

· 综述 ·

## 酒精相关障碍与乙醛脱氢酶2基因多态性的研究进展

汪维 王学义

050031 石家庄, 河北医科大学第一医院精神卫生科 河北医科大学精神卫生研究所 河北省脑老化与认知神经科学重点实验室

通信作者: 王学义, Email: ydywxy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.008

**【摘要】** 酒精使用可导致多种躯体疾病和精神障碍。乙醛脱氢酶2(ALDH2)与酒精相关疾病的高患病率有关。现探讨ALDH2基因多态性与酒精所致躯体疾病及精神障碍的研究进展。

**【关键词】** 酒精; 精神障碍; 乙醛脱氢酶2; 躯体疾病; 综述

**基金项目:** 河北省重大医学科研项目(zd2013085)

### Research progress on alcohol-related disorders and acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene polymorphism Wang Wei, Wang Xueyi

Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Ageing and Cognitive Neuroscience Laboratory, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Xueyi, Email: ydywxy@163.com

**【Abstract】** Alcohol use can cause a variety of physical diseases and mental disorders. Acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is associated with a high prevalence of alcohol-related diseases. This review explores the research progress of ALDH2 gene polymorphism and alcohol-induced physical diseases and mental disorders.

**【Key words】** Alcohol; Mental disorders; Acetaldehyde dehydrogenase 2; Physical illness; Review

**Fund program:** Hebei Provincial Major Medical Research Projects in (zd2013085)

酒精使用已被证实会对个体的心身健康造成严重损害,对家庭、社会的稳定产生显著影响<sup>[1]</sup>。一次大量饮酒可导致急性酒精中毒,严重者因延髓呼吸中枢抑制而死亡。长期饮酒会增加心脏疾病、卒中、肝硬化和癌症等死亡风险,以及各类事故、自杀的风险<sup>[2-3]</sup>。同时,心境障碍、焦虑障碍、物质滥用、分离焦虑、行为障碍、人格障碍和其他精神障碍常与长期酒精使用有关<sup>[4]</sup>。酒精相关障碍死亡率占成人死亡总数的2%~4%<sup>[5]</sup>。研究发现,乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)在酒精代谢中起着重要作用。ALDH2基因的多态性变体编码具有改变药代动力学特性的酶,并且与酒精相关疾病的高患病率有关。目前国内外对ALDH2与酒精相关障碍的具体机制尚不明确。现就ALDH2基因多态性与酒精所致躯体疾病及精神障碍的相关研究加以综述。

#### 一、ALDH2的效应

酒精主要在肝脏内分解代谢。首先乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)将它分解为乙醛,

随后乙醛脱氢酶将乙醛转化为二氧化碳和水。人类基因组包含19种已知的ALDH基因;其中3种(ALDH1A1、ALDH1B1和ALDH2)均与乙醛氧化密切相关<sup>[6]</sup>。在这3种同工酶中,ALDH1A1和ALDH1B1酶的Km值高于ALDH2酶100倍,ALDH2对乙醛氧化具有较高的催化效率,由于ADH变体在酒精代谢方面的影响较小,因此ALDH2参与了酒精代谢的大部分氧化过程<sup>[7-8]</sup>。当缺乏ALDH2正常活性的人,在饮酒量较少的情况下就会产生潮红反应,表现为面红耳赤、头晕目眩。若增加饮酒量会产生胸闷、气短、呼吸急促、心率增快、血压下降、四肢乏力、多汗等,甚至休克。而长期饮酒会使乙醛蓄积,增加慢性酒精中毒的风险,导致中枢、周围和自主神经系统以及精神状态明显受损<sup>[9]</sup>。ALDH2在人体肝脏中大量存在,普遍分布于肾、心、胃、脑、肺、肌肉、视网膜等组织。

#### 二、ALDH2的基因多态性

线粒体内的ALDH2基因位于人类12号染色体上,ALDH2基因编码的线粒体ALDH2由517个氨基

酸组成。与ALDH家族的大部分成员一样,ALDH2是具有约56 kDa相同亚基的四聚酶。每个亚基由3个主要结构域组成:催化结构域、辅酶-或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)-结合域与寡聚化结构域。人群中ALDH2存在3种基因型:具有正常ALDH2活性的野生型GG(或称ALDH2\*1\*1)、ALDH2活性部分下降的突变杂合型GA(或称ALDH2\*1\*2)、ALDH2基本失活的突变纯合型AA(或称ALDH2\*2\*2)。由于第504位氨基酸密码子发生改变,导致鸟嘌呤(G,野生型)被腺嘌呤(A,突变型)替换,从而谷氨酸(Glu)被赖氨酸(Lys)取代<sup>[10]</sup>。值得注意的是,ALDH2基因的突变存在显著的地区差异,其中欧洲人群该基因位点基本上不存在突变,而亚洲人群中突变率较高,中国地区人群突变率约三分之一<sup>[7]</sup>。

