



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240681

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240681

China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1532-1541.

· 文献综述 ·

## 靶向醛脱氢酶在肝细胞癌发生机制与治疗策略中的研究进展

杜雪龙<sup>1, 2, 3</sup>, 杨晓军<sup>1, 2, 3, 4</sup>

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院 普通外科, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省外科肿瘤分子诊断与精准治疗重点实验室、甘肃省消化道恶性肿瘤防控工程研究中心、国家卫生健康委胃肠肿瘤诊治重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 4. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000)

### 摘要

肝细胞癌(HCC)是一种高度异质性、预后差的恶性肿瘤,其发生发展与氧化应激、代谢重编程及肿瘤微环境密切相关。醛脱氢酶(ALDH)在HCC中不仅参与氧化应激调控、糖脂代谢改变和肿瘤干细胞维持,还在免疫逃逸中发挥重要作用,成为潜在的治疗靶点。本文系统综述了ALDH在HCC中的表达特征与功能机制,重点评述了ALDH抑制剂(如双硫仑、二乙氨基苯甲醛)及基于ALDH的肽疫苗等治疗策略的研究进展,并探讨其在联合免疫治疗和化疗中的应用前景。现有证据表明,靶向ALDH有望抑制肿瘤生长、逆转耐药并增强抗肿瘤免疫反应。未来应聚焦于优化药物选择性与安全性,并探索个体化联合治疗方案,以改善HCC患者的预后。

### 关键词

癌, 肝细胞; 醛脱氢酶; 肿瘤干细胞; 免疫疗法; 综述

中图分类号: R735.7

## Targeting aldehyde dehydrogenase in hepatocellular carcinoma: mechanistic insights and therapeutic advances

DU Xuelong<sup>1,2,3</sup>, YANG Xiaojun<sup>1,2,3,4</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. Key Laboratory of Molecular Diagnosis and Precision Treatment of Surgical Tumors in Gansu Province, Gansu Province Digestive Malignant Tumor Prevention and Control Engineering Research Center, Key Laboratory of Gastrointestinal Tumor Diagnosis and Treatment, National Health Commission, Lanzhou 730000, China; 4. The First Clinical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a highly heterogeneous malignancy with poor prognosis, closely linked to oxidative stress, metabolic reprogramming, and tumor microenvironment alterations. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) plays multifaceted roles in HCC by regulating oxidative stress, modulating glucose and lipid metabolism, sustaining cancer stem cell properties, and promoting immune evasion, making it a promising therapeutic target. This review summarizes the expression patterns and mechanistic functions of ALDH in HCC, highlights advances in ALDH-targeted therapies, including

**基金项目:** 甘肃省卫生行业科研计划基金资助项目(GSWSKY2020-45); 博士研究生导师培育基金资助项目(ZX-62000001-2022-193); 国家卫生健康委胃肠肿瘤诊治重点实验室博士基金资助项目(NHCDP2022001)。

**收稿日期:** 2024-12-26; **修订日期:** 2025-05-16。

**作者简介:** 杜雪龙, 甘肃中医药大学第一临床医学院/甘肃省人民医院硕士研究生, 主要从事肝胆临床方面的研究。

**通信作者:** 杨晓军, Email: yangxjmd@aliyun.com

inhibitors such as disulfiram and diethylaminobenzaldehyde, and ALDH-based peptide vaccines-and discusses their potential in combination with immunotherapy and chemotherapy. Current evidence suggests that ALDH inhibition can suppress tumor growth, reverse drug resistance, and enhance antitumor immunity. Future research should aim to improve drug selectivity and safety, and to develop personalized combination strategies to optimize clinical outcomes in HCC patients.

#### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Aldehyde Dehydrogenase; Neoplastic Stem Cells; Immunotherapy; Reviewe

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球范围内最常见的原发性肝癌类型, 约占所有肝脏肿瘤的 90% 以上。根据全球癌症统计数据, HCC 的发病率和病死率近年来持续上升, 尤其在亚洲和非洲等地区, HCC 已成为导致癌症相关死亡的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。HCC 的发生机制复杂, 涉及多种细胞信号通路的异常, 如 PI3K/Akt 通路、Wnt/ $\beta$ -catenin 通路、TP53 突变等<sup>[3]</sup>。此外, HCC 细胞的代谢重编程、癌症干细胞 (cancer stem cells, CSC) 特性的维持以及肿瘤微环境的变化也成为 HCC 发生、发展和转移的重要推动力量。尽管近年来 HCC 的治疗手段, 如手术切除、肝移植、靶向治疗和免疫疗法等取得了一定进展, 但由于 HCC 的早期诊断困难、肿瘤异质性和耐药性等问题, 患者预后依然较差。醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 是一类重要的代谢酶, 主要参与体内脂肪酸、糖、氨基酸等物质的代谢, 尤其是在解毒、抗氧化以及细胞代谢调控中的作用<sup>[4]</sup>, 逐渐成为肝癌研究的热点。ALDH 的主要功能是氧化醛类化合物, 清除代谢过程中产生的有毒中间产物, 防止氧化应激引发的细胞损伤, 并维持细胞内稳态。有研究表明, ALDH 活性较高的肝癌细胞往往具有更强的侵袭性和耐药性, 这使得 ALDH 成为潜在的治疗靶点。本文概括了 ALDH 的生物学特性、探讨了 ALDH 在 HCC 中的功能, 并总结了针对 ALDH 在 HCC 治疗领域的最新进展。

## 1 ALDH 家族概述

### 1.1 ALDH 家族成员的分类及生物学功能

在人类基因组中, 迄今已鉴定出 19 个 ALDH 基因, 这些基因依据序列相似性和功能特点被划分为多个亚家族, 包括 ALDH1、ALDH2、ALDH3、ALDH4 等。其中, ALDH1 亚家族以其在视黄酸代

谢中的关键作用而受到广泛关注<sup>[5]</sup>。而 ALDH1A1 是视黄酸合成中的关键酶, 负责将视黄醛氧化为视黄酸, 从而调节基因表达和细胞分化。ALDH1B1 则与线粒体能量代谢密切相关, 在脂肪酸代谢和肝脏糖异生中具有重要作用<sup>[6]</sup>。ALDH2 主要定位于线粒体, 是乙醇代谢过程中乙醛清除的关键酶<sup>[7]</sup>。ALDH2 不仅在酒精解毒中扮演重要角色, 还通过减少乙醛的积累, 降低了氧化应激和 DNA 损伤的风险, 从而保护细胞免受毒性损伤。Li 等<sup>[8]</sup>表明, ALDH2 抑制可导致乙醛积聚和 DNA 损伤, 进而促进肺癌进展。Tanaka 等<sup>[9]</sup>发现, ALDH2 通过调节自噬通量, 控制乙醛诱导的毒性阈值。Amanuma 等<sup>[10]</sup>进一步证实, ALDH2 对乙醛衍生的 DNA 损伤具有保护作用, 尤其在食管鳞状上皮细胞中表现显著。此外, ALDH3 亚家族成员 (如 ALDH3A1、ALDH3B1) 主要参与脂质过氧化产物的清除, 是细胞抗氧化防御系统的重要组成部分<sup>[11]</sup>。这一亚家族在氧化应激条件下通过代谢毒性脂质醛, 保护细胞免受膜损伤和凋亡的威胁。ALDH3A1 通过降解环境污染物代谢产物中的毒性醛类化合物, 保护细胞免受环境毒素伤害<sup>[12]</sup>。同时, ALDH3A1 还被发现参与调节细胞周期和 DNA 修复, 其功能障碍可能在多种病理过程中发挥作用<sup>[13]</sup>。ALDH3B1 通过清除脂质过氧化物生成的醛类物质, 减轻细胞氧化应激<sup>[14]</sup>。此外, ALDH5A1 代谢琥珀半醛以保护神经元免受氧化损伤<sup>[15]</sup>。总之, ALDH 家族成员在细胞代谢、解毒和抗氧化等生理活动中具有不可替代的地位。

