

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.11.010  
文章编号: 1005-8982 (2023) 11-0057-05

综述

## 乙醛脱氢酶 1A2 在神经系统疾病中的研究进展\*

于之洋, 宋军营, 王孟菲, 张振强

(河南中医药大学中医药科学院, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 乙醛脱氢酶 1A2 (ALDH1A2) 是乙醛脱氢酶超家族成员之一, 是一种存在于胞质内并广泛参与体内醛类物质氧化的醛类氧化酶。ALDH1A2 是视黄酸合成的重要调节酶, 其可能通过视黄酸合成减轻神经性炎症, 参与调节内源性神经干细胞增殖和分化, 对神经保护具有重要意义。ALDH1A2 与神经系统相关疾病有关, 包括阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、神经管缺陷、脑肿瘤(如胶质母细胞瘤)等。因此, 研究 ALDH1A2 基因及激活 ALDH1A2 将为相关神经系统疾病的治疗提供新的思路。

**关键词:** 乙醛脱氢酶 1A2; 阿尔茨海默病; 肌萎缩侧索硬化症; 神经管缺陷; 胶质母细胞瘤; 神经母细胞瘤

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

## Research progress of aldehyde dehydrogenase 1A2 in nervous system diseases\*

Yu Zhi-yang, Song Jun-ying, Wang Meng-fei, Zhang Zhen-qiang  
(Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine,  
Zhengzhou, Henan 450046, China)

**Abstract:** ALDH1A2, a member of the aldehyde dehydrogenase superfamily, is an aldehyde oxidase existing in cytoplasm and widely involved in the oxidation of aldehydes in vivo. ALDH1A2 is an important regulator of retinoic acid synthesis. ALDH1A2 may reduce neuroinflammation and participate in regulating the proliferation and differentiation of endogenous neural stem cells through this pathway, which is of great significance to the research of neuroprotection. A large number of studies have confirmed that ALDH1A2 is related to nervous system-related diseases, including Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, neural tube defects, brain tumors such as glioblastoma, etc. Therefore, the study of ALDH1A2 gene and activation of ALDH1A2 will provide new ideas for the treatment of related nervous system diseases.

**Keywords:** aldehyde dehydrogenase 1A2; Alzheimer's disease; amyotrophic lateral sclerosis; neural tube defects; glioblastoma; neuroblastoma

乙醛脱氢酶 1A2 (aldehyde dehydrogenase 1A2, ALDH1A2) 是乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 超家族的重要成员, ALDH1A2 广泛分布于人体的肝脏、肾脏、视网膜、脑、脊髓等组织中, 主要参

与人体中酒精和醛类物质代谢, 细胞增殖、分化及凋亡, 组织胚胎发育等生物学过程, 作为相关疾病的潜在药物靶点和检测受到越来越多的关注。在各种条件下出现的 ALDH1A2 蛋白表达异常会对机

收稿日期: 2023-01-08

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No:U1504829); 中原千人计划-河南省科技创新领军人才项目(No:204200510022); 河南省自然科学基金面上项目(No:222300420483); 河南省高校科技创新团队支持计划(No:21HRTSTHN026); 河南省中医药科学研究专项重点课题(No:2018ZY1009); 河南省科技攻关项目(No:212102311084)

体造成不可逆的损伤。ALDH1A2对神经系统疾病的发生、发展起至关重要的作用,这些疾病包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、神经管缺陷(neural tube defect, NTD)、胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)、神经母细胞瘤(Neuropblastoma, NB)。本文拟对ALDH1A2蛋白在神经系统疾病中的作用作一综述。

