

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.035

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250205.1649.007\(2025-02-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250205.1649.007(2025-02-06))

人类醛脱氢酶基因家族在健康和疾病中的作用^{*}

李靓菲, 罗 蓉[△]

(重庆医科大学附属第一医院健康管理中心, 重庆 400016)

[摘要] 人类醛脱氢酶(ALDH)基因家族包含 19 个功能成员,编码一类烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)或烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸(NADP⁺)依赖的同工酶。它们的核心功能是将不同的醛类氧化成相应的羧酸,并在多种途径发挥作用:ALDH1 用于传递视黄酸信号,ALDH2 用于乙醇解毒,ALDH1A1 和 ALDH3A1 用于维持眼内细胞稳态,ALDH4A1 参与氨基酸代谢,ALDH2 和 ALDH5A1 参与神经元功能的构建,ALDH1L 参与叶酸代谢等。ALDH 基因突变导致 ALDH 酶的缺失或催化活性的异常与多种疾病相关,包括Ⅱ型高脯氨酸血症、Sjögren-Larsson 综合征、 γ -羟基丁酸尿症、癌症、心血管疾病等。该文围绕 ALDH 基因家族的生理和病理功能,对 ALDH 基因家族的 13 个成员在健康和疾病中的研究进行了全面的回顾和概述。

[关键词] 醛脱氢酶;视黄醛;芳香族醛;醛解毒;细胞保护

[中图法分类号] R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1240-05

The role of human aldehyde dehydrogenase gene family in health and disease^{*}

LI Jingfei, LUO Rong[△]

(Health management center, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Human aldehyde dehydrogenase (ALDH) gene family contains 19 functional members, which encode a class of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) or nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP⁺) dependent isoenzymes. Their primary function is to oxidise various aldehydes to the corresponding carboxylic acids, and act in a variety of pathways: ALDH1 is used to transmit retinoic acid signals, ALDH2 is used for ethanol detoxification, ALDH1A1 and ALDH3A1 are used to maintain cellular homeostasis in the eye, ALDH4A1 participates in amino acid metabolism, ALDH2 and ALDH5A1 participate in the construction of neuronal function, ALDH1L participates in folate metabolism, etc. Mutations in the ALDH gene causing deletion of the ALDH enzyme or abnormal catalytic activity have been associated with a multitude of diseases, including type II hyperprolaminemia, Sjögren-Larsson syndrome, γ -hydroxybutyric aciduria, cancer, cardiovascular disease, etc. This review provides a detailed and comprehensive overview of the 13 members belonging to the ALDH gene family that have been investigated in health and disease, focusing on their physiological and pathological functions.

[Key words] aldehyde dehydrogenase; retinal; aromatic aldehydes; aldehyde detoxification; cell protection

人类醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)是一类由 ALDH 基因家族编码的非 P450 醛氧化酶,利用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)或烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP⁺)作为辅因子,催化不同的醛类氧化成相应的羧酸,从而将这些有毒醛解毒成活性较低的形式。人类 ALDH 包含 19 个家族成员,在多种组织中均有表达且具有底物特异性,其底物来源包括内源性和外源性醛。每种同工酶的某些底物组具有高度特异性,但对家族内的底物组也具有重叠特异性^[1]。

ALDH 酶超家族代谢活性醛的能力是一种主要的潜在细胞保护机制,但也表现出超越解毒功能的其

他生理作用:(1)通过介导视黄酸信号通路影响胚胎的发生和发育^[2];(2)是眼部组织抵御紫外线损伤涉及细胞防御机制的重要组成部分^[3];(3)参与葡萄糖、氨基酸、叶酸和脂质的代谢^[4];(4)激活 p53,降低细胞内活性氧水平,保护细胞免受氧化损伤等。缺乏 ALDH 或其活性下降会引起细胞毒性和细胞抑制醛在体内蓄积,从而导致细胞功能的失活、正常代谢途径的中断及人类疾病,而 ALDH 活性的增加已被发现会干扰某些化疗治疗效果^[5]。

因此,ALDH 超家族代表了一组真正多样化的、对新陈代谢至关重要的蛋白质,在人群中存在许多 ALDH 基因家族的遗传变异,但它们的表型或临床后果尚未确定。本综述回顾了 ALDH 基因家族的 13

^{*} 基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项重大项目(CSTB2023TIAD-STX0040)。

