

乙醛脱氢酶基因 *ALDH2* 对雄性小鼠生育能力的影响

徐文秀 刘庆玲 刘笑含 孔令英 董思林

许文达 石慧 赵振军*

烟台大学生命科学学院 烟台 264003

摘要: 本研究使用乙醛脱氢酶 2 (*ALDH2*) 基因全敲除的雄性 C57BL/6 (B6) 小鼠 (*Mus musculus domesticus*), 通过分析不同周龄小鼠的睾丸脏器系数、睾丸组织细胞形态、精子运动参数、配种后母鼠产仔数及子代雄雌比等生育指标, 探讨 *ALDH2* 基因敲除对雄性小鼠生育能力的影响。结果表明, 与野生型 (WT) 小鼠相比, 5、7、10 周龄 *ALDH2* 基因敲除型 (KO) 雄性小鼠睾丸脏器系数显著降低 ($P < 0.05$); 睾丸组织细胞间质变大, 精子活率显著降低 ($P < 0.05$); 产仔数和雄雌比显著降低 ($P < 0.05$)。本研究为揭示乙醛脱氢酶 *ALDH2* 基因在雄性小鼠生殖中的作用提供了一定的基础。

关键词: 乙醛脱氢酶 2; 睾丸; 精子发生; 生育能力

中图分类号: Q492 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2023) 04-590-07

The Effects of Acetaldehyde Dehydrogenase Gene *ALDH2* on Male Mice Fertility

XU Wen-Xiu LIU Qing-Ling LIU Xiao-Han KONG Ling-Ying

DONG Si-Lin XU Wen-Da SHI Hui ZHAO Zhen-Jun*

School of Life Sciences, Yantai University, Yantai 264003, China

Abstract: [Objectives] The research on mammalian sexual reproduction is beneficial to the exploration of human reproduction mechanism, which focuses on reproductive system, germ cells, fertilization cells, external environmental factors, etc. There is little research on mammalian fertility after the elimination of metabolic enzymes from the body. It is known that aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*) is the most important enzyme for aldehyde oxidation, which can metabolize a large number of harmful aldehydes produced in the body. Studies have shown that a large number of reactive oxygen species produced by male sperm during exercise can increase the aldehyde content in sperm. Therefore, we studied the fertility of *ALDH2* gene knockout male

基金项目 国家重点研发计划项目 (No. 2018YFC1003600);

* 通讯作者, E-mail: zhaozhenjun@ytu.edu.cn;

第一作者介绍 徐文秀, 女, 硕士研究生; 研究方向: 细胞生物学; E-mail: xwx5935@163.com.

收稿日期: 2022-09-19, 修回日期: 2023-01-23 DOI: 10.13859/j.cjz.202304011

mice. **[Methods]** In this study, we analyze the testicular organ coefficient, testicular tissue cell morphology, sperm motility parameters, the number of offspring born after mating, and the ratio of male to female offspring of 52 male C57BL/6 mice of different weeks of age with *ALDH2* gene knockout. Mean value comparison, one-way ANOVA, and *t*-test implemented in SPSS were used to explore the effect of *ALDH2* gene knockout on fertility of male mice. **[Results]** We found that compared with the wild type (WT) mice, the weight and testicular organ coefficient of knockout (KO) mice at 5 and 10 weeks of age and mice at 3 and 10 weeks of age had extremely significant differences ($n = 6$, $P < 0.01$) (Table 1), the weight of mice at 3 and 7 weeks of age and testicular organ coefficient of mice at 5 and 7 weeks of age had significant differences ($n = 6$, $P < 0.05$) (Table 1). Among them, the cytoplasm of testicular tissue of 10 week old *ALDH2* gene knockout male mice became larger (Fig. 2b); the sperm activity rate of knockout mice was significantly reduced ($n = 6$, $P < 0.05$) (Table 2); the litter size of *ALDH2* transgenic mice was significantly reduced (6.7 ± 0.5) compared with wild type mice (11.0 ± 2.0 , $n = 3$, $P < 0.05$), and the female to male ratio of *ALDH2* gene knockout mice was also significantly reduced (0.8 ± 0.1 vs. 1.8 ± 0.5 , $n = 3$, $P < 0.05$). **[Conclusion]** This study provides a basis for revealing the role of *ALDH2* gene in male mouse reproduction and provides valuable information for the potential diagnosis and *in vitro* application of assisted reproductive technology.