### 1.2 ALDH 在病理中的作用

在多种病理条件下, ALDH 的表达和功能发生异常, 这种改变与疾病的发生和发展密切相关。何莲等<sup>[16]</sup>通过临床样本研究证实, ALDH1A1 是乳腺癌中重要的干细胞生物标志物, 并且与患者的预后及多种临床病理变量密切相关。Liu 等<sup>[17]</sup>的研

究表明, ALDH1A1通过降低乳腺癌细胞的胞内pH值, 促进TAK1的磷酸化, 激活NF- $\kappa$ B信号通路, 并进一步增强粒单核细胞集落刺激因子的分泌。这一机制引发髓源性抑制细胞的扩增和免疫抑制环境的形成, 从而推动乳腺癌的进展。Golla等<sup>[18]</sup>发现, ALDH1B1的缺失能够显著抑制结直肠癌的全面进展, 提示其可能在肿瘤的发生和发展中发挥关键作用。Tan等<sup>[19]</sup>表明, EPS8通过与ALDH7A1相互作用, 抑制BMI1介导的ALDH7A1蛋白酶体降解, 从而促进胰腺导管腺癌的生长。Yang等<sup>[20]</sup>通过特异性抑制内皮细胞中的ALDH2水平发现, ALDH2的降低能够显著增加与黏着斑和紧密连接相关的EC屏障标志物的表达, 从而恢复内皮屏障完整性, 并有效抑制腹主动脉瘤早期动脉扩张。此外, ALDH的作用也涉及多种非肿瘤性病理过程。Xu等<sup>[21]</sup>证实, ALDH2通过激活与Beclin-1相关的自噬通路, 在急性肾损伤中发挥关键保护作用。Li等<sup>[22]</sup>进一步发现, ALDH2的激活通过增强PGC-1 $\alpha$ 介导的线粒体生物发生, 显著改善急性肾损伤中的线粒体功能障碍。Zhang等<sup>[23]</sup>报道, ALDH2通过调控线粒体-NLRP3炎性小体通路, 减轻感染性休克中的脓毒症心肌焦亡。因此, ALDH在生理和病理状态下的功能变化, 不仅为多种疾病的发生和发展提供了机制线索, 同时也为靶向治疗策略的开发指明了重要的研究方向和潜在靶点。

## 2 HCC中ALDH的表达与功能

### 2.1 ALDH与HCC预后的关系

ALDH家族在HCC中表现出异常表达, 其水平与患者的肿瘤分期、恶性程度及预后密切相关。研究表明, ALDH家族的多个成员在HCC的发生与发展中扮演着重要角色, 并可能成为新的诊断和治疗靶点。Zhu等<sup>[24]</sup>通过蛋白质组学和孟德尔随机化分析发现, ALDH1A1的表达水平在HCC患者中显著下降, 这一变化与肿瘤风险的增加密切相关, 提示ALDH1A1在肿瘤发生过程中的关键作用。进一步的研究证实, ALDH1A1的低水平表达可能通过削弱其抗氧化和代谢调节功能, 促进肝癌的发生和恶化。在ALDH2方面, Yao等<sup>[25-26]</sup>利用综合生物信息学分析揭示, HCC肿瘤组织中ALDH2水平显著降低, 且ALDH2基因低表达的患者往往具有更高的病理分级和更差的预后。Chen等<sup>[27]</sup>的研究进一步证实, ALDH2基因低表达与患者的不良预后

密切相关, 而其过表达能够显著抑制HCC细胞的增殖和迁移能力, 显示出其在肿瘤抑制中的重要作用。此外, 遗传学研究也支持ALDH2在HCC中的关键作用。有研究<sup>[28]</sup>表明, ALDH2基因缺陷与HCC的发病风险呈正相关。Ye等<sup>[29]</sup>在对我国广西地区HCC临床病例的研究中指出, ALDH2 rs671对HCC的易感性具有保护作用。Tsai等<sup>[30]</sup>则进一步揭示, ALDH2 rs671位点的遗传多态性与乙型肝炎病毒(HBV)相关肝硬化患者进展为HCC的风险及其死亡风险显著增加。值得注意的是, ALDH2\*2等位基因的携带者乙醛脱氢酶活性显著降低, 乙醇摄入后易引发乙醛蓄积, 导致面部潮红、心动过速、恶心等不适反应<sup>[31]</sup>。因此, 该类人群通常饮酒量较少。然而, 临床和流行病学研究发现, 仍存在部分ALDH2\*2携带者长期大量饮酒的现象。这些个体因酶活性受限, 饮酒后体内乙醛水平显著高于正常ALDH2表达者, 长期乙醛暴露可引起氧化应激、炎症反应、DNA损伤甚至致癌风险增加<sup>[32-33]</sup>。Sang等<sup>[34]</sup>表明, ALDH3A1的高表达与感染肝炎病毒的HCC患者预后不良有关, 进一步支持了ALDH家族成员在HCC进展中的关键作用。值得注意的是, ALDH家族不同成员在肝癌中的功能可能具有显著的异质性, 某些成员如ALDH1A1和ALDH2表现为抑癌特性, 而另一些如ALDH3A1可能促进肿瘤恶化。这些研究结果共同表明, ALDH家族成员的异常表达不仅是HCC发生和发展的重要分子标志, 还具有作为预后评估潜在生物指标的应用价值, 同时也为针对HCC的精准治疗提供了新的思路 and 方向。进一步研究ALDH家族的分子机制和功能调控将有助于开发基于其作用的靶向疗法, 为提高HCC患者的生存率和生活质量提供重要支持。

