

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002720

乙醛脱氢酶 2 对单核细胞-人主动脉内皮细胞黏附的影响及相关机制研究

刘 宏, 吴跃明, 陈庆丽, 喻秀峰, 楼天正

(丽水市人民医院急诊医学科, 丽水 323000)

【摘要】目的: 探讨乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 对单核细胞(human acute monocytic leukemia cells, THP-1)-人主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cells, HAECs)黏附的影响及相关机制。**方法:** 将 HAECs 分为对照(Control)组, ALDH2 NC 组, ALDH2 组, siRNA-ALDH2 NC 组, siRNA-ALDH2-1、-2、-3 组, Western blot 及 real-time PCR 检测转染效果, 细胞黏附实验检测 THP-1-HAECs 黏附能力, Western blot 及 real-time PCR 检测核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)转录情况。**结果:** 与 Control 组、ALDH2 NC 组比较, ALDH2 组中 ALDH2 mRNA 及蛋白表达量上调 ($P<0.05$); 与 Control 组、siRNA-ALDH2 NC 组比较, siRNA-ALDH2-1、-2、-3 组中 ALDH2 mRNA 及蛋白表达量下调 ($P<0.05$), 其中 siRNA-ALDH2-2 组中 ALDH2 mRNA 及蛋白表达量最低。与 Control 组、ALDH2 NC 组比较, ALDH2 组中 THP-1-HAECs 黏附能力降低 ($P<0.05$), 细胞核中 NF- κ B 表达量下调 ($P<0.05$), 细胞质中 NF- κ B 表达量上调 ($P<0.05$), 红色荧光减弱 ($P<0.05$); 与 Control 组、siRNA-ALDH2 NC 组比较, siRNA-ALDH2 组中 THP-1-HAECs 黏附能力提高 ($P<0.05$), 细胞核中 NF- κ B 表达量上调 ($P<0.05$), 细胞质中 NF- κ B 表达量下调 ($P<0.05$), 红色荧光增强 ($P<0.05$)。**结论:** ALDH2 通过抑制 NF- κ B 核转录进而抑制 THP-1-HAECs 黏附, 最终缓解动脉粥样硬化。

【关键词】 乙醛脱氢酶 2; 动脉粥样硬化; 核转录因子- κ B; 细胞间黏附

【中图分类号】 R197

【文献标志码】 A

【收稿日期】 2020-02-22

Effect of aldehyde dehydrogenase 2 on monocyte-human aortic endothelial cells adhesion and its mechanisms

Liu Hong, Wu Yueming, Chen Qingli, Yu Xiufeng, Lou Tianzheng

(Department of Emergency Medicine, Lishui people's Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) on monocyte (THP-1)-human aortic endothelial cells (HAECs) adhesion and its mechanisms. **Methods:** HAECs was divided into the Control group, ALDH2 NC group, ALDH2 group, siRNA-ALDH2 NC group, siRNA-ALDH2-1, -2, -3 groups. The expression of ALDH2 protein and mRNA was detected by Western blot and real-time PCR. The adhesive ability between THP-1 and HAECs was detected by cell adhesion assay. The transcription of nuclear factor- κ B (NF- κ B) was detected by Western blot and immunofluorescence. **Results:** Compared with the Control group and the ALDH2 NC group, the expression of ALDH2 was up-regulated in the ALDH2 group ($P<0.05$). Compared with the Control group and the siRNA-ALDH2 NC group, the expression of ALDH2 was down-regulated in the siRNA-ALDH2-1, -2, -3 groups ($P<0.05$), and the expression of ALDH2 was the lowest in the siRNA-ALDH2-2 group. Compared with Control group and ALDH2 NC group, cell adhesive ability, the expression of NF- κ B in nucleus and the red fluorescence was decreased ($P<0.05$), and the expression of NF- κ B in cytoplasm increased in ALDH2 group ($P<0.05$). Compared with Control group and siRNA-ALDH2 NC group, cell adhesive ability, the expression of NF- κ B in nucleus and the red fluorescence was increased ($P<0.05$), the expression of NF- κ B in cytoplasm decreased in siRNA-ALDH2 group ($P<0.05$). **Conclusion:** ALDH2 could inhibit the adhesion between THP-1-HAECs by inhibiting NF- κ B nuclear transcription, and finally alleviate atherosclerosis.

