

乙醛脱氢酶 2 基因多态性与癌症的关系及药物治疗的研究进展

陶赛群¹, 陈力², 李静^{2*}

1. 荆门市第一人民医院 药学部, 湖北 荆门 448000

2. 成都医学院第一附属医院 药学部, 四川 成都 610500

摘要: 乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 是人类肝脏中氧化乙醛的关键酶, 能将乙醛转化为乙酸, 在酒精的代谢过程中, ALDH2 发挥着重要的解毒作用。当 ALDH2 的酶活性受其编码基因 *ALDH2* 多态性的影响而致酶活性下降时会导致乙醛在体内蓄积, 增加癌症风险。越来越多的研究表明 *ALDH2* 的基因多态性与肿瘤的发生、发展密切相关。就 *ALDH2* 的基因多态性在胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、其他癌症的发生、发展及药物治疗进行总结。

关键词: 乙醛脱氢酶 2; 基因多态性; 胃癌; 食管癌; 肝癌; 肺癌; 药物治疗

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)03-0666-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.039

Research progress on relationship between aldehyde dehydrogenase-2 gene polymorphism and cancer and drug therapy

TAO Sai-qun¹, CHEN Li², LI Jing²

1. Department of Pharmacy, Jingmen NO.1 People's Hospital, Jingmen 448000, China

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610041, China

Abstract: Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) is the key enzyme that oxidizes acetaldehyde in liver, which can convert acetaldehyde to acetic acid. ALDH2 plays an important detoxification role in the metabolism of alcohol. When the enzyme activity of ALDH2 is weakened by the polymorphism of *ALDH2*, it will lead to the accumulation of acetaldehyde in the body and increase the risk of cancer. A growing number of studies have shown that gene polymorphism of *ALDH2* is closely related to the development and treatment of tumors. This article summarizes the gene polymorphisms of *ALDH2* in the occurrence, development, and drug treatment of gastric cancer, esophageal cancer, liver cancer, lung cancer, and other cancers.

Key words: ALDH2; gene polymorphism; gastric cancer; esophageal cancer; liver cancer; lung cancer; drug treatment

乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 在酒精的代谢过程中发挥着重要的解毒作用, 是乙醛在体内分解的关键酶, 乙醇进入人体后首先在乙醇脱氢酶作用下转化为乙醛, 然后乙醛在乙醛脱氢酶作用下转化为乙酸, 乙酸很快在体内转化为能量, 随后被代谢为二氧化碳和水排出体外。

ALDH2 基因位于第 12 号染色体的 12q24.12, 由 13 个外显子组成, 长度约 44 kb, 主要存在于细胞线粒体中。*ALDH2* 在脂肪组织和肝脏中有丰富的表达, 在肾、肺、胃和皮肤中也有一定表达。*ALDH2* 是一个四聚体 (4 个相同的亚基), 每个亚基包含辅酶或 NAD⁺ 结合、催化和齐聚 3 个功能域,

只要其中的 1 个亚基缺少或结构改变将导致酶活性的下降或丧失^[1]。*ALDH2* 存在 G1510A 多态性, 导致其编码的蛋白质的氨基酸序列第 487 位上的谷氨酸 (Glu) 被赖氨酸 (Lys) 取代, 而 Glu487 是形成交联二聚体的重要氨基酸, 因此当被 Lys 取代后将极大地影响酶活性。野生型的 *ALDH2**1/*1 具有正常催化活性, 而 *ALDH2**1/*2 为突变体和野生型以 1:1 的比例产生, 并随机结合形成两组二聚体 (四聚体)^[2], *ALDH2**1/*2 酶活性只有野生型的 13%~14%, *ALDH2**2/*2 基本上不具备酶活性, 然而 *ALDH2**2/*2 在亚洲人中频率高达 40%^[3]。

ALDH2 基因型直接影响乙醛在体内的清除率,

收稿日期: 2021-05-24

作者简介: 陶赛群, 女, 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: tsq15071906522@163.com

*通信作者: 李静, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为药物基因学。E-mail: 784624511@qq.com