### 2.2 ALDH在HCC的CSC表型维持作用

CSC是一类存在于HCC中的特殊细胞亚群, 具有自我更新、分化潜能和高度的肿瘤形成能力<sup>[35]</sup>。CSC在HCC的发生、发展、转移和复发中发挥着核心作用, 通常表现出显著的异质性和可塑性。其特性包括对氧化应激的高度耐受性、增强的化疗耐药性以及 在恶劣肿瘤微环境中的生存优势。CSC的表型常通过特定的分子标志物(如ALDH1、CD44、CD133)识别, 这些标志物的表达水平与HCC的侵袭性和恶性程度密切相关<sup>[36]</sup>。研究表明, CSC不仅促进肿瘤细胞的增殖和转移, 还与治疗耐药性及肿瘤复发有着密切联系, 因而被认为是靶向治疗的重要潜在对象。在CSC研究中,



ALDH1A1、ALDH1A3、ALDH3A1、ALDH5A1、ALDH7A1 和 ALDH18A1 与其有关,尤其是 ALDH1A1,被公认为 CSC 的重要标志物。研究<sup>[37]</sup>表明,呋喃香豆素诺托特罗通过抑制 CSC 标志物 ALDH1,展现出显著的抗肿瘤活性。另一项由 Li 等<sup>[38]</sup>发现, lncRNA SNHG5 能够通过上调 CSC 标志物 ALDH1 的表达,促进 HCC 细胞的增殖和 CSC 样表型。此外,ALDH2 是一种 CSC 生物标志物<sup>[39]</sup>。Chen 等<sup>[40]</sup>进一步证明,沉默 FOXM1 可降低 ALDH2 的表达,从而抑制 CSC 的干性,同时削弱其增殖、迁移和侵袭能力,并诱导细胞凋亡。另有研究<sup>[41]</sup>指出,ALDH3A1 通过清除氧化应激产物,提高 CSC 在恶劣微环境中的生存能力。综合以上研究,ALDH 家族在维持 CSC 表型方面发挥重要作用,为其增殖、侵袭和耐药提供了关键支持。在 HCC 中,ALDH 不仅是促进 CSC 群体扩展和增强恶性表型的关键因子,还与肿瘤的进展及预后密切相关,因而是潜在的治疗靶点。

### 2.3 ALDH 在 HCC 耐药性中的作用

HCC 的化疗耐药性是临床治疗中的一大难题,这也是导致患者预后不良的主要原因之一。研究表明,ALDH 家族在这一过程中发挥了至关重要的作用。ALDH1A1 作为 CSC 的重要标志物,通过多种机制参与化疗耐药的形成,包括维持 CSC 特性、调控代谢途径以及促进 DNA 损伤的修复。这些功能使得肿瘤细胞对化疗药物的敏感性显著降低<sup>[42]</sup>。Lin 等<sup>[43]</sup>进一步揭示,细胞周期蛋白依赖性激酶 NEK2 能够通过上调 HCC 细胞中 ALDH1A1 的表达,增强肝癌细胞对化疗药物的耐药性,为 ALDH1A1 在化疗耐药中的关键作用提供了直接证据。另一方面,腺苷酸活化蛋白激酶在逆转耐药性方面表现出重要潜力。研究<sup>[44]</sup>表明,AMPK 通过抑制 ALDH1A1 的蛋白表达,可以恢复 HCC 干细胞对索拉非尼的敏感性,为克服耐药提供了潜在的干预途径。此外,Ferreira 等<sup>[45]</sup>通过蛋白质组范围的细胞热迁移分析,揭示了索拉非尼可抑制 ALDH2 的活性,从而将其识别为索拉非尼的一个新靶点,这一研究表明,ALDH2 可能在化疗耐药过程中发挥了双重作用,即既参与耐药的形成,也为靶向药物的开发提供了可能性。除了 ALDH1A1 和 ALDH2,ALDH3A1 在 HCC 化疗耐药性中也扮演了重要角色。早幼粒细胞白血病蛋白被证实可以通过调控 ALDH3A1 的表达,诱导肝癌细胞对三氧化二砷的耐药性。机制研究表明,ALDH3A1 的抑制

能够有效增加三氧化二砷引发的活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,从而显著强化其抗肿瘤作用<sup>[46]</sup>,这一发现表明,ALDH3A1 可能通过 ROS 调控途径参与耐药性调节,为克服三氧化二砷耐药提供了新方向。综上所述,ALDH 家族不仅是 HCC 化疗耐药的重要驱动因子,同时也可能成为逆转耐药性的关键靶点。针对 ALDH 的抑制策略,不仅能够恢复肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,还为改善 HCC 治疗效果提供了新思路,同时为克服化疗耐药性带来了重要的研究和应用价值。

## 3 ALDH 与 HCC 代谢网络的相互作用

### 3.1 ALDH 与肿瘤代谢重编程的关联

代谢重编程不仅是 HCC 发生和发展的一个重要特征,也是肿瘤微环境适应性和治疗耐药性的重要推动因素。HCC 细胞为了满足快速增殖和生存的需求,通过重塑多条关键的代谢途径,包括糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢等,形成适应肿瘤生长的代谢特性<sup>[47]</sup>。在这些复杂的代谢调控过程中,ALDH 家族成员作为关键的代谢酶,发挥了不可或缺的作用。近年来,ALDH 与 HCC 代谢重编程的关系成为研究热点。例如,Liang 等<sup>[48]</sup>发现,基于香豆素的选择性 ALDH1A1 抑制剂能够改善葡萄糖代谢,减轻棕榈酸诱导的 HepG2 细胞葡萄糖消耗损伤。同时,Xia 等<sup>[28]</sup>则揭示了 ALDH2 通过抑制 SLC3A2 的表达,调控鞘脂生物合成途径,从而加重酒精相关 HCC 的发生。此外,实验研究表明,存在 ALDH2 缺陷的肝细胞通过细胞外囊泡产生大量有害的氧化线粒体 DNA,这种氧化线粒体 DNA 可以与乙醛共同作用,激活多条致癌信号通路(如 JNK、STAT3、BCL-2 和 TAZ),从而显著促进酒精相关 HCC 的发生与进展<sup>[49]</sup>。这些研究表明,ALDH2 不仅影响细胞内的脂质代谢,还通过跨细胞信号传递对肿瘤微环境产生深远影响。此外,Liu 等<sup>[50]</sup>进一步探讨了另一种 ALDH 家族成员 ALDH3A1 在 HCC 中的作用,他们发现脱氢吴茱萸二胺靶向 ALDH3A1,调节糖酵解代谢途径,从而有效抑制 HCC 的进展。这些研究结果表明,ALDH 家族成员通过调控糖代谢和脂质代谢在 HCC 代谢重编程中发挥了核心作用。它们既是肿瘤能量供应的调控者,也是肿瘤微环境与细胞代谢适应性的桥梁。综上所述,ALDH 在糖代谢、脂质代谢及其他代谢途径中的多重作用,显著影响 HCC 细胞的

