

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 11 月 28 日 第 25 卷 第 33 期 (Volume 25 Number 33)



33 / 2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

2921 难治性胃食管反流病: 现状与进展

郭梦舟, 孟立娜

2929 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟

2938 炎症性肠病的诱导缓解策略

张爱芬, 缪应雷

2945 直肠肿瘤经肛全直肠系膜切除术的合理性和局限性

马晓龙, 郭晓波, 靖昌庆

2950 儿童功能性便秘的研究现状

吴学东

基础研究

2956 人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 金敏, 鞠秀丽

临床研究

2967 不同分化程度食管鳞癌的能谱CT参数特征及其诊断效能

傅昭昭, 蔡志奇, 周志明, 龚如林, 陶敏敏

2973 比较药物性肝损伤的不同临床分型方法

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君

文献综述

2981 乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航

临床实践

2987 综合护理干预对腹腔镜胃癌手术患者术后高凝状态影响的效果观察

姜午娟

2992 环状RNAs作为肿瘤标志物的系统综述

沈艺, 郭旭东, 丁元杰, 魏文强, 刘芬

病例报告

3000 升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习

武军, 田宇彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2937 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2944 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2949 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2972 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2980 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2991 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2999 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 3004 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴学东, 教授, 硕士生导师, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学第一附属医院小儿外科. 主要从事小儿外科基础与临床研究. 现任国家科技专家库、教育部学位与研究生教育评估专家库和高教研究中心专家库专家, 中华医学会医学伦理学分会委员、云南省医学会小儿外科学和全科医学分会副主任委员, 为云南省教学名师, 云南省中青年学术和技术带头人. 主持过国家自然科学基金等科研项目10项, 发表论文100余篇, 参编专著7部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-11-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 33 November 28, 2017

EDITORIAL

2921 Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives

Guo MZ, Meng LN

2929 Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment

Wei MY, Tang ZH, Quan ZW

2938 Strategies for remission induction of inflammatory bowel disease

Zhang AF, Miao YL

2945 Rationale and limitations of transanal total mesorectal excision for rectal tumors

Ma XL, Guo XB, Jing CQ

2950 Progress in research of functional constipation in children

Wu XD

BASIC RESEARCH

2956 Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats

Wang XY, Li D, Zhou PP, Jin M, Ju XL

CLINICAL RESEARCH

2967 Energy spectral CT imaging of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation:

Parameter characteristics and diagnostic efficacy

Fu ZZ, Cai ZQ, Zhou ZM, Gong RL, Tao MM

2973 Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury

Xing MD, Li J, Li Q, Gao M, Wen J

REVIEW

- 2981 Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases

Shao S, Liu CY, Sun J, Dong HJ, Li YQ, Gao YH

CLINICAL PRACTICE

- 2987 Effect of comprehensive nursing intervention on postoperative hypercoagulation in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer

Jiang WJ

- 2992 Systematic review of circular RNAs as tumor biomarkers for tumor detection

Shen Y, Guo XD, Ding YJ, Wei WQ, Liu F

CASE REPORT

- 3000 Severe ischemic colitis induced by Sheng Xuexiaoban Capsules: A case report and literature review

Wu J, Tian ZB, Xu YH, Ding XL, Wang XW, Ren LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 33 November 28, 2017

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航

邵爽, 刘春燕, 董洪静, 李艳清, 高沿航, 吉林大学第一医院肝胆胰内科
吉林省长春市 130021

孙晶, 长治医学院附属和平医院消化内科 山西省长治市 046000

邵爽, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病诊断与治疗的相关研究.

基金项目: 国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项, No. SQ2017YFSF090159; 吉林省自然科学基金, No. 20160101097JC.

作者贡献分布: 邵爽完成整体稿件的文字整理工作; 刘春燕、孙晶、董洪静及李艳清完成文献检索及相应部分归纳总结工作; 高沿航完成对选题及对整体稿件的审校工作.

通讯作者: 高沿航, 副教授, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院肝胆胰内科. gaoyh@jlu.edu.cn
电话: 0431-81875121

收稿日期: 2017-10-12

修回日期: 2017-11-06

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-11-28

Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases

Shuang Shao, Jing Sun, Chun-Yan Liu, Hong-Jing Dong, Yan-Qing Li, Yan-Hang Gao

Shuang Shao, Chun-Yan Liu, Hong-Jing Dong, Yan-Qing Li, Yan-Hang Gao, Department of Hepatology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Jing Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Peace Hospital, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

Supported by: National Key Research and Development Plan “Precision Medical Research” Key Special Projects, No. SQ2017YFSF090159; Jilin Province Natural Science Foundation, No. 20160101097JC.

