

· 论著 ·

乙醛脱氢酶 2 基因多态性与空腹血糖受损的相关性

梁绮君 余寿益 胡晨鸣 李淑华 陈诗慧 杨焱 莫巧璇

佛山市中医院健康管理中心 528000

通信作者:梁绮君, Email: sam03815@hotmail.com

【摘要】 目的 研究中国汉族人群乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 基因多态性与空腹血糖受损的关系。**方法** 纳入 2 213 名中国汉族不饮酒的健康体检人群, 其中男性 1 576 人, 女性 637 人。检测 ALDH2 基因型, 测量身高、体重、血压、空腹血糖、血脂、尿酸和空腹血清胰岛素水平。运用稳态模型 2 (HOMA2) 计算器计算胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA2% - β) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA2-IR), 评估胰岛素抵抗水平和胰岛 β 细胞功能。应用 logistic 回归分析空腹血糖受损的危险因素。**结果** (1) 突变型基因组 (ALDH2 * 1/2、ALDH2 * 2/2) 的体重指数显著低于野生型基因组 (ALDH2 * 1/1) (男性 $t = 4.92$, 女性 $t = 2.44$, P 均 < 0.05)。 (2) 突变型基因组的空腹血糖水平和空腹血糖受损的患病率显著高于野生型基因组 (男性 $t = 6.76$, $\chi^2 = 51.78$; 女性 $t = 7.12$, $\chi^2 = 12.50$, P 均 < 0.05)。Logistic 回归分析显示, 年龄、体重、ALDH2 * 2 突变是空腹血糖受损的独立危险因素 (男性 $OR = 1.89$, 95% CI : 1.52 ~ 2.36; 女性 $OR = 1.89$, 95% CI : 1.29 ~ 2.78, P 均 < 0.05)。 (3) 突变型基因组的 HOMA2% - β 水平显著低于野生型基因组 (男性 $t = 12.03$, 女性 $t = 10.69$, P 均 < 0.05)。引入 HOMA2% - β 后, 回归分析显示 ALDH2 基因型与空腹血糖受损无显著相关 (P 均 > 0.05)。**结论** ALDH2 * 2 突变增加中国汉族人群空腹血糖受损的发病风险, 可能与损伤胰岛 β 细胞功能有关。

【关键词】 乙醛脱氢酶 2; 基因多态性; 空腹血糖受损; β 细胞功能

基金项目: 佛山市卫生和计划生育局医学科研项目 (20180067)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.002

Association of aldehyde dehydrogenase 2 genetic polymorphism and impaired fasting glucose Liang Qijun, Yu Shouyi, Hu Chenming, Li Shuhua, Chen Shihui, Yang Yan, Mo Qiaoxuan. Department of Health Management Center, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China

Corresponding author: Liang Qijun, Email: sam03815@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the association of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) genetic polymorphism and impaired fasting glucose. **Methods** A total of 2 213 Chinese Han non-drinkers, including 1 576 men and 637 women, were enrolled at the time of health checkup. ALDH2 genotype, height, weight, blood pressure, fasting plasma glucose, lipid profile, uric acid and fasting serum levels of insulin were measured. Homeostasis model assessment 2 of β cell function (HOMA2% - β) and insulin resistance (HOMA2-IR) assessed by HOMA calculator were used to estimate the β cell function and insulin resistance. Logistic regression analysis was used to analyze the risk of impaired fasting glucose. **Results** (1) Weight was significantly lower in ALDH2 mutant genotypes (ALDH2 * 1/2 and ALDH2 * 2/2) group than that in wide genotype group (ALDH2 * 1/1) (male $t = 4.92$, female $t = 2.44$, all $P < 0.05$). (2) The level of fasting plasma glucose and the prevalence of impaired fasting glucose were significantly higher in ALDH2 mutant genotypes group than those in wide genotype group (male $t = 6.76$, $\chi^2 = 51.78$; female $t = 7.12$, $\chi^2 = 12.50$, all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, weight and ALDH2 mutant genotypes were independent risks factor for impaired fasting glucose (men $OR = 1.89$, 95% CI : 1.52-2.36, women $OR = 1.89$, 95% CI : 1.29-2.78, all $P < 0.05$). (3) The level of HOMA2% - β was lower in ALDH2 mutant genotypes group than that in wide genotype group (male $t = 12.03$, female $t = 10.69$, all $P < 0.05$). When HOMA2% - β was included for adjustment, logistic regression analysis showed that there was no rela-