能量供应和代谢途径，为肿瘤的快速生长提供了坚实的代谢支持。

### 3.2 ALDH与氧化应激反应的调控

氧化应激是指ROS和活性氮的过度生成超出了细胞抗氧化防御系统的清除能力，从而导致细胞内氧化还原平衡的严重失调。这种失调会导致ROS的过量积累，从而对细胞膜、DNA、蛋白质和脂质造成多方面的损伤，这种氧化损伤不仅会引发细胞突变、凋亡，还会引发炎症反应，最终导致组织结构和功能的破坏。氧化应激在HCC的发生与发展中发挥着重要作用，而ALDH则通过其解毒功能在调控氧化应激水平方面起到了关键作用，有效减轻自由基对肝细胞的损伤，从而保护细胞的功能完整性。研究表明，ALDH家族中的不同成员通过多种机制参与氧化应激的调控。例如Calleja等<sup>[51]</sup>发现，奥美拉唑能够激活ALDH1A1，通过降低细胞器中的脂醛水平和氧化应激，从而显著保护线粒体的呼吸和跨膜电位，最终减少细胞氧化应激相关的损伤。此外，异位表达人类ALDH1A1基因的肝细胞在乙醇/CCl<sub>4</sub>诱导的肝脏损伤中表现出更强的抗氧化能力，具体表现为减轻肝脏坏死、降低氧化应激水平、抑制细胞外基质重塑以及减弱炎症反应<sup>[52]</sup>。而在线粒体内，ALDH2作为一种重要的抗氧化酶，能够通过清除乙醛及脂质过氧化物生成的有害醛类分子，显著减轻ROS对肝细胞的氧化损伤，同时保护线粒体功能。这一作用进一步体现在HCC的免疫微环境调控上，研究表明ALDH2能够通过抑制HCC中的ROS水平，阻断Nrf2信号通路的异常激活，从而增强细胞自噬，同时促进T细胞在肿瘤中的积累，最终显著抑制HCC的免疫逃逸现象<sup>[53]</sup>。然而，乙型肝炎病毒X蛋白可以诱导线粒体ALDH2通过泛素依赖性机制降解，这一过程反而加剧了酒精性脂肪性肝炎的发生<sup>[54]</sup>。由此可见，ALDH家族成员在调控HCC中氧化应激水平、保护细胞功能以及调节肿瘤微环境方面具有多维度的关键作用，其功能的失调可能加重肝脏损伤并促进肿瘤发生。综上所述，ALDH通过调控氧化应激水平，不仅影响HCC的发生与发展风险，还为未来的抗氧化靶向治疗提供了潜在的研究方向和治疗策略。这些发现表明，ALDH的功能调控可能成为减轻肝脏氧化应激损伤、抑制HCC进展的关键环节。

### 3.3 ALDH与HCC微环境的相互作用

HCC的发生和发展与肿瘤微环境之间存在复

杂而密切的相互作用。肿瘤微环境是指肿瘤细胞与周围的基质细胞、血管、免疫细胞、细胞外基质等多种信号分子共同构成的复杂生态系统。这一动态环境在HCC的生长、转移、免疫逃逸以及治疗耐药性等方面均起着关键作用<sup>[55]</sup>。在HCC中，肿瘤微环境不仅为肿瘤细胞提供必要的营养和能量支持，还通过调控信号网络影响肿瘤的免疫抑制性和适应性反应。ALDH家族在调控HCC肿瘤微环境中发挥了重要作用，尤其是在调节免疫反应方面表现出了多维度的影响。近年来的研究表明，ALDH通过调控免疫细胞的分化、功能和信号传导在肿瘤免疫调节中扮演了关键角色。Chen等<sup>[56]</sup>发现，ALDH2介导的醛代谢通过调控NOD/NF- $\kappa$ B/VISTA信号轴，显著促进肿瘤免疫逃逸。此外，Liu等<sup>[57]</sup>通过多组学分析进一步确定，ALDH2在HCC中是Treg细胞介导的免疫抑制微环境与HCC之间串扰的关键介质。具体机制上，ALDH2通过抑制HCC中的 $\beta$ -catenin/TGF- $\beta$ 1信号通路，抑制Treg的分化，从而抑制肿瘤微环境的免疫抑制性。ALDH在肿瘤微环境中的多重作用使其成为HCC治疗的重要靶点。靶向ALDH的治疗策略可能通过多方面的机制发挥作用，包括直接抑制肿瘤细胞的增殖与存活，同时间接调控肿瘤微环境的动态平衡。综上所述，ALDH在HCC微环境的调控中扮演了不可替代的角色，其通过调节免疫反应和代谢动态，为肿瘤细胞提供适宜的生存环境并促进其进展。靶向ALDH不仅有望抑制肿瘤细胞的直接生长，还能通过改善肿瘤微环境来降低HCC的侵袭性和转移性，为HCC的综合治疗提供了重要的理论依据和潜在策略。这些发现提示，未来围绕ALDH的深入研究可能为HCC的精准治疗开辟新的途径。

## 4 ALDH靶向治疗的研究进展

### 4.1 ALDH抑制剂及其作用机制

目前，研究发现多种ALDH抑制剂在HCC的治疗中展现出显著潜力。这些抑制剂通过不同的机制对HCC细胞的增殖、代谢以及肿瘤微环境产生深远影响。其中，双硫仑（disulfiram，DSF）作为最早应用于治疗乙醇依赖的药物，近年来因其在抗癌领域的突出表现而备受关注。研究<sup>[58]</sup>表明，DSF能够通过抑制ALDH活性，显著降低HCC干细胞的黏附能力，从而抑制癌细胞的生长和肿瘤的



发展。此外,DSF在抑制肿瘤代谢适应性方面也表现出重要作用,它通过增强氧化应激水平、破坏肿瘤细胞的抗氧化防御体系,最终导致肿瘤细胞凋亡。姜黄素提取物作为一种天然产物,也在与ALDH相关的HCC治疗中展现出良好潜力。研究<sup>[59]</sup>发现,姜黄素提取物能够增强乙醇诱导的ALDH活性,对急性肝毒性具有潜在的保护作用。另一个经典的ALDH抑制剂是二乙氨基苯甲醛(diethylaminobenzaldehyde, DEAB),它因其强效的ALDH活性抑制特性而广泛应用于ALDH相关机制的研究。DEAB不仅能够有效抑制ALDH的酶活性,还对HCC细胞的代谢通路和自我更新能力产生深远影响。具体而言,DEAB通过阻碍肿瘤细胞对关键代谢途径的适应性调控,显著削弱肿瘤干细胞的自我更新能力,并通过增加肿瘤细胞的氧化应激水平,进一步削弱其存活能力<sup>[60-61]</sup>。总体而言,ALDH抑制剂在HCC治疗中的主要作用机制包括:一是通过干扰肿瘤细胞的代谢适应性,抑制其快速增殖;二是通过增加细胞内氧化应激水平,诱导肿瘤细胞的凋亡;三是通过抑制肿瘤干细胞的自我更新能力,削弱其长期增殖和转移的能力。这些作用机制共同作用于HCC细胞及其微环境,最终达到显著抑制肿瘤生长的效果。

