

十个少数民族中乙醛脱氢酶的 遗传多态性¹⁾

徐玖瑾 陈良忠 金锋 杜若甫

(中国科学院遗传研究所)

关键词 乙醛脱氢酶;中国少数民族;遗传多态性;体质人类学

内 容 提 要

用聚丙烯酰胺凝胶等电聚焦研究了我国十个少数民族中乙醛脱氢酶的遗传多态性。在每一民族中均发现有一定比例的仅具一条泳动慢的同功酶带 ALDH II 的缺陷型,其比例为:侗族 48.3%(97/201),满族 44.4%(76/171),藏族 42.6%(60/141),维吾尔族 40.1%(83/207),彝族 36.8%(81/220),回族 36.5%(74/203),瑶族 30.7%(58/189),白族 30.5%(61/200),土家族 27.1%(54/199),哈尼族 25.8%(49/190)。

乙醛脱氢酶 (Aldehyde dehydrogenase, 缩写 ALDH, E. C. 1 2.1.3.) 参与人体乙醇代谢。乙醇代谢的主要途径是在肝脏内由乙醇脱氢酶 (Alcohol dehydrogenase, 缩写 ADH, E. C. 1.1.1.1.) 催化其氧化、生成乙醛,乙醛又进一步由依赖于辅酶 I(NAD) 的 ALDH 所催化的氧化反应变为乙酸,最后分解为二氧化碳和水。

1975年 Stamatoyannopoulos 用淀粉凝胶电泳测出日本人的肝中的 ALDH 呈现两条带。接着, Greenfield 等和 Hempel 等也分别报告了同样的结果,将 ALDH 的两条带称为 E₁ 与 E₂, 并描述了人肝中的酶 (E₁) 为一慢速迁移的同功酶,对乙醛的米氏常数高,而对辅酶 I 的米氏常数低,酶 II (E₂) 为一快速迁移的同功酶,对乙醛的米氏常数低,而对辅酶 I 的米氏常数比较高。但是他们没有发现人肝中 ALDH 同功酶在电泳行为上的有什么不同 (Stamatoyannopoulos et al., 1975; Greenfield and Pietruszko, 1977; Hempel and Pietruszko, 1978)。

Goedde 等 (1979) 报道了用等电聚焦检测日本人的肝中的 ALDH 时的发现。他们发现,一部分日本人肝脏中的 ALDH 有两条同功酶带,属正常型。其一条带向阳极泳动快,记为 ALDH I, 相当于 Greenfield 等所称的 E₂, 它对乙醛的米氏常数低,在乙醛的氧化中起重要的作用;另一条带泳动慢,记为 ALDH II, 相当于 Greenfield 等所称的 E₁, 它对乙醛的米氏常数高。另一部分日本人肝脏中 ALDH 只呈现一条泳动慢的同功酶带 ALDH II, 属 ALDH 缺陷型。而他们在白种人和黑种人中至今还未发现 ALDH 缺陷型

1) 中国科学院科学基金资助的课题。王力群同志参加部分实验工作,袁义达同志帮助进行民族间成对比较 χ^2 计算,谨此致谢。

个体,白种人与黑种人在饮酒后不久即出现脸红的情况也非常罕见(Goedde et al., 1980、1983)。因而 Goedde 等提出,在蒙古人种血统的个体中对酒精敏感是十分常见的,原因可能是蒙古人种中 ALDH 缺陷型个体由于缺乏 ALDH I 同功酶,不能迅速高效地代谢乙醛,由于乙醛的延迟氧化,致而使血液中乙醛的浓度增高,出现诸如脸红、心跳加快、全身皮肤发热、甚至血压升高等酒精急性中毒症状。而不是因异常型乙醇脱氢酶所产生的乙醛水平高于正常。

1980 年以前研究 ALDH 同功酶的材料是肝脏、皮肤成纤维细胞等,用这种材料进行群体研究是比较困难的。1980 年 Goedde 等建立了用头发根检测 ALDH 多态性的方法。该方法取样方便,而且灵敏可靠,十分适用于群体调查。

