

醛代谢紊乱学说指导急危重症早期救治 中国专家共识（2023）

中华医学会急诊医学分会 中国医疗保健国际交流促进会胸痛学分会

山东省医学会心肺复苏与体外生命支持多学科联合委员会

《醛代谢紊乱学说指导急危重症早期救治中国专家共识（2023）》专家组

通信作者：陈玉国，山东大学齐鲁医院急诊科，济南 250012，Email：chen919085@sdu.edu.cn；

徐峰，山东大学齐鲁医院急诊科，济南 250012，Email：xufengsdu@126.com

【摘要】 急危重症疾病具有突发性、复杂性、不可预测性的特点，可使患者迅速出现休克或多器官功能衰竭等严重不良预后。目前已经证实，醛代谢紊乱导致大量醛类物质蓄积，毒性醛损伤细胞、组织，造成器官功能障碍的共性机制存在于多种急危重症疾病中。但目前针对醛代谢紊乱这一新学说的定义、醛类物质的检测方法以及醛代谢紊乱学说指导急危重症早期救治的应用，尚未系统化、规范化。为此，中华医学会急诊医学分会、中国医疗保健国际交流促进会胸痛学分会、山东省医学会心肺复苏与体外生命支持多学科联合委员会组织国内急危重症医学、药学、分子化学等多学科专家，全面回顾有关醛代谢紊乱对急危重症早期各疾病发病机制影响的国内外基础和临床研究，共同制定了《醛代谢紊乱学说指导急危重症早期救治中国专家共识（2023）》，旨在通过醛代谢紊乱这一共性、基础新学说的指导，从新的层面进一步提高急危重症患者救治水平，进而为急危重症患者制定新的、安全可靠的救治方案，提高急危重症患者总体生存率。

【关键词】 醛代谢紊乱；急危重症；醛脱氢酶 2；专家共识

基金项目：国家自然科学基金（82030059）；山东省重点研发计划项目（2021ZLZX02）；泰山学者攀登计划专家建设工程专项（tspd20181220）

实践指南注册：国际实践指南注册与透明化平台，PREPARE-2023CN810

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20231201-01026

Chinese experts consensus on aldehyde metabolism disorder guided the early management of emergency and critical care medicine (2023)

Chinese Society of Emergency Medicine, Chest Pain Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Multidisciplinary Joint Committee on Cardiopulmonary Resuscitation and Extracorporeal Life Support of Shandong Medical Association, Workgroup of the Chinese Experts Consensus on Aldehyde Metabolism Disorder Guided the Early Management of Emergency and Critical Care Medicine (2023)

Corresponding author: Chen Yuguo, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China, Email: chen919085@sdu.edu.cn; Xu Feng, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China, Email: xufengsdu@126.com

【Abstract】 Emergency and critical diseases is characterized by suddenness, complexity and unpredictability, which can lead to severe adverse prognosis such as shock or multiple organ failure. It has been confirmed that the common mechanism of aldehyde metabolism disorder leading to the accumulation of a large number of aldehydes, injury of cells and tissues caused by toxic aldehydes, and organ dysfunction existed in various emergency and critical diseases. However, the definition of the theory of aldehyde metabolism disorder, the detection methods of aldehydes, and the application of the theory of aldehyde metabolism disorder in guiding the early treatment of emergency and critical diseases have not been systematized and standardized. Therefore, Chinese Society of Emergency Medicine, Chest Pain Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, and Multidisciplinary Joint Committee on Cardiopulmonary Resuscitation and Extracorporeal Life Support of Shandong Medical Association organized multidisciplinary experts in emergency and critical care medicine, pharmacy, and molecular chemistry, etc., to comprehensively review the basic and clinical research on the effect of aldehyde metabolism disorder in the early stage of emergency and critical diseases at home and abroad, and jointly formulated the *Chinese experts consensus on aldehyde metabolism disorder guided the early management of emergency and critical care medicine (2023)*. The novel and common consensus on the aldehyde metabolism disorder aims to further improve the treatment level of the emergency and critical diseases, so as to put forward a new, safe and reliable treatment strategy for the critical patients, and improve the overall survival rate of the critical patients.

【Key words】 Aldehyde metabolism disorder; Emergency and critical disease; Aldehyde dehydrogenase 2; Expert consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82030059); Shandong Provincial Key R&D Program (2021ZLGX02); Taishan Pandeng Scholar Program of Shandong Province (tspd20181220)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE-2023CN810

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231201-01026

目前已经证实,醛代谢紊乱存在于多种急危重症疾病的发病机制中,例如:急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、主动脉夹层、主动脉瘤及心搏骤停,且发挥着不可忽视的作用。

醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)是一种用于乙醇衍生的乙醛和内源性脂肪醛[4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)]解毒的关键酶。与一般人群相比,ALDH2 基因 Glu504Lys(也称 rs671)失活基因携带者发生多类重大疾病的风险增加,包括 ACS 等多种急危重症心血管疾病^[1-2]、神经变性^[3]和癌症^[4-6]等,同时主动脉夹层的发病风险降低^[7]。本共识撰写工作组拟基于前期研究成果及现有证据,应用醛代谢紊乱学说指导急危重症患者的早期救治。

1 共识方法学

来自全国的急诊医学、重症医学、药学、分子生物学、病理生理学、代谢学、循证医学、护理学等多学科的专家组成工作组,参与本共识的制定和撰写。工作组分为:① 共识指导组:负责整体设计、组织专家和计划监督等;② 共识专家组:负责确定临床问题,确定文献纳入人群、干预措施、对照和结局,并为初稿的撰写提供意见等;③ 共识方法学组:负责方法学质控、文献检索、证据整理和质量评价等;④ 共识执笔组:负责共识文章的撰写;⑤ 共识秘书组:负责专家联络、整体执行等。

工作组所有专家共同拟定共识计划书,通过专家咨询和文献调研,基于急危重症发病机制的基础研究及诊疗现状,通过多次会议的方式,确定了明确需要解答的 7 个关键问题。本共识通过国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE)进行了注册(注册号:PREPARE-2023CN810)。

共识方法学组联合共识秘书组共同制定文献检索策略,采用自由词与主题词结合的方式进行检索。中文检索词包括:“急危重症”“心脏骤停”“急性冠

脉综合征”“主动脉夹层及/或动脉瘤”“肺动脉高压”“肺栓塞”“脓毒症”“急性呼吸窘迫综合征”“脏器功能衰竭”“醛”“醛代谢”“醛代谢酶”“乙醛脱氢酶”等;英文检索词包括:“emergency and critical care”“cardiac arrest”“acute coronary syndrome”“aortic dissection and aneurysm”“pulmonary hypertension”“pulmonary embolism”“sepsis”“acute respiratory distress syndrome”“organ failure”“aldehyde”“aldehyde metabolism”“aldehyde metabolism enzyme”“aldehyde dehydrogenase”等。检索数据库包括中外数据库,中文数据库选择中国知网、万方医学网和中国生物医学文献数据库,外文数据库选择美国国立医学图书馆 PubMed/Medline 数据库、荷兰医学文摘 Embase 数据库和 Cochrane 图书馆数据库;检索时间截止到 2023 年 10 月 15 日。检索完成后,由共识方法学组进行文献筛查和文献阅读,纳入急危重症醛代谢相关文献,并对纳入文献进行质量评价及汇总。

