

酒精依赖相关基因多态性研究进展

徐明东 综述 刘传新[△] 审校
(济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013)

摘要 酒精依赖相关基因在表型上是复杂且可遗传的, 它的遗传性约为表型总变异性的 50%~60%。酒精依赖可能是受多基因遗传及环境因素的相互影响从而表现出遗传异质性。这种异质性使其成为在定位和鉴定影响酒精依赖的特定基因方面构成重大挑战, 因此研究相关基因的遗传多态性有助于该疾病鉴别和个体化治疗。本文主要回顾了近年来酒精依赖相关的酒精代谢关键酶、神经递质作用调节酶和受体等基因遗传多态性研究进展, 以期为个体化治疗酒精依赖提供理论依据。

关键词 酒精依赖; 基因; 多态性

中图分类号: R749.62 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2021)04-120-04

Research progress on alcohol dependence related genetic polymorphism

XU Mingdong, LIU Chuanxin

(School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: Alcohol dependence is complex and heritable in phenotype, and its heritability is estimated to be about 50%~60% of the total phenotypic variability. Alcohol dependence may be affected by the interaction of polygenetic and environmental factors, thus showing genetic heterogeneity. Heterogeneity makes it a major challenge in locating and identifying specific genes that affect alcohol dependence. Therefore, studying genetic polymorphisms of related genes is helpful to identify the disease and individualized treatment. This study mainly reviewed the progress of the key enzyme genes of alcohol metabolism related to alcohol dependence and the genetic polymorphisms of neurotransmitter regulating enzymes and receptor genes in recent years, which will provide a theoretical basis for individualized treatment of alcohol dependence.

Keywords: Alcohol dependence; Gene; Polymorphism

酒精依赖是一种由多种因素引起的对酒渴求的慢性复发性心理和脑功能疾病^[1], 酒精是最常见的一类成瘾物品, 长期饮用酒精可形成依赖性, 且复饮率很高, 我国流行病学调查显示复饮率高达 80%, 给个人及社会造成巨大的经济负担^[2]。酒精依赖发病机制极其复杂, 由环境与遗传等多种因素导致, 酒精依赖患者具有显著的遗传特征, 酒精依赖患者近亲患病的风险是普通人群的 4~7 倍^[3-5]。酒精依赖与具有多态性的酒精代谢酶、神经递质调节酶、受体等基因多态性存在密切联系^[6-7]。

1 酒精代谢酶基因多态性

乙醇脱氢酶(ADH)和线粒体形式的乙醛脱氢

酶(ALDH2)是参与酒精代谢的酶, 在肝脏中产生。ALDH2 基因有两个主要等位基因, 分别为 ALDH2 * 1 和 ALDH2 * 2。携带 ALDH2 * 2 等位基因的人, 尤其是纯合子, 会影响酒精代谢。如果饮酒, 乙醛就会累积, 导致面色发红、头痛、出汗、心动过速、恶心和呕吐。因此, 携带这些功能性 ADH 和 ALDH 变体的个体往往会限制其饮酒量, 这有助于防止形成酒精依赖^[8]。这些功能性 ADH 和 ALDH 变异的频率在族裔群体之间存在显著差异。这种多态性在大约 40% 的东亚人身上携带, 但在欧洲人中很少见。此外, ADH 基因组(如 ADH1B * 2)的多态性也可预防酒精使用障碍^[9]。

[△][通信作者]刘传新, E-mail: liuchuanxin2003b@163.com

2 β-klotho 基因多态性

β-klotho (KLB) 是一种跨膜蛋白, 通过与成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 及成纤维细胞生长因子受体的结合, 在肝脏物质代谢及糖脂能量代谢中发挥重要作用。β-klotho 作为 FGF21 的辅助因子, 主要在肝脏、脂肪组织和胰腺表达。含有 KLB 和 FGF21 基因的区域与饮酒密切相关。位于 KLB 内含子的单核苷酸多态性 rs11940694 与饮酒相关, 大脑缺乏 KLB 表达的小鼠表现出对乙醇偏好增加^[10-13]。另外, 饮酒后血液中 FGF21 的表达也会增加^[14]。这些发现表明 FGF21-β-klotho 信号通路作为脑-肝内分泌轴的一部分, 在人类饮酒调节中发挥重要作用, 并为控制饮酒提供了一个独特的药理学靶点。未来的研究可以探索 FGF21 类似物对饮酒的影响。该基因多态性在与酒精依赖相关性的研究中人群异质性小, 研究的样本量有限, 且在人群中研究较少, 国内学者可以在最大饮酒量上跟进之前的发现, 以做进一步分析。