[△] 通信作者, E-mail: firefly_1314@163.com。

个成员在健康和疾病中的研究,对它们的生理病理功能进行了全面的概述。

1 人类 ALDH 基因家族

1.1 ALDH1

ALDH1 家族包括 ALDH1A(A1、A2、A3)、ALDH1B1、ALDH1L(L1、L2)。ALDH1A 酶的主要作用是将视黄醛氧化成视黄酸。视黄醛是视觉所必需的,而视黄酸则在调控基因表达、胚胎发育、细胞的生长和分化、维持细胞活性、调节淋巴细胞功能等过程中发挥作用。此外,ALDH1A 家族成员已被证明是某些正常组织及癌组织的干细胞标志物,与多种癌症的发生、发展和预后相关。其中,ALDH1A1 表达增加可能促进了肿瘤体外增殖、耐药性/运动性和体内成瘤性,从而导致癌症患者预后差^[6]。相反的是,ALDH1A2 在癌组织中的表达降低与癌症患者预后不良相关。在卵巢癌中,ALDH1A2 的甲基化沉默表达可能导致视黄酸水平降低和视黄酸相关信号的改变,从而促进肿瘤发展,而其过表达能抑制癌细胞的增殖和侵袭能力^[7]。ALDH1A3 的表达通常与肿瘤发生和血管生成活性增加有关^[6]。在胰腺癌中,ALDH1A3 被认为通过增加己糖激酶 2 的表达来增加葡萄糖代谢,从而促进癌细胞转移^[8]。在其他癌症类型中,ALDH1A3 被证明在体内模型中调节肿瘤的致瘤性和转移性,其净效应取决于视黄酸信号装置的状态^[9]。另外,ALDH1A1 酶是维持角膜完整性和晶状体清晰度的关键酶,它通过对角膜和晶状体中的活性醛进行解毒来保护晶状体,防止白内障形成^[10]。有中国研究者还发现 ALDH1A1 表达的降低与帕金森病的发展有关^[11]。

ALDH1B1 基因编码一种线粒体酶,在肝脏、小肠和睾丸中大量表达,在其他组织中有少量表达。ALDH1B1 没有明确的生理和病理生理作用,它已被发现参与人类乙醇和视黄醛代谢,还可以解毒脂质过氧化的副产物丙二醛和 4-羟基壬烯醛,并能代谢硝酸甘油^[12]。TSOCHANTARIDIS 等^[13]发现 ALDH1B1 可能通过保护细胞免受 DNA 损伤来促进癌细胞的生长,但它的作用在不同的癌症中有所不同。例如,在某些类型的癌症中,它与肿瘤进展和不良预后相关;而它也可以作为肿瘤预后良好的标志物,甚至可能在同一肿瘤的不同阶段具有不同的预后意义^[12]。

ALDH1L 家族包含细胞质 ALDH1L1 和线粒体 ALDH1L2,催化相同的生化反应,即 10-甲酰基-四氢叶酸转化为四氢叶酸和二氧化碳,同时从 NADP⁺ 中产生 NADPH^[14]。其中,ALDH1L2 可能发挥额外的功能,即从 10-甲酰基-四氢叶酸中生成甲酸盐,而不是二氧化碳^[15]。且 ALDH1L2 是肝脏中脂肪酸 β -氧化的重要调节因子,其缺失可能导致脂质代谢紊乱,引起线粒体中 ATP 水平下降^[16]。叶酸在甲基化反应、核苷酸合成和 DNA 修复所需的单碳代谢中起着关键作用,叶酸代谢异常与包括癌症在内的某些疾病有关^[17]。因此,ALDH1L1 在癌症中表达水平明显下降,与癌症的不良临床预后相关^[18]。但目前还没有研

究发现 ALDH1L2 与癌症之间存在相关性。

1.2 ALDH2

ALDH2 基因编码线粒体醛脱氢酶 2,其广泛分布于所有组织中,尤其是在肝脏、心脏和大脑中含量丰富。ALDH2 具有脱氢酶、还原酶和酯酶 3 种酶活性。在脱氢酶活性方面,ALDH2 代谢氧化应激下产生的各种短链脂肪醛、多环醛、芳香醛和环境醛^[19]。其中最主要的底物是乙醛,ALDH2 酶是乙醛代谢的关键限速酶,负责约 95% 的乙醛代谢。在还原酶活性方面,ALDH2 将硝酸甘油转化为 1,2-二硝酸甘油和一氧化氮,使血管舒张,进而缓解心绞痛^[20]。然而,尚无与酯酶活性相关的生理底物报道^[21]。