为了了解我国不同民族中 ALDH 的缺陷率,对我国人群酒精敏感性进行遗传学的探讨,为我国人群的体质研究积累基本数据,我们于 1982 年已对汉族、壮族、朝鲜族及蒙古族等四个民族用头发根作材料研究了 ALDH 的遗传多态性 (Goedde et al., 1984)。本文报道对侗、满、藏、维吾尔、彝、回、瑶、白、土家、哈尼等族的 ALDH 遗传多态性的研究结果。

材料与方 法

所有供试者均身体健康,追溯三代均为该民族。共取得头发根样品 1921 份。各民族取样年月、份数及地点见表 1。

取样时每人拔取带有头发根及根鞘的头发 30 根左右,剪去其上部头发只留下发根部分二毫米左右。将每份样品浸入 70 微升双蒸水中,然后用干冰或放入 -70°C 冰箱反复冻融三次。以 1000 转/分离心三分钟,取上清液备等电聚焦分析用。

表 1 各民族取样年月、地点及人数

民 族	取样年月	供试人数	地 点
侗	1983.11	201	广西 三江县八江中学
满	1985.9	171	辽宁 岫岩县农业技术高级中学、岫岩高级中学
藏	1985.7	141	西藏 拉萨市西藏大学、民族中学
维吾尔	1983.9	207	新疆 新疆大学、新疆医学院
彝	1985.5	220	四川 布拖县民族中学、第一中学
回	1984.7	203	宁夏 同心县太阳山煤矿、水泥厂、土坡煤矿
瑶	1985.12	189	广西 巴马县第一中学、师范学校、城关小学
白	1984.9	200	云南 剑川县第一中学
土家	1984.11	199	湖南 吉首市湘西民族中学
哈尼	1986.3	190	云南 元江县第一中学、民族中学

以人的肝组织作为对照。取人肝 1 克加 1 毫升双蒸水制成匀浆后,以 1500 转/分离心 15 分钟,取上清液冷冻在 -20°C 以下备用。用时按 1:20 稀释,每次加样约 20 微升。

等电聚焦按 Goedde 等 1983 的方法进行。将头发根裂解物用 pH3.5—10 的两性电解质 (LKB 产品) 进行等电聚焦、经特异染色后根据是否有 ALDH I 带判断表型,有

ALDH I 及 ALDH II 带是正常型,没有 ALDH I 带,仅有 ALDH II 带则是缺陷型。全部分析在取样后八天内完成。

结果与讨论

在十个民族中都检测出 ALDH 的缺陷型(图 1), 而且其频率在每一民族中均远在多态水平以上,在 25.8% 至 48.3% 之间(表 2)。缺陷型频率最低的是哈尼族,最高的则是侗族。

为了讨论方便,我们将文献中已报道的我国人群和世界人群的结果列在表 3 中。可

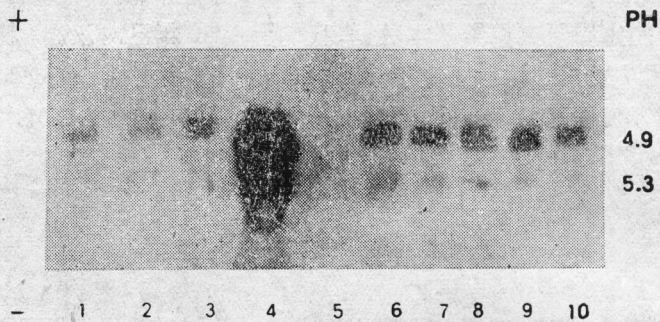


图 1 人 ALDH 的等电聚焦的同功酶谱 其中 4 是正常型的肝脏样品,作对照;5 是缺陷型的头发样品,仅有泳动慢的 ALDH II 带;1,2,3,6,7,8,9,10 是正常型的头发样品,有 ALDH I 和 II 两条带

Isoelectrofocusing patterns of human ALDH. 4: Liver sample of normal type (used as control); 5: Hair-root sample of deficient type, having only one slow-migrating band (ALDH II); 1,2,3,6,7,8, 9, 10: hair-root samples of normal type, having two bands (ALDH I and II)