3 神经递质类基因多态性

3.1 多巴胺信号通路编码基因多态性

多巴胺是脑内产生的一种神经递质。在物质成瘾中, 多巴胺及其受体扮演重要角色。酒精会激活多巴胺系统, 并通过破坏“大脑犒赏系统”的关键组成部分从而导致个人对酒精依赖的易感性。参与多巴胺能神经传递的候选基因已被鉴定, 包括酪氨酸羟化酶 (TH)、多巴胺转运蛋白 (DAT1 或 SLC6A3)、多巴胺受体 (DRD1-DRD5)、多巴胺 β-羟化酶 (DBH)、磺基转移酶 1A3 (SULT1A3)、儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 以及单胺氧化酶 A 和 B (MAOA 和 MAOB)。目前, 没有证据表明酒精依赖和多巴胺途径基因的多态性之间存在很强的关联^[15]。种族差异、社会文化习俗的差异、人群间的遗传差异、基因-基因交互作用、基因-环境交互作用以及与多态性的不同联系可能影响酒依赖风险的异质性。

3.2 5-羟色胺 (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) 基因多态性

5-HT 又名血清素, 广泛存在于哺乳动物组织中。中枢 5-HT 系统参与认知、学习、记忆等多种高级功能。目前与酒精依赖相关的主要是控制受体活化和神经递质释放, 其异常表达通常反映已形

成酒精依赖综合征, 亦是酒精依赖形成的机制之一^[16]。5-HT 亦可以抑制脑内多巴胺的释放, 参与犒赏机制调节, 调节其个体酒精自愿摄入量。5-HT 基因多态性与酒精依赖相关性研究结论存在地区、民族以及种族的差异。云南汉族人群中, 5-HTR1B 受体基因 rs11568817 和 5-HTR3A 基因 rs1062613 位点与酒精依赖存在相关性, 未在 5-HT2A、5-HT3A、5-HT3B、5-HTR7 基因的多态位点中发现与酒依赖的关联性^[17]。在一项台湾汉族人群中的研究调查中显示, 5-HT1B 受体基因中的 rs2000292 和 rs130058 这两个基因多态位点具有酒精依赖的遗传风险^[18]。关于 5-HT 系统目前的研究领域大都在抑郁障碍, 在成瘾机制方面研究不多。国内在酒精依赖研究方面, 5-HT1B 受体是在 5-HT 系统中最突出的, 这可能成为治疗酒精依赖的药理学新靶点, 可能会为临床诊疗带来新思路。

3.3 CYP450 基因多态性

目前存在两种替代途径参与代谢乙醇, 分别通过微粒体乙醇氧化和过氧化物酶体代谢。细胞色素 P450 酶 (Cytochrome P450 enzyme, CYP450) 是微粒体乙醇氧化的主要成分, 参与 10% 的乙醇代谢。CYP450 是一类混合功能氧化酶系统的血色素酶。在血液酒精浓度低时, CYP2E1 对酒精氧化能力约占肝脏内总酒精氧化能力的 10%, 高浓度时 CYP2E1 便会提高乙醇的氧化作用, 约为低浓度酒精的 10 倍^[19]。CYP2E 亚家族仅包括 CYP2E1 一个基因, 位于 10 号染色体的 10q24.3-pter 区域。CYP 2E1 限制性酶 Rsa I/PstI 酶切位点多态性形成 3 种基因型: A 型 (C1/C1)、B 型 (C1/C2) 和 C 型 (C2/C2)。CYP2E1 基因 B 型与酒精依赖有相关性, 且与日最大饮酒量相关, C2 等位基因仅与酒精依赖相关, 与日最大饮酒量无相关性^[20-21]。

4 MAPT 基因多态性

MAPT 基因位于 17q21.3, 该基因编码神经元微管相关蛋白 tau。帕金森病、额颞叶痴呆及阿尔茨海默病等多种有痴呆症状的神经退行性疾病的神经元中均可见异常的 tau 蛋白积聚^[22]。该基因的多态位点 rs62062288 与使用酒精和酒精依赖相关^[23]。另外, 此相关区域跨越另一个基因为促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 基因 (CRHR1), 该基因也与动物和人类的酒精使用有关。CRHR1 是皮质醇应激反应的中心, 是下丘脑-垂体轴的一部