【Key words】 aldehyde dehydrogenase 2; atherosclerosis; nuclear factor- κ B; intercellular cohesion

作者介绍: 刘 宏, Email: liuhong_qq@163.com,

研究方向: 脓毒症、心脑血管疾病早期诊断。

通信作者: 楼天正, Email: loutianzheng1122@126.com。

基金项目: 丽水市科技计划资助项目 (编号: 2016zdxk10)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20201224.1553.002.html>

(2020-12-28)

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种与血管内皮细胞功能障碍、平滑肌细胞增殖与迁移、炎症因子浸润等因素密切相关的慢性炎症疾病,是心脑血管疾病关键的致病因素^[1-3]。单核细胞(human acute monocytic leukemia cells, THP-1)-人主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cells, HAECs)黏附是 AS 的关键始动环节,血液中的 THP-1 向内皮下迁移后演变为巨噬细胞,通过分泌炎症因子、吞噬脂质等促进 AS 的发生发展,扭转此变化对 AS 的防治具有重要意义^[4-6]。目前尚缺乏阻断 THP-1-血管内皮细胞黏附的有效手段。乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)是一种定位于线粒体、能够参与酒精代谢的关键酶,其基因多态性、突变或活性降低与 AS 有关的心脑血管疾病密切相关^[7-9],但能否影响 THP-1-血管内皮细胞黏附尚未可知。本研究探讨 ALDH2 在炎症因子所介导的 THP-1-HAECs 黏附中的作用及相关机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和仪器

HAECs 购于 ScienCell 公司。DMEM 完全高糖培养液, IPA 细胞裂解液、封闭专用脱脂奶粉、牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)购于北京普利莱生物技术有限公司; BCA 蛋白定量试剂盒购于北京康为世纪生物技术有限公司; PVDF 膜购于 Millipore 公司;超敏发光液购于美国赛默飞公司;小鼠抗 GAPDH 单克隆抗体、辣根酶标记山羊抗鼠 IgG (H+L)、辣根酶标记山羊抗兔 IgG (H+L)购于北京中杉金桥生物技术有限公司;兔抗 ALDH2 多克隆抗体购于美国 Abcam 公司;兔抗 NF- κ B p65 单克隆抗体购于 Affinity Biosciences。NF- κ B 激活核转运检测试剂盒购于碧云天生物技术有限公司。

T100TM PCR 仪购于 Bio-Rad 公司; Tanon1600 电泳成像系统购于天能公司; TU-100C 干式恒温仪购于一恒科技有限公司; Neofuge13R 高速冷冻离心机、HFI51 CO₂ 培养箱购于 Heal Force 公司; IX51 荧光显微镜、CKX31 显微镜购于 Olympus 公司; HH-2 数显恒温水浴锅购于荣华仪器有限公

司; CFX Connect™ 荧光 PCR 仪、ChemiDoc XRS+ 超高灵敏度化学发光成像系统购于上海伯乐生命有限公司; RT-6100 酶标仪购于 Rayto 公司。

1.2 细胞转染及分组

收集对数生长期 HAECs, 调节细胞浓度至 2×10^7 个/mL, 接种于细胞培养瓶培养 24 h, 将 HAECs 随机分为 Control 组, ALDH2 NC 组, ALDH2 组, siRNA-ALDH2 NC 组, siRNA-ALDH2-1、2、3 组。转染操作严格按试剂盒说明书进行, 转染结束后, real-time PCR 和 Western blot 检测转染效果, 并选取转染效果最好的 siRNA 作为后续实验研究对象。

