

- disease[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(18): 3356–3366
- 6 韩婷, 郭喜军, 张晓艳, 等. 加味白头翁汤为主治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. 河北中医学报, 2018, 33(6): 16–19
- 7 张理顺, 李心茹, 鲁海燕. 葛根芩连汤合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎湿热内蓄证患者血清 IL-6、TNF- α 的影响[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(7): 64–65
- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5): 292–311
- 9 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, *et al.* Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1756–1770
- 10 郭亚慧, 尹凤荣, 郭金波, 等. 溃疡性结肠炎同时合并巨细胞病毒和 EB 病毒血症的临床特征和危险因素分析[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(5): 326–332
- 11 王深皓, 钟文婷, 鲁晓岚, 等. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜相关菌群与临床表现的关系[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(11): 774–779
- 12 Testa A, Imperatore N, Rispo A, *et al.* Beyond irritable bowel syndrome; the efficacy of the low fodmap diet for improving symptoms in inflammatory bowel diseases and celiac disease[J]. Dig Dis, 2018, 36(4): 271–280
- 13 Dionne J, Ford AC, Yuan Y, *et al.* A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(9): 1290–1300
- 14 Zhan YL, Zhan YA, Dai SX. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review[J]. Clin Nutr, 2018, 37(1): 123–129
- 15 Valeur J, Røseth AG, Knudsen T, *et al.* Fecal fermentation in irritable bowel syndrome: influence of dietary restriction of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols[J]. Digestion, 2016, 94(1): 50–56
- 16 崔茜, 田振国, 隋楠. 葛根芩连汤内服联合白头翁汤加减保留灌肠治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎患者疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 202–205
- (收稿日期: 2020-09-27)
- (修回日期: 2020-10-21)

云南省 3 个民族人群乙醇代谢相关基因多态性及其与饮酒行为关系

赵 瑛 陈 波 冉凌云 何建辉 蔡 乐

摘 要 目的 了解云南省 3 个民族人群乙醇代谢基因型分布情况及与饮酒行为关系。方法 于 2016 年 11 月和 2019 年 7 月,采用多阶段抽样的方法抽取云南省哈尼族、彝族和汉族 3 个民族人群进行问卷调查,并抽取静脉血 5ml 进行基因检测,探讨基因型分布情况。结果 哈尼族、彝族和汉族乙醇脱氢酶 2(ADH2)、乙醛脱氢酶 2(ALDH2)基因型频率分布比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。ADH2 * 1/* 2 基因型在哈尼族饮酒者中的比例大于不饮酒者,彝族和汉族饮酒者中都以 ALDH2 * 1/* 1 基因型为主。饮酒障碍筛查显示,ALDH2 * 1/* 1 在有害饮酒者中的比例大于非有害饮酒者。携带 ALDH2 * 1/* 2 基因型的个体饮酒后脸红反应频率更高。结论 云南省不同民族的 ADH2 和 ALDH2 基因型分布有显著差异。携带 ALDH2 * 1 等位基因的个体容易发展为有害饮酒,需加以控制。携带 ALDH2 * 1/* 2 的个体饮酒后容易出现脸红反应,可在此基础上建立科学的预防干预措施。

关键词 乙醇代谢 基因分布 关系 民族

中图分类号 R163

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.017

Alcohol Metabolism Related Gene Polymorphism among Three Ethnic Groups in Yunnan and Its Relationship with Drinking Behavior. Zhao Ying, Chen Bo, Ran Lingyun, *et al.* School of Public Health of Kunming Medical University, The Experimental Center for Medical Science Research of Kunming Medical University, School of Nursing of Kunming Medical University, Yunnan 650500, China

Abstract Objective To investigate the distribution of alcohol metabolism genotypes in three ethnic groups in Yunnan province and their relationship with drinking behavior. **Methods** From November 2016 to July 2019, three ethnic groups of Hani, Yi and Han in Yunnan Province were selected by multistage sampling method for questionnaire survey, and 5ml venous blood was draw for gene detection to

基金项目:云南省创新团队培育项目[2019(6)];云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目[2017FE467(-161)]

作者单位:650500 昆明医科大学公共卫生学院(赵瑛、何建辉、蔡乐),科研试验中心(陈波),护理学院(冉凌云)

