

## 醛脱氢酶2与人类疾病的关系及其小分子激动剂研究

孙湘沛, 高兴, 赵凤平, 王文涛, 张天亦, 田巍, 郑灿辉, 陈新

### Progress on the relationship of aldehyde dehydrogenase 2 with human diseases and its small-molecule activators

SUN Xiangpei, GAO Xing, ZHAO Fengping, WANG Wentao, ZHANG Tianyi, TIAN Wei, ZHENG Canhui, CHEN Xin

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202302038>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 冠状病毒小分子抑制剂研究进展

Research progress on small molecule inhibitors of coronaviruses

药学实践与服务. 2020, 38(5): 385-397 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005020

#### SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂的心血管安全性研究进展

Advances in cardiovascular safety of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists

药学实践与服务. 2020, 38(6): 496-500, 567 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006061

#### 转录因子Cup2对白念珠菌铜离子代谢、氧化应激调控作用的初步研究

Regulation and control of transcription factor Cup2 on Cu<sup>2+</sup> metabolism and oxidative stress in *Candida albicans*

药学实践与服务. 2017, 35(3): 224-228 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.008

#### (1,3)-β-D-葡聚糖合成酶小分子抑制剂药效团模型的构建

The construction of pharmacophore model for (1,3)-β-D-glucan synthase small molecule inhibitors

药学实践与服务. 2018, 36(2): 116-120 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.005

#### 同型半胱氨酸激活JNK信号通路诱导血管平滑肌细胞氧化应激的损伤研究

Oxidative stress induced by homocysteine via activating JNK signaling pathway in vascular smooth muscle cells

药学实践与服务. 2018, 36(6): 499-502, 511 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.005

#### 小分子p53-MDM2抑制剂先导化合物苜蓿地尔的研究

Discovery of bepridil as a valuable lead compound with potent p53-MDM2 inhibitory activity

药学实践与服务. 2021, 39(2): 126-129 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202009031



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

## · 综述 ·

## 醛脱氢酶 2 与人类疾病的关系及其小分子激动剂研究

孙湘沛<sup>1,2</sup>, 高兴<sup>1,2</sup>, 赵凤平<sup>1,2</sup>, 王文涛<sup>1,2</sup>, 张天亦<sup>1,2</sup>, 田巍<sup>2,3</sup>, 郑灿辉<sup>2</sup>, 陈新<sup>1</sup> (1. 武汉轻工大学生命科学与技术学院, 湖北 武汉 430023; 2. 海军军医大学药理学系, 上海 200433; 3. 中部战区总医院, 湖北 武汉 430070)

**[摘要]** 醛脱氢酶 2 (ALDH2) 是人体内重要的抗氧化应激损伤因子之一, 而较高比例的东亚人携带 ALDH2 失活突变基因。与 ALDH2 密切相关的疾病有很多, 如心血管疾病、神经退行性疾病和肝脏疾病等。近期研究还发现 ALDH2 与铁死亡也有联系。正因如此, ALDH2 逐渐成为上述相关疾病治疗的潜在靶点, 研究者报道了其多个类型的小分子激动剂, 展现出一定的应用前景。本文重点介绍 ALDH2 的结构、功能、与人类疾病的关系以及其激动剂的研究进展。

**[关键词]** 醛脱氢酶 2; 氧化应激损伤; 突变体; 铁死亡; 小分子激动剂

**[文章编号]** 2097-2024(2024)01-0006-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202302038

## Progress on the relationship of aldehyde dehydrogenase 2 with human diseases and its small-molecule activators

SUN Xiangpei<sup>1,2</sup>, GAO Xing<sup>1,2</sup>, ZHAO Fengping<sup>1,2</sup>, WANG Wentao<sup>1,2</sup>, ZHANG Tianyi<sup>1,2</sup>, TIAN Wei<sup>2,3</sup>, ZHENG Canhui<sup>2</sup>, CHEN Xin<sup>1</sup> (1. School of Life Science and Technology, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430070, China)

**[Abstract]** Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is one of important factors against from the damage under oxidative stress in human body. A high proportion of East Asians carry ALDH2 inactive mutation gene. There are many diseases closely related to ALDH2, such as cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases and liver diseases. Recent studies also have found that ALDH2 is associated with ferroptosis. Therefore, ALDH2 has becoming a potential target for the treatment of the above related diseases. Several types of small molecule activators with potential value of clinical application have been reported. The research progress on the structure and function of ALDH2, the relationship with human diseases and its activators were summarized in this paper.

