

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.08.010  
文章编号: 1005-8982 (2022) 08-0052-06

综述

## ALDH1A3 在肿瘤、血管平滑肌调控中的作用及研究进展\*

包燕霞<sup>1</sup>, 权金星<sup>2</sup>, 董昌宏<sup>1</sup>, 姜盼盼<sup>3</sup>, 崔亚强<sup>3</sup>

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730099; 2. 甘肃省人民医院内分泌科, 甘肃兰州 730000; 3. 宁夏医科大学临床医学院, 宁夏银川 750000)

**摘要:** 乙醛脱氢酶 1A3 (ALDH1A3) 是醛类代谢酶系醛脱氢酶家族中的重要成员之一, 其主要通过将全反式视黄醛氧化成视黄酸, 来参与人体细胞的生理过程。大量证据表明 ALDH1A3 参与调节肿瘤细胞的生物学特性, 具有作为癌症诊断和治疗靶点的潜力。ALDH1A3 在促进平滑肌细胞的增殖方面发挥作用, 可能与动脉粥样硬化的形成密切相关。笔者从 ALDH1A3 在恶性肿瘤、血管平滑肌调控中的作用及机制等方面进行综述。

**关键词:** 肿瘤标志物; 血管平滑肌; 乙醛脱氢酶 1A3; 动脉粥样硬化

**中图分类号:** R730.5

**文献标识码:** A

## Advances in the research of the roles of ALDH1A3 in regulating tumor biological characteristics and vascular smooth muscle cell proliferation\*

Yan-xia Bao<sup>1</sup>, Jin-xing Quan<sup>2</sup>, Chang-hong Dong<sup>1</sup>, Pan-pan Jiang<sup>1</sup>, Ya-qiang Cui<sup>3</sup>

(1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730099, China; 2. Department of Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China)

**Abstract:** Aldehyde dehydrogenase family 1 member A3 (ALDH1A3) is an important member of the aldehyde dehydrogenase family, and is involved in the physiological process of human cells mainly through the oxidation of all-trans retinal to retinoic acid. ALDH1A3 has the potential to be a target for cancer diagnosis and treatment, as a large body of evidence shows that ALDH1A3 participates in regulating the biological characteristics of tumor cells. Recent studies have found that ALDH1A3 also plays a role in promoting the proliferation of smooth muscle cells, which may be closely related to the development of atherosclerosis. In this review, the role and mechanism of ALDH1A3 in modulating tumor biological characteristics and vascular smooth muscle cell proliferation will be summarized.

**Keywords:** tumor marker; vascular smooth muscle; ALDH1A3; atherosclerosis

人乙醛脱氢酶家族 1A3 (ALDH1A3) 是醛脱氢酶 (ALDHs) 家族中的重要成员, ALDH1A3 的异常表达与各种肿瘤的发生、发展、治疗抵抗及预后密切相关<sup>[1]</sup>。有研究表明, ALDH1A3 除了与肿瘤的发生、发

收稿日期: 2021-10-11

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (No: 81860091); 甘肃省人民医院院内科项目 (No: 16GSSY1-1)

[通信作者] 权金星, E-mail: quanxt@sina.com

展密切相关之外,还促进血管平滑肌(SMC)的增殖和迁移,从而参与动脉粥样硬化的发生过程中<sup>[2]</sup>。

## 1 ALDH1A3的生物学特性

ALDHs是一个酶家族,通过代谢内源性和外源性反应性化合物维持细胞内环境平衡,调节多种细胞功能,包括增殖、分化和存活,以及细胞对氧化低密度脂蛋白 ox-LDL 胁迫的反应<sup>[3]</sup>。目前研究几乎在所有生物中都发现了ALDH,且存在多种亚型,具有多个亚细胞定位。迄今为止,已经从包括细菌、酵母、真菌、植物和动物在内的各种来源分离并测序了160多种ALDH cDNA或基因<sup>[4]</sup>。人类基因组包含19个特定功能的醛脱氢酶(ALDH)基因,该基因编码是通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)(P)+依赖性氧化对内源性和外源性醛底物进行解毒的关键酶<sup>[5]</sup>。