通讯作者:何建辉,电子邮箱:hejianhui9804012@163.com

explore the genotype distribution. **Results** There was statistically significance in the frequency distribution of ADH2and ALDH2genotypes among Hani, Yi and Han ethnic groups($P < 0.05$). The proportion of ADH2 * 1/ * 2 genotype in Hani drinkers was higher than that in non – drinkers. ALDH2 * 1/ * 1 genotype was predominant in both Yi and Han drinkers. Alcohol Use Disorders Identification showed that the proportion ofALDH2 * 1/ * 1genotype in harmfuldrinkers was higher than that of non harmful drinkers. Individuals with the ALDH2 * 1/ * 2 genotype flushed more frequently after drinking. **Conclusion** There are significant differences in genotypes distribution of ADH2 and ALDH2 among different ethnic groups in Yunnan Province. Individuals carrying the ALDH2 * 1 allele tend to develop harmful alcohol consumption, which needsto be controlled. Individuals with ALDH2 * 1/ * 2 genotypetend to flush after drinking, and scientific prevention and intervention measures can be established on this basis.

Key words Genes of alcohol metabolism; Distribution; Relationship; Nationality

乙醇是一种常见的成瘾性物质。据世界卫生组织报道,2016 年有 300 多万人因有害使用乙醇而死亡^[1]。世界卫生组织的国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer,IARC)早已将乙醇和其代谢产物乙醛列为人类一类致癌物质^[2]。遗传因素在乙醇消耗和成瘾过程中起重要作用。研究较为广泛并且已证实与饮酒行为相关的是 ADH2 和 ALDH2。有研究表明,细胞色素 P450 2E1(CYP2E1)的 c2 等位基因、五羟色胺 1B(5HT1B)受体基因以及脂肪酰氨水解酶(fatty acid amide hydrolase,FAAH)C385A 位点基因与饮酒行为及乙醇依赖有关^[3-5]。本研究选取了上述 5 种乙醇代谢相关基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)作为研究目标基因,旨在了解乙醇代谢基因在云南省哈尼族、彝族和汉族人群中的分布情况,以及探讨不同民族人群之间的乙醇代谢基因遗传差异与饮酒行为的

关系。

对象与方法

- 1. 对象:分别于 2016 年 11 月和 2019 年 7 月开展两次调查,抽取居住在云南省无直接血缘关系的哈尼族个体 268 例(男性 104 例,女性 164 例)、彝族个体 287 例(男性 176 例,女性 111 例)和汉族个体 88 例(男性 39 例,女性 49 例),年龄 15 ~ 87 岁,所有研究对象均签署知情同意书。
- 2. 样本 DNA 提取:在取得调查对象知情同意的前提下,抽取其静脉血 5ml,乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid,EDTA)抗凝。基因组 DNA 采用北京工程技术天根有限公司合成的血液基因组 DNA 提取系统试剂盒提取。
- 3. 位点信息及引物序列:引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成(表 1)。

表 1 位点信息及引物序列

基因	SNP	引物序列(5'→3')
ADH2	rs1229984	上游引物:ATCTTTTCTGAATCTGAACAGCTTCTC
		下游引物:CTCCAACACTCTCCACGATGC
ALDH2	rs671	上游引物:TGGAGCCCACTCACCCCTTG
		下游引物:AGACCCCTCAAGCCCCAACAG
CYP2E1	rs3813867	上游引物:AAACCAGAGGGAAGCAAAGGC
		下游引物:CTCTTGACAATTATTAGCCACATAAGC
5HT1B A161T	rs130058	上游引物:GGAGAGGAACAACCACAGAC
		下游引物:CCAGTTGATAGTTCCGTGAGTT
FAAH C385A	rs324420	上游引物:GTGAACAAAGGGACCAACTG
		下游引物:CACAGGGACGCCATAGAG

4. 多重 PCR 扩增及产物纯化:将合成好的引物用 1 × TE 溶解到浓度为 10pmol/μl,将同一种基因的引物加到一起,混匀,离心。配制 PCR 体系:DNA 1 – 2μl,2 × PCR mix 7.5μl,混合引物 2μl,H₂O 补至 15μl;将配制的 PCR 总管分装到 96 孔 PCR 板中,离心,每孔加入 2μl DNA 样品,离心,上 PCR 仪。扩增