采用会议法,基于从文献中获得的国内外急危重症醛代谢循证医学证据,结合共识专家组的临床诊治经验和我国国情,通过线上会议、现场讨论等方式,反复讨论、修改,总结得出一致性程度较高的推荐意见,最终形成《醛代谢紊乱学说指导急危重症早期救治中国专家共识(2023)》。

2 共识推荐

推荐意见 1: 急危重症发病早期和进展阶段会出现醛代谢紊乱,导致大量醛类物质蓄积,其中毒性醛损伤细胞、组织,造成器官功能障碍,是急危重症发生发展的新的共性机制之一。

醛是一类广泛存在于体内且结构多变的含有羰基的活性有机分子,是由醛基(-CHO)和烃基(或氢原子)连接而成的小分子化合物,其化学性质活泼,易于跨膜扩散,可以存在于机体的血液和各个组织器官细胞中。目前结构确定且研究较深入的活性醛有 20 余种,主要包括甲醛、乙醛、丙烯醛、MDA、乙二醛、丙酮醛、4-羟基-2-己烯醛、4-HNE、3,4-二羟基苯乙醛、3,4-二羟基苯乙醇醛等^[8-9]。从醛的结构来看,可分为脂肪醛和芳香醛;根据不饱和度与醛基数目,又可将脂肪醛分为饱和脂肪醛及不饱和脂

肪醛等。

醛主要来源于脂质代谢和糖类代谢的酶生成途径及非酶生成途径。醛的酶生成途径通常是体内脂质代谢过程中生成醛类中间代谢产物或副产物^[10]。MDA 是花生四烯酸或者更大分子的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 通过环氧合酶 (cyclooxygenase, COX)、前列环素过氧化酶、血栓烷合酶等一系列酶促反应生成血栓烷 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) 过程中的副产物。4-HNE 则是通过酶促转化 n-6 PUFA 的过程中生成的。醛的另一个重要来源为非酶生成途径,是由氧化应激诱发脂质过氧化产生,涉及氢过氧化物、烷氧基、环氧化物等多种自由基与脂肪酰基发生的交联反应。急危重症疾病发病的共同点包括理化、生物因素所致的躯体应激和心理、社会因素所致的心理应激。当机体受到强烈刺激时,神经内分泌系统的主要变化为蓝斑交感肾上腺髓质系统及下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 强烈兴奋,并伴有其他多种内分泌激素改变,动员全身免疫系统参与应激、细胞凋亡、缺血/再灌注损伤、微循环障碍、缺氧、感染、血流动力学紊乱、水电解质失衡、氧化还原失衡等。目前认为,以上因素均参与了醛的生成,而醛生成增多导致的醛代谢紊乱有别于上述病理生理机制产生的急危重症致病作用。

醛类主要通过醛代谢酶进行代谢解毒,醛代谢酶主要包括 ALDH、醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH)、醛酮还原酶 (aldo-keto reductase, AKR)、醛氧化酶 (aldehyde oxidase, AOX)、细胞色素氧化酶、谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 等。每种醛代谢酶都有多种亚型,且不同亚型在细胞中的分布和作用亦有差异,多种醛代谢酶发挥协同作用来清除体内毒性醛。ALDH2 主要负责将饮酒产生的乙醛氧化成乙酸,是对机体醛类物质的代谢清除发挥关键作用的催化酶类。近年来有研究者发现,ALDH2 rs671 失活突变是人类最常见的单点突变之一,ALDH2 rs671 基因多态性存在于全球高达 8% 的人口和高达 50% 的东亚人口中^[11]。ALDH2 rs671 基因多态性的个体在饮酒后血液中乙醛的氧化减慢、积累增加,最终导致血管活性物质释放,引起血管扩张和其他不良反应,如潮红、出汗、心悸、头晕、头痛、皮疹、吞咽困难和低血压,这些都是亚洲饮酒面红综合征的特征^[11-13]。同时,临床工作中可依据患者是否饮酒易面红预测硝酸甘油缓解心绞痛急性发

作的效果,其机制与 ALDH2 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 有关^[14]。一项针对汉族冠心病患者 ALDH2 基因多态性与心肌梗死、饮酒面红相关性的研究结果显示,饮酒面红可初步鉴定 ALDH2 基因型,提示突变型 ALDH2 基因是心肌梗死的独立危险因素^[15]。近年来,越来越多的临床和基础研究表明,ALDH2 rs671 基因多态性可导致 ALDH2 酶活性显著下降,且与人类许多急危重症疾病之间存在相关性,如 ACS、酒精性心功能障碍、低氧性肺动脉高压、心力衰竭、药物性心脏毒性、脑卒中、高血压、主动脉瘤及主动脉夹层等,可能与 ALDH2 rs671 基因多态性导致酶活性降低引起醛类积聚有关^[16]。

生理水平的活性醛可发挥生理保护作用,而病理水平的活性醛则参与疾病的发生发展。健康人体血中 4-HNE 的生理水平为 0.3 ~ 0.7 μmol/L。生理水平的 4-HNE 可以通过结合 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 等多种上游激酶,启动核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 的激活,引起抗氧化系统分子表达增加,包括 AKR、谷氨酸-半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, GCL)、GST、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 等,激活抗氧化防御系统。而高水平的 4-HNE (>10 μmol/L) 则可直接导致内源性和外源性细胞凋亡、程序性坏死、铁死亡等模式。例如:4-HNE 刺激大鼠心肌细胞,可通过结合受体相互作用蛋白 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1)/GPX4 蛋白,使 RIP1/GPX4 蛋白羧基化,改变 RIP1/GPX4 蛋白水平,触发心肌细胞的程序性坏死和铁死亡^[17-19]。此外,4-HNE 作为配体诱导羟基羧酸受体 2 (hydroxy-carboxylic acid receptor 2, HCAR2/GPR109A) 激活后可引发双相反应,即 G 蛋白 G_{αi} 介导的抗炎作用和 G 蛋白 G_{βγ} 介导的细胞死亡^[20]。4-HNE 不仅能够与蛋白质发生交联反应,还可以与核酸形成复合物,即 4-HNE 直接进入细胞核与 DNA 碱基作用形成氧化性 DNA 结合物,进而诱导细胞基因突变。例如:4-HNE-DNA 结合物易于在 p53 基因的 -GAGGC/A- 序列形成,尤其是 249 位点,而且该突变亦为人肝细胞癌及吸烟相关性肺癌的突变热点^[21]。

在病理条件下,醛代谢紊乱(醛的生成和降解失

衡)导致醛大量蓄积,形成醛类微环境,血液和病变组织中可检测到各种醛类水平发生改变,醛代谢紊乱已被报道广泛参与急危重症疾病的发生发展。

推荐意见 2: 目前脂肪醛主要检测手段包括免疫法、气相色谱-质谱联用(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)和液相色谱-质谱联用(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)等方法,急危重症早期醛检测推荐采用 LC-MS 方法。