ALDH是一类对多种内源性和外源性醛类进行解毒的酶,是维甲酸等细胞功能分子调节物质生物合成所必需的酶。在过去10年中,高ALDH活性已越来越多地被用于富含干细胞和祖细胞的正常细胞群的选择标志物,以及从富含肿瘤起始干细胞样细胞的癌组织细胞群中选择的标志物。有综述报道称,ALDH不仅可以作为干细胞的标志物,而且可以很好地调节与自我更新、扩张、分化以及对药物和辐射的抵抗有关的细胞功能<sup>[6]</sup>。ALDH通过维甲酸的生物合成发挥其功能作用,因为全反式维甲酸在体外可逆转许多细胞对ALDH活性的药理或基因抑制<sup>[7]</sup>。有证据表明,ALDH作为肿瘤干细胞标志物,归结于其在特定组织中表达的特定异构体。与其他干细胞标志物相比,ALDH可能是一种优良的干细胞标志物,可用于脐带血移植,以及多种恶性肿瘤中的有用标志物<sup>[8]</sup>,且肢体缺血和心肌梗死模型证明,ALDH有促血管活性及促进组织修复的作用<sup>[9-10]</sup>。

醛脱氢酶1(ALDH1)是ALDHs家族中的其中一个亚家族,由3个成员组成,包括ALDH1A1、ALDH1A2和ALDH1A3,是正常组织干细胞和癌症干细胞的标志物,参与自我更新、分化和自我保护<sup>[5]</sup>。

人类ALDH1A3位于15号染色体上(15q26.3),包含16个外显子并产生2个转录本,编码蛋白含有512个氨基酸残基,被认为是一种四聚体酶,定位于

细胞质、细胞核和线粒体<sup>[11]</sup>。有研究发现,ALDH1A3与其他类型的醛脱氢酶具有高度的结构同源性<sup>[12]</sup>。四聚体ALDH1A3可折叠成沿ALDHs家族高度保守的基于3个结构域的结构。然而,其每个单体单元都可以独立地用NAD作为辅因子氧化肾上腺素合成维甲酸。每个单体单元折叠成13个 $\alpha$ -螺旋、19个 $\beta$ -片和连接环,排列成3个功能域。

有研究证实,ALDH1A3错义突变与常染色体隐性遗传会导致无眼症或小眼症(A/M)<sup>[13-14]</sup>。ALDH1A3广泛分布于人体正常组织和器官,包括泌尿生殖道上皮、分化的睾丸固有层、骨髓、血液、白细胞血细胞、脊髓和小脑等,同时也在各种癌症中异常表达,并且参与调节肿瘤细胞的生物学特性,如肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和耐药<sup>[15]</sup>。已然成为一种新型的肿瘤标志物和潜在的治疗靶点。