**[Key words]** aldehyde dehydrogenase 2; oxidative stress injury; mutant; ferroptosis; small-molecule activators

### 1 ALDH2 的结构功能和突变

醛脱氢酶 (ALDH) 是 I 相反应中非常重要的氧化酶超家族之一, 由一组 NAD<sup>+</sup> 依赖性酶组成, 主要作用是不可逆的催化内源性和外源性醛, 避免醛在人体内蓄积中毒<sup>[1]</sup>。在哺乳动物组织中均存在 ALDH, 其中肝脏表达水平最高, 其次是肾脏、子宫和大脑, 目前在人体内发现了 19 种不同的 ALDH<sup>[2]</sup>。ALDH2 是已知的 19 种 ALDH 中分布最广泛和表达最高的同工酶, 是一种具有相同亚基的四聚体蛋白 (图 1), 由位于 12 号染色体长臂 (12q 24.2) 上的 ALDH2 基因编码而成的 517 个氨基酸组成。其亚基均是由 3 个结构域组成: 催化结构域、NAD<sup>+</sup> 结合结构域和寡聚结构域<sup>[3]</sup> (图 1)。

ALDH2 是对体内外活性醛代谢的最重要的一种酶, 因其对酒精代谢解毒而闻名<sup>[4]</sup>。ALDH2 代谢的活性醛主要有乙醛、丙烯醛、3,4-二羟基苯乙醛 (DOPAL)、丙二醛 (MDA) 和 4-羟基壬烯醛 (4-HNE) 等<sup>[5,6]</sup>。其中很重要的是 4-HNE, 它是由人体脂质过氧化反应时活性氧 (ROS) 攻击双分子层细胞膜上的多不饱和脂肪酸而生成的有毒醛类物质, 是目前研究最多的生物活性醛类物质之一<sup>[7,8]</sup>。脂质过氧化以及它产生的 4-HNE 与许多疾病的发生有关, ALDH2 能有效清除这些醛, 因此是人体内重要的抗氧化应激损伤因子之一, 越来越多被关注和研究。

ALDH2 基因具有多态性, 易发生基因突变, 其点突变命名为 ALDH2\*2, 是人类最常见的基因突变之一。全球估计有 5.6 亿人 (约占世界人口的 8%) 都携带这种基因, 尤其在东南亚人群中约有 35% ~ 45% 为携带者。携带者分布中心位于我国南部地区, 特别是我国长汀县约有 65% 的人口携带这种突变基因<sup>[9]</sup>。造成这种基因突变的原因是

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82173670)

**[作者简介]** 孙湘沛, 硕士, Email: [sxp15196276530@163.com](mailto:sxp15196276530@163.com)

**[通信作者]** 郑灿辉, 博士, 副教授, 研究方向: 药物合理设计与合成, Email: [canhuizheng@smmu.edu.cn](mailto:canhuizheng@smmu.edu.cn); 陈新, 博士, 教授, 研究方向: 生物与制药工程, Email: [chenxin\\_0001@126.com](mailto:chenxin_0001@126.com)

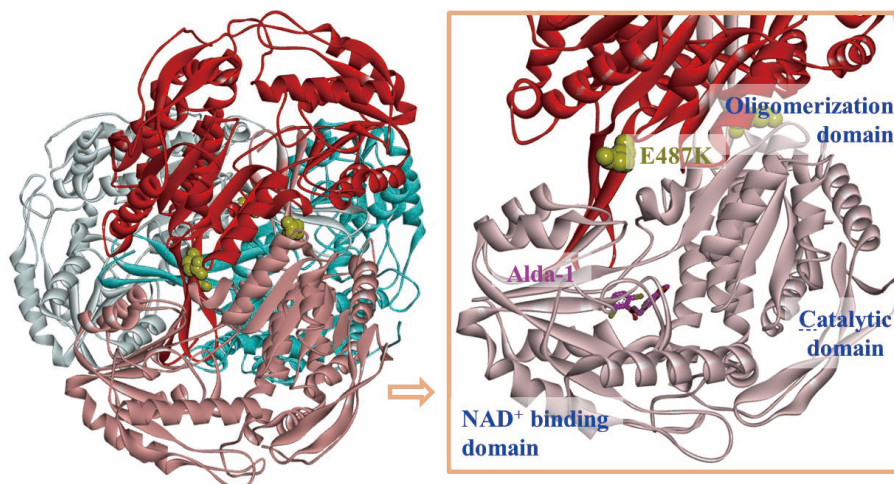


图1 ALDH2结构示意图

注:左图中每种颜色代表一个ALDH2四聚体亚基,右图以粉红色亚基为例标注亚基的3个结构域,黄色CPK模式显示为E487K氨基酸残基,紫色显示为ALDH2激动剂Alda-1。