醛类是一类内源性代谢物,根据其母核结构的不同可以分为脂肪醛与芳香醛;脂肪醛根据其碳链长度的不同又可分为长链、中链和短链 3 个亚型。长链脂肪醛通常由脂肪醛、鞘脂等脂质分子通过 α 和 ω -氧化过程生成,既可以还原生成脂肪醇,亦可以通过 ALDH 生成相应的脂肪酸^[22],在脂肪链的循环过程中发挥重要作用。脂肪链相对更短的短链、中链和 α, β -不饱和醛则通常被认为是脂质过氧化过程的产物^[23]。这些脂肪醛在一定程度上与大量脂质过氧化过程中产生的强效信号分子有着密切的关联。此外,有研究表明,以 MDA 和 4-HNE 为代表的醛类化合物的产生是一类重要的蛋白质翻译后修饰方式^[24],可以有效调控蛋白质的构型、活性、半衰期等重要效能。目前研究表明,这些化合物与神经系统疾病^[23-25]、心脑血管疾病^[26]有着密切的关联,可能参与疾病的发生发展过程。考虑到脂质化合物存在的广泛性及其在能量代谢、膜结构构建、信号转导等一系列过程中所处的核心位置,以及脂肪醛在脂质代谢过程中所占据的重要位置,通过对脂肪醛的深入研究,可以揭示一系列重要生命过程的机制,亦将为深化对一系列重大疾病的认识、发现新的治疗靶点提供理论支持。

目前脂肪醛主要检测手段包括免疫法、GC-MS 和 LC-MS 等方法^[8]。4-HNE 大多采用免疫法检测;化学发光法大多用于对 MDA 的检测,通过 MDA 与硫代巴比妥酸结合产物的定量完成对 MDA 的检测。以上方法可以在短时间内完成对低丰度目标化合物的定量分析,但是受限于化学反应与抗体的选择性,检测的专属性仍有待进一步提升。此外,仍有大量脂肪醛由于反应性及抗体缺失而无法通过以上方法进行检测。气相色谱(gas chromatography, GS)有效提升了对挥发性脂肪醛检测的覆盖率,并在一定程度上保证了检测的专属性和敏感度,但受限于脂肪醛的稳定性,特别是具有活性基团(双键、羟基)的脂肪醛,由于热稳定性的限制,难以通过 GC 进行分

析。近年来,随着衍生化技术的快速发展,一系列针对脂肪醛分析专门设计的衍生化试剂成功开发,解决了脂肪醛离子化效率偏低的问题,使 LC-MS 在脂肪醛分析中得到广泛应用。以 5,5-二甲基-1,3-环己二酮(5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione, CHD)^[23]、2,4-二硝基苯肼(2,4-dinitrophenylhydrazine, DNPH)、5-(二甲氨基)异喹啉-1-碳酰肼[5-(dimethylamino)-1-carbohydrazide-isoquinoline, DMAQ]^[27-28]、吡啶和亚硫酸酐^[29]为代表的衍生化试剂目前已经被广泛应用于脂肪醛的 LC-MS 分析。Tie 等^[30]基于 T3 衍生化试剂开发出脂肪醛液相色谱-质谱多反应监测(liquid chromatography-multiple reaction monitoring, LC-MRM)分析方法,与 CHD、DNPH 等传统衍生化试剂相比,其衍生化条件更温和,操作更简便,反应效率更高,敏感度更高,定量更准确,在临床应用中具有显著的优势。

推荐意见 3: “炎症风暴(细胞因子风暴)”、钙超载、氧化应激、血流动力学异常导致的缺血缺氧、缺血/再灌注损伤等是当前急危重症发病及进展的主要机制,临床上针对其进行干预的疗效尚存不足。基于前期国内外基础研究及急危重症救治的临床实践经验,推荐在急危重症发病机制中考虑醛代谢紊乱的作用并指导早期治疗。

急危重症(如心搏骤停、ACS、急性肺栓塞、主动脉夹层、ARDS、脓毒症及急性胰腺炎等)在时空上存在短期进展性和快速波及性。人体是一个整体,器官受损或者功能障碍在该类疾病中的体现不会局限于某一部位,一般会迅速累及多器官,呈现出一种递进式、双向式的特点。从病理生理学层面来看,急危重症疾病一般都存在内环境紊乱、代谢障碍、能量供应及利用障碍,往往导致细胞功能受损;如果未及时控制,病情进一步加重,则最终可导致多器官功能障碍,进而危及患者生命。

当急危重症发生时,病损机体在急性期处于应激状态,可能会继发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),甚至继续进一步发展为多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)^[31];另外,该类疾病与慢性疾病失代偿所导致的器官功能障碍不同,早期积极有效地纠正器官功能紊乱及失调状态,遏制致伤致病因素的持续影响,并阻断病情恶化的病理生理机制,可以在病理变化的可逆阶段尽可能使组织结构损害和器官功能障碍得到控制。

ARDS、脓毒症及急性胰腺炎等疾病均同时伴有炎症反应的激活,能够通过增加肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 等炎症介质、花生四烯酸等活性代谢产物及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加血管通透性,导致大量炎性渗出。另外,炎症过程中众多因素均可发挥正反馈作用,使炎症逐级放大;当炎症反应超过机体调节能力时,炎症会向全身扩散,导致多器官炎症性损伤及功能障碍,炎症因子直接损伤也在多种疾病中发挥重要作用^[32]。

炎症涉及在多细胞生物体中进化的生物学机制,可通过激活先天性和适应性免疫反应来抑制损伤^[33]。在炎症反应中,免疫细胞会分泌细胞因子,引导更多免疫细胞前往受感染处;同时,细胞因子与免疫细胞之间存在正反馈调节,被激活的免疫细胞会产生更多的细胞因子,亦可引导更多免疫细胞前往受感染处^[34]。通常情况下,这一正反馈调节受到一定程度的调控。然而在某些情况下,调节机制失灵可导致体内免疫细胞被大量活化,引发“细胞因子风暴”;“细胞因子风暴”会加重疾病的进展,并进一步导致其他器官的损伤及功能障碍,如造成心肌梗死、肝肾功能衰竭和肺水肿等疾病的发生^[35]。另外,钙超载也参与了急危重症的进展。在病理情况下,内质网释放大量的 Ca^{2+} ,一旦超过了线粒体的吸收能力,就会使线粒体中的 Ca^{2+} 超载,导致线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放,线粒体膜电位丢失,线粒体逐渐肿胀直至外膜破裂,引起一系列病理变化^[36]。

在急危重症状态下通常伴有机体抗氧化应激能力下降;另外,ROS 生成增多或抗氧化成分储备消耗会进一步恶化氧化应激反应,通常导致炎症性紊乱、吞噬细胞激活、细胞因子过量产生等内环境失调的状况,进而激发全身和局部低灌注、缺氧、血管内皮细胞损伤等病理生理过程^[37-38]。此外,急危重症往往伴有血流动力学改变,其中缺血缺氧在疾病本身及其所导致的器官功能障碍中发挥着重要作用^[39]。缺血缺氧损伤主要包括细胞膜性结构的通透性和完整性遭到破坏、线粒体损伤、细胞程序性和非程序性死亡、溶酶体膜破裂、DNA 链受损及核染色质凝集,其机制主要在于活性氧类物质蓄积、细胞内钙超载、酸中毒及机体内毒素蓄积等。即使通过积极干预恢复了患者血供,再灌注损伤也会加重细胞死亡,并在一定程度上抵消再灌注治疗的有益疗效^[40]。然