然而乙醛通常被认为是致癌物,乙醛的积累和持续暴露可能导致癌症的发生发展^[4]。Garaycoechea 等^[5]进行的一项纳入了 66 项研究,包含 25 682 例病例和 474 55 例对照的荟萃分析结果表明,ALDH2 基因多态性与亚洲人的总体癌症风险显著相关,研究表明如果乙醛的毒性没有被两层天然防御机制(第一层防御机制能够清理乙醛,第二层防御机制可以修复 DNA 损伤)中和掉,那它就会让造血干细胞中的 DNA 遭受断裂和损伤,从而导致这些细胞发生染色体重排,永久性地改变它们的 DNA 序列而诱发癌症,相比于携带着功能性 ALDH2 基因的小鼠,当让 ALDH2 酶活性受损的小鼠饮酒时,它们的细胞中的 DNA 损伤增加了 3 倍。世界卫生组织指出,约 40% 以上的癌症是可预防的,与癌症相关的危险因素除了慢性感染、负面情绪、不良生活习惯外,影响最大的是遗传因素,因此携带肿瘤易感基因的人群进行早期预防,对于减少癌症的发生率具有重要意义^[6]。本文对 ALDH2 基因多态性与胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、其他癌症的发生、发展的关系和药物治疗进行综述,以期对癌症的早期预防、治疗提供参考。

1 ALDH2 基因多态性与胃癌、食管癌

GLOBOCAN 2018 研究显示,2018 年分别有 103.37 万、57.2 万人新诊断为胃癌、食管癌患者,在所有肿瘤排行中分别居于第 6、9 位;分别有 78.27 万、50.9 万患者死于胃癌和食管癌,分别居于第 2、6 位。胃癌、食管癌的发病率存在明显的地域差异,以东亚地区最为多见,欧美等发达国家相对较少^[7]。中国人群食管癌发病率和死亡率在我国肿瘤中分别位于第 6、4 位,而胃癌的发病率和死亡率在我国肿瘤排名中均居第 3 位。胃癌和食管癌的发病具有性别差异,在我国男性胃癌发病率为女性的 2.24 倍,而男性食管癌发病率为女性的 2.43 倍^[8]。越来越多的研究表明胃癌、食管癌的发病率与 ALDH2 的基因多态性有显著的相关性。Suo 等^[9]一项大规模病例对照研究纳入了 1 190 例患者和 1 883 名对照,结果表明 rs671(A)等位基因与饮酒者的食管癌风险相关(OR=1.98, 95%CI: 1.51~2.60),但与不饮酒者无关。Liu 等^[10]研究表明 ALDH2 rs671(G>A)与哈萨克族人群对食管癌的易感性有关,同时也与哈萨克族和汉族人群的食管癌预后不良有关。Zhao 等^[11]一项纳入 31 项研究、8 510 例病例、16 197 例对照的研究结果表明,ALDH2 rs671(G>A)

杂合子与食管癌风险显著相关,尤其是在中国人群中(AG/GG: OR=1.39; 95%CI: 1.03~1.87),同时饮酒显著增加了这种风险,尤其 AG 基因型的男性饮酒有更高的风险(AG/GG: OR=4.39; 95%CI: 1.24~6.55),而野生型的 ALDH2 rs671 确有一定保护作用(AA/GG: OR=0.69; 95%CI: 0.48~0.98)。