1.3 real-time PCR 检测 mRNA 表达

各组进行 RNA 提取, 提取 RNA 后根据逆转录试剂盒合成 cDNA, 以 cDNA 为模板, 在荧光定量 PCR 仪上进行检测, 以 GAPDH 为内参, 计算出各组 ALDH2 的相对表达量。操作体系: RNase Free dH₂O 9.5 μ L, cDNA 1 μ L, Forward Primer 1 μ L, Reverse Primer 1 μ L, 2 $\times$ qPCR Mixture 12.5 μ L。反应程序, 三步法: 预变性: 95 $^{\circ}$ C、10 min, 变性: 95 $^{\circ}$ C、10 s, 退火: 58 $^{\circ}$ C、30 s, 延伸: 72 $^{\circ}$ C、30 s, 40 个循环。熔解曲线分析: 95 $^{\circ}$ C、15 s, 58 $^{\circ}$ C、1 min, 95 $^{\circ}$ C、15 s, 58 $^{\circ}$ C、15 s, 58 $^{\circ}$ C、15 s, 95 $^{\circ}$ C、0.5 $^{\circ}$ C。引物见表 1。

1.4 Western blot

转染结束后, 按要求配置 SDS-PAGE 分离胶和浓缩胶, 加入已经架好的制胶板中。缓慢加入至板的 2/3 位置。加入无水乙醇压胶。待分离胶凝固后, 加入浓缩胶, 并插上齿梳。等浓缩胶完全凝固后, 稀释 10 $\times$ 的电泳液, 将架子放入电泳液里拔去齿梳, 加入一定体积的蛋白样品和 Marker。开始电泳, 60 V 压缩蛋白, 80 V 分离蛋白, 当条带跑至胶板一半的时候配置转膜液, 并预冷。根据预计条带的位置裁剪好 PVDF 膜, 甲醇激活 15 s。切好大小合适的胶, 含有目的条带。布好“三明治”(海绵-滤纸-胶-膜-滤纸-海绵), 转膜。BSA 封闭液封闭过夜。PVDF 膜孵育一抗(稀释度均为 1:100)3 h。次日二抗(稀释度均为 1:500)孵育 2 h。于凝胶成像系统曝光。

1.5 细胞黏附实验

将 HAECs 接种于 24 孔板并培养至融合状态, 同时用不同浓度葡萄糖刺激一定时间, 为细胞黏附实验做准备。将用 Calcein-AM 标记(绿色荧光)的 THP-1 细胞加入到 HAECs 中共同培养 1 h, 培养基冲洗未黏附的细胞, 最后在荧光显微镜下观察并计数。

表 1 引物列表

引物名称	引物序列	引物长度/bp	产物长度/bp	退火温度/ $^{\circ}$ C
ALDH2 F	TTTCCCGCTCCTGATGC	17	229	58.2
ALDH2 R	GCCTGTGAATGCCACTTTG	19		
GAPDH F	CAATGACCCCTTCATTGACC	20	106	57.2
GAPDH R	GAGAAGCTTCCCGTTCTCAG	20		

1.6 免疫荧光

按照转染分组后,取在培养板中将已爬好细胞的培养皿用 PBS 浸洗 4% 的多聚甲醛固定 15 min, PBS 浸洗, 0.5% Triton X-100 (PBS 配制) 室温通透 20 min。滴加 5% BSA, 37 °C 封闭 30 min。滴加足够量的稀释好的一抗, 4 °C 孵育过夜, 滴加稀释好的荧光二抗, 37 °C 孵育 30 min, PBS 浸洗, 滴加 DAPI 避光孵育 5 min, 对标本进行染核, PBS 冲洗, 50% 甘油封闭培养皿, 然后荧光显微镜下观察。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。所有实验重复 3 次, 定量结果用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组之间数值比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ALDH2 转染的 real-time PCR 验证

与 Control 组 (1.00 ± 0.02)、ALDH2 NC 组 (0.95 ± 0.10) 比较, ALDH2 组中 ALDH2 mRNA 表达量上调 ($F=12.350, P=0.001$); 与 Control 组 (1.00 ± 0.02)、siRNA-ALDH2 NC 组 (0.97 ± 0.09) 比较, siRNA-ALDH2-1 (0.38 ± 0.20)、-2 (0.03 ± 0.01)、-3 (0.47 ± 0.28) 组中 ALDH2 mRNA 表达量下调 ($F=12.350$,

$P=0.001; F=24.470, P=0.000; F=10.420, P=0.001$), 其中 siRNA-ALDH2-2 组中 ALDH2 mRNA 表达量最低 (图 1)。