Key words: Aldehyde Dehydrogenase 2; Testis; Spermatogenesis; Fertility

乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 是一个解毒酶超家族, 其中乙醛脱氢酶 2 是乙醛代谢最有效的酶, 由 517 个氨基酸组成, 含 4 个亚基, 每个亚基包含 3 个结构域 (Ma et al. 2017)。它能代谢大量短链脂肪醛、芳香醛和多环醛 (Chen et al. 2010, 2014), 尤其是氧化应激反应产生的内源性醛, 如 4-羟基-2-壬烯醛和丙二醛 (Chen et al. 2010)。*ALDH2* 位于常染色体 12q24 上 (Chen et al. 2014, Ebert et al. 2014), 在人类 *ALDH2* 基因上共发现 84 个单核苷酸多态位点, 多数为热突变位点 671G > A 突变, 出现在第 12 个外显子, 导致氨基酸替换突变 (Weng et al. 2014, Liu et al. 2015, Ren 2018, Wang et al. 2019, Wei et al. 2019)。*ALDH2* 基因型包括野生型纯合, 具有正常的酶催化活性; 突变型杂合, 预计具 10%~45% 的野生型纯合酶活性。另一方面, 突变纯合子仅显示 1%~5% 的野生型酶催化活性 (Yu et al. 2009, Wu 2019)。这种失活突变体存在于大约 40% 的东亚人口中和近 8% 的世界人口, 表明 *ALDH2* 与人类健康和衰老有关 (Xu et al. 2010,

Zhu et al. 2022)。

乙醛脱氢酶 2 在睾丸间质细胞高表达, 研究发现酒精中毒诱发的睾丸萎缩与该基因的低表达相关 (Yamauchi et al. 2001, Yoval-Sanchez et al. 2012)。提示乙醛脱氢酶 2 与雄性生殖有一定关系。睾丸具有精子发生的功能, 在这一过程中涉及多种基因的表达与蛋白质的合成, 一旦某些蛋白质无法发挥作用, 精子发生过程将会异常并导致雄性不育现象。

鉴于 *ALDH2* 在睾丸间质细胞高表达和对代谢的影响, 我们以 *ALDH2* 基因敲除 C57BL/6 (B6) 小鼠 (*Mus musculus domesticus*) 为模型, 探讨该基因对雄性小鼠生育的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

ALDH2 基因敲除的 C57BL/6 (B6) 小鼠 (SPF 级), 由山东大学惠赠, 实验小鼠饲养在烟台大学实验动物房, 所有动物实验经烟台大学实验动物伦理委员会批准 ((2016) 12 号)。

1.2 实验方法

1.2.1 小鼠基因分型 引物流程小鼠基因组 DNA 提取参照碧云天公司提供的动物基因组 DNA 快速抽提试剂盒 (PCR 分析用) 说明, 以碧云天公司提供的 PCR Kit with Taq 试剂盒进行 PCR 扩增。*ALDH2* 引物序列为, F: 5'GAC CTA TAG AAT TCA GCA AAC GGA3'; R1: 5'GAA GCA TGT CAA CTG TGA AAG ACA G3'; R2: 5'AGA TCC TAC ACT CGG AGC ACA GC3'。购自 BIO-RAD 公司 PCR 仪进行 PCR 扩增。反应程序预变性 94 °C 3 min; 变性 94 °C 30 s, 退火温度 FR1 56.6 °C、FR2 58.8 °C, 时间为 30 s, 延伸 72 °C 59 s, 30 个循环; 最终延伸 72 °C 7 min。PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳后通过购自 BIO-RAD 公司的全能型成像系统观察并拍照记录。

