

不同性别原发性醛固酮增多症患者腹主动脉钙化情况及其危险因素分析

提拉柯孜·图尔荪 骆 秦 李南方

摘 要 **目的** 探讨不同性别原发性醛固酮增多症患者(PA)腹主动脉钙化(AAC)情况及其危险因素分析。**方法** 随机选取2017年1~12月在新疆维吾尔自治区人民医院高血压科住院诊断的132例PA患者(男女性各66例)。行肾上腺CT平扫测量所有患者腹主动脉钙化指数(ACI),用以表示AAC严重程度。以性别分成两组,比较两组一般资料、AAC相关钙代谢指标。**结果** 男性PA患者组AAC发生率高于女性PA患者(48.48% vs 28.78%, $P=0.020$),然而两组AAC严重程度比较差异无统计学意义。对所有可能引起AAC因素进行二分类Logistic逐步回归分析,发现男性PA患者组年龄($OR=1.170$, $P=0.046$)、血浆醛固酮浓度(PAC, $OR=1.633$, $P=0.002$)是AAC的独立危险因素,女性PA患者组年龄($OR=1.228$, $P=0.026$)、甲状旁腺激素(PTH, $OR=1.075$, $P=0.022$)是AAC的独立危险因素。**结论** 男性PA患者AAC发生率高于女性PA患者。除了年龄外,PAC、PTH分别是男性和女性PA患者AAC增加的危险因素。

关键词 原发性醛固酮增多症 腹主动脉钙化 危险因素

中图分类号 R544.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.018

Gender Difference of Abdominal Aortic Calcification and Its Risk Factors in Patients with Primary Aldosteronism. Tilakezi · Tuersun, Luo Qin, Li Nanfang. Hypertension Center of the People's Hospital Of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Hypertension Institute of Xinjiang, NHC Key Laboratory of Hypertension Clinical Research, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To investigate the prevalence of abdominal aortic calcification (AAC) and its influencing factors in patients with primary aldosteronism (PA) with different genders. **Methods** 132 patients who were diagnosed as PA (66 males and 66 females) from January 2017 to December 2017 in the Hypertension Center of the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region were randomly selected. Aortic calcification index (ACI) presented the severity of AAC was measured by adrenal computed tomography (CT) scan. Gender stratification was used to analyse the difference in baseline data and AAC related calcium metabolic markers between male and female patients with PA. **Results** Compared to female patients with PA, the prevalence of AAC was higher in male patients with PA (48.48% vs 28.78%, $P=0.020$), but there was no significant difference in AAC severity (ACI) between two groups. After multivariate Logistic regression analysis, it was found that age ($OR=1.170$, $P=0.046$), plasma aldosterone concentration (PAC, $OR=1.633$, $P=0.002$) were independent risk for AAC in male patients with PA, and age ($OR=1.228$, $P=0.026$), parathyroid hormone (PTH, $OR=1.075$, $P=0.022$) were risk for AAC in female patients. **Conclusion** Male patients with PA has higher prevalence of AAC than female patients with PA. In addition to age, PAC and PTH were risk factors for increased AAC in male and female patients with PA, respectively.

Key words Primary aldosteronism; Abdominal aortic calcification; Risk factors

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是一种醛固酮分泌过量、肾素活性受抑制、伴或不伴低血钾为主要特征的内分泌性高血压。随着诊断技术的不断提高,PA的检出率也越来越高。据报道,

PA在高血压总人群的比例约5%~15%,而在难治性高血压患者中的比例可高达14%~21%^[1,2]。既往研究表明,PA除了引起不同程度的高血压及低血钾外,由其分泌的过量醛固酮引起血管舒缩功能异常、分泌骨化相关蛋白,通过基因与非基因途径诱导血管纤维化、钙化,进而增加靶器官损害、心脑血管疾病发生率和病死率。腹主动脉钙化(abdominal aortic calcification, AAC)作为心血管病危险因素,一旦发生则不可逆转,进展迅速,难以治疗^[3]。Mitchell等^[4]研究显示,男性与女性在心血管病的病因、发病

基金项目:中国医学科学院中央级专项资金资助项目(2019PT330003)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心、新疆高血压研究所、国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室