表 2 中国不同民族中乙醛脱氢酶的表型分布

Phenotype distribution of ALDH in different ethnic groups of China

民 族 Ethnic group	检测人数 No. of testees	正 常 型 Normal type		缺 陷 型 Deficient type	
		n	%	n	%
侗 Dong	201	104	51.7	97	48.3
满 Man	171	95	55.6	76	44.4
藏 Tibetan	141	81	57.4	60	42.6
维吾尔 Uygur	207	124	59.9	83	40.1
彝 Yi	220	139	63.2	81	36.8
回 Hui	203	129	63.5	74	36.5
瑶 Yao	189	131	69.3	58	30.7
白 Bai	200	139	69.5	61	30.5
土家 Tujia	199	145	72.9	54	27.1
哈尼 Hani	190	141	74.2	49	25.8

以看出,在我国各人群中,南北各人群之间,或东西各人群之间的 ALDH 缺陷率并无有规律之变化。在南方各人群中,侗族(48.3%)和壮族(45.3%)的缺陷率较高,略低于越南人;而哈尼(25.8%)、土家(27.1%)、白(30.5%)、瑶(30.7%)等族的 ALDH 缺陷率均较低。历史上由北向南迁移的彝族的 ALDH 缺陷率(36.8%)居中,而藏族的 ALDH 缺陷率则也相当高,达42.6%。在北方诸民族中,朝鲜族的 ALDH 缺陷率最低,仅 24.8%,是中国各民族中迄今的最低值。蒙古族的 ALDH 缺陷率也较低,为 29.7%,而维吾尔族(40.1%)和满族(44.4%)的相应值也相当高。所调查的回族是甘肃同心县的人群,其 ALDH 缺陷率在中国各人群中居中。本来,其他遗传标记的基因频率已证实维吾尔族具有一定的白种人血缘,虽然白种人血缘所占的比例不大,但似乎仍可以预期其 ALDH 缺陷率应较低,但事实上并非如此。而朝鲜族本来与汉族、蒙古族、日本人等均有一定的血缘,可是却显示出最低的 ALDH 缺陷率,也有些出乎意外。

汉族中已调查的三个人群中,两个人群的结果(35.0%与36.0%)十分接近,另一个人群的结果(50.0%)却与其他两个有显著差异。陈良忠等(1985)所报道的结果是从遗传所部分华北籍职工及西德汉堡中国留学生的头发根得出的,Goedde 等(1983)所报道的结果则来自于遗传所部分职工和北京郊区农民,1984 年的结果也来自北京居民。为什么其缺陷率有如此大的差异?原因尚不清楚。很可能汉族实际的 ALDH 缺陷率更接近于这三次结果的合计平均值,即 39.5%,(174/441)。

对我国各族人群进行成对 χ^2 比较的结果表明, ALDH 缺陷率偏低的民族与偏高的民族之间有显著性差异,而他们与缺陷率居中的民族则无显著性差异。具体说来,侗、壮、满与朝鲜、哈尼、土家、蒙古、白、瑶等族的 ALDH 缺陷率有极显著的差异($p < 0.01$),藏、维吾尔与朝鲜、哈尼、土家族也有极显著的差异($p < 0.01$),与蒙古、白、瑶等族差异显著($p < 0.05$),彝、回与朝鲜、哈尼、土家、侗等族之间也存在着显著差异($p < 0.05$,图2)。