### 三、ALDH2与酒精相关的躯体疾病

1. ALDH2与酒精性肝病:ALDH2\*1是酒精性肝病的危险因素,可快速代谢肝内乙醛,大量饮酒或长期饮酒可能导致酒精性肝病,而ALDH2\*2是酒精性肝病的保护因素,如果其代谢乙醛能力减弱或丧失,即使在饮酒量少及短时间饮酒情况下,也会发生酒精性肝病<sup>[11-12]</sup>。由于乙醛的亲电性能够与蛋白质、脂质和DNA结合并形成加合物,可进一步损害蛋白质和脂质的功能,从而促进肝细胞损伤和纤维化<sup>[13]</sup>。Mello等<sup>[14]</sup>研究发现,酒精性肝病的发病机制是乙醇通过乙醛及其相关的加合物直接促进肝脏炎症和纤维化,并非直接引起肝细胞损伤。因此,酗酒者尤其是乙醛含量高的人群可能会出现明显的肝脏炎症和纤维化,但未发现血液谷丙转氨酶(ALT)增高和脂肪肝。研究表明,由于长期暴露于酒精后,缺乏正常活性的ALDH2肝细胞会通过细胞外囊泡产生大量有害的氧化线粒体DNA,这些DNA可以传递到邻近的肝细胞中,并随后激活多种致癌途径,从而促进肝癌的发生。此外,与ALDH2\*1\*1基因型携带者相比,ALDH2缺陷型患者的血清和唾液中乙醛水平升高,并且相比ALDH2\*1\*1基因型携带者,在携带ALDH2\*1\*2亚洲饮酒者中发现乙醛加合物的频率增加,以及姐妹染色单体交换和微核增加<sup>[15]</sup>。综上所述,缺乏正常活性的ALDH2人群长期饮酒会促进酒精性肝病如酒精性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝癌的发生。

2. ALDH2与酒精相关胃肠疾病:乙醛是乙醇代谢的中间代谢产物,具有破坏胃肠道上皮功能,影响胃的排空等。Duan等<sup>[16]</sup>研究发现,ALDH2具有保护胃黏膜细胞免受氧化应激过程中产生4-羟基

壬烯醛(4-hydroxynonenal, HNE)而损伤DNA的功能。缺乏正常活性的ALDH2会增强乙醇诱导肠上皮紧密连接的破坏,加剧肠屏障功能障碍并促进肝损伤。具有杂合ALDH2多态性的人可能易患酒精性肠道疾病和肝脏损伤的高风险<sup>[17]</sup>。与此同时,ALDH2和饮酒相互作用会导致胃癌的风险增加<sup>[18]</sup>。一项关于食道癌风险的研究显示,与ALDH2\*1\*1基因型携带者相比,具有ALDH2\*1\*2或\*2\*2基因型的人群加上饮酒的因素,其食管癌的风险显著增加<sup>[19]</sup>。Zhu等<sup>[20]</sup>采用ALDH2激动剂Alda-1处理由小鼠缺血和再灌注诱导的肠损伤,发现Alda-1预处理显著降低了促炎细胞因子、氧化应激、细胞凋亡和趋化因子水平,减少了4-HNE醛和丙二醛的积累,可显著减轻肠缺血再灌注的损伤。

