



千杯不醉的基因型，你有嗎？

自古，酒作為一種特殊的文化載體，在人類文明中佔據著獨特的地位。

孟浩然說：“開軒面場圃，把酒話桑麻”。

王維說：“勸君更盡一杯酒，西出陽關無故人”。

李白說：“呼兒將出換美酒，與爾同銷萬古愁”。

.....

客從遠方來，無酒不足以表深情厚誼；良辰佳節，無酒不足以示歡快愜意；喪葬忌日，無酒不足以致哀傷腸斷；蹉跎困頓，無酒不足以消寂寥憂傷；春風得意，無酒不足以抒豪情壯志。

時至今日，酒在中國乃至世界依然有著重要的文化意義。不過，為什麼有些人可以千杯不醉，而有些人半杯就倒呢？原來，能不能喝酒也與基因有關。

酒精代謝基因

現代醫學認為，每個人對酒精的耐受性不同，主要是跟自身的酒精代謝能力有關。不同的基因型，決定了對酒精不同的敏感度和代謝能力。

進入人體的酒精 90%~98% 主要通過肝臟代謝，其餘則隨著尿

液、汗液和呼吸排出。在這個過程中，有兩個關鍵酶居功至偉：乙醇脫氫酶（ADH）主要負責將小腸吸收的乙醇（酒精）脫氫氧化為乙醛；乙醛脫氫酶（ALDH）則將乙醛進一步氧化為乙酸，隨後進一步分解為二氧化碳和水。在每個人體內，這兩種酶的活性是不同的，這也就決定了對酒精的代謝能力和生理反應存在著差異。



示意圖：酒精代謝（繪圖：向真明）

自然而然，與酒精代謝能力關聯度高的基因就被稱作“酒精代謝基因”。其中，最能決定酒量的就是乙醛脫氫酶 2 基因（*ALDH2*）。如果基因發生了變異，所合成的乙醛脫氫酶蛋白便會失去活性。如此一來，酒精代謝產生的乙醛便無法分解，只能在體內大量蓄積，酒醉也就不奇怪了。

乙醛會抑制肝細胞內谷胱甘肽的合成，使肝細胞清除自由基、保護線粒體的能力減弱，導致肝細胞損傷。俗話說“喝酒傷肝”就是這個原因。同時，乙醛還會舒張血管，讓人血管擴張、臉紅筋脹，這就解釋了為何醉酒者會變成紅臉關公。更可怕的

是，乙醛可以致癌，長期飲酒可能誘發口腔癌、喉癌、食道癌、乳腺癌、腸癌等癌症。

2018 年 1 月，劍橋大學醫學院的科坦·帕特爾教授在《自然》雜誌發文指出，酒精代謝產生的乙醛會導致小鼠造血幹細胞 DNA 雙鏈斷裂，增加癌症的發病概率。

不知“斗酒詩百篇”的詩仙李白看到這份資料，會不會也被嚇得“停杯投箸不能食”呢？

酒精代謝基因檢測

過去，我們並不清楚影響酒量的具體原因，以為酒量可以鍛煉出來。不能喝酒？要麼是客套，要麼是推脫啊！

但是，在科學昌明的今天，已經有越來越多的事實證明：人與人之間的酒精耐受能力差別還是蠻大的。

對一些朋友來說，大量喝酒不僅會引起酒精中毒，嚴重的甚至會直接導致死亡。並且，長期大量飲酒還會引起各種慢性病，如脂肪肝、肝硬化、胃潰瘍等。喝酒傷身，喝酒誤事，看來真不是說著玩的。

那麼，有沒有什麼辦法能知道自己是否有“千杯不醉”的潛質呢？

了解自己的酒精代謝能力，其實關鍵在於評估體內與代謝酒精相關的乙醇脫氫酶和乙醛脫氫酶的代謝效率。酒精進入體內後，首先由乙醇脫氫酶催化，代謝為乙醛。據研究，乙醇脫氫酶基因 *ADH1B* 上醇位點（rs1229984）存在不同基因型，CC 型的

個體對乙醇代謝效率最低，TT 型狀態的個體乙醇代謝能力最高。但即使個體的 *ADH1B* 基因醇位點為 TT 型，仍不足以判定是否能“千杯不醉”，因為乙醇代謝後得到乙醛，對乙醛的代謝能力才是決定酒量的關鍵。據研究，編碼專職代謝乙醛的是乙醛脫氫酶 2 (*ALDH2*) 基因。*ALDH2* 基因醛位點 (rs671) 也存在不同的基因型而導致代謝乙醛的能力不同。該醛位點為 GG 型的個體代謝能力最強，GA 或 AA 型的個體乙醛代謝能力弱。東亞人群中以 GA 基因型或 AA 基因型更為常見，所以亞洲人與歐美人相比，更容易在酒後大量產生、蓄積乙醛。