## 2 ALDH1A3在恶性肿瘤调控中的作用及机制

### 2.1 ALDH1A3与胶质母细胞瘤的关系

胶质瘤是中枢神经系统中最常见的原发性恶性肿瘤。近些年来业界对胶质瘤的研究颇多,且探索ALDH1A3与胶质瘤之间的关系的研究亦不少。LI等<sup>[16]</sup>研究发现,ALDH1A3与胶质母细胞瘤间质分化有关,是胶质母细胞瘤组织转化的激活剂,其衍生的分子标记可准确预测胶质母细胞瘤的年生存率。WU等<sup>[17]</sup>研究发现,ALDH1A3在恶性胶质瘤的替莫唑胺耐药表型中起关键作用,并且ALDH1A3的缺失使细胞对替莫唑胺治疗重新敏感。近期研究发现ALDH1A3基因是胶质瘤干细胞的标志物,NI等<sup>[18]</sup>实验表明,ALDH1A3的表达对细胞凋亡、增殖、细胞周期、线粒体膜电位、葡萄糖消耗、乳酸等有显著影响。ZHANG等<sup>[19]</sup>研究指出,ALDH1A3过表达与胶质瘤的高分级和高病死率显著相关,且ALDH1A3在间叶性胶质瘤中高表达,并且在体外敲除ALDH1A3后肿瘤侵袭能力受到抑制,证实了ALDH1A3与肿瘤侵袭能力的关系,是与细胞侵袭相关的胶质瘤间质表型标志物。并且已有研究探索发现细胞周期蛋白依赖性激酶2通过调节转录因子E2F1的表达,激活ALDH1A3的启动子活性并调控其表达和功能,促进胶质瘤干细胞的增殖<sup>[20]</sup>。

## 2.2 ALDH1A3与黑色素瘤及皮肤鳞状细胞癌的关系

ALDH 活性不仅是具有干细胞样特征的癌细胞的重要标志物,而且在包括黑色素瘤在内的多种肿瘤的耐药和疾病进展中起着重要作用。SAMSON 等<sup>[21]</sup>在肿瘤基因组图谱皮肤黑色素瘤研究报告中分析了 244 例转移性黑色素瘤中 19 种 ALDH 酶的表达水平,确定 ALDH1A1 和 ALDH1A3 是所有黑色素瘤患者中高表达的同工酶,并且 ALDH1A3 的表达与转移性黑色素瘤患者更高的总体生存率相关。

陈雷等<sup>[22]</sup>采用免疫组织化学法对手术切除的 34 例皮肤鳞状细胞癌组织蜡块标本及 11 例整形手术中切除的正常组织中 ALDH1A3 和跨膜糖蛋白 CD133 水平进行检测,发现 ALDH1A3 和 CD133 在皮肤鳞状细胞癌组织和正常皮肤组织中均高表达,但在瘤体组织中的表达更高,且鳞状细胞癌分级越高,ALDH1A3 和 CD133 的表达水平也随之升高,强烈提示 ALDH1A3 可能在皮肤鳞状细胞癌的发生、发展、分期中起到重要作用,并将有可能作为皮肤鳞状细胞癌肿瘤干细胞新的标志物。或许将来作为皮肤鳞状细胞癌的诊断、分级和预后中的重要指标,但具体作用机制还尚未阐明。

## 2.3 ALDH1A3与乳腺癌的关系

ALDH1A3 在乳腺癌组织中异常表达,是乳腺癌起始细胞的标志物,同样在三阴性乳腺癌(TNBC)患者中亦高表达,是潜在的 TNBC 转移预测指标<sup>[23]</sup>,但有研究证实柠檬醛是一种有效的 ALDH1A3 抑制剂,其可能通过阻断其集落形成和基因表达调节活性,从而阻断 ALDH1A3 介导的乳腺肿瘤生长<sup>[24]</sup>。此外, PAN 等<sup>[25]</sup>研究发现 miR-7 通过抑制 ALDH1A3 活性并降低乳腺癌干细胞亚群来抑制乳腺癌的生长。维甲酸是维生素 A 的衍生物,是调节细胞分化、增殖和凋亡的重要生理分子。乳腺癌模型对维甲酸信号的处理有不同的反应。近期有研究探讨了 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 乳腺癌细胞对 ALDH1A3 和全反式维甲酸的转录反应,研究结果表明 ALDH1A3 在乳腺癌进展中的作用超出了其作为视黄醛脱氢酶的作用<sup>[26]</sup>。

## 2.4 ALDH1A3与消化道肿瘤的关系

KAWAKAMI 等<sup>[27]</sup>分析表明经 5-氟尿嘧啶或 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂 SN38 处理后,ALDH1A3 在