3. ALDH2与酒精相关的心血管疾病:虽然ALDH2已经被证实可通过醛的解毒、保护线粒体功能、抑制炎症反应等预防心血管疾病,但具体机制并不十分清楚。Liu等<sup>[21]</sup>对ALDH2与酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy, ACM)机制进行了研究,结果表明ALDH2通过抑制ACM中的p38丝裂原活化蛋白激酶/cAMP反应元件结合蛋白(p38 MAPK/CREB)途径,降低局部心脏肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin-system, RAS)中的血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)和血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)水平,从而改善乙醇诱导的心脏损伤。Xue等<sup>[22]</sup>研究发现,Alda-1通过激活ALDH2增强乙醇诱导的血管内皮衰老和动脉粥样硬化斑块形成的抑制作用。最新研究结果表明,随着饮酒量的增加,血压水平和脑卒中风险持续增加<sup>[23]</sup>。长期酒精摄入可导致心脏肥大、细胞死亡、葡萄糖不耐受和葡萄糖摄取减少。Li等<sup>[24]</sup>研究数据表明,ALDH2对慢性酒精摄入后胰岛素信号传导和心肌细胞收缩功能障碍起着保护作用,其中ALDH2促进慢性酒精摄入后的乙醛解毒,这与改善葡萄糖耐量、心脏葡萄糖摄取和胰岛素受体和受体后(IRS-1、Akt、GSK-3 $\beta$ 、Foxo3a、JNK和c-Jun)胰岛素信号传导有关。ALDH2消除酒精诱导内质网应激激活了氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和抑制蛋白激酶B(Akt)从而减少了心肌损伤。

### 四、ALDH2与酒精相关精神障碍

1. ALDH2与酒精相关情绪问题:大量证据表明,酒精使用与共患精神障碍相关,尤其是焦虑或抑郁障碍。关于酒精所致情绪问题与ALDH2的关系研究较少。Lee等<sup>[25]</sup>研究表明ALDH2基因多态

性与酒精所致焦虑抑郁情绪相关。Stachowicz等<sup>[26]</sup>研究发现,长期使用ALDH2激活剂Alda-1会使产前应激大鼠焦虑和抑郁样行为显著减少。其作用与产前应激大鼠额叶皮层和海马中血浆4-HNE-蛋白含量降低、促炎细胞因子TNF- $\alpha$  mRNA降低和线粒体生物合成因子PGC-1 $\alpha$  mRNA水平升高有关。Liu等<sup>[27]</sup>研究显示,ALDH2激活剂Alda-1显著改善心肌梗死后抑郁大鼠的抑郁样行为,这与Alda-1上调心肌梗死后抑郁大鼠的海马中血清5-HT和多巴胺神经递质含量以及增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白表达有关。Yoshimasu等<sup>[28]</sup>对1 944名日本工人进行简易精神定式访谈(MINI),研究其ADH1B rs1229984和ALDH2 rs671多态性组合与精神障碍的风险关系,表明ALDH2\*1\*1和ADH1B \*1\*1的基因组组合与抑郁、焦虑症及酒精相关疾病的风险增加显著相关;单纯的ALDH2或ADH1B对增加精神障碍风险无明显影响。综上所述,酒精导致ALDH2的活性下降可能通过影响大脑灰质和白质蛋白含量、外周免疫功能水平、线粒体功能水平、5-HT和多巴胺神经递质含量变化及VEGF蛋白表达方式等综合因素而导致的抑郁障碍。

2. ALDH2与酒精相关的认知损害: ALDH2广泛存在于额叶和颞叶皮层、海马、中脑、基底神经节和小脑,主要在大脑皮层和海马中神经胶质细胞和神经纤维中表达<sup>[29]</sup>。ALDH2是内源性醛如HNE的氧化还原酶,利用不同的机制抑制HNE对神经元和神经胶质的损伤。4-HNE是在氧化应激期间形成的脂质过氧化产物,导致参与能量代谢调节、抗氧化防御、神经元连接、应激反应、细胞骨架完整性和细胞信号传导的蛋白质活性改变,影响 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )在神经内和细胞外形成、聚合、分解代谢和清除,结果导致认知的损害如阿尔茨海默病<sup>[30]</sup>。D'Souza等<sup>[31]</sup>研究缺乏ALDH2活性小鼠及野生型同窝小鼠中相关AD标记物的12个月变化,发现来自突变型ALDH2小鼠的海马中HNE加合物显著增加,A $\beta$ 、过度磷酸化的tau蛋白(p-tau)和活化的半胱天冬酶中也增加,结果发现这些小鼠显现脑血管内皮功能障碍以及脑萎缩现象。此外,大量研究表明,Alda-1对脑缺血再灌注损伤的保护作用与ALDH2活化以及对活性醛清除有关<sup>[32]</sup>。人类的一项研究也证实了ALDH2对认知功能的影响,该研究探讨了rs671多态性所致ALDH2活性降低与帕金森病患者发生神经心理障碍的关系,结果显示ALDH2活性降低