## 4.2 靶向ALDH的潜在药物在HCC中的临床前和临床研究

在临床前研究中,多种靶向ALDH的药物已经显示出对HCC的治疗前景。这些药物通过多种机制发挥作用,展现出抑制肿瘤生长和减少转移的效果。例如,DSF在多种动物模型中通过增强氧化应激水平和诱导细胞凋亡显著抑制HCC的生长<sup>[62]</sup>。另一种药物NCT-501是一种高效的ALDH1A1抑制剂。在临床前研究中,NCT-501通过高效抑制ALDH1A1的活性,显著减少了肿瘤干细胞的数量,同时抑制了肿瘤的转移能力<sup>[63]</sup>。肿瘤干细胞被认为是HCC发生、复发和转移的重要驱动力,而NCT-501能够通过靶向这一关键机制显著削弱肿瘤干细胞的生存和自我更新能力。在临床研究方面,针对ALDH抑制剂的早期临床试验也取得了积极进展。DSF联合铜离子治疗复发性HCC患者的I/II期临床试验显示,其能够显著延长患者的无进展生存期,同时毒性反应较低<sup>[64-66]</sup>。此外,其他靶向ALDH的药物和治疗策略也正在积极探索中,包括基于ALDH抑制的药物递送系统和联合治疗策略。将ALDH抑制剂与现有的免疫检查点抑制剂联合使

用可能进一步增强抗肿瘤免疫反应,从而显著提高治疗效果。总之,这些研究为ALDH靶向治疗HCC提供了强有力的证据,并表明其在未来临床应用中具有广阔前景。

## 4.3 靶向ALDH联合免疫疗法或化疗

随着治疗策略的多样化,靶向ALDH的联合疗法在肿瘤治疗中正受到越来越多的关注。这种疗法结合了靶向治疗、免疫治疗以及传统化疗的优势,通过多机制协同作用显著提高了治疗效果。在乳腺癌中,多西环素作为一种广谱四环素类抗生素,通过降低ROS水平并抑制下游p38 MAPK信号通路,有效减少了ALDH阳性CSC的数量<sup>[67]</sup>。另一种小分子Z8则通过干扰KK-LC-1与FAT1的结合,重新激活Hippo信号通路,降低ALDH1阳性细胞的存活能力,进而抑制肿瘤干性<sup>[68]</sup>。此外,结合抗癌药物环磷酰胺类似物与多ALDH同工酶抑制剂DEAB协同治疗,通过ROS诱导药物释放,实现了对乳腺癌干细胞的选择性靶向<sup>[69]</sup>。在肺癌研究中,呋喃唑酮被发现可通过抑制ALDH活性增强癌细胞对顺铂化疗的敏感性<sup>[70]</sup>。HCC中DSF作为ALDH抑制剂,能诱导硫代氢释放,调节NF- $\kappa$ B信号通路,抑制ALDH活性并降低CSC的黏附与存活<sup>[58]</sup>。针对结直肠癌,双环咪唑类化合物和胍类化合物能够选择性抑制ALDH1B1,其中胍类化合物表现出较低的线粒体毒性,显著阻断肿瘤球体和类器官的生长<sup>[71]</sup>。在卵巢癌研究中,ALDH1A1选择性抑制剂673A能够优先杀伤BRCA基因突变细胞,提升治疗效果<sup>[72]</sup>。NCT501则作为另一种ALDH1A1抑制剂,在鼻咽癌、头颈癌及卵巢癌中显示抑制细胞增殖和迁移的效果,并能增强PARP抑制剂的协同抗肿瘤活性<sup>[73-74]</sup>。DSF单独或与吉西他滨联合应用,则通过抑制ALDH1A1阳性肿瘤干细胞并激活T细胞免疫,显著提高治疗效果<sup>[75]</sup>。在神经胶质瘤模型中,USP9X抑制剂WP1130促进ALDH1A3降解,显著抑制肿瘤干细胞功能和肿瘤生长<sup>[76]</sup>。ALDH1A3的选择性抑制剂YD1701则通过抑制ALDH1A3诱导的EMT转录因子表达,减弱结直肠癌细胞侵袭性并延长动物模型存活时间<sup>[77]</sup>。针对黑色素瘤,纳米载体NanoKS100有效抑制ALDH1A1、ALDH1A2及ALDH3A1的酶活性,诱导ROS累积和细胞凋亡,展现出潜在的治疗前景<sup>[78]</sup>。研究<sup>[79]</sup>表明,ALDH肽与免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1抑制剂)联合应用,可以显著增强抗肿瘤免疫反应,还可以进一步克服单一疗法的局限

性。具体而言, ALDH1A1或1A3肽-树突状细胞疫苗能够诱导特异性杀伤ALDH高表达的D5 CSC的细胞毒性T淋巴细胞, 这种免疫激活机制使得肿瘤内的CSC亚群数量显著减少。而ALDH1A1+1A3双肽-DC疫苗则比单肽-DC疫苗具有加成的细胞毒性T淋巴细胞效果。ALDH双肽-树突状细胞疫苗联合抗PD-L1治疗能够显著增加残余肿瘤中的CD3肿瘤浸润淋巴细胞数量, 同时进一步减少ALDH高表达的D5 CSC, 从而显著抑制肿瘤生长和复发。除了在免疫治疗中的应用, ALDH抑制剂与化疗药物(如顺铂或紫杉醇)联合使用也展现出强大的协同作用。ALDH抑制剂通过削弱肿瘤细胞的抗氧化能力, 使其对氧化应激的耐受性下降, 同时抑制DNA损伤修复功能, 从而显著增强了化疗药物的细胞毒性效果<sup>[80]</sup>。综上, 靶向ALDH的联合疗法有望成为HCC治疗的重要手段。通过结合靶向治疗、免疫治疗和传统化疗, 这种疗法展现出多重优势, 特别是在难治性和晚期HCC患者中显示出令人鼓舞的治疗潜力。

## 5 总 结

随着ALDH家族的研究不断深入, 以及肿瘤生物学、分子靶向治疗等技术的快速发展, ALDH作为HCC治疗中的潜在靶点展现出重要价值。相比传统治疗方法, 如化疗和放疗, 靶向ALDH的治疗策略在精准性和多功能性方面显示出显著优势。相关研究表明, ALDH不仅在HCC细胞的存活和增殖中发挥关键作用, 还对肿瘤微环境和免疫调节产生深远影响, 从而为开发多层次、综合性的治疗方法提供了可能。尽管靶向ALDH的治疗方法在临床研究中表现出令人鼓舞的前景, 但目前仍处于研发初期阶段, 其临床应用面临一些挑战。首先, 药物研发方面需要克服选择性和特异性的问题, 以减少对正常组织中ALDH功能的干扰, 从而降低潜在的副作用。其次, 在治疗应用中, 药物的安全性和有效性需要进一步验证, 以确保治疗能够兼顾患者的生存获益和生活质量。此外, 肿瘤异质性也是靶向ALDH治疗需要应对的重要问题, 不同患者对治疗的反应可能存在显著差异, 这就需要个性化的治疗策略和精确的生物标志物来指导。未来, 随着研究的深入和技术的突破, 靶向ALDH的治疗策略有望在临床中实现广泛应用, 为HCC患者提供更加有效、安全的治疗选择。

