

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00413

酒精依赖相关基因的遗传多态性

贺艮峰, 钟树荣, 景强

昆明医学院法医学院, 昆明 650031

摘要: 酒精依赖综合征受到复杂的生理、心理、个体遗传及环境等诸多因素的影响。有关研究已经证实了某些候选基因和酒精依赖密切相关。文章主要对与酒精依赖相关的酒精代谢关键酶(乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶以及细胞色素 P450 2E1)基因以及调节神经递质作用的酶和受体(儿茶酚氧位甲基转移酶, 多巴胺受体 D2、D4, μ 阿片受体)基因遗传多态性研究作一综述。

关键词: 酒精依赖; 遗传; 基因; 多态性

Genetic polymorphism for genes of alcohol dependence

HE Gen-Feng, ZHONG Shu-Rong, JING Qiang

Department of Forensic Medicine, Kunming Medical College, Kunming 650031, China

Abstract: Alcohol dependence is a complex disorder which is influenced by physiological, psychological, environmental factors, individual inheritance and so on. Several candidate genes associated with alcohol dependence risk have been identified. The review focuses on several related genes that control alcohol metabolism such as alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, cytochrome P450 2E1 and regulate neurotransmission such as catechol-O-methyltransferase, dopamine receptors D2 and D4, and mu opioid receptor.

Keywords: alcohol dependence; heredity; gene; polymorphism

流行病学研究表明, 适当的饮酒在一定程度上有利于身体健康, 但是饮酒过量、酗酒则会引起机体的生理异常或组织器官严重的病理状态^[1,2]。虽然酗酒与社会和文化的因素相关, 但传统的多因子疾病研究方法如家系调查、双生子和寄养子等经典的群体遗传学以及大样本前瞻性研究都表明, 遗传因素在酒依赖发病过程中起重要作用。据报道, 近亲之间的酗酒习性有很高的一致性, 不同种族间的酒精适应能力也有很大差异^[3~5]。动物模型研究也证实, 动物对乙醇的敏感性存在先天性差异, 其嗜酒特征可以稳定遗传^[6]。相关研究已经报道了

很多与药物依赖有关的候选基因, 但是研究结论不相一致。乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, *ADH*)和乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, *ALDH*), 已经被证实是能影响饮酒依赖性和醉酒等饮酒行为的基因, 而许多与酒精依赖关系密切的候选基因例如: 细胞色素P450 2E1 基因(cytochrome P450 2E1, *CYP450 2E1*)以及多巴胺受体D2、D4 (dopamine receptor D2, D4, *DRD2*, *DRD4*)等的研究结果还有争议^[7]。目前已证实酒精依赖的遗传倾向是由多基因决定的, 本文主要就酒精依赖相关基因的遗传多态性有关研究作一综述。

收稿日期: 2007-10-04; 修回日期: 2008-01-17

作者简介: 云南省自然科学基金项目(编号: 2007C223M)资助[Supported by Natural Science Foundation of Yunnan Province (No.2007C223M)]

作者简介: 贺艮峰(1980-), 男, 山西人, 硕士研究生, 专业方向: 法医分子遗传学。Tel: 0871-5338831; E-mail: hgf613817@163.com

通讯作者: 景强(1958-), 女, 四川人, 教授, 硕士, 研究方向: 法医分子遗传学。Tel: 0871-5338831; E-mail: zengshi6@public.km.yn.cn

1 乙醇代谢相关基因与酒精依赖

酒精中的主要成份为乙醇。饮酒后,乙醇在体内主要通过胃和小肠吸收进行代谢,在体内的乙醇脱氢酶(ADH)、乙醛脱氢酶(ALDH)、微粒体乙醇氧化酶系包括细胞色素 2E1 酶(CYP2E1s)的参与下进行。大部分乙醇主要经ADH 作用生成乙醛,再经乙醛脱氢酶作用生成乙酸,然后进入氧化循环反应,最终代谢生成二氧化碳和水;一部分乙醇则由微粒体的细胞色素 2E1 酶代谢。部分以原形经呼吸道、尿液、汗液直接排出。代谢过程如图 1、图 2 所示^[8]:

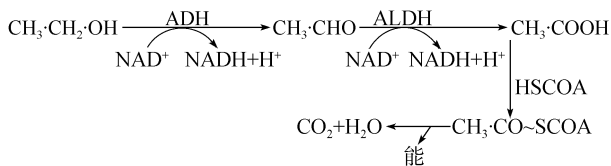


图 1 乙醇代谢的 ADH 途径

Fig. 1 Catabolism of ethanol through ADH

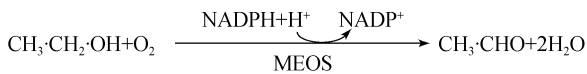


图 2 乙醇代谢的 MEOS 途径

Fig. 2 Catabolism of ethanol through the microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS)

1.1 ADH、ALDH 基因与酒精依赖

人群中发现有 7 种多态性的ADH(ADH1- ADH7)^[9],其中ADH2 在酒精代谢过程中有很重要的作用,对于其遗传多态性的研究也较多。人类ADH2 基因位于 4 号染色体,有 3 个等位基因ADH2*1、ADH2*2、ADH2*3。ADH2*1 在第 3 外显子处发生G143A点突变形成ADH2*2,在ADH2*1 第 9 外显子处发生T1107C点突变形成ADH2*3。ADH2*1 为野生型,表达产物缺乏乙醇脱氢酶活性,ADH2*2 和ADH2*3 具有正常的乙醇脱氢酶活性。ADH2*2 基因表达产物的生物活性是ADH2*1 的 40 倍,ADH2*3 表达产物的生物活性亦高于ADH2*1 表达产物。

人类ALDH 基因家族中有 12 个成员,其中ALDH2 是和酒精依赖密切相关并具有多态性的主要代谢酶,在亚洲人群有高度遗传多态性^[10]。ALDH2 基因位于染色体 12q24.2,在第 12 外显子出现碱基替换(G → A)突变位点,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^[11]。ALDH2 基因在人群中 有 2 个等位基因分布,野生型的ALDH2*1 型和突变型ALDH2*2。ALDH2*1 的表达产物具有生物活性,而ALDH2*2 的表达产物几乎没有生物活性。基因型ALDH2*1/ALDH2*2 个体和ALDH2*2/ALDH2*2 个体ALDH无活性或活性极弱,这两种基因型个体可使乙醛在体内堆积^[12]。

携带ADH2*2 和ALDH2*2(乙醇清除-乙醛蓄积型)的个体饮酒后,血液中乙醛的浓度峰值及持续时间均大于携带ADH2*1 和ALDH2*1(乙醇蓄积-乙醛清除型)基因的个体。乙醛促进儿茶酚胺类分泌,可出现烦躁不安、心动过速、面部潮红等,对酒精依赖患病可起到一定的被动保护作用^[13]。文献^[2, 14, 15]报道揭示,ADH2*1/*1 型在酗酒者中频率高,ADH3*2 等位基因的个体易产生酒精依赖、酒精中毒,酒精成瘾群体ADH2*1、ADH3*2 基因型比例偏高。在嗜酒人群中基因型ALDH2*1/ALDH2*1 分别高于ALDH2*1/ALDH2*2 和ALDH2*2/ALDH2*2。Crabb 等^[16]研究发现日本人群中ALDH2 基因型对应脸红反应表型,无论携带无活性的ALDH2*2 是杂合子还是纯合子,ALDH2 都没有活性。ALDH2 基因多态性是影响饮酒行为的最有特征的遗传因素,可以影响饮酒行为。研究显示ADH基因的多态性频率分布与酒精依赖的关系在不同的人群中差异很大^[17]。在日本、韩国、中国大陆及台湾地区等地的研究证实,在东南亚人群中纯合的ADH2*2/ADH2*2 分布呈高度优势。而ADH2*3 主要发现于非洲裔美国人中^[2],Ehlers^[18]研究发现,具有ADH2*3 等位基因的人产生酒精依赖的危险因子较低。但又有研究指出ADH多态性是与ALDH2 基因连锁才能表现出与饮酒行为相关^[19]。而ALDH2*2 在不同地区或民族也可能会有不同的频率分布,罗怀容等在检测中国武汉汉族群体后发现ALDH2*2 频率是 12%。还有研究检测到亚洲人群中携带ALDH2 杂合子及纯合子基因型总和约 50%,与亚洲人群中有脸红反应的表型一致^[20]。