大量研究证明 ALDH2 的基因多态性与胃癌的发生显著相关^[12-16],如 Choi 等^[17]一项病例对照研究纳入了 3 245 名胃癌患者和 8 732 名对照,结果表明,携带非活性 ALDH2 酶的男性人群患胃癌的风险高于酶活性正常的人群(OR=1.25; 95%CI, 1.09~1.39),而在女性中未发现 ALDH2 基因型与胃癌之间的显著关联(OR=1.00; 95%CI, 0.99~1.02)。一项纳入 7 项研究包括 3 251 例胃癌病例和 4 943 例对照的荟萃分析研究显示,与野生型 ALDH2 (G/G 基因型)相比较,突变型 ALDH2 基因型(G/A 或 A/A)与胃癌风险增加相关([OR]=1.26, 95%CI: 1.04~1.52, P=0.02),同时中重度饮酒增加突变型 ALDH2 基因个体胃癌风险(OR=2.23, 95%CI: 1.63~3.05, P<0.01)高于野生型 ALDH2 基因个体(OR=1.40, 95%CI: 0.98~2.01, P=0.07)^[18]。中国胃癌、食管癌的发病率高于世界其他国家且男性的发病率高于女性的原因可能与中国为饮酒大国,同时男性的饮酒率高于女性,中国人 ALDH2 基因的突变频率高于其他国家有一定相关性,因为 ALDH2 基因突变饮酒者胃液中乙醛浓度显著增加,为乙醛在胃部的致癌作用提供了强有力的证据。当胃内酒精浓度最高时,胃液中乙醛的浓度也最高,说明乙醛量与体内酒精的量呈正相关,而当 ALDH2 基因突变后酶活性降低,使体内乙醛的代谢速度减慢,导致体内乙醛进一步聚集。同样乙醇和乙醛都可以通过局部渗透或全身循环进入食管上皮细胞,在酗酒者的淋巴细胞 DNA 中发现的高水平乙醛-DNA 结合物有高度致畸性,能诱导姐妹染色体交换,该结合物在多胺作用下可大量生成,而多胺大多存在于高再生组织环境中,当食道黏膜的乙醛聚积时,能够导致这种高再生组织环境形成,进而导致癌症的发生^[19]。因此对于 ALDH2 基因突变的人群减少饮酒量甚至不饮酒对预防胃癌、食管癌有一定的积极意义。同时又有研究^[16]表明当乙醇浓度较低时,仍能发现胃液中乙醛含量较高,这也许是一些食品、饮料和乳制品发酵产生的,可能这也与 ALDH2 的基因多态性有一定

相关性, 这些信息也为 *ALDH2* 基因缺陷的特定风险人群胃癌预防提供了全新的视角。

2 *ALDH2* 基因多态性与肝癌

GLOBOCAN 2018 报告显示, 2018 年世界范围内有 84.1 万人新诊断为肝癌, 病死人数为 78.2 万, 而在中国肝癌的发病率在肿瘤排行中居于第 5 位, 且男性发病率为女性的 2.67 倍^[7-8]。越来越多的研究关注了 *ALDH2* 基因多态性与肝癌的关系。*ALDH2* 是肝脏乙醛代谢(乙醇代谢产物)的关键酶, 在全球范围内, 30%~40% 的东亚人群携带编码无活性或低活性的 *ALDH2* 缺陷基因^[1, 20]。研究表明 *ALDH2* 的基因多态性及其表达与肝癌发病风险、机制和预后有显著相关性, 并可能作为未来肝癌治疗潜在的靶点^[1]。Liu 等^[21]的研究结果显示, 对于饮酒的人, *ALDH2* 的基因多态性与肝癌的发生有显著的相关性。然而 Chen 等^[22]的研究结果却显示未发现 *ALDH2* rs671 基因型与东亚人群肝癌易感性之间存在显著关联。Chen 等^[23]的研究结果显示沉默子 *FOXM1* 可通过降低 *ALDH2* 基因的表达, 在诱导肝癌细胞凋亡的同时抑制其增殖、迁移、侵袭和肿瘤发生, 这也间接认为 *ALDH2* 的酶量与肝癌的发生呈负相关。对乙型肝炎病毒相关肝癌的蛋白基因组分析结果显示, 肝癌细胞中 *ALDH1B1*、*ALDH2*、*ALDH3B1* 的表达下调, 也有研究认为 *ALDH2* 低水平表达是影响肝癌预后的显著因素之一^[20]。Hou 等^[24]研究结果表明, 肝癌细胞中 *ALDH2* 过表达可降低细胞内乙醛浓度而改变氧化还原状态, 促进 AMP-activated protein kinase (AMPK) 磷酸化, 从而抑制肝癌细胞侵袭与迁移。*ALDH2* 基因突变后引起乙醛的聚集, 被肝星状细胞吸收, 而乙醛可增强肝星状细胞活化度, 激活的肝星状细胞通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建。肝癌的发生除了与炎症、肝纤维化等风险因素密切相关外, 酒精与肝癌的发生也密切相关。研究表明饮酒对肝脏的影响是最明显的, 因为肝脏是人体的主要代谢器官之一, 经常成为药物和异物所致损伤的目标, 而肝脏是乙醇代谢的主要部位, 遭受的组织损伤最大^[25-26]。酒精相关的肝癌的发病机制始于酒精性脂肪变性到酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化, 最后是肝癌。Wang 等^[20]通过对 *ALDH2* 基因缺陷小鼠建立的肝癌模型联合喂养乙醇和四氯化碳的研究结果表明, 此类小鼠的肝细胞可产生大量有害的氧化线粒体 DNA, 且这些有害