1.2.2 雄性小鼠睾丸体重检测 敲除型 (KO) 和野生型 (WT) 雄性小鼠各 24 只, 分为 3、5、7 和 10 周龄, 每一周龄小鼠 6 只。分别称取每周龄组敲除型 (KO) 和野生型 (WT) 小鼠体重和睾丸重量并计算脏器系数, 即脏器重量占小鼠体重的百分比。

1.2.3 睾丸组织切片 取 10 周龄雄性小鼠左睾丸, 采用 Reichert-Jung 公司提供的组织切片机进行石蜡包埋切片、购自碧云天公司的苏木精伊红染色试剂盒进行 H.E 染色、显微镜下观察切片并拍摄。

1.2.4 精子活力检测 剪碎附睾组织, 放入预热的 PBS 中, 37 °C 孵育 5 min。吸取 200 μ l 上述液体, 放入精子分析玻片中, 使用美国 HamiltonTOX IVOS 全自动精子分析仪及 Hamilton 公司提供的计算机辅助精子分析程序进行精子活力检测。

1.2.5 雄性小鼠受精及生育能力分析 敲除型 (KO) 和野生型 (WT) 雄性小鼠各 3 只分别与野生型雌性小鼠合笼 (雌雄比为 3 : 1)。记录合笼小鼠的产仔数和子代雄雌比。

1.3 实验数据处理

数据处理采用统计学软件 SPSS 24.0, 数据

以平均值 $\pm$ 标准差表示, $P < 0.05$ 表示差异显著, $P < 0.01$ 表示差异极显著。

2 结果

2.1 小鼠基因型鉴定

经鉴定, 样品 1、2、4 为野生型小鼠 (WT), 3 和 5 为敲除 *ALDH2* 基因不完全的杂合型小鼠 (HT), 样品 6 ~ 11 为敲除型小鼠 (KO) (图 1)。

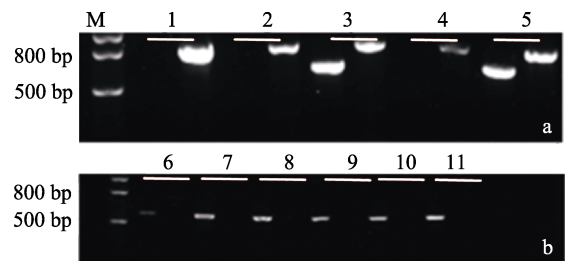


图 1 小鼠基因型凝胶成像分析

Fig. 1 Gel imaging analysis of mice genotype

M. 标准分子量; 1 ~ 11. 小鼠样品。其中, *ALDH2* 敲除型小鼠可见 549 bp 条带, 野生型小鼠可见 819 bp 条带, 两个条带都存在即为杂合型小鼠。

M. The standard molecular weight; 1 - 11. Sample mouse. 549 bp bands were found in *ALDH2* knockout mice, 819 bp bands were observed in wild type mice, heterozygous mice have both bands.

2.2 敲除型 (KO) 和野生型 (WT) 雄性小鼠睾丸组织生长发育比较

获得不同基因型的 3、5、7、10 周龄各 6 只共 48 只雄性小鼠, 统计不同周龄雄性小鼠个体体重及睾丸重量 (表 1)。3、7 周龄敲除型雄性小鼠体重显著低于野生型小鼠 ($P < 0.05$); 5、10 周龄敲除型雄性小鼠体重极显著低于野生型小鼠 ($P < 0.01$)。

3、10 周龄敲除型雄性小鼠睾丸脏器系数变化显著, 3 周龄敲除型小鼠睾丸脏器系数极显著高于野生型小鼠 ($P < 0.01$), 10 周龄敲除型小鼠睾丸脏器系数极显著低于野生型小鼠 ($P < 0.01$), 5、7 周龄野生型雄性小鼠睾丸脏器系数明显高于敲除型小鼠 ($P < 0.05$)。

