

分明显,线性范围广,表现为理想的扩增曲线;②各组样本 p53 (选用引物①)和内参基因 GAPDH 分别在 83℃ 和 86℃ 附近出现单一的熔解曲线峰,确认了实验中目的基因 p53 和内参基因 GAPDH 为特异性扩增;③各组移植瘤中 p53 基因相对表达的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值比较,无统计学意义 ($F=0.56, P=0.7557$)。其中, p53 基因相对表达量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的均值由高到低依次是: CZBG 中剂量联合 ADM 大剂量组、CZBG 中剂量联合 ADM 中剂量组、CZBG 中剂量联合 ADM 极低剂量组、ADM 组、生理盐水对照组、CZBG 组、CZBG 中剂量联合 ADM 小剂量组。因此, CZBG 中剂量联合 ADM 大剂量组 p53 基因的相对表达量较高,而 CZBG 中剂量联合 ADM 小剂量组 p53 基因的相对表达量较低。初步可以得出:①除 CZBG 联合 ADM 小剂量组外, CZBG 联合 ADM 各组的 p53 抑癌基因的相对表达量均高于单用 ADM 和 CZBG 组以及生理盐水对照组;②CZBG 联合 ADM 各组中的 p53 基因相对表达量基本上与 ADM 的药物剂量呈正相关。该实验结果表明, CZBG 各剂量联合阿霉素与单用 ADM 和 CZBG 组以及生理盐水对照组相比, CZBG 与 ADM 联合使用似乎能够上调 P388 移植瘤中 p53 抑癌基因的表达,并与 ADM 用药剂量呈正相关性。但要证实复方浙贝颗粒联合 ADM 是否能够上调 p53 抑癌基因表达还需要进行相关研究。

我们在实验中发现,分组中有个别样本的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值与同组其他样本的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值差异显著。对于这一现象,我们考虑可能是:①样本量不够;②P388 的 MHC 与昆明鼠 MHC 不完全匹配,其移植瘤在昆明鼠体内传代增生活性减弱,并激活了昆明鼠的免疫系

统,影响了 p53 基因在昆明鼠移植瘤内的表达;③CZBG 和 ADM 对移植瘤内 p53 基因的表达有影响。

参考文献

- 1 张寅,李冬云,田邵丹,等. 复方浙贝颗粒配方伍用化疗治疗难治性急性白血病临床研究. 河北中医药学报,2006,21(4):9-11
- 2 李冬云,田邵丹,叶需智,等. 复方浙贝颗粒辅助化疗提高难治性急性白血病临床疗效研究. 北京中医,2007(2),26(2):72-74
- 3 李冬云,陈信义,许亚梅. 难治性急性白血病研究现状与进展. 现代生物医学进展,2007,7(8):1239-1244
- 4 L IVA K K, Schmittgen T. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method [J]. Methods, 2001, 25: 402-408
- 5 Bass I, Mulder JW, Offerhaus GJ. An evaluation of six antibodies for immunohistochemistry of mutant p53 gene produce in archival colorectal neoplasms. J Pathol, 1994, 172(1):5
- 6 张珊文. 中国 p53 基因治疗的现状和前景. 医学研究杂志, 2008, 37(6):3
- 7 贾春平. 抑癌基因 p53 与肿瘤研究的最新进展. 生命科学, 2008, 20(3):450
- 8 熊超亮,黄缘. p53 基因生物学特性及其在胃肠道肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志, 2008, 16(32):3649-3650
- 9 Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs. Eur J Pharm Sci, 2000, 11: 265-283
- 10 Johnson RA, Ince TA, Scotto KW. Transcriptional repression by p53 through direct binding to a novel DNA element. J Biol Chem, 2001, 276: 27716-27720
- 11 Ortega MM, Melo MB, De Souza CA, et al. A possible role of the p53 gene deletion as a prognostic factor in multiple myeloma. Ann Hematol, 2003, 82: 405-409

(收稿:2010-01-06)

(修回:2010-01-18)

云南汉族酒精依赖综合征与 ADH2、ALDH2 基因多态性的关联研究

高丽波 钟树荣 贺良峰 王学静 高长青 鲍建军 阮 冶 景 强

摘 要 目的 了解乙醇脱氢酶 2 (ADH2) 和乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 的不同基因型及等位基因频率在云南汉族酒精依赖综合征患者组和健康对照组的分布差异。**方法** 应用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 分析法,对 ADH2 基