的帕金森病患者表现出较差的注意力和语言功能<sup>[33]</sup>。以上表明,ALDH2可通过氧化还原脑内某些毒醛物质,可减弱其造成的神经损害作用,保持机体正常的认知功能水平,并延缓认知功能障碍的进展。

## 五、小结

综上所述,酒精是造成躯体和精神障碍的主要风险因素,ALDH2在酒精代谢中起着重要作用。因此,提示长期饮酒人群可采取ALDH2基因型方面的检测和干预,以减少远期发生躯体疾病及精神障碍的风险。ALDH2激活剂可能作为干预饮酒者ALDH2活性下降的方法,以有效地预防或延缓酒精所致躯体及精神疾病的发生与发展<sup>[34]</sup>。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 收集资料、文章撰写、修订为汪维,审校为王学义

## 参 考 文 献

- [1] Egerton-Warburton D, Gosbell A, Moore K, et al. Alcohol-related harm in emergency departments: a prospective, multi-centre study[J]. *Addiction*, 2018, 113(4): 623-632. DOI: 10.1111/add.14109.
- [2] Li R, Hu L, Hu L, et al. Evaluation of Acute Alcohol Intoxication as the Primary Cause of Death: A Diagnostic Challenge for Forensic Pathologists[J]. *J Forensic Sci*, 2017, 62(5): 1213-1219. DOI: 10.1111/1556-4029.13412.
- [3] Schwarzing M, Thiébaud SP, Baillot S, et al. Alcohol use disorders and associated chronic disease - a national retrospective cohort study from France[J]. *BMC Public Health*, 2017, 18(1): 43. DOI: 10.1186/s12889-017-4587-y.
- [4] Rincon-Hoyos HG, Castillo A, Prada SI. Alcohol use disorders and psychiatric diseases in Colombia[J]. *Colomb Med (Cali)*, 2016, 47(1): 31-37.
- [5] Schuckit MA. Alcohol-use disorders[J]. *Lancet*, 2009, 373(9662): 492-501. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60009-X.
- [6] Jackson B, Broecker C, Thompson DC, et al. Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily[J]. *Hum Genomics*, 2011, 5(4): 283-303. DOI: 10.1186/1479-7364-5-4-283.
- [7] Eng MY, Luczak SE, Wall TL. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review[J]. *Alcohol Res Health*, 2007, 30(1): 22-27. DOI: 10.1177/10598405050210030301.
- [8] Hendershot CS, Neighbors C, George WH, et al. ALDH2, ADH1B and alcohol expectancies: integrating genetic and learning perspectives[J]. *Psychol Addict Behav*, 2009, 23(3): 452-463. DOI: 10.1037/a0016629.
- [9] 朱焱, 王元业, 徐广润. 慢性酒精中毒致神经系统损害的临床特征[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2003, 3(4): 299-300. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2003.04.025.
- [10] 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.
- [11] 张龙玉, 闫亮, 郝书理, 等. 乙醛脱氢酶2基因多态性与酒精性肝病患者饮酒特点和疾病发生的关系[J]. *实用肝*