relationship between ALDH2 genotypes and impaired fasting glucose (all $P > 0.05$). **Conclusion** ALDH2 polymorphism is associated with an increased risk of impaired fasting glucose in Chinese Han population, and could be partly explained by impairment of β cell function.

【Key words】 Aldehyde dehydrogenase 2; Genetic polymorphism; Impaired fasting glucose; β cell function

Fund program: Medical Research Projects of Foshan Health and Family Planning Bureau (20180067)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.002

乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 是乙醇代谢通路的关键酶和重要的抗氧化应激分子。人 ALDH2 基因共发现 84 个单核苷酸多态性位点, 其中最重要的是位于第 12 号外显子上的 rs671 位点多态性, 即鸟嘌呤 (G) 被腺嘌呤 (A) 所替换, 导致第 504 位氨基酸由谷氨酸 (Glu) 突变为赖氨酸 (Lys) (Glu504Lys)。ALDH2 有两种等位基因: 野生型 (ALDH2 * 1) 和突变型 (ALDH2 * 2)。因此, 人群中 ALDH2 存在 3 种基因型: 野生纯合型 (ALDH2 * 1/1)、突变杂合型 (ALDH2 * 1/2) 和突变纯合型 (ALDH2 * 2/2)。突变杂合型的 ALDH2 酶活性仅为野生纯合型的 6%, 而突变纯合型 ALDH2 几乎无任何活性。ALDH2 基因的 rs671 位点多态性在欧美白种人和黑种人中罕见, 却高发于东亚黄种人群。本研究对健康体检人群的数据进行分析, 探索中国汉族人群 ALDH2 基因多态性与空腹血糖的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2016 年 3 月—2017 年 12 月于佛山市中医院进行健康体检的 2 213 名中国人。纳入标准: 年龄 18 ~ 65 岁, 汉族, 不饮酒。排除标准: 已知合并糖尿病, 下丘脑性疾病, 垂体性疾病, 甲状腺功能亢进症, 甲状腺功能减退症, 肾上腺疾病, 严重的肝、肾、胃肠道、心脏、血液、呼吸、神经精神类疾病; 近 3 个月存在外伤或行外科手术; 正在使用其他激素类、降糖类、减重类、降压类、调脂类、抗血小板类、抗凝类、抗炎类等药物; 怀孕及哺乳期妇女。

1.2 研究方法

1.2.1 ALDH2 基因多态性的测定 采集静脉全血, 用细胞裂解法提取外周血细胞基因组 DNA, 利用 PCR 扩增 ALDH2 基因的特异性片段。将带生物素标记的扩增产物与固定在醛基基片上的 ALDH2 基因型检测探针进行特异杂交反应 (BaiO[®] e-Hyb 全自动杂交仪, 上海百傲)。通过酶促显色反应, 使特异性杂交信号呈现出颜色。对芯片进行扫描 (BaiO[®] BE-2.0 生物芯片识读仪, 上海百傲), 经过基因芯片图像分析软件分析判断样品的基因型。按其基因分型分成野生型基因组 (ALDH2 * 1/1) 和突

变型基因组 (ALDH2 * 1/2、ALDH2 * 2/2)。

1.2.2 观察指标 隔夜空腹测量身高、体重、血压, 采血测定空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、尿酸。以空腹血糖 5.6 ~ 7.0 mmol/L 为标准, 诊断空腹血糖受损。采用化学发光法测定空腹血清胰岛素, 运用稳态模型 2 (HOMA2) 计算器^[1] 计算胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA2% - β) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA2-IR), 评估胰岛素抵抗水平和胰岛 β 细胞功能。