1.2 CYP450 2E1 基因与酒精依赖

CYP450 2E1在乙醇非ADH氧化途径中起重要作用。CYP450 2E1 的表达受乙醇浓度影响,在过去的研究中已比较肯定地认为乙醇对CYP2E1 活性有明显的诱导作用,而且个体活性在诱导激活前后差异较大,慢性酗酒可诱导CYP450 2E1在体内升高 20 倍左右,成为乙醇的主要代谢酶。乙醇对CYP2E1 酶的

诱导有两种方式,当血液中乙醇浓度低时,对 *CYP2E1* 的诱导主要是增加mRNA 翻译的效率或翻译后蛋白的稳定,从而增加 *CYP2E1* 的活力和蛋白的水平;当血液中乙醇浓度高时,则增加 *CYP2E1* 基因的转录和增加 *CYP2E1* mRNA 的稳定,从而使 *CYP2E1* mRNA 的水平增加^[21,22]。*CYP450 2E1* 存在有基因多态性,并且其多态性与酒精依赖的易感性紧密联系^[23]。*CYP2E1* 基因位于人类第10号染色体上,大小约11.4 kb,存在6个限制性酶切位点^[24],它们分别是5'端编码区 *Taq* , *Dra* , *Rsa* , *Msp* 位点和5'端非编码区的 *Rsa* 和 *Pst* 位点。位于第6内含子的 *Dra* 和5'端非编码区的 *Rsa* /*Pst* 位点多态性影响 *CYP2E1* 的表达^[25,26]。*CYP2E1* 基因座第6内含子 *Dra* 限制性内切酶酶切部位等位基因D(为野生型等位基因),因T7668A突变致 *Dra* 内切酶酶切部位消失成为变异型等位基因C,等位基因C可以增强 *CYP2E1* 表达; *CYP450 2E1* 限制性酶 *Rsa* /*Pst* 酶切位点多态性形成3种基因型: A型(纯合子c1/c1)、B型(杂合子c1/c2)和C型(纯合子c2/c2)。正常人以A型为主, B型次之, C型罕见,研究表明不同的 *Ras* 等位基因型表达可以影响 *CYP450 2E1* 活性, C型基因增强子活性是A型增强子活性的10倍,说明c2等位基因使其活性增加。有关研究证实c2等位基因在日本人、墨西哥裔美国人群中是酒精依赖患者患病的危险因子,并且 *Ras* 位点多态性和 *Dra* 位点多态性存在连锁不平衡^[27]。不同基因型在不同个体和不同人类群体中表达有差异,表达产物活性不同,导致对酒精依赖的易感性不同。

2 神经递质系统相关基因与酒精依赖

2.1 儿茶酚氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, *COMT*)基因与酒精依赖

COMT 是具生物活性的儿茶酚胺的主要代谢酶,也是中枢神经系统外多巴胺的主要降解酶。乙醇代谢所产生的乙醛促进儿茶酚胺类分泌,可出现烦躁不安、心动过速、面部潮红等反应,多巴胺、5-羟色胺释放可致神经精神症状的发生。研究表明^[28-30],编码儿茶酚胺受体蛋白和儿茶酚胺类代谢酶的基因具有多态性,所表达的不同结构的受体蛋白和酶的自身稳定性和与儿茶酚胺的亲合性不同,可以影响儿茶酚胺所致的生理效应,因而推测它可能与酒精依赖的遗传易感性有关。人类 *COMT* 基因定位于22号染色体长臂22q11.2,该基因有6个外