ALDH 同工酶中选择性过度表达;在小鼠异种移植模型中,RNA 干扰抑制 ALDH1A3 表达,显著抑制细胞增殖,并干扰肿瘤生长;以上均证明 ALDH1A3 高表达与胃癌患者预后差相关。在机制上,既往已有研究证实,雷帕霉素及其衍生物通过阻断 mTOR 通路的信号传递,抑制胃癌细胞生长,促进肿瘤坏死,并与其他化疗药物产生协同作用<sup>[28]</sup>。预示 ALDH1A3-mTOR 轴可能是一种新的胃癌耐药细胞治疗靶点。同样地,大肠癌化疗的有效性随着患者抵抗力的发展而降低。有学者研究表明结直肠癌化疗耐药的增加与 ALDH 活性相关,并且可以通过敲除 *ALDH1A3* 基因恢复<sup>[29]</sup>。此外还有研究证实 ALDH1A3 通过依赖于趋化因子受体 4 状态来影响结肠癌的增殖和侵袭<sup>[30]</sup>。

ALDH1A3 在胰腺癌组织中的表达高于正常胰腺组织,在胰腺癌细胞系中的表达高于其他 ALDH 亚型<sup>[31]</sup>。KONG 等<sup>[32]</sup>通过复制转基因小鼠模型,从小鼠胰腺导管癌(PDAC)中分离出原代癌细胞,在体内外是否有单个或多个靶向分子抑制的情况下,对致癌信号进行评估。下游靶点分析表明 MEK/Erk/TSC/mTOR 轴的致癌活性依赖于 ALDH1A3 功能。

同样的,ALDH1A3 亦可作为胆囊癌肿瘤干细胞的分子标志物,有研究者发现,其在胆囊腺癌中阳性表达率明显高于癌旁组织、胆囊腺瘤、腺瘤性息肉和慢性胆囊炎<sup>[33]</sup>。ALDH 活性增强被认为与耐药性和转移有关。CHEN 等<sup>[34]</sup>使用 RT-PCR 和 Western blotting 来鉴定有助于人胆管癌细胞系 Aldefluor 活性的主要 ALDH 亚型,以及使用免疫组织化学染色评估了 ALDH1A3 在接受吉西他滨治疗的 77 例肝切除的胆管癌患者和另外 31 例晚期胆管癌患者中的临床意义。结果表明 ALDH1A3 是 Aldefluor 活性的主要贡献者,敲除胆管癌细胞中的 *ALDH1A3* 基因可显著降低其对吉西他滨的耐药性,故该酶可被确定为肝内胆管癌患者的独立不良预后因素。

## 2.5 ALDH1A3与前列腺癌的关系

WANG 等<sup>[35]</sup>研究发现 ALDH1A3 定位于前列腺上皮管腔层,在前列腺癌中高表达。其在维持细胞增殖、侵袭和细胞周期中起重要作用,也可能成为未来指导原发性前列腺癌治疗的潜在生物标志物。雄激素剥夺疗法是晚期前列腺癌或局部治疗后进展的标准治疗。然而,大多数患者最终进展为去势

抵抗前列腺癌,其特点是对雄激素阻断治疗缺乏反应。近期的一项研究回顾性分析了晚期前列腺切除术后激素辅助治疗的进展,显示 ALDH1A3 的下调导致前列腺癌细胞对雄激素阻断治疗的抵抗<sup>[36]</sup>。通过 PI3K-Akt-mTOR 信号通路敲除 *ALDH1A3* 基因促进进去势抵抗。

## 2.6 ALDH1A3与肺癌的关系

ALDH1A3 已被公认为肿瘤干细胞标志物和肿瘤干细胞特性的调控因子,有研究证实过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  介导的 ALDH1A3 抑制剂诱导脂质过氧化对肺癌的增殖作用<sup>[37]</sup>。有研究探讨组蛋白 H2B 去泛素酶泛素特异性肽酶 22 (USP22) 对原发性肺腺癌起始细胞的干细胞样特征和顺铂耐药性的影响<sup>[38]</sup>。ALDH1A3 是一种主要的 ALDH 同工酶,与肺腺癌中顺铂耐药性的增强有关,在肿瘤细胞中敲除 USP22 后,其表达显著下调,近期有研究者证实了这一发现<sup>[39]</sup>。

