

## 乙醛脱氢酶 2(ALDH2)基因研究进展及其与饮酒行为的关系

罗怀容<sup>1,2</sup>, 张亚平<sup>1</sup>

(1. 中国科学院昆明动物研究所, 昆明 650223; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

**摘要:** 亚洲人群中普遍存在突变型的乙醛脱氢酶 2(ALDH2 \* 2)。此酶突变后活性缺失, 导致乙醛在肝脏内大量累积使突变携带者在喝酒后会有脸红等不适反应, 因此这可能影响他们的饮酒行为。由于 ALDH2 \* 2 等位基因与饮酒行为相关, 它也可能与酒精引起的肝脏损伤及某些癌症密切相关, 而且, 它在不同的亚洲人群中有不同的频率分布。近年来对 ALDH2 \* 2 等位基因的序列结构、表达及其重要功能等有了更深入的了解, 对 ALDH2 的多态性在研究方法、研究群体分布范围等都有很大进展。同时还讨论了不同地理分布、不同年龄结构、性别差异条件下, 中国人群中 ALDH2 基因型频率与饮酒行为的关系。

**关键词:** 乙醛脱氢酶 2; 多态性; 饮酒行为

中图分类号: Q51

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2004)02-0263-04

## Aldehyde Dehydrogenase (ALDH2) Polymorphism and Drinking Behavior

LUO Huai-Rong<sup>1, 2</sup>, ZHANG Ya-Ping<sup>1</sup>

(1. Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;

2. Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

**Abstract:** An atypical allele (ALDH2 \* 2) in low  $K_m$  aldehyde dehydrogenase (ALDH2), which is highly prevalent in Asian, may influence drinking behavior because of higher production of acetaldehyde in the liver. High alcohol sensitivity such as flushing after drinking has been shown to be mainly due to the atypical ALDH2 genotypes. The atypical allele is associated with alcohol-induced liver injury and some cancers. Recently, the researches on the polymorphisms not only in the gene itself but also its frequencies in different Asian populations have been made great progress. Three factors, including different sex, age and geography, were also analyzed with the genotypes of ALDH2 in Chinese populations.

**Key words:** aldehyde dehydrogenase 2; polymorphism; drinking behavior

酗酒很明显是关系到世界各国或地区公民健康的一个大问题。根据跨地区跨文化对全球调查的结果, 大约有 2%~25% 或更多的男性终身依赖酒, 因为长期酗酒引起的自杀, 意外事故, 慢性肝脏或肺病的死亡率非常高<sup>[1]</sup>。虽然酗酒与社会和文化的因素相关, 但传统的多因子疾病研究方法如不同的家系比较, 收养小孩家庭的比较和双胞胎的调查研究等表明, 遗传因素在饮酒行为中也起到了决定性作用<sup>[2]</sup>。对许多与酒精中毒关系密切的候选基因例如 CYP2E (细胞色

素 P450 第 2 基因, cytochrome P450)<sup>[3]</sup> 以及和多巴胺能的神经元功能相关的 DRD2、DRD4 (多巴胺受体 D2, D4, dopamine receptor D2, D4)<sup>[4,5]</sup> 等的相关性研究结果即使在同一人群内都有争议。但研究最多最透彻的还是参与乙醇在人体内代谢的两个关键步骤的两个酶-乙醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 和乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH), 如图 1 所示。到目前为止, ADH 和 ALDH 也是仅有的被确定的可能影响饮酒依赖性和醉酒等饮酒行为的基因。

收稿日期: 2003-02-10; 修回日期: 2003-06-20

基金项目: 国家自然科学基金和云南省自然科学基金资助项目 [Supported by National Natural Science Foundation of China and Natural Science Foundation of Yunnan Province]

作者简介: 罗怀容 (1975-), 女, 四川泸县人, 博士, 研究方向: 分子遗传与进化

通讯作者: 张亚平 (1965-), 男, 博士学位, 博士生导师, 专业: 动物进化遗传学。Tel: 0871-5198993, E-mail: zhangyp@public.km.yn.cn