ALDH2 除了在肝脏乙醇代谢中起作用,还与多种病理有关,包括肿瘤、心脑血管疾病、肌肉骨骼、糖尿病、皮肤病和衰老相关疾病等^[22]。一方面,ALDH2 在体内和体外都能减弱活性醛和线粒体活性氧,可以通过抑制氧化应激和炎症改善线粒体功能,调节自噬,防止心肌、肺、肾、肝脏发生病变和卒中的发生^[23]。另一方面,有研究者也观察到 ALDH2 可能通过介导线粒体损伤,加重衰老过程中的心肌重构和收缩功能障碍^[24]。在癌症方面,ALDH2 在白血病细胞和肺癌细胞中过表达可促进细胞增殖和克隆形成能力,并增加对多柔比星的耐药性^[25]。但也有研究报道 ALDH2 上调可以抑制肺癌干细胞的自我更新和癌细胞迁移^[26]。

1.3 ALDH3

ALDH3 家族有 4 个成员,包括具有氧化中链、长链脂肪族醛和芳香族醛的酶,以及具有非催化功能的酶。ALDH3A 酶的主要作用是氧化中长链脂肪醛、芳香醛、脂质过氧化和乙醇代谢产生的醛类。ALDH3A1 在具有高抗氧化需求的组织中组成性表达,唯有在肝脏中作为对外源性暴露的反应而被诱导表达^[27],而 ALDH3A2 是一种内质网蛋白,在多种组织中表达。ALDH3A1 被认为是“角膜晶状体蛋白”,其有助于维持组织的透明度和折射特性,可通过分子伴侣样活性维持角膜的光学特性^[28],还可以保护角膜上皮细胞免受 4-羟基壬烯醛和紫外线诱导的蛋白氧化和凋亡。部分研究发现 ALDH3A1 可以通过控制细胞活性氧水平和氧化还原信号转导,参与基因表达调控^[29];还可以通过与细胞形态、细胞周期和 DNA 损伤应答相关的关键稳态机制相互作用,保护细胞免受凋亡和 DNA 损伤^[27]。在癌症方面,ALDH3A1 及 ALDH3A2 的表达上调均与多种癌症预后差相关,ALDH3A1 主要是促进肿瘤的发生和增殖、调节化疗药物环磷酰胺的代谢,而 ALDH2A2 可降低癌细胞内氧化水平及铁死亡诱导剂的致死作用^[30]。此外,ALDH3A2 基因突变可导致 Sjögren-Larsson 综合征,这是一种遗传性神经皮肤疾病,以智力迟钝、痉挛和鱼斑病为特征^[31]。

ALDH3B 家族的相关研究较少,ALDH3B1 编码一种代谢活性酶,该酶对各种醛底物具有明显的特异性,而 ALDH3B2 基因含有 1 个提前终止密码子,可

能是一个未经加工的假基因。ALDH3B 家族与癌症的相关性及其潜在机制尚不明确。ALDH3B1 在肺癌、胃癌^[32]、结肠癌、乳腺癌和卵巢癌等癌组织中的高表达可能与患者预后不良密切相关,而急性淋巴细胞白血病患者不良预后则与其表达水平降低有关^[33]。ALDH3B2 与结直肠癌和食管鳞状细胞癌的易感性相关,并被认为可能是胆管癌潜在的不良预后标志物^[34-35]。此外,ALDH3B1 基因可能通过多巴胺代谢的改变造成偏执型精神分裂症发生^[36]。

1.4 ALDH4A1

ALDH4A1 基因编码一种在肝脏和肾脏中水平较高的酶,并广泛分布于身体各组织中。ALDH4A1 酶,也被称为吡咯啉-5-羧酸脱氢酶,催化脯氨酸降解途径的第二步,将由脯氨酸或鸟氨酸衍生的吡咯啉-5-羧酸不可逆转化为谷氨酸。ALDH4A1 的缺失会导致Ⅱ型高脯氨酸血症,其特征是血浆中脯氨酸和吡咯啉-5-羧酸的积累,并表现出癫痫和智力迟钝等神经系统表现。ALDH4A1 酶已被报道为一种被保护性抗体靶向的动脉粥样硬化自身抗原^[37],并可能与非酒精性脂肪性肝炎相关^[38]。此外,VILLA 等^[39]报道了 ALDH4A1 基因与肌肉功能有关,可能是人类年龄相关肌肉健康的新型生物标志物。