条件:95℃ 预变性 3min,35 个循环(94℃ 15s,55℃ 15s,72℃ 30s),72℃ 延伸 3min。为了去除反应产物中的剩余引物和脱氧核糖核苷三磷酸,PCR 扩增后取 3μl PCR 产物用 Exo I 和 FastAP 纯化。PCR 产物 3μl,Exo I 0.2μl,FastAP 0.8μl,Exo I buffer 0.7μl,H₂O 补至 7μl。37℃ 15min,80℃ 15min,纯化好后进

行延伸反应,预先混好延伸引物。延伸体系为 PCR 产物 2 μ l,Snapshot Mix 试剂 1 μ l,延伸引物,1 μ l,水补至 6 μ l,取 1 μ l 延伸产物,加 10 μ l 上样 Hidi,95℃ 变性 3min,立即冰水浴,上测序仪。

5. 相关定义:饮酒:指曾喝过高度白酒($\geq 42^{\circ}$,一般 55°) 超过 25ml,或低度白酒($< 42^{\circ}$,一般 38°) 超过 35ml,或葡萄酒超过 100ml,或米酒(13° 左右)超过 100ml,或啤酒(一般 3.3°)超过 400ml。饮酒程度:饮酒程度按照世界卫生组织《国际酒精消费及危害监测指南》进行分类^[6]:低水平饮酒:男性每天平均饮酒量 < 41 g,女性每天平均饮酒量 < 21 g;危险饮酒:男性每天平均饮酒量 ≥ 41 g 且 < 61 g,女性每天平均饮酒量 ≥ 21 g 且 < 41 g;有害饮酒:男性每天平均饮酒量 ≥ 61 g,女性每天平均饮酒量 ≥ 41 g。饮酒障碍筛查表(alcohol use disorders identification test,AUDIT)评分:得分 ≥ 8 分为有害饮酒,女性及年龄 > 65 岁人群 ≥ 7 分为有害饮酒。脸红反应评分:脸红反应是指饮酒者饮酒后脸上或身上皮肤发红或者起疹子。脸红反应评分包括以下 4 个维度(饮酒后出现脸红反应的频率):从未或很少(0 分)、有时(1 分)、大部分时候(2 分)、总是(3 分)。ADH2 - rs1229984 等位基因 T 和 C 文中分别用 ADH2 * 1、ADH2 * 2 表示。ALDH2 - rs671 等位基因 G 和 A 文中分别用 ALDH2 *

1、ALDH2 * 2 表示。

6. 统计学方法:采用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析,采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验比较不同特征人群的基因型频率和等位基因频率,并进行 Hardy - Weinberg 平衡检验,采用 Wilcoxon 秩和检验比较不同基因型的脸红反应得分,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. Hardy - Weinberg 平衡检验:5 种乙醇代谢基因的观察值和理论值吻合程度较好,符合 Hardy - Weinberg 平衡定律(哈尼族:ADH2 $\chi^2 = 2.739$ 、ALDH2 $\chi^2 = 0.434$ 、CYP2E1 $\chi^2 = 1.281$ 、5HT1B $\chi^2 = 11.069$ 、FAAH $\chi^2 = 0.869$;彝族:ADH2 $\chi^2 = 0.218$ 、ALDH2 $\chi^2 = 2.414$ 、CYP2E1 $\chi^2 = 0.853$ 、5HT1B $\chi^2 = 0.883$ 、FAAH $\chi^2 = 0.076$;汉族:ADH2 $\chi^2 = 0.148$ 、ALDH2 $\chi^2 = 1.145$ 、CYP2E1 $\chi^2 = 0.731$ 、5HT1B $\chi^2 = 0.012$ 、FAAH $\chi^2 = 0.642$; P 均 > 0.05),样本具有群体代表性。

2. 哈尼族、彝族和汉族 5 种乙醇代谢基因型及等位基因分布情况:ADH2 和 ALDH2 基因型频率和等位基因频率在 3 个民族间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。CYP2E1、5HT1B 和 FAAH 基因型和等位基因在 3 个民族间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 哈尼族、彝族、汉族人群 ADH2 和 ALDH2 基因型频率与等位基因频率