通讯作者:李南方,博士生导师,主任医师,电子信箱:lnanfang2016@sina.com

机制、临床表现、预后均存在差异。最近有研究报道,不同性别 PA 患者对靶器官损害及预后也存在明显差异^[5]。然而,不同性别 PA 患者 AAC 是否存在差异并不明确,因此本研究旨在观察不同性别 PA 患者 AAC 情况,并探讨其相关危险因素。

对象与方法

1. 研究对象:本研究通过随机选取 2017 年 1 ~ 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院高血压科住院确诊的 132 例 PA 患者,其中男女性各 66 例。

2. PA 的筛查及诊断标准:PA 的筛查及诊断标准严格遵照指南要求,即醛固酮肾素比值(aldosterone to renin ratio, ARR) $\geq 20 \{(\text{ng/dl})/[\text{ng}/(\text{dl} \cdot \text{h})]\}$,同时满足坐位血浆醛固酮浓度(plasm aldosterone concentration, PAC) $\geq 12\text{ng/dl}$,则判断为筛查阳性^[1]。凡筛查阳性的患者进一步行静脉盐水负荷试验作为确诊试验,盐水负荷后 PAC $> 10\text{ng/dl}$ 确诊为 PA, $< 5\text{ng/dl}$ 排除 PA, $5 \sim 10\text{ng/dl}$ 为待确定 PA,结合其临床特点诊断是否为 PA。在进行 ARR 测量之前要求患者至少 4 周停用影响 PAC、血浆肾素活性(plasm renin activity, PRA)的药物。

3. 排除标准:入选对象排除肾实质性高血压,库欣综合征,嗜铬细胞瘤,肝肾功能不全,原发性甲状腺功能亢进,近 3 个月内心、脑血管意外患者,近期补充钙、维生素 D 患者,近期有创伤、手术等应激性事件,精神病等患者。

4. 检测方法:血浆醛固酮试剂盒购自美国 Beckman 公司,批内、批间变异系数分别 $< 4.5\%$ 和 $< 9.8\%$ 。肾素试剂盒购自北京北方生物技术研究所,批内、批间变异系数分别 $< 10\%$ 和 $< 15\%$ 。血浆 PTH 水平通过电化学发光免疫测定法(瑞士 Roche 公司)测定,批内和批间变异系数值分别为 $4.2\% \sim 5.7\%$ 和 $6.3\% \sim 8.8\%$ 。血生化指标包括血钙、血磷、总胆固醇、甘油三酯等在笔者医院检验中心由同批次专人使用美国雅培公司 C800 型全自动生化分析仪测定。

5. 腹主动脉钙化测量方法:所有患者均行肾上腺 CT 平扫以评估腹部主动脉斑块。斑块面积(面积 $\geq 1\text{mm}^2$,密度 $> 130\text{Hu}$)分类为钙化斑块。所有成像过程均在相同的设备上使用相同的参数完成。具体方法是将肾上腺 CT 平扫图像聚焦在左肾动脉,以左肾动脉为主每隔 3mm 扫描上下 5 个平面共 10 个平面,每个平面等分 12 个扇区,计算每个平面的钙化扇区数作为钙化分数。具体计算公式如下:ACI(%) = (总的钙化扇区)/(12 × 10) × 100%^[6],详见图 1。

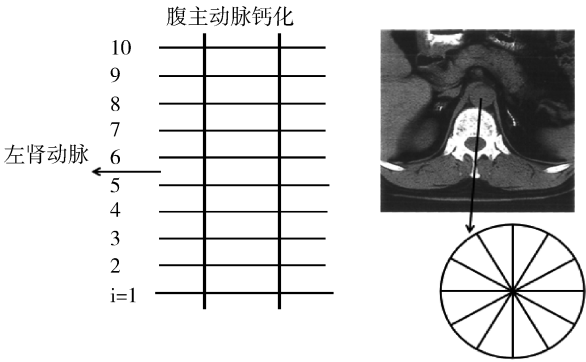


图 1 腹主动脉钙化测量方法

6. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 与 GraphPad Prism 7.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料均用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [*M* (Q1, Q3)] 表示,组间比较采用秩和检验;计量资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;用二元 Logistic 逐步回归分析男女 PA 组 AAC 的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:本研究纳入男性、女性两组,每组各 66 例 PA 患者。男性 PA 患者组 BMI、高血压病程、吸烟史、饮酒史、甘油三酯、25OHD 水平高于女性 PA 患者组,然而血磷更低于女性 PA 患者组($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 不同性别 PA 患者临床基本资料
[*n* (%), $\bar{x} \pm s$, *M* (Q1, Q3)]