致谢: 感谢 Yale University 的 Kenneth K. Kidd 教授的讨论以及 Thomas Jefferson University 的 Yedy Israel 教授提供了部分文献。

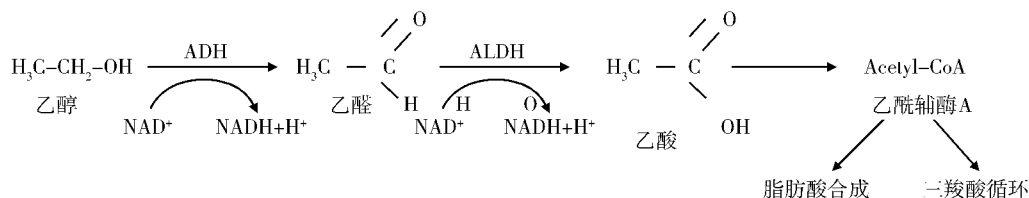


图 1 乙醇在人体内代谢途径,两步骤关键酶分别是乙醇脱氢酶(ADH)和乙醛脱氢酶(ALDH)

Fig. 1 Alcohol degradation in two successive steps, the first step controlled by alcohol dehydrogenase (ADH), the second by aldehyde dehydrogenase (ALDH)

在人体内,ADH 和 ALDH 都是多个分子组成的同工酶,它们分别有一个基因家族,其成员在序列上有不同程度的同源。人体内有 7 种 ADH 基因和 12 种 ALDH 基因已被鉴定<sup>[6]</sup>。参与乙醛氧化的 ALDH 主要有两种,即与乙醛有最低的  $K_m$  值( $3\mu\text{mol/L}$ )的线粒体 ALDH2 和与乙醛有中等程度亲和力的胞浆 ALDH1 ( $K_m \approx 30\mu\text{mol/L}$ )。其中的 ALDH2 就是众所周知的高度遗传多态性并与在亚洲人群的饮酒行为密切相关的基因<sup>[6]</sup>。ADH 基因也有一些与饮酒行为相关的多态性基因座在全球不同人群的频率分布有显著差异<sup>[7]</sup>,但又有研究指出 ADH 多态性是与 ALDH2 基因连锁才能表现出与饮酒行为相关<sup>[8]</sup>。

## 1 ALDH2 遗传多态性的发现

在喝相同量的酒(0.14~0.3ml/kg 体重)后,高加索人没有检测到任何不适反应,而蒙古人种的部分人出现脸红或其他轻度到中等程度醉酒的症状如心悸、恶心、轻微头痛、甚至呕吐(以下简称脸红反应),这种异常的脸红反应是人从一出生就带有的群体差异导致的<sup>[9]</sup>。后来有人发现蒙古人种对酒精的耐性是由于很多人缺乏 ALDH2 编码的酶,喝了含酒精的饮料后造成肝脏中乙醛的累积,后者就会使个体遭受脸红反应。到目前为止,所检测的高加索人都含有有活性的 ALDH2,记做 ALDH2 \* 1;而 50% 的亚洲人含有无活性的 ALDH2,记做 ALDH2 \* 2。这种无活性的 ALDH2 \* 2 也和 ALDH2 \* 1 一样有免疫交叉反应,但是会减少对乙醛的催化氧化作用<sup>[10]</sup>。ALDH2 基因位于 12q24.2。异常的 ALDH2 \* 2 在分子结构是其外显子 12 有一个 G→A 的点突变,就是这个单碱基突变(single nucleotide polymorphism, SNP)导致 ALDH2 第 487 位置发生了谷氨酸到赖氨酸的替换(E487K),从而使 ALDH2 丧失酶活性<sup>[10]</sup>。

## 2 为什么说 ALDH2 \* 2 是显性遗传?

最初研究者们都认为杂合子 ALDH2 (记做 ALDH2 \* 1/2)的表达是共显性的,其表达量至少有 50%,因而只有少数纯合突变(ALDH2 \* 2/2)才没有酶活性。事实表明,这种突变引起的脸红反应是显性遗传的,表现在两个方面。首先表现在家系调查的结果,在家系中显示显性遗传。