基金项目:国家自然科学基金资助(30960115);云南省自然科学基金资助(2007C223M);云南省教委基金(07Z10336);昆明医学院研究生创新基金资助(KM2008J02);云南省自然科学基金资助(2009CD)

作者单位:650031 昆明医学院法医学院(高丽波、钟树荣、贺良峰、王学静、景强);650224 昆明,云南省精神病医院(高长青、鲍建军、阮冶)

通讯作者:景强,电子信箱:zengshi6@public.km.yn.cn

因和 ALDH2 基因的特定片段进行特异性扩增,限制性内切酶酶切,非变性聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳检测,结合硝酸银染色法判定基因型。**结果** ADH2 基因存在 2 种等位基因(ADH2 * 1、ADH2 * 2)和 3 种基因型(ADH2 * 1/* 1、* 1/* 2 和 * 2/* 2),2 种等位基因的分布在两组的差异有统计学意义($P < 0.05$),ADH2 * 2 等位基因频率在酒精依赖综合征患者组降低,3 种基因型的分布在两组无显著差异($P > 0.05$)。ALDH2 基因存在 2 种等位基因(ALDH2 * 1、ALDH2 * 2)和 3 种基因型(ALDH2 * 1/* 1、* 1/* 2 和 * 2/* 2),2 种等位基因和 3 种基因型的分布在两组中的差异均有统计学意义($P < 0.05$),酒精依赖综合征患者组 ALDH2 * 1/* 2 基因型和 ALDH2 * 2 等位基因频率降低。**结论** ADH2 * 2 等位基因和 ALDH2 * 2 等位基因对于酒精依赖综合征发病有保护作用。

关键词 酒精依赖综合征 基因多态性 乙醇脱氢酶 2 乙醛脱氢酶 2

Association Analysis of Alcohol Dependence Syndrome among Han Population in Yunnan with Genetic Polymorphisms of ADH2 and ALDH2.

Gao Libo, Zhong Shurong, He Genfeng, Wang Xuejing, Gao Changqing, Bao Jianjun, Ruan Ye, Jing Qiang. Department of Forensic Science, Kunming Medical College, Yunnan 650031, China

Abstract Objective To study the difference of genotype and allele frequencies of alcohol dehydrogenase2 (ADH2) and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) between alcoholic dependent group and healthy control group among the Han population in Yunnan province. **Methods** The portions of ADH2 and ALDH2 gene were amplified by using polymerase chain reaction - restricted fragments length polymorphism technique (PCR - RFLP). An aliquot of the amplified DNA fragments was treated with restriction end nucleases. The amplified products were electrophoresed with polyacrylamide gels and were stained with argentine. **Results** ADH2 gene existed two alleles (ADH2 * 1, ADH2 * 2) and three genotypes (ADH2 * 1/* 1, * 1/* 2, * 2/* 2). The frequency of allele in two groups had statistical significant difference ($P < 0.05$). The frequency of ADH2 * 2 allele in alcohol dependent group was lower than that in another group. The frequency of genotype in two groups had no statistical significant difference ($P > 0.05$). Two allele (ALDH2 * 1, ALDH2 * 2) and three genotypes (ALDH2 * 1/* 1, * 1/* 2, * 2/* 2) existed in ALDH2 gene. The frequency of allele and genotype in two groups had statistical significant difference ($P < 0.05$). The frequency of ALDH2 * 1/* 2 genotype and ALDH2 * 2 allele in alcohol dependent group was lower than that of the compared group. **Conclusion** Allele ADH2 * 2 and ALDH2 * 2 may be protective factors to alcohol dependence syndrome.

Key words Alcohol dependence syndrome; Gene polymorphism; Alcohol dehydrogenase2; Aldehydedehydrogenase2