作者贡献声明: 杜雪龙负责提出主题、收集文献、文章起草; 杨晓军负责研究监督、基金获得、最终审核。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Mak LY, Liu K, Chirapongsathorn S, et al. Liver diseases and hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: burden, trends, challenges and future directions[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(12):834–851. doi:10.1038/s41575-024-00967-4.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- [3] Wang Y, Deng B. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42(3):629–652. doi:10.1007/s10555-023-10084-4.
- [4] Karan BM, Little K, Augustine J, et al. Aldehyde dehydrogenase and aldo-keto reductase enzymes: basic concepts and emerging roles in diabetic retinopathy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(7):1466. doi:10.3390/antiox12071466.
- [5] Xia J, Li S, Liu S, et al. Aldehyde dehydrogenase in solid tumors and other diseases: Potential biomarkers and therapeutic targets[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(1):e195. doi:10.1002/mco2.195.
- [6] Ribeiro DM, Leclercq CC, Charton SAB, et al. The impact of dietary *Laminaria digitata* and alginate lyase supplementation on the weaned piglet liver: a comprehensive proteomics and metabolomics approach[J]. *J Proteomics*, 2024, 293:105063. doi:10.1016/j.jprot.2023.105063.
- [7] Liu Y, Liu X, Pan C. Advances in factors affecting ALDH2 activity and its mechanisms[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2024, 24(12):1428–1438. doi:10.1007/s12012-024-09923-9.
- [8] Li K, Guo W, Li Z, et al. ALDH2 repression promotes lung tumor progression via accumulated acetaldehyde and DNA damage[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(6):602–614. doi:10.1016/j.neo.2019.03.008.
- [9] Tanaka K, Whelan KA, Chandramouleeswaran PM, et al. ALDH2 modulates autophagy flux to regulate acetaldehyde-mediated toxicity thresholds[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(4):781–796.
- [10] Amanuma Y, Ohashi S, Itatani Y, et al. Protective role of ALDH2 against acetaldehyde-derived DNA damage in oesophageal squamous epithelium[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14142. doi:10.1038/srep14142.
- [11] Canuto RA, Maggiora M, Trombetta A, et al. Aldehyde dehydrogenase 3 expression is decreased by clofibrate via PPAR gamma induction in JM2 rat hepatoma cell line[J]. *Chem Biol Interact*, 2003, 143/144:29–35. doi:10.1016/s0009-2797(02)

- 00169-2.
- [12] Tulen CBM, Duistermaat E, Cremers JWJM, et al. Smoking-associated exposure of human primary bronchial epithelial cells to aldehydes: impact on molecular mechanisms controlling mitochondrial content and function[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3481. doi:10.3390/cells11213481.
- [13] Estey T, Piatigorsky J, Lassen N, et al. ALDH3A1: a corneal crystallin with diverse functions[J]. *Exp Eye Res*, 2007, 84(1): 3-12. doi:10.1016/j.exer.2006.04.010.
- [14] Mierzejewski K, Kurzyńska A, Gerwel Z, et al. PPAR $\beta$ / $\delta$  ligands regulate oxidative status and inflammatory response in inflamed corpus luteum-an in vitro study[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4993. doi:10.3390/ijms24054993.
- [15] Chen Y, Li X. Aldehyde dehydrogenases as promising targets for treating toxic alde-Hyde-related diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(8):970-994. doi:10.2174/0929867330666230408200401.
- [16] 何莲, 刘骞, 冯济龙, 等. 肿瘤干细胞标志物 Oct4 和 ALDH1A1 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *解剖学研究*, 2014, 36(5): 361-365. doi:10.20021/j.cnki.1671-0770.2014.05.012.
- He L, Liu Q, Feng JL, et al. Expression and significance of Oct4 and ALDH1A1 in human breast cancer[J]. *Anatomy Research*, 2014, 36(5):361-365. doi:10.20021/j.cnki.1671-0770.2014.05.012.
- [17] Liu C, Qiang J, Deng Q, et al. ALDH1A1 activity in tumor-initiating cells remodels myeloid-derived suppressor cells to promote breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(23): 5919-5934. doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-1337.
- [18] Golla JP, Kandyliari A, Tan WY, et al. Interplay between APC and ALDH1B1 in a newly developed mouse model of colorectal cancer[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 331: 109274. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109274.
- [19] Tan M, Meng J, Sun X, et al. EPS8 supports pancreatic cancer growth by inhibiting BMI1 mediated proteasomal degradation of ALDH7A1[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 407(1): 112782. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112782.
- [20] Yang K, Cui S, Wang J, et al. Early progression of abdominal aortic aneurysm is decelerated by improved endothelial barrier function via ALDH2-LIN28B-ELK3 signaling[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(32):e2302231. doi:10.1002/advs.202302231.
- [21] Xu T, Guo J, Wei M, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against acute kidney injury by regulating autophagy via the Beclin-1 pathway[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(15): e138183. doi: 10.1172/jci.insight.138183.
- [22] Li J, Shi X, Chen Z, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 alleviates mitochondrial dysfunction by promoting PGC-1 $\alpha$  -mediated biogenesis in acute kidney injury[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 45. doi:10.1038/s41419-023-05557-x.
- [23] Zhang Y, Lv Y, Zhang Q, 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.
- [24] Zhu W, Fan C, Liu B, et al. Therapeutic targets for hepatocellular carcinoma identified using proteomics and Mendelian randomization[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 40(1): 282-293. doi:10.1111/jgh.16785.
- [25] Yao S, Yin X, Chen T, et al. ALDH2 is a prognostic biomarker and related with immune infiltrates in HCC[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(11):5319-5337.
- [26] 高沿航. ALDH2 缺陷促进酒精性肝癌的发生[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8):1774. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.030.
- Gao YH. ALDH2 deficiency promotes the occurrence of alcoholic liver cancer[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(8): 1774. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.030.
- [27] Chen H, Sun W, Xie M, et al. Integrated bioinformatics analysis and experimental validation to understand tryptophan metabolism-related genes in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2024, 15(15):4879-4892. doi:10.7150/jca.91306.
- [28] Xia P, Liu DH, Wang D, et al. SLC3A2 as an indirect target gene of ALDH2 exacerbates alcohol-associated liver cancer via the sphingolipid biosynthesis pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 206:125-133. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.002.
- [29] Ye X, Wang X, Shang L, et al. Genetic variants of ALDH2-rs671 and CYP2E1-rs2031920 contributed to risk of hepatocellular carcinoma susceptibility in a Chinese population[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:1037-1050. doi:10.2147/CMAR.S162105.
- [30] Tsai MC, Yang SS, Lin CC, et al. Association of heavy alcohol intake and ALDH2 rs671 polymorphism with hepatocellular carcinoma and mortality in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(7):e2223511. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.23511.
- [31] Wu YC, Yao Y, Tao LS, et al. The role of acetaldehyde dehydrogenase 2 in the pathogenesis of liver diseases[J]. *Cell Signal*, 2023, 102:110550. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110550.
- [32] Chang TG, Yen TT, Wei CY, et al. Impacts of ADH1B rs1229984 and ALDH2 rs671 polymorphisms on risks of alcohol-related disorder and cancer[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(1): 747-759. doi: 10.1002/cam4.4920.
- [33] Forman D, Yang M, Chien R, et al. ALDH2 deficiency and alcohol intake in the United States: opportunity for precision cancer prevention[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2025, 34(5): 744-753. doi:10.1158/1055-9965.EPI-24-1296.
- [34] Sang X, Wu F, Wu D, et al. Human hepatic cancer stem cells (HCSCs) markers correlated with immune infiltrates reveal prognostic significance of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2020, 11:112. doi:10.3389/fgene.2020.00112.
- [35] Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Cancer stem cell functions in hepatocellular carcinoma and comprehensive therapeutic strategies[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1331. doi:10.3390/cells9061331.
- [36] Schulte LA, López-Gil JC, Sainz B Jr, et al. The cancer stem cell in



- hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):684. doi: [10.3390/cancers12030684](https://doi.org/10.3390/cancers12030684).
- [37] Huang TY, Yang CK, Chen MY, et al. Furanocoumarin notopterol: inhibition of hepatocellular carcinogenesis through suppression of cancer stemness signaling and induction of oxidative stress-associated cell death[J]. *Nutrients*, 2023, 15(11):2447. doi: [10.3390/nu15112447](https://doi.org/10.3390/nu15112447).
- [38] Li Y, Hu J, Guo D, et al. LncRNA SNHG5 promotes the proliferation and cancer stem cell-like properties of HCC by regulating UPF1 and Wnt-signaling pathway[J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(10):1373–1383. doi: [10.1038/s41417-022-00456-3](https://doi.org/10.1038/s41417-022-00456-3).
- [39] Wei PL, Shazzad Hossain Prince GM, Batzorig U, et al. ALDH2 promotes cancer stemness and metastasis in colorectal cancer through activating  $\beta$ -catenin signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(6):907–920. doi: [10.1002/jcb.30418](https://doi.org/10.1002/jcb.30418).
- [40] Chen L, Wu M, Ji C, et al. Silencing transcription factor FOXM1 represses proliferation, migration, and invasion while inducing apoptosis of liver cancer stem cells by regulating the expression of ALDH2[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(2): 285–295. doi: [10.1002/iub.2166](https://doi.org/10.1002/iub.2166).
- [41] Lavudi K, Nuguri SM, Pandey P, et al. ALDH and cancer stem cells: Pathways, challenges, and future directions in targeted therapy[J]. *Life Sci*, 2024, 356: 123033. doi: [10.1016/j.lfs.2024.123033](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123033).
- [42] Yue H, Hu Z, Hu R, et al. ALDH1A1 in cancers: bidirectional function, drug resistance, and regulatory mechanism[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:918778. doi: [10.3389/fonc.2022.918778](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.918778).
- [43] Lin S, Zhou S, Jiang S, et al. NEK2 regulates stem-like properties and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2):853–862. doi: [10.3892/or.2016.4896](https://doi.org/10.3892/or.2016.4896).
- [44] Bort A, Sánchez BG, Mateos-Gómez PA, et al. Targeting AMP-activated kinase impacts hepatocellular cancer stem cells induced by long-term treatment with sorafenib[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(5): 1311–1331. doi: [10.1002/1878-0261.12488](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12488).
- [45] Ferreira IC, Torrejón E, Abecasis B, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2): a novel sorafenib target in hepatocellular carcinoma unraveled by the proteome-wide cellular thermal shift assay[J]. *SLAS Discov*, 2024, 29(3): 100154. doi: [10.1016/j.slasd.2024.100154](https://doi.org/10.1016/j.slasd.2024.100154).
- [46] Zhang X, Yang XR, Sun C, et al. Promyelocytic leukemia protein induces arsenic trioxide resistance through regulation of aldehyde dehydrogenase 3 family member A1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2015, 366(1): 112–122. doi: [10.1016/j.canlet.2015.06.014](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.014).
- [47] 李威, 唐云云, 彭娟, 等. circRAD18/miR-516b/PDK1 轴调节葡萄糖代谢重编程与结直肠癌增殖的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(10): 1522–1530. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.011).
- Li W, Tang YY, Peng J, et al. Relationship between the glucose metabolism reprogramming regulation by the circRAD18/miR-516b/PDK1 axis and proliferation in colorectal cancer cells[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(10): 1522–1530. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.011).
- [48] Liang D, Fan Y, Yang Z, et al. Discovery of coumarin-based selective aldehyde dehydrogenase 1A1 inhibitors with glucose metabolism improving activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 187: 111923. doi: [10.1016/j.ejmech.2019.111923](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111923).
- [49] Seo W, Gao Y, He Y, et al. ALDH2 deficiency promotes alcohol-associated liver cancer by activating oncogenic pathways via oxidized DNA-enriched extracellular vesicles[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(5):1000–1011. doi: [10.1016/j.jhep.2019.06.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.018).
- [50] Liu M, Cui Y, Xie Z, et al. Dehydroevodiamine targeting ACHE and ALDH3A1 regulate glycolytic metabolism to inhibit hepatocellular carcinoma cell apoptosis[J]. *Nat Prod Commun*, 2023, 18(8): 1934578X231195153. doi: [10.1177/1934578x231195153](https://doi.org/10.1177/1934578x231195153).
- [51] Calleja LF, Yoval-Sánchez B, Hernández-Esquivel L, et al. Activation of ALDH1A1 by omeprazole reduces cell oxidative stress damage[J]. *FEBS J*, 2021, 288(13):4064–4080. doi: [10.1111/febs.15698](https://doi.org/10.1111/febs.15698).
- [52] Zhou J, Sun C, Yang L, et al. Liver regeneration and ethanol detoxification: a new link in YAP regulation of ALDH1A1 during alcohol-related hepatocyte damage[J]. *FASEB J*, 2022, 36(4): e22224. doi: [10.1096/fj.202101686R](https://doi.org/10.1096/fj.202101686R).
- [53] Hu J, Yang L, Peng X, et al. ALDH2 hampers immune escape in liver hepatocellular carcinoma through ROS/Nrf2-mediated autophagy[J]. *Inflammation*, 2022, 45(6):2309–2324. doi: [10.1007/s10753-022-01694-1](https://doi.org/10.1007/s10753-022-01694-1).
- [54] Zhou H, Wan S, Luo Y, et al. Hepatitis B virus X protein induces ALDH2 ubiquitin-dependent degradation to enhance alcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2023, 11:goad006. doi: [10.1093/gastro/goad006](https://doi.org/10.1093/gastro/goad006).
- [55] 邹添添, 覃伟, 朱迎, 等. 肝癌免疫微环境与免疫治疗: 研究进展与发展趋势[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):785–797. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002).
- Zou TT, Qin W, Zhu Y, et al. Immune microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma: research progress and development directions[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(7):785–797. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002).
- [56] Chen Y, Sun J, Liu J, et al. Aldehyde dehydrogenase 2-mediated aldehyde metabolism promotes tumor immune evasion by regulating the NOD/VISTA axis[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(12):e007487. doi: [10.1136/jitc-2023-007487](https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007487).
- [57] Liu ZY, Lin XH, Guo HY, et al. Multi-Omics profiling identifies aldehyde dehydrogenase 2 as a critical mediator in the crosstalk between Treg-mediated immunosuppression microenvironment and hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(7):2763–2778. doi: [10.7150/ijbs.93075](https://doi.org/10.7150/ijbs.93075).