ALDH2基因在12外显子42421碱基上腺嘌呤取代鸟嘌呤,从而在转录翻译成ALDH2时其487位点的谷氨酸被赖氨酸(Glu 487 Lys)取代(图1),从而导致ALDH2结构不稳定以至活性降低。通常,ALDH2野生型和变异型等位基因有3种类型:野生型纯合子(ALDH2\*1/\*1)、杂合子(ALDH2\*1/\*2)和变异型纯合子(ALDH2\*2/\*2)。由于突变对编码ALDH2\*1等位基因的野生型单体产生显性影响,所以凡是携带这种突变基因的人ALDH2活性均有所下降,ALDH2\*1/\*2相比于ALDH2\*1/\*1活性降低约50%,而ALDH2\*2/\*2活性几乎完全丧失<sup>[10]</sup>。

## 2 ALDH2和氧化应激损伤相关疾病

ALDH2是人体内重要的抗氧化应激损伤因子,突变基因携带者会增加与活性氧介导的氧化应激损伤相关疾病的风险。氧化应激损伤将导致脂质过氧化,这一过程会产生毒性醛,引发细胞稳态受损、酶失活、DNA损伤和细胞死亡,从而导致或加剧疾病的发生。研究不断发现与ALDH2密切相关的氧化应激损伤相关疾病,如心血管疾病、神经退行性疾病、肝脏疾病、癌症、糖尿病、范可尼贫血、骨质疏松症、疼痛等<sup>[3]</sup>,下面将重点介绍最常见的几类疾病的相关研究。

### 2.1 心血管疾病

心血管疾病是全球发病率以及死亡率最高的疾病,这其中主要包括心肌梗死、心脏肥厚和心力衰竭。研究发现,这些疾病的发生均与ROS诱导的应激损伤有关,ROS能使生物膜中的多不饱和脂肪酸过氧化,产生活性醛,从而影响人心肌的正常功能<sup>[11-13]</sup>。研究表明,心肌缺血再灌注损伤(IRI)与

急性缺血性脑卒中(AIS)均与氧化应激产生过度4-HNE有关,而ALDH2是醛代谢解毒主要依赖,所以ALDH2介导的活性醛解毒是一种缺血再灌注损伤的内源性保护机制<sup>[14]</sup>。

近期研究发现,ALDH2还与心律失常相关。心房颤动(AF)是最常见的心律失常,其特征是过快的心房激活,不同步的心房收缩和不规则的心室率<sup>[15]</sup>。研究发现,ALDH2在AF相关氧化应激反应中发挥心脏保护作用,同时ALDH2活性降低将导致AF的阈值水平低下,导致AF易感性增加。ROS诱导脂质过氧化产生活性醛,同时活性醛反过来会触发更高的ROS水平,ROS与醛类物质均可能导致心律失常。过量的ROS产生主要离子效应、肌细胞电偶联和异常分子机制的影响而与房颤相关,而活性醛会导致心肌细胞内ATP浓度严重下降,并引起与心律失常发展有关的电生理变化,也能显著抑制大鼠心室肌细胞内向整流钾电流(IK1)从而触发AF<sup>[16]</sup>。ALDH2与心律失常有着紧密联系,由于ALDH2对ROS与醛类物质均有抑制作用,所以激动ALDH2抗心律失常治疗途径可能有较好前景。

### 2.2 神经退行性疾病

神经退行性疾病是由神经元或其髓鞘失去正常活性导致的,往往随年龄增长越来越严重,从而出现功能障碍,这其中最常见的是帕金森病(PD)和阿尔茨海默病(AD),它们的特征均是氧化应激诱导的脂质过氧化、线粒体功能障碍和醛产物的积累导致记忆丧失、认知能力下降和神经退行性变<sup>[3]</sup>。