显子,2个启动子,2个开放性阅读框(ORF)到目前为止已发现 *COMT* 基因编码区至少有8个单核苷酸多态变异。现已了解到, *COMT* 活性与其热不稳定性密切相关,人类 *COMT* 基因第4外显子存在一个G

A点突变,使其编码的 *S-COMT* 的第108位的缬氨酸(Val)被甲硫氨酸(Met)取代,与此相对应 *MB-COMT* 的158位缬氨酸被甲硫氨酸(Val-158-Met)取代,便可引起 *COMT* 热不稳定性改变,从而导致 *COMT* 活性改变^[31,32]。*Val-COMT* 和 *Met-COMT* 等位基因分别与酶活性的高、低有关,前者使酶活性增高3~4倍,当其108位氨基酸为Met时,该酶的活性变为不耐热,即使在生理条件下,其活性也大大降低。*Val/Val*基因型的酶具有高活性, *Val/Met*基因型的酶具有中度活性,而 *Met/Met* 基因型的酶活性低。Tiihonen 等^[33]研究报道型(25岁以后出现)酒精成瘾患者当中A等位基因频率明显高于对照组,提示低活性的个体可能易患酒精依赖。有研究发现中国人 *COMT* 等位基因以G为主,占73%,基因型以野生型 *G/G* 为主,占52%,而低活性的突变型纯合子 *A/A* 只占5%,杂合子 *G/A* 占43%。中国汉族人群 *COMT* 基因高活性的等位基因、高活性的基因型明显高于西方人种,说明 *COMT* 基因多态性东方人和西方人种间存在明显差异^[34]。

2.2 多巴胺受体 *D2* 基因与酒精依赖

人类中脑一边缘系统是介导奖赏效应的关键回路,奖赏效应在成瘾行为中有很重要的作用,中脑边缘多巴胺系统的愉快中枢,几乎参加了所有滥用物质的奖赏效应,大多数滥用物质包括酒精均具有正性加强作用^[35,36]。酒精可以引起多巴胺释放的非自然奖赏效应,目前有充分的实验证据表明,多巴胺受体缺失、酒精依赖、对奖赏刺激的敏感性降低这三者之间有关联,多巴胺 *D2* 受体减少或缺失可使个体的酒精依赖阈值降低^[37]。而多巴胺受体活性增加时,酒精的强化作用随之增强,临床工作中 *D2* 受体拮抗剂可以用于酒精依赖的治疗,还发现它们能抑制对酒精的强化作用。编码 *D2* 受体的 *DRD2* 基因位于染色体11q23区,全长270 kb,共有8个外显子,其中外显子1(非编码区)和其他外显子间有250 kb的间隔。关于 *DRD2* 的一些连锁和相关分析,提示这个高敏位点存在于人类酒精中毒基因中。在酒精中毒的早期,多巴胺 *D2* 受体基因表达增加,有人认为 *DRD2* 微卫星重复次数增多的等位基因可能导致受