民族	<i>n</i>	基因型频率			χ^2	<i>P</i>	等位基因频率		χ^2	<i>P</i>
		ADH2 * 1 / * 1	ADH2 * 1 / * 2	ADH2 * 2 / * 2			ADH2 * 1	ADH2 * 2		
哈尼族	268	0.321	0.534	0.146	11.706	0.020	0.588	0.412	8.808	0.012
彝族	287	0.289	0.484	0.226			0.531	0.469		
汉族	88	0.227	0.477	0.295			0.466	0.534		
		ALDH2 * 1 / * 1	ALDH2 * 1 / * 2	ALDH2 * 2 / * 2			ALDH2 * 1	ALDH2 * 2		
哈尼族	268	0.866	0.127	0.007	—	0.001	0.929	0.071	14.524	0.001
彝族	287	0.829	0.171	0.000			0.915	0.085		
汉族	88	0.682	0.307	0.011			0.835	0.165		

- . 采用精确概率法

3. 哈尼族、彝族和汉族饮酒者与非饮酒者之间 5 种乙醇代谢基因型及等位基因分布情况:哈尼族人群中饮酒组与不饮酒组的 ADH2 基因型频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),ADH2 * 1 / * 2 基因型在哈尼族饮酒者中的比例大于不饮酒者。彝族和汉族人群中饮酒组与不饮酒组的 ALDH2 基因型频率和等位基因频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),彝族和汉族饮酒者中都以 ALDH2 * 1 / * 1 基因型为主($P < 0.05$,表

3)。CYP2E1、5HT1B 和 FAAH 基因型和等位基因在饮酒组和不饮酒组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 调查对象饮酒程度与基因型关系:调查对象不同饮酒程度的 ALDH2 基因型频率和等位基因频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),ALDH2 * 1 / * 2、ALDH2 * 2 / * 2 在不饮酒者中的比例大于其他饮酒水平(表 4)。其他 4 种基因型及等位基因在不同饮酒程度间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 ADH2 和 ALDH2 基因型频率和等位基因频率与云南省哈尼族、彝族、汉族人群饮酒的关系

组别	<i>n</i>	基因型频率			χ^2	<i>P</i>	等位基因频率		χ^2	<i>P</i>
		ADH2 * 1 / * 1	ADH2 * 1 / * 2	ADH2 * 2 / * 2			ADH2 * 1	ADH2 * 2		
哈尼族饮酒组	121	0.298	0.612	0.091	7.412	0.025	0.603	0.397	0.444	0.505
哈尼族不饮酒组	147	0.340	0.469	0.190			0.575	0.425		
彝族饮酒组	157	0.274	0.484	0.242	0.651	0.722	0.516	0.484	0.663	0.415
彝族不饮酒组	130	0.308	0.485	0.208			0.550	0.450		
汉族饮酒组	40	0.150	0.500	0.350	2.744	0.254	0.400	0.600	2.560	0.110
汉族不饮酒组	48	0.292	0.458	0.250			0.521	0.479		
		ALDH2 * 1 / * 1	ALDH2 * 1 / * 2	ALDH2 * 2 / * 2			ALDH2 * 1	ALDH2 * 2		
哈尼族饮酒组	121	0.909	0.091	0	—	0.114	0.955	0.045	4.335	0.056
哈尼族不饮酒组	147	0.830	0.156	0.014			0.908	0.092		
彝族饮酒组	157	0.885	0.115	0	7.700	0.006	0.943	0.057	6.981	0.008
彝族不饮酒组	130	0.762	0.238	0			0.881	0.119		
汉族饮酒组	40	0.850	0.150	0	—	0.004	0.925	0.075	8.589	0.003

— . 采用精确概率法

表 4 调查对象饮酒程度与 ALDH2 基因型关系

饮酒程度	<i>n</i>	基因型频率			χ^2	<i>P</i>	等位基因频率		χ^2	<i>P</i>
		ALDH2 * 1 / * 1	ALDH2 * 1 / * 2	ALDH2 * 2 / * 2			ALDH2 * 1	ALDH2 * 2		
不饮酒	373	0.775	0.217	0.008	—	0.008	0.883	0.117	15.499	0.001
低水平饮酒	202	0.891	0.109	0			0.946	0.054		
危险饮酒	29	0.862	0.138	0			0.931	0.069		
有害饮酒	39	0.923	0.077	0			0.962	0.038		

— . 采用精确概率法

5. 调查对象饮酒障碍情况与基因型关系:调查对象不同饮酒障碍情况的 ALDH2 基因型比较差异有统计学意义($P<0.05$),ALDH2 * 1 / * 1 在有害饮酒者中的比例大于非有害饮酒者(表 5)。