项目	男性 PA 组	女性 PA 组	<i>P</i>
年龄(岁)	49.82 ± 8.91	49.40 ± 8.61	0.796
BMI (kg/m ²)	27.78 ± 4.50	19.75 ± 7.32	0.005
高血压病程(年)	8.00(2.00, 10.00)	5.00(1.00, 10.00)	0.046
吸烟	23(34.8)	0(0)	0.000
饮酒	21(31.2)	3(4.5)	0.000
糖尿病史	16(24.2)	10(15.2)	0.191
高脂血症史	13(19.7)	8(12.1)	0.235
收缩压(mmHg)	149.00 ± 16.64	145.56 ± 17.73	0.265
舒张压(mmHg)	90.48 ± 13.30	86.94 ± 12.20	0.123
PAC (pg/ml)	20.09 ± 5.87	19.67 ± 7.27	0.717
PRA [ng/(ml · h)]	0.59 ± 0.52	0.48 ± 0.21	0.101
ARR {ng/d/[ng/(ml · h)]}	43.91 ± 24.98	48.22 ± 33.43	0.404
血钾 (mmol/L)	3.60 ± 0.35	3.56 ± 0.36	0.445
血钙 (mmol/L)	2.29 ± 0.13	2.33 ± 0.12	0.103
血磷 (mmol/L)	1.07 ± 0.17	1.14 ± 0.17	0.019
甘油三酯 (mmol/L)	1.86 ± 0.68	1.52 ± 0.96	0.027
总胆固醇 (mmol/L)	4.02 ± 1.05	4.20 ± 0.80	0.284
PTH (pg/ml)	58.71 ± 20.88	55.00 ± 18.41	0.359
25OHD (nmol/L)	21.91 ± 9.56	17.21 ± 6.92	0.009

2. 不同性别 PA 患者腹主动脉钙化情况:两组患者腹主动脉钙化发生率,在男性 PA 患者中,32 例患者存在腹主动脉钙化,然而女性 PA 患者中有 19 例发生腹主动脉钙化,所以与女性 PA 患者比较,男性

PA 患者 AAC 发生率更高(48.48% vs 28.78%, $P = 0.020$)。两组患者腹主动脉钙化程度,两组间 ACI(AAC 严重程度)比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见图 2。

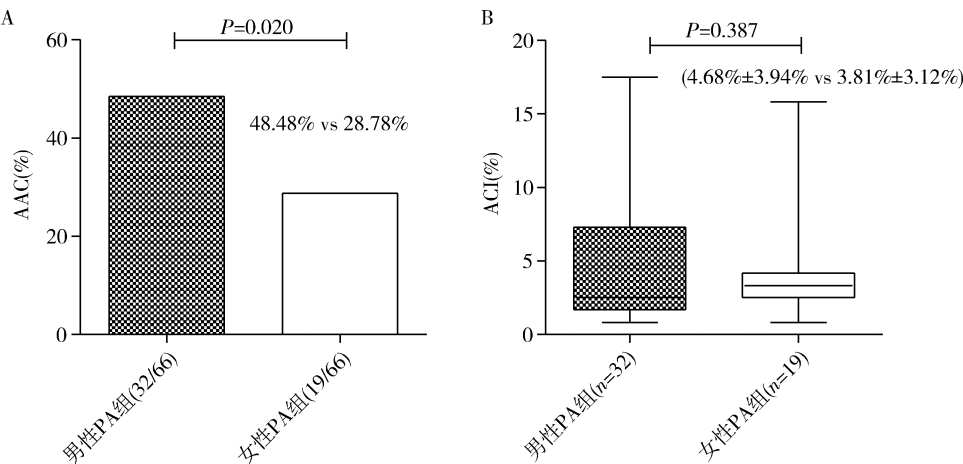


图 2 不同性别 PA 患者腹主动脉钙化发生率 (A) 及严重程度 (B)