2.2 ALDH2 转染的 Western blot 验证

与 Control 组 (0.17 ± 0.03)、ALDH2 NC 组 (0.21 ± 0.03) 比较, ALDH2 组 (1.33 ± 0.34) 中 ALDH2 表达量上调 ($F=15.12, P=0.001$)。与 Control 组 (1.12 ± 0.05)、siRNA-ALDH2 NC 组 (1.09 ± 0.14) 比较, siRNA-ALDH2-1 (0.78 ± 0.01)、siRNA-ALDH2-2 (0.33 ± 0.03)、siRNA-ALDH2-3 (0.56 ± 0.01) 组中 ALDH2 表达量下调 ($F=14.38, P=0.001; F=15.72, P=0.001; F=14.38, P=0.001$), siRNA-ALDH2-2 组中 ALDH2 蛋白表达量最低, 结合图 1 mRNA 测定结果, 后续选择 siRNA-ALDH2-2 作为 ALDH2 干扰组 (图 2)。

2.3 细胞黏附测定结果

与 Control 组 (163.00 ± 33.30)、ALDH2 NC 组 (162.50 ± 34.22) 比较, ALDH2 组 (54.83 ± 13.45) 细胞黏附能力降低 ($F=23.47, P=0.000$); 与 Control 组 (163.00 ± 33.30)、siRNA-ALDH2 NC 组 (165.00 ± 36.46) 比较, siRNA-ALDH2 组 (283.33 ± 46.97) 细胞黏附能力提高 ($F=26.47, P=0.001$) (图 3)。

2.4 NF- κ B 在细胞核及细胞质中的表达情况

在细胞核中, 与 Control 组 (0.93 ± 0.12)、ALDH2 NC 组 (0.95 ± 0.02) 比较, ALDH2 组 (0.32 ± 0.01) NF- κ B p65 表达

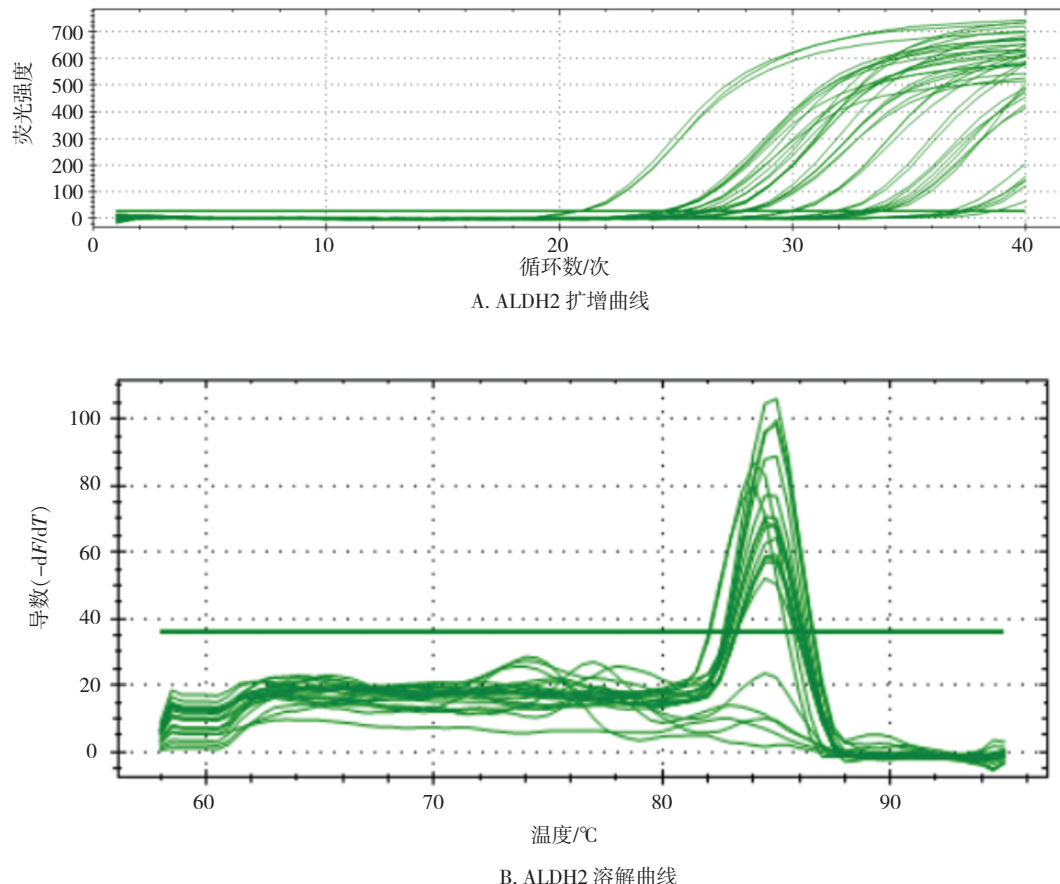
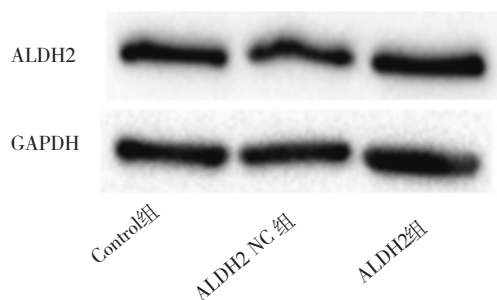