還需注意的是，*ALDH2* 基因醛位點為 AA 型的個體發生飲酒相關的結腸癌的風險要比其他人高約 2 倍，發生飲酒相關的食管癌的風險比其他人高 4.13 倍，還更容易發生肝硬化！看來，*ALDH2* 基因 AA 型的個體最好還是滴酒不沾為妙。

如今，市面上已出現可評估酒精代謝能力的基因檢測套餐。換個角度理解，酒精也是一種化學藥品，這也是根據基因型精準“用藥”的最可實踐的案例。酒精基因檢測主要是依據上述理論，收集受檢者的唾液或其他可提取 DNA 的樣本，通過評估受檢者在 *ADH1B* 基因的醇位點及 *ALDH2* 基因的醛位點的基因型情況，綜合評估受檢者的酒精代謝能力是高還是低。

酒精代謝能力較弱的個體面臨的飲酒風險要比其他人大得多，因此，在日常生活中，要儘早注意酒精可能引發的健康風險，規避不利因素對健康的影響。酒精代謝基因檢測的出現，能帶來一種全新的健康理念，對預防和延緩疾病的發生，延長人類壽命，提高生活質量都有著十分重要的作用。

另外，近期多篇文章基於數十萬人群乃至上千萬人群進行關聯分析，指出喝酒有害無益，也引發了群眾的廣泛爭議，深以為然和不屑一顧的觀點似乎都有相當的支持比例，更有好事者留言“看了這個研究，嚇得我又喝了一杯”……看來酒的存在遠遠不能簡單地用生物學知識來評價，它本身已經成為具備社交屬性的文化載體。但無論如何，酗酒是不對的，正所謂“小酌怡情，貪杯傷身”。

參考文獻

1. Goedde, H. W., et al. Distribution of ADH 2 and ALDH2 genotypes in different populations[J]. *Human Genetics*, 1992, 88.3: 344-346.
2. ng, Mimy Y., Susan E. Luczak, and Tamara L. Wall. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review[J]. *Alcohol Research & Health*, 2007, 30.1: 22.
3. Saunders, John B., et al. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II[J]. *Addiction*, 1993, 88.6: 791-804.
4. Garaycochea J. I., et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells[J]. *Nature*, 2018 Jan 11; 553(7687): 171-177.



“高處也勝寒”的秘密

西藏的神秘、珠峰的壯麗，令無數人神往，但高原嚴酷的環境也讓人卻步。俗話說“高處不勝寒”，除了寒冷，高原地區對人類生存更為嚴酷的挑戰是低氧。

低海拔地區的居民初到青藏高原時，常常會出現頭痛、噁心、食欲減退、疲倦、呼吸困難等症狀，即所謂“高原反應”，缺氧正是罪魁禍首。多數人在經過一段時間的充分適應後，症狀會自然減輕或消失，但嚴重者仍需服用藥物才能緩解，更嚴重者會有其他危險後果，甚至危及生命。

相比之下，藏族同胞生活在世界平均海拔最高、被稱作“世界屋脊”的青藏高原，長年奔走於海拔高、空氣稀薄、氧含量低的地域，卻大多沒有這些症狀，被視為世界上最適應高原缺氧環境的人群。

遺傳學、考古學、語言學等多學科交叉的大量研究成果表明，漢族和藏族有著共同的祖先和非常接近的遺傳背景，並且西藏多處地區的史前文化與同期的華夏文化之間存在密切聯繫。既然如此，為什麼藏族人少有高原反應？秘密就潛藏在漢藏人民之間微小的基因差異裏。



2010 年華大基因創始人之一汪建登上珠峰，攀登過程中發現藏族人更能適應高原缺氧環境（拍攝：洪海）

藏族人高原適應基因 *EPAS1* 的發現

華大基因、美國加州大學伯克利分校及華南理工大學等研究機構的科學家們對此展開研究，比較了世居青藏高原的藏族人、住在低海拔地區的漢族人以及丹麥人的基因序列，發現有一系列基因在藏族人高原適應中發揮了作用，其中一個名為 *EPAS1* 的基因尤其關鍵。此基因是低氧誘導通路中的重要基因，在人體應對低氧環境的細胞調節通路中起核心作用。87% 以上的藏族人攜帶特殊版本的 *EPAS1* 基因，而漢族人此版本基因的攜帶比率僅為 9%。