1.3 统计学处理 试验数据以 SPSS 22.0 统计软件进行分析。符合正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 χ^2 检验评估人群基因分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡 (HWE)。定量资料的两组间比较采用 t 检验, 定性资料的两组间比较采用 χ^2 检验, 相关性检验采用二分类多因素 logistic 回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型的分布 研究共纳入 2 213 人, 其中男性 1 576 人, 女性 637 人。基因型 ALDH2 * 1/1、ALDH2 * 1/2 和 ALDH2 * 2/2 分别为 1 347 人、753 人和 113 人。ALDH2 基因的 rs671 点突变率为 39.12%。将 ALDH2 基因型分布进行遗传平衡检验, 计算预计值, 研究结果与预计值进行比较, 提示总体的基因型分布符合 HWE ($\chi^2 = 0.188$, $P > 0.05$), 有群体代表性。

2.2 人体测量学指标的比较 在男性人群和女性人群中, 突变型基因组的体重、体重指数均低于野生型基因组 (P 均 < 0.05)。男性和女性的年龄、身高、血压均无显著差异 (表 1)。

2.3 代谢指标的比较 在男性人群和女性人群中, 两组间的血脂和尿酸水平均无显著差异。在男性人群和女性人群中, 突变型基因组的空腹血糖水平平均高于野生型基因组 (男性 $t = 6.76$, 女性 $t = 7.12$, P 均 < 0.05)。在男性人群和女性人群中, 突变型基因组的空腹血糖受损患病率均高于野生型基因组 (男性 43.79% 比 30.71%, $\chi^2 = 51.78$, $P < 0.05$; 女

性 32.96% 比 23.43%, $\chi^2 = 12.50$, $P < 0.05$)。引入年龄、体重、血压、血脂、尿酸、ALDH2 基因型等因素后, logistic 回归分析显示, 年龄、体重、ALDH2 * 2 突变是空腹血糖受损的独立危险因素 (男性 $OR = 1.89$, 95% CI : 1.52 ~ 2.36, $P < 0.05$; 女性 $OR = 1.89$, 95% CI : 1.29 ~ 2.78, $P < 0.05$), 见表 2。

2.4 胰岛素抵抗水平和 β 细胞功能的比较 无论在男性还是女性人群中, 突变型基因组和野生型基因组的 HOMA2-IR 水平均无显著差异。在男性人群和女性人群中, 突变型基因组的 HOMA2% - β 水平均低于野生型基因组 ($P < 0.05$)。当引入 HOMA2% - β 后, 回归分析显示 ALDH2 基因型与空腹血糖受损无显著相关 (P 均 > 0.05)。

3 讨论

乙醇在乙醇脱氢酶作用下代谢为乙醛, 再由 ALDH 代谢为乙酸, 进入三羧酸循环。迄今为止, 共

发现 19 个 ALDH 同工酶, 其中 ALDH2 广泛分布于人体各器官组织中的线粒体内, 在乙醛氧化成乙酸的过程中发挥主要作用。ALDH2 基因的 rs671 位点多态性存在于 30% ~ 50% 的东亚黄种人群中^[2-3]。在本研究中, 中国汉族人群 ALDH2 基因的 rs671 点突变为 39.12%。

近年来, 东南亚地区的研究显示, ALDH2 * 2 突变是糖尿病发生的危险因素^[4]。来自日本的一项研究显示, 女性 ALDH2 * 2 突变携带者空腹血糖水平显著高于野生基因型人群^[5]。关于中国汉族冠心病患者的研究显示, ALDH2 * 2 突变增加女性冠心病患者的 2 型糖尿病发病风险^[6]。本研究首次在中国汉族非饮酒人群中发现, ALDH2 突变型基因人群的空腹血糖水平显著高于野生型基因人群, 且 ALDH2 * 2 突变增加空腹血糖受损的发生。