体基因表达水平下降,受体数目减少,最终导致多巴胺系统功能低下;也有学者认为 $DRD2$ 微卫星重复次数增多的等位基因可能导致受体蛋白质对酒精更加敏感。对 $DRD2$ 受体基因的差异增加酒精依赖的易患性这一焦点,已做过了大量的对照研究,其中一些研究主要集中在 $DRD2$ 的 3 个多态性系统:即 $Taq1A$, $Taq1B$ 以及功能性 $-141C$ Ins/Del 增强子系统,出现不同的研究结果。有的研究表明 $DRD2$ 受体基因的 $Taq1A$ 等位基因的不同与酒精依赖的形成有关。Wisbeck等^[38]发现酒精依赖者 $D2$ 受体的功能降低不仅受饮酒的影响,而且多巴胺受体亚型基因编码与酒精依赖的易感性有高度的相关性。Noble等研究报道在 $DRD2$ 基因的多态性位点, $A1(+)$ 型($A1A1/A1A2$ 基因型)和 $A1(-)$ 型($A2/A2$ 基因型)在对照组和酒精依赖组的基因型有明显的不同, $A1(+)$ 型与酒精依赖和物质依赖密切相关^[39]。Ishiguro等报道了 $-141C$ Ins/Del 基因多态性与酒精依赖密切相关,在研究的日本酒精依赖患者中 $-141C$ Ins 等位基因占优势^[40]。韦丰等研究发现在汉族人群中多巴胺 $D2$ 受体微卫星重复等位基因特别是 $(CA)_{15}$,在酒精依赖家系中的分布与对照相比有差异, $DRD2$ 基因多态分布与酒精依赖患者相关,但二者之间的连锁未得到支持^[41]。总之,多巴胺受体在酒精成瘾行为中是起到相当重要作用的,它的基因多态性是如何在成瘾行为中起作用的,还有待于进一步的研究证实。

2.3 阿片受体基因与酒精依赖

酒精依赖与人的兴奋特别是人的欣快感有关,内源性阿片犒赏通路参与奖赏效应可以引起人的欣快感。酒精的代谢产物乙醛与儿茶酚胺结合可以生成阿片类受体激动剂 TIQ ;酒精兴奋内源性阿片类物质如 β -内啡肽的释放,间接兴奋阿片类受体,使摄入酒精能产生吗啡样效应;而且酒精还能提高阿片类受体对内源性阿片物质的敏感性^[42]。个体是否在饮酒后有内啡肽(阿片类)分泌的增加以及内啡肽受体存在的多态性影响了其自身的稳定性和亲和性,使具有某一类型的内啡肽受体的个体易产生欣快感,是研究焦点之一。 β -内啡肽是一种内源性阿片肽,它和脑内阿片受体有极高的亲和性,并且发挥极强的阿片样活性,在物质依赖过程中发挥了重要作用^[43]。 β_2 内啡肽作为 μ 受体的内源性配体,作用于伏核神经元,可以引起多巴胺释放增加,从而产生强大的奖赏效应,这是形成药物依赖及强迫觅药行为的生

物学基础之一^[44]。所以 μ 受体发挥着重要作用,有动物模型研究发现 μ 受体基因与酒精依赖有遗传关系, μ 受体基因敲除的小鼠不产生酒精依赖^[45]。并且在人阿片类受体基因的研究中已发现, μ 阿片受体基因 $A118G$ 突变使受体与内啡肽的亲和性提高 3 倍, $G779A$ 突变则降低了其亲和性, $C17T$ 、 $C1031G$ 、 $G31A$ 突变也影响受体本身的特点。关于这些多态性在饮酒人群中出现的频率的研究结果不很一致,有研究发现 $A118G$ 等位基因是物质依赖中的一个普遍的风险基因,并不是特定于某种成瘾物质。Bond等^[46]报道, A 等位基因有可能是物质依赖的危险因子,而杜江等^[47]研究认为 G 等位基因与酒精依赖有阳性关联关系,但是 G/G 纯合子基因型与酒精依赖无关,与Szeto等研究结果一致。内啡肽的分泌量变化及相关受体基因多态性与酒精所致精神障碍、酗酒是否存在关系是值得探究的课题。

综上所述,酒精依赖是一个复杂的机体活动,应与多种遗传因素的协调作用有关。单一因素研究有一定的局限性,研究结果可能出现矛盾,不能较准确的揭示其本质。应联合分析多个候选基因并结合地域、环境、民族等进行进一步的研究。

参考文献(References):

