

## 论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.003

网络首发 [https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20191115.1516.008.html\(2019-11-18\)](https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20191115.1516.008.html(2019-11-18))

## 乙醛脱氢酶 2 对小鼠缺氧心肌细胞的抗凋亡作用\*

易春秀,张玄子,周润露,莫金鑫,赵雅静<sup>△</sup>

(昆明医科大学第二附属医院心内科 650101)

**[摘要]** **目的** 观察乙醛脱氢酶 2(ALDH2)在小鼠缺氧心肌细胞凋亡中所起的作用并探讨其机制。**方法** 36 只小鼠分为 3 组,第 1 组和第 2 组小鼠离体心脏分别用 4-羟壬烯醛(4-HNE)灌注+缺血再灌注组和生理盐水灌注(缺血再灌注组),两组小鼠均灌注 30 min 后关闭灌注管造成全心缺血 30 min 后再打开灌注管灌注 45 min,第 3 组(4-HNE 灌注组)小鼠用 4-HNE 持续灌注 75 min,分别测定 3 组小鼠离体心脏的细胞凋亡指数。接下来将腺病毒转染法制备的另外 36 只小鼠野生型、ALDH2 基因高表达型及 ALDH2 基因敲除型 3 组模型均结扎左前降支造成小鼠心肌梗死。4 周后解剖小鼠,每组随机选取 6 只小鼠用于测定心梗小鼠心肌梗死面积,每组剩下的 6 只小鼠则提取左心室组织测定 4-HNE 的表达水平。**结果** (1)4-HNE 灌注+缺血再灌注组小鼠离体心脏细胞凋亡指数大于 4-HNE 灌注组( $P < 0.01$ )和缺血再灌注组( $P < 0.01$ ),4-HNE 灌注组与缺血再灌注组小鼠心肌细胞凋亡指数差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(2)4-HNE 在 ALDH2 基因敲除型小鼠缺氧心肌细胞中的表达高于 ALDH2 基因高表达型( $P < 0.05$ ),在野生型中的表达介于两者之间( $P < 0.05$ )。(3)ALDH2 基因敲除型小鼠心肌梗死面积高于 ALDH2 基因高表达型( $P < 0.01$ ),而野生型的小鼠心肌梗死面积介于两者之间( $P < 0.01$ )。**结论** ALDH2 通过分解 4-HNE 减轻小鼠缺氧心肌细胞的凋亡。

**[关键词]** 乙醛脱氢酶 2;4-羟壬烯醛;缺氧心肌细胞;凋亡**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0526-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## The anti-apoptotic role of Aldehyde dehydrogenase 2 in mice hypoxia cardiac cells\*

YI Chunxiu, ZHANG Xuanzi, ZHOU Runlu, MO Jinxin, ZHAO Yajing<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the anti-apoptotic effect of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in mice hypoxia cardiac cells and to explore the mechanism. **Methods** Thirty-six mice were classified into three groups at random. All mice's hearts have been isolated. Those of ischemia/reperfusion(I/R) group were perfused with normal saline and those of 4-hydroxy nonanal (4-HNE)+I/R group were perfused with 4-HNE. These two groups both experienced a period of 30 minutes ischemia followed by a perfusion period of 45 minutes. While the mice hearts of 4-HNE group were perfused with 4-HNE persistently for 75 minutes. The apoptosis index of cardiac cells in the three groups were measured. Then the other thirty-six mice were classified as wild type, ALDH2 gene over-expression type and ALDH2 gene knockout type by adenovirus transfection methods. Mice myocardial ischaemia model was induced by ligating left anterior descending coronary. Six mice have been chosen at random from each group to measure the expression of 4-HNE after four weeks. The area of myocardial infarction (MI) of the rest six mice in the three groups were measured. **Results** (1)The cardiac cell apoptosis index of 4-HNE+I/R group is higher than that of 4-HNE group ( $P < 0.01$ ) and I/R group ( $P < 0.01$ ). But there was no significant difference between the 4-HNE group and the I/R group in the cardiac cell apoptosis index( $P > 0.05$ ). (2)The expression of 4-HNE group in the infarcted heart was obviously higher

\* 基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目重点项目(2015Z078)。 作者简介:易春秀(1992-),在读硕士研究生,主要从事冠心病基础与临床的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:2489320811@qq.com。

in ALDH2 knockout mice than that of wild type ( $P < 0.05$ ). While there was less expression of the ALDH2 over-expression group than that of wild type ( $P < 0.05$ ). (3) The area of myocardial infarction of ALDH2 gene knockout group is higher than that of ALDH2 gene over-expression group ( $P < 0.01$ ). While the area of myocardial infarction of wild type is less than that of ALDH2 gene over-expression group and more than that of ALDH2 gene knockout group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** ALDH2 antagonize the apoptosis from hypoxia injury by the detoxification of 4-HNE.