的线粒体 DNA 可通过细胞外的囊泡转移到邻近的肝细胞, 并与乙醛共同激活多个致癌途径(如 STAT3、JNK、TAZ 和 Bcl-2), 从而促进酒精相关的肝癌发生。有研究表明在 *ALDH2* 突变的小鼠中, 姐妹染色单体交换事件的数量是对照组的 2.3 倍, 该现象也表明, 内源性醛类积累所致的 DNA 损伤可激活重组修复。同时乙醛能够与 DNA 形成结合物, 可造成 DNA 断裂、点突变、DNA-DNA 交联微核以及染色体畸变等异常。如果 DNA 结合物逃避了细胞修复机制并在人体中持续存在, 则可能导致错误编码, 甚至永久性的基因突变^[19]。乙醛所致的 DNA 损伤和修复机制错误导致基因组不稳定, 在肝癌治疗中, 此不稳定性可能可以作为未来研究中潜在的治疗研究靶点^[1, 20]。

目前关于 *ALDH2* 基因多态性与肝癌发生、发展和治疗的相关性研究结果并不一致, 这可能与各个研究小组纳入的样本、研究方法不同有一定相关性, 因此还需进一步纳入更多的样本量、更多的人群做进一步探索和积累, 从而真正实现临床应用, 为肝癌的治疗和预防提供依据。

3 *ALDH2* 基因多态性与肺癌

肺癌的发病率和死亡率在全球范围内都居于第 1 位, 其 2018 年新诊断、病死人数分别为 209.4 万、176.1 万, 而在中国肺癌的发病率、死亡率也均最高^[7-8], 因此关于肺癌发病机制、预防和治疗的研究刻不容缓。近年来 *ALDH2* 基因多态性与肺癌相关性的研究逐渐受到学者的关注, 但目前研究相对其他有关癌症的研究而言较少, 且研究结果不一致。Chen 等^[27]研究表明 *ALDH2* 表达水平降低的肺癌患者总体存活率较低。Zhang 等^[28]研究也表明 *ALDH2* 酶是肺腺癌总体生存率的保护因子。然而有调查研究显示 *ALDH2* 突变型与野生型人群比较, 肺癌发病率显著降低 (OR=0.76, 95%CI: 0.53~1.08)^[29]。Li 等^[30]研究发现 *ALDH2* 基因过表达可抑制肺腺癌细胞的恶性增殖、迁移, 将 *ALDH2* 基因敲除后, 肺腺癌细胞的恶性增殖、迁移特征增加, 研究还发现在 *ALDH2* 基因敲除的小鼠肺组织中发现乙醛的累积和 DNA 损伤的增加。该研究还发现用 *ALDH2* 激动剂 Alda-1 处理后的肺腺癌细胞, 其增殖、迁移特征受到了抑制, 因此通过其激动剂激活 *ALDH2* 可能可以提供治疗肺癌的新策略。近几年有关 *ALDH2* 基因多态性与肺癌有关的几乎所有研究提示, *ALDH2* 基因多样性与肺癌发生风险、预