而,急危重症疾病病情复杂且涉及器官广泛,仅利用以上几种机制来解释其病理生理学变化尚存不足,多年来在临床上针对以上发病机制进行干预的效果也不甚理想,因此急需一种新的理论学说来进一步阐明该类疾病的共性及理论体系。基于前期国内外基础研究成果及急危重症救治临床实践发现,内源性活性醛可以影响细胞生长、存活、代谢、炎症、氧化应激等多种生理病理学反应,从而造成“醛损伤”;病理状态下,一系列内源性活性醛会发生动态变化,醛的蓄积一旦发生,将导致多种急危重症疾病的发生发展^[41]。

推荐意见 4: 心搏骤停复苏后血浆及心肌组织中可检测到脂肪醛 (MDA、4-HNE 等) 水平明显升高,可能通过羰基化修饰琥珀酸脱氢酶导致琥珀酸大量积聚,引起线粒体功能障碍和 ROS 水平增加,进而造成复苏后心功能障碍。推荐心搏骤停复苏后尽快检测血液脂肪醛水平,用于复苏成功后心功能障碍的预警,并指导救治策略的选择。

心搏骤停严重威胁人类生命和健康,其致死致残率高,是医学界乃至社会各界广为关注的重大公共卫生问题。心搏骤停患者复苏成功后,神经功能障碍和(或)其他类型的器官功能障碍仍然会导致超过 50% 的病死率。心搏骤停复苏后心功能障碍是心搏骤停后综合征的组成部分,被认为是心肌顿抑的一种形式,氧化应激是心搏骤停复苏后心功能障碍的重要机制。目前已有大量的基础研究支持氧化应激诱导的脂质过氧化及该过程伴随的内源性醛 (包括 MDA、4-HNE 等) 聚积在心搏骤停中发挥重要作用^[42-43]。

Hayashida 等^[44]针对心搏骤停复苏后 24 h 大鼠心肌 DNA 氧化损伤指标 8-羟脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OH-dG) 和 4-HNE 进行免疫组化检测发现,8-OH-dG 和 4-HNE 阳性心肌细胞分布于整个心肌,特别是在心内膜细胞;而给予 H_2 吸入后,大鼠心肌组织中 8-OH-dG 和 4-HNE 阳性心肌细胞均明显减少。与之类似的另一项研究结果显示,心搏骤停大鼠自主循环恢复 (restoration of spontaneous circulation, ROSC) 后 3~24 h 血清 MDA 水平较假手术组显著升高^[45]。提示 4-HNE 和 MDA 这两种内源性醛在复苏后心功能障碍中发挥了重要作用。随后一项研究表明,给予 ω -3 PUFA 及抗坏血酸干预后,可以降低心搏骤停大鼠复苏后心肌组织中 MDA 与 4-HNE 蛋白结合物水平,并改善心功能^[46],进一步

揭示了 MDA 和 4-HNE 这两种内源性醛在心搏骤停复苏后心功能障碍中的致病作用。

ALDH2 是用于乙醇衍生的乙醛和内源性脂肪醛(如 4-HNE、MDA)解毒的关键酶^[16]。研究表明,在大鼠心肌细胞中,4-HNE(40 μmol/L)可通过增加琥珀酸脱氢酶的羧基修饰,促进琥珀酸聚集及线粒体膜电位和线粒体 ROS 水平增加,进而导致线粒体损伤,介导复苏后心功能障碍;而采用激活或过表达 ALDH2 清除 4-HNE 后,可明显减少线粒体 ROS 的生成,从而保护线粒体,改善复苏后心功能,进一步提示 4-HNE 在心搏骤停复苏后心功能障碍中的直接致病作用^[47]。

综上所述,心搏骤停复苏后检测血液脂肪醛水平,可早期评估复苏后心功能,用于复苏后心功能障碍的早期预警。

推荐意见 5: 在人体动脉粥样硬化不稳定斑块组织及 ACS 患者血浆中均可检测到 4-HNE、MDA、丙烯醛、乙二醛、脱氧葡萄糖酮醛和甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)等脂肪醛水平明显升高。推荐在 ACS 早期进行血浆脂肪醛检测,有助于早期预警、评估预后及指导治疗。

ACS 是一组临床综合征,主要包括 ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛^[48];其病理基础为冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,从而导致冠状动脉内急性血栓形成^[49-50]。大量的基础实验及临床研究表明,4-HNE 是氧化低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)导致斑块形成和进展的主要成分,参与动脉粥样硬化的发生发展^[51-56];而醛的解毒酶 ALDH2 在动脉粥样硬化中发挥保护作用^[57]。

1997 年 Niwa 等^[58]在人动脉斑块组织或患者血浆中已检测到 4-HNE、MDA、丙烯醛、乙二醛、脱氧葡萄糖酮醛和 MGO 等活性醛的结合物。2002 年,一项纳入日本 342 例心肌梗死患者和 1820 例健康对照者的病例对照研究表明,ALDH2 rs671 是心肌梗死的危险因素^[59]。随后在我国、日本和韩国进行的临床研究进一步表明,ALDH2*2 等位基因携带者发生冠状动脉疾病、心肌梗死和冠状动脉痉挛性心绞痛的风险升高^[1, 60-62]。

作为 4-HNE 和乙醛解毒酶,ALDH2 在巨噬细胞中过表达可减弱氧化应激,促进 4-HNE 降解,通过激活 4-HNE-过氧化物酶体抑制 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的激

活^[57],并通过激活 4-HNE-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferation-activated receptor γ, PPARγ)-CD36 通路阻止泡沫细胞的形成^[63]。此外,ALDH2 的激活通过 4-HNE 发挥了解毒作用,抑制了内皮细胞的内质网应激和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的衰老。总之,这些研究均揭示了 ALDH2 在动脉粥样硬化中的多效性作用,并为深入了解 ALDH2 rs671 的 SNP 增加冠心病风险的分子机制提供了依据。

推荐意见 6: 在急性主动脉夹层(acute aortic dissection, AAD)患者及动物模型主动脉组织匀浆中均发现 MDA、4-HNE 等水平显著升高,且醛代谢关键酶 ALDH2 在 AAD 等不同疾病中发挥“双刃剑”作用,推荐在 AAD 患者中检测血浆脂肪醛水平和 ALDH2 基因型进行疾病防控。

主动脉病理性扩张至正常血管直径的 50% 以上称为主动脉瘤。主动脉夹层是指主动脉腔内血液通过内膜破口进入主动脉壁中层形成的血肿。夹层假腔会影响从心脏到其他器官(脑、肾、肠系膜等)的血液供应,而主动脉管壁破裂会导致患者急性死亡^[64]。有研究表明,主动脉瘤或主动脉夹层影响着全球 1.3%~8.0% 的人群^[8];吸烟、年龄增长均会提高 AAD 的发病率^[65-66]。

Cui 等^[67]研究的基础实验部分结果显示,在使用富马酸 β-氨基丙腈(β-aminopropionitrile, BAPN)诱导主动脉夹层的 C57BL/6 小鼠模型主动脉组织匀浆中可以检测到 MDA 水平升高。同时,一项纳入了 20 例主动脉夹层患者与 20 例健康对照者的病例对照研究表明,主动脉夹层患者血中 MDA 的中位数明显高于健康对照者,证明 MDA 在主动脉夹层中或许有致病作用^[68]。

