

酒精不耐症相關基因研究的回顧

王彥鈞^{1,2} 張曉婷^{1,2} 林明慧^{1,2} 楊博欽^{2*}

酒精不耐症(alcohol intolerance)被認為與遺傳有關，由於先天基因問題，導致身體缺乏酒精代謝過程中所需要的乙醛去氫酶(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)。在這種情況下，身體無法有效地分解酒精代謝過程產生的乙醛，導致這種有毒物質堆積在身體內，攝入後幾分鐘內即能產生急性期症狀，如頭暈、頭痛、噁心嘔吐、心搏過速、肢體無力、皮膚發紅等。反覆暴露在此狀態下，則可能致使肝臟損傷、心血管問題和癌症（口腔癌、口咽癌、食道癌、大腸癌等）風險增加。酒精不耐症是由於一個特別的基因錯義(missense)變異，即E504K（單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP) ID rs671, G>A）或稱作ALDH2*2等位基因，這個變異在東亞地區特別盛行，影響了大約5.4億東亞人，即全球人口的8%。在我們身處的東亞與全世界其他地區相比，有著較高的盛行率，約在20%至30%左右。其中，臺灣甚至有著高達49%的民眾有ALDH2的基因變異，是全球比率最高的地方。華人的飲酒文化可追溯至上千年前，隨著近年來基因技術的迅速發展，學者期望這些技術能深入揭示酒精不耐症相關基因可能導致的疾病機制，並透過藥物治療或基因編輯技術來降低相關健康風險。此文章整理了酒精在人體中的代謝途徑、酒精不耐症的流行病學分布情況、酒精不耐症可能致使的疾病風險以及基因研究上的現況以及展望。

(台灣家醫誌 2025; 35: 24-31) DOI: 10.53106/168232812025033501003

關鍵詞：酒精不耐症、乙醛去氫酶、不足

前言

酒精在人體中的代謝主要在肝臟中進行，主要倚靠兩種菸鹼醯胺腺嘌呤二

核苷酸依賴性酶(nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)- dependent enzyme)：酒精去氫酶(alcohol dehydrogenase, ADH)將乙醇(alcohol)代謝成對人體有害的乙醛

¹臺北榮民總醫院家庭醫學部

²國立陽明交通大學醫學院醫學系

受理日期：113年12月13日

修改日期：114年1月15日

同意刊登：114年2月17日

*通訊作者：楊博欽

通訊地址：112304臺北市北投區立農街二段155號醫學館3樓316室

E-mail: michael00557@gmail.com

(acetaldehyde)，再以乙醛去氫酶(ALDH2)將乙醛代謝成對人體相對無害的乙酸(acetate)。最早在1981年時以文獻紀錄了ALDH2缺乏與乙醛濃度上升和酒精造成酒精反應，如臉紅、心悸、心搏過速、肢體無力、頭痛和噁心等[1]。時至今日，針對此徵候的研究與討論已臻詳盡。本文整理了目前對於酒精不耐症的相關研究，供醫療人員及民眾參考。

酒精對人體的影響

就現階段來說，雖然酒精對人們和公共衛生有著深遠的影響，但酒精是唯一一項在國際公約、法律上，相對未受嚴格規範的成癮性精神活性物質。近年來，越來越多研究聚焦在酒精對健康所產生的不良影響，這些研究指出，即使是適量的酒精使用也會導致超過60種急性和慢性健康問題[2]。其中，依據不同的酒精攝取量、酒精質量和飲酒頻率致使的不同程度的疾病，但總的來看，有研究認為酒精甚至與200多種疾病有關[3]。

一些學者建議飲用少量酒精有助於預防糖尿病、缺血性心臟病(ischemic heart disease, IHD)、失智症(dementia)和認知衰退等疾病，但是沒有一項重要的共識——「最安全的酒精飲用量」[2]。另一個對飲用酒精的疑慮是他對人體造成的負面影響是以其他疾病的形式來表現[4]。根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO) 2019年的數據，酒精攝取與全球兩百六十二萬人的死亡有關，此數據與2010年相比，上升了20%以上。其中具有高度相關的死亡原因包括：42%的肝硬化死亡數、24%的消化系統疾病死亡數、23%的交通事故死亡數以及4.3%的癌症死亡數[5]。儘管專家們認為，任何程度的酒精