## 1 ALDH1A2的生物学特性

ALDH是一组烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性酶,这些酶将多种内源性和外源性醛氧化为相应的羧酸,从而防止因有毒醛类物质累积对细胞内稳态和组织功能产生的不利影响。目前已发现人类基因组包含19个ALDH基因,ALDH1A2也称为乙醛脱氢酶1家族成员A2或视黄醛脱氢酶2(retinaldehyde dehydrogenases 2, RALDH2),主要位于胞质中,染色体定位15q21.3,是一种同四聚体蛋白,在许多细胞和组织中均有表达。ALDH参与细胞过程中重要分子的形成,如视黄酸、甜菜碱及 $\gamma$ -氨基丁酸<sup>[1]</sup>。据报道<sup>[2]</sup>,ALDH的高活性在多种组织的造血干细胞和正常干细胞中表达和分布,这提示ALDH除具有上述重要作用外,还可能是一种类似神经干细胞的干细胞调节剂。

ALDH1A2与ALDH功能类似,ALDH1A2催化全反式视黄醛和9-顺式视黄醛氧化为视黄酸,并且对全反式视黄醛的特异性最高<sup>[3]</sup>。视黄酸是维生素A的一种活性产物,在不同组织和器官中发挥重要作用。视黄酸及其信号转导在人的大脑中广泛存在,对神经系统组织的形态发生、分化及内环境稳定不可或缺。研究<sup>[4]</sup>表明,视黄酸是一种促进神经发育的神经分化剂,可引发干细胞向神经元或胶质细胞表型分化。视黄酸既能增加轴突数目,又能延长轴突长度,其在神经元分化过程中调控的基因包括转录因子、结构蛋白、酶、细胞受体、神经递质、神经肽激素及生长因子。BERRARD等<sup>[5]</sup>发现,视黄酸可以通过调节胆碱乙酰转移酶、多巴胺受体等基因的表达来控制参与神经传递过程。有体内外实验研究<sup>[6]</sup>证明,视黄酸的缺失会导致神经管畸形和前脑畸形。此外,视黄酸受体激活可以减轻神经炎症,具有神经保护作用<sup>[7]</sup>。ALDH1A2是视黄酸信号通路中

重要的调节酶,是细胞内合成视黄酸的关键因子,其表达可以调节人体内视黄酸水平,一旦出现失衡或者紊乱,将导致神经系统的异常变化。

## 2 ALDH1A2与神经系统疾病

目前,越来越多的证据表明,ALDH1A2与神经系统具有相关性,涉及神经传递、胚胎生长发育、细胞修复等方面<sup>[8]</sup>。SIRBU等<sup>[9]</sup>利用斑马鱼证实了中胚层产生的ALDH1A2活性有利于后脑的发育。MARCHITTI等<sup>[10]</sup>证实了ALDH1A2介导调控小鼠早期胚胎前脑的发育,敲除ALDH1A2基因的小鼠出现前脑和视力发育的缺陷,维持端脑基因的表达也依赖ALDH1A2的调节作用。此外,ALDH1A2调节神经干细胞的形成、增殖及分化,促进神经干细胞再生神经元。MOREB等<sup>[11]</sup>发现ALDH1A2过表达的细胞出现了更高的细胞增值率和克隆效率,并且也增加了对药物的抗药性。

### 2.1 ALDH1A2与AD

AD是一种多因素导致的慢性神经退行性疾病,其主要病理特征是 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )斑块沉积,Tau蛋白高度磷酸化形成神经纤维缠结<sup>[12]</sup>。神经炎症、氧化应激、脂质代谢异常等在AD的发生、发展中也起重要作用<sup>[13]</sup>。

ALDH1A2在AD中的研究相对较少,主要是其与视黄酸信号系统的相互作用在AD中产生影响。已知ALDH1A2是合成视黄酸的关键酶,研究<sup>[14]</sup>表明,AD患者的视黄酸血清水平较低,而AD患者的海马和顶叶皮层中ALDH1A2蛋白活性是正常对照组的2倍<sup>[15]</sup>。这可能是由于视黄酸信号表达下降会引起ALDH1A2蛋白补偿上调以促进视黄酸进一步合成,从而有效地激活胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)释放,而IDE是人体内主要的A $\beta$ 蛋白降解酶之一<sup>[16]</sup>。同时,也有研究<sup>[17]</sup>表明,ALDH1A2是一种对运动敏感的抗衰老基因。运动训练可以刺激上调SAMP8小鼠海马中ALDH1A2的基因表达,从而改善小鼠的行为障碍,并且促进海马区的神经再生。这可能是由于ALDH1A2参与合成视黄酸,视黄酸诱导酪氨酸激酶受体B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)表达,该受体与内源性的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)结合,促使TrkB受体的酪