**[Key words]** aldehyde dehydrogenase 2; 4-hydroxy-nonanal; hypoxia cardiac cells; apoptosis

缺血性心脏病是世界上发病率和病死率极高的疾病。由于缺血缺氧,心肌细胞迅速凋亡<sup>[1]</sup>,因此,如何减轻心肌损伤,保护心功能至关重要,明确心肌损伤及防治机制成为当务之急。

缺血缺氧可诱导心肌细胞凋亡,缺血缺氧引起心力衰竭的病理过程非常复杂。活性氧(ROS)损伤作用是近来被关注的一个学说<sup>[2]</sup>。缺血缺氧产生大量 ROS,它在心力衰竭的发生、发展机制中起重要的作用,可以通过攻击多聚不饱和脂肪酸导致膜脂质过氧化,产生乙醛衍生物 4-羟壬烯醛(4-HNE)。这是一种强的亲电子剂,通过吸收细胞内蛋白、结合谷胱甘肽、抑制钠-钾-ATP 酶磷酸化活性造成细胞凋亡或坏死<sup>[3]</sup>。乙醛脱氢酶 2(ALDH2)是线粒体内一种重要的醛类氧化酶。徐丹令等<sup>[4]</sup>的研究发现,ALDH2 有明显的心脏保护作用。ALDH2 体内的高表达能减轻心功能的恶化[显著增加射血分数(EF)和左心室缩短分数(FS)],抑制心肌梗死区域心肌细胞的凋亡<sup>[5]</sup>。ALDH2 通过何种机制对缺血缺氧的心肌细胞起保护作用,ALDH2 对缺氧心肌的保护作用与分解 4-HNE 是否相关,这方面的研究尚少,具体机制尚不清楚。本实验拟通过离体小鼠心脏接受 4-HNE 灌注和生理盐水灌注后心肌细胞凋亡的比较及建立不同 ALDH2 基因型小鼠的心梗模型,测定 4-HNE 水平及 3 组小鼠心肌梗死面积,探讨心肌细胞缺氧与凋亡的相关酶学机制,为治疗缺氧性心肌损伤提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物与药品

36 只健康小鼠,12 只 ALDH2 基因敲除型小鼠,12 只野生型小鼠,12 只腺病毒转染后 ALDH 基因高表达小鼠(均为 8~12 周龄雄性小鼠,均由昆明医科大学实验动物中心提供)。荧光倒置显微镜(德国 Leica 公司),Langendorff 灌流系统(上海奥尔科特公司),酶标仪(Bio-TEX,美国 BioTek 公司),荧光定量 PCR 仪(StepOnePlus Real-Time PCR System,美国 ABI 公司),冷冻高速离心机(Eppendor 5810R,德国产),4-HNE(南京建成生物工程研究所),Annexin-FITC 凋亡检测试剂盒(美国 R&D 公司),4-HNE ELISA 检测试剂盒(江苏江莱生物科技有限公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分离小鼠心脏

(1)配制灌流液,配方为 NaCl 118.0 mmol/L,

KCl 4.7 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> 22.5 mmol/L, MgSO<sub>4</sub> 1.2 mmol/L, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mmol/L, NaHCO<sub>3</sub> 24.0 mmol/L, Glucose 11.0 mmol/L, Pyruvate-Na 5.0 mmol/L, EDTANa<sub>2</sub> 0.5 mmol/L, 灌流液混匀。O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 混合气体充分饱和 30 min。充满 Langendorff 灌流系统并预热。(2)麻醉动物血液肝素化称重,按照 10 mg/kg 氯胺酮腹腔注射麻醉,打开腹腔,暴露下腔静脉,注入肝素 1 mL,肝素化约 1 min。心脏逆行插管提起剑突,剪开膈肌,向胸腔内注入冰水混合灌流液。暴露主动脉弓及其颈部 3 个分支。将主动脉剪开小口,用灌流针插管,结扎灌流针,将心脏从小鼠体内分离出来,接 Langendorff 灌流系统。