Correspondence to: Yan-Hang Gao, Professor, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Avenue, Changchun 130021, Jilin Province, China. gaoyh@jlu.edu.cn

Received: 2017-10-12

Revised: 2017-11-06

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-11-28

Abstract

Liver diseases are one of major causes of disease burden in China. The composition of chronic liver diseases has changed significantly in China over the past years. The incidence of alcoholic liver disease has increased gradually. Acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is the principle enzyme responsible for hepatic metabolism of ethanol. Approximately 8% of individuals have the inactive ALDH2 genotype around the world, especially in the East Asian population. Presence of the mutant or inactive *ALDH2*2* gene may lead to accumulation of acetaldehyde as the ethanol metabolite. Acetaldehyde is a toxic material which can cause multiple organs to be injured in the individuals with acetaldehyde accumulation. The relationship between the mutant *ALDH2*2* gene and a variety of liver disorders including alcoholic liver disease needs to be explored. In the present article, we review the recent advances in understanding the relationship between *ALDH2* gene polymorphisms and liver diseases, in order to provide a better understanding of the difference in the characteristics of liver disease between the Eastern and Western populations, which can help develop new strategies to prevent and treat liver diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Aldehyde dehydrogenase 2; Gene polymorphism; Liver diseases

Shao S, Liu CY, Sun J, Dong HJ, Li YQ, Gao YH. Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(33): 2981-2986 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2981.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2981>

摘要

肝脏疾病是我国主要疾病负担之一, 随着多重因素的影响, 我国慢性肝脏疾病构成比发生了显著变化, 酒精性肝病的发病率呈现逐年上升趋势. 乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)是酒精代谢的关键酶, 全球约8%的人口存在ALDH2的基因变异, 主要集中在东亚地区. *ALDH2*基因变异会影响其对乙醛的催化活性, 使高毒性代谢产物乙醛在体内蓄积, 对机体产生多方影响. *ALDH2*基因变异与包括酒精性肝病在内的多种肝脏疾病相关性有待深入探讨与明确. 本文对*ALDH2*基因多态性与肝脏疾病新近研究进展进行回顾与总结, 以期对未来更好阐明东西方肝脏疾病特点以及改进防治策略提供帮助.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙醛脱氢酶2; 基因多态性; 肝脏疾病

核心提要: 乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)为酒精代谢途径中的关键酶, 且其基因变异主要集中在东亚地区. 本文对*ALDH2*基因多态性与肝脏疾病新近研究进展进行回顾与总结, 以期对未来更好阐明东西方肝脏疾病特点以及改进防治策略提供帮助.

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航. 乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2981-2986 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2981.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i33.2981>

0 引言

肝脏疾病是我国的主要疾病负担之一, 我国有大约3亿人患有肝脏疾病, 主要包括病毒性肝病、非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病等^[1]. 近年来, 酗酒已成为威胁公众健康的重要因素. 在欧洲, 过量饮酒是肝硬化最常见的原因; 在中国, 酒精与50%的肝脏疾病相关. 近几年, 酒精消耗在中国年增长率超过400%. 在中年人群中, 酒精相关性肝脏疾病是导致死亡的重要原因^[2]. 乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)是酒精代谢途径中的关键酶, 可催化乙醛最终分解为水与CO₂. 编码ALDH2的基因变异为目前全球涉及人口最多的酶基因缺陷, 约存在于全球8%的人口, 主要存在于东亚地区. 在亚洲, 约40%的人群拥有该缺陷基因; 而在欧洲及非洲, 拥有该缺陷基因的人口不超过5%^[3,4]. *ALDH2*基因突变将会导致乙醛在体内聚集. 乙醛作为高反应性物质, 可与DNA及蛋白质等结合而影响肝脏、心血管系统、神经系统等多个系统及器官, 对机

体产生多方影响. 本文对*ALDH2*基因多态性与肝脏疾病新近研究进展进行回顾与总结, 以期对未来更好阐明东西方肝脏疾病特点以及改进防治策略提供帮助.