3. 二分类逐步 Logistic 回归分析 PA 总人群影响 AAC 的因素:以是否发生 AAC 为因变量,以性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病程、BMI、PAC、PTH、血钙、血磷、甘油三酯、25OHD 为自变量,对总 PA 人群($n = 132$)进行二分类逐步 Logistic 回归分析,结果显示性别、年龄、高血压病程、PAC 和 PTH 是 AAC 的危险因素,详见表 2。不同性别 PA 患者 AAC 的危险因

素分析:调整吸烟史、饮酒史、高血压病程、BMI、血磷、甘油三酯以及 25OHD 后分别对男性、女性两组 PA 患者进行二分类 Logistic 回归分析,男性 PA 患者组年龄、PAC 是 AAC 增加的危险因素($P < 0.05$)。女性 PA 患者组年龄、PTH 是 AAC 增加的危险因素($P < 0.05$),除年龄外,PAC 和 PTH 分别是男性 PA 和女性 PA 患者 AAC 增加的危险因素,详见表 3。

表 2 二分类逐步 Logistic 回归分析总 PA 人群影响 AAC 的因素($n = 132$)

相关因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
性别(1 = 男性,2 = 女性)	2.709	0.965	2.931	0.021	5.215	1.510 ~ 35.541
年龄(岁)	0.185	0.070	7.095	0.008	1.204	1.050 ~ 1.379
高血压病程(年)	0.159	0.075	4.524	0.033	1.173	1.013 ~ 1.358
PAC (pg/ml)	0.290	0.088	10.756	0.001	1.336	1.124 ~ 1.589
PTH (pg/ml)	0.104	0.035	8.616	0.003	1.109	1.035 ~ 1.189

因变量:AAC 根据是否钙化情况,否 = 0,是 = 1;性别、年龄、PAC、PTH 以连续资料进入方程

表 3 二分类 Logistic 回归分析男性、女性 PA 患者各组影响 AAC 的因素

相关因素	男性 PA 患者组			女性 PA 患者组		
	β	调整 OR(95% CI)	P	β	调整 OR(95% CI)	P
年龄(岁)	0.142	1.153 (1.007 ~ 1.352)	0.048	0.215	1.240 (1.031 ~ 1.492)	0.022
PAC (pg/ml)	0.494	1.639 (1.133 ~ 2.371)	0.009	-	-	-
PTH (pg/ml)	-	-	-	0.076	1.079 (1.017 ~ 1.146)	0.012

因变量:是否发生 AAC,根据是否钙化情况,否 = 0,是 = 1;男性 PA 患者中年龄、PAC,女性 PA 患者中年龄、PTH 以连续资料进入方程

讨 论

研究显示,男性与女性患者在疾病的发生率、临床表现、药物治疗及预后等方面比较,差异均有统计

学意义。男性患者随年龄的增长冠状动脉钙化发生率也增高,女性患者则不然。年龄 < 60 岁的女性钙化发生率相比男性低,但当女性年龄 ≥ 60 岁时其钙

化发生率明显增高甚至超过男性,这可能与女性绝经后骨量丢失密切相关,提示骨量丢失(低骨密度)是心血管钙化的独立危险因素^[7,8]。最新研究表明,PA 患者钙化发生率是原发性高血压患者的 2 倍^[9]。因此,探讨不同性别 PA 患者血管钙化也许对 PA 诊治及心血管疾病的防治提供新的方向。

本研究对不同性别 PA 患者 AAC 发生情况及其危险因素进行分析,结果显示,男性 PA 患者 AAC 发生率高于女性 PA 患者组。男性 PA 组患者中 AAC 的发生与年龄、PAC 有关,而女性 PA 患者组中 AAC 发生与年龄、PTH 有关,提示不同性别 PA 患者 AAC 发生的危险因素是不同的。

基于男性 PA 患者 AAC 发生率高于女性 PA 组患者的原因,临床流行病学研究表明,钙化是一种性别倾向性疾病^[10]。Michos 等^[11]研究表明,女性雌激素具有保护血管的作用,所以女性一般在 40 岁(绝经)以后才发生血管钙化,且相比男性约晚 10 年。王楠等^[12]研究也表明,在同等年龄、血压水平、醛固酮水平及血钾水平下,相比女性 PA 患者而言,男性 PA 患者更易出现肾脏及血管损伤以及心脑血管疾病。此外,本研究中男性 PA 患者 BMI、高血压病程、总胆固醇均高于女性 PA 患者,而这些因素已被证实为促进血管钙化的重要危险因素,所以男性 PA 患者 AAC 高于女性。