#### 1.2.2 离体心脏逆行灌流

36 只雄性健康小鼠分为 3 组:4-HNE 灌流组。缺血再灌注组和 4-HNE 灌流加缺血再灌注组,缺血再灌注组用生理盐水灌流心脏,4-HNE 灌流加缺血再灌注组用 4-HNE(10 nmol/L)灌流心脏。两组均先灌注 30 min 稳定状态,关闭灌流管,心脏全缺血 30 min,然后重新打开灌流管,再灌注 45 min。4-HNE 灌流组用 4-HNE(10 nmol/L)灌流心脏 75 min,在此期间未关闭灌流管致全心缺血。

#### 1.2.3 检测 3 组小鼠离体心脏的细胞凋亡指数

用 TUNEL 荧光标记测定细胞凋亡染色。将各组的心肌细胞爬片,以 4% 甲醛磷酸盐缓冲液(PBS)于 4 °C 固定 25 min,再用 0.1% Triton-X-100/PBS 液,使细胞通透性增强,加用异硫氰酸荧光素(FITC)标记的核苷酸和脱氧核苷酸末端转移酶(TDT)混合液,于 37 °C 作用 60 min。在荧光显微镜下观察,以核呈绿色为阳性结果判定的标准。阴性对照为不加 TDT 液处理的细胞。显微镜下每张片随机取 6 个视野。计数凋亡阳性细胞数和阴性细胞数,计算凋亡指数(阳性细胞数与总细胞数比值)。

#### 1.2.4 小鼠心肌梗死模型的制备

将野生型、ALDH2 基因敲除型及 ALDH2 基因高表达型 3 组小鼠乙醚麻醉固定后,气管插管,呼吸机维持呼吸,正中切开胸腔,分离冠状动脉左前降支,用 10 号医用缝合线结扎。重新缝合切口。术后送至实验动物房饲养 4 周。

#### 1.2.5 免疫组织化学观察心肌梗死小鼠心肌组织中 4-HNE 的表达

心肌梗死小鼠每组随机选取 6 只处死,解剖小

鼠,分离出心肌组织,心肌组织固定、切片后经二甲苯脱蜡,乙醇脱水,3%过氧化氢孵育,抗原修复,封闭,加入兔抗小鼠 4-HNE 抗体,4℃过夜,加二抗孵育,DAB 显色,复染后封片观察,用 PBS 代替一抗作阴性对照。光镜下每张切片随机选择 5 个视野以免疫组织化学染色积分反映 4-HNE 的表达水平。免疫组织化学评分 = A × B, A 为阳性细胞百分率评分, B 为染色强度。

### 1.2.6 3 组小鼠心肌梗死面积测定

每组剩余 6 只小鼠,予处死解剖,取出心脏,心脏标本用中性甲醛固定,给予脱水、透明、浸蜡、包埋、切片等过程。切片为沿心尖到心底的长轴的垂直方向断面,片厚 1 mm,4℃保存。置于避光的 1% TTC 染液中。置入 37℃恒温箱 20 min,使均匀染色,去离子水冲洗干净,非梗死区心肌染色呈深红色,心肌梗死区为灰白色。应用 Image J 软件测量并统计每块梗死心肌占全部左心室心肌面积的百分比。

### 1.3 统计学处理

SPSS17.0 软件进行统计处理,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组小鼠心肌细胞凋亡指数比较

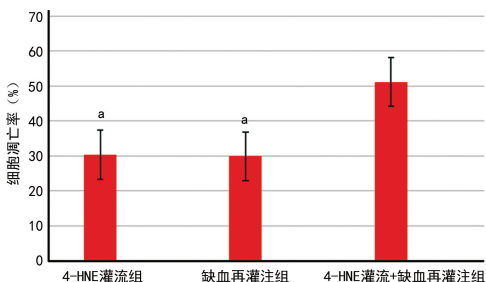
4-HNE 灌注+缺血再灌注组小鼠心肌细胞凋亡指数明显大于 4-HNE 灌注组( $P < 0.01$ )和缺血再灌注组( $P < 0.01$ ),4-HNE 灌注组与缺血再灌注组小鼠心肌细胞凋亡指数差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 1。