- 脏病杂志, 2016, 19(3): 292-296. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.03.010.
- Zhang LY, Yan L, Hao SL, et al. The correlation between gene polymorphism of acetaldehyde dehydrogenase 2 and drinking features as well as disease onset in patients with alcoholic liver disease[J]. Journal of Practical Hepatology, 2016, 19(3): 292-296.
- [12] Yokoyama A, Taniki N, Hara S, et al. Slow-metabolizing ADH1B and inactive heterozygous ALDH2 increase vulnerability to fatty liver in Japanese men with alcohol dependence[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(5): 660-669. DOI: 10.1007/s00535-017-1402-6.
- [13] Kwon HJ, Won YS, Park O, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 deficiency ameliorates alcoholic fatty liver but worsens liver inflammation and fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2014, 60(1): 146-157. DOI: 10.1002/hep.27036.
- [14] Mello T, Ceni E, Surrenti C, et al. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde[J]. Mol Aspects Med, 2008, 29(1/2): 17-21. DOI: 10.1016/j.mam.2007.10.001.
- [15] Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(8): 599-612. DOI: 10.1038/nrc2191.
- [16] Duan Y, Gao Y, Zhang J, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 protects gastric mucosa cells against DNA damage caused by oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 93: 165-176. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.001.
- [17] Chaudhry KK, Samak G, Shukla PK, et al. ALDH2 Deficiency Promotes Ethanol-Induced Gut Barrier Dysfunction and Fatty Liver in Mice[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2015, 39(8): 1465-1475. DOI: 10.1111/acer.12777.
- [18] Ishioka K, Masaoka H, Ito H, et al. Association between ALDH2 and ADH1B polymorphisms, alcohol drinking and gastric cancer: a replication and mediation analysis[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(6): 936-945. DOI: 10.1007/s10120-018-0823-0.
- [19] Yang SJ, Wang HY, Li XQ, et al. Genetic polymorphisms of ADH2 and ALDH2 association with esophageal cancer risk in southwest China[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(43): 5760-5764. DOI: 10.3748/wjg.v13.i43.5760.
- [20] Zhu Q, He G, Wang J, et al. Pretreatment with the ALDH2 agonist Alda-1 reduces intestinal injury induced by ischaemia and reperfusion in mice[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(11): 1123-1136. DOI: 10.1042/CS20170074.
- [21] Liu B, Zhang R, Wei S, et al. ALDH2 protects against alcoholic cardiomyopathy through a mechanism involving the p38 MAPK/CREB pathway and local renin-angiotensin system inhibition in cardiomyocytes[J]. Int J Cardiol, 2018, 257: 150-159. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.094.
- [22] 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. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.037.
- [23] Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500000 men and women in China[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1831-1842. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31772-0.
- [24] Li SY, Gilbert SA, Li Q, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) ameliorates chronic alcohol ingestion-induced myocardial insulin resistance and endoplasmic reticulum stress[J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 47(2): 247-255. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.03.017.
- [25] Lee SY, Hahn CY, Lee JF, et al. MAOA interacts with the ALDH2 gene in anxiety-depression alcohol dependence[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2010, 34(7): 1212-1218. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01198.x.
- [26] Stachowicz A, Głombik K, Olszanecki R, et al. The impact of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) activation by Alda-1 on the behavioral and biochemical disturbances in animal model of depression[J]. Brain Behav Immun, 2016, 51: 144-153. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.08.004.
- [27] Liu X, Jin G, Fan B, et al. The impact of ALDH2 activation by Alda-1 on the expression of VEGF in the hippocampus of a rat model of post-MI depression [J]. Neurosci Lett, 2018, 674: 156-161. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.03.048.
- [28] Yoshimasu K, Mure K, Hashimoto M, et al. Genetic alcohol sensitivity regulated by ALDH2 and ADH1B polymorphisms is strongly associated with depression and anxiety in Japanese employees [J]. Drug Alcohol Depend, 2015, 147: 130-136. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.11.034.
- [29] Picklo MJ, Olson SJ, Markesbery WR, et al. Expression and activities of aldo-keto oxidoreductases in Alzheimer disease[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2001, 60(7): 686-695. DOI: 10.1093/jnen/60.7.686.
- [30] Di Domenico F, Tramutola A, Butterfield DA. Role of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in the pathogenesis of alzheimer disease and other selected age-related neurodegenerative disorders[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 111: 253-261. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.490.
- [31] D'Souza Y, Elharram A, Soon-Shiong R, et al. Characterization of Aldh2 (-/-) mice as an age-related model of cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Mol Brain, 2015, 8: 27. DOI: 10.1186/s13041-015-0117-y.
- [32] Fu SH, Zhang HF, Yang ZB, et al. Alda-1 reduces cerebral ischemia/reperfusion injury in rat through clearance of reactive aldehydes[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2014, 387(1): 87-94. DOI: 10.1007/s00210-013-0922-8.
- [33] Yu RL, Tan CH, Lu YC, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 is associated with cognitive functions in patients with Parkinson's disease [J]. Sci Rep, 2016, 6: 30424. DOI: 10.1038/srep30424.
- [34] Hirohashi K, Ohashi S, Amanuma Y, et al. Protective effects of Alda-1, an ALDH2 activator, on alcohol-derived DNA damage in the esophagus of human ALDH2\*2 (Glu504Lys) knock-in mice[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(2): 194-202. DOI: 10.1016/s0016-5085(17)32876-7.

(收稿日期: 2020-02-04)

(本文编辑: 戚红丹)