氨酸残基磷酸化, 激发一系列能抗神经元凋亡、促进神经元细胞分化的下游信号通路, 如 PI3K/Akt、MAPK/ERK<sup>[18]</sup>。

有研究<sup>[19]</sup>发现, ALDH1A2 基因可以通过细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 影响大脑内 A $\beta$  蛋白的释放和沉积。EVs 是细胞之间通信的一种重要介质, 从 APP/PS1 小鼠脑组织分离出的 EVs 中, 来自星形胶质细胞的 ALDH1A2 基因的缺失引起 A $\beta$  加工复合物 (如 APP、Psen1) 的显著富集, 导致 A $\beta$  蛋白分泌增加, 促进淀粉样斑块沉积。该项研究表明, 通过上调 ALDH1A2 基因在 EVs 中的表达, 可减缓 A $\beta$  蛋白分泌和沉积, 降低 AD 的发病风险。上述研究提示 ALDH1A2 可能成为治疗 AD 的新靶点, 对其作用机制进行更深入研究, 将为临床防治 AD 提供有力的证据和行之有效的干预措施。

## 2.2 ALDH1A2 与 ALS

ALS 是一种慢性进行性致死性神经退行性疾病, 表现为脑和脊髓中运动神经元进展性退化, 导致肌肉无力、瘫痪、消瘦, 最终呼吸衰竭<sup>[20]</sup>。目前关于 ALS 的发病机制尚未明确, 可能与一些蛋白异常表达和分布、神经营养因子缺乏有关<sup>[21-22]</sup>。研究<sup>[10]</sup>显示, ALDH1A2 是 ALS 发病的相关疾病蛋白。ALDH1A2 参与脊髓和大脑病变中神经元损伤, 可以调节内源性神经干细胞增殖和分化, 是神经元修复的重要调节因子。在 Tg1 小鼠中, ALDH1A2 表达随着神经元细胞死亡增加而降低, 并在脊髓部分解剖区域分布减少, 表明 ALDH1A2 蛋白异常表达和分布与 ALS 发病有关, 可能是因为损伤了脊髓内源性神经干细胞的增殖分化, 导致神经细胞大量变性或凋亡<sup>[23]</sup>。在 ALS 患者死后脊髓和大脑皮质中的神经营养因子 (nerve growth factor, NGF) 水平明显降低<sup>[24]</sup>, ZHU 等<sup>[25]</sup>研究发现, ALDH1A2 催化合成全反式维甲酸 (all-trans-retinoic acid, ATRA) 改善了 ALS 小鼠脊髓中 NGF 的减少, 阻止神经营养因子受体 (nerve growth factor receptor, NGFR) 在脊髓中过表达, ALDH1A2 间接促进了神经元的存活, 从而延缓 ALS 的发展进程。因此, ALDH1A2 对于 ALS 生物学机制研究和疾病进展程度具有重要的参考价值, 有待进一步研究。

## 2.3 ALDH1A2 与 NTD

NTD 又称为神经管畸形, 是由于胚胎发育过程

中神经管未能完全闭合导致中枢神经系统显著的出生畸形, 影响脊髓和大脑, 其主要表现为脊柱裂、脑膨出及无脑儿<sup>[26]</sup>。目前 NTD 的发病机制尚不完全明确, 已知孕期补充叶酸可以显著降低 NTD 患儿的出生风险, 可能与叶酸参与核苷酸和神经递质产生、组蛋白甲基化调节基因表达等细胞代谢有关<sup>[27]</sup>。此外, 许多遗传基因表达或突变会导致 NTD。通过一项使用等位基因和基因型位点测试的关联分析显示, 人脊柱裂风险与 ALDH1A2 的 3 种不同单核苷酸多态性之间有显著关联<sup>[28]</sup>。LI 等<sup>[29]</sup>通过对 355 例 NTD 患者进行基因测序发现, 在 ALDH1A2 的上游区域含有 NTD 特异性罕见变异体, 该变异体可能会导致神经元的分化能力下降, 对神经管闭合造成影响。这些研究为神经管缺陷的发病机制提供了线索。ALDH1A2 的基因多态性是否比其他基因具有更高的 NTD 发病率还有待进一步研究得以证实。