后的相关性目前还有争论,且其对肺癌影响的机制有待今后的研究去进一步揭示。

4 ALDH2 基因多态性与其他癌症

ALDH2 的基因多态性除了与常见的癌症相关的研究外,与其他类型的癌症也有一定的研究,但相对较少。Costa 等^[31]研究认为与发育不良的上皮细胞相比,口腔鳞状细胞癌的细胞 ALDH2 表达量增加。唾液中的乙醇浓度与血液中的浓度相当,乙醇在唾液中被微生物氧化成乙醛,由于口腔细菌对乙醛代谢作用有限,导致乙醛在唾液中大量聚集,由于 ALDH2 酶活性的降低可使唾液中的乙醛浓度进一步增高,且显著高于血液从而诱发口腔癌^[19]。Choi 等^[32]纳入了 5 435 例结直肠癌患者和 3 553 名对照组成的研究认为,与野生型 ALDH2 相比,突变型与男性结直肠癌风险降低显著相关 (OR=0.78; 95%CI: 0.68~0.90),而在女性中结果却有所不同 (OR=0.70; 95%CI: 0.47~1.05);在经常饮酒者中相关性更强 (男性 OR=0.58; 95%CI: 0.47~0.71; 女性 OR=0.33; 95%CI: 0.18~0.58)。Seol 等^[33]研究结果显示在 ALDH2 等位基因为 A 的个体中,低甲基饮食 (低叶酸和高酒精摄入)与高甲基饮食相比,结直肠癌的风险增高 9.08 倍 (95%CI: 1.93~42.60),但在 ALDH2 GG 的个体中这种关联不明显 (Pinteraction=0.02),而 Zhong 等^[34]研究显示 ALDH2 Glu487Lys 突变与中国人群的结直肠癌无关。Masaoka 等^[35]研究结果显示,ALDH2 Glu/Lys 与 Glu/Glu 相比,膀胱癌风险显著增加 (OR=2.03, 95%CI: 1.14~3.62, P=0.017),但 ALDH2 Glu/Lys 在从不饮酒的人群中患膀胱癌的风险与 ALDH2 Glu/Glu 相比没有增加。然而 Masaoka 等^[36]研究则认为即使在每周饮酒量≥69 g 的男性中,也没有证据表明饮酒与膀胱癌风险之间存在显著关联,且与 ALDH2 的基因多态性无关。Tang 等^[37]研究显示乳腺癌和癌旁组织样本 ALDH2 表达水平上与对照品相比没有观察到显著差异。Ugai 等^[38]研究表明,ALDH2 Lys/Lys 基因型与乳腺癌风险增加相关 (OR=1.16, 95%CI: 1.03~1.30, P=0.014),ALDH2 Lys/Lys 使亚洲血统的妇女易患乳腺癌,尤其是 ER 阳性、PR 阳性和 HER2 阴性肿瘤。Park 等^[39]研究证明了 ALDH2 基因变异与亚洲女乳腺癌之间存在相关性 (OR=1.27, 95%CI: 1.02~1.58)。

大量研究表明,与 ALDH2 基因多态性有关的

癌症大多与乙醛有关,因为 ALDH2 酶是乙醛在体内分解的关键酶,且 ALDH2/乙醛可能通过多条信号通路影响肿瘤的转移特性,因此当 ALDH2 酶活性改变时乙醛的代谢将受到影响。乙醛通常被认为是致癌物,乙醛的积累和持续暴露可使 DNA 链断裂、点突变、染色体畸变、DNA-DNA 交联微核等,同时乙醛可增加细胞和组织的活性氧水平,从而促进氧化应激发生,而 ALDH2 则为抵抗氧化应激的保护因子^[29]。

5 ALDH2 基因多态性与肿瘤药物治疗

近年来除了 ALDH2 基因多态性与肿瘤发生、发展相关的研究外,ALDH2 基因多态性在肿瘤治疗方面也有一些研究^[2, 4, 40-46]。有证据表明 ALDH2 的表达与药物敏感性有关,ALDH2 突变型肿瘤细胞对化疗药物更敏感,如用不同浓度的 4-羟基环磷酰胺和阿霉素处理 K562、H1299 细胞系后发现,ALDH2 过表达导致对两种药物的相对抗性增加^[29]。Gao 等^[45]研究发现希佩尔-林道综合征可通过直接结合-130-160 bp 的启动子来激活 HNF-4a,从而调控 ALDH2 的表达,且希佩尔-林道综合征可通过下调 ALDH2 表达增强蒽环类药物在肾癌细胞中的细胞毒性。Kim 等^[47]分别用顺铂处理野生型 C57BL/6 小鼠和敲入 ALDH2*2 的突变小鼠后比较产生的活性氧水平发现,在 ALDH2 突变的细胞中,顺铂增加了总的活性氧产生,且在舌、肺、肾和脑组织中的活性氧水平均显著增加,而在野生型组无改变,该现象表明 ALDH2 活性降低可能通过产生更多的活性氧而增加顺铂敏感性和细胞毒性,随着研究的深入,临床有可能会根据患者的 ALDH2 基因型情况进行调整顺铂的使用量以减少顺铂不良反应。Matsumura 等^[44]将 ALDH2E487K 敲除 [ALDH2 (E487K+/+)] 小鼠分为两组,其中一组静脉注射 AAVrh.10hALDH2,两组急性摄入乙醇后发现,未经处理的小鼠乙醛水平高于处理过的小鼠。因此,该研究认为体内 AAV 介导的 ALDH2 疗法可以逆转 ALDH2*2 个体的缺陷状态。Wang 等^[46]研究表明,双硫仑/铜可通过抑制 ALDH2 的表达来逆转癌细胞中微管抑制剂的耐药性。Wang 等^[42]报告了在白血病细胞和肺癌细胞中过量表达 ALDH2 已被证明能促进细胞增殖,并增加对多柔比星的耐药性,且 ALDH2 可调节阿霉素诱导的心肌细胞功能障碍,因为阿霉素加 ALDH2 抑制剂大豆苷时可加重的心脏毒性,而阿霉素加 ALDH2 激动剂 Alda-1 将部分