PD是由黑质多巴胺能神经元缺失引起。大量研究表明,黑质多巴胺能神经元与强活性的DOPAL

蓄积有关,动物实验证明 DOPAL 是一种神经毒素,注射 DOPAL 可诱发帕金森病<sup>[17, 18]</sup>。ALDH2 是 DOPAL 代谢的关键酶,能将 DOPAL 转化为无毒的 3,4-二羟基苯乙酸,所以 ALDH2 被认为对 PD 具有神经保护作用。

AD 是另一种常见的以认知功能障碍为特征的神经退行性疾病。一些研究表明 ALDH2 与 AD 的发生有关, Ohsawa 等<sup>[19]</sup>建立了携带 ALDH2\*2 基因小鼠模型,发现由于 ALDH2 活性下降,小鼠的 tau 蛋白过度磷酸化而导致的 4-HNE 积累,使小鼠显示出与人类 AD 相似的年龄依赖性记忆障碍和神经病理。尸检报告发现,AD 患者的颞皮层和壳核中的 ALDH2 活性明显高于健康对照组,这可能是由于 AD 患者大脑的 ROS 诱导氧化应激以至醛的增加,ALDH2 活性的升高是为促进醛的代谢<sup>[20]</sup>。因此,较高的 ALDH2 活性被认为对 AD 的存活具有保护作用。

### 2.3 肝脏疾病

肝脏疾病,包括非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、肝炎、酒精性肝病(ALD)、药物性肝损伤(DILI)和原发性胆道胆管炎(PBC)等,每年全世界约有 200 万人死于该类疾病。有研究表明肝脏是 ALDH2 表达水平最高的器官,也是乙醇代谢的主要部位,而 ALDH2 是乙醇代谢的主要酶。此外,过量饮酒可增加细胞色素 P450 2E1(CYP2E1)的表达和活性,CYP2E1 的活化会促进 ROS 的形成进而导致乙醛的产生<sup>[21]</sup>。ALDH2 活性对肝脏的影响是复杂的,ALD 发生是长期大量饮酒导致的,这在很大程度上受到 ALDH2 变异的影响,ALDH2 活性降低导致乙醇代谢过程中乙醛在肝脏蓄积,从而导致 ALD。其他 NAFLD、肝炎、DILI 和 PBC 也均与 ROS 诱导的氧化应激有关,在这些肝脏疾病中 ROS 升高导致肝脏细胞脂质过氧化产生 4-HNE。一组体内实验表明,敲除 ALDH2 基因将加重肝脏疾病,而相应提升 ALDH2 的表达水平可以延缓疾病进一步发展<sup>[22]</sup>。

### 2.4 癌症

研究表明,ALDH2 与许多癌症发生有关,如肝癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、肺癌、膀胱癌等。乙醛、4-HNE 和 MDA 等有毒物质,在细胞中的积累会引起醛类诱导的 DNA 链间交联,从而进一步诱导这些癌症的发生和发展<sup>[23, 24]</sup>。对于庞大的 ALDH2\*2 携带人群来说,ALDH2 低活性更易引起毒性醛的蓄积,患上癌症风险更大。同时研究也证实了 ALDH2 在大多数肿瘤中相对于正常组织表

达水平上存在缺陷,此外,ALDH2 的缺失往往提示恶性表型和不良预后,有助于提高癌症患者的准确诊断和及时干预<sup>[25]</sup>。对于携带 ALDH2\*2 癌症患者,可能不仅 ALDH2 活性低导致毒性醛蓄积诱导癌症的发展,还可能因患有癌症使得患者 ALDH2 表达降低,这种双重效应使得患者症状加重。鉴于此,对于与 ALDH2 相关的癌症,可将 ALDH2 作为新的靶点,激动 ALDH2 活性是一个可能的治疗方法<sup>[26]</sup>。

