

· 酒精依赖专题 ·

饮酒风险和乙醛脱氢酶 2 基因多态性对认知功能的影响

汪维 王冉 于鲁璐 王岚 宋美 高媛媛 赵晓川 姚绍敏 王学义

050031 石家庄, 河北医科大学第一医院精神卫生科 河北医科大学精神卫生研究所 河北省脑老化与认知神经科学重点实验室

通信作者: 王学义, Email: ydywxy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.04.006

【摘要】目的 探讨高或低饮酒风险人群乙醛脱氢酶 2(ALDH2) 基因多态性对认知功能的影响。**方法** 于 2016 年 4—12 月调查河北省石家庄市藁城区 4 个镇、10 个单位以及在藁城人民医院参与入职体检的饮酒人群, 根据 WHO 推荐使用的酒精使用障碍筛查量表(AUDIT)将 1 114 名受试者分为高风险饮酒组(AUDIT 评分 ≥ 8 分, $n=509$)与低风险饮酒组(AUDIT 评分 < 8 分, $n=605$)。在两组中各随机抽取 200 个血标本提取 DNA 进行 ALDH2 基因多态性 rs671 位点分析。采用简易视觉空间记忆测验(BVMT-R)、霍普金斯词汇学习测验(HVLT-R)、数字符号测验(SDMT)和数字广度测试(DS)评估两组的认知功能状况。**结果** 高风险饮酒组的 HVLT-R 评分总分、2 试评分及 SDMT 评分[分别为 (22.53 ± 5.54) 、 (7.75 ± 2.25) 、 (52.33 ± 14.16) 分]均低于低风险饮酒组[分别为 (24.10 ± 5.44) 、 (8.37 ± 2.00) 、 (55.91 ± 13.07) 分], 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 高风险饮酒组的野生纯合基因型(GG)比例高于低风险饮酒组, 差异有统计学意义[86.67%(169/195)比 64.13%(118/184), $P < 0.05$]; 饮酒组和基因型在 BVMT-R 评分总分和 2 试、3 试评分方面存在交互作用($P < 0.05$); 低风险饮酒者的认知功能与 rs671 基因多态性相关, 其中 GG 受试者的 HVLT-R 总分和 2 试、3 试评分及 BVMT-R 总分和 2 试、3 试评分[分别为 (24.70 ± 5.68) 、 (8.58 ± 2.26) 、 (9.65 ± 2.09) 、 (26.51 ± 7.03) 、 (9.37 ± 2.78) 、 (10.70 ± 2.12) 分]高于突变杂合型(GA)及突变纯合型(AA)受试者[分别为 (23.03 ± 4.83) 、 (7.98 ± 1.83) 、 (9.12 ± 1.90) 、 (24.30 ± 6.52) 、 (8.65 ± 2.43) 、 (10.00 ± 2.35) 分], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高风险饮酒与学习记忆和有关信息处理速度下降有关, 低风险饮酒者的认知功能与 ALDH2 基因多态性存在关联性, 突变型 ALDH2 基因携带者的词语学习记忆和视觉学习功能损害显著。

- [10] Kutscher S, Heise DJ, Banger M, et al. Concomitant endocrine and immune alterations during alcohol intoxication and acute withdrawal in alcohol-dependent subjects[J]. Neuropsychobiology, 2002, 45(3): 144-149. DOI: 10.1159/000054955.
- [11] Oliveira A, Rodríguez-Artalejo F, Lopes C. Alcohol intake and systemic markers of inflammation--shape of the association according to sex and body mass index[J]. Alcohol Alcohol, 2010, 45(2): 119-125. DOI: 10.1093/alcalc/agg092.
- [12] Liu L, Chen M, Zhao L, et al. Ethanol induces platelet apoptosis[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2017, 41(2): 291-298. DOI: 10.1111/acer.13295.
- [13] İlhan G, Atmaca F, Altan E, et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio for diagnosis of premature ovarian insufficiency[J]. J Family Reprod Health, 2016, 10(4): 211-216.
- [14] Li B, Zhou P, Liu Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced cancer: review and meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 483: 48-56. DOI: 10.1016/j.cca.2018.04.023.
- [15] Chen Y, Zeng J, Guo P, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 1395-1405. DOI: 10.2147/CMAR.S290738.
- [16] Butt K, D'souza J, Yuan C, et al. Correlation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) with contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions [J]. Cureus, 2020, 12(12): e11879. DOI: 10.7759/cureus.11879.
- [17] Zhang X, Zhao W, Yu Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: an updated meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 191. DOI: 10.1186/s12957-020-01952-2.
- [18] Orum MH, Kara MZ. Platelet to lymphocyte ratio (PLR) in alcohol use disorder[J]. J Immunoassay Immunochem, 2020, 41(2): 184-194. DOI: 10.1080/15321819.2019.1705853.
- [19] Leeman RF, Heilig M, Cunningham CL, et al. Ethanol consumption: how should we measure it? Achieving concision between human and animal phenotypes[J]. Addict Biol, 2010, 15(2): 109-124. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2009.00192.x.

(收稿日期: 2022-02-11)

(本文编辑: 赵金鑫)

【关键词】 饮酒风险人群; ALDH2基因; 基因多态性; 认知功能

基金项目: 河北省重大医学科研项目(ZD2013085); 河北省引进国外智力项目(YZ201801)

The effects of drinking risk and aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism on cognitive function Wang Wei, Wang Ran, Yu Lulu, Wang Lan, Song Mei, Gao Yuanyuan, Zhao Xiaochuan, Yao Shaomin, Wang Xueyi

Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Xueyi, Email: ydywxxy@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene polymorphism on cognitive function in people with high or low drinking risk. **Methods** From April to December 2016, the drinking population from 10 units in 4 towns in Gaocheng District, Shijiazhuang, Hebei Province and who have participated in the entry physical examination in Gaocheng People's Hospital were investigated. According to the WHO Recommended Alcohol Use Disorder Screening Scale (AUDIT), 1 114 subjects were divided into two groups: high-risk drinking group (AUDIT score ≥ 8 points, $n=509$) and low-risk drinking group (AUDIT score < 8 points, $n=605$). DNA was extracted from 200 blood samples randomly from each group for rs671 locus of ALDH2 gene polymorphism analysis. The cognitive function