酒精依赖综合征(alcohol dependence syndrome, ADS)指反复大量饮酒引起的特殊心理状态,表现为对酒精的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验,可连续或间断出现,停止饮酒常出现戒断症状,是饮酒导致对酒精的精神和躯体依赖。目前的研究表明,酒精依赖综合征是一种多因子控制的复杂疾病,由多个基因共同控制,并且是遗传因素与环境因素以一种极其复杂的方式相互作用下的产物^[1]。与酒精依赖有关的基因主要包括两大类:一类是药物代谢动力学基因,这类基因编码的蛋白质是乙醇体内代谢的重要酶类,包括乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)基因,乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)基因等;另一类是药物效应动力学基因,这类基因编码的蛋白质与乙醇在大脑的蓄积及随后产生的一系列精神依赖密切相关,包括多巴胺受体 D2 (dopamine receptor D2, DRD2)基因、5 - 羟色胺运载体(5 - HTLPR)基因等。摄入体内的酒精,90% ~ 95% 由肝脏内的 ADH 和 ALDH 代谢。乙醇先经 ADH 作用生成乙醛,乙醛是一种高度活性和毒性物质,主要在 ALDH 的催化下脱氢而生成对身体无毒害作用的乙酸,后者进入三羧酸循环,

最终代谢成为二氧化碳和水排出体外。

在人体内,ADH 和 ALDH 均是由多个同工酶组成的大家族,其成员在序列上有不同程度的同源。人体内有 7 种 ADH 基因和 12 种 ALDH 基因已被报道^[2]。其中参与乙醇代谢的主要为 ADH2 和 ALDH2 2 种基因,它们均有高度遗传多态性。ADH2 基因在第 3 外显子处发生 G143A 点突变形成 ADH2 * 2。ADH2 * 1 为野生型,表达产物缺乏乙醇脱氢酶活性,ADH2 * 2 为突变型,具有正常乙醇脱氢酶活性;ALDH2 基因在第 12 外显子处发生 G1510A 点突变形成 ALDH2 * 2,这个单碱基的突变导致 ALDH2 第 487 位置发生了谷氨酸到赖氨酸的替换,从而使 ALDH2 丧失酶活性^[3]。

本研究立足于云南独特的地域性和生活习性,对酒精依赖综合征患者组和健康对照组人群的 2 个乙醇代谢酶基因多态性进行检测分析,探讨云南汉族酒精依赖综合征患者与 ADH2 和 ALDH2 基因多态性的关系。

材料与方法

1. 标本来源:酒精依赖综合征患者组的诊断按照《精神疾病的诊断及统计手册》(diagnostic and statistical manual of men-

tal disorders, fourth edition, DSM IV) 标准执行, 由云南省精神病医院酒精成瘾科的临床医生按临床表型和饮酒史进行筛选。主要筛选条件: ①汉族(选择民族聚居的自然村, 样本要求追溯 3 代均为该民族, 且未和异族通婚); ②饮酒 10 年以上; ③每天饮 100ml 白酒或 2040ml 啤酒以上; ④年龄 20 ~ 70 岁之间; ⑤除烟草和咖啡因外, 6 个月内没有使用其他成瘾药物; ⑥没有其他的精神疾病, 例如: 精神分裂症、严重的抑郁症及双向情感障碍等。在签署《自愿者知情同意书》后, 采集患者外周静脉血样, EDTA - Na₂ 抗凝 - 40℃ 保存。

健康对照组, 选择民族、年龄与上述病例组相匹配的个体。问卷调查一级亲属无酒精依赖病史, 无遗传病史和肝病史, 无其他精神疾病。在签署《自愿者知情同意书》后, 采集外周静脉血样, EDTA - Na₂ 抗凝 - 40℃ 保存。

2. 序列特异性引物的设计及酶切位点的选择: 根据 PubMed 上查到的序列, 用 Vector NTI Suite6 软件进行序列比对, 用 Primer Premier 5.0 软件设计目的片段的扩增引物并对引物的相关参数进行分析, 由北京赛百盛基因技术有限公司合成。ADH2 基因目的片段扩增引物: F: 5' - AATCTTTTCTGAATCTGAACAG - 3', R: 5' - GAAGGGGGGTACCAGGTTG - 3'; ALDH2 基因目的片段扩增引物: F: 5' - GTTTGGAGCCAGTAACCCCTT - 3', R: 5' - CCCACACTCACAGTTTGAATT - 3'。限制性内切酶 Mae III 购自 Roche 公司, EcoRI 购自北京赛百盛基因技术有限公司。

3. 基因组 DNA 的提取: 基因组 DNA 的提取采用经典的饱和酚 - 氯仿抽提法。

4. 基因组 DNA 的纯度分析和浓度测定: 纯度分析: 以 TE 液为空白对照, 按照序号在紫外分光光度仪上测出每例 DNA 样品的 A₂₆₀、A₂₈₀ 数值, 然后计算 A₂₆₀/A₂₈₀ 的比值, 所得比值在 1.75 ~ 1.85 之间, 说明 DNA 的纯度符合 PCR 扩增要求。