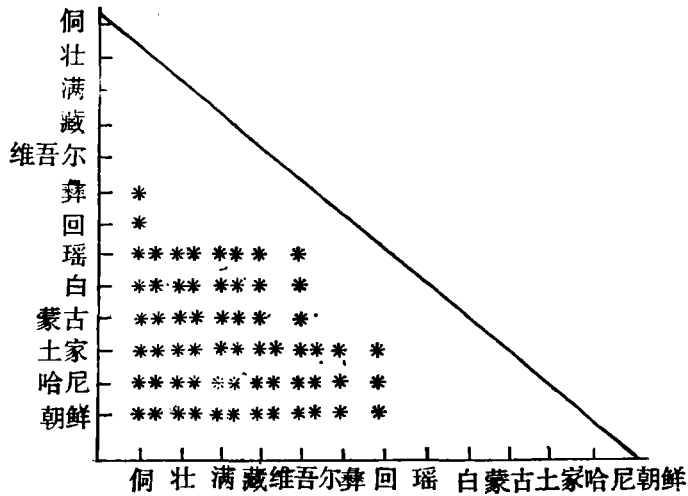


图2 中国十三个少数民族间 ALDH 缺陷率成对比较的显著性测定

Pair comparison of ALDH deficient frequency between 13 ethnic groups of China

(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表 3 不同人群中乙醛脱氢酶的表型分布
Phenotype distribution of ALDH in different populations

人 群 Population	检测人数 No. of testees	正常型 Normal type		缺陷型 Deficient type	
		n	%	n	%
汉 族 Han	125	80	64.0	45	36.0 *
	196	127	64.8	69	35.2 **
	120	60	50.0	60	50.0 ***
合 计	441	267	60.5	174	39.5
壮 族 Zhuang	106	58	54.7	48	45.3 ***
蒙 古 族 Mongolian	198	139	70.2	59	29.8 ***
朝 鲜 族 Korean	209	157	75.1	52	24.9 ***
厄瓜多尔印第安人 Indian(Ecuador-Highland)	33	10	31	23	69 **
越 南 人 Vietnamese	82	35	43	47	57 **
日 本 人 Japanese	184	103	56	81	44 **
泰国北部泰国人 Thai(Northern Thailand)	110	101	92	9	8 **
埃及和苏丹人 (Egyptain and Sudanese)	160	160	100	0	0 **
欧 洲 人 European	224	224	100	0	0 **
利比里亚人 Liberian	169	169	100	0	0 **
肯尼亚人 Kenyan	15	15	100	0	0 **

* 陈良忠等,1985。 ** Goedde et al., 1983, *** Goedde et al., 1984。

Goedde 等人的研究表明,不同人种间 ALDH 的表型分布有极显著的差异。迄今在白种人和黑种人中均未发现 ALDH 的缺陷型。而在蒙古人种的各个人群中 ALDH 缺陷率也有很大差异, ALDH 缺陷率最高的已知人群是印第安人,高达 69.7%, 缺陷率最低的是泰国北部的人群,仅 8.2%。越南人的 ALDH 缺陷率也较高(57%), 而日本人的缺陷率(44.0%)则接近于汉族,但都与中国的朝鲜族有显著差异(表 3)。

酒精在人体内的代谢与 ADH 与 ALDH 两种酶有关, 因此对酒精的敏感性也与 ADH 及 ALDH 两种酶的类型有关。研究已表明,在日本人、中国人等蒙古人种的人群中,具有“非典型” ADH 的个体所占的比例较高,达 85%, 甚而高达 90% 以上, 而在白

种人中具有“非典型”的人只占 5—20% (过去的文献中“典型与非典型”是以白种人为标准的。“典型”是指在白种人中占多数的类型,而“非典型”则是占少数的类型,这种术语实际上是不科学的)。这种非典型的 ADH 能迅速将摄入体内的乙醇降解为乙醛,非典型的 ADH 活性等于典型的 ADH 活性的六倍 (Goedde et al., 1979, 1980; Teng, 1981) 由于乙醛比乙醇更易使人出现酒精急性中毒症状,因此,如果 ADH “非典型”的人又同是 ALDH 缺陷性的人,一方面由于“非典型”的 ADH 活性高,能迅速将乙醇降解为乙醛,另一方面缺陷型 ADH 对乙醛的亲合力低,代谢能力差,因此具缺陷型 ALDH 的人体内乙醛浓度比正常型 ALDH 人高,这类人对酒精的耐受性差,酒量小,容易出现酒精急性中毒,多数不是嗜酒者。