### 2.5 新型冠状病毒感染

近些年新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新冠肺炎持续大流行,在全球范围内造成严重的公共卫生威胁。现在对其治疗的方式大多还是以疫苗的预防作用为主,提前接种能够在很大程度上避免重症和死亡<sup>[27]</sup>。近几年的研究发现,ALDH2 基因 rs671 多态性可能与免疫系统存在一些联系。随后在最新研究中发现 ALDH2 基因突变携带者在接种疫苗前后 4 个月,其体内 SARS-CoV-2 刺突蛋白 S1 IgG 水平与 rs671 变异等位基因数量呈负相关。该研究结果首次表明了 ALDH2 的变异等位基因 rs671 与 COVID-19 mRNA 疫苗的免疫原性减弱有关<sup>[28]</sup>。因此,对突变基因携带者来说,提高 ALDH2 活性可能可以辅助疫苗作用,加强疫苗在病毒免疫应答流程快速产生抗体,这将对新冠后时代提供一个新的解决方式。

## 3 ALDH2 与铁死亡

铁死亡是近年来发现的一种铁依赖的、非凋亡的新型细胞死亡模式,在其发生过程中通常伴有大量铁积累和脂质过氧化,其中最主要特征是累积大量 ROS<sup>[29]</sup>。近期研究发现,在某些疾病发生时 ALDH2 与铁死亡之间存在着一些联系,在一定程度上,铁死亡的发生将使得细胞中 ALDH2 的表达减少,提高 ALDH2 活性能够减少细胞铁死亡。

急性肺损伤(ALI)是败血症的常见并发症,在 2022 年 Cao 等<sup>[30]</sup>采用盲肠结扎穿刺法(CLP)建立脓毒症所致小鼠肺损伤模型,经过 CLP 处理的小鼠肺组织形态遭到破坏,脂质过氧化损伤,铁含量增加,肺环加氧酶 2(PTGS2)蛋白表达增加,同时谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)蛋白表达减少,还下调了 ALDH2 的表达。而在对照组,加入 ALDH2 激动剂处理后,发现 ALDH2 表达增加,肺损伤减轻,ROS 水平降低,组织铁含量和 PTGS2 蛋白表达降低,GPX4 蛋白表达升高,这表明了 ALDH2 的激活能抑制铁死亡。另一组加入铁死亡抑制剂铁抑素

Fer-1 处理组, ALDH2 蛋白表达增加, 铁死亡被抑制也促进 ALDH2 的表达。这些研究表明在急性肺损伤中 ALDH2 和铁死亡存在很大联系。

最近研究发现, 在临床相关心脏骤停(CA)和心肺复苏(CPR)后的肺损伤存活猪模型中, 均观察到肺铁死亡, 其表现为铁过量和醛产物增加, 抗氧化剂减少。然而, 当使用 ALDH2 激动剂处理的 CA/CPR 组, 肺铁含量和醛产物均降低了, 同时抗氧化剂增加。ALDH2 激动剂能够抑制铁死亡并有效缓解 CA/CPR 后的肺损伤, 其可能是 ALDH2 激动剂治疗缓解 CA/CPR 后肺损伤的作用机制<sup>[31]</sup>。Yu 等<sup>[32]</sup>发现 CPR 后肾和肠损伤猪模型中, 肾脏和肠道细胞发生铁死亡, 其肾脏和肠道中铁过量, MDA 和 4-HNE 含量及酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)表达显著增加, GPX4 表达显著降低, 然而用 ALDH2 激动剂处理的 CPR 组, 上述变化显著逆转, 铁死亡得到有效的抑制。由此可见, ALDH2 激动剂处理可通过抑制细胞铁死亡来缓解 CPR 后肾脏和肠道损伤。

近期 Zhu 等<sup>[33]</sup>针对阿尔茨海默病 APP/PS1 小鼠模型, 发现 ALDH2 能通过抑制 ACSL4 依赖的铁死亡从而缓解由 AD 引起的心血管功能障碍, 结果还表明 ALDH2 可通过调节脂质过氧化和铁死亡在 AD 诱导的心脏异常中起重要保护作用。

综上所述, 铁死亡与 ALDH2 之间的关系密切, 但以上联系的具体机制仍有待进一步研究。目前铁死亡相关疾病的研究还有很多, 涉及神经系统、心脏、肺部、肾脏、胰腺疾病等<sup>[34]</sup>。如果能够