浓度测定: 取每例样本 1μl, 在 NanoDrop ND - 1000 微量核酸蛋白检测仪上进行检测, 所得数值在 250ng/μl ~ 320ng/μl 之间, DNA 浓度符合实验要求。

5. PCR 扩增: PCR 反应体系: Buffer for TaqDNA Pol (10 × with Mg²⁺) 2μl, DNA 模板 300ng, dNTP Mix 4μmol, 上下游引物各 10pmol, TaqDNA Pol 1U, pH 值 8.0 纯水补 ADH2 体积至 25μl、ALDH2 体积至 20μl。反应参数为: ADH2: 97℃ 预变性 5min; 94℃ 变性 1min, 57℃ 退火 1min, 72℃ 延伸 1min, 共 35 个循环; 最后 72℃ 终延伸 10min; ALDH2: 97℃ 预变性 5min, 80℃ 5min (Hot - Start); 94℃ 变性 30s, 55.5℃ 退火 30s, 72℃ 延伸 30s, 共 35 个循环; 最后 72℃ 终延伸 7min。

6. 限制性内切酶酶切分型: ADH2 和 ALDH2 基因的 PCR 产物分别用 Mae III 和 EcoRI 限制性内切酶进行酶切。ADH2 酶切反应体系为: PCR 产物 3μl, Mae III 限制性内切酶 1μl, Buffer 12.5μl, 去离子蒸馏水补体积至 25μl, 55℃ 过夜; ALDH2 酶切反应体系为: PCR 产物 1.5μl, EcoRI 限制性内切酶 1μl, Buffer 2μl, 去离子蒸馏水补体积至 20μl, 37℃ 过夜。

7. PAGE 检测: PCR 产物和限制性内切酶酶切后产物, 均

用 8% 的非变性聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳 (250V、100min), 硝酸银染色法染色进行检测。

8. 统计处理: 统计酒精依赖综合征患者组、健康对照组各组中 ADH2 基因型和 ALDH2 基因型的频率, 计算出各组中等位基因的频率, 用 HWSIM 软件检验 Hardy - Weinberg 平衡, 用 SPSS16.0 统计学软件处理各组统计资料的比较, 采用卡方检验分析。

结 果

1. ADH2 等位基因和基因型的分型结果: ADH2 基因 PCR 扩增产物为 108bp 的 DNA 片段, 该产物经 Mae III 限制性内切酶酶切后, 产生 3 种基因型: ADH2 * 1/*1、ADH2 * 1/*2、ADH2 * 2/*2。ADH2 * 1/*1 为野生型纯合子, 酶切片段长度为 60bp; ADH2 * 1/*2 为杂合子, 酶切片段长度为 60bp、95bp; ADH2 * 2/*2 为突变型纯合子, 酶切片段长度为 95bp。

病例组和对照组中均见到上述 3 种基因分型。在酒精依赖综合征患者组中 ADH2 * 1/*1 基因型有 29 例, 占 36.25%; ADH2 * 1/*2 基因型有 37 例, 占 46.25%; ADH2 * 2/*2 基因型有 14 例, 占 17.50%。ADH2 * 1 等位基因频率为 59.38%, ADH2 * 2 等位基因频率为 40.62%。在健康对照组中 ADH2 * 1/*1 基因型有 22 例, 占 22.00%; ADH2 * 1/*2 基因型有 50 例, 占 50.00%; ADH2 * 2/*2 基因型有 28 例, 占 28.00%。ADH2 * 1 等位基因频率为 47%, ADH2 * 2 等位基因频率为 53% (表 1)。

2. ALDH2 等位基因和基因型的分型结果: ALDH2 基因 PCR 扩增产物为 108bp 的 DNA 片段, 该产物经 EcoRI 限制性内切酶酶切后, 产生 3 种基因型: ALDH2 * 1/*1、ALDH2 * 1/*2、ALDH2 * 2/*2。ALDH2 * 1/*1 为野生型纯合子, 酶切片段长度为 90bp; ALDH2 * 1/*2 为杂合子, 酶切片段长度为 90bp、108bp; ALDH2 * 2/*2 为突变型纯合子, 不被酶切, 片段长度为 108bp。