1.5 ALDH5A1

ALDH5A1 基因编码 NAD⁺ 依赖性琥珀酸半醛脱氢酶,这是一种参与线粒体谷氨酸代谢的酶,它在大脑及肝脏中高度表达。在脑组织中,该酶参与 γ -氨基丁酸分解代谢, γ -氨基丁酸被代谢为琥珀酸半醛,并通过琥珀酸半醛脱氢酶转化为 γ -羟基丁酸或琥珀酸^[40]。ALDH5A1 缺陷病(γ -羟基丁酸尿症)患者表现出 γ -氨基丁酸和 γ -羟基丁酸的积累,导致智力迟钝、自闭症、共济失调和癫痫发作^[41]。ALDH5A1 可影响各种癌症的肿瘤侵袭和其他恶性行为^[42]。已有研究表明,该酶将琥珀酸半醛氧化为琥珀酸,然后进入三羧酸循环,影响线粒体代谢功能,这是肿瘤发生所必需的^[43]。

2 小 结

ALDH 基因家族编码一组生理功能十分重要的酶,ALDH 超家族具有广泛的生理和病理功能。这些 ALDH 及其特征见表 1。ALDH 基因突变造成酶缺失或活性改变,最终会导致多种遗传代谢性疾病,并且可能与糖尿病、血脂代谢异常、高血压、心血管疾病、癌症等疾病相关。然而,许多 ALDH 基因的生理功能和底物特异性尚不完全清楚,与各种疾病的相关性及潜在分子机制尚且未知。因此,ALDH 的遗传多态性和酶活性调控都具有重要意义,但需要进一步的研究来推动其流行病学和临床应用的进展。

表 1 部分 ALDH 基因家族

基因家族	染色体定位	细胞定位	主要底物	参与的生理过程	可能与表达改变有关的疾病
ALDH1					
ALDH1A1	9q21.13	细胞质	视黄醛、乙醛、脂质过氧化衍生的醛、醛磷酸胺	视黄醛和乙醛代谢、代谢角膜和晶状体中的有毒醛	肿瘤耐药性/运动性/成瘤性、帕金森病、白内障
ALDH1A2	15q21.3	细胞质	视黄醛	视黄酸信号通路	人类先天性异常、肿瘤侵袭性、血压失控
ALDH1A3	15q26.3	细胞质	视黄醛	视黄酸合成、氨基酸代谢	肿瘤致瘤性/转移性/血管生成活性、无眼症和小眼症
ALDH1B1	9p13.1	线粒体	脂质过氧化衍生的醛、硝酸甘油、视黄醛、乙醛	视黄醛和乙醛代谢、减弱有毒醛	肿瘤
ALDH1L1	3q21.3	细胞质	10-甲酰基-四氢叶酸、甲酸盐	叶酸代谢、嘌呤从头合成、甲酸盐降解、细胞的甲基化状态	肿瘤
ALDH1L2	12q23.3	线粒体	10-甲酰基-四氢叶酸	叶酸代谢、维持线粒体完整性和细胞内能量平衡、脂肪酸 β 氧化	未知
ALDH2	12q24.12	线粒体	乙醛、各种短链脂肪酸酯、多环醛、芳香醛、环境醛、硝酸甘油	乙醛代谢、减弱有毒醛和线粒体活性氧	心血管疾病、酒精中毒、酒精性肝病、糖尿病、神经退行性疾病、肿瘤、放射性皮炎、范科尼贫血、疼痛、骨质疏松、衰老等疾病
ALDH3					
ALDH3A1	17p11.2	细胞质、细胞核	中链脂肪酸酯和芳香族醛	减弱有毒醛、维持角膜的透明度和光学特性、保护角膜上皮细胞免受凋亡和 DNA 损伤	肿瘤耐药性、白内障
ALDH3A2	17p11.2	微粒体、过氧化物酶体	长链脂肪酸酯	减弱有毒醛	Sjögren-Larsson 综合征、肿瘤
ALDH3B1	11q13.2	细胞质	脂质过氧化衍生的中链和长链脂肪酸酯	减弱有毒醛、保护细胞免受氧化应激的损伤作用	肿瘤、偏执型精神分裂症
ALDH3E2	11q13.2	未知	未知	未知	肿瘤、生殖能力下降
ALDH4					

续表 1 部分 ALDH 基因家族

基因家族	染色体定位	细胞定位	主要底物	参与的生理过程	可能与表达改变有关的疾病
ALDH4A1	1p36.13	线粒体	吡咯喹-5-羧酸	催化脯氨酸降解途径的第二步	Ⅱ型高脯氨酸血症、非酒精性脂肪性肝病
ALDH5					
ALDH5A1	6p22.3	线粒体	琥珀酸半醛	线粒体谷氨酸代谢、三羧酸循环	γ-羟基丁酸尿症、神经系统疾病、肿瘤侵袭性和其他恶性行为

参考文献

[1] NAKAMURA J, NAKAMURA M. DNA-protein crosslink formation by endogenous aldehydes and AP sites[J]. DNA Repair (Amst), 2020,88:102806.