## 3 ALDH1A3在血管平滑肌中的作用

ALDH1A3 在血管平滑肌中的研究相对较少。血管平滑肌细胞的增殖与迁移是动脉粥样硬化发生机制的重要环节。有研究表明 ALDH1A3 可以通过调节基质细胞蛋白 (TNC1 和 ESM1) 促进血管平滑肌细胞增殖<sup>[2]</sup>。在体外试验中敲除 *ALDH1A3* 或使其沉默可降低 TNC1 和 ESM1 的 mRNA 和蛋白表达,抑制血管平滑肌的增殖;并且在大鼠颈动脉球囊成形术模型中,用临床认可的 PAN-ALDH 抑制剂双硫仑预处理可减少血管平滑肌细胞的增殖和迁移。血小板源性生长因子刺激血管平滑肌细胞总 ALDH 活性和增殖,而 ALDH1A3 沉默则消除了这种作用。另外有研究<sup>[40]</sup>还发现,加快导致血管新内膜形成的 SMC 增殖是肺动脉高压和全身性血管疾病的特征之一,而使用 ALDH1A3 协调分裂细胞的能量需求与 SMC 增殖所需基因的遗传和转录调控,同样阐明了 ALDH1A3 对血管平滑肌的作用。

## 4 ALDH1A3在葡萄糖代谢中的作用

与正常细胞不同的是,癌细胞主要依赖有氧糖酵解来进行葡萄糖代谢,NIE 等<sup>[41]</sup>应用免疫组织化学方法检测 ALDH1A3 在人胰腺导管腺癌 (PDAC) 组织中的表达,并测定葡萄糖摄取、胞外乳酸和腺苷

三磷酸生成,发现 ALDH1A3 通过影响糖代谢促进人胰腺导管腺癌的转移。已有研究证实 ALDHs 生物活性和体内代谢途径的改变与炎症、帕金森氏病和糖尿病等疾病的发生、发展有关<sup>[42-43]</sup>。MARCHITTI 等<sup>[44]</sup>发现 ALDH1A1 的过度表达与肥胖和胰岛素抵抗有关。目前 ALDH1A3 与葡萄糖代谢的研究甚少,两者之间的相关性尚未明确,需要进一步去挖掘证实。

## 5 展望

ALDH1A3 在肿瘤调控、血管、代谢等方面都发挥重要作用,因此研究清楚 ALDH1A3 的作用机制并开发出其抑制剂类药物对于肿瘤和糖尿病大血管并发症意义重大,为肿瘤的靶向药物治疗、粥样硬化及糖尿病等提供了新思路和治疗靶点。

### 参 考 文 献 :

- [1] JACKSON B, BROCKER C, THOMPSON D C, et al. Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily[J]. Hum Genomics, 2011, 5(4): 283-303.
- [2] XIE X J, URABE G, MARCHO L, et al. ALDH1A3 regulations of matricellular proteins promote vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Science, 2019, 19(9): 872-882.
- [3] WANG M F, HAN C L, YIN S J. Substrate specificity of human and yeast aldehyde dehydrogenases[J]. Chem Biol Interact, 2009, 178(1/2/3): 36-39.
- [4] MUZIO G, MAGGIORA M, PAIUZZI E. et al. Aldehyde dehydrogenases and cell proliferation[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(4): 735-746.
- [5] TOMITA H, TANAKA K, TANAKA T, et al. Aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(10): 11018-11032.
- [6] VASSALLI G. Aldehyde Dehydrogenases: not just markers, but functional regulators of stem cells[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019(1): 3904645.
- [7] CHUTE J P, MURAMOTO G G, J WHITESIDES J, et al. Inhibition of aldehyde dehydrogenase and retinoid signaling induces the expansion of human hematopoietic stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(31): 11707-11712.
- [8] 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.
- [9] SHERMAN S E, KULJANIN M, COOPER T T, et al. High aldehyde dehydrogenase activity identifies a subset of human mesenchymal stromal cells with vascular regenerative potential[J].

