但 ALDH2 小分子激动剂 Alda-1 逆转了这些目标的高水平,表明 ALDH2 可以通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路来减少心肌纤维化^[18]。糖尿病心肌纤维化是常见的糖尿病并发症,梁欢等人在体外细胞实验中观察到通过 Alda-1 激动 ALDH2 调控晚期糖基化终产物-糖基化终产物受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGEs-RAGE)轴和基质金属蛋白酶 MMP 家族(matrix metalloproteinase, MMP),降低 AGEs、RAGE、MMP-9、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 表达,改善高糖诱导的心肌成纤维细胞的 I 型和 III 型胶原过度分泌,来降低心力衰竭的发生^[19]。在一项动物实验中,通过高脂饮食诱导建立多发性硬化症小鼠模型,证明 ALDH2 可以通过抑制 JNK/AP-1、转化生长因子- β 1 活化,减少胶原合成,改善心肌细胞纤维化^[20]。张恒等^[21]在糖尿病导致心功能降低的大鼠模型中,用低浓度乙醇来激活 ALDH2,发现此后位于细胞膜上的双孔钾离子通道(twik-related acid-sensitive K⁺ channel 1, TASK-1)蛋白表达降低,动作电位时程缩短、心肌纤维化的程度减轻,糖尿病大鼠射血分数显著升高,表明 ALDH2 通过调节双孔钾离子通道 TASK-1 蛋白的表达来改善心功能。有实

验报道,通过主动脉结扎复制小鼠的压力超负荷诱导的心力衰竭模型,采用腺病毒转染法建立了热休克因子 1(heat shock factor 1, HSF1)转基因小鼠 ALDH2 上调/下调模型,发现 PKC 表达下调时,ALDH2 表达下降,肥大基因 β -肌球蛋白重链表达下降。证明了压力刺激引起的心肌肥大损伤中,PKC 可能促进 HSF1 的激活,有效地调控 ALDH2 的转录,从而对心肌肥大损伤起到保护作用,延缓心力衰竭的发生、发展^[22]。

2.4 ALDH2与线粒体损伤

线粒体是细胞的能量工厂,心肌细胞对能量的需求极高,线粒体的功能对于维持心脏正常的收缩和舒张功能至关重要。ALDH2 的缺乏会增加氧化应激导致的活性氧的生成增多,脂质过氧化,醛类物质蓄积。特别是 4-HNE,其是一种高度活性的脂质过氧化产物,其可以进入线粒体与蛋白质、DNA 发生共价结合,使线粒体功能紊乱。而 ALDH2 通过将 4-HNE 转化为 4-HNA,能够改变其结构和性质,降低其对细胞的毒性。

MALI 等^[23]实验中发现,喂食高脂肪饮食并给予低剂量链脲佐菌素诱导的小鼠心肌细胞 ALDH2 活性降低,是由于 4-HNE 与 ALDH2 本身形成加和物,导致心脏肥大。mPTP 是由多种蛋白质组成的复合体,在线粒体内外膜及基质中都存在。能够调节线粒体内外膜的通透性、调控细胞凋亡等生理过程,保护线粒体结构和功能,其开放则是心肌损伤的关键因素之一,使用 mPTP 特异性开启剂白术苷能够使大鼠左心室收缩功能下降,心肌超微结构受损,氧化应激加重。ALDH2 可能通过抑制 mPTP 开放来减少钙超负荷引起的心肌损伤^[24]。ALDH2 活性在调控微血管冠状动脉内皮细胞中 4HNE 的抗迁移活性中至关重要,4HNE 可降低冠状动脉内皮细胞的迁移,而 ALDH2 可增强这一活动,从而促进冠脉血管生成,改善心肌缺血^[25]。在 I/R 损伤条件下,ALDH2 酶活性的降低主要是由于 4-HNE 的过度生成所致,过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ 不仅可以通过抑制氧化应激来增加 ALDH2 的 mRNA 表达,还可以增加 ALDH2 的转录水平来增强其活性^[26]。单胺氧化酶-A 是一种位于线粒体外膜的酶,在将儿茶酚胺氧化成酮胺的过程中会产生过氧化氢 H₂O₂,是心力衰竭中 4-HNE 的重要来源。在心肌梗死后