[2] LEON E, NDE C, RAY R S, et al. ALDH1A2-related disorder; a new genetic syndrome due to alteration of the retinoic acid pathway[J]. Am J Med Genet A, 2023,191(1):90-99.

[3] DUESTER G. Towards a better vision of retinoic acid signaling during eye development[J]. Cells, 2022,11(3):322.

[4] ZANONI M, BRAVACCINI S, FABBRI F, et al. Emerging roles of aldehyde dehydrogenase isoforms in anti-cancer therapy resistance[J]. Front Med (Lausanne), 2022,9:795762.

[5] TANEI T, MORIMOTO K, SHIMAZU K, et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers[J]. Clin Cancer Res, 2009,15(12):4234-4241.

[6] POTURNAJOVA M, KOZOVSKA Z, MATUSKOVA M. Aldehyde dehydrogenase 1A1 and 1A3 isoforms; mechanism of activation and regulation in cancer[J]. Cell Signal, 2021, 87: 110120.

[7] CHOI J A, KWON H, CHO H, et al. ALDH1A2 is a candidate tumor suppressor gene in ovarian cancer[J]. Cancers (Basel), 2019,11(10):1553.

[8] NIE S, QIAN X, SHI M, et al. ALDH1A3 accelerates pancreatic cancer metastasis by promoting glucose metabolism[J]. Front Oncol, 2020,10:915.

[9] RODRIGUEZ-TORRES M, ALLAN A L. Aldehyde dehydrogenase as a marker and functional mediator of metastasis in solid tumors[J]. Clin Exp Metastasis, 2016,33(1):97-113.

[10] YU Q, BISWAS S, MA G, et al. Canonical NF-κB signaling maintains corneal epithelial integrity and prevents corneal aging via retinoic acid[J]. Elife, 2021,10:e67315.

[11] FAN H H, GUO Q, ZHENG J, et al. ALDH1A1 Genetic variations may modulate risk of Parkinson’s disease in Han Chinese population[J]. Front Neurosci, 2021,15:620929.

[12] TSOCHANTARIDIS I, ROUPAS A, VOULGARIDOU G P, et al. Aldehyde Dehydrogenase 1B1 is associated with altered cell morphology, proliferation, migration and chemosensitivity in human colorectal adenocarcinoma cells[J]. Bio-medicines, 2021,9(1):44.

[13] TSOCHANTARIDIS I, KONTOPOULOS A, VOULGARIDOU G P, et al. Aldehyde dehydrogenase 1B1 is implicated in DNA damage response in human colorectal adenocarcinoma[J]. Cells, 2022,11(13):2017.

[14] KRUPENKO S A, KRUPENKO N I. ALDH1L1 and ALDH1L2 folate regulatory enzymes in cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2018,1032:127-143.

[15] KRUPENKO N I, DUBARD M E, STRICKLAND K C, et al. ALDH1L2 is the mitochondrial homolog of 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase[J]. J Biol Chem, 2010,285(30):23056-23063.

[16] KRUPENKO N I, SHARMA J, PEDIADITFAKIS P, et al. Aldh1l2 knockout mouse metabolomics links the loss of the mitochondrial folate enzyme to deregulation of a lipid metabolism observed in rare human disorder[J]. Hum Genomics, 2020,14(1):41.

[17] WANG Z, SU C. Effects of folic acid deficiency on genetic damage in colorectal cancer cells[J]. Am J Transl Res, 2023,15(5):3162-3171.

[18] KRUPENKO S A, KRUPENKO N I. Loss of ALDH1L1 folate enzyme confers a selective metabolic advantage for tumor progression[J]. Chem Biol Interact, 2019,302:149-155.

[19] GAO J, HAO Y, PIAO X, et al. Aldehyde Dehydrogenase 2 as a Therapeutic target in oxidative stress-related diseases: post-translational modifications deserve more attention[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(5):2682.

[20] XIA G, JIN J F, YE Y, et al. The effects of ALDH2 Glu487Lys polymorphism on vasovagal syncope patients undergoing head-up tilt test supplemented with sublingual nitroglycerin[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022,22(1):451.