1 ALDH2与乙醛对机体的影响

1.1 ALDH2对机体的影响 ALDH2是酒精代谢途径中的关键酶, 可催化乙醛成为乙酸, 最终分解为水与CO₂. ALDH2家族存在于所有生物体内, 从古细菌到真菌, 再到真核生物^[5]. 人类基因组与基因表达相关研究表明, 19种功能性*ALDH*基因具有广泛的组织表达和底物特异性, 其中编码的ALDH2活性最高. ALDH2主要位于肝脏中, 也可在心脏、肾脏、肌肉、脑组织中表达. 它是一个具有517个氨基酸的多肽, 其编码基因主要位于第12条染色体上(12q24.2), 而编码的蛋白质被输送到线粒体基质中, 具有脱氢酶、酯酶、还原酶活性^[6-8].

在ALDH家族中, 只有ALDH2表现出遗传多态性. 目前, 人类*ALDH2*基因发现84个SNP位点, 国际以及我们前期的研究主要集中于rs671SNP位点. 当*ALDH2*基因发生突变时, 核苷酸碱基A替换碱基G, 氨基酸487位点上谷氨酸取代赖氨酸(E487K), 或在一些个体中表现为氨基酸504位点谷氨酸取代赖氨酸(E504K)从而引起ALDH2的活性缺乏, 导致乙醛在体内聚集而引起脸红、心悸、恶心等不适. 有研究证实ALDH2*2突变基因杂合体或纯合体可引起体内乙醛浓度增加分别为6或19倍. 拥有杂合突变基因的个体, ALDH2的活性为野生型的50%, 而拥有纯合突变基因个体, 该酶活性不及野生型的1%-4%^[9,10].

ALDH2在机体内可以减轻酒精代谢过程中缺氧所致的线粒体损伤, 当其基因发生突变时, 导致4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonene, 4-HNE)的大幅度减少. 4-HNE是ALDH2底物之一, 可以减少体内通过损害细胞膜而引起肝脏损害的细胞因子的释放^[11]. 当4-HNE在体内减少时, 引起相关细胞因子释放增加而加重肝脏损伤. ALDH2还有一些鲜为人知的功能, 即能够代谢大量短链脂肪醛以及一些芳族和多环醛等物质, 并对氧化应激所发生的脂质过氧化反应所产生的内源性醛(4-HNE、丙二醛)以及环境性醛类如由烟草烟雾和汽车尾气所产生的丙烯醛等起着关键的氧化作用^[12]. *ALDH2*基因变异可导致乙醛以及其他相关醛类在体内积聚.

1.2 乙醛对机体的影响 乙醛在体内可以形成一种高度反应性的混合物, 很容易通过细胞膜弥散而直接损伤肝细胞: (1)与DNA/RNA结合, 导致基因点突变、姐妹染色单体交换、抑制DNA信号传导, 或形成稳定的DNA加合物产生致畸作用^[13]等; (2)与蛋白质上的赖氨

酸残基反应, 包括酶、微粒体蛋白、微管, 并影响其功能, 蛋白加合物的形成导致蛋白分泌减少, 从而导致肝肿大; (3)乙醛和丙二醛(脂质过氧化的副产物)与蛋白质的赖氨酸残基结合, 形成稳定的丙二醛-乙醛蛋白质加合物, 后者具有免疫原性通过介导免疫应答而导致肝损伤^[14]。

有些动物实验^[15]证明, 乙醛是一种致癌性物质。在人体内, 乙醛与蛋白质、DNA结合形成致癌性DNA加合物, 阻止DNA的修复以及甲基化, 如4-羟基与DNA结合成为高度致癌性的外环DNA加合物, 导致体内自由基增加, 进而引起细胞死亡、DNA损伤, 甚至产生其他致癌性物质^[16]。

2 ALDH2基因多态性与肝脏疾病

由于ALDH2基因变异涉及人口众多, 且主要集中在东亚, 而东亚又为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的全球高流行区, 其活性降低以及代谢产物对肝脏炎症、肝脏纤维化、肝脏肿瘤等疾病发生发展的影响值得关注。ALDH2基因变异的存在是否可以成为影响东西方肝病具有不同特征的因素之一, 值得深入探究。