本研究显示,在男性 PA 患者中 PAC 水平比女性 PA 患者高,并且是 AAC 增加的危险因素。同样,先前研究也显示男性 PA 患者 PAC 水平比女性高^[13]。首先,在同样钠摄入状态下,男性对内源性血管紧张素 II (Ang II)较女性敏感,而肾上腺皮质细胞对内源性 Ang II 的敏感度较高,因此在男性 PA 患者中醛固酮水平较女性高^[14]。其次,雌激素会降低血浆肾素活性,血管紧张素转换酶(ACE)活性,抑制醛固酮生成,反而雄激素可增加肾素和 ACE 活性。再次,雌激素还可抑制 ACTH 分泌,血浆 ACTH 水平可刺激醛固酮分泌^[15]。这些因素共同导致男性 PA 患者 PAC 水平升高。基于 PAC 为什么是影响 AAC 的危险因素,先前研究已证实过量的醛固酮通过多种机制包括钙磷代谢失衡、氧化应激、炎症反应及细胞凋亡途径引起内皮功能障碍,进而导致血管钙化^[16]。

本研究还发现,女性 PA 患者中 PTH 是 AAC 增加的危险因素。近年来有研究报道 PA 患者 PTH 水平相比原发性高血压高^[17]。Maniero 等^[18]也研究发现,PA 引发甲状旁腺功能亢进病例数比原发性高血

压高出 31%。众所周知,甲状旁腺功能亢进多发于女性,男女性别比例约为 1:2,而甲状旁腺功能亢进以 PTH 分泌增多为特征。增多的 PTH 持续刺激骨吸收,从而释放钙和磷,不仅导致骨和电解质代谢紊乱相关的疾病,还可导致血管的钙化及心脏的损害等一系列并发症的发生^[19]。近年来研究显示,年轻的女性患者较老年女性更易患肾上腺腺瘤,而肾上腺腺瘤上 PTH 相关受体(PTH1R)表达比较丰富。PTH-PTH1R 刺激 PA 中醛固酮的生物合成和钙代谢异常,进而导致血管钙化^[20]。

本研究也存在一定的局限性,首先,研究中纳入的男性、女性两组 PA 患者例数较少,未能发现其他血管钙化指标(如血钙、血磷、高血压病程、维生素 D 等)与 AAC 的关系,尚需扩大样本量进一步验证笔者的研究结果。其次,本研究为横断面研究,若能进一步观察治疗后的 AAC 情况,或许对未来 PA 治疗有一定的指导意义,所以有待于进一步开展跟踪随访及深入研究。

参考文献

- 1 Funder JW, Carey RM, Mantero F, *et al.* The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment; an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2016, 101(5): 1889-1916
- 2 Florezak E, Prejbisz A, Szwencz - Pietrasz E, *et al.* Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST - POL study[J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(11): 678-685
- 3 Criqui MH, Denenberg JO, McClelland RL, *et al.* Abdominal aortic calcium, coronary artery calcium, and cardiovascular morbidity and mortality in the multi - ethnic study of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(7): 1574-1579
- 4 Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, *et al.* Cross - sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham heart study[J]. *Circulation*, 2007, 115(20): 2628-2636
- 5 马建强, 于雪冰, 查全斌, 等. 原发性醛固酮增多症患者相关靶器官损害及预后的性别差异[J]. *江苏医药*, 2018, 44(7): 46-50
- 6 Fujita N, Hatakeyama S, Yamamoto H, *et al.* Implication of aortic calcification on persistent hypertension after laparoscopic adrenalectomy in patients with primary aldosteronism[J]. *Int J Urol*, 2016, 23(5): 412-417
- 7 胡承恒, 杜志民, 罗初凡, 等. 年龄与性别在冠状动脉钙化程度和冠心病诊断价值中的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(11): 668-671
- 8 Cirillo C, Bilancio G, Natale F, *et al.* Cardiovascular calcification and subcortical bone demineralization in hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(9): 825
- 9 Liu P, Zhang S, Gao J, *et al.* Downregulated serum 14, 15 - epoxyeicosatrienoic acid is associated with abdominal aortic calcification in patients with primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2018, 71

(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 – Ubanama 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)