或完全降低心脏毒性,同时 ALDH2 可能作为增加癌细胞对放射治疗敏感性的新靶点。研究发现习惯性饮酒的 ALDH2*1/*2 乳腺癌患者在化疗后即使不使用止吐药也较少呕吐,这表明 ALDH2 变体的重要作用,这也解释了为什么癌症患者经常饮酒可以减轻他们的癌症痛苦。Park 等^[48]研究表明胶质瘤患者中 ALDH 的表达升高,ALDH 的几种同工已酶被强调为潜在的药物靶点,该研究将替莫唑胺与 ALDH 抑制剂联合使用时两药协同抑制了胶质瘤患者的 ATP 水平、细胞活力和侵袭性,且 ALDH 抑制剂诱导的 ATP 消耗和降低细胞活力的能力优于替莫唑胺。Tiezzi 等^[49]研究显示,化疗前后乙醛脱氢酶与缺氧诱导因子 1 α 的表达呈正相关,新辅助化疗后残余肿瘤中乙醛脱氢酶阳性细胞的存在与局部晚期乳腺癌患者缺氧诱导因子 2 α 表达增加和预后不良有关,而缺氧诱导因子 1 α /2 α 与肿瘤的发生发展也密切相关。Rios 等^[50]基于癌症基因组图谱和基因表达综合数据进行了 Meta 分析,检测到 31% 的非小细胞肺癌中有 ALDH 的基因改变,ALDH 的破坏与活性氧诱导剂或谷胱甘肽合成抑制剂协同触发细胞死亡。研究显示对乙醛脱氢酶破坏将促进谷胱甘肽氧化还原系统的功能改变,从而增强了非小细胞肺癌的化疗敏感性。

6 结语

尽管 ALDH2 酶在内源性醛类的解毒方面有明显的作用,但研究结果显示当 ALDH2 基因敲除后的小鼠正常饲养时,并没有观察到寿命缩短和先天性异常等明显的缺陷,由此可见当 ALDH2 缺乏与其他因素(如生活方式、衰老、环境化学物质暴露和其他基因突变)重叠时,这些健康影响才变得明显,而这种相互作用增加了 ALDH2 基因多态性在疾病预防中的重要性^[2]。在临床中,ALDH2*2 携带者的个性化处方是必需的,因为 ALDH2 的基因多态性与药物疗效和副作用相关,且 ALDH2 活性和量会干扰一些药物的作用和不良反应的发生,如阿霉素、顺铂等。相信在不久的将来,ALDH2 基因在癌症筛查、诊断、药物治疗和预后方面都将发挥重要作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王文君,高沿航.乙醛脱氢酶与肝癌[J].中华肝脏病杂志,2020,28(6):475-478.
- [2] Matsumoto A. The bidirectional effect of defective

ALDH2 polymorphism and disease prevention [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1193: 69-87.