ALDH2 对内源性和外源性醛类均具有解毒作用。

表 1 ALDH2 野生型基因组与突变型基因组的各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	男性				女性			
	野生型基因组 ($n = 980$)	突变型基因组 ($n = 596$)	t 值	P 值	野生型基因组 ($n = 367$)	突变型基因组 ($n = 270$)	t 值	P 值
年龄 (岁)	40.37 \pm 10.07	40.02 \pm 10.31	0.66	0.52	39.02 \pm 11.20	38.45 \pm 9.32	0.69	0.49
身高 (cm)	168.27 \pm 6.36	167.93 \pm 5.92	1.06	0.29	156.98 \pm 6.38	156.97 \pm 5.51	0.02	0.99
体重 (kg)	70.38 \pm 11.27	67.56 \pm 10.87	4.88	< 0.05	55.73 \pm 9.31	54.28 \pm 7.81	2.12	< 0.05
BMI (kg/m^2)	24.82 \pm 3.39	23.94 \pm 3.56	4.92	< 0.05	22.69 \pm 3.89	22.03 \pm 2.95	2.44	< 0.05
收缩压 (mmHg)	125.84 \pm 14.54	124.99 \pm 13.73	1.15	0.25	116.21 \pm 15.80	116.88 \pm 12.98	0.57	0.57
舒张压 (mmHg)	76.29 \pm 10.31	75.64 \pm 9.60	1.25	0.21	70.13 \pm 9.16	71.21 \pm 8.34	1.55	0.12
FPG (mmol/L)	5.50 \pm 0.92	5.76 \pm 0.59	6.76	< 0.05	5.30 \pm 0.52	5.59 \pm 0.50	7.12	< 0.05
TG (mmol/L)	1.69 \pm 1.22	1.57 \pm 1.27	1.79	0.07	1.12 \pm 1.02	1.04 \pm 0.52	1.27	0.20
TC (mmol/L)	5.12 \pm 1.01	5.05 \pm 1.12	1.20	0.23	4.92 \pm 1.09	4.93 \pm 1.06	0.06	0.95
LDL-C (mmol/L)	3.12 \pm 0.85	3.06 \pm 0.88	1.34	0.18	2.75 \pm 0.80	2.81 \pm 0.80	0.99	0.33
HDL-C (mmol/L)	1.36 \pm 0.18	1.37 \pm 0.22	0.93	0.35	1.53 \pm 0.26	1.51 \pm 0.19	1.23	0.22
UA ($\mu\text{mol/L}$)	407.24 \pm 99.85	401.51 \pm 99.00	1.11	0.27	313.32 \pm 71.66	311.24 \pm 72.57	0.36	0.72
HOMA2-IR	1.17 \pm 0.20	1.17 \pm 0.46	0.04	0.25	0.92 \pm 0.16	0.91 \pm 0.13	0.82	0.49
HOMA2% - β	90.34 \pm 21.84	78.81 \pm 16.07	12.03	< 0.05	83.21 \pm 16.52	70.81 \pm 12.77	10.69	< 0.05

注: ALDH2: 乙醛脱氢酶 2; BMI: 体重指数; FPG: 空腹血糖; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; UA: 尿酸; HOMA2-IR: 稳态模型 2 评估胰岛素抵抗指数; HOMA2% - β : 稳态模型 2 评估胰岛 β 细胞功能; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 空腹血糖受损多因素 logistic 回归分析

男性					女性				
模型	指标	P 值	OR 值	95% CI	模型	指标	P 值	OR 值	95% CI
模型 1	年龄	< 0.01	1.03	1.01 ~ 1.04	模型 1	年龄	< 0.01	1.04	1.01 ~ 1.06
	体重	< 0.01	1.04	1.03 ~ 1.05		体重	< 0.01	1.06	1.03 ~ 1.09
	甘油三酯	< 0.05	1.16	1.03 ~ 1.33		ALDH2 * 2 突变	< 0.01	1.89	1.29 ~ 2.78
	ALDH2 * 2 突变	< 0.01	1.89	1.52 ~ 2.36					
模型 2	年龄	0.085	0.98	0.96 ~ 1.00	模型 2	年龄	0.705	1.01	0.96 ~ 1.07
	体重	< 0.01	1.57	1.46 ~ 1.67		体重	< 0.01	1.78	1.55 ~ 2.05
	甘油三酯	0.275	0.84	0.62 ~ 1.14		ALDH2 * 2 突变	0.985	1.00	0.96 ~ 1.04
	ALDH2 * 2 突变	0.568	1.01	0.98 ~ 1.05		HOMA2% - β	< 0.01	0.53	0.40 ~ 0.62
	HOMA2% - β	< 0.01	0.59	0.55 ~ 0.63					