攝取對健康都沒有帶來正面的影響，即使是適量的酒精攝入也會顯著增加整體死亡風險，特別對於年輕人來說影響更大[6]。自2007年起，WHO下轄之國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)將酒精及其代謝物乙醛分類為第一類人類致癌物，因為乙醛對DNA、蛋白質和大分子所產生的反應和所造成的基因毒性[7]。更具體地說，流行病學相關研究認為酒精與口腔、咽喉、喉嚨、食道、肝臟、結腸直腸和女性乳房的惡性腫瘤存在因果關係。研究顯示，攜帶ALDH2*2變異體的東亞人，如果有定期飲酒的習慣，與野生型(wild-type) ALDH2的人相比，他們患食道、頭頸部和肺癌的風險將更高[7]。

酒精的代謝途徑

ALDH2以代謝乙醛而聞名，而人體中的乙醇解毒途徑主要發生在肝臟，由兩個酶所完成。第一步由酒精去氫酶(ADH)催化，第二步主要由ALDH2催化。ALDH2基因於1987年首次被鑑定並被完整記錄[8]，ALDH2的X射線晶體結構於1999年被發表[9]。在19種人類ALDH同工酶(isozyme)中，ALDH2對乙醇衍生的乙醛代謝效率最高，Km值最低（約為0.2 μM ）。Km值，又稱Michaelis constant，定義為達到一半最大反應速率($1/2 V_{\text{max}}$)所需的物質濃度，其單位為物質濃度（moles per liter每公升莫爾數）。Km值可被視為衡量某一酶對某一物質的親和性，意即Km值越低，酶對物質的親和性越高[10,11]。這個Km值比細胞質中的ALDH和ALDH1還要低900倍，因此在人類中，ALDH2被認為是唯一一對乙醛代謝有影響力的ALDH酶[12]。較少人知道的

是，ALDH2還能夠代謝許多其他短鏈脂肪醛類以及一些芳香族和多環醛，從而對這些有毒物質提供重要的保護酶功能。ALDH2不只代謝乙醛，也幫助清除其他對人體有負面影響的內生性醛類物質，如脂質氧化所產生的4-羥基-2-壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malondialdehyde, MDA) [13]；甚至像是一些存在於香菸中或是汽機車廢氣的環境污染物，如丙烯醛(acrolein)等[14]。

透過生物資訊(bioinformatics)分析 東亞族群中ALDH2的變異

利用大型人類多組學(multi-omics)數據庫、醫院臨床數據以及飲食和生活方式問卷調查進行的大數據和生物資訊分析，已成為研究的重要工具。日本生物資料庫計畫(BioBank Japan, BBJ)為ALDH2*2變異體與日本人群表現型之間提供相當全面的相分析，其中包括全表現型關聯分析(phenome-wide association studies, PheWAS)和全基因組關聯分析(genome-wide association study, GWAS)，將基因數據與179,000名日本病人的159種不同疾病、38種生物標記物和23種藥物使用紀錄的電子病歷紀錄進行了相關性研究[15]。在所有分析的220個人類表現型中，ALDH2*2的錯義(missense)變異表現為與該日本群體的基因組中，最具顯著性的單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)，並與最多不同人類特徵有所關聯。透過其與47個人類表現型的相關聯性，ALDH2*2的多效性效應(pleiotropic effect)得到了證實，其中包括與食道癌、心血管疾病（心絞痛、心肌梗塞）、血管擴張劑和羥甲戊二酸(HMG-CoA)還原酶抑制劑的處方藥物使用呈正

相關，與肝硬化、心房顫動、缺血性中風、血糖、血壓、尿酸、 γ -谷氨酰轉肽酶(GGT)、平均細胞容積、平均細胞血紅蛋白和鈣通道阻斷劑的處方藥物使用呈現負相關。但是對於酒精攝取的量對表現型和基因型之間關係的影響尚不清楚，因為本研究未納入酒精攝取量的數據。在另一項自1,999名中國南方男性的研究中，ALDH2*2變異體與29種血液生化指標（如葡萄糖、尿酸等）中的13種有相關性[16]。其他東亞人群的GWAS中也顯示了ALDH2*2變異體與人類之間的許多重要的關聯性，包括呈現與痛風和酒精濫用的負相關，以及與代謝症候症、肥胖和身體質量指數(body mass index, BMI)的正相關。除了對酒精攝取量具有顯著的負面影響外，ALDH2*2變異還影響著其他飲食習慣，ALDH2*2被發現與納豆、豆腐和魚類的攝取呈負相關，與咖啡、綠茶、牛奶和優酪乳的攝入呈正相關，但與肉類攝入無明顯關聯性[17-19]。一項納入31,230名日本人的研究，也證實了ALDH2*2變異體對睡眠模式和睡眠持續時間的影響，觀察到ALDH2*2攜帶者的睡眠時間比wild-type ALDH2的個體更短[20]。儘管ALDH2*2與酒精外的飲食習慣之間的機制尚待更進一步的研究，但ALDH2*2攜帶者的營養代謝變化可能對人類健康和疾病進展有所影響。