图 1 ALDH2 转染效果验证 (real-time PCR)

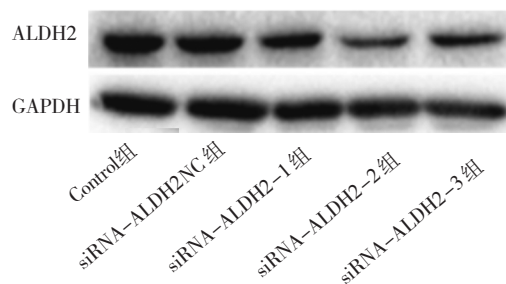
量下调($F=17.38, P=0.001$);与 Control 组(0.93 ± 0.12)、siRNA-ALDH2 NC 组(0.94 ± 0.11)比较, siRNA-ALDH2 组(2.14 ± 0.11)NF- κ B p65 表达量上调($F=21.56, P=0.000$)。在细胞质中,与 Control 组(0.95 ± 0.11)、ALDH2 NC 组(0.94 ± 0.11)比较, ALDH2 组(1.56 ± 0.19)NF- κ B p65 表达量上调($F=12.14, P=0.002$);与 Control 组(0.95 ± 0.11)、siRNA-ALDH2 NC 组(0.94 ± 0.11)比较, siRNA-ALDH2 组(0.39 ± 0.10)NF- κ B p65 表达量下调($F=15.33, P=0.001$)(图 4)。

2.5 NF- κ B 核转位测定结果

在正常条件下, NF- κ B 定位于细胞质中,一旦激活,将从细胞质转移到细胞核。如图 5 所示,红色荧光代表 NF- κ B,绿色荧光代表细胞核。与 Control 组(10.35 ± 1.20)、ALDH2 NC 组(10.28 ± 0.60)比较, ALDH2 组(3.56 ± 0.60)红色荧光减弱($F=18.76, P=0.001$),说明 ALDH2 过表达能抑制 NF- κ B 的核转位。与 Control 组(10.35 ± 1.20)、siRNA-ALDH2 NC 组(10.54 ± 1.00)比较, siRNA-ALDH2 组(18.13 ± 2.00)红色荧光增强($F=24.36, P=0.001$),说明 ALDH2 下调促进 NF- κ B 的核转位。



A. ALDH2 转染 Western blot 验证结果



B. siRNA ALDH2 转染 Western blot 干扰验证

图 2 ALDH2 转染效果验证 (Western blot)