2.1 ALDH2基因多态性与肝脏炎症

2.1.1 ALDH2基因多态性与酒精性肝病: 酗酒已成为严重威胁公众健康的社会问题, 据估计全球偶尔饮酒、习惯性饮酒、酗酒的人数大约2.6亿, 每年大约250万人死于酒精相关性疾病^[17]。

在酒精性肝病的发生发展中, 野生型的ALDH2可以降低血清胆固醇水平, 减弱长期饮酒所致的肝脏氧化应激, 修复长期饮酒所致的肝脏自溶的抑制, 降低肝脏脂肪的代谢紊乱以及减轻长期饮酒所致的肝脏炎症反应。当ALDH2基因突变时, ALDH2活性降低, 导致乙醛在体内积聚, 后者不仅可以形成DNA加合物、蛋白加合物直接诱导免疫应答, 也可增强脂多糖所介导的库普弗细胞、巨噬细胞内促炎因子的产生与释放。同时在线粒体中, 乙醛可参与三羧酸循环过程, 从而增加NADH/NAD⁺的比例, 导致线粒体电子传导链生成活性氧物质(reactive oxygen species, ROS), ROS可以活化炎症应激通过活化核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)以及其下游的炎性部分而加重肝细胞的损害^[18,19]。而乙醛在体内代谢减少会引起脸红、恶心等不适而引起饮酒量减少, 从而减少乙醛水平的进一步增加。因此, 在亚洲酗酒人口中, ALDH2基因突变是一种保护性因素; 而在欧洲和非洲人口中, 因为此种基因突变少见, 所以这种保护性作用降低^[20]。

2.1.2 ALDH2基因多态性与病毒性肝炎: HBV、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是中国慢性

肝脏疾病的主要原因。在东亚地区, HBV流行区域与ALDH2基因缺陷区域分布有一定的相关性, 携带突变基因型的ALDH2患者几乎全部位于HBV流行的区域内^[21]。我们之前的研究证实, 在慢性乙型肝炎患者中, ALDH2*2突变基因纯合体携带者发展为肝硬化风险较野生型相比显著增加, 前者可能是发展为肝硬化的危险因素; ALDH2*2突变基因携带者发展为肝癌的风险较野生型显著增加, 故突变基因可能是发展为肝癌的危险因素。

在丙型肝炎患者中, 现未有研究证实ALDH2活性降低与丙型肝炎病毒之间关系, 但代谢产物乙醛可上调miR-122、miR-34a的表达(miR-122与丙型肝炎病毒复制相关, miR-34a与细胞凋亡信号传导相关), 一方面活化HCV复制, 另一方面促进感染细胞的凋亡^[22]。

内源性干扰素- α 结合膜受体, 可活化Janus激酶、引起STAT-1与STAT-2磷酸化, 磷酸化的STAT-1与DNA特定的区域结合从而活化IFN敏感基因(interferon sensitive genes, ISGs)从而编码抗病毒蛋白的合成进而控制丙型肝炎的复制。有研究^[23]证实, 乙醛可通过增加PP2A的活性(阻止PP2Ac磷酸化与无活性的酶结合)从而加强HCV所致的STAT-1的损害, 进而增加细胞凋亡。

2.1.3 ALDH2基因多态性与非酒精性脂肪性肝病: 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的病理过程包括双重打击假设: 首先为肝细胞脂肪变性(以肝细胞甘油三酯积聚为主), 其次为一系列细胞应激应答、细胞凋亡、内质网应激。其病理改变以肝细胞脂肪变性和脂质沉积为主。氧化应激、线粒体功能失调在非酒精性脂肪性肝病的进展过程中作用重大^[24-26]。ALDH2在肝脏中可以代谢有毒的乙醛、四羟壬烯醛、丙二醛(乙醇代谢生成或脂质过氧化形成)形成相应的羧酸类物质, 在预防氧化应激损伤中发挥重要作用。

Stachowicz等^[25]研究表明在载脂蛋白E敲除的老鼠中, ALDH2的活化可以减轻NASH的发展, 并且通过Alda-1(ALDH2激活剂)活化ALDH2从而增加其氧化乙醛的活性, 可以减轻非酒精性脂肪性肝病、酒精引起的肝细胞坏死。

2.2 ALDH2基因多态性与肝脏纤维化 当慢性肝损害发生时, 受损的肝细胞可活化窦内皮细胞、血小板并且聚集炎症细胞, 释放多种促纤维化细胞因子包括转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、活性氧物质从而刺激肝星形细胞活化导致细胞外基质的沉积而促进肝脏纤维化进程^[27]。