分。研究表明,CRHR1 与小鼠的复吸药物及酒精依赖有关^[24-25],可能是 CRHR1 的变异调节了心理压力对酒精摄入的作用。

5 其它基因多态性

近年来,人们发现一个与酒精依赖相关的复制良好的位点,是含有葡萄糖激酶受体(GCKR)基因的区域,GCKR 基因的产物是一种由肝细胞产生的调节蛋白,参与葡萄糖激酶的细胞运输。GCKR 中的一个单核苷酸多态性 rs1260326,在欧美人口样本中与饮酒密切相关^[26]。rs1260326 之前也与多种代谢途径相关,包括糖尿病、肥胖和肝病^[27-28]。考虑到酒精摄入与糖脂能量代谢状况密切相关,目前尚不清楚是否与 rs1260326 相关联,或者酒精是否通过部分 GCKR 影响葡萄糖代谢和脂质水平。最近的一项研究描述酒精在诱导多功能干细胞神经细胞培养中的作用,发现酒精暴露引起的基因下调与大脑中胆固醇稳态有关^[29]。这些发现可能表明酒精依赖具有精神和代谢两方面的成分,这一主题也已被提出用于其他精神疾病,如神经性厌食症。这可能是一些与酒精依赖相关的基因涉及大脑内分泌代谢机制,需要我们更进一步去探索。

PRKG1 编码 cGMP 依赖性蛋白激酶 1,在学习、记忆和昼夜节律调节中起着重要作用。在一项基因-环境广泛相互作用研究(GWEIS)中表明,PRKG1 中的多态性位点 rs1729578 缓和了创伤生活经历对酒精滥用的影响^[30]。这是第一个研究酒精滥用风险的 GWEIS。几个环境风险因素也会导致酒精依赖,例如对酗酒采取更宽容态度的文化、家庭支持不良、社会交往等。另外饮酒在缓解焦虑、改善性行为、释放情绪等方面产生的一些积极影响也似乎与酗酒有关。目前对酒依赖的 GWEIS 研究甚少,随着分析遗传学的发展,应用 GWEIS 研究酒精成瘾等物质依赖调控机制可能成为热点。

6 小结和展望

酒精依赖基因层面上的研究最终是为了阐释长期饮酒如何成瘾,同时也解释基因是如何影响家系成员更易患酒精依赖。酒精依赖障碍作为全球最普遍的也是治疗最不充分精神障碍之一,该疾病对个人、家人以及整个社会都会造成极大的负担。

酒精依赖是多种遗传基因共同参与的疾病,也是基因与环境相互作用的结果。疾病的异质性与人群的异质性增加了基因识别的难度,要克服这些

困难并阐明基因与酒精依赖的关联性,必须要提出更精确的酒精依赖诊断标准,同时需要对来自不同人群的受试者进行大规模研究。在大规模基因组分析时,可以选用全基因组关联分析或基因-环境广泛相互作用分析进行人群研究,上述方法被广泛用于发现遗传易感性变异。当我们了解饮酒和酒精依赖障碍的基因位点,确证了酒精依赖相关基因的具体调控作用,可以为分子诊断与靶向治疗酒精依赖提供新途径,实现遗传学成果向临床应用的转化。

参考文献:

- [1] Alessandrini G, Ciccarelli R, Battagliese G, et al. Treatment of alcohol dependence. Alcohol and the young: social point of view[J]. Riv Psichiatr, 2018, 53(3): 113-117. DOI:10.1708/2925.29412.
- [2] 谢俊涛,陈钦柱.酒精依赖与重症患者预后的回顾性队列研究[J].中华重症医学电子杂志(网络版), 2020, 6(2): 193-197.
- [3] McCabe WA, Way MJ, Ruparelia K, et al. Genetic variation in GABRB1 and the risk for developing alcohol dependence[J]. Psychiatr Genet, 2017, 27(3): 110-115. DOI:10.1097/YPG.000000000000169.
- [4] 倪照军,王帆,朱冉,等.中国北方汉族男性 GDNF 单核苷酸多态性与酒精依赖相关外表型的关联研究[J].中国心理卫生杂志, 2018, 32(12): 1053-1059.
- [5] 杨波.基于 GREML 模型的酒精依赖的遗传度研究[D].太原:山西医科大学, 2020.
- [6] Way MJ, Ali MA, McQuillin A, et al. Genetic variants in ALDH1B1 and alcohol dependence risk in a British and Irish population: A bioinformatic and genetic study[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0177009. DOI: 10.1371/journal.pone.0177009.
- [7] Chang B, Hao S, Zhang L, et al. Association between aldehyde dehydrogenase 2 glu504Lys polymorphism and alcoholic liver disease[J]. Am J Med Sci, 2018, 356(1): 10-14. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.03.012.
- [8] Li D, Zhao H, Gelernter J. Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504Lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians[J]. Hum Genet, 2012, 131(5): 725-737. DOI: 10.1007/s00439-011-1116-4.
- [9] Carvalho AF, Heilig M, Perez A, et al. Alcohol use disorders[J]. Lancet, 2019, 394(10200): 781-792. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31775-1.
- [10] Schumann G, Liu C, O'Reilly P, et al. KLB is associated with alcohol drinking, and its gene product β -Klotho is