重塑期间,发现单胺氧化酶-A来源的4-HNE可以与电压依赖性阴离子通道和线粒体钙单向转运蛋白结合,导致线粒体 Ca^{2+} 积累和能量衰竭及心室重构,而这种有害作用能够通过激活ALDH2来预防^[27]。

铁死亡是细胞内铁离子过高导致细胞死亡的一种形式。在心肌梗死/再灌注期间,细胞内氧化应激加剧促进4-HNE积累,4-HNE会引发谷胱甘肽过氧化物酶4的泛素化和降解,最终导致心肌细胞发生铁死亡,而ALDH2的激活则减轻了这个现象^[28]。并且有研究报道,ALDH2可以通过抑制铁死亡来减轻阿尔茨海默病的心肌收缩功能障碍^[29]。

2.5 ALDH2与表观遗传调控

表观遗传学是指影响基因表达和细胞功能的遗传信息的修改,而不涉及DNA序列的改变。在心力衰竭中,表观遗传学的异常调节是疾病发生和发展的重要因素之一。ALDH2的表达受到表观遗传修饰的调节,包括微小RNA(microRNA, miRNA)的调控,DNA甲基化、组蛋白修饰等。

miRNA是一类内源性小的非编码RNA分子,通常由20~25个核苷酸组成。其在心脏病理生理中

起着重要调控作用,通过与mRNA的3'非翻译区域配对来降低靶基因的转录或翻译。miR-34a是一种重要的凋亡启动子,在能量代谢、脂质代谢、细胞凋亡和衰老过程中,miR-34a的表达水平可能发挥关键作用。有蛋白质组学研究发现,在人肝癌细胞中上调miR-34a可抑制ALDH2蛋白的表达。在心肌梗死大鼠模型和缺氧心肌细胞中,miR-34a也可通过直接靶向和抑制ALDH2促进心肌细胞凋亡,加重心肌缺血缺氧^[30]。此外,miR-28通过与ALDH2的3'UTR相互作用下调ALDH2,有助于I/R,促进心肌缺血^[31]。近期一项研究发现,4-HNE与核糖核酸内切酶(Dicer)在特定氨基酸残基上产生加合物,降低其活性,从而损害miRNA加工。用ALDH2激活剂来提高4-HNE清除率后足以恢复大鼠心力衰竭的Dicer活性、miRNA谱和心脏功能^[32]。DNA甲基化是DNA分子上的特定位置(CpG位点)上的胞嘧啶或腺嘌呤核苷酸被添加了一个甲基基团,这个过程是由DNA甲基转移酶催化完成的。在心血管系统中,DNA甲基化的异常水平可能会导致基因的异常表达,从而损害心功能。心肌梗死和心肌梗死后,ALDH2启动子上游序列中CpG位点的DNA甲基化水平异常升高,这可能会下调ALDH2的表达^[33]。