- Stem Cells, 2017, 35(6): 1542-1553.
- [10] SONDERGAARD C S, HESS D A, MAXWELL D J, et al. Human cord blood progenitors with high aldehyde dehydrogenase activity improve vascular density in a model of acute myocardial infarction[J]. *J Transl Med*, 2010, 8(3): 24-36.
- [11] DUAN J J, CAI J, GUO Y F, et al. ALDH1A3, a metabolic target for cancer diagnosis and therapy[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(5): 965-975.
- [12] SIYING L, GAURAV V H, ABDUL H, et al. Novel mutations in ALDH1A3 associated with autosomal recessive anophthalmia/microphthalmia, and review of the literature[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 160-167.
- [13] DEGHANI M, DEGHAN TEZERJANI M, METANAT Z, et al. A novel missense mutation in the ALDH13 gene causes anophthalmia in two unrelated iranian consanguineous families[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2017, 6(2): 131-134.
- [14] ULLAH E, NADEEM SAQIB M N, SAJID S, et al. Genetic analysis of consanguineous families presenting with congenital ocular defects[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 146(5): 163-171.
- [15] SULLIVAN K E, CERIONE R A, WILSON K F. ALDH1A3 in CSCs[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(5): 1351-1352.
- [16] LI G Z, LI Y M, LIU X, et al. ALDH1A3 induces mesenchymal differentiation and serves as a predictor for survival in glioblastoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1190-1200.
- [17] WU W, SCHECKER J, WURSTLE S, et al. Aldehyde dehydrogenase 1A3 (ALDH1A3) is regulated by autophagy in human glioblastoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 417(1): 112-123.
- [18] NI W, XIA Y X, LUO L, et al. High expression of ALDH1A3 might independently influence poor progression-free and overall survival in patients with glioma via maintaining glucose uptake and lactate production[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(2): 569-582.
- [19] ZHANG W L, LIU Y W, HU H M, et al. ALDH1A3: a marker of mesenchymal phenotype in gliomas associated with cell invasion[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142856.
- [20] 白晓斌, 谢雨辰, 王佳, 等. CDK2 调控 ALDH1A3 介导原神经-间质转化促进胶质瘤干细胞增殖的机制研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(19): 3029-3033.
- [21] SAMSON J M, RAVINDRAN MENON D, SMITH D E, et al. Clinical implications of ALDH1A1 and ALDH1A3 mRNA expression in melanoma subtypes[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 314(12): 108822.
- [22] 陈雷, 吕大伦, 刘雯蓓, 等. ALDH1A3 和 CD133 在皮肤鳞状细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *皖南医学院学报*, 2018, 37(3): 230-232.
- [23] 刘迅舟. ALDH1A3 靶向小分子 YD1701 抑制三阴性乳腺癌转移的初步研究[D]. 重庆: 西南大学, 2020.
- [24] THOMAS M L, de AUTUENO R, COYLE K M, et al. Citral reduces breast tumor growth by inhibiting the cancer stem cell marker ALDH1A3[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(9): 1485-1496.
- [25] PAN M, LI M, YOU C Z, et al. Inhibition of breast cancer growth via miR-7 suppressing ALDH1A3 activity concomitant with decreasing breast cancer stem cell subpopulation[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1405-1416.
- [26] COYLE K M, MAXWELL S, THOMAS M L, et al. Profiling of the transcriptional response to all-trans retinoic acid in breast cancer cells reveals RARE-independent mechanisms of gene expression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16684-16696.
- [27] KAWAKAMI R, MASHIMA T, KAWATA N, et al. ALDH1A3-mTOR axis as a therapeutic target for anticancer drug-tolerant persister cells in gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(3): 962-973.
- [28] 杜义安, 俞鹏飞. mTOR 信号通路与胃癌的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(9): 761-764.
- [29] DURINIKOVA E, KOZOVSKA Z, POTURNAJOVA M, et al. ALDH1A3 upregulation and spontaneous metastasis formation is associated with acquired chemoresistance in colorectal cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 848-862.
- [30] FENG H L, LIU Y Y, BIAN X C, et al. ALDH1A3 affects colon cancer in vitro proliferation and invasion depending on CXCR4 status[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(2): 224-232.
- [31] 蔡娇, 李甫, 段江洁, 等. 人乙醛脱氢酶家族 1 成员 A3 调控胰腺癌细胞的侵袭能力[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(17): 1642-1648.
- [32] KONG B, WU W W, CHENG T, et al. A subset of metastatic pancreatic ductal adenocarcinomas depends quantitatively on oncogenic Kras/Mek/Erk-induced hyperactive mTOR signalling [J]. *Gut*, 2016, 65(4): 647-657.
- [33] 杨乐平. 胆囊癌差异表达基因分析及肿瘤干细胞相关基因 ALDH1A3、GPX3 在胆囊癌中的表达[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [34] CHEN M H, WENG J J, CHENG C T, et al. ALDH1A3, the major aldehyde dehydrogenase isoform in human cholangiocarcinoma cells, affects prognosis and gemcitabine resistance in cholangiocarcinoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4225-4235.
- [35] WANG S Q, LIANG C, BAO M L, et al. ALDH1A3 correlates with luminal phenotype in prostate cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(4): DOI: 10.1177/1010428317703652.
- [36] WANG S Q, ZHOU X, LIANG C, et al. ALDH1A3 serves as a predictor for castration resistance in prostate cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 387-394.
- [37] TUYEN N M H, JUN N, AI N H P, et al. PPARgamma-mediated ALDH1A3 suppression exerts anti-proliferative effects in lung cancer by inducing lipid peroxidation[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 8(3): 191-197.
- [38] LIN S Y, GAURAV G V, HAMEED A, et al. Novel mutations in ALDH1A3 associated with autosomal recessive anophthalmia/microphthalmia, and review of the literature[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 160-167.
- [39] 运新伟. 以 USP22 为靶点下调 ALDH1A3 抑制肺癌干细胞成瘤性及顺铂耐药性的分子机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.