有研究证实, ALDH2可减轻长期饮酒引起的肝细胞损害, 但是此种酶本身对机体没有相关保护性作用。ALDH2在酒精代谢中可减轻炎症反应、氧化应激、

自溶过程, 还可减弱酒精引起的肝脏组织结构的改变, 如减少肝脏假小叶的形成^[28]. 酒精代谢所产生的乙醛以及ROS通过旁分泌机制激活HSCs; 通过转录机制诱发HSCs中I型胶原蛋白的表达(通过活化AP-1转录因子); 上调TGF- β 1的表达, TGF- β 为参与肝纤维化过程的转录因子, 可以引起黏附细胞的紊乱引起迁移、侵袭, 调节机体的免疫抑制、调节血管再生, 并可通过调节抑癌基因, 如*PTEN*, 成为肿瘤的刺激因子; 引发Smad 3的磷酸化以及Smad 3-4复合物的形成与活化; 通过活化细胞色素P450E1与骨桥蛋白在内的依赖与非依赖转化长因子的纤维化过程刺激肝星形细胞中 α 平滑肌肌动蛋白的产生^[29-33]. 此外, 乙醛可以活化细胞内信号传导途径, 包括蛋白激酶C、Jun-N末端激酶以及细胞外信号传导激酶等促进纤维化过程.

在东亚, *ALDH2*基因发生变异的频率在酒精性肝硬化患者中偏低(15.7%), 这是因为许多携带变异基因的患者因为乙醛在体内聚集所致的恶心、呕吐、心悸等不适而停止饮酒, 以至于未发展成为肝硬化状态^[34]. 而Takeuchi等^[35]认为*ALDH2*基因型正常患者开始习惯饮酒的时间、过量饮酒的时间、大量酗酒的时间、酒精依赖的时间均比基因突变型患者提前, 故*ALDH2*基因正常的患者酒精性肝硬化的患病率增加. 正如一项东亚的病例对照的Meta分析^[36]显示, 在饮酒者中, *ALDH2*基因正常会加快酒精相关疾病的进展.

HBV感染可引起一系列炎症反应, 包括释放细胞因子与趋化因子, 例如IL-6、IL-8、TNF- α 引起炎症的氧化应激, 刺激库普弗细胞从而增加星形细胞的活化(通过NF- κ B与激活蛋白1), 这些基因的持续活化会促进肝纤维化以及肝癌的发展^[37]. 我们的前期研究证实, 在乙肝患者中, *ALDH2**2突变基因纯合体携带者发展为肝硬化风险较野生型相比显著增加, 故突变基因可能是发展为肝硬化的危险因素.

2.3 *ALDH2*基因多态性与肝脏肿瘤 在全世界, 原发性肝细胞癌是肿瘤导致的死亡中第三常见的原因. 90%以上的原发性肝癌与持续的病毒感染相关, 尤其与慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎的感染相关. 在欧洲与南美, 50%-70%的肝癌与HCV相关, 20%的肝癌与酒精性脂肪性肝炎相关. 在我国, HBV感染为原发性肝癌的主要原因.

Ding等^[38]研究发现若饮酒者乙肝表面抗原阳性, 并且携带*ALDH2*缺陷基因, 其发生肝细胞癌风险与野生型及表面抗原阴饮酒者相比高50倍. 有研究^[39]指出, *ALDH2*参与ERK1/2、P38、MAPK等通路以及一些与凋亡相关的信号因子的调节, 并且通过磷酸化AMPK(AMPK为细胞、机体能量平衡的感受器, 与代谢及肿瘤进展相关)信号转导从而抑制肝癌细胞的转移, 同

时可以降低肝癌细胞的代谢. 在肝癌细胞中, *ALDH2*的mRNA及蛋白质水平均比正常组织中低, 其水平降低预示着肝细胞癌患者的无癌的生存期的缩短^[40].

3 结论

*ALDH2*为酒精代谢途径的关键酶, 其基因变异主要集中在东亚地区, 其基因变异会引起*ALDH2*酶活性降低、乙醛在体内聚集从而加重肝细胞的破坏. T细胞应答在肝脏疾病的发病中占有重要地位, *ALDH2*基因突变以及乙醛对T细胞应答的潜在影响可能会成为影响肝脏疾病进展以及东西方肝病呈现不同临床特征和转归的因素之一, 也是未来有待深入探究的方向. *ALDH2*基因突变对于不同原因所致肝脏疾病的发病以及疾病进展的影响可能对未来肝脏疾病防治策略的改进有所帮助.

文章亮点

背景资料

乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, *ALDH2*)是酒精代谢路径中将乙醛代谢为乙酸的关键酶. 在饮酒的人群中, 其基因变异可导致乙醛在体内的蓄积, 从而对机体产生多方影响.