### 2.2 心肌梗死小鼠心肌组织中 4-HNE 表达情况比较

ALDH2 基因敲除型小鼠心肌组织中 4-HNE 表达高于 ALDH2 基因高表达型小鼠( $P < 0.05$ )。野生型小鼠心肌组织中 4-HNE 表达水平介于两者之间( $P < 0.05$ ),见图 2。

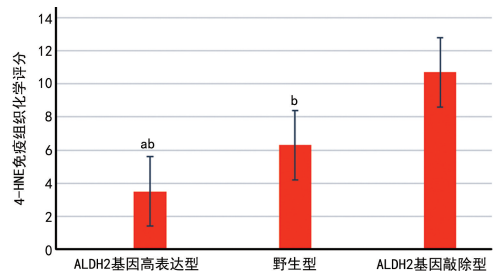
### 2.3 小鼠心肌梗死面积比较

ALDH2 基因敲除型小鼠心肌梗死面积远高于 ALDH2 基因高表达型小鼠( $P < 0.01$ ),野生型小鼠的心肌梗死面积介于两者之间( $P < 0.01$ ),见图 3。



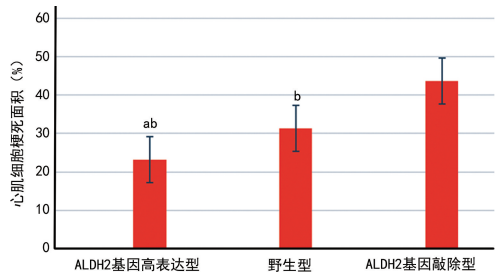
<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与 4-HNE 灌注加缺血再灌注组比较。

图 1 三组小鼠离体心脏灌注后心肌细胞凋亡率比较



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与野生型比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 ALDH2 基因敲除型比较。

图 2 心肌梗死小鼠心肌组织中 4-HNE 表达比较



<sup>a</sup>:  $P < 0.01$  与野生型比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$  与 ALDH2 基因敲除型比较。

图 3 小鼠心肌细胞坏死面积比较

## 3 讨论

心肌细胞凋亡是心肌梗死后发生的重要生理病理现象,心肌细胞凋亡的机制已逐渐成为研究热点<sup>[6-8]</sup>。现有的研究显示,心脏在缺血后,ROS 显著增加。增加的 ROS 导致脂质过氧化,醛类增加<sup>[9]</sup>,这包括乙醛、4-HNE 等。4-HNE 是脂质过氧化反应醛基产物中最具代表性的物质。4-HNE 在心肌中导致主要代谢酶抑制,引起破坏性蛋白在细胞中进一步蓄积,破坏线粒体内 ATP 的生成能力,诱导线粒体通透性转换孔的开放<sup>[9]</sup>;破坏线粒体活性导致线粒体功能障碍,从而减少细胞修复大分子损伤的能力。作为强的细胞毒素,4-HNE 可以直接抑制心肌收缩力,在离体心肌损伤实验中显示其诱导心律失常,心肌缺血后又可导致组织损伤<sup>[10]</sup>。因此,需要线粒体产生一些有益的保护因子清除这些毒性醛类有害物质,以减少或对抗膜脂质过氧化及 ROS 的升高。

ALDH2 是线粒体内一种重要的醛类氧化酶,已有研究表明它不仅是乙醇代谢过程中的关键酶,而且是体内重要的氧化应激分子<sup>[11]</sup>。通过对心力衰竭大鼠的心肌线粒体进行蛋白质组学分析,发现 ALDH2 表达水平明显下调,在 mRNA 和蛋白质水平均得到证实<sup>[12]</sup>。心力衰竭大鼠线粒体蛋白中 ALDH2 表达与正常大鼠比较有显著差异,正常大鼠左心室心肌组织中高表达,心力衰竭大鼠心肌组织中表达显著下降,并随着时间延迟逐渐下降。心肌细胞过度表达 ALDH2 基因能够减轻心肌肥厚及收缩功能障碍<sup>[13]</sup>。

ALDH2 激活能够减轻心肌损伤。PEREZ-MILLER 等<sup>[14]</sup>通过动物实验证实,在心脏缺血前给予 ALDH2 的激动剂 ALDA1 直接激活 ALDH2,显