注: 模型 1 引入年龄、身高、体重、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、尿酸和 ALDH2 * 2 突变做 logistic 回归分析; 模型 2 在模型 1 的基础上引入 HOMA2% - β ; HOMA2% - β : 稳态模型 2 评估胰岛 β 细胞功能; ALDH2: 乙醛脱氢酶 2

除乙醛外,人体病理生理过程中也可产生多种醛类物质,如氧化应激时脂质过氧化产生四羟基壬烯、丙二醛等,突变杂合型和突变纯合型人群ALDH2活性显著降低会引起有害醛类大量聚积。乙醛和其他脂肪族醛等有害醛类易透过细胞膜与细胞内蛋白、DNA 和脂类等大分子物质结合形成加合物,产生细胞毒性作用^[7]。这可能影响糖尿病发病的两大病理生理机制,即胰岛素抵抗和 β 细胞功能受损。来自韩国的研究报道,ALDH2 * 2突变增加男性的胰岛素抵抗的易感性^[8]。而本研究发现,ALDH2 * 2突变不增加胰岛素抵抗的发生,但显著损伤胰岛 β 细胞功能。当引入HOMA2%- β ,回归分析显示ALDH2基因型与空腹血糖受损无显著相关,提示ALDH2 * 2突变增加空腹血糖受损的发病风险,可能与损伤胰岛 β 细胞功能有关。

有实验研究显示,ALDH2 基因敲除小鼠的体重和寿命显著低于野生型小鼠^[9]。本研究也发现,在中国汉族男性和女性人群中,突变型基因组的体重和体重指数均显著低于野生型基因组。其中的机制以及ALDH2 * 2突变是否影响人类寿命,值得进一步研究。

综上所述,ALDH2 * 2突变增加中国汉族人群空腹血糖受损风险,可能与损伤胰岛 β 细胞功能有关。

参 考 文 献

[1] Homa calculator. <http://www.dtu.ox.ac.uk>.

- [2] Li Y, Zhang D, Jin W, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism contributes to the variation in efficacy of sublingual nitroglycerin [J]. J Clin Invest, 2006, 116(2):506-511. DOI:10.1172/JCI26564.
- [3] Chen CH, Budas GR, Churchill EN, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart [J]. Science, 2008, 321(5895):1493-1495. DOI:10.1126/science.1158554.
- [4] Li GY, Li ZB, Li F, et al. Meta-analysis on the association of ALDH2 polymorphisms and type 2 diabetic mellitus, diabetic retinopathy [J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(2): pii: E165. DOI:10.3390/ijerph14020165.
- [5] Dakeishi M, Murata K, Sasaki M, et al. Association of alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotypes with fasting plasma glucose levels in Japanese male and female workers [J]. Alcohol Alcohol, 2008, 43(2):143-147. DOI:10.1093/alcalc/agm173.
- [6] Xu F, Chen Y, Lv R, et al. ALDH2 genetic polymorphism and the risk of type II diabetes mellitus in CAD patients [J]. Hypertens Res, 2010, 33(1):49-55. DOI:10.1038/hr.2009.178.
- [7] 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.
- [8] Jung JG, Kim JS, Oh MK. The role of the flushing response in the relationship between alcohol consumption and insulin resistance [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2010, 34(10):1699-1704. DOI:10.1111/j.1530-0277.2010.01256.x.
- [9] Matsumoto A, Vasiliou V, Kawamoto T, et al. Ethanol reduces lifespan, body weight, and serum alanine aminotransferase level of aldehyde dehydrogenase 2 knockout mouse [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2014, 38(7):1883-1893. DOI:10.1111/acer.12462.

(收稿日期:2018-12-12)

(本文编辑:饶颖)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现3次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过5个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

本刊编辑部