- [3] 李静,郑伶俐,陈静.基因突变检测在个体化用药中的研究进展[J].现代药物与临床,2018,33(4):1002-1008.
- [4] Yang M, Zhang Y, Ren J, et al. ALDH2 polymorphism and ethanol consumption: A genetic-environmental interaction in carcinogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1193: 229-236.
- [5] Garaycochea J I, Crossan G P, Langevin F, et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells [J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 171-177.
- [6] 李静,蒋婷,袁明勇,等.亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性在预防与治疗肿瘤的研究进展[J].临床药物治疗杂志,2020,18(4):15-20.
- [7] Freddie B, Jacques F, Isabelle S, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [8] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.
- [9] Suo C, Yang Y, Yuan Z, et al. Alcohol intake interacts with functional genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase (ALDH2) and alcohol dehydrogenase (ADH) to increase esophageal squamous cell cancer risk [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4): 712-725.
- [10] Liu P, Zhao H, Li R, et al. Correlations of ALDH2 rs671 and C12orf30 rs4767364 polymorphisms with increased risk and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma in the Kazak and Han populations in Xinjiang Province [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2): 1-7.
- [11] Zhao T, Wang C, Shen L, et al. Clinical significance of ALDH2 rs671 polymorphism in esophageal cancer: Evidence from 31 case-control studies [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 649-659.
- [12] Suzuki A, Katoh H, Komura D, et al. Defined lifestyle and germline factors predispose Asian populations to gastric cancer [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(19): 1-13.
- [13] Chen Z H, Xian J F, Luo L P, et al. Analysis of ADH1B Arg47His, ALDH2 Glu487Lys, and CYP450E1 polymorphisms in gastric cancer risk and interaction with environmental factors [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(4): 1-9.
- [14] Yang S, Lee J, Kim J, et al. Effects of alcohol consumption, ALDH2 rs671 polymorphism, and *Helicobacter pylori* infection on the gastric cancer risk in a Korean population [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6630-6641.

- [15] Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, *et al.* Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C, and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(2): 223-231.
- [16] Maejima R, Iijima K, Kaihovaara P, *et al.* Effects of ALDH2 genotype, PPI treatment and L-cysteine on carcinogenic acetaldehyde in gastric juice and saliva after intragastric alcohol administration [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): 1-17.
- [17] Choi C, Kweon K, Cho S S, *et al.* Association between ALDH2 Polymorphism and Gastric Cancer Risk in a Korean Population [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(17): 1-6.
- [18] Joo K S, Shin C, Sung M J, *et al.* Association between ALDH2 polymorphism and gastric cancer risk in terms of alcohol consumption: A Meta-analysis [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2020, 45(1): 6-14.
- [19] 林涛, 马冬春, 王华. 乙醇致食管癌发病机制 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2018, 45(2): 119-121.
- [20] Wang W, Wang C, Xu H, *et al.* Aldehyde dehydrogenase, liver disease and cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(6): 921-934.
- [21] Liu J, Yang H, Lee I, *et al.* Alcohol drinking mediates the association between polymorphisms of ADH1B and ALDH2 and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(4): 693-699.
- [22] Chen J, Pan W, Chen Y, *et al.* Relationship of ALDH2 rs671 and CYP2E1 rs2031920 with hepatocellular carcinoma susceptibility in East Asians: A meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 1-12.
- [23] Chen L, Wu M, Ji C, *et al.* Silencing transcription factor FOXM1 represses proliferation, migration, and invasion while inducing apoptosis of liver cancer stem cells by regulating the expression of ALDH2 [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(2): 285-295.
- [24] Hou G, Chen L, Liu G, *et al.* Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) opposes hepatocellular carcinoma progression by regulating AMP-activated protein kinase signaling in mice [J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1628-1644.
- [25] Samjo S A, Abbas Z, Asim M, *et al.* The pattern of alcohol consumption and the severity of alcohol-related liver disease in patients visiting the liver clinic [J]. *Cureus*, 2020, 12(3): 1-8.
- [26] Ding W X, Yang L. Alcohol and drug-induced liver injury: Metabolism, mechanisms, pathogenesis and potential therapies [J]. *Liver Res*, 2019, 3(3-4): 129-131.
- [27] Chen X, Legrand A J, Cunniffe S. *et al.* Interplay between base excision repair protein XRCC1 and ALDH2 predicts overall survival in lung and liver cancer patients [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2018, 41(5): 527-539.
- [28] Zhang J, Yuan C, Luo Y, *et al.* Establishment of the prognostic index reflecting tumor immune microenvironment of lung adenocarcinoma based on metabolism-related genes [J]. *Cancer*, 2020, 11(24): 7101-7115.
- [29] 李凯咪, 邓炯. 乙醛脱氢酶 2 型与乙醛在肿瘤发生发展中的作用 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 39-45.
- [30] Li K, Guo W, Li Z, *et al.* ALDH2 Repression promotes lung tumor progression via accumulated acetaldehyde and DNA damage [J]. *Neoplasia*, 2019, 21(6): 602-614.
- [31] Costa F H, El Achkar V N R, Costa V, *et al.* Different expression of aldehyde dehydrogenases 1A1 and 2 in oral leukoplakia with epithelial dysplasia and in oral squamous cell carcinoma [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(7): 537-542.
- [32] Choi C K, Shin M, Cho S, *et al.* Association between ALDH2 and ADH1B polymorphisms and the risk for colorectal cancer in Koreans [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(3): 754-762.
- [33] Seol J E, Kim J, Lee B, *et al.* Folate, alcohol, ADH1B and ALDH2 and colorectal cancer risk [J]. *Public Health Nutr*, 2020: 1-8.
- [34] Zhong Q, Wu R R, Zeng Z M. Association of ADH1B Arg47His and ALDH2 Glu487Lys polymorphisms with risk of colorectal cancer and their interaction with environmental factors in a Chinese population [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 1-8.
- [35] Masaoka H, Ito H, Soga N, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) polymorphisms exacerbate bladder cancer risk associated with alcohol drinking: gene-environment interaction [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(6): 583-588.
- [36] Masaoka H, Matsuo K, Oze I, *et al.* Alcohol drinking and bladder cancer risk from a pooled analysis of ten cohort studies in Japan [J]. *J Epidemiol*, 2020, 30(7): 309-313.
- [37] Tang J, Luo Y, Wu G, *et al.* A glycolysis-related gene expression signature in predicting recurrence of breast cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 24983-24994.
- [38] Ugai T, Milne R L, Ito H, *et al.* The functional ALDH2 polymorphism is associated with breast cancer risk: A pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 76(6): 1-12.
- [39] Park B, Kim J H, Lee E S, *et al.* Role of aldehyde