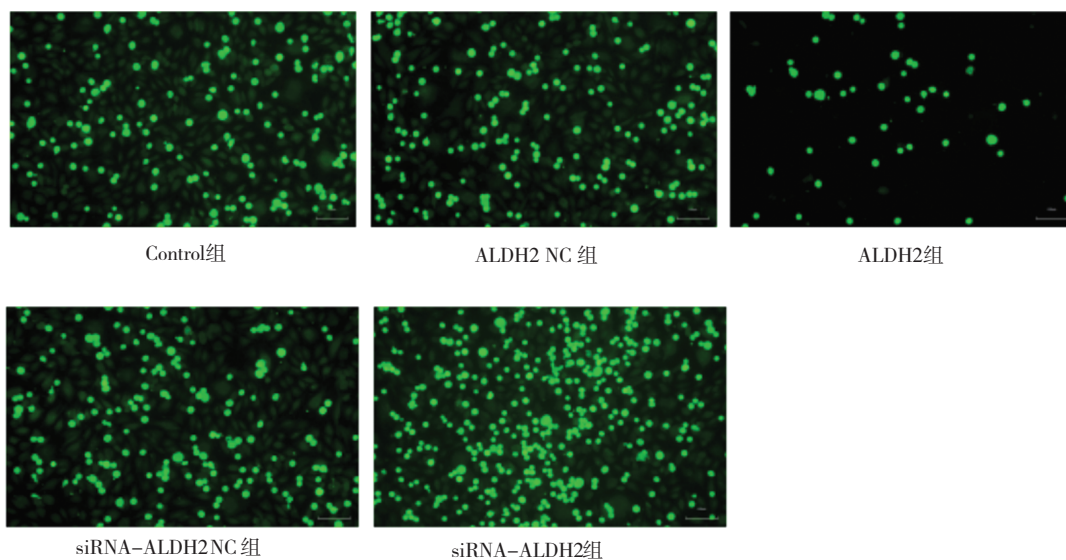
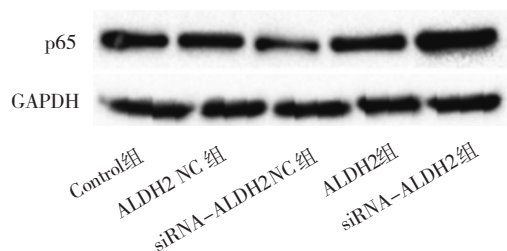
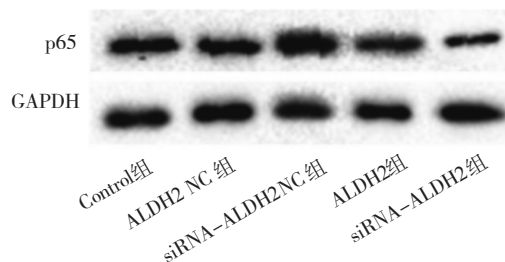


图 3 细胞黏附能力检测结果 (200 ×)