表 1 不同周龄雄性小鼠体重、睾丸重量及睾丸脏器系数（平均值 ± 标准差）

Table 1 Body weight, testicular weight and testicular organ coefficient of male mice at different weeks of age (Mean ± SD)

周龄 Week-age	小鼠类型 Mouse genotype	体重 (g) Weight	睾丸重量 (g) Testicular weight	睾丸脏器系数 (%) Testis organ coefficients
3	野生型 Wild type, WT	9.24 ± 1.69	0.13 ± 0.03	1.41 ± 0.10
	敲除型 Knockout type, KO	7.42 ± 1.01*	0.10 ± 0.02	1.01 ± 0.09**
5	野生型 Wild type, WT	13.93 ± 1.83	0.15 ± 0.03	1.61 ± 0.08
	敲除型 Knockout type, KO	11.43 ± 0.52**	0.11 ± 0.02	0.88 ± 0.08*
7	野生型 Wild type, WT	15.16 ± 0.63	0.16 ± 0.03	1.07 ± 0.07
	敲除型 Knockout type, KO	13.56 ± 0.87*	0.12 ± 0.02	0.93 ± 0.03*
10	野生型 Wild type, WT	24.60 ± 2.42	0.23 ± 0.02	0.96 ± 0.12
	敲除型 Knockout type, KO	22.45 ± 0.54**	0.15 ± 0.04	0.67 ± 0.14**

同一周龄敲除型与野生型雄性小鼠进行单因素方差分析， $n=6$ ，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。
One-way ANOVA of knockout type and wild type male mice at the same week of age, $n=6$, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.3 *ALDH2* 基因敲除对雄性小鼠睾丸组织的影响

通过分析 10 周龄 *ALDH2* 基因敲除型和野生型雄性小鼠睾丸组织切片（图 2），野生型小鼠睾丸细胞密度大，排列紧密；敲除型小鼠的睾丸切片组织细胞密度小，排列松弛，其间有小的空泡，生精小管排列稀疏。

2.4 敲除型（KO）和野生型（WT）小鼠精子活力比较

不同周龄小鼠精子相关参数显示，同一周

龄野生型小鼠精子活力显著高于敲除型（表 2， $P<0.05$ ）。

10 周龄小鼠精子各项活力指标均高于 4、24 周龄；对于精子总活力，3 个周龄组敲除型小鼠均显著低于野生型小鼠。与 10 周龄野生型雄性小鼠的精子活力参数比较：10 周龄小鼠精子平均路径速度在野生型和敲除型两种小鼠中无明显差异（ $P>0.05$ ），敲除型雄性小鼠精子曲线运动速度低于野生型小鼠（ $P<0.05$ ），敲除型雄性小鼠精子平均直线运动速度显著降低

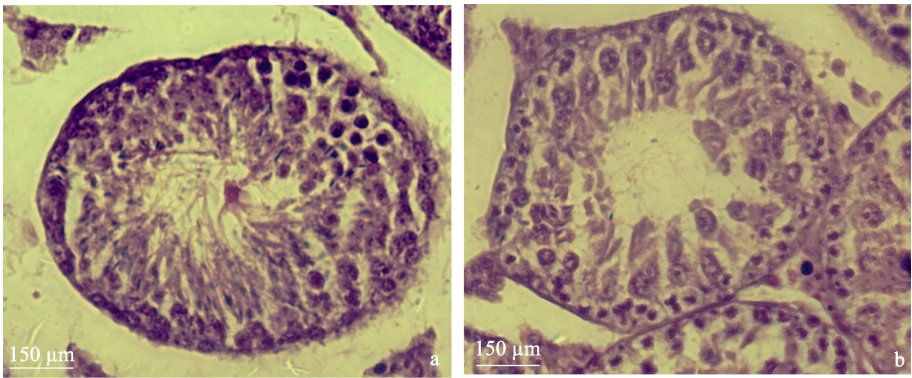


图 2 野生型和敲除型小鼠睾丸组织比较（400 ×）

Fig. 2 Comparison of testis tissue sections of wild type and knockout mice

a. 野生型（WT）雄鼠睾丸组织；b. 敲除型（KO）雄鼠睾丸组织。
a. Testicular tissue of wild type (WT) male mice; b. Knockout (KO) male mice testis tissue.