- dehydrogenases, alcohol dehydrogenase 1B genotype, alcohol consumption, and their combination in breast cancer in East-Asian women [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-9.
- [40] Yuan B, Fouad E D, Stanley L, *et al.* Bone marrow stromal cells induce an ALDH⁺ stem cell-like phenotype and enhance therapy resistance in AML through a TGF- β -p38-ALDH2 pathway [J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): 1-20.
- [41] Yagi T, Fujiishi K, Hasegawa A, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 2 genotype in tolerability of alcohol contained in paclitaxel in Japanese breast cancer patients [J]. *Breast Cancer*, 2019, 26: 229-234.
- [42] Wang L S, Wu Z X. ALDH2 and cancer therapy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1193: 221-228.
- [43] Min D J, Vural S, Krushkal J. Association of transcriptional levels of folate-mediated one-carbon metabolism-related genes in cancer cell lines with drug treatment response [J]. *Cancer Genet*, 2019, 237: 19-38.
- [44] Matsumura Y, Stiles K M, Reid J, *et al.* Gene therapy correction of aldehyde dehydrogenase 2 deficiency [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, 15: 72-82.
- [45] Gao Y H, Wu Z X, Xie L Q, *et al.* VHL deficiency augments anthracycline sensitivity of clear cell renal cell carcinomas by down-regulating ALDH2 [J]. *Nature Commun*, 2017, 8(1): 1-14.
- [46] Wang N N, Wang L H, Li Y, *et al.* Targeting ALDH2 with disulfiram/copper reverses the resistance of cancer cells to microtubule inhibitors [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(1): 72-82.
- [47] Kim J, Chen C H, Yang J, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 2*2 knock-in mice show increased reactive oxygen species production in response to cisplatin treatment [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(33): 1-8.
- [48] Park H H, Park J, Cho H J, *et al.* Combinatorial therapeutic effect of inhibitors of aldehyde dehydrogenase and mitochondrial complex I, and the chemotherapeutic drug, temozolomide against glioblastoma tumorspheres [J]. *Molecules*, 2021, 26(282): 1-10.
- [49] Tiezzi D G, Clagnan W S, Mandarano L R M, *et al.* Expression of aldehyde dehydrogenase after neoadjuvant chemotherapy is associated with expression of hypoxia-inducible factors 1 and 2 alpha and predicts prognosis in locally advanced breast cancer [J]. *Clinics*, 2013, 68(5): 592-598.
- [50] Rios R R, Venton G, Redondo S S, *et al.* Dual disruption of aldehyde dehydrogenases 1 and 3 promotes functional changes in the glutathione redox system and enhances chemosensitivity in nonsmall cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2020, 39: 2756-2771.

[责任编辑 解学星]