- [21] CHEN C H, FERREIRA J C, GROSS E R, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1):1-34.
- [22] KIKUCHI N, TAJIMA T, TAMURA Y, et al. The ALDH2 rs671 polymorphism is associated with athletic status and muscle strength in a Japanese population [J]. *Biol Sport*, 2022, 39(2):429-434.
- [23] XU T, GUO J, WEI M, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against acute kidney injury by regulating autophagy via the Beclin-1 pathway[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(15):e138183.
- [24] ZHANG J, GUO Y, ZHAO X, et al. The role of aldehyde dehydrogenase 2 in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(7):495-509.
- [25] MA B, LIU Z, XU H, et al. Molecular characterization and clinical relevance of ALDH2 in human cancers [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:832605.
- [26] LI K, GUO W, LI Z, et al. ALDH2 repression promotes lung tumor progression via accumulated acetaldehyde and DNA damage[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(6):602-614.
- [27] VOULGARIDOU G P, THEOLOGIDIS V, VEFNETIKIDOU M, et al. Investigating the functional roles of aldehyde dehydrogenase 3A1 in human corneal epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5845.
- [28] VOULGARIDOU G P, TSOCHANTARIDIS I, MANTSO T, et al. Human aldehyde dehydrogenase 3A1 (ALDH3A1) exhibits chaperone-like function[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 89:16-24.
- [29] STAGOS D, CHEN Y, CANTORE M, et al. Corneal aldehyde dehydrogenases: multiple functions and novel nuclear localization [J]. *Brain Res Bull*, 2010, 81(2/3):211-218.
- [30] YUSUF R Z, SAEZ B, SHARDA A, et al. Aldehyde dehydrogenase 3a2 protects AML cells from oxidative death and the synthetic lethality of ferroptosis inducers [J]. *Blood*, 2020, 136(11):1303-1316.
- [31] RAJESHWARI M, KARTHI S, SINGH R, et al. Novel ALDH3A2 mutations in structural and functional domains of FALDH causing diverse clinical phenotypes in Sjögren-Larsson syndrome patients [J]. *Hum Mutat*, 2021, 42(8):1015-1029.
- [32] 李晴晴, 邱权威, 张乐乐, 等. ALDH3B1 的表达与肿瘤组织病理学和远期预后相关[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(5):633-640.
- [33] 刘雨薇, 曲艺, 颜晓菁. ALDH3B1 在急性淋巴细胞白血病中的表达及意义[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(10):896-900.
- [34] GAO Z G, YANG Y, HAN X F, et al. ALDH3B2 polymorphism is associated with colorectal cancer susceptibility [J]. *J Oncol*, 2020, 2020:5179635.
- [35] WANG Y, LI K, ZHAO W, et al. Aldehyde dehydrogenase 3B2 promotes the proliferation and invasion of cholangiocarcinoma by increasing Integrin Beta 1 expression [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12):1158.
- [36] XU Q, JIA Y B, ZHANG B Y, et al. Association study of an SNP combination pattern in the dopaminergic pathway in paranoid schizophrenia: a novel strategy for complex disorders [J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(5):510-521.
- [37] LORENZO C, DELGADO P, BUSSE C E, et al. ALDH4A1 is an atherosclerosis auto-antigen targeted by protective antibodies [J]. *Nature*, 2021, 589(7841):287-292.
- [38] LI H, TOTH E, CHERRINGTON N J. Alcohol metabolism in the progression of human nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164(2):428-438.
- [39] VILLA O, STUHR N L, YEN C A, et al. Genetic variation in ALDH4A1 is associated with muscle health over the lifespan and across species [J]. *Elife*, 2022, 11:e74308.
- [40] HUJBER Z, HORVÁTH G, PETÖVÁRI G, et al. GABA, glutamine, glutamate oxidation and succinic semialdehyde dehydrogenase expression in human gliomas [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):271.
- [41] TOKATLY LATZER I, ROULLET J B, CESARO S, et al. Phenotypic correlates of structural and functional protein impairments resultant from ALDH5A1 variants [J]. *Hum Genet*, 2023, 142(12):1755-1776.
- [42] PIPERI C, SAURTY-SEERUNGHEN M S, LEVIDOU G, et al. Glioma Cells expressing high levels of ALDH5A1 exhibit enhanced migration transcriptional signature in patient tumors [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(3):881-895.
- [43] MARQUEZ J, FLORES J, KIM A H, et al. Rescue of TCA cycle dysfunction for cancer therapy [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12):2161.