病例组和对照组中均见到上述 3 种基因分型。在酒精依赖综合征患者组中 ALDH2 * 1/*1 基因型有 66 例, 占 82.50%; ALDH2 * 1/*2 基因型有 13 例, 占 16.25%; ALDH2 * 2/*2 基因型有 1 例, 占 1.25%。ALDH2 * 1 等位基因频率为 90.63%, ALDH2 * 2 等位基因频率为 9.37%。在健康对照组中 ALDH2 * 1/*1 基因型有 66 例, 占 66.00%; ALDH2 * 1/*2 基因型有 33 例, 占 33.00%; ALDH2 * 2/*2 基因型有 1 例, 占 1.00%。ALDH2 * 1 等位基因频率为 82.50%, ALDH2 * 2 等位基因频率为 17.50% (表 1)。

表1 ADH2、ALDH2 基因型和等位基因频率分布

组别	n	Genotype 基因型			Allele 等位基因	
		* 1/ * 1 (%)	* 1/ * 2 (%)	* 2/ * 2 (%)	* 1 (%)	* 2 (%)
ADH2						
酒精依赖综合征患者组	80	29 (36.25)	37 (46.25)	14 (17.50)	95 (59.38)	65 (40.62)
健康对照组	100	22 (22.00)	50 (50.00)	28 (28.00)	94 (47.00)	106 (53.00)
		$\chi^2 = 5.415$	$P = 0.067$		$\chi^2 = 5.459$	$P = 0.019$
ALDH2						
酒精依赖综合征患者组	80	66 (82.50)	13 (16.25)	1 (1.25)	145 (90.63)	15 (9.37)
健康对照组	100	66 (66.00)	33 (33.00)	1 (1.00)	165 (82.50)	35 (17.50)
		$\chi^2 = 6.554$	$P = 0.038$		$\chi^2 = 4.906$	$P = 0.027$

3. 统计学分析:经 HWSIM 软件统计分析表明,在酒精依赖综合征患者组、健康对照组中,ADH2 和 ALDH2 的基因型的期望值与观察值的吻合度较好 (χ^2 检验, $P > 0.05$),符合 Hardy - weinberg 平衡法则,说明样本的代表性好。

酒精依赖综合征患者组与健康对照组观察到的 ADH2,3 种基因型 $\chi^2 = 5.415$, $P > 0.05$,即:3 种基因型的分布在两组中差异无统计学意义;2 种等位基因 $\chi^2 = 5.459$, $P < 0.05$,即:2 种等位基因的分布在两组中差异有统计学意义,ADH2 * 2 等位基因频率在健康对照组较酒精依赖综合征患者组高。酒精依赖综合征患者组与健康对照组观察到的 ALDH2,3 种基因型 $\chi^2 = 6.554$, $P < 0.05$;即:3 种基因型的分布在两组中差异有统计学意义,ALDH2 * 1/ * 2 基因型频率在健康对照组较酒精依赖综合征患者组高;2 种等位基因 $\chi^2 = 4.906$, $P < 0.05$,即 2 种等位基因的分布在两组中差异有统计学意义,ALDH2 * 2 等位基因频率在健康对照组较酒精依赖综合征患者组高。

讨 论

在基因组水平上由单个核苷酸变异引起的 DNA 序列多态性称为单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs)。在人群中的发生频率大于 1%。由于其多态性信息量大,更有助于解释个体间差异,以及不同群体、不同个体对疾病的易感性,因此被称为第 3 代遗传标记。目前人类 ADH、ALDH 基因已发现了很多 SNP 位点,虽然近年来随着分子生物学的不断发展,ADH1、ADH4、ADH5、ALDH1 等基因多态性与酒精依赖的相关性研究越来越多^[4],但国内外关于酒精依赖敏感基因的研究仍主要集中在 ADH2、ALDH2 两个位点。

ALDH 基因编码的乙醛脱氢酶是影响血液中乙醛清除的主要因素,无活性的突变型 ALDH2 * 2 基因呈显性遗传,其合成的酶无活性,可使乙醛在血中蓄积。近年来研究报道显示^[5,6],乙醇脱氢酶变异导致

的乙醛生成过快也可影响酒依赖发生,酒精成瘾群体 ADH2 * 1 等位基因比例偏高。因此 ADH 基因编码的乙醇脱氢酶也是使血乙醛浓度增高的重要因素^[7,8]。高活性的乙醇脱氢酶基因 ADH2 * 2 和无活性的乙醛脱氢酶基因 ALDH2 * 2,均可加速体内乙醛浓度升高,使体内乙醇代谢的中间产物乙醛的浓度显著增高,导致血中乙醛蓄积,刺激肥大细胞释放儿茶酚胺物质,出现烦躁不安、心动过速、面部潮红等,对饮酒者可起到一定的被动保护作用^[9]。