- [1] Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Nat Cancer Inst*, 2004, 96(24): 1851-1856.
- [2] Hines LM. Genetic modification of the effect of alcohol consumption on CHD. *Proc Nutr Soc*, 2004, 63(1): 73-79. [\[DOI\]](#)
- [3] Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(1): 34-40.
- [4] Kendler KS, Prescott CA, Neale MC, Pedersen NL. Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54(2): 178-184.
- [5] Eng MY, Schuckit MA, Smith TL. The level of response to alcohol in daughters of alcoholics and controls. *Drug Alcohol Depend*, 2005, 79(1): 83-93. [\[DOI\]](#)
- [6] Murphy JM, Stewart RB, Bell RL, Badia-Elder NE, Carr LG, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Phenotypic and genotypic characterization of the Indiana University rat lines selectively bred for high and low alcohol preference. *Behav Genet*, 2002, 32(5): 363-388. [\[DOI\]](#)
- [7] LUO Huai-Rong, ZHANG Ya-Ping. Aldehyde dehydrogenase($ALDH2$) polymorphism and drinking behavior.

- Hereditas(Beijing)*, 2004, 26(2): 263–266.
- 罗怀容, 张亚平. 乙醛脱氢酶 2(ALDH2)基因研究进展及其与饮酒行为的关系. *遗传*, 2004, 26(2): 263–266.
- [8] ZHANG Xing-Hai. Alcohol metabolism mechanism and toxicity mechanism. *Journal of Hubei Medical Staff College*, 1998, (2): 50–52.
- 张行海. 乙醇的代谢及毒性机理. *湖北省卫生职工医学院学报*, 1998, (2): 50–52.
- [9] Ma L, Xue Y, Liu Y, Wang Z, Cui X, Li P, Fu S. Polymorphism study of seven SNPs at *ADH* genes in 15 Chinese populations. *Hereditas*, 2005, 142(2005): 103–111. [\[DOI\]](#)
- [10] Li TK, Yin SJ, Crabb DW, O'Connor S, Ramchandani VA. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(1): 136–144. [\[DOI\]](#)
- [11] Ikawa M, Impraim CC, Wang G, Yoshida A. Isolation and characterization of aldehyde dehydrogenase isozymes from usual and atypical human livers. *J Bio Chem*, 1983, 258(10): 6282–6287.
- [12] Hahn CY, Huang SY, Ko HC, Hsieh CH, Lee IH, Yeh TL, Yang YK, Lee JF, Lin WW, Lu RB. Acetaldehyde involvement in positive and negative alcohol expectancies in Han Chinese persons with alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(7): 817–823. [\[DOI\]](#)
- [13] Yasunami M, Kikuchi I, Sarapata D, Yoshida A. The human class I alcohol dehydrogenase gene cluster: three genes are tandemly organized in an 80-kb-long segment of the genome. *Genomics*, 1990, 7(2): 152–158. [\[DOI\]](#)
- [14] Itoga S, Nanmoku T, Uchimoto T, Sunaga M, Nezu M, Tomonaga T, Harada S, Nomura F. Comparative analyses of four different methods of genotyping ALDH2. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28 (8 Suppl.): 117–122.
- [15] Konishi T, Smith JL, Lin KM, Wan YJ. Influence of genetic admixture on polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes: analyses of mutations on the *CYP2E1*, *ADH2*, *ADH3* and *ALDH2* genes in a Mexican-American population living in the Los Angeles area. *Alcohol Alcohol*, 2003, 38(1): 93–94.
- [16] Crabb DW. Biological markers for increased risk of alcoholism and for quantitation of alcohol consumption. *The J Clin Invest*, 1990, 85(2): 311–315. [\[DOI\]](#)
- [17] Osier MV, Pakstis A J, Soodyall H, Comas D, Goldman D, Odunsi A, Okonofua F, Parnas J, Schulz LO, Bertranpetit J, Bonne Tamir B, Lu RB, Kidd J R, Kidd KK. A global perspective on genetic variation at the *ADH* genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(1): 84–99. [\[DOI\]](#)