表 5 调查对象饮酒障碍情况与基因型关系

AUDIT 分类	<i>n</i>	基因型频率			χ^2	<i>P</i>
		ADH2 * 1 / * 1	ADH2 * 1 / * 2	ADH2 * 2 / * 2		
非有害饮酒	468	0.293	0.493	0.214	2.258	0.323
有害饮酒	175	0.297	0.547	0.156		
		ALDH2 * 1 / * 1	ALDH2 * 1 / * 2	ALDH2 * 2 / * 2		
非有害饮酒	468	0.806	0.188	0.006	—	0.037
有害饮酒	175	0.880	0.102	0		
		CYP2E1 CC	CYP2E1 CG	CYP2E1 GG		
非有害饮酒	468	0.023	0.219	0.757	1.358	0.543
有害饮酒	175	0.023	0.266	0.711		
		5HT1B TT	5HT1B AT	5HT1B AA		
非有害饮酒	468	0.019	0.167	0.814	0.619	0.781
有害饮酒	175	0.008	0.180	0.813		
		FAAH CC	FAAH AC	FAAH AA		
非有害饮酒	468	0.650	0.305	0.045	3.455	0.178
有害饮酒	175	0.570	0.391	0.039		

— . 采用精确概率法

6. 饮酒者 ALDH2 基因型与脸红反应关系:在饮酒者中未检测到 ALDH2 * 2 / * 2 基因型个体。秩和检验结果显示携带 ALDH2 * 1 / * 1 基因型的个体平均秩次为 147.71,携带 ALDH2 * 1 / * 2 基因型的个体平均秩次为 254.81,两组基因型比较差异有统计学意义($P<0.05$),携带 ALDH2 * 1 / * 2 基因型的个体饮酒后脸红反应频率更高(表 6)。

表 6 饮酒者 ALDH2 基因型与脸红反应关系

ALDH2 基因型	n	脸红反应频率			总是	Z	P
		从未或很少	有时	大部分时候			
ALDH2 * 1 / * 1	283	0.724	0.102	0.127	0.046	-7.712	0.000
ALDH2 * 1 / * 2	35	0.114	0.200	0.343	0.343		

讨 论

近年来国内研究者对不同地区人群的乙醇代谢基因分布情况做了广泛研究,但研究对象以汉族居多,少数民族的研究较少。研究较多的汉族 ALDH2 * 1 / * 1 基因型频率在我国地域分布上总体趋势呈现出北高南低^[7,8]。云南省地处中国西南部,本次调查的汉族 ALDH2 * 1 / * 1 基因型频率(68.2%)也低于我国北部地区如山西省(77%)、湖北省(78.1%)等地,体现出地域差异性。李金华等^[9]开展的有关彝族酒依赖与 ALDH2 关系的研究显示,彝族人群众中只检测到野生型 ALDH2 * 1 / * 1,而笔者研究发现在云南省彝族人群中出现了 ALDH2 * 1 / * 2 基因型。而有关哈尼族的研究尚未见报道。

乙醇代谢的中间产物乙醛若在体内蓄积会产生毒性,使部分人群产生脸红反应,这种对身体产生的不良反应在一定程度起到限制饮酒的作用^[10]。携带等位基因 ADH2 * 1 和 ALDH2 * 1 的个体饮酒后体内乙醛迅速被转化为乙酸,在血液中不易滞留,使饮酒者出现饮酒量和饮酒频率增高的表现,从而容易发生酒依赖和乙醇中毒。本研究结果显示,哈尼族和彝族人群主要以 ADH2 * 1 / * 2 和 ALDH2 * 1 / * 1 基因型为主,且在饮酒者中分布显著。这可能是由于云南省独特的酒文化传承,使得哈尼族和彝族人群好喝酒且多数是自家酿制的高度白酒。另外,笔者发现部分携带 ALDH2 * 1 / * 2 的个体仍然存在饮酒行为甚至为危险饮酒或是有害饮酒,这部分人群由于携带等位基因 ALDH2 * 2,若不控制饮酒量,可能增加饮酒所导致的乙醛蓄积从而增加相关癌症的风险^[11,12]。遗传变异对乙醇依赖风险增加是显著的,尤其是 ADH2 和 ALDH2 基因^[13]。笔者发现,ALDH2 * 1 / * 1 在有害饮酒者中的比重大于非有害饮酒者,一定程度上提示携带 ALDH2 * 1 / * 1 的个体更容易过量饮酒,增加其发生乙醇依赖的风险。这与以往的研究结论是一致的^[14,15]。