研发前沿

T细胞应答在肝脏疾病的发病中占有重要地位, *ALDH2*基因突变以及乙醛对T细胞应答的潜在影响可能会成为影响肝脏疾病进展以及东西方肝病呈现不同临床特征和转归的因素之一.

相关报道

Stachowicz等证实载脂蛋白E敲除的老鼠中, *ALDH2*的活化可以减轻非酒精性脂肪性肝炎的发展, 并且可以减轻非酒精性脂肪性肝病、酒精引起的肝细胞坏死. Ding等研究发现若饮酒者乙型肝炎表面抗原阳性, 且携带*ALDH2*突变基因, 其发生肝细胞癌风险与野生型及表面抗原阴饮酒者相比高50倍. Guo等证实*ALDH2*参与与凋亡相关的信号因子的调节, 并且通过信号转导从而抑制肝癌细胞的转移, 同时可以降低肝癌细胞的代谢.

创新盘点

目前少有关于乙醛脱氢酶2与肝脏疾病相关性的系统性文献回顾.

应用要点

通过对*ALDH2*基因多态性与肝脏疾病相关性进行文献回顾, 可使读者较为清晰的了解*ALDH2*基因变异对

相关主要肝脏疾病发病及疾病进展的影响,从而有助于对肝脏疾病可能的东方特征有进一步的认识。

名词解释

ALDH2: 酒精代谢路径中的关键酶,可催化乙醛最终分解为水与CO₂;