进一步明确 ALDH2 与铁死亡在生物作用机制上有直接关系, 那提高 ALDH2 活性对铁死亡相关疾病的患者将是一种新的可能治疗手段。

#### 4 ALDH2 小分子激动剂

ALDH2 是人体氧化应激损伤防护的重要环节, 提高 ALDH2 活性具有重要意义, 对人数众多的突变基因携带者尤其重要。提高 ALDH2 活性有利于氧化应激损伤导致的毒性醛的代谢, 具有降低心血管疾病、神经退行性疾病、癌症、肝脏疾病等的患病率的潜在作用, 同时也可能改善这些疾病预后。最近研究又表明, 提高 ALDH2 活性在某些疾病中能够缓解铁死亡。因此, ALDH2 逐渐成为相关疾病治疗的潜在靶点。最近十多年, 研究报道了多个类型的小分子激动剂, 不过总体来说仍处于研究起步阶段。

2008 年 Chen 等<sup>[12]</sup>首次通过高通量筛选发现小分子 Alda-1, 它能有效的对 ALDH2 野生型和 ALDH2\*2 突变型产生激活作用。在体外实验中, Alda-1 能将失活变体 ALDH2\*2 激动活性最高提高至 10 倍, 同时也能最大程度的提高野生型 ALDH2 的活性至 2 倍。在体内实验中, 能使缺血性脑损伤大鼠减少 60% 的梗死面积。研究证明, Alda-1 与 ALDH2 催化区伸向蛋白表面的入口部位结合(图 1), 通过变构效应稳定 ALDH2 的结构从而发挥激动作用<sup>[35]</sup>。但是 Alda-1 的水溶性较差, 且生物活性也有待提高(图 2)。

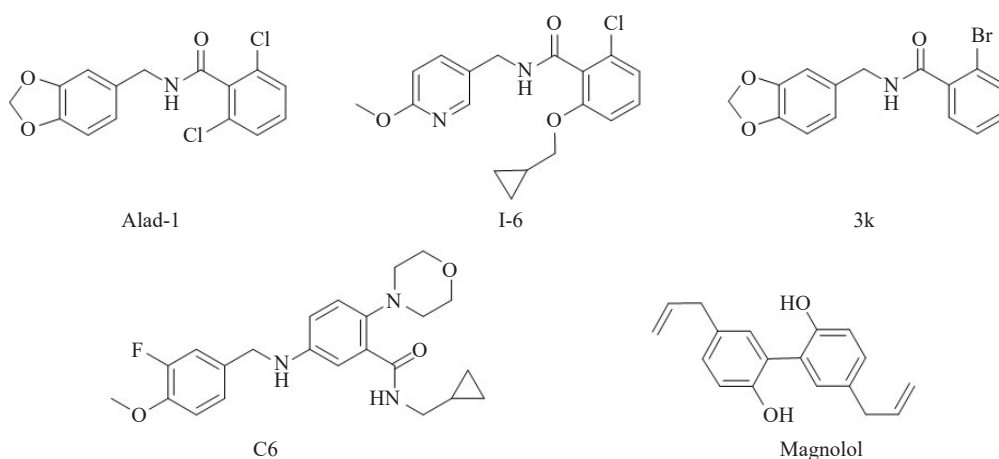


图 2 已报道的 ALDH2 小分子激动剂

针对 Alda-1 存在的问题, 为了得到生物活性与水溶性更好的 ALDH2 激动剂, 2018 年本课题组 Hu 等<sup>[36]</sup>直接对 Alda-1 进行了结构修饰, 以期提高它们的水溶性和生物活性。在合成所得到的

三类新化合物中, 化合物的水溶性均有所提高, 其中两类化合物表现出较好的激动活性, 其中化合物 I-6 活性最好。而后 2020 年 Cheng 等<sup>[37]</sup>鉴于 Alda-1 构效关系不完善以及活性不佳等问题, 也

对 Alda-1 进行了结构改造,设计并合成了系列 Alda-1 类似物,其中部分目标化合物的活性高于 Alda-1,活性最好的化合物为 **3k**。2021年, Lee 等<sup>[38]</sup> 研究发现了一种新的 ALDH2 激动剂 AD-9308(结构未公开),它比 Alda-1 活性更好,且有较好水溶性和高选择性。研究发现 AD-9308 在治疗由 4-HNE 介导的糖尿病引起的心肌病时,能有效地激活 ALDH2,从而降低糖尿病小鼠的血清 4-HNE 水平和心脏组织中的 4-HNE 蛋白加合物,同时改善心肌纤维化、炎症和细胞凋亡。这一研究结果表明了 ALDH2 激活对 4-HNE 介导疾病的治疗潜力,也表明了对新的 ALDH2 激动剂研发的重要性。