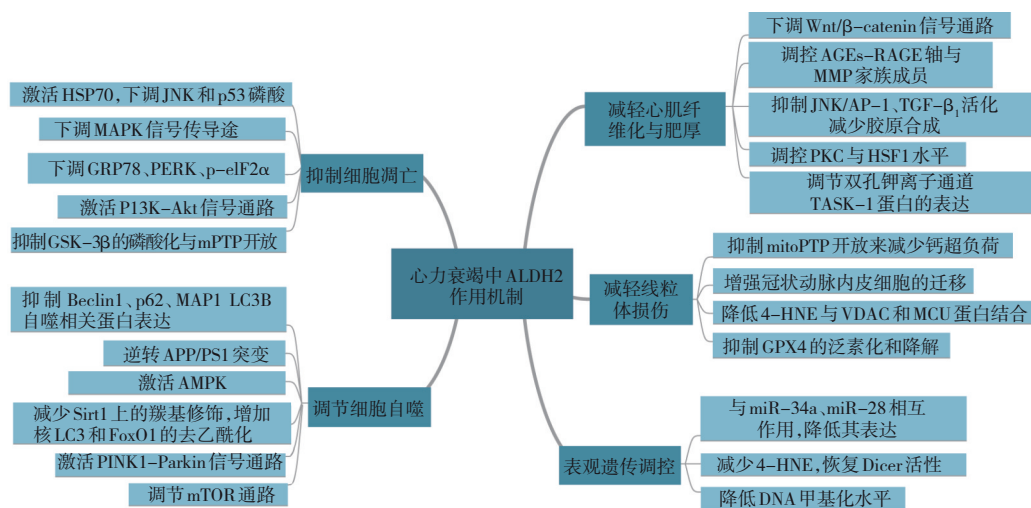


图1 心力衰竭中ALDH2的作用机制

3 结语与展望

近年来,随着科学技术的不断发展进步,学者们了解到线粒体ALDH2在心力衰竭的发展中扮演着关键角色。ALDH2通过调节细胞凋亡和自噬、调

控多条信号传导途径,以及改善氧化应激水平,能够有效地延缓心力衰竭的进展。此外,ALDH2也是开发新型治疗手段的一个新的靶点,Alda-1是ALDH2激动剂,通过与ALDH2相互作用,改变其构象,从而增加其催化活性,发挥心肌保护作用。同

时, ALDH2 的活性与硝酸甘油的疗效密切相关, ALDH2 活性降低会减少硝酸甘油转化为一氧化氮的速度, 影响药物的血管舒张效果。因此, 通过检测 ALDH2 活性能够预测患者对硝酸甘油的反应性, 从而实行个性化治疗。使用基因递送系统腺相关病毒 9 型-心肌钙蛋白 T 启动子来实现心肌特异性上调 ALDH2 的表达, 也是一种有前景的治疗方法。对于 ALDH2 的不断深入研究有助于医生在临床发现更多治疗途径及早期预防心力衰竭的发生, 未来结合 ALDH2 的分子功能, 调节 ALDH2 的表达水平, 有望成为心力衰竭预防与治疗的重要方案。

参 考 文 献 :

- [1] 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 215-225.
- [2] ZHANG X K, SUN A J, GE J B. Origin and spread of the ALDH2 Glu504Lys allele[J]. Phenomics, 2021, 1(5): 222-228.
- [3] 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.
- [4] 包燕霞, 权金星, 董昌宏, 等. ALDH1A3 在肿瘤、血管平滑肌调控中的作用及研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 52-57.
- [5] SKLIFASOVSKAYA A P, BLAGONRAVOV M, RYABININA A, et al. The role of heat shock proteins in the pathogenesis of heart failure (review)[J]. Int J Mol Med, 2023, 52(5): 106.
- [6] 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.
- [7] 胡艺川. 乙醛脱氢酶 2 可减少氧化损伤诱导的心肌细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(3): 1417-1422.
- [8] YANG M Y, WANG Y B, HAN B, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase 2 slows down the progression of atherosclerosis via attenuation of ER stress and apoptosis in smooth muscle cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(1): 48-58.
- [9] YU Y, JIA X J, ZONG Q F, et al. Remote ischemic postconditioning protects the heart by upregulating ALDH2 expression levels through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(1): 536-542.
- [10] WANG S J, ZHANG F, ZHAO G, et al. Mitochondrial PKC- ϵ deficiency promotes I/R-mediated myocardial injury via GSK3 β -dependent mitochondrial permeability transition pore opening[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(9): 2009-2021.
- [11] 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.
- [12] SHEN C, WANG C, FAN F, et al. Acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) deficiency exacerbates pressure overload-induced cardiac dysfunction by inhibiting Beclin-1 dependent autophagy pathway[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(2): 310-318.
- [13] WANG S Y, WANG L, QIN X, et al. ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation-prompted cardiac anomalies through cGAS-STING-TBK1-mediated regulation of mitophagy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 119.
- [14] GUO Y L, YU W J, SUN D D, et al. A novel protective mechanism for mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) in type i diabetes-induced cardiac dysfunction: role of AMPK-regulated autophagy[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(2): 319-331.
- [15] WU B, YU L, WANG Y S, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 activation in aged heart improves the autophagy by reducing the carbonyl modification on SIRT1[J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 2175-2188.
- [16] ABUDUREYIMU M Y S E, ZHAO L F, LUO X M, et al. Influences of ALDH2 on cardiomyocyte apoptosis in heart failure rats through regulating PINK1-parkin signaling pathway-mediated mitophagy[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(2): 94-102.
- [17] TAN X, CHEN Y F, ZOU S Y, et al. ALDH2 attenuates ischemia and reperfusion injury through regulation of mitochondrial fusion and fission by PI3K/AKT/mTOR pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 195: 219-230.
- [18] ZHAO X J, HUA Y, CHEN H M, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 protects against myocardial infarction-related cardiac fibrosis through modulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 1371-1381.
- [19] 梁欢, 黄毓慧, 谷小雨, 等. Alda-1 对高糖诱导的心肌成纤维细胞纤维化中晚期糖基化终产物-糖基化终产物受体轴及基质金属蛋白酶 9/基质金属蛋白酶抑制剂 1 的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(7): 528-534.
- [20] LI C B, LI X X, CHANG Y, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 attenuates myocardial remodeling and contractile dysfunction induced by a high-fat diet[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(5): 1843-1853.
- [21] 张恒, 陶敏, 康品方, 等. 活化的乙醛脱氢酶 2 通过调节双孔钾离子通道 TASK-1 减轻糖尿病大鼠心肌损伤[J]. 中南大学学报 (医学版), 2019, 44(1): 14-21.
- [22] JI E D, JIAO T T, SHEN Y L, et al. Molecular mechanism of HSF1-upregulated ALDH2 by PKC in ameliorating pressure overload-induced heart failure in mice[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3481623.
- [23] MALI V R, NING R Z, CHEN J L, et al. Impairment of aldehyde dehydrogenase-2 by 4-hydroxy-2-nonenal adduct formation and cardiomyocyte hypertrophy in mice fed a high-fat diet and injected with low-dose streptozotocin[J]. Exp Biol Med