Cui 等^[67]在研究的验证部分使用非靶向代谢组学和质谱法分别测定了验证队列的 700 例及 692 例个体的血浆琥珀酸水平,结果显示, AAD 患者血浆琥珀酸水平明显升高;该研究表明,琥珀酸可以加重血管紧张素 II 诱导的小鼠 AAD,且血浆琥珀酸盐水平能够将 AAD 患者与健康对照者和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)或肺栓塞(pulmonary embolism, PE)患者区分开来。研究证实,4-HNE 可通过增加琥珀酸脱氢酶羧基化修饰,促进琥珀酸积聚增多,从而损伤心肌,表明 4-HNE 可作为琥珀酸水平增加的上游来源,与 AAD 的发生密切相关^[47]。

来自两个独立中心的病例对照研究表明,与野

生型基因个体相比,携带突变 ALDH2 基因的个体发生主动脉夹层和主动脉瘤的风险降低了 50%^[7],表明抑制 ALDH2 可以延缓主动脉夹层和主动脉瘤的发展。动物实验进一步证实,ALDH2 敲除对于抑制主动脉夹层的发生具有保护作用,能够降低主动脉扩张程度和夹层破裂的发生率^[69]。从机制上来说,ALDH2 缺陷导致微小 RNA-31-5p(microRNA-31-5p, miR-31-5p)表达下调,进而改变心肌蛋白 mRNA 表达水平;通过抑制 ALDH2 与心肌蛋白相互作用,可以抑制 VSMC 的表型转换^[70]。一项针对腹主动脉瘤的研究表明,ALDH2 直接与血清反应因子辅助蛋白 SAP2 抗体 ELK3 mRNA 稳定性调节剂 Lin-28 同源基因 B(Lin-28 homolog B, LIN28B)结合,阻碍 LIN28B 与 ELK3 mRNA 结合可抑制 ELK3 表达,并损害内皮屏障功能,促进主动脉瘤的发生^[69]。

以上证据表明,内源性醛能发挥类似琥珀酸盐对高危胸痛的鉴别诊断作用;同时,ALDH2 特异性敲低在 AAD 患者中可发挥保护作用。

推荐意见 7: 在脓毒症、器官功能衰竭、ARDS 及 PE/PAH 等多种急危重症早期患者血浆中可检测到 4-HNE、MDA、甲烷二羧酸醛、壬烯醛、辛醛、庚醛、戊醛、己醛、十一碳稀醛等 20 余种醛水平变化,存在醛代谢紊乱,并与疾病病情严重程度密切相关,建议可通过体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、人工肝或目标体温管理(targeted temperature management, TTM)的早期应用恢复醛代谢稳态,且上述治疗措施与疾病良好预后密切相关。

脓毒症被定义为继发于宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[71],大约 60% 的脓毒症患者会发生脓毒性心肌病。有研究证明,ALDH2 可以通过抑制 mPTP 的形成及一氧化碳的产生,增加脂多糖诱导的脓毒症小鼠心排量及每搏量,减轻心功能障碍^[72]。此外,ALDH2 可通过钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β -单磷酸腺苷活化蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Ca^{2+} /calmodulin dependent protein kinase β -adenosine monophosphate-activated protein kinase-mammalian target of rapamycin, CaMKK β -AMPK-mTOR)诱导的自噬来抑制内质网应激,从而预防脓毒症相关性心肌异常^[1]。ALDH2 可通过清除醛和阻断核蛋白去乙酰化酶 3(histone deacetylase 3, HDAC3)向线粒体移位及随之而来的

人羟辅酶 A 脱氢酶 α (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase alpha, HADHA)脱乙酰来抑制线粒体-炎症小体途径,从而预防脓毒性休克诱导的心肌细胞焦亡^[11],为治疗脓毒性心肌病提供了潜在的治疗靶点。

醛代谢关键酶 ALDH2 在需要高线粒体含量的器官(如肝脏、心脏和大脑)中大量表达^[73]。ALDH2 已经被证实多个组织缺血/再灌注损伤过程中发挥保护作用,其可以通过清除细胞毒性醛来减轻氧化应激,并且可以防止心脏、大脑、肝脏和肺脏缺血/再灌注损伤。一项纳入了 613 例高血压或冠状动脉疾病等心血管疾病患者的前瞻性横断面研究结果显示,ALDH2 突变个体与射血分数保留的心力衰竭风险增加有关^[74]。另有研究表明,增强 ALDH2 功能可以预防心肌梗死后心力衰竭^[75]。此外,ALDH2 可以改善肝功能损伤,ALDH2 酶活性激动剂 Alda-1 可以提高急性酒精中毒后 ALDH2 的活性,并且加速乙醛的清除^[69]。在碘己醇诱导的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)小鼠中,ALDH2 可通过 Beclin-1(一种参与自噬机制的哺乳动物蛋白)途径调节自噬,从而预防 AKI^[76]。ALDH2 是中枢神经系统的新治疗靶点,在大脑中动脉闭塞大鼠模型中发现,增加 ALDH2 活性可以改善脑水肿,减小梗死体积,减轻神经损伤,其治疗益处与 4-HNE 清除和水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)下调有关^[77]。

ARDS 是由肺内原因和(或)肺外原因引起的,以顽固性低氧血症为显著特征的临床综合征,因高病死率而倍受关注。氧疗是 ARDS 的常用治疗方法,但高氧诱导 ROS 的形成可导致 4-HNE 增加。研究显示,与未植入 Alzet 泵(一种胶囊大小的渗透压泵,可以植入实验动物皮下或腹腔内,直接或通过导管以微升/小时的速度缓慢持续准确地送出测试药剂)的对照组 ARDS 小鼠相比,植入 Alzet 泵的 ARDS 小鼠在暴露于高氧环境下持续接受 ALDH 活性激活剂 Alda-1 后,其免疫细胞浸润受到抑制,蛋白质渗漏和肺泡通透性降低,表明持续递送 Alda-1 对小鼠高氧诱导的肺损伤有保护作用^[78]。吸烟是 ARDS 的高危因素。研究表明,将小鼠急性并长时间暴露于香烟烟雾中,存在于烟草烟雾中的活性醛丙烯醛可增加肺血管通透性,破坏肺泡-毛细血管的屏障功能,导致肺部炎症,增加 ARDS 易感性,抑制醛诱导的肺血管通透性对于预防烟草诱导的 ARDS 至关重要^[79]。