如今虽然基因检测是判定个体基因型的金标准,但是基因检测费用较高,难以普及。从以往的验证研究显示,脸红反应问卷是一种比较合理的成本较低的能够初步筛选饮酒者 ALDH2 缺陷型基因的方法,可以通过是否出现脸红反应来估计个体为何种基因

型^[16]。若饮酒者饮酒后出现脸红反应的频率较高,则在一定程度上可评估其 ALDH2 基因型为缺陷型基因(ALDH2 * 1 / * 2 或 ALDH2 * 2 / * 2)。公共卫生教育工作者在对人群做饮酒教育时不仅要强调饮酒的危害,还应该从基因的角度解释脸红与饮酒行为间的关系,特别是饮酒会脸红的基因缺陷型人群,改变脸红也能喝酒的观点。

本研究中并未发现其他 3 种基因在不同民族间分布存在差异,也没发现这些基因与人群饮酒行为间有直接联系。这与很多研究得出的结论相一致^[17-19]。当然也与部分研究者的研究结果不尽相同^[4,15,20]。笔者分析原因如下:首先,这可能是由于研究人群样本量不足,研究对象所处的地区比较集中,无法凸显遗传因素而导致的饮酒行为差异。其次,国外很多研究所报道的都是不同种族间比较有差异,而笔者所研究的对象是同一种族,这 3 种基因在同种族不同民族或不同地区间是否有差异还需要进一步探讨,即本研究的阴性结果在一定程度上提供了人群样本多样性,为后续的研究提供参考。这些基因与乙醇成瘾的风险关系还需要在多个民族人群中做进一步研究。

综上所述,不同民族人群之间的 ADH2 和 ALDH2 基因遗传多态性存在差异性,人群饮酒行为特征也凸显了其差异的合理性。乙醇代谢基因多态性的研究对筛选乙醇易感人群至关重要,并在此基础上能够科学、有效地实施健康宣传教育和行为干预。

参考文献

- 1 WHO. Global status report on alcohol and health 2018[EB/OL]. https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
- 2 Orywal K, Szmikowski M. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in malignantneoplasms[J]. Clin Exper Med, 2017, 17(2): 131-139
- 3 Tamiko K, Huai-Rong L, Maria C, et al. ADH1B * 1, ADH1C * 2, DRD2 (-141C Ins), and 5-HTTLPR are associated with alcoholism in Mexican American men living in Los Angeles[J]. Alcoholism(NY), 2004, 28(8): 1145-1152
- 4 李培凯. 5-HT1B 受体基因 G861C、A-161T 位点多态性与基诺族酒依赖相关性研究[D]. 昆明: 昆明医学院, 2007

(下转第 82 页)

(4): 592 – 598

- 10 Mancio J, Pinheiro M, Ferreira W, *et al.* Gender differences in the association of epicardial adipose tissue and coronary artery calcification; EPICHEART study: EAT and coronary calcification by gender [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249: 419 – 425
- 11 Michos ED, Vaidya D, Capstur SM, *et al.* Sex hormones, sex hormone binding globulin, and abdominal aortic calcification in women and men in the multi – ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(2): 432 – 438
- 12 王楠, 田刚. 不同性别及病理类型原发性醛固酮增多症的临床特点分析[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 2: 154 – 157
- 13 Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt – Ubumana MN, *et al.* Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion [J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(11): 1159 – 1164
- 14 Toering TJ, Van Der Graaf AM, Visser FW, *et al.* Gender differences in response to acute and chronic angiotensin II infusion: a translational approach[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(7): e12434
- 15 Toering TJ, Gant CM, Visser FW, *et al.* Gender differences in renin angiotensin aldosterone system affect extra cellular volume in healthy