单核苷酸多态性(SNP): 指在基因组上单个核苷酸的变异,包括转换、颠换、缺失和插入,形成的遗传标记,多态性丰富。

同行评价

本文有一定创新性,作者查阅了ALDH2与肝脏疾病的相关文献,汇总了该基因多态性与肝病的研究进展,对进一步深入研究该基因与肝病奠定了理论基础。

同行评议者

郭晓钟,教授,沈阳军区总医院消化内科;季国忠,教授,南京医科大学第二附属医院消化医学中心;向晓星,主任医师,苏北人民医院消化科,扬州大学临床医学院消化内科

4 参考文献

- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Update on Alcohol and Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 228-233 [PMID: 26356547 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00030]
- Li H, Borinskaya S, Yoshimura K, Kal'ina N, Marusin A, Stepanov VA, Qin Z, Khaliq S, Lee MY, Yang Y, Mohyuddin A, Gurwitz D, Mehdi SQ, Rogaev E, Jin L, Yankovsky NK, Kidd JR, Kidd KK. Refined geographic distribution of the oriental ALDH2*504Lys (nee 487Lys) variant. *Ann Hum Genet* 2009; 73: 335-345 [PMID: 19456322 DOI: 10.1111/j.1469-1809.2009.00517.x]
- Luo HR, Wu GS, Pakstis AJ, Tong L, Oota H, Kidd KK, Zhang YP. Origin and dispersal of atypical aldehyde dehydrogenase ALDH2487Lys. *Gene* 2009; 435: 96-103 [PMID: 19393179 DOI: 10.1016/j.gene.2008.12.021]
- Jackson B, Bocker C, Thompson DC, Black W, Vasiliou K, Nebert DW, Vasiliou V. Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily. *Hum Genomics* 2011; 5: 283-303 [PMID: 21712190 DOI: 10.1186/1479-7364-5-4-283]
- Tsou PS, Page NA, Lee SG, Fung SM, Keung WM, Fung HL. Differential metabolism of organic nitrates by aldehyde dehydrogenase 1a1 and 2: substrate selectivity, enzyme inactivation, and active cysteine sites. *AAPS J* 2011; 13: 548-555 [PMID: 21818694 DOI: 10.1208/s12248-011-9295-4]
- Wenzel P, Hink U, Oelze M, Schuppan S, Schaeuble K, Schildknecht S, Ho KK, Weiner H, Bachschmid M, Münzel T, Daiber A. Role of reduced lipoic acid in the redox regulation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH-2) activity. Implications for mitochondrial oxidative stress and nitrate tolerance. *J Biol Chem* 2007; 282: 792-799 [PMID: 17102135 DOI: 10.1074/jbc.M606477200]
- Chen CH, Ferreira JC, Gross ER, Mochly-Rosen D. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. *Physiol Rev* 2014; 94: 1-34 [PMID: 24382882 DOI: 10.1152/physrev.00017.2013]
- Zhao Y, Wang C. Glu504Lys Single Nucleotide Polymorphism of Aldehyde Dehydrogenase 2 Gene and the Risk of Human Diseases. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 174050 [PMID: 26491656 DOI: 10.1155/2015/174050]
- Mizoi Y, Yamamoto K, Ueno Y, Fukunaga T, Harada S. Involvement of genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenases in individual variation of alcohol metabolism. *Alcohol Alcohol* 1994; 29: 707-710 [PMID: 7695788]
- Li R, Zhao Z, Sun M, Luo J, Xiao Y. ALDH2 gene polymorphism in different types of cancers and its clinical significance. *Life Sci* 2016; 147: 59-66 [PMID: 26804999 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.01.028]
- Chen CH, Sun L, Mochly-Rosen D. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases. *Cardiovasc Res* 2010; 88: 51-57 [PMID: 20558439 DOI: 10.1093/cvr/cvq192]
- Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599-612 [PMID: 17646865 DOI: 10.1038/nrc2191]
- Zakhari S. Bermuda Triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 18-25 [PMID: 23855291 DOI: 10.1111/jgh.12207]
- Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T, Tajima K. Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22: 913-916 [PMID: 11375898 DOI: 10.1093/carcin/22.6.913]
- Park B, Lee HR, Lee YJ. Alcoholic liver disease: focus on prodromal gut health. *J Dig Dis* 2016; 17: 493-500 [PMID: 27356233 DOI: 10.1111/1751-2980.12375]
- Méndez C, Rey M. Characterization of polymorphisms of genes ADH2, ADH3, ALDH2 and CYP2E1 and relationship to the alcoholism in a Colombian population. *Colomb Med (Cali)* 2015; 46: 176-182 [PMID: 26848198]
- Shen Z, Ajmo JM, Rogers CQ, Liang X, Le L, Murr MM, Peng Y, You M. Role of SIRT1 in regulation of LPS- or two ethanol metabolites-induced TNF- α production in cultured macrophage cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1047-G1053 [PMID: 19299582 DOI: 10.1152/ajpgi.00016.2009]
- Wang HJ, Gao B, Zakhari S, Nagy LE. Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 343-368 [PMID: 22524187 DOI: 10.1146/annurev-nutr-072610-145138]
- Clarke TK, Adams MJ, Davies G, Howard DM, Hall LS, Padmanabhan S, Murray AD, Smith BH, Campbell A, Hayward C, Porteous DJ, Deary IJ, McIntosh AM. Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank (N=112117). *Mol Psychiatry* 2017; 22: 1376-1384 [PMID: 28937693 DOI: 10.1038/mp.2017.153]
- Narai R, Oyama T, Ogawa M, Yamaguchi T, Kinaga T, Murakami T, Isse T, Ozaki S, Yashima Y, Okabayashi K, Ochiai H, Yarita K, Fujino A, Kawamoto T. HBV- and HCV-infected workers in the Japanese workplace. *J Occup Health* 2007; 49: 9-16 [PMID: 17314461 DOI: 10.1539/joh.49.9]
- Ganesan M, Natarajan SK, Zhang J, Mott JL, Poluektova LI, McVicker BL, Kharbanda KK, Tuma DJ, Osna NA. Role of apoptotic hepatocytes in HCV dissemination: regulation by acetaldehyde. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G930-G940 [PMID: 27056722 DOI: 10.1152/ajpgi.00021.2016]