表 2 不同周龄野生型和敲除型小鼠精子活力分析

Table 2 Analysis of sperm activity of wild type and knockout type mice at different weeks of age

精子参数 Sperm parameters	周龄 Week age					
	4		10		24	
	WT	KO	WT	KO	WT	KO
精子活动率 Sperm motility (%)	76.6 ± 9.5	54.0 ± 9.2*	66.9 ± 10.3	76.5 ± 8.8*	66.9 ± 10.3	57.0 ± 9.0*
平均曲线运动速度 Average curvilinear velocity (VCL) (μm/s)	168.8 ± 37.9	158.9 ± 19.3	184.6 ± 40.4	207.8 ± 25.2*	184.6 ± 40.4	167.1 ± 25.1
平均直线运动速度 Average straight-line velocity (VSL) (μm/s)	59.4 ± 14.2	54.0 ± 3.5	45.3 ± 28.3	75.3 ± 4.2*	45.3 ± 28.3	57.4 ± 7.7
平均路径速度 Average path velocity (VAP) (μm/s)	110.9 ± 13.9	94.8 ± 11.0	126.2 ± 8.7	129.4 ± 15.3	126.2 ± 8.7	110.6 ± 16.1

WT. 野生型; KO. 敲除型; 敲除型小鼠精子活动率与 10 周龄野生型小鼠进行单因素方差分析, $n = 6$, $*P < 0.05$ 。

WT. Wild type; KO. Knockout type; One-way ANOVA of sperm activity rate of knockout mice and 10 week old wild type mice, $n = 6$, $*P < 0.05$.

($P < 0.05$)。由此可知, 精子活力受小鼠年龄的影响, 周龄越大的小鼠精子活力越低, 反之周龄小的成年小鼠活力越高。

2.5 敲除型 (KO) 雄性小鼠与野生型 (WT) 雄性小鼠后代数量及性比

统计了不同基因型小鼠半年产仔数和性别比例, 测定小鼠以雄性: 雌性为 1: 3 进行生育力测定, 敲除 *ALDH2* 基因雄性小鼠的产仔数 6.7 ± 0.5 , 野生型雄性小鼠的产仔数 11.0 ± 2.0 ; 敲除型小鼠的雄雌比 0.8 ± 0.1 , 野生型小鼠雄雌比 1.8 ± 0.5 。统计分析发现, 敲除型雄性小鼠产仔数低于野生型雄性小鼠 ($n = 3$, $P < 0.05$)。同一类型雄性小鼠之间差异不显著 ($P > 0.05$)。敲除型小鼠后代雄雌比显著低于野生型雄性小鼠 ($n = 3$, $P < 0.05$)。

3 讨论

乙醛脱氢酶 2 表达量降低会对小鼠肝、肾造成不同程度的损伤 (Sinclair 2006, Yoval-Sanchez et al. 2012)。近年来雄性生殖相关研究逐渐成为热点, 有研究表明 *ALDH2* 的缺失与酒精中毒诱发的睾丸萎缩症相关 (Yamauchi et al. 2001), 提示 *ALDH2* 与雄性生殖存在潜在关联。

精子功能受到多种因素影响, 以往研究多

集中于精子膜蛋白 (Inoue 2018), 而代谢途径对精子功能影响 (Weng et al. 2014) 的研究较少。本研究以 *ALDH2* 基因敲除小鼠为模型, 探讨了敲除 *ALDH2* 基因对雄性小鼠生殖的影响。睾丸是精子发生的重要场所, 本研究首先检测了敲除 *ALDH2* 基因对小鼠睾丸发育的影响。研究表明, *ALDH2* 基因敲除影响雄性小鼠的生长发育、睾丸系数、睾丸组织细胞形态等, 具体表现为 3 周龄和 10 周龄 *ALDH2* 基因敲除雄性小鼠睾丸脏器系数显著低于野生型小鼠, 睾丸组织出现空泡, 部分细胞间隙增大, 提示敲除 *ALDH2* 基因对雄性小鼠的睾丸发育及功能产生影响。