著降低大鼠心肌梗死面积,抑制 ALDH2 的活性,心肌细胞凋亡明显增加。BUDAS 等<sup>[15]</sup>也研究证实,外源性 ALDH2 激动剂 ALDA1 可产生心肌保护作用,抑制心肌细胞的凋亡。CHEN 等<sup>[16]</sup>通过制作大鼠心肌梗和离体心肌模型,在缺血事件发生前用 ALDH2 的激活因子 ALDA1 的小分子物质预处理大鼠心肌 10 min,发现其心肌梗死面积较对照组减少。有研究发现,ALDH2 突变型(缺乏 ALDH2 基因)易发生冠状动脉慢血流,形成血栓,增加急性心肌梗死患病率<sup>[17]</sup>。

ALDH2 的心肌保护作用与分解 4-HNE 相关。LI 等<sup>[18]</sup>通过实验得出结论:特异性上调心脏 ALDH2 表达,能够降低 4-HNE 水平来阻止慢性疼痛诱导的心脏 SIRT1 羧基化失活,并且能够对心脏 I/R 进行保护。其他实验同样证实了 ALDH2 通过醛的解毒作用来提供抗缺血再灌注损伤效应,可能是通过对 LKB1/PTEN 介导的 AMPK 和 Akt 的调节来介导<sup>[19-20]</sup>。ALDH2 不仅可以去除脂质过氧化产物 4-HNE、丙二醛等毒性醛,还可以去除乙醛,从而保护组织和细胞免受氧化损伤<sup>[21]</sup>。有研究结果表明,ALDH2 转基因过表达可能通过 ERK1/2 和 SPAK/JNK 依赖性机制有效缓解乙醛诱导的细胞损伤<sup>[22]</sup>。EBERT 等<sup>[23]</sup>通过使用诱导性多能干细胞(iPSC)衍生的人心肌细胞的研究表明,突变型人 ALDH2 \* 1/2 心肌细胞中 4-HNE、ROS 和细胞凋亡的水平要比野生型心肌细胞高得多,尤其是在缺血条件下。当给予 ALDH2 激活剂 ALDA1 时,4-HNE、ROS 和细胞凋亡水平显著降低。进一步实验证实 ALDH2 保护心脏同 4-HNE 的解毒作用相关。

本研究首先用 4-HNE 及生理盐水灌流小鼠离体心脏,并测定小鼠心肌细胞凋亡指数,发现 4-HNE 持续灌流小鼠离体心脏后小鼠心肌细胞凋亡指数与生理盐水灌流且断流再灌注后的小鼠心肌细胞凋亡指数相仿,均远远小于用 4-HNE 灌流且断流再灌注后的小鼠心肌细胞凋亡指数。进一步证实了 4-HNE 具有心肌毒性,可促进小鼠心肌细胞凋亡。本研究用结扎不同基因型小鼠冠状动脉左前降支的方法制造小鼠心肌梗死模型,并测定小鼠心肌组织中 4-HNE 表达水平,发现 ALDH2 基因高表达型 4-HNE 表达水平远远低于 ALDH2 基因敲除型,证明 ALDH2 可影响 4-HNE 代谢。同时测定不同分型小鼠的心肌梗死面积,发现 ALDH2 基因高表达型心肌梗死面积低于 ALDH2 基因敲除型。证实 ALDH2 通过促进 4-HNE 代谢起到对小鼠缺氧心肌细胞的抗凋亡作用。ALDH2 是否还通过其他机制起到抗凋亡作用尚需进一步研究。

## 参考文献

[1] LIU B, WANG J, LI M, et al. Inhibition of AL-

DH2 by O-GlcNAcylation contributes to the hyperglycemic exacerbation of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (12):19413-19426.