- 23 Ganesan M, Zhang J, Bronich T, Poluektova LI, Donohue TM Jr, Tuma DJ, Kharbanda KK, Osna NA. Acetaldehyde accelerates HCV-induced impairment of innate immunity by suppressing methylation reactions in liver cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G566-G577 [PMID: 26251470 DOI: 10.1152/ajpgi.00183.2015]
- 24 Tariq Z, Green CJ, Hodson L. Are oxidative stress mechanisms the common denominator in the progression from hepatic steatosis towards non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Liver Int* 2014; 34: e180-e190 [PMID: 24621397 DOI: 10.1111/liv.12523]
- 25 Stachowicz A, Olszanecki R, Suski M, Wiśniewska A, Totorińska J, Madej J, Jawieński J, Białas M, Okoń K, Gajda M, Głombik K, Basta-Kaim A, Korbut R. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase activation by Alda-1 inhibits atherosclerosis and attenuates hepatic steatosis in apolipoprotein E-knockout mice. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001329 [PMID: 25392542 DOI: 10.1161/JAHA.114.001329]
- 26 Carazo A, León J, Casado J, Gila A, Delgado S, Martín A, Sanjuan L, Caballero T, Muñoz JA, Quiles R, Ruiz-Extremera A, Alcázar LM, Salmerón J. Hepatic expression of adiponectin receptors increases with non-alcoholic fatty liver disease progression in morbid obesity in correlation with glutathione peroxidase 1. *Obes Surg* 2011; 21: 492-500 [PMID: 21240660 DOI: 10.1007/s11695-010-0353-2]
- 27 Saile B, Ramadori G. Inflammation, damage repair and liver fibrosis--role of cytokines and different cell types. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 77-86 [PMID: 17236124 DOI: 10.1055/s-2006-927395]
- 28 Guo R, Xu X, Babcock SA, Zhang Y, Ren J. Aldehyde dehydrogenase-2 plays a beneficial role in ameliorating chronic alcohol-induced hepatic steatosis and inflammation through regulation of autophagy. *J Hepatol* 2015; 62: 647-656 [PMID: 25457208 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.009]
- 29 Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology* 2006; 43: 872-878 [PMID: 16502397 DOI: 10.1002/hep.21107]
- 30 Boye A, Zou YH, Yang Y. Metabolic derivatives of alcohol and the molecular culprits of fibro-hepatocarcinogenesis: Allies or enemies? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 50-71 [PMID: 26755860 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.50]
- 31 Liu Y, Brymora J, Zhang H, Smith B, Ramezani-Moghadam M, George J, Wang J. Leptin and acetaldehyde synergistically promotes α SMA expression in hepatic stellate cells by an interleukin 6-dependent mechanism. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 921-928 [PMID: 21294755 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01422.x]
- 32 Reyes-Gordillo K, Shah R, Arellanes-Robledo J, Hernández-Nazara Z, Rincón-Sánchez AR, Inagaki Y, Rojkind M, Lakshman MR. Mechanisms of action of acetaldehyde in the up-regulation of the human α 2(I) collagen gene in hepatic stellate cells: key roles of Ski, SMAD3, SMAD4, and SMAD7. *Am J Pathol* 2014; 184: 1458-1467 [PMID: 24641900 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.01.020]
- 33 Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3: 178-185 [PMID: 20716942 DOI: 10.4161/oxim.3.3.12288]
- 34 Abe H, Aida Y, Seki N, Sugita T, Tomita Y, Nagano T, Itagaki M, Sutoh S, Nagatsuma K, Itoh K, Matsuura T, Aizawa Y. Aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism for development to hepatocellular carcinoma in East Asian alcoholic liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1376-1383 [PMID: 25778454 DOI: 10.1111/jgh.12948]
- 35 Takeuchi F, Isono M, Nabika T, Katsuya T, Sugiyama T, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogiwara T, Yamori Y, Fujioka A, Kato N. Confirmation of ALDH2 as a Major locus of drinking behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in a Japanese population. *Circ J* 2011; 75: 911-918 [PMID: 21372407 DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0774]
- 36 Li D, Zhao H, Gelernter J. Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *Hum Genet* 2012; 131: 725-737 [PMID: 22102315 DOI: 10.1007/s00439-011-1116-4]
- 37 Sukowati CH, El-Khobar KE, Ie SI, Anfuso B, Muljono DH, Tiribelli C. Significance of hepatitis virus infection in the oncogenic initiation of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1497-1512 [PMID: 26819517 DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1497]
- 38 Ding J, Li S, Wu J, Gao C, Zhou J, Cao H, Su PS, Liu Y, Zhou X, Chang J. Alcohol dehydrogenase-2 and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes, alcohol drinking and the risk of primary hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 31-35 [PMID: 18439068]
- 39 Guo R, Ren J. Alcohol dehydrogenase accentuates ethanol-induced myocardial dysfunction and mitochondrial damage in mice: role of mitochondrial death pathway. *PLoS One* 2010; 5: e8757 [PMID: 20090911 DOI: 10.1371/journal.pone.0008757]
- 40 Hou G, Chen L, Liu G, Li L, Yang Y, Yan HX, Zhang HL, Tang J, Yang YC, Lin X, Chen X, Luo GJ, Zhu Y, Tang S, Zhang J, Liu H, Gu Q, Zhao LH, Li Y, Liu L, Zhou W, Wang H. Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) opposes hepatocellular carcinoma progression by regulating AMP-activated protein kinase signaling in mice. *Hepatology* 2017; 65: 1628-1644 [PMID: 28027570 DOI: 10.1002/hep.29006]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