相對的，在華人族群當中，一項利用中國慢性病前瞻性研究(China Kadoorie Biobank, CKB)數據的大規模前瞻性遺傳研究提供了酒精使用、癌症和ALDH2基因型之間直接的因果關係和相互作用。其追蹤了十個不同地區的150,772名中國成年人，共歷時11年，記錄了他們的ALDH2基因、酒精飲用習慣以及他們所產生的癌症。ALDH2*2攜帶者與較低的

酒精攝取和較少的酒精相關癌症有關。然而，一群克服了對酒精不耐症的一連串不適反應，仍然喝酒的人，存在著相當高的酒精相關癌症風險，特別是上呼吸道和上消化道癌症而且風險與酒精的攝取量有著正相關[21]。在另一個納入了50萬名中國男性和女性的研究中，使用孟德爾隨機化(Mendelian randomization)分析方法來探討ALDH2基因型對酒精攝入量與其對於心血管疾病的影響[22]。孟德爾隨機化方法使用遺傳變異作為工具變量(instrumental variables)，以研究風險因子與某一項特定health outcome之間的因果關係[23]。在過往被認為所謂的「適量」酒精飲用對中風和冠心病的具有保護效果相比，此基因流行病學(genetic epidemiology)的研究認為對中風和心肌梗塞的顯保護效果並不存在。文獻指出即使是攝取低劑量的酒精，也與缺血性中風、出血性中風和高血壓有著顯著的正相關[22]。

近年來，臺灣本土基因庫「Taiwan Biobank, TWB」自2012年啟動收案以來，至2024年已累積超過二十萬名參與者的數據，相關數據分析迅速蓬勃發展，後續研究也逐步揭示臺灣在地人群的基因特性[23,24]。一項針對中風與酒精代謝基因相關性的研究中，初步結果顯示，臺灣成人若攜帶ALDH7A1 rs12514417 TG或GG基因型，且每週飲酒量達到至少150毫升，罹患缺血性中風的風險可能會增加[25]。另一項使用孟德爾隨機化方法分析TWB的研究，作者透過ADH1B rs1229984及ALDH2 rs671兩種遺傳變異作為工具變量，研究酒精攝取與心血管風險因子之間的關係[23]。以ADH1B rs1229984為instrumental variables時，攝取酒精與男性中較高的收縮壓和女性中較低的舒張壓有關。以ALDH2 rs671為instrumental

variables時，男性中有較高的身體質量指數、收縮壓、舒張壓、空腹血糖、三酸甘油酯、高密度膽固醇和較低的低密度膽固醇有關，女性當中則是與較高的高密度膽固醇以及較低的收縮壓、糖化血色素和三酸甘油酯有關[23]。根據該研究的結論，在具有特定遺傳變異的情況下，飲酒可能有降低某些心血管風險因子的趨勢。然而，這並不表示可以忽視飲酒可能帶來的其他風險因子。目前而言，仍需要更多研究來進一步釐清這些關聯性。

有ALDH2缺乏的人， 不全然是件壞事？

從生物演化的觀點來看，東亞ALDH2*2變異的傳播和高度盛行仍然是一個謎，而這個使醛類代謝失調的突變，或許是在某方面有利於的生物學上的篩選[26]。以地理上的角度來說，東亞地區ALDH2*2盛行地區與B型肝炎病毒感染流行區之間存在著強烈的相關性。有學者提出一假設，ALDH2*2攜帶者對酒精的不適感間接促使他們有較長的壽命，防止酒精濫用和與酒精相關的器官損傷和疾病，可能使這族群免於B型肝炎感染、肝硬化和肝癌[27]。Sakaue等人提出了ALDH2*2對心房顫動、缺血性中風、肝硬化和降低鈣通道阻斷劑使用的保護作用[15]。有趣的是，還有研究指出ALDH2缺乏還可對結核菌感染產生保護作用，可能其因於ALDH2*2攜帶者體內醛類物質含量的增加有關[28]。ALDH2*2變異可能在特定條件下對人體有所助益，ALDH2基因型和酒精攝取量之間的相互作用直接或是間接地影響了常見人們對疾病的反應。尚待更多的證據，以解釋為什麼ALDH2*2會成為人類族群中如此普遍的