Crabb 等研究日本家系发现 ALDH2 基因型对应脸红反应表型,无论携带无活性的 ALDH2 \* 2 是杂合子还是纯合子,ALDH2 都没有活性<sup>[11]</sup>。其次表现在杂合子结构和表达量的研究上。ALDH2 是四聚体化合物酶,E487K 的突变影响了四聚体结构的稳定性,进而会影响酶的正常表达。杂合子中如果 4 个单体都要稳定的概率是 6.25% ( $1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2$ ),因此理论上即使杂合子的正常和突变的等位基因等量表达,其最高的 6.25% 的表达量也太少,携带杂合子的个体的酶活性几乎没有,喝酒后还是会有脸红反应。这种结果和检测到的亚洲人群中携带 ALDH2 杂合子及纯合子基因型总和(约 50%)与观测到的亚洲人群中约 50% 有脸红反应的表型一致<sup>[12]</sup>。

## 3 ALDH2 多态性的研究

### 3.1 ALDH2 \* 2 检测方法的进展

由于 ALDH2 \* 2 与饮酒行为密切相关,所以从它一被克隆出来就成为了研究者们关注的焦点,检测它在不同人群的分布频率。我们找到了一种既方便又经济的方法叫做突变错配扩增检验<sup>[13]</sup>。该方法通过设计两个 3'-末端碱基有变化的引物,一个与正常 DNA 即碱基 G 互补,一个与突变 DNA 即碱基 A 互补。检测样品时,分别加入这两种引物之一及另一端引物进行两个平行 PCR。如果只有与正常 DNA 完全互补的引物扩增出 PCR 产物,则样品是正常;反之,如果只有与突变 DNA 完全互补的引物扩增出 PCR 产物,则样品是纯合性突变;而当两对引物都能扩增出 PCR 产物时,则样品为杂合子。扩增结果在一般的检测胶如琼脂糖凝胶电泳中检测即可清晰地分辨出。针对 ALDH2 \* 2 单碱基突变特征,后来我们又利用 ABI (Applied Biosystems 公司) 的 SNP 检测技术和变性高效液相色谱技术等对其在中国人群中进行了大规模检测(罗怀容等,未发表资料),另外,有的实验室已在进行微矩阵技术<sup>[14]</sup>和 ABI 的 TaqMan 技术进行 ALDH2 \* 2 的检测(Kenneth K. Kidd,个人交流)。

### 3.2 ALDH2 多态性的研究范围

目前,对 ALDH2 \* 2 在人群中的分布频率研究最多的是日本人<sup>[15]</sup>,其次是中国台湾汉族<sup>[8]</sup>。也有一两篇关于印度人、匈牙利人、韩国人、巴西人、新几内亚人、泰国人、柬埔寨

寨人、中国香港汉族、上海汉族<sup>[16~20]</sup>等 ALDH2 \* 2 分布频率及其他世界人群<sup>[16,18]</sup> 没有发现等位基因 ALDH2 \* 2 的报道。但是这些报道多半只注重所报道的人群中 ALDH2 \* 2 频率与饮酒行为的关系,没有对这些群体间的差异进行比较。我们在检测中国武汉汉族群体后发现其 ALDH2 \* 2 频率是 12%<sup>[13]</sup>,比其他已检测的除日本人<sup>[15]</sup> 或中国汉族群体<sup>[8,19,20]</sup> 都低。据此我们猜想 ALDH2 \* 2 在不同地区或民族可能会有不同的频率分布,因此我们对来自中国的广东汉族、辽宁汉族、青岛汉族、云南汉族、广西汉族以及广西仫佬族、毛南族、前面提到的武汉汉族共 688 个个体进行检测的结果,ALDH2 \* 2 频率为 17.66%,结合曹西蓉等<sup>[21]</sup> 对中国 5 个民族研究结果及其他除印度群体外的所有已报道的群体进行比较的结果,ALDH2 \* 2 在我们检测的广东汉族中频率最高(30.98%),并且广东汉族和其他群体有显著差异( $P < 0.05$ ),但 ALDH2 \* 2 频率在其他各群体的频率分布总体差异不大(罗怀容等,未发表资料)。过去认为 ALDH2 \* 2 等位基因产物没有酶活性,造成致癌物质乙醛在肝中累积,可能对携带者至少有轻微害处的影响,但根据我们的数据显示,此突变仅在东方人主要是亚洲人群中分布即产生在很近的时间内,在广东汉族能达到如此高的频率,有可能是某种机制如选择作用或者广东汉族曾经历过瓶颈效应等的结果,具体的产生机制需要更多的数据进一步检测证实。