## 2.4 ALDH1A2 与 GBM

GBM 是位于中枢神经上侵袭性最强、治疗抵抗的恶性肿瘤, 由于肿瘤内部与患者之间存在广泛的异质性, GBM 的临床治疗复发率高、生存率低<sup>[30]</sup>。GBM 作为最常见的内源性胶质脑肿瘤, 很少在中枢神经系统外生长, 表明其生长和侵袭需要独特的肿瘤微环境支持<sup>[31]</sup>。GBM 的发生机制不仅取决于胶质细胞瘤本身, 还与肿瘤细胞的趋化作用<sup>[32]</sup>和肿瘤微环境中炎症细胞分泌的各种炎症因子的相互作用有关<sup>[33]</sup>。ALDH1A2 的表达可能促进 GBM 的表型进展。据研究<sup>[34]</sup>显示, 视黄酸信号通路失调是 GBM 的发病机制之一, 视黄酸及其衍生物由于具有分化、抗增殖、促凋亡及抗氧化的作用, 已被用作治疗 GBM 的药物, 但治疗效果有限且不一致。ALDH1A2 是合成视黄酸的关键酶, 最新研究<sup>[35]</sup>发现, ALDH1A2 在 GBM 肿瘤微环境中表达较高, 且在肿瘤复发时, 其基因和蛋白表达都显著增加。可能是因为 ALDH1A2 触发和放大肿瘤所在微环境中的炎症反应, 导致局部肿瘤侵袭和进展, 增加复发概率。这从一定程度上解释了视黄酸的治疗缺陷, 因此并不能将视黄酸作为 GBM 治疗的唯一可行选择。ALDH1A2 在 GBM 中究竟是作为治疗靶点还是作为危险因素, 还需要进一步研究其在 GBM 肿瘤微环境中与其他因子之间的相互作用机制。

## 2.5 ALDH1A2与NB

NB是最常见的外周神经系统恶性肿瘤,起源于神经嵴细胞,早期症状不明显,诊断困难,并且复发率高<sup>[36]</sup>。与其他癌症相同,NB复发主要由化学抵抗性癌细胞(cancer stem cell, CSC)驱动<sup>[37]</sup>。ALDH1A2的表达与NB的预后和治疗耐药性密切相关。有研究<sup>[38]</sup>表明,ALDH1A2基因过表达会显著增加CSC细胞的球体和集落形成,刺激神经母细胞瘤

异种移植物的生长和分化,增加小鼠的肿瘤体积,并且加重了NB细胞对13-顺式-视黄酸的耐药性。FLAHAUT等<sup>[39]</sup>研究发现,二乙氨基苯甲醛可以抑制ALDH1A2的酶活性从而降低NB细胞的克隆能力。因此,可以把ALDH1A2抑制剂作为治疗神经母细胞瘤、降低疾病复发的新靶点。

ALDH1A2在相关神经系统疾病中的发病机制总结见表1。

表1 ALDH1A2在相关神经系统疾病中的发病机制

疾病	途径	作用机制
AD	减少A $\beta$ 分泌和沉积;促进A $\beta$ 降解;促进神经元分化、再生	在EVs中的表达上调 <sup>[19]</sup> ;促进视黄酸合成,激活IDE释放 <sup>[16]</sup> ;诱导TrkB与BDNF结合,并使TrkB磷酸化;激活PI3K/Akt、MAPK/ERK通路 <sup>[18]</sup>
ALS	修复神经元损伤、促进神经元生存	催化合成视黄酸,激活NGF,阻止NGFR过表达 <sup>[24-25]</sup>
NTD	降低神经元的分化能力	上游区域含有NTDs特异性罕见变异体 <sup>[29]</sup>
GBM	触发神经炎症	触发、放大肿瘤微环境中的炎症反应 <sup>[35]</sup>
NB	刺激神经母细胞瘤生长、分化	过表达增加CSC球体和集落形成;增强NB细胞的克隆能力 <sup>[38-39]</sup>