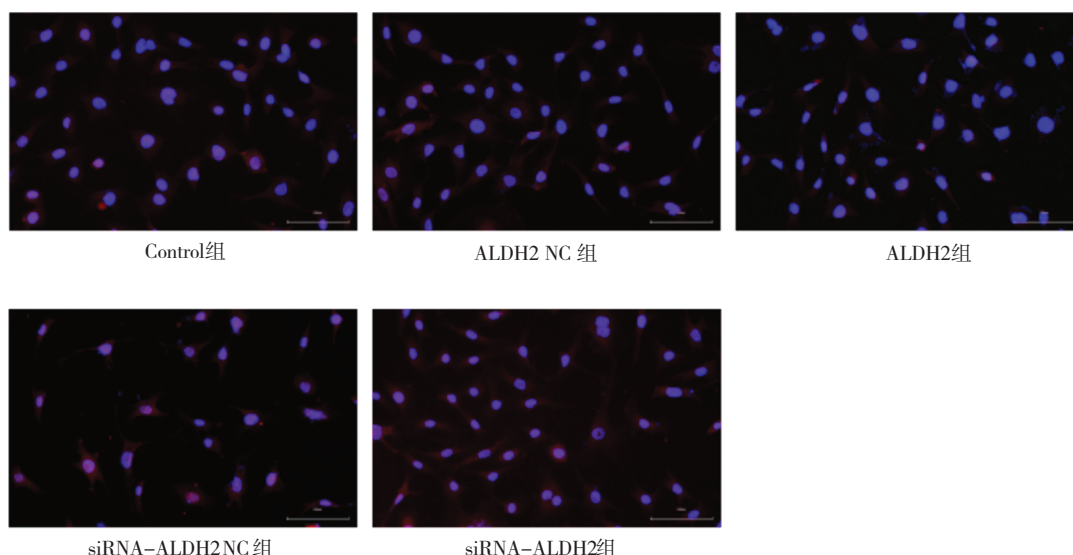


A. NF- κ B 在细胞核中的表达情况



B. NF- κ B 在细胞质中的表达情况

图 4 NF- κ B 在细胞核及细胞质中的表达情况

图 5 NF- κ B 核转位测定结果

3 讨论

ALDH2 基因主要位于染色体 12q24, 其表达产物定位于线粒体, 主要分布于心、脑、肝、肺、肾脏等富含线粒体的组织中。ALDH2 不仅能将乙醛代谢为乙酸进入三羧酸循环, 也能将 4-壬烯醛代谢为无毒性的酸, 因此对细胞具有重要保护作用。来自中日韩的学者研究结果证实, ALDH2 基因 rs671 是急性冠状动脉综合征及心肌梗死的独立危险因素^[10-12]。适量乙醇可以减少 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的形成, 并上调 ALDH2 的表达和活性。而 ALDH2 缺乏阻断乙醇对 AS 斑块形成的保护作用。ALDH2 特异性酶激动剂 ALDH-1 能够增强乙醇的抗衰老和抗 AS 作用, 从而推测提高 ALDH2 表达能对 AS 有一定抑制作用^[13]。为证实此推测, 本研究首先通过 Western blot 及 real-time PCR 检测 siRNA ALDH2 及 ALDH2 过表达载体在 HAECs 中的表达, 结果证实 ALDH2 过表达载体转染成功, siRNA ALDH2-2 组中 ALDH2 mRNA 表达量最低, 因此被选为后续实验研究对象。通过细胞黏附实验检测 ALDH2 对 THP-1-HAECs 的黏附作用, 结果表明 ALDH2 过表达能显著减少 THP-1-HAECs 的黏附能力, ALDH2 表达量下调后促进 THP-1-HAECs 的黏附, 从而说明 ALDH2 上调后能够通过抑制 THP-1-HAECs 黏附发挥其缓解 AS 作用。

炎症信号通路在单核细胞-内皮细胞黏附中扮演重要角色, 并且相互之间构成复杂的网络系统。因此, 寻找 THP-1-HAECs 黏附过程的关键调控节点并揭示其作用机制、为 AS 的防治提供新的药物靶标, 是该研究领域亟待解决的科学问题。NF- κ B 信号通路是一条不仅参与细胞活化、增殖、分化及细胞应激反应的信号通路, 同时也参与多种炎症介质的转导过程。在 AS 早期, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子能够激活 HAECs 表面的黏附因子表达, 进而促使 THP-1 黏附到 HAECs。在此过程中, TNF- α 能够介导 NF- κ B 上游抑制因子快速磷酸化, 进而促使 NF- κ B 活化, 活化后的 NF- κ B 进一步调控黏附分子 (ICAM-1、VCAM-1、E-cadherin) 表达及 THP-1-HAECs 黏附, 并促使单核细胞侵入并聚集在动脉内膜下, 加大炎症反应, 因此 NF- κ B 是 AS 炎症反应、炎症产物的重要中枢调节者^[14-16]。有研究显示, 下调 NF- κ B p65 转录活性能显著抑制 THP-1-HAECs 黏附^[17]。抑制 NF- κ B p65 蛋白的表达能显著减少 TNF- α 诱导的 THP-1-HAECs 黏附及表面黏附因子表达^[18], 从而说明通过抑制 NF- κ B 的转录能显著抑制 THP-1-HAECs 黏附, 进而减弱 AS 进程。

同时有研究显示, ALDH2 激活后可通过抑制 NF- κ B 活化而减轻 4-羟基壬烯酸 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 诱导的平滑肌细胞增殖和迁移, 进而改善肺动脉高压的血管重塑^[19]。这一结果提示 ALDH2