- subjects[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 32: 117 – 126
- 16 Zhang S, Wang N, Chen L, *et al.* Serum Aldosterone is associated with cerebral artery atherosclerosis and calcification[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(3): 523 – 530
- 17 Zhang LX, Gu WJ, Li YJ, *et al.* PTH is a promising auxiliary index for the clinical diagnosis of aldosterone – producing adenoma[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 29(5): 575 – 581
- 18 Maniero C, Fassina A, Seccia TM, *et al.* Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism [J]. *J Hypertens*, 2011, 30(2): 390 – 395
- 19 Fang L, Wu J, Luo J, *et al.* Changes in bone mineral density after total parathyroidectomy without autotransplantation in the end – stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 142
- 20 Akasaka H, Yamamoto K, Rakugi H, *et al.* Sex difference in the association between subtype distribution and age at diagnosis in patients with primary aldosteronism [J]. *Hypertension*, 2019, 74(2): 368 – 374

(收稿日期: 2020 – 09 – 05)

(修回日期: 2020 – 10 – 09)

(上接第 77 页)

- 5 Flanagan JM, Gerber AL, Jean Lud C, *et al.* The fatty acid amide hydrolase 385 A/A (P129T) variant; haplotype analysis of an ancient missense mutation and validation of risk for drug addiction[J]. *Hum Genet*, 2006, 120(4): 581 – 588
- 6 WHO. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm[EB/OL]. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66529>
- 7 谢钰珍, 覃鸿妮, 梅啸, 等. 江苏、山西、湖南三省份汉族人群 ALDH2 基因多态性分布研究 [J]. *甘肃科技纵横*, 2018, 47(10): 71 – 73
- 8 黄爱霞. 湖北地区汉族人群 ALDH2 * 504Lys 基因多态性分析 [J]. *医学综述*, 2015, 21(5): 877 – 879
- 9 李金华, 景强, 赵丽娟, 等. 云南彝族酒精依赖综合征与 ALDH2 基因多态性的关联研究 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2013, 22(4): 263 – 266, 291
- 10 Giia – Sheun P, Yi – Chyan C, Ming – Fang W, *et al.* ALDH2 * 2 but not ADH1B * 2 is a causative variant gene allele for Asian alcohol flushing after a low – dose challenge: correlation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic findings [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(12): 607 – 617
- 11 Koyanagi YN, Ito H, Oze I, *et al.* Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer on the basis of the aldehyde dehydrogenase 2 genotype and alcohol consumption in a Japanese population [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26(1): 38 – 47
- 12 Hiroyuki M, Hidemi I, Norihito S, *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

- 13 Edenberg HJ, McClintick JN. Alcohol dehydrogenases, aldehyde dehydrogenases and alcohol use disorders: a critical review [J]. *Alcoholism (NY)*, 2018, 42(12): 2281 – 2297
- 14 Ayhan Y, Gürel EC, Karaca Z, *et al.* Association between ADH1C and ALDH2 polymorphisms and alcoholism in a Turkish sample [J]. *Nord J Psychiatr*, 2015, 69(3): 233 – 239
- 15 Mendez C, Rey M. Characterization of polymorphisms of genes ADH2, ADH3, ALDH2 and CYP2E1 and relationship to the alcoholism in a Colombian population [J]. *Colomb Med: Cali*, 2015, 46(4): 176 – 182
- 16 Hsiao JR, Lee WT, Ou CY, *et al.* Validation of alcohol flushing questionnaire to identify ALDH2 status in a case – control study of head and neck cancer [J]. *Alcoholism: NY*, 2019, 43(6): 1225 – 1233
- 17 Cichoż – Lach H, Celiński K, Słomka M. Alcohol – metabolizing enzyme gene polymorphisms and alcohol chronic pancreatitis among Polish individuals [J]. *HPB*, 2008, 10(2): 138 – 143
- 18 Lee SY, Lin WW, Huang SY, *et al.* The relationship between serotonin receptor 1B polymorphisms A – 161T and alcohol dependence [J]. *Alcoholism: NY*, 2009, 33(10): 1589 – 1595
- 19 Tyndale RF, Payne JI, Gerber AL, *et al.* The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: studies of drug use and dependence in caucasians [J]. *Am J Med Genet B*, 2007, 144B(5): 660 – 666
- 20 Sloan ME, Gowin JL, Yan J, *et al.* Severity of alcohol dependence is associated with the fatty acid amide hydrolase Pro129Thr missense variant [J]. *Addic Biol*, 2018, 23(1): 474 – 484

(收稿日期: 2020 – 09 – 18)

(修回日期: 2020 – 10 – 24)