2021年, Chen 等<sup>[39]</sup> 发现厚朴中一种天然活性分子厚朴酚(Magnolol),能通过激动 ALDH2 活性从而抑制心脏成纤维细胞的增殖和胶原合成,进而抑制心肌纤维化,且有助于预防心血管疾病,包括心力衰竭。虽然其精确作用机制尚不清楚,不论作用位点是否与 Alda-1 一致,鉴于其源于天然产物,为 ALDH2 激动剂的发现提供了一个新方向。

2021年,本课题组通过计算机模拟筛选发现了一类全新骨架的 ALDH2 激动剂 N-苄基苯胺类化合物 **C6**<sup>[40]</sup>,其在体外 ALDH2 活性实验中最大激动倍数为 Alda-1 的 104%,在体内能使缺血性脑损伤大鼠模型减少约 70% 的梗死面积。该化合物的发现首先是通过两轮模拟筛选、基于药效团和结构平行筛选以及基于命中化合物的子结构搜索,发现 N-苄基苯胺对 ALDH2 有激动活性,然后对其进行了结构优化,最终得到了具有良好体内外活性的化合物 **C6**。

## 5 结论

ALDH2 不仅与氧化应激损伤相关疾病存在联系,也和铁死亡相关疾病存在间接联系,虽然有些机制尚不明确,但毫无疑问把 ALDH2 作为治愈或缓解相关疾病的靶点,是很有前景的。原因有两点,第一是在一些体内外实验中已经证明了激动 ALDH2 活性确实能够缓解相关疾病症状,而如果针对这些疾病以前的药物靶点存在耐药性或药效不好的问题,ALDH2 不乏是一个全新的选择;第二是 ALDH2 基因突变的携带者广泛存在,特别是东亚人,对于这类人更易因为内源性醛的蓄积从而加重一些疾病的症状,激活 ALDH2 能够辅助相应疾病的治疗。目前,ALDH2 小分子激动剂的研究还比较有限,报道的激动剂还存在结构类型少、生物活性不高和成药性有待提高等诸多问题。期望随

着研究的深入,未来会有更多、更好的 ALDH2 小分子激动剂问世。

## 【参考文献】

- [1] LINDAHL R. Aldehyde dehydrogenases and their role in carcinogenesis[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1992, 27(4-5): 283-335.
- [2] KOPPAKA V, THOMPSON D C, CHEN Y, et al. Aldehyde dehydrogenase inhibitors: a comprehensive review of the pharmacology, mechanism of action, substrate specificity, and clinical application[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3): 520-539.
- [3] CHEN C H, FERREIRA J C B, GROSS E R, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1): 1-34.
- [4] YOSHIDA A, HSU L C, YASUNAMI M. Genetics of human alcohol-metabolizing enzymes[J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1991, 40: 255-287.
- [5] BAGNARDI V, ROTA M, BOTTERI E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(3): 580-593.
- [6] CEDERBAUM A I. Alcohol metabolism[J]. *Clin Liver Dis*, 2012, 16(4): 667-685.
- [7] VAISHNAV R A, SINGH I N, MILLER D M, et al. Lipid peroxidation-derived reactive aldehydes directly and differentially impair spinal cord and brain mitochondrial function[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(7): 1311-1320.
- [8] CARBONE D L, DOORN J A, KIEBLER Z, et al. Modification of heat shock protein 90 by 4-hydroxynonenal in a rat model of chronic alcoholic liver disease[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315(1): 8-15.
- [9] LI H, BORINSKAYA S, YOSHIMURA K, et al. Refined geographic distribution of the oriental ALDH2\*504Lys (nee 487Lys) variant[J]. *Ann Hum Genet*, 2009, 73(3): 335-345.
- [10] GROSS E R, ZAMBELLI V O, SMALL B A, et al. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2\*2 variant[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55: 107-127.
- [11] CHEN C H, SUN L H, MOCHLY-ROSEN D. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(1): 51-57.
- [12] 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.
- [13] RADOVANOVIC S, SAVIC-RADOJEVIC A, PLJESA-ERCEGOVAC M, et al. Markers of oxidative damage and antioxidant enzyme activities as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure[J]. *J Cardiac Fail*, 2012, 18(6): 493-501.
- [14] FU S H, ZHANG H F, YANG Z B, et al. Alda-1 reduces cerebral ischemia/reperfusion injury in rat through clearance of reactive aldehydes[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387(1): 87-94.