我们还就中国人群这 688 个个体的 ALDH2 基因型与年龄、性别等信息进行了相关性分析,结果 ALDH2 基因型分别在不同年龄组(婴幼儿组,4 天~1 岁;青年组,25 岁~35 岁;和老年组,70 岁以上)和性别组都无显著差异(罗怀容等,未发表资料)。在中国,经常看到大量饮酒的男性比女性多得多,酒瘾者中男性是女性的 6~7 倍<sup>[22]</sup>。但我们性别组的结果印证了 Muramatsu 等<sup>[20]</sup> 研究上海汉族后提出的观点,即日常生活中看到的女性饮酒量少可能和中国的传统社会文化有关而与 ALDH2 基因型无关。在中国传统文化中,大部分人不愿意接受女性喝酒,喝酒主要是男性的权利<sup>[22]</sup>。最初我们猜想 ALDH2 \* 2 等位基因的存在丢失了极其重要的催化氧化乙醛的功能,它的存在还与某些疾病甚至癌症相关<sup>[23]</sup>,因此可能会影响人的寿命,那么在不同年龄组 ALDH2 \* 2 的频率可能会不同。但检测的结果发现,ALDH2 \* 2 等位基因的频率在婴幼儿组和老年组几乎完全相同,一个可能的原因是携带 ALDH2 \* 2 等位基因的人在饮酒后会有脸红等不适反应,这种不适反应可能反过来会阻止他喝更多的酒,这样 ALDH2 \* 2 等位基因的存在就不会影响他的生命了,也就是说,ALDH2 \* 2 等位基因不会增加群体发病率或者影响整个人群的死亡率。

### 3.3 ALDH2 多态性与疾病相关性的研究

很早以前就有人意识到携带 ALDH2 \* 2 等位基因的亚洲人饮酒后在肝脏内大量累积的乙醛可能会引起酒精诱导性肝损伤,因为乙醛被认为是引起酒精性肝病(alcoholic liver

disease, ALD)最重要的因素之一<sup>[6]</sup>。Yu 等对中国人酗酒者 165 人(包括酒精肝病人 122 人,无肝病只是酗酒者 43 人)和健康对照组 65 人的 ALDH2 基因型进行比较,发现在酗酒者中 ALDH2 \* 2 等位基因的频率显著低于对照组( $P < 0.01$ ),肝病组和无肝病只酗酒组也有显著差异( $P < 0.05$ )<sup>[14]</sup>。饮酒量的多少对肝功能生物指数的影响也可能被不同的 ALDH2 基因型所修改,喝酒的人如果他是 ALDH2 \* 1/1 基因型即没有携带 ALDH2 \* 2 等位基因,其肝功能生物指数会显著降低<sup>[15]</sup>。