- [18] Luo HR, Tu GC, Zhang YP. Detection of usual and atypical aldehyde dehydrogenase alleles by mismatch amplification mutation assay. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39(12): 1195–1197. [\[DOI\]](#)
- [19] Chen CC, Lu RB, Chen YC, Wang MF, Chang YC, Li TK, Yin SJ. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(3): 795–807. [\[DOI\]](#)
- [20] Steinmetz CG, Xie P, Weiner H, Hurley TD. Structure of mitochondrial aldehyde dehydrogenase: the genetic component of ethanol aversion. *Structure*, 1997, 5(5): 701–711. [\[DOI\]](#)
- [21] Ingelman-sundberg M, Johansson I, Yin H, Terelius Y, Eliasson E, Clot P, Albano E. Ethanol—inducible cytochrome P4502E1: genetic polymorphism regulation, and possible role in the etiology of alcohol—induced liver disease. *Alcohol*, 1993, 10(6): 447–452. [\[DOI\]](#)
- [22] Sjarif DR, Hellerud C, van Amstel JK, Kleijer WJ, Sperl W, Lacombe D, Sass JO, Beemer FA, Duran M, Poll-The BT. Glycerol kinase deficiency: residual activity explained by reduced transcription and enzyme conformation. *Eur J Hum Genet*, 2004, 12(6): 424–432. [\[DOI\]](#)
- [23] Cichoz-Lach H, Partycka J, Nesina I, Wojciorowski J, Słomka M, Celiński K. Genetic polymorphism of *CYP2E1* and digestive tract alcohol damage among Polish individuals. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006, 30(5): 878–882. [\[DOI\]](#)
- [24] Persson I, Johansson I, Bergling H, Dahl ML, Seidegård J, Rylander R, Rannug A, Högberg J, Sundberg MI. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 in a Swedish population. Relationship to incidence of lung cancer. *FEBS Letters*, 1993, 319(3): 207–211. [\[DOI\]](#)
- [25] Stephens EA, Taylor JA, Kaplan N, Yang CH, Hsieh LL, Lucier GW, Bell DA. Ethnic variation in the *CYP2E1* gene: polymorphism analysis of 695 African-Americans, European-Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics*, 1994, 4(4): 185–192. [\[DOI\]](#)
- [26] Watanabe J, Hayashi S, Kawajiri K. Different regulation and expression of the human *CYP2E1* gene due to the *Rsa* polymorphism in the 5'-flanking region. *J Biochem*, 1994, 116(2): 321–326.
- [27] Konishi T, Luo HR, Calvillo M, Mayo MS, Lin KM, Wan YJ. *ADH1B*1*, *ADH1C*2*, *DRD2* (–141C Ins), and 5-HTTLPR are associated with alcoholism in Mexican American men living in Los Angeles. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28(8): 1145–1152. [\[DOI\]](#)
- [28] Meira Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-O-methyltransferase (*COMT*), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav*, 2004, 3(2): 75–79. [\[DOI\]](#)
- [29] Soyka M, Preuss UW, Koller G, Zill P, Bondy B. Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. *J Neural Transm*, 2004, 111(1): 101–109. [\[DOI\]](#)
- [30] Oswald LM, McCaul M, Choi L, Yang X, Wand GS. Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to naloxone: a preliminary report. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(1): 102–105. [\[DOI\]](#)
- [31] Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltrans-