本研究还检测了 *ALDH2* 基因敲除雄性小鼠的精子质量和生育力。结果发现, *ALDH2* 基因敲除小鼠的精子活力显著低于正常小鼠, 窝仔数显著减少, 后代雌雄比例发生显著变化。实验表明 *ALDH2* 基因敲除对雄性小鼠的生殖功能产生了显著影响。

ALDH2 是一种具有多种功能的蛋白, 可能通过多重机制影响雄性小鼠生殖。首先, *ALDH2* 作为乙醛代谢最重要的酶, 可有效减少有害醛类物质, 从而对精子起到一定保护作用 (Gibb et al. 2016), *ALDH2* 基因敲除小鼠导致有害物质积累, 从而导致精子活力减弱, 生

育力降低。其次,有研究表明,*ALDH2* 基因的定位主要是在睾丸间质细胞,睾丸间质细胞主要的功能是合成和分泌雄激素,雄激素可以促进精子的产生及成熟(田洪成等 2016)。*ALDH2* 基因敲除可能影响了雄激素水平,进而影响精子产生和成熟。最后,*ALDH2* 不仅是乙醛代谢过程中的关键酶,而且是体内重要的氧化应激分子(Wang et al. 2019)。*ALDH2* 具有抗凋亡的作用,是急性酒精中毒的保护因子,能阻止乙醇诱导心肌细胞的凋亡、蛋白质损伤和线粒体膜电位去极化(Duan et al. 2016)。在对糖尿病大鼠(*Rattus norvegicus*)研究中,*ALDH2* 可以保护心肌细胞(Chen et al. 2019, Yang et al. 2020),抑制细胞的凋亡,*ALDH2* 受体激动剂乙醇可显著减少乳酸脱氢酶的释放和半胱氨酸蛋白酶 3 (cysteine aspartate—specific protease-3, Caspase-3) 的活性,促进 *ALDH2* 的激活和细胞凋亡相关的 B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma-2, Bcl-2) mRNA 的表达(王红巨等 2012)。

ALDH2 有抵抗氧化应激的功能,*ALDH2* 基因转染可以抵抗 H_2O_2 诱导的外周血单核细胞损伤和减缓凋亡,并伴随着细胞内活性氧的下调(Hu et al. 2011)。*ALDH2* 转基因可以明显减缓乙醛诱导的心肌细胞活性氧的生成、心肌细胞凋亡以及细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)和应激活化蛋白激酶/C-Jun 氨基末端激酶(tress-activated protein kinase/C-Jun N-terminal kinase, SAPK/JNK)的磷酸化(Li et al. 2006)。