- necessary for FGF21 regulation of alcohol preference [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(50):14372-14377. DOI:10.1073/pnas.1611243113.
- [11] Kranzler HR, Zhou H, Kember RL, et al. Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274424 individuals from multiple populations [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1499. DOI:10.1038/s41467-019-09480-8.
- [12] Sanchez-Roige S, Palmer AA, Fontanillas P, et al. Genome-wide association study meta-analysis of the alcohol use disorders identification test (AUDIT) in two population-based cohorts [J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(2):107-118. DOI:10.1176/appi.ajp.2018.18040369.
- [13] Evangelou E, Gao H, Chu C, et al. New alcohol-related genes suggest shared genetic mechanisms with neuropsychiatric disorders [J]. *Nat Hum Behav*, 2019, 3(9):950-961. DOI:10.1038/s41562-019-0653-z.
- [14] SØberg S, Andersen ES, Dalsgaard NB, et al. FGF21, a liver hormone that inhibits alcohol intake in mice, increases in human circulation after acute alcohol ingestion and sustained binge drinking at Oktoberfest [J]. *Mol Metab*, 2018, 11:96-103. DOI:10.1016/j.molmet.2018.03.010.
- [15] Bhaskar LV, Kumar SA. Polymorphisms in genes encoding dopamine signalling pathway and risk of alcohol dependence: a systematic review [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2014, 26(2):69-80. DOI:10.1017/neu.2013.27.
- [16] Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, et al. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1):279. DOI:10.1038/s41398-018-0309-1.
- [17] 张柠. 5-HTT 基因多态性与云南汉族酒精依赖综合征的关联研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [18] Wu LS, Lee CS, Weng TY, et al. Association study of gene polymorphisms in GABA, serotonin, dopamine, and alcohol metabolism pathways with alcohol dependence in Taiwanese Han men [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(2):284-290. DOI:10.1111/acer.12963.
- [19] Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(5):723-738. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.004.
- [20] 武文煜. CYP4502E1 基因多态性与使用酒精所致的精神及行为障碍患者饮酒量的相关性研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(38):14-15.
- [21] 赵丽娟, 钟树荣, 杨浩, 等. 云南彝族人群 CYP2E1 基因多态性与酒依赖的关联性研究 (英文) [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(34):6609-6614. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2013.34.051.
- [22] 张成成, 谭梦姝, 郁金泰, 等. MAPT 基因与神经退行性疾病 [A]. 中华医学会 (Chinese Medical Association)、中华医学会神经病学分会 (Chinese Society of Neurology). 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编 (下) [C]. 中华医学会, 2015:2.
- [23] Sanchez-Roige S, Palmer AA, Clarke TK. Recent efforts to dissect the genetic basis of alcohol use and abuse [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(7):609-618. DOI:10.1016/j.biopsych.2019.09.011.
- [24] Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 125:33-54. DOI:10.1016/B978-0-444-62619-6.00003-3.
- [25] Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4):363-371. DOI:10.1056/NEJMr1511480.
- [26] Liu M, Jiang Y, Wedow R, et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2):237-244. DOI:10.1038/s41588-018-0307-5.
- [27] Raimondo A, Rees MG, Gloyn AL. Glucokinase regulatory protein: complexity at the crossroads of triglyceride and glucose metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(2):88-95. DOI:10.1097/MOL.0000000000000155.
- [28] Rasheed H, Stamp LK, Dalbeth N, et al. Interaction of the GCKR and A1CF loci with alcohol consumption to influence the risk of gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):161. DOI:10.1186/s13075-017-1369-y.
- [29] Jensen KP, Lieberman R, Kranzler HR, et al. Alcohol-responsive genes identified in human iPSC-derived neural cultures [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1):96. DOI:10.1038/s41398-019-0426-5.
- [30] Polimanti R, Kaufman J, Zhao H, et al. A genome-wide gene-by-trauma interaction study of alcohol misuse in two independent cohorts identifies PRKG1 as a risk locus [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(1):154-160. DOI:10.1038/mp.2017.24.

(收稿日期 2020-10-10)

(本文编辑:石俊强)