進一步的研究發現，“藏族人版” *EPAS1* 基因與血液中較低的紅細胞豐度有關，而過高的紅細胞豐度正是引起血液黏稠、高原反應的重要原因，進一步佐證了該基因與藏族人高原適應性的相

關性，這也是首次找到藏族人特有的高原適應基因。該研究成果於 2010 年 7 月發表於著名的《科學》雜誌上。

那麼，高原人是怎樣獲得“藏族人版”的 *EPAS1* 基因的呢？經典的遺傳學理論認為有兩種較大的可能性，一是其祖先人群中本身就存在該版本，在移居高原後經歷強力的自然選擇而擴散開來，即“本身就有”；二是在移居高原後產生了新突變，進而在自然選擇的作用力下擴散到整個人群，即“突變得來”。但奇怪的是，通過分析發現，真實的數據情況與上述兩種理論推定的特徵都存在差異，難以用這兩種假說進行解釋。

“藏族人版” *EPAS1* 基因的神秘來源

為探尋藏族人高原適應基因的奧秘，華大基因的科學家和合作夥伴們在之前研究的基礎上做了進一步研究，經過不懈的努力，終於在 4 年後找到了答案。不是“本身就有”，也不是“突變得來”，而是“別人給的”！令人震驚的是，給藏族人祖先這段基因的不是現存的人類，而是早已在數萬年前滅絕的、現代人的“近親”丹尼索瓦人。

2010 年，在南西伯利亞阿爾泰山中的丹尼索瓦洞穴中發現了丹尼索瓦人化石。科學家利用挖掘出的某根指骨中的碎塊以及牙齒提取了古 DNA，通過基因測序技術獲得了較完整的數據。將丹尼索瓦人基因組與世界各地現代人的基因組進行比較後發現，丹尼索瓦人雖然已經滅絕，但人類祖先在漫長的演化歷史中曾與丹尼索瓦人有過基因交流。而且在當今亞洲和南美洲人群中所發現

的丹尼索瓦人基因片段比率要高於歐洲人群，暗示其可能曾廣泛分佈在亞洲大陸包括青藏高原上，很可能已經獲得了高原適應的能力。



丹尼索瓦人的洞穴

更令人驚奇的是，藏族人的 *EPAS1* 基因幾乎與丹尼索瓦人的相應基因完全吻合，而與其他人種差異巨大。據此可以推測，中國人的祖先走上青藏高原時，很可能與已經適應高原的丹尼索瓦人發生了基因交流，他們中有一部分人走向低海拔地帶，成長為今天漢族人的祖先，而漸漸丟失了特有的 *EPAS1* 基因；另一部分人則留在了高原，由於擁有特別的 *EPAS1* 基因而適應了高原的惡劣環境，並逐漸擴散至整個青藏高原，成為今天藏族人的祖先。

而 *EPAS1* 基因的故事也在一定程度上說明人類遷徙和演化過程中對極端環境的快速適應，很可能得益於跟已經適應了這些環境的其他古人類之間的基因交流，這種基因交流可能通過與其他

種族通婚而獲得。相關研究成果於 2014 年 7 月發表於《自然》雜誌上。

“我從哪裏來”是從人類誕生起就被不斷追問至今的問題，鞭策著我們用各種手段去尋找先祖的足跡，也不斷用新的眼光審視自己。化石是了解過去的時光機，化石中古 DNA 的研究更是遺傳學研究的標記。通過古 DNA 的測序和研究來探尋先祖的蹤跡，猶如在人類演化地圖上確定了若干地標，引導我們不斷描圈畫線，逐步勾勒出人類演化的軌跡。我們既從數據裏仰望先祖們跋山涉水的艱辛腳步，也從歷史裏眺望人類未來的漫漫征途。

參考文獻

1. Xin Yi, et al., Sequencing of Fifty Human Exomes Reveals Adaptation to High Altitude[J]. *Science*. 2010 Jul 2; 329(5987): 75-78.doi: 10.1126/science.1190371.
2. Huerta-Sánchez E, et al., Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA[J]. *Nature*. 2014 Aug 14; 512(7513): 194-197. doi: 10.1038.