一種遺傳變異。

結 語

基因編輯和基因療法 可能帶來的好處

除了定序的技術之外，基因療法和基因編輯，尤其是CRISPR-Cas9技術，近年來在修復遺傳性疾病方面取得了顯著進展[29]，為治療ALDH2缺乏者提供了新的治療可能性。Matsumura等人透過腺相關病毒基因轉殖載體(adeno-associated virus vector)的技術[30]，將人類ALDH2序列(AAVrh.10hALDH2)轉移(gene transfer)到Aldh2 knockout (基因剔除)(Aldh2^{-/-})以及Aldh2 E487K knockin (基因嵌入) homozygous (Aldh2 E487K^{+/+})小鼠中[31]，接著，研究觀察不同組別的小鼠在接受乙醇後的血清乙醛濃度及行為表現，以評估乙醇攝取可能引發的急性症狀。結果顯示，經基因轉移(gene transfer)後的小鼠組別，無論是Aldh2^{-/-}組還是Aldh2 E487K^{+/+}組，均表現出較低的乙醛濃度及更好的行為表現。同一研究團隊進一步進行研究，在基因轉移後4週，進行為期12週的相對長期且高劑量乙醇攝取實驗(10%至15%濃度的乙醇)，以模擬慢性飲酒可能帶來的健康影響[32]。此研究觀察到，經基因轉移的小鼠組別能夠預防相對慢性的乙醇攝取引起的多種負面影響，包括血清乙醛堆積、肝臟丙二醛(malondialdehyde, MDA)濃度上升、體重下降、血紅素(hemoglobin)濃度下降、運動性測試表現下降、食道DNA損傷和DNA附加物(DNA adduct)的堆積，以及骨質疏鬆的發生。隨著生物科技的進展，期待更多相關的研究能有所突破，降低酒精對ALDH2缺乏的人所可能造成的傷害。

有鑑於世界各地酒精消費和攝取量的逐步上升，酒精相關癌症的發病率將繼續提高，特別是在東亞國家和亞裔聚集的地方。透過瞭解個人的ALDH2基因型可能有助於建立更有效的公共衛生預防策略，以利減少酒精相關癌症的發生率。ALDH2基因篩檢可識別這些酒精相關癌症的高風險個體，有助於制定個人化的預防策略，包括更頻繁的酒精相關癌症的篩檢、健康教育和戒酒計畫，以達到促進健康的目標。此外，攜帶ALDH2*2等位基因的酒精相關癌症病人可能更容易復發或產生第二個原發癌症，因此可能需要更多的研究和臨床證據來闡明。未來，甚至可以考慮發展化學預防的方法，來恢復ALDH2的功能，以防止高風險個案發生或復發酒精相關的癌症。

參考文獻

1. Harada S, Agarwal DP, Goedde HW: Goedde, Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet* 1981; 2: 982.
2. GBD 2016 Alcohol Collaborators: Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015-35.
3. Shield KD, Parry C, Rehm J: Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res* 2013; 35: 155-73.
4. Burton R, Sheron N: No level of alcohol consumption improves health. *Lancet* 2018; 392: 987-8.
5. World Health Organization: Global status

- report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization, 2024.
6. White IR, Altmann DR, Nanchahal K: Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages. *BMJ* 2002; 325: 191.
7. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al: Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007; 8: 292-3.
8. Braun T, Bober E, Singh S, et al: Evidence for a signal peptide at the amino-terminal end of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *FEBS Lett* 1987; 215: 233-6.
9. Ni L, Zhou J, Hurley TD, et al: Human liver mitochondrial aldehyde dehydrogenase: three-dimensional structure and the restoration of solubility and activity of chimeric forms. *Protein Sci* 1999; 8: 2784-90.
10. Sudo K: Enzyme kinetics for enzyme immunoassay. *Nihon Rinsho* 1995; 53: 2134-9. [In Japanese]
11. Obach RS, Reed-Hagen AE: Measurement of Michaelis constants for cytochrome P450-mediated biotransformation reactions using a substrate depletion approach. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 831-7.
12. Klyosov AA, Rashkovetsky LG, Tahir MK, et al: Possible role of liver cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases in acetaldehyde metabolism. *Biochemistry* 1996; 35: 4445-56.
13. Chen CH, Ferreira JC, Gross ER, et al: Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. *Physiol Rev* 2014; 94: 1-34.
14. Yoval-Sanchez B, Rodriguez-Zavala JS: Differences in susceptibility to inactivation of human aldehyde dehydrogenases by lipid peroxidation byproducts. *Chem Res Toxicol* 2012; 25: 722-9.
15. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al: A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet* 2021; 53: 1415-24.
16. Hu Y, Tan A, Yu L, et al: A phenomics-based approach for the detection and interpretation of shared genetic influences on 29 biochemical indices in southern Chinese men. *BMC Genomics* 2019; 20: 983.
17. Nakagawa-Senda H, Hachiya T, Shimizu A, et al: A genome-wide association study in the Japanese population identifies the 12q24 locus for habitual coffee consumption: The J-MICC Study. *Sci Rep* 2018; 8: 1493.
18. Matoba N, Akiyama M, Ishigaki K, et al: GWAS of 165,084 Japanese individuals identified nine loci associated with dietary habits. *Nat Hum Behav* 2020; 4: 308-16.
19. Suzuki T, Nakamura Y, Matsuo K, et al: A genome-wide association study on fish consumption in a Japanese population-the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2021; 75: 480-8.
20. Nishiyama T, Nakatochi M, Goto A, et al: Genome-wide association meta-analysis and Mendelian randomization analysis confirm the influence of ALDH2 on sleep duration in the Japanese population. *Sleep* 2019; 42: zsz046.
21. Im PK, Yang L, Kartsonaki C, et al: Alcohol metabolism genes and risks of site-specific cancers in Chinese adults: an 11-year prospective study. *Int J Cancer* 2022; 150: 1627-39.
22. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al:

- Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019; 393: 1831-42.
23. Chien PS, Wong TJ, Tai AS, et al: Examining the causal association between moderate alcohol consumption and cardiovascular risk factors in the Taiwan Biobank: a Mendelian randomization analysis. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1456777.
24. Feng YA, Chen CY, Chen TT, et al: Taiwan Biobank: a rich biomedical research database of the Taiwanese population. *Cell Genom* 2022; 2: 100197.
25. 林君襄：乙醛脫氫酶和乙醇脫氫酶1B多態性在酒精暴露下會增加中風的風險。中山醫學大學公共衛生學系博士論文，2023，56頁。
26. Field Y, Boyle EA, Telis N, et al: Detection of human adaptation during the past 2000 years. *Science* 2016; 354: 760-4.
27. Lin YP, Cheng TJ: Why can't Chinese Han drink alcohol? Hepatitis B virus infection and the evolution of acetaldehyde dehydrogenase deficiency. *Med Hypotheses* 2002; 59: 204-7.
28. Park SK, Park CS, Lee HS, et al: Functional polymorphism in aldehyde dehydrogenase-2 gene associated with risk of tuberculosis. *BMC Med Genet* 2014; 15: 40.
29. Ran FA, Hsu PD, Wright J, et al: Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc* 2013; 8: 2281-308.
30. Wang D, Tai PWL, Gao G: Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 358-78.
31. Matsumura Y, Stiles KM, Reid J, et al: Gene therapy correction of aldehyde dehydrogenase 2 deficiency. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019; 15: 72-82.
32. Matsumura Y, Li N, Alwaseem H, et al: Systemic adeno-associated virus-mediated gene therapy prevents the multiorgan disorders associated with aldehyde dehydrogenase 2 deficiency and chronic ethanol ingestion. *Hum Gene Ther* 2020; 31: 163-82.

Alcohol Intolerance from a Genetic Perspective: A Literature Review

Yen-Chun Wang^{1,2}, Hsiao-Ting Chang^{1,2}, Ming-Hwai Lin^{1,2} and Po-Ching Yang^{2*}

Alcohol intolerance is generally considered genetically linked to a congenital deficiency of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), an enzyme essential for alcohol metabolism. This deficiency impairs the breakdown of acetaldehyde, a toxic byproduct of alcohol metabolism, leading to its accumulation in the body. Acute symptoms of alcohol intolerance, typically appearing within minutes of alcohol consumption, include dizziness, headache, nausea, vomiting, tachycardia, muscle weakness, and facial flushing. Chronic exposure to elevated acetaldehyde levels increases the risk of liver damage, cardiovascular diseases, and cancers, including those of the oral cavity, oropharynx, esophagus, and colon. Alcohol intolerance is caused by a specific missense mutation in the ALDH2 gene, known as E504K (single nucleotide polymorphism rs671, G>A), or the ALDH2*2 allele. This mutation is particularly prevalent in East Asia, affecting approximately 540 million individuals, or about 8% of the global population. The prevalence in East Asia is significantly higher, ranging from 20% to 30%, with Taiwan reporting the highest rate, where nearly 49% of the population is affected. This review examines the mechanisms of alcohol metabolism, the epidemiology and health risks of alcohol intolerance, and future directions in genetic research on this condition.

(*Taiwan J Fam Med* 2025; 35: 24-31) DOI: 10.53106/168232812025033501003

Key words: alcohol intolerance, aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), deficiency

¹Department of Family Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

²School of Medicine, College of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

Received: December 13, 2024; Revised: January 15, 2025; Accepted: February 17, 2025.

*Corresponding author