- ferase alleles. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(4): 557–567. [\[DOI\]](#)
- [32] Syvänen AC, Tilgmann C, Rinne J, Ulmanen I. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (*COMT*): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland. *Pharmacogenetics*, 1997, 7(1): 65–71. [\[DOI\]](#)
- [33] Tiitonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, Ryyanen OP, Koulou M, Karvonen MK, Pohjalainen T, Syvalahti E, Hietala J. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry*, 1999, 4(3): 286–289. [\[DOI\]](#)
- [34] SHAO Ming, LIU Zhuo-Lin, TAO En-Xiang, CHENG Biao. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase in Han Chinese population. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2000, 17(3): 215–216.
邵明, 刘焯霖, 陶恩祥, 陈彪. 中国汉族人儿茶酚胺氧化位甲基转移酶基因多态性. *中华医学遗传学杂志*, 2000, 17(3): 215–216.
- [35] Laucht M, Becker K, Blomeyer D, Schmidt MH. Novelty seeking involved in mediating the association between the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and heavy drinking in male adolescents: results from a high-risk community sample. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(1): 87–92. [\[DOI\]](#)
- [36] YU Shong-Lin, ZHU Wei, WANG Bao-Xiu. Role of dopamine system in alcohol addiction. *Chinese Magazine of Drug Abuse Prevention and Treatment*, 2005, 11(1): 33–34.
俞松林, 朱伟, 王保秀. 多巴胺系统在酒精依赖中的地位及其治疗意义. *中国药物滥用防治杂志*, 2005, 11(1): 33–34.
- [37] Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 132(1): 29–37.
- [38] Wiesbeck GA, Maurer C, Thome J, Jakob F, Boening J. Alcohol dependence, family history, and D2 dopamine receptor function as neuroendocrinologically assessed with apomorphine. *Drug and Alcohol Dependence*, 1995, 40(1): 49–53. [\[DOI\]](#)
- [39] Conner BT, Noble EP, Berman SM, Ozkaragoz T, Ritchie T, Antolin T, Sheen C. *DRD2* genotypes and substance use in adolescent children of alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, 79(3): 379–387. [\[DOI\]](#)
- [40] Ishiguro H, Arinami T, Saito T, Akazawa S, Enomoto M, Mitsushio H, Fujishiro H, Tada K, Akimoto Y, Mifune H, Shioduka S, Hamaguchi H, Toru M, Shibuya H. Association study between the –141C Ins/Del and *TaqI* A polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998, 22(4): 845–848.
- [41] WEI Feng, ZHOU Ru-Lun, SHEN Yu-Cun, TIAN Cheng-Hua, ZHENG Xiao-Hua, ZHAO Hui-Li, LI Yan-Zhi, PENG Hua, FAN Jian-Hua, ZHOU Chao-Feng. A short tandem repeat polymorphism of dopamine D2 receptor gene associated with alcoholism in Han alcoholic families. *Chinese Journal of Neuroscience*, 1999, 15(1): 13–16.
韦丰, 周儒伦, 沈渔邨, 田成华, 郑晓华, 赵惠丽, 李延知, 彭华, 范建华, 周朝凤. 多巴胺 D2 受体基因的一种短串联重复多态性与汉族酒依赖相关的家系对照研究. *中国神经科学杂志*, 1999, 15(1): 13–16.
- [42] GUO Tian-Sheng, TIAN Qun-Li. Endogenous opiate system in alcohol dependence. *Foreign Medical Sciences (Section of Psychiatry)*, 1996, 23(3): 164–167.
郭田生, 田群力. 酒依赖与内源性阿片系统. *国外医学精神病学分册*, 1996, 23(3): 164–167.
- [43] Nishizawa D, Han W, Hasegawa J, Ishida T, Numata Y, Sato T, Kawai A, Ikeda K. Association of micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with alcohol dependence in a Japanese population. *Neuropsychobiology*, 2006, 53(3): 137–141. [\[DOI\]](#)
- [44] Oswald LM, Wand GS. Opioids and alcoholism. *Physiol Behav*, 2004, 81(2): 339–358. [\[DOI\]](#)
- [45] Hall FS, Sora I, Uhl GR. Ethanol consumption and reward are decreased in mu-opiate receptor knockout mice. *Psychopharmacology*, 2001, 154(1): 43–49. [\[DOI\]](#)
- [46] Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SM, Tischfield JA, Kreek MJ, Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1998, 95(16): 9608–9613. [\[DOI\]](#)
- [47] DU Jiang, XIE Bin, CUI Dong-Hong, JIANG San-Duo, ZHAO Min. Association of A118G polymorphism in *OPRM1* gene with substance dependence: meta-analysis. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2006, 26(11): 1294–1297.
杜江, 谢斌, 崔东红, 江三多, 赵敏. 阿片受体基因 A118G 多态性与物质依赖的关系. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2006, 26(11): 1294–1297.