蒙古人种中在具“非典型”ADH 的人比例高的同时,具缺陷型 ALDH 的人也高。蒙古人种人的酒量显著地要比白种人和黑种人为小。同时 Goedde 等(1982)研究已表明,在日本人慢性酒精中毒病人中具正常型 ALDH 的人占 97.6%, ALDH 缺陷型的人只占 2.3%。这是因为,酒量小的人往往就不喜欢喝酒,因而不易患慢性酒精中毒症。而且大量事实表明,白种人人群中慢性酒精中毒的患病率比蒙古人种的高。所以,蒙古人种的各个人群中酒精中毒问题普遍比白种人社会要轻。

(1986 年 8 月 22 日收稿)

参 考 文 献

- 陈良忠,崔梅影, 1985, 我国汉族四个蛋白质(酶)的遗传多态性初步分析. 科学通报, (4): 292—295.
- Goedde, H. W., D. P. Agarwal, S. Harada, 1979. Alcohol metabolizing enzymes: studies of isozymes in human biopsies and cultured fibroblasts. *Clin. Genet.* 16: 29—33.
- Goedde, H. W., D. P. Agarwal, S. Harada, 1980. Genetic studies on alcohol metabolizing enzymes. Detection of isozymes in human hair roots. *Enzyme* 25: 281—286.
- Goedde, H. W., D. Meier-Tackmann, D. P. Agarwal, S. Harada, 1982. Physiological role of aldehyde dehydrogenase isozymes. In: *Enzymology of Carbonyl Metabolism: Aldehyde Dehydrogenase and Aldo/Keto Reductase*, Pages 347—362. Alan R. Liss, Inc., New York.
- Goedde, H. W., D. P. Agarwal, S. Harada, D. Meier-Tackmann, Du Ruofu, U. Bienzle, A. Kroeger, L. Hussein, 1983. Population genetic studies on aldehyde dehydrogenase isozyme deficiency and alcohol sensitivity. *Am. J. Hum. Genet.*, 35: 769—772.
- Goedde, H. W., H. G. Benkmann, L. Kriese, P. Bogdanski, D. P. Agarwal, Du Ruofu, Chen Liangzhong, Cui Meiyang, Yuan Yida, Xu Jiujin, Li Shizhe, Wang Yongfa, 1984. Aldehyde dehydrogenase isozyme deficiency and alcohol sensitivity in four different Chinese populations. *Hum. Hered.* 34: 183—186.
- Greenfield, N. J., R. Pietruszko, 1977. Two-aldehyde-dehydrogenases from human liver. Isolation via affinity chromatography and characterization of the isoenzymes. *Biochem. Biophys. Acta* 483: 35—45.
- Hempel, I. D., R. Pietruszko, 1978. Structural distinctness of isozymes of human liver aldehyde dehydrogenase. *Fed. Proc.* 37: 1798.
- Stamatoyannopoulos, G., S. Chen, M. Fukui, 1975. Liver alcohol dehydrogenase in Japanese: high population frequency of atypical form and its possible role in alcohol sensitivity. *Am. J. Hum. Genet.* 27: 789—796.
- Teng, Y. S., 1981. Human liver aldehyde dehydrogenase in Chinese and Asiatic Indians. Gene deletion and the possible implication in alcohol metabolism. *Biochem. Genet.* 19: 107—113.

GENETIC POLYMORPHISM OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE IN TEN ETHNIC GROUPS OF CHINA

Xu Jiujin Chen Liangzhong Jin Feng Du Ruofu

(Institute of Genetics, Chinese Academy of Sciences)

Key words Aldehyde dehydrogenase; Ethnic groups of China; Genetic polymorphism;
Physical anthropology

Abstract

The genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase in ten ethnic groups of China was studied by electrofocusing.

In all populations, a deficient type which had only a slow-migrating isozyme band was found to exist with certain proportion. The percentages of deficient type were: Dong 48.3% (97/201), Man 44.4% (76/171), Tibetan 42.6% (60/141), Uygur 40.1% (83/207), Yi 36.8% (81/220), Hui 36.5% (74/203), Yao 30.7% (58/189), Bai 30.5% (61/200), Tujia 27.1% (54/199) and Hani 25.8% (49/190).