- [40] LI D, SHAO N Y, MOONEN J R, et al. ALDH1A3 coordinates metabolism with gene regulation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2021, 143(21): 2074-2090.
- [41] NIE S, QIAN X T, SHI M Y, et al. ALDH1A3 accelerates pancreatic cancer metastasis by promoting glucose metabolism [J]. *Front Oncol*, 2020, 10(6): 915-928.
- [42] MARCHITTI S A, BROCKER C, STAGOS D, et al. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(6): 697-720.
- [43] RIZZO W B, CARNEY G. Sjgren-Larsson syndrome: diversity of mutations and polymorphisms in the fatty aldehyde dehydrogenase gene (ALDH3A2)[J]. *Hum Mutat*, 2005, 26(1): 1-10.
- [44] MARCHITTI S A, DEITRICH R A, VASILIOU V. Neurotoxicity and metabolism of the catecholamine-derived 3, 4-dihydroxyphenylacetaldehyde and 3, 4-dihydroxyphenylglycolaldehyde: the role of aldehyde dehydrogenase[J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59(2): 125-150.

(李科 编辑)

本文引用格式: 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.

Cite this article as: BAO Y X, QUAN J X, DONG C H, et al. Advances in the research of the roles of ALDH1A3 in regulating tumor biological characteristics and vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(8): 52-57.