- [2] LIU X R, LI T, CAO L, et al. Dexmedetomidine attenuates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced neonatal rat cardiomyocytes apoptosis through mitochondria- and ER-mediated oxidative stress pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):7258-7264.
- [3] GUO J M, LIU A J, ZANG P, et al. ALDH2 protects against stroke by clearing 4-HNE [J]. *Cell Res*, 2013, 23(7):915-930.
- [4] 徐丹令, 孙爱军, 王时俊, 等. 乙醛脱氢酶 2 在大鼠心肌缺氧损伤中的抗凋亡作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(4):683-686.
- [5] SUN H, CAI J, XU L, et al. miR-483-3p regulates acute myocardial infarction by transcriptionally repressing insulin growth factor 1 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4785-4790.
- [6] GU X, FANG T, KANG P, et al. Effect of ALDH2 on high Glucose-Induced cardiac fibroblast oxidative stress, apoptosis, and fibrosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017(5):9257967.
- [7] PENG L, YUAN X Q, LI G C. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (review) [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6):2669-2674.
- [8] 贺振燕, 胡雪烈, 徐亚熙, 等. 抑郁对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. *心脑血管病防治*, 2015, 15(6):457-458.
- [9] ZHAI X, ZHANG Z, LIU W, et al. Protective effect of ALDH2 against cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity via attenuating oxidative stress and reactive aldehydes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499 (1): 93-98.
- [10] YANG H, SONG Z, YANG G P, et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109634.
- [11] DUAN Y, GAO Y, ZHANG J, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 protects gastric mucosa cells against DNA damage caused by oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 93(8):165-176.
- [12] 宋学文, 姜健, 郭文怡. 急性心肌梗死大鼠主动脉组织中 Profilin-1 蛋白表达与细胞损伤、凋亡及 ERK1/2 信号通路关联研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(2):196-198.

- [13] GOMES K M, CAMPOS J C, BECHARA L R, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 activation in heart failure restores mitochondrial function and improves ventricular function and remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(4):498-508.
- [14] PEREZ-MILLER S, YOUNUS H, VANAM R, et al. Alda-1 is an agonist and chemical chaperone for the common human aldehyde dehydrogenase 2 variant[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(2):159-164.
- [15] BUDAS G R, DISATNIK M H, MOCHLY-ROSEN D. Aldehyde dehydrogenase 2 in cardiac protection: a new therapeutic target? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009, 19(5):158-164.
- [16] CHEN C H, BUDAS G R, CHURCHILL E N, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart[J]. *Science*, 2008, 321(5895):1493-1495.
- [17] 李勇, 陈玉国, 徐峰, 等. ALDH2 基因多态性与冠状动脉慢血流现象的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2010, 48(7):91-94.
- [18] LI C, SUN W, GU C, et al. Targeting ALDH2 for therapeutic interventions in chronic Pain-Related myocardial ischemic susceptibility[J]. *Theranostics*, 2018, 8(4):1027-1041.
- [19] ZHANG Y, REN J. Autophagy in ALDH2-elicited cardioprotection against ischemic heart disease: slayer or savior? [J]. *Autophagy*, 2010, 6(8):1212-1213.
- [20] MA H, GUO R, YU L, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rescues myocardial ischemia/reperfusion injury: role of autophagy paradox and toxic aldehyde[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(8):1025-1038.
- [21] SINGH S, BROCKER C, KOPPAKA V, et al. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 56(3):89-101.
- [22] LI S Y, LI Q, SHEN J J, et al. Attenuation of acetaldehyde-induced cell injury by overexpression of aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) transgene in human cardiac myocytes: role of MAP kinase signaling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(2):283-294.
- [23] EBERT A D, KODO K, LIANG P, et al. Characterization of the molecular mechanisms underlying increased ischemic damage in the aldehyde dehydrogenase 2 genetic polymorphism using a human induced pluripotent stem cell model system [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(255):255ra130.

(收稿日期:2019-04-18 修回日期:2019-08-09)

(上接第 525 页)

- with vascular calcification, but not with atherosclerosis, in hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(4):609-617.
- [17] CHATHOTH S, AL-MUEILO S, CYRUS C, et al. Elevated fibroblast growth factor 23 concentration: prediction of mortality among chronic kidney disease patients [J]. *Cardiorenal Med*, 2016, 6(1):73-82.
- [18] EL BAZ T Z, KHAMIS O A, AHMED GHEITH O A, et al. Relation of fibroblast growth factor-23 and cardiovascular calcification in end-stage kidney disease patients on regular hemodialysis[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017, 28(1):51-60.
- [19] KETTELER M, BIGGAR P H, LIANGOS O. FGF23 antagonism: the thin line between adaptation and maladaptation in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(4):821-825.
- [20] PENCAK P, CZERWIENSKA B, FICEK R, et al. Calcification of coronary arteries and abdominal aorta in relation to traditional and novel risk factors of atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:10.
- [21] 唐学琴. 尿毒症动脉粥样硬化的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(1):63-66.

(收稿日期:2019-07-28 修回日期:2019-10-12)