## 3 小结

综上所述,证实ALDH1A2通过多种方式参与相关神经疾病发生、发展的过程。由此设想,通过干预ALDH1A2的表达可能会让患者从中获益,但是目前对于ALDH1A2的配体及其配体结合位点的研究还不成熟。随着研究的深入,将ALDH1A2基因导入目的细胞并使其有效表达,将有望成为神经系统相关疾病新的诊断标志和治疗靶点。

### 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] MA I, ALLAN A L. The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells[J]. Stem Cell Rev Rep, 2011, 7(2): 292-306.
- [3] MUZIO G, MAGGIORA M, PAIUZZI E, et al. Aldehyde dehydrogenases and cell proliferation[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(4): 735-746.
- [4] MCCAFFERY P J, ADAMS J, MADEN M, et al. Too much of a good thing: retinoic acid as an endogenous regulator of neural differentiation and exogenous teratogen[J]. Eur J Neurosci, 2003, 18(3): 457-472.
- [5] BERRARD S, FAUCON BIGUET N, HOUHOU L, et al. Retinoic acid induces cholinergic differentiation of cultured newborn rat sympathetic neurons[J]. J Neurosci Res, 1993, 35(4): 382-389.
- [6] BÅVIK C, WARD S J, CHAMBON P. Developmental abnormalities in cultured mouse embryos deprived of retinoic by inhibition of yolk-sac retinol binding protein synthesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(7): 3110-3114.
- [7] TIAN Y, LIU B B, LI Y C, et al. Activation of RAR $\alpha$  receptor attenuates neuroinflammation after SAH via promoting M1-to-M2 phenotypic polarization of microglia and regulating Mafk/Msr1/PI3K-Akt/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Front Immunol, 2022, 13: 839796.
- [8] FRAGOSO Y D, SHEARER K D, SEMENTILLI A, et al. High expression of retinoic acid receptors and synthetic enzymes in the human hippocampus[J]. Brain Struct Funct, 2012, 217(2): 473-483.
- [9] SIRBU I O, GRESH L, BARRA J, et al. Shifting boundaries of retinoic acid activity control hindbrain segmental gene expression[J]. Development, 2005, 132(11): 2611-2622.
- [10] 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.
- [11] MOREB J S, UCAR D, HAN S H, et al. The enzymatic activity of human aldehyde dehydrogenases 1A2 and 2 (ALDH1A2 and ALDH2) is detected by Aldefluor, inhibited by diethylaminobenzaldehyde and has significant effects on cell proliferation and drug resistance[J]. Chem Biol Interact, 2012, 195(1): 52-60.
- [12] KABIR M T, UDDIN M S, ZAMAN S, et al. Molecular mechanisms of metal toxicity in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(1): 1-20.