PAH 是一种严重的进行性疾病,主要病理表现为肺血管阻力进行性增加、呼吸困难、肺血管重构

和右心衰竭。大量研究表明,氧化应激诱导的脂质过氧化反应及其产物 4-HNE 在肺血管病理重构中具有重要作用^[11, 80-81]。一项针对大鼠的研究表明,ALDH2 激动剂 Alda-1 可以通过调节核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化,降低 4-HNE、MDA 水平及右心室收缩压,进而改善肺血管重构^[80]。此外,在缺氧诱导的 PAH 模型中,ALDH2 可以通过清除 4-HNE 调节线粒体分裂和肺动脉平滑肌细胞增殖,从而减轻体内 PAH 的严重程度^[81]。一项针对缺氧诱导 PAH 小鼠模型的研究显示,ALDH2 敲除小鼠表现出明显的肺小动脉肌化和肺组织 4-HNE 水平升高,增加了自噬通量和 ERK1/2-Beclin-1 活性,加剧了右心室肥厚和纤维化,表明 ALDH2 可能通过 ERK1/2-Beclin-1 通路调节自噬,从而发挥对 PAH 的预防和保护作用^[11]。Genipin 是栀子苷经 β -葡萄糖苷酶水解后的产物,是一种优良的天然生物交联剂(一种能在线型结构分子缩聚时发挥架桥连接作用而使其分子中的基团互相键合成为不溶网状体的物质),可应用于人造骨骼、伤口包扎材料等,其毒性明显低于戊二醛和其他常用化学交联剂。在大鼠 PAH 模型中,Genipin 通过降低甲烷二羧酸醛水平发挥了保护作用^[70]。Nagano 等^[82]给予 18 例先天性心脏病和 PAH 婴儿(携带及不携带 ALDH2 基因多态性各 9 例)硝酸甘油起始剂量为 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,并逐渐增加剂量 $1 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 至肺血管阻力降低 30% 以上的治疗措施,同时于两组患儿输注结束时测定血浆硝酸甘油水平和肺血管阻力,结果显示,ALDH2 基因多态性患儿血浆硝酸甘油水平明显高于无基因多态性患儿;相反,ALDH2 基因突变患儿肺血管阻力降低幅度小于野生型基因患儿,表明醛代谢酶 ALDH2 可通过影响硝酸甘油在人体内药代动力学和血流动力学,进而影响对 PAH 的疗效。

3 总结

本共识通过全面回顾醛代谢紊乱在急危重症早期变化的国内外基础和临床研究,围绕醛代谢紊乱学说的提出、该学说如何指导急危重症早期救治,共凝炼出 7 个方面的科学问题和推荐意见。本共识旨在通过醛代谢紊乱这一共性、基础新学说的指导,从新的层面进一步提高急危重症患者的救治水平,进而为急危重症患者提出新的、安全可靠的救治方案,提高急危重症患者整体生存率。醛代谢紊乱学说具体的适用性及可行性仍需要通过深入开展基础和临床研究进一步验证。

共识执笔组成员 边圆(山东大学齐鲁医院急诊科),薛丽(山东大学齐鲁医院急诊科),吴文晓(山东大学齐鲁医院急诊科),刘佳(山东大学齐鲁医院急诊科),曹盛川(山东大学齐鲁医院急诊科),刘维康(山东大学齐鲁医学院),刘湘国(山东大学齐鲁医学院),芮海英(山东大学齐鲁医学院),于华祥(山东大学齐鲁医学院),吴旭婷(山东大学齐鲁医学院),徐萍(山东大学齐鲁医学院),迟恺(山东大学齐鲁医学院),宋小帅(山东大学齐鲁医学院),邹文逸(山东大学齐鲁医学院),王冯鑫(山东大学齐鲁医学院),林惠(山东大学齐鲁医学院)

共识专家组成员(按名字首字母顺序) 边圆(山东大学齐鲁医院急诊科),曹义海(瑞典卡罗林斯卡医学院),曹英娟(山东大学齐鲁医院护理部),曹钰(四川大学华西医院急诊科),陈旭峰(江苏省人民医院急诊科),陈玉国(山东大学齐鲁医院急诊科),崇巍(中国医科大学附属第一医院急诊科),高璐瑶(山东大学齐鲁医院急诊科),郭海鹏(山东大学齐鲁医院重症医学科),郭伟(首都医科大学附属北京天坛医院急诊科),韩小彤(湖南省人民医院急诊科),何小军(中华急诊医学杂志),孔立(山东省中医院急诊重症医学中心),李琛(山东大学齐鲁医院重症医学科),李传保(山东大学齐鲁医院急诊科),刘凯(山东大学齐鲁医院心外科),吕奔(中南大学湘雅二医院),吕传柱(四川省人民医院/四川省医学科学院急诊科),马恒(空军军医大学基础医学院),马渝(重庆市急救医疗中心),马岳峰(浙江大学医学院附属第二医院急诊科),庞佼佼(山东大学齐鲁医院急诊科),彭志勇(武汉大学中南医院重症医学科),秦历杰(河南省人民医院急诊科),任骏(复旦大学附属中山医院心内科),桑少伟(山东大学齐鲁医院临床流行病学研究室),商德亚(山东省立医院急诊科),唐朝枢(北京大学基础医学院),铁伟(中国矿业大学(北京)),王昊(山东大学齐鲁医院重症医学科),王甲莉(山东大学齐鲁医院急诊科),魏捷(武汉大学人民医院急诊科),魏述建(山东大学齐鲁医院急诊科),邢金燕(青岛大学附属医院重症医学科),徐峰(山东大学齐鲁医院急诊科),徐军(北京协和医院急诊科),薛丽(山东大学齐鲁医院急诊科),尹慧勇(中国科学院上海营养与健康研究所),于学忠(北京协和医院急诊科),张斌(青海省人民医院急诊科),张澄(山东大学齐鲁医院心内科),张国强(中日友好医院急诊科),张茂(浙江大学医学院附属第二医院急诊科),张猛(山东大学齐鲁医院心内科),张敏(山东大学齐鲁医院护理部),张铭湘(山东大学齐鲁医院心内科),张文程(山东大学齐鲁医院心内科),张欣(山东大学齐鲁医院检验科),张义(山东大学齐鲁医院检验科),张媛(山东大学齐鲁医院临床流行病学研究室),郑灿辉(海军军医大学药学院),朱孔凯(山东大学高等医学研究院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xu F, Chen YG, Xue L, et al. Role of aldehyde dehydrogenase 2 Glu504Lys polymorphism in acute coronary syndrome [J]. J Cell Mol Med, 2011, 15 (9): 1955-1962. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01181.x.
- [2] Pan C, Zhao Y, Bian Y, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 Glu504Lys variant predicts a worse prognosis of acute coronary syndrome patients [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22 (4): 2518-2522. DOI:

- 10.1111/jcmm.13536.
- [3] Khan M, Qiao F, Kumar P, et al. Neuroprotective effects of Alda-1 mitigate spinal cord injury in mice: involvement of Alda-1-induced ALDH2 activation-mediated suppression of reactive aldehyde mechanisms [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17 (1): 185–193. DOI: 10.4103/1673-5374.314312.
 - [4] Cui R, Kamatani Y, Takahashi A, et al. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137 (5): 1768–1775. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.070.
 - [5] Chen CH, Ferreira JC, Gross ER, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94 (1): 1–34. DOI: 10.1152/physrev.00017.2013.
 - [6] Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (2): 173–180. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70019-1.
 - [7] Yang KH, Ren J, Li X, et al. Prevention of aortic dissection and aneurysm via an ALDH2-mediated switch in vascular smooth muscle cell phenotype [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (26): 2442–2453. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa352.
 - [8] Berdyshev EV. Mass spectrometry of fatty aldehydes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1811 (11): 680–693. DOI: 10.1016/j.bbailp.2011.08.018.
 - [9] 薛丽, 陈玉国, 徐峰, 等. 汉族冠心病患者 ALDH2 基因多态性与心肌梗死、饮酒面红的相关性研究——附 231 例报告 [J]. *新医学*, 2007, 38 (12): 791–792, 813. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2007.12.009.
 - [10] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438. DOI: 10.1155/2014/360438.
 - [11] Zhang Y, Lv Y, Zhang QJ, et al. ALDH2 attenuates myocardial pyroptosis through breaking down mitochondrion-NLRP3 inflammasome pathway in septic shock [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1125866. DOI: 10.3389/fphar.2023.1125866.
 - [12] Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants [J]. *Alcohol Res Health*, 2007, 30 (1): 5–13. DOI: 10.1093/alcal/ag1093.
 - [13] Zambelli VO, Gross ER, Chen CH, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 regulates nociception in rodent models of acute inflammatory pain [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (251): 251ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009539.
 - [14] Gęgotek A, Skrzydlewska E. Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products [J]. *Chem Phys Lipids*, 2019, 221: 46–52. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2019.03.011.
 - [15] 张鹤, 陈玉国, 徐峰, 等. 饮酒面红预测硝酸甘油缓解心绞痛急性发作的价值 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2007, 45 (9): 927–930. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7554.2007.09.016.
 - [16] Zhang J, Guo YY, Zhao XK, et al. The role of aldehyde dehydrogenase 2 in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20 (7): 495–509. DOI: 10.1038/s41569-023-00839-5.
 - [17] Sonowal H, Ramana KV. 4-Hydroxy-trans-2-nonenal in the regulation of anti-oxidative and pro-inflammatory signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5937326. DOI: 10.1155/2019/5937326.
 - [18] Zhai XX, Wang WJ, Sun SK, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal promotes cardiomyocyte necroptosis via stabilizing receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 721795. DOI: 10.3389/fcell.2021.721795.
 - [19] Liu LL, Pang JJ, Qin DD, et al. Deubiquitinase OTUD5 as a novel protector against 4-HNE-triggered ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (28): e2301852. DOI: 10.1002/advs.202301852.
 - [20] Gautam J, Banskota S, Shah S, et al. 4-Hydroxynonenal-induced GPR109A (HCA₂ receptor) activation elicits bipolar responses, G_{αi}-mediated anti-inflammatory effects and G_{βγ}-mediated cell death [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175 (13): 2581–2598. DOI: 10.1111/bph.14174.
 - [21] Feng ZH, Hu WW, Tang MS. Trans-4-hydroxy-2-nonenal inhibits nucleotide excision repair in human cells: a possible mechanism for lipid peroxidation-induced carcinogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (23): 8598–8602. DOI: 10.1073/pnas.0402794101.
 - [22] Riendeau D, Meighen E. Enzymatic reduction of fatty acids and acyl-CoAs to long chain aldehydes and alcohols [J]. *Experientia*, 1985, 41 (6): 707–713. DOI: 10.1007/BF02012564.
 - [23] Williams TI, Lovell MA, Lynn BC. Analysis of derivatized biogenic aldehydes by LC tandem mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2005, 77 (10): 3383–3389. DOI: 10.1021/ac048265+.
 - [24] Afonso CB, Sousa BC, Pitt AR, et al. A mass spectrometry approach for the identification and localization of small aldehyde modifications of proteins [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 646: 38–45. DOI: 10.1016/j.abb.2018.03.026.
 - [25] Altomare A, Baron G, Gianazza E, et al. Lipid peroxidation derived reactive carbonyl species in free and conjugated forms as an index of lipid peroxidation: limits and perspectives [J]. *Redox Biol*, 2021, 42: 101899. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101899.
 - [26] Orecchioni M, Kobiyama K, Winkels H, et al. Olfactory receptor 2 in vascular macrophages drives atherosclerosis by NLRP3-dependent IL-1 production [J]. *Science*, 2022, 375 (6577): 214–221. DOI: 10.1126/science.abg3067.
 - [27] Srivastava S, Liu SQ, Conklin DJ, et al. Involvement of aldose reductase in the metabolism of atherogenic aldehydes [J]. *Chem Biol Interact*, 2001, 130–132 (1–3): 563–571. DOI: 10.1016/s0009-2797(00)00299-4.
 - [28] Feng XH, Tang ZH, Chen BY, et al. A high-efficiency quantitation method for fatty aldehyde based on chemical isotope-tagged derivatization [J]. *J Food Compos Anal*, 2022, 107: 104381. DOI: 10.1016/j.jfca.2021.104381.
 - [29] Qi WS, Wang YJ, Cao YQ, et al. Simultaneous analysis of fatty alcohols, fatty aldehydes, and sterols in thyroid tissues by electrospray ionization-ion mobility-mass spectrometry based on charge derivatization [J]. *Anal Chem*, 2020, 92 (13): 8644–8648. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c01292.
 - [30] Tie C, Hu T, Jia ZX, et al. Derivatization strategy for the comprehensive characterization of endogenous fatty aldehydes using HPLC-multiple reaction monitoring [J]. *Anal Chem*, 2016, 88 (15): 7762–7768. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b01756.
 - [31] Galluzzi L, Yamazaki T, Kroemer G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19 (11): 731–745. DOI: 10.1038/s41580-018-0068-0.
 - [32] Wallach D, Kang TB, Kovalenko A. Concepts of tissue injury and cell death in inflammation: a historical perspective [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (1): 51–59. DOI: 10.1038/nri3561.
 - [33] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (23): 2255–2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
 - [34] Leonard WJ, Lin JX. Strategies to therapeutically modulate cytokine action [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22 (10): 827–854. DOI: 10.1038/s41573-023-00746-x.
 - [35] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (10): 929–938. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761.
 - [36] Walkon LL, Strubbe-Rivera JO, Bazil JN. Calcium overload and mitochondrial metabolism [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (12): 1891. DOI: 10.3390/biom12121891.
 - [37] Forman HJ, Zhang HQ. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (9): 689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.
 - [38] 庞天舒, 丁国平, 阙日升, 等. 急危重症氧化应激及微循环障碍的研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22 (5): 553–555. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.05.029.
 - [39] Lee JW, Ko J, Ju C, et al. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51 (6): 1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0235-1.
 - [40] Luo Q, Sun W, Li ZB, et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomaterials*, 2023, 303: 122368. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122368.
 - [41] 薛丽, 秦丹丹, 梁燕, 等. 醛代谢紊乱的病理生理学意义 [J]. *生理科学进展*, 2021, 52 (1): 49–54.
 - [42] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke [J]. *Resuscitation*, 2008, 79 (3): 350–379. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017.
 - [43] Binks A, Nolan JP. Post-cardiac arrest syndrome [J]. *Minerva Anestesiol*, 2010, 76 (5): 362–368.
 - [44] Hayashida K, Sano M, Kamimura N, et al. H₂ gas improves functional outcome after cardiac arrest to an extent comparable to