- [15] STAERK L, SHERER J A, KO D, et al. Atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2017, 120(9): 1501-1517.
- [16] JIN J Y, CHEN J Y, WANG Y P. Aldehyde dehydrogenase 2 and arrhythmogenesis[J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(9): 1541-1547.
- [17] PANNETON W M, KUMAR V B, GAN Q, et al. The neurotoxicity of DOPAL: behavioral and stereological evidence for its role in Parkinson disease pathogenesis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15251.
- [18] WEY M C Y, FERNANDEZ E, MARTINEZ P A, et al. Neurodegeneration and motor dysfunction in mice lacking cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases: implications for Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31522.
- [19] OHSAWA I, NISHIMAKI K, MURAKAMI Y, et al. Age-dependent neurodegeneration accompanying memory loss in transgenic mice defective in mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 activity[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(24): 6239-6249.
- [20] KIMURA M, YOKOYAMA A, HIGUCHI S. Aldehyde dehydrogenase-2 as a therapeutic target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(11): 955-966.
- [21] HYUN J, HAN J, LEE C B, et al. Pathophysiological aspects of alcohol metabolism in the liver[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5717.
- [22] YIN-CUI WU. The role of acetaldehyde dehydrogenase 2 in the pathogenesis of liver diseases[J]. *Cell Signal*, 2023, 102: 110550.
- [23] CHANG J S, HSIAO J R, CHEN C H. ALDH2 polymorphism and alcohol-related cancers in Asians: a public health perspective[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 19.
- [24] HODSKINSON M R, BOLNER A, SATO K, et al. Alcohol-derived DNA crosslinks are repaired by two distinct mechanisms [J]. *Nature*, 2020, 579(7800): 603-608.
- [25] MA B, LIU Z Q, XU H, et al. Molecular characterization and clinical relevance of ALDH2 in human cancers[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 832605.
- [26] ZHANG H, FU L. The role of ALDH2 in tumorigenesis and tumor progression: targeting ALDH2 as a potential cancer treatment[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1400-1411.
- [27] HADJ HASSINE I. Covid-19 vaccines and variants of concern: a review[J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32(4): e2313.
- [28] MATSUMOTO A, HARA M, ASHENAGAR M S, et al. Variant allele of ALDH2, rs671, associates with attenuated post-vaccination response in anti-SARS-CoV-2 spike protein IgG: a prospective study in the Japanese general population[J]. *Vaccines*, 2022, 10(7): 1035.
- [29] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [30] CAO Z Z, QIN H Q, HUANG Y H, et al. Crosstalk of pyroptosis, ferroptosis, and mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2-related mechanisms in sepsis-induced lung injury in a mouse model[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 4810-4820.
- [31] WU H B, XU S X, DIAO M Y, et al. Alda-1 treatment alleviates lung injury after cardiac arrest and resuscitation in swine[J]. *Shock*, 2022, 58(5): 464-469.
- [32] YU Q, GAO J B, SHAO X B, et al. The effects of Alda-1 treatment on renal and intestinal injuries after cardiopulmonary resuscitation in pigs[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 892472.
- [33] 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.
- [34] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [35] 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.
- [36] HU J, TIAN W, ZHOU R L, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new ALDH2 activators[J]. *J Saudi Chem Soc*, 2019, 23(3): 255-262.
- [37] CHENG M C, LO W C, CHANG Y W, et al. Design, synthesis and the structure-activity relationship of agonists targeting on the ALDH2 catalytic tunnel[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 104: 104166.
- [38] LEE H L, HEE S W, HSUAN C F, et al. A novel ALDH2 activator AD-9308 improves diastolic and systolic myocardial functions in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3): 450.
- [39] CHEN L, Wu Y T, GU X Y, et al. Magnolol, a natural aldehyde dehydrogenase-2 agonist, inhibits the proliferation and collagen synthesis of cardiac fibroblasts[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 43: 128045.
- [40] TIAN W, GUO J, ZHANG Q, et al. The discovery of novel small molecule allosteric activators of aldehyde dehydrogenase 2[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 212: 113119.

[收稿日期] 2023-02-20 [修回日期] 2023-09-12  
[本文编辑] 李睿旻