- [13] ITTNER L M, GÖTZ J. Amyloid- $\beta$  and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(2): 65-72.
- [14] DAS B C, DASGUPTA S, RAY S K. Potential therapeutic roles of retinoids for prevention of neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(11): 1880-1892.
- [15] CONNOR M J, SIDELL N. Retinoic acid synthesis in normal and Alzheimer diseased brain and human neural cells[J]. *Mol Chem Neuropathol*, 1997, 30(3): 239-252.
- [16] KHATIB T, CHISHOLM D R, WHITING A, et al. Decay in retinoic acid signaling in varied models of Alzheimer's disease and *in-vitro* test of novel retinoic acid receptor ligands (RAR-Ms) to regulate protective genes[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3): 935-954.
- [17] ALVAREZ-LÓPEZ M J, CASTRO-FREIRE M, COSÍN-TOMÁS M, et al. Long-term exercise modulates hippocampal gene expression in senescent female mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(4): 1177-1190.
- [18] KAPLAN D R, MATSUMOTO K, LUCARELLI E, et al. Induction of TrkB by retinoic acid mediates biologic responsiveness to BDNF and differentiation of human neuroblastoma cells. Eukaryotic Signal Transduction Group[J]. *Neuron*, 1993, 11(2): 321-331.
- [19] MURAOKA S, JEDRYCHOWSKI M P, IWAHARA N, et al. Enrichment of neurodegenerative microglia signature in brain-derived extracellular vesicles isolated from Alzheimer's disease mouse models[J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(3): 1733-1743.
- [20] MASRORI P, van DAMME P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(10): 1918-1929.
- [21] ROSS C A, POIRIER M A. Protein aggregation and neurodegenerative disease[J]. *Nat Med*, 2004, 10 Suppl: S10-S17.
- [22] D'AMICO E, FACTOR-LITVAK P, SANTELLA R M, et al. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 509-527.
- [23] LIANG H T, WU C S, DENG Y Q, et al. Aldehyde dehydrogenases 1a2 expression and distribution are potentially associated with neuron death in spinal cord of Tg(SOD1\*G93A) 1Gur mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(5): 574-587.
- [24] DAWBARN D, ALLEN S J. Neurotrophins and neurodegeneration[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2003, 29(3): 211-230.
- [25] ZHU Y, LIU Y, YANG F, et al. All-trans retinoic acid exerts neuroprotective effects in amyotrophic lateral sclerosis-like Tg(SOD1\*G93A)1Gur mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(8): 3603-3615.
- [26] GREENE N D E, COPP A J. Neural tube defects[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2014, 37: 221-242.
- [27] FINDLEY T O, TENPENNY J C, O'BYRNE M R, et al. Mutations in folate transporter genes and risk for human myelomeningocele[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(11): 2973-2984.
- [28] DEAK K L, DICKERSON M E, LINNEY E, et al. Analysis of ALDH1A2, CYP26A1, CYP26B1, CRABP1, and CRABP2 in human neural tube defects suggests a possible association with alleles in ALDH1A2[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005, 73(11): 868-875.
- [29] LI H L, ZHANG J, CHEN S Y, et al. Genetic contribution of retinoid-related genes to neural tube defects[J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(4): 550-562.
- [30] OU A, OTT M, FANG D X, et al. The role and therapeutic targeting of JAK/STAT signaling in glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 437.
- [31] NOCH E K, SAIT S F, FAROOQ S, et al. A case series of extraneural metastatic glioblastoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center[J]. *Neurooncol Pract*, 2021, 8(3): 325-336.
- [32] COLOTTA F, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7): 1073-1081.
- [33] YU Z Y, YANG H, SONG K, et al. Construction of an immune-related gene signature for the prognosis and diagnosis of glioblastoma multiforme[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 938679.
- [34] di MASI A, LEBOFFE L, de MARINIS E, et al. Retinoic acid receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy[J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 41: 1-115.
- [35] SANDERS S, HERPAI D M, RODRIGUEZ A, et al. The presence and potential role of ALDH1A2 in the glioblastoma microenvironment[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2485.
- [36] BRODEUR G M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(3): 203-216.
- [37] VISVADER J E, LINDEMAN G J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(10): 755-768.
- [38] HARTOMO T B, van HUYEN PHAM T, YAMAMOTO N, et al. Involvement of aldehyde dehydrogenase 1A2 in the regulation of cancer stem cell properties in neuroblastoma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3): 1089-1098.
- [39] FLAHAUT M, JAUQUIER N, CHEVALIER N, et al. Aldehyde dehydrogenase activity plays a key role in the aggressive phenotype of neuroblastoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 781.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 于之洋, 宋军营, 王孟菲, 等. 乙醛脱氢酶 1A2 在神经系统疾病中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(11): 57-61.

Cite this article as: YU Z Y, SONG J Y, WANG M F, et al. Research progress of aldehyde dehydrogenase 1A2 in nervous system diseases[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(11): 57-61.