- [58] Read E, Milford J, Zhu JC, et al. The interaction of disulfiram and H2S metabolism in inhibition of aldehyde dehydrogenase activity and liver cancer cell growth[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 426: 115642. doi:10.1016/j.taap.2021.115642.
- [59] Lee HY, Lee GH, Hoang TH, et al. Turmeric extract (*Curcuma longa* L.) regulates hepatic toxicity in a single ethanol binge rat model[J]. *Heliyon*, 2022, 8(9):e10737. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10737.
- [60] Wang W, Zheng S, He H, et al. N, N-diethylaminobenzaldehyde targets aldehyde dehydrogenase to eradicate human pancreatic cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1):662–670. doi:10.3892/etm.2020.8691.
- [61] Rocafort EB, Ibrahim AI, Sadiq M, et al. Abstract 1820: N, N-diethylaminobenzaldehyde-based small molecules to probe aldehyde dehydrogenase as target in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12\_Supplement):1820. doi:10.1158/1538-7445.am2022-1820.
- [62] Zhang G, Wang Y, Fuchs B, et al. Improving the therapeutic efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma by repurposing disulfiram[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 913736. doi:10.3389/fonc.2022.913736.
- [63] Wang W, He S, Zhang R, et al. ALDH1A1 maintains the cancer stem-like cells properties of esophageal squamous cell carcinoma by activating the AKT signal pathway and interacting with  $\beta$ -catenin[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125:109940. doi:10.1016/j.biopha.2020.109940.
- [64] Lu C, Li X, Ren Y, et al. Disulfiram: a novel repurposed drug for cancer therapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(2):159–172. doi:10.1007/s00280-020-04216-8.
- [65] Villarruel-Melquiades F, Mendoza-Garrido ME, García-Cuellar CM, et al. Current and novel approaches in the pharmacological treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(17):2571–2599. doi:10.3748/wjg.v29.i17.2571.
- [66] Zeng M, Wu B, Wei W, et al. Disulfiram: a novel repurposed drug for cancer therapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(12):1389–1398. doi:10.1097/CM9.0000000000002909.
- [67] Lin CC, Lo MC, Moody RR, et al. Doxycycline targets aldehyde dehydrogenase-positive breast cancer stem cells[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6):3041–3047. doi:10.3892/or.2018.6337.
- [68] Bu J, Zhang Y, Wu S, et al. KK-LC-1 as a therapeutic target to eliminate ALDH+ stem cells in triple negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):2602. doi:10.1038/s41467-023-38097-1.
- [69] Won M, Kim JH, Ji MS, et al. ROS activated prodrug for ALDH overexpressed cancer stem cells[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2021, 58(1):72–75. doi:10.1039/d1cc05573a.
- [70] Darooee M, Akbari V, Taheri A. Inhibition of aldehyde dehydrogenase by furazolidone nanoemulsion to decrease cisplatin resistance in lung cancer cells[J]. *Ther Deliv*, 2021, 12(8):611–625. doi:10.4155/tde-2020-0130.
- [71] Feng Z, Hom M, Bearrood T, et al. Targeting colorectal cancer with small-molecule inhibitors of ALDH1B1[J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(10):1065–1075. doi:10.1038/s41589-022-01048-w.
- [72] Grimley E, Cole AJ, Luong TT, et al. Aldehyde dehydrogenase inhibitors promote DNA damage in ovarian cancer and synergize with ATM/ATR inhibitors[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3540–3551. doi:10.7150/thno.51885.
- [73] Kulsum S, Sudheendra HV, Pandian R, et al. Cancer stem cell mediated acquired chemoresistance in head and neck cancer can be abrogated by aldehyde dehydrogenase 1 A1 inhibition[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(2):694–711. doi:10.1002/mc.22526.
- [74] Wang H, Zhan Y, Peng S, et al. Targeting ALDH1A1 to induce necroptosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer*, 2022, 13(14):3515–3525. doi:10.7150/jca.77914.
- [75] Caminear MW, Harrington BS, Kamdar RD, et al. Disulfiram transcends ALDH inhibitory activity when targeting ovarian cancer tumor-initiating cells[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 762820. doi:10.3389/fonc.2022.762820.
- [76] Chen Z, Wang H, Wang S, et al. USP9X deubiquitinates ALDH1A3 and maintains mesenchymal identity in glioblastoma stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5):2043–2055. doi:10.1172/JCI126414.
- [77] Yun X, Zhang K, Wang J, et al. Targeting USP22 suppresses tumorigenicity and enhances cisplatin sensitivity through ALDH1A3 downregulation in cancer-initiating cells from lung adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7):1161–1171. doi:10.1158/1541-7786.MCR-18-0042.
- [78] Dinavahi SS, Gowda R, Bazewicz CG, et al. Design, synthesis characterization and biological evaluation of novel multi-isoform ALDH inhibitors as potential anticancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 187:111962. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111962.
- [79] Liao F, Zhang J, Hu Y, et al. Efficacy of an ALDH peptide-based dendritic cell vaccine targeting cancer stem cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(8):1959–1973. doi:10.1007/s00262-021-03129-6.
- [80] Al-Shamma SA, Zaher DM, Hersi F, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase enzymes in combination with chemotherapy and immunotherapy: an approach to tackle resistance in cancer cells[J]. *Life Sci*, 2023, 320:121541. doi:10.1016/j.lfs.2023.121541.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式:杜雪龙,杨晓军. 靶向醛脱氢酶在肝细胞癌发生机制与治疗策略中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7):1532–1541. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240681

Cite this article as: Du XL, Yang XJ. Targeting aldehyde dehydrogenase in hepatocellular carcinoma: mechanistic insights and therapeutic advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(7): 1532–1541. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240681