ALDH2 \* 2 的分布频率还与乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染在地理分布上有一定连锁关系,ALDH2 \* 2 分布频率高的地方也是乙肝病毒流行的地方,患乙肝或饮酒过度都会缩短人的生命周期,也许在乙肝病毒流行区域 ALDH2 酶活性缺失是一种适应性进化,这样能够减少人的饮酒量<sup>[24]</sup>。由于乙醇代谢过程中产生的乙醛是动物致癌物质,近期对 ALDH2 基因型的研究集中在其作为某些癌症如食管癌、咽喉癌、肝癌等的易感基因是否在亚洲人群中对这些癌症有关联<sup>[23]</sup>。在 Boonyaphiphat 等<sup>[17]</sup> 对泰国人群中食道癌与饮酒,ALDH2 基因型相关性的检测结果显示大量饮酒者(>60 克/天)如携带 ALDH2 \* 1/2 基因型会比携带 ALDH2 \* 1/1 基因型增加 11 倍的患食管癌风险,丁建华等<sup>[25]</sup> 在江苏人群中发现了类似的结果,即携带 ALDH2 \* 2 基因型者大量饮酒将显著增加患肝癌、胃癌、食管癌的风险。

综上所述,对 ALDH2 \* 2 的检测方法,研究的范围,及其与疾病相关性等各方面都取得了很大的进展。正如 Crabb 指出的,ALDH2 基因中会引起亚洲人群喝酒脸红等行为的单碱基突变是影响饮酒行为的最有特征的遗传因素<sup>[26]</sup>。ALDH2 \* 2 等位基因的存在被认为是酗酒的遗传保护神<sup>[26]</sup>。但是 Muramatsu 等发现 655 个日本酗酒者中有 80 个个体携带 ALDH2 \* 2 等位基因,他们怀疑是否还有其他“补偿”系统可以跨越乙醛累积所引起的携带 ALDH2 \* 2 者对酒精的不适反应<sup>[27]</sup>? 另外在我们的检测结果中 ALDH2 \* 2 在某些群体如广东汉族中的分布频率如此之高,又是什么样的机制呢? 这些问题都有待于研究。

### 参考文献(References):

- [1] Cheng T A. Epidemiology of alcoholism among four aboriginal groups in Taiwan. *Proceedings of the Symposium on Drink and Health Problems among Aboriginal Groups in Taiwan*, 1993, 9~19.
- [2] Vogel F, Motulsky A G. Human Genetics: Problems and Approaches. *Third Edition*. Germany: Springer Press, 1997, 677~699.
- [3] Sun F, Tsuritani I, Honda R, Ma Z Y, Yamada Y. Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. *Hum Genet*, 1999, 105: 295~300.