国内外对酒依赖患者 ADH 和 ALDH 基因多态性的研究表明,ADH2 和 ALDH2 基因位点的等位基因差异是酒依赖发生的重要影响因素,但在不同地域、民族中,ADH2、ALDH2 基因的多态性差异很大。

ADH2 * 2 等位基因在各国各民族中分布差异较大。在亚洲人群中最常见,其频率多为 60% ~ 80%,最高可达 90%,日本人群的频率约为 85%,在欧美的白种人中 ADH2 * 2 等位基因频率较低,在 0 ~ 10% 之间,有研究发现荷兰人群该基因的频率仅为 3%^[10,11]。Muramatsu 等研究报道上海人 ADH2 * 2 等位基因频率为 68%^[12],丁建华等研究江苏省泰兴市正常人群 ADH2 * 2 等位基因频率为 64%^[13]。本研究所得到的结果显示健康对照组 ADH2 * 1/ * 2 基因型占 50%,和曹西蓉等对中国 5 民族的研究结果杂合型 ADH2 * 1/ * 2 分布占优势的结论一致^[14],ADH2 * 2 等位基因频率在健康对照组为 53%,与上述报道的亚洲人群相对高分布的状况相符。ADH2 基因能影响健康人群的饮酒行为,Muramatsu、Thomasson、丁建华等的研究发现,非饮酒者 ADH2 * 2 等位基因频率高于饮酒者。沈渔邨等人对中国汉族、蒙古族、朝鲜族和鄂伦春族的研究发现在酒依赖组与正常对照组的对比中,仅蒙古族酶活性高的 ADH2 * 2 等位基因频率正常对照组高于酒依赖组,其他民族间该等位基因分布有差异,但在两组中分布差异均不显著^[15,16]。本研究所得到的结果表明,ADH2 * 2 等位基

因频率健康对照组(53%)高于酒精依赖综合征患者组(40.62%),与上述报道基本一致。

ALDH2 * 2 等位基因的频率在朝鲜人中为 16%, 日本人中为 27%, 且约 50% 为无活性的 ALDH2 * 1/ * 2 和 ALDH2 * 2/ * 2 基因型;欧美白种人中 ALDH2 * 2 的频率则很低^[17]。Muramatsu 等研究报道上海人 ALDH2 * 2 等位基因频率为 25%^[12]。Chao 等对中国台湾人的研究报道,健康人群中 ALDH2 * 2 等位基因频率为 30%,罗怀容等在检测中国武汉汉族群体后发现 ALDH2 * 2 频率是 12%^[18]。本研究所得到的结果显示健康对照组 ALDH2 * 1/ * 2 和 ALDH2 * 2/ * 2 基因型占 34%, ALDH2 * 2 等位基因频率为 17.5%, 和上述国内外的研究报道不完全一致,但基本符合亚洲人群相对高分布的状况。ALDH2 基因影响健康人群的饮酒行为,You - chen Chao 等的研究发现,ALDH2 * 2 等位基因频率在嗜酒组明显低于非嗜酒组^[19],沈渔邨等人的研究表明,中国汉族、朝鲜族、鄂伦春族与健康对照组相比,ALDH2 * 2 等位基因频率在酒依赖组显著降低^[15,16], Yu 等也报道,中国汉族酗酒者中 ALDH2 * 2 等位基因频率显著低于非酗酒者^[20]。本研究所得到的结果表明,ALDH2 * 2 等位基因频率酒精依赖综合征患者组(9.37%)低于健康对照组(17.5%),差异显著。

我们的研究中 ADH2 和 ALDH2 基因型的分布均符合 H - W 平衡,说明该样本符合 H - W 抽样,具有代表性。对云南汉族 ADH2、ALDH2 基因型及等位基因频率分布的研究结果显示,在酒精依赖综合征患者组与健康对照组的对比中,酶活性高的突变型 ADH2 * 2 等位基因频率和无活性的突变型 ALDH2 * 2 等位基因频率,健康对照组均高于酒精依赖综合征患者组。因此,我们的研究支持 ADH2 * 2、ALDH2 * 2 基因在保护机体避免发生酒依赖中起重要作用的假说。