- (Maywood), 2014, 239(5): 610-618.
- [24] KANG P F, WU W J, TANG Y, et al. Activation of ALDH2 with low concentration of ethanol attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetes rat model[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 6190504.
- [25] ROY B, SUNDAR K, PALANIYANDI S S. 4-Hydroxy-2-nonenal decreases coronary endothelial cell migration: potentiation by aldehyde dehydrogenase 2 inhibition[J]. *Vascul Pharmacol*, 2020, 131: 106762.
- [26] PAPTAEODOROU I, GALATOU E, PANAGIOTIDIS G D, et al. Cardioprotective effects of PPAR β/δ activation against ischemia/reperfusion injury in rat heart are associated with ALDH2 upregulation, amelioration of oxidative stress and preservation of mitochondrial energy production[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6399.
- [27] SANTIN Y, FAZAL L, SAINTE-MARIE Y, et al. Mitochondrial 4-HNE derived from MAO-A promotes mitoCa²⁺ overload in chronic postischemic cardiac remodeling[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(6): 1907-1923.
- [28] LIU L L, PANG J J, QIN D D, et al. Deubiquitinase OTUD5 as a novel protector against 4-HNE-triggered ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(28): e2301852.
- [29] ZHU Z Y, LIU Y D, GONG Y, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) rescues cardiac contractile dysfunction in an APP/PS1 murine model of Alzheimer's disease via inhibition of ACSL4-dependent ferroptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 39-49.
- [30] FAN F, SUN A J, ZHAO H T, et al. MicroRNA-34a promotes cardiomyocyte apoptosis post myocardial infarction through down-regulating aldehyde dehydrogenase 2[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(27): 4865-4873.
- [31] LI S P, LIU B, SONG B, et al. miR-28 promotes cardiac ischemia by targeting mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in mus musculus cardiac myocytes[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(5): 752-758.
- [32] KIYUNA L A, CANDIDO D S, BECHARA L R G, et al. 4-Hydroxynonenal impairs miRNA maturation in heart failure via dicer post-translational modification[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(44): 4696-4712.
- [33] WANG P, SHEN C, DIAO L, et al. Aberrant hypermethylation of aldehyde dehydrogenase 2 promoter upstream sequence in rats with experimental myocardial infarction[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 503692.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李晨,隋艳波. 线粒体ALDH2在心力衰竭中的作用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(9): 63-69.

Cite this article as: LI C, SUI Y B. Research advances on the role of mitochondrial ALDH2 in heart failure[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(9): 63-69.