- [4] Blum K, Noble E P, Sheridan P J, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch R J, Wood R, Finley O, Sadlack F. Genetic predisposition in alcoholism; Association of the D2 dopamine receptor TaqI B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol*, 1993,10;59~67.
- [5] Chang F M, Kidd J R, Livak K J, Pakstis A J, Kidd K K. The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet*, 1996,98;91~101.
- [6] Li T K, Yin S J, Crabb D W, O'Connor S, Ramchandani V A. Genetic and environmental influence on alcohol metabolism in human. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(1):136~144.
- [7] Osier M V, Pakstis A J, Soodyall H, Comas D, Goldman D, Odunsi K, Okonofua F, Parnas J, Schulz L, Bertranpetit J, Bonne-Tamir B, Lu R B, Kidd J R, Kidd K K. A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity. *Am J Hum Genet*, 2002,71;84~99.
- [8] Chen C C, Lu R B, Chen Y C, Wang M F, Chang Y C, Li T K, Yin S J. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *Am J Hum Genet*, 1999,65;795~807.
- [9] Wolff P H. Ethnic differences in alcohol sensitivity. *Science*, 1972,175;449~450.
- [10] Ikawa M C, Impraim C, Wang G, Yoshida A. Isolation and characterization of aldehyde dehydrogenase isozymes from usual and atypical human livers. *J Biol Chem*, 1983, 258: 6282~6287.
- [11] Crabb D W, Edenberg H J, Bosron W F, Li T K. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity; the inactive ALDH2 \* 2 allele is dominant. *J Clin Invest*, 1989, 83: 314~316.
- [12] Steinmetz C G, Xie P, Weiner H, Hurley T D. Structure of mitochondrial aldehyde dehydrogenase; the genetic component of ethanol aversion. *Structure*, 1997,5;701~711.
- [13] Luo H R, Tu G C, Zhang Y P. Detection of usual and atypical aldehyde dehydrogenase alleles by mismatch amplification mutation assay. *Clin Chem Lab Med*, 2001,39(12): 1195~1197.
- [14] Yu C, Li Y, Chen W, Yue M. Genotype of ethanol metabolizing enzyme genes by oligonucleotide microarray in alcoholic liver disease in Chinese people. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(7):1085~1087.
- [15] Takeshita T, Yang X, Morimoto K. The ALDH<sub>2</sub> genotype, alcohol intake, and liver-function biomarkers among Japanese male workers. *Hum Genet*, 2000,106;589~593.
- [16] Goedde H W, Agarwal D P, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, Bhatia K, Chen L Z, Fang B, Lisker R, Paik Y K, Rothhammer F, Saha N, Segal B, Srivastava L M, Czeizel A. 1992. Distribution of ADH and ALDH<sub>2</sub> genotypes in different populations. *Hum Genet*, 88: 344~346.
- [17] Boonyaphiphat P, Thongsuksai P, Sriplung H, Puttawibul P. Lifestyle habits and genetic susceptibility and the risk of esophageal cancer in the Thai population. *Cancer Lett*, 2002, 186(2): 193.
- [18] Peterson R J, Goldman D, Long J C. 1999b. Effects of world-wide population subdivision on ALDH<sub>2</sub> linkage disequilibrium. *Genome Res*, 9: 844~852.
- [19] Fong W P, Ho Y W, Lee C Y, Keung W M. Liver alcohol and aldehyde dehydrogenase isozymes in a Chinese population in Hong Kong. *Hum Hered*, 1989,39;185~191.
- [20] Muramatsu T, Wang Z C, Fang Y R, Hu K B, Yan H, Yamada K, Higuchi S, Harada S, Kono H. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior of Chinese living in Shanghai. *Hum Genet*, 1995, 96: 151~154.
- [21] CAO Xi-Rong, WU De-Sheng. Compare of distributions of gene polymorphisms about alcohol metabolizing-related enzymes in five Chinese nationalities. *J Hygiene Res*, 2002, 31(3):156~159  
曹西蓉,吴德生. 中国五个民族人群样本中酒精代谢相关酶基因多态型分布比较. *卫生研究*, 2002,31(3):156~159.
- [22] SHI Jian-Guo. *Addictional Medicine*. Beijing: Sciences Press, 2002. 95.  
师建国. *成瘾医学*. 北京: 科学出版社, 2002. 95.
- [23] Seitz H K, Matsuzaki S, Yokoyama A, Homann N, Vakevainen S, Wang X D. Alcohol and cancer. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25:137S~143S.
- [24] Lin Y, Cheng T. Why can't Chinese Han drink alcohol? Hepatitis B virus infection and the evolution of acetaldehyde dehydrogenase deficiency. *Med Hypotheses*, 2002,59(2): 204.
- [25] DING Jian-Hua, WU Jian-Zhong, LI Su-Ping, GAO Chang-Ming, ZHOU Jian-Nong, SU Ping, LIU Yan-Ting, ZHOU Xue-Fu, DING Bao-Guo, WANG Ru-Hong. Polymorphisms of aldehyde dehydrogenase-2 genotypes and alcohol consumption for the susceptibility of the liver cancer, stomach cancer, and esophageal cancer. *Chin Cancer*, 2002, 11(8):450~452.  
丁建华,吴建中,李苏平,高长明,周建农,苏平,刘燕婷,周学富,丁保国,王如鸿. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性和饮酒习惯与肝癌、胃癌、食管癌的易感性. *中国肿瘤*, 2002, 11(8):450~452.
- [26] Crabb D W. Biological markers for increased risk of alcoholism and for quantitation of alcohol consumption. *J Clin Invest*, 1990,85;311~315.
- [27] Muramatsu T, Higuchi S, Murayama M, Matsushita S, Hayashida, M. Association between alcoholism and the dopamine D4 receptor gene. *J Med Genet*, 1996,33;113~115.