参考文献

- Clarke TK, Treutlein J, Zimmermann US, *et al.* HPA - axis activity in alcoholism: examples for a gene - environment interaction [J]. *Addict*, 2008, 103(1): 1 - 14
- Li TK, Yin SJ, Crabb DW, *et al.* Genetic and environmental influence on alcohol metabolism in humans [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(1): 136 - 144
- Ikawa M, Imprim CC, Wang G, *et al.* Isolation and characterization of aldehyde dehydrogenase isozymes from usual and atypical human livers [J]. *Biol Chem*, 1983, 258(10): 6282 - 6287
- Kuo PH, Kalsi G, Prescott CA, *et al.* Association of ADH and ALDH Genes with Alcohol Dependence in the Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence (IASPSAD) sample [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32(5): 785 - 795
- Hines LM. Genetic modification of the effect of alcohol consumption on CHD [J]. *Proc Nutr Soc*, 2004, 63(1): 73 - 79
- Itoga S, Nanmoku T, Uchimoto T, *et al.* Comparative analyses of four different methods of genotyping ALDH2 [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28(8 Suppl proceedings): 117S - 122S
- Thomasson HR, Beard JD, Li TK. ADH2 gene polymorphisms are determinants of alcohol pharmacokinetics [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 1995, 19(6): 1494 - 1499
- Nakamura K, Iwahashi K, Matsuo Y, *et al.* Characteristics of Japanese alcoholics with the atypical aldehyde dehydrogenase 2 * 2. I. A comparison of the genotypes of ALDH2, ADH2, ADH3, and cytochrome P - 4502E1 between alcoholics and nonalcoholics [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996, 20(1): 52 - 55
- Yasunami M, Kikuchi I, Sarapata D, *et al.* The human class I alcohol dehydrogenase gene cluster: three genes are tandemly organized in an 80 - kb - long segment of the genome [J]. *Genomics*, 1990, 7(2): 152 - 158
- Cichoz Lach H, Partycka J, Nesina I, *et al.* Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphism in alcohol liver cirrhosis and alcohol chronic pancreatitis among Polish individuals [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(4): 493 - 498
- Hoog JO, Hedberg JJ, Stromberg P, *et al.* Mammalian alcohol dehydrogenase - functional and structural implications [J]. *J Biomed Sci*, 2001, 8(1): 71 - 76
- Muramatsu T, Wang ZC, Fang YR, *et al.* Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior of Chinese living in Shanghai [J]. *Hum Genet*, 1995, 96(2): 151 - 154
- 曹海霞, 丁建华, 吴建中, 等. 泰兴汉族人乙醇脱氢酶 II 基因型分布及其与饮酒习惯的关系 [J]. *癌变、畸变、突变*, 2005, 17(5): 284 - 286
- 曹西蓉, 吴德生. 中国五个民族人群样本中酒精代谢相关酶基因多态型分布比较 [J]. *卫生研究*, 2002, 31(3): 156 - 159
- 范建华, 崔玉华, 田成华, 等. 朝鲜族、鄂伦春族醇代谢酶基因多态性与酒依赖的研究 [J]. *中华精神科杂志*, 1998, 31(4): 209 - 211
- 沈渔邨, 范建华, 崔玉华, 等. 中国蒙、汉族酒依赖与醇脱氢酶和醛脱氢酶基因多态性的相关研究 [J]. *中华精神科杂志*, 1997, 30(1): 3 - 6
- Lee KH, Kwak BY, Kim JH, *et al.* Genetic polymorphism of cytochrome P - 4502E1 and mitochondrial aldehyde dehydrogenase in a Korean population [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 1997, 21(6): 953 - 956
- Luo HR, Tu GC, Zhang YP. Detection of usual and atypical aldehyde dehydrogenase alleles by mismatch amplification mutation assay [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39(12): 1195 - 1197
- Chao YC, Wang LS, Hsieh TY, *et al.* Chinese alcoholic patients with esophageal cancer are genetically different from alcoholics with acute pancreatitis and liver cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(10): 2958 - 2964
- Yu C, Li Y, Chen W, *et al.* Genotype of ethanol metabolizing enzyme genes by oligonucleotide microarray in alcoholic liver disease in Chinese people [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(7): 1085 - 1087

(收稿: 2009 - 11 - 18)

(修回: 2009 - 12 - 29)