可能通过调控 NF- κ B 表达进而发挥其缓解 AS 的作用。为证实此推测,本研究采用 Western blot 检测 ALDH2 对 NF- κ B 在细胞核及细胞质中表达的影响,结果表明 ALDH2 过表达能显著减少细胞核中 NF- κ B 的表达,使 NF- κ B 积聚在细胞质中,而 ALDH2 表达量下调后促进细胞核中 NF- κ B 的表达,并使细胞质中 NF- κ B 的表达减少。这一结果说明促进 ALDH2 表达能够抑制 NF- κ B 的核转位,减少 THP-1-HAECs 黏附,进而缓解 AS 进程。不仅如此,本研究还采用免疫荧光技术检测 ALDH2 对 NF- κ B 的核转位影响,结果表明 ALDH2 表达量上调后会使 NF- κ B 荧光强度减弱,ALDH2 表达量下调后使 NF- κ B 荧光强度增强。此结果与 Western blot 检验结果一致,充分说明 ALDH2 过表达后能够通过抑制 NF- κ B 的核转位,减少 THP-1-HAECs 黏附,进而缓解 AS 进程。

综上所述,ALDH2 过表达载体及 siRNA ALDH2 在 HAECs 中转染成功,同时过表达 ALDH2 能抑制 THP-1-HAECs 黏附及 NF- κ B 核转位,ALDH2 表达量下调促进 THP-1-HAECs 黏附及 NF- κ B 核转位,说明 ALDH2 过表达能够通过抑制 NF- κ B 核转位,减少 THP-1-HAECs 黏附,进而缓解 AS 进程。

参 考 文 献

- [1] Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, et al. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events; JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(12): 1608-1617.
- [2] Milutinovic A, Suput D, Zorc-Pleskovic R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries; an updated review[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020, 20(1): 21-30.
- [3] Song P, Xia W, Zhu Y, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis and carotid plaque in Chinese adults; a systematic review and Meta-regression analysis[J]. Atherosclerosis, 2018, 276: 67-73.
- [4] 李赫宁, 陈临溪. Apelin/APJ 系统: 动脉粥样硬化治疗新靶点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(7): 553-561.
- [5] 赵雨轩, 徐赞晨, 倪晶宇, 等. 血管细胞黏附分子-1 与动脉粥样

硬化机制的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(12): 1481-1483.

[6] 李红蓉, 刘红利, 马柳一, 等. 动脉粥样硬化进程中单核/巨噬细胞的行为变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(12): 1291-1296.

[7] Ma S, Cao F. Targeting ALDH2 in atherosclerosis; molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1193: 211-220.

[8] 魏 刚, 房万菊, 周湘忠, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与心血管疾病的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(6): 691-695.

[9] 康品方, 王洪巨, 高 琴. 乙醛脱氢酶 2 与冠心病研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 414-416.

[10] Zhong S, Li L, Zhang YL, et al. Acetaldehyde dehydrogenase 2 interactions with LDLR and AMPK regulate foam cell formation[J]. J Clin Invest, 2019, 129(1): 252-267.

[11] Narita M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Effects of aldehyde dehydrogenase genotypes on carotid atherosclerosis[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(10): 1415-1419.

[12] 杨美艳, 韩 博, 徐 勇, 等. 高龄老年人乙醛脱氢酶 2 基因型多态性与动脉粥样硬化的关系[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(3): 229-231.

[13] Xue L, Zhu W, Yang F, et al. Appropriate dose of ethanol exerts anti-senescence and anti-atherosclerosis protective effects by activating ALDH2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 512(2): 319-325.

[14] 孙龙飞, 安冬青. 炎症信号通路在动脉粥样硬化中的机制与中医药干预作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1177-1181.

[15] 张文将, 易 健, 刘柏炎. 动脉粥样硬化炎症相关信号转导通路的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(27): 30-33.

[16] 欧思琳, 李茹冰. NF- κ B 在动脉粥样硬化疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(7): 1095-1101.

[17] 白洪波, 王 昀, 张玉华, 等. 腺苷酸活化蛋白激酶活化对单核细胞-内皮细胞黏附的影响及其机制[J]. 生理学报, 2016, 68(1): 41-49.

[18] 陈 莉, 朱乃军, 袁 媛. 米诺环素对人脐静脉内皮细胞-单核细胞黏附的抑制作用及其机制研究[J]. 中国药房, 2015, 26(31): 4381-4384.

[19] Xu T, Liu S, Ma T, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against oxidative stress associated with pulmonary arterial hypertension[J]. Redox Biol, 2017, 11: 286-296.

(责任编辑: 冉明会)