综上所述,*ALDH2* 具有重要和复杂的功能,可能通过多重机制影响雄性小鼠生殖,但具体机制仍需进一步的研究与验证,这也是我们今后重点探讨的问题。

参 考 文 献

- Chen C H, Ferreira J C, Gross E R, et al. 2014. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: New therapeutic opportunities. *Physiological Reviews*, 94(1): 1–34.
- Chen C H, Ferreira J C B, Mochly-Rosen D. 2019. *ALDH2* and cardiovascular disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1193(5): 53–67.
- Chen C H, Sun L, Mochly-Rosen D. 2010. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases. *Cardiovascular Research*, 88(1): 51–57.
- Duan Y, Gao Y, Zhang J, et al. 2016. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 protects gastric mucosa cells against DNA damage caused by oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 93(4): 165–176.
- Ebert A D, Kodo K, Liang P, et al. 2014. Characterization of the molecular mechanisms underlying increased ischemic damage in the aldehyde dehydrogenase 2 genetic polymorphism using a human induced pluripotent stem cell model system. *Science Translational Medicine*, 6(255): 255–130.
- Gibb Z, Lambourne S R, Curry B J, et al. 2016. Aldehyde dehydrogenase plays a pivotal role in the maintenance of stallion sperm motility. *Biology of Reproduction*, 94(6): 133.
- Hu X Y, Fang Q, Wang J S, et al. 2011. Over-expression of aldehyde dehydrogenase-2 protects against H_2O_2 -induced oxidative damage and apoptosis in peripheral blood mononuclear cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32(2): 245–252.
- Inoue N, Wada I. 2018. Monitoring dimeric status of IZUMO1 during the acrosome reaction in living spermatozoon. *Cell Cycle*, 17(11): 1279–1285.
- Li S Y, Li Q, Shen J J, et al. 2006. Attenuation of acetaldehyde-induced cell injury by overexpression of aldehyde dehydrogenase-2 (*ALDH2*) transgene in human cardiac myocytes: role of MAP kinase signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 40(2): 283–294.
- Liu X, Sun X, Liao H, et al. 2015. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 regulates revascularization in chronic ischemia: potential impact on the development of coronary collateral circulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(10): 2196–2206.
- Ma C, Yu B, Zhang W, et al. 2017. Associations between aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*) rs671 genetic polymorphisms, lifestyles and hypertension risk in Chinese Han people. *Bioscience Reports*,

- 7(1): 11136.
- Ren J, Sowers J R, Zhang Y. 2018. Metabolic stress, autophagy, and cardiovascular aging: from pathophysiology to therapeutics. *Trology and Metabolism*, 29(10): 699–711.
- Sinclair D. 2006. Deleterious pleiotropic effects of the atypical aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) allele: comment on Luo. *Biochemical Genetics*, 44(7/8): 385–390.
- Wang L S, Wu Z X. 2019. ALDH2 and cancer therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1193(8): 221–228.
- Wei S, Zhang L, Bailu W, et al. 2019. ALDH2 deficiency inhibits Ox-LDL induced foam cell formation via suppressing CD36 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 512(1): 41–48.
- Weng Z, Ohtani K, Suda M, et al. 2014. Assessment of the reproductive toxicity of inhalation exposure to ethyl tertiary butyl ether in male mice with normal, low active and inactive ALDH2. *Archives of Toxicology*, 88(4): 1007–1021.
- Wu N, Ren J. 2019. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and aging: Is there a sensible link? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1193(8): 237–253.
- Xu F, Chen Y, Lv R, et al. 2010. ALDH2 genetic polymorphism and the risk of type II diabetes mellitus in CAD patients. *Hypertension Research*, 33(1): 49–55.
- Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, et al. 2001. Association of polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol-induced testicular atrophy. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 25(6): 16–8.
- Yang K, Ren J, Li X, et al. 2020. Prevention of aortic dissection and aneurysm via an ALDH2-mediated switch in vascular smooth muscle cell phenotype. *European Heart Journal*, 41(26): 2442–2453.
- Yoval-Sanchez B, Rodriguez-Zavala J S. 2012. Differences in susceptibility to inactivation of human aldehyde dehydrogenases by lipid peroxidation byproducts. *Chemical Research in Toxicology*, 25(3): 722–729.
- Yu H S, Oyama T, Isse T, et al. 2009. Characteristics of aldehyde dehydrogenase 2 (Aldh2) knockout mice. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 19(9): 535–540.
- Zhu Z Y, Liu Y D, Gong Y, et al. 2022. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) rescues cardiac contractile dysfunction in an APP/PS1 murine model of Alzheimer's disease via inhibition of ACSL4-dependent ferroptosis. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43(1): 39–49.
- 田洪成, 马良宏, 马会明, 等. 2016. 单次热应激对小鼠睾丸雄激素受体的影响. *宁夏医学杂志*, 38(4): 289–290.
- 王洪巨, 康品方, 叶红伟, 等. 2012. 乙醛脱氢酶 2 在糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的抗凋亡作用. *南方医科大学学报*, 32(3): 345–348.