- therapeutic hypothermia in a rat model [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1 (5): e003459. DOI: 10.1161/JAHA.112.003459.
- [45] Huo TT, Zeng Y, Liu XN, et al. Hydrogen-rich saline improves survival and neurological outcome after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in rats [J]. *Anesth Analg*, 2014, 119 (2): 368–380. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000303.
- [46] Cheng C, Li H, Liang L, et al. Effects of ω -3 PUFA and ascorbic acid combination on post-resuscitation myocardial function [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110970. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110970.
- [47] Zhang R, Liu BS, Fan XH, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against post-cardiac arrest myocardial dysfunction through a novel mechanism of suppressing mitochondrial reactive oxygen species production [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 373. DOI: 10.3389/fphar.2020.00373.
- [48] 中国成人心搏骤停后综合征器械支持治疗临床实践指南研究项目组, 中华医学会急诊医学分会复苏学组, 中华医学会急诊医学分会胸痛学组, 等. 中国成人心搏骤停后综合征器械支持治疗临床实践指南 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (8): 789–801. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220802-00709.
- [49] 王虹, 林英忠. 急性冠脉综合征的抗炎治疗 [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19 (11): 701–704. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2007.11.022.
- [50] 刘健, 丛洪良. 高三酰甘油血症与冠状动脉粥样硬化病变严重程度关系的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (6): 357–360. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.010.
- [51] 李玉成, 杨楠, 海鹏丽, 等. 氧化低密度脂蛋白及脂联素在动脉粥样硬化中的作用研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44 (19): 2402–2406.
- [52] Riahi Y, Kaiser N, Cohen G, et al. Foam cell-derived 4-hydroxynonenal induces endothelial cell senescence in a TXNIP-dependent manner [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19 (8): 1887–1899. DOI: 10.1111/jcmm.12561.
- [53] Xue L, Yang FH, Han ZQ, et al. ALDH2 mediates the dose-response protection of chronic ethanol against endothelial senescence through SIRT1/p53 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504 (4): 777–783. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.081.
- [54] Usatyuk PV, Natarajan V. Role of mitogen-activated protein kinases in 4-hydroxy-2-nonenal-induced actin remodeling and barrier function in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (12): 11789–11797. DOI: 10.1074/jbc.M311184200.
- [55] Usatyuk PV, Natarajan V. Hydroxyalkenals and oxidized phospholipids modulation of endothelial cytoskeleton, focal adhesion and adherens junction proteins in regulating endothelial barrier function [J]. *Microvasc Res*, 2012, 83 (1): 45–55. DOI: 10.1016/j.mvr.2011.04.012.
- [56] Go YM, Halvey PJ, Hansen JM, et al. Reactive aldehyde modification of thioredoxin-1 activates early steps of inflammation and cell adhesion [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171 (5): 1670–1681. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070218.
- [57] Xu YS, Yuan QZ, Cao SC, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 inhibited oxidized LDL-induced NLRP3 inflammasome priming and activation via attenuating oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529 (4): 998–1004. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.075.
- [58] Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, et al. Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99 (6): 1272–1280. DOI: 10.1172/JCI119285.
- [59] Takagi S, Iwai N, Yamauchi R, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for myocardial infarction in Japanese men [J]. *Hypertens Res*, 2002, 25 (5): 677–681. DOI: 10.1291/hyres.25.677.
- [60] Guo YJ, Chen L, Bai YP, et al. The ALDH2 Glu504Lys polymorphism is associated with coronary artery disease in Han Chinese: relation with endothelial ADMA levels [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211 (2): 545–550. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.030.
- [61] Han HG, Wang HS, Yin ZT, et al. Association of genetic polymorphisms in ADH and ALDH2 with risk of coronary artery disease and myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *Gene*, 2013, 526 (2): 134–141. DOI: 10.1016/j.gene.2013.05.002.
- [62] Wang Q, Zhou SB, Wang LJ, et al. ALDH2 rs671 polymorphism and coronary heart disease risk among Asian populations: a meta-analysis and meta-regression [J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32 (7): 393–399. DOI: 10.1089/dna.2013.1995.
- [63] Wei SJ, Zhang LT, Wang BL, et al. ALDH2 deficiency inhibits ox-LDL induced foam cell formation via suppressing CD36 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512 (1): 41–48. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.02.012.
- [64] Luo CT, Zhou B, Cui Y, et al. ALDH2 knockout protects against aortic dissection [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22 (1): 443. DOI: 10.1186/s12872-022-02874-5.
- [65] Guo DC, Papke CL, He R, et al. Pathogenesis of thoracic and abdominal aortic aneurysms [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1085: 339–352. DOI: 10.1196/annals.1383.013.
- [66] Lu H, Daugherty A. Aortic aneurysms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (6): e59–e65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309578.
- [67] Cui HT, Chen YH, Li K, et al. Untargeted metabolomics identifies succinate as a biomarker and therapeutic target in aortic aneurysm and dissection [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (42): 4373–4385. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab605.
- [68] Deng L, Meng WX, Li DD, et al. The effect of ozone on hypoxia, hemolysis and morphological change of blood from patients with aortic dissection (AD): a preliminary *in vitro* experiment of ozonated autohemotherapy for treating AD [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10 (6): 1829–1840.
- [69] Zhong W, Zhang WL, Li Q, et al. Pharmacological activation of aldehyde dehydrogenase 2 by Alda-1 reverses alcohol-induced hepatic steatosis and cell death in mice [J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (6): 1375–1381. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.022.
- [70] Li J, Shi JP, Li PL, et al. Genipin attenuates hyperoxia-induced lung injury and pulmonary hypertension via targeting glycogen synthase kinase-3 β in neonatal rats [J]. *Nutrition*, 2019, 57: 237–244. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.017.
- [71] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (7): 407–420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [72] Pang JJ, Zheng Y, Han Q, et al. The role of ALDH2 in sepsis and the to-be-discovered mechanisms [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1193: 175–194. DOI: 10.1007/978-981-13-6260-6_10.
- [73] Stewart MJ, Malek K, Crabb DW. Distribution of messenger RNAs for aldehyde dehydrogenase 1, aldehyde dehydrogenase 2, and aldehyde dehydrogenase 5 in human tissues [J]. *J Investig Med*, 1996, 44 (2): 42–46. DOI: 10.1084/jem.183.2.705.
- [74] Xia CL, Chu P, Liu YX, et al. ALDH2 rs671 polymorphism and the risk of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with cardiovascular diseases [J]. *J Hum Hypertens*, 2020, 34 (1): 16–23. DOI: 10.1038/s41371-019-0182-2.
- [75] Xu L, Cui X, Chen Z, et al. Aldehyde dehydrogenase 2-associated metabolic abnormalities and cardiovascular diseases: current status, underlying mechanisms, and clinical recommendations [J]. *Cardiology Plus*, 2022, 7: 12–19. DOI: 10.1097/CP9.000000000000002.
- [76] Lin L, Tao JP, Li M, et al. Mechanism of ALDH2 improves the neuronal damage caused by hypoxia/reoxygenation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26 (8): 2712–2720. DOI: 10.26355/eurrev_202204_28601.
- [77] Li Y, Liu SL, Qi SH. ALDH2 protects against ischemic stroke in rats by facilitating 4-HNE clearance and AQP4 down-regulation [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43 (7): 1339–1347. DOI: 10.1007/s11064-018-2549-0.
- [78] Sidramagowda Patil S, Hernández-Cuervo H, Jutaro Fukumoto J, et al. Alda-1 attenuates hyperoxia-induced acute lung injury in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 597942. DOI: 10.3389/fphar.2020.597942.
- [79] Rounds S, Lu Q. Cigarette smoke alters lung vascular permeability and endothelial barrier function (2017 Grover conference series) [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8 (3): 1–10. DOI: 10.1177/2045894018794000.
- [80] Xu T, Liu SY, Ma TT, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against oxidative stress associated with pulmonary arterial hypertension [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 286–296. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.019.
- [81] Zhao Y, Wang BL, Zhang J, et al. ALDH2 (aldehyde dehydrogenase 2) protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (11): 2303–2319. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312946.
- [82] Nagano T, Ushijima K, Taga N, et al. Influence of the aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism on the vasodilatory effect of nitroglycerin in infants with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75 (10): 1361–1367. DOI: 10.1007/s00228-019-02709-x.

(收稿日期: 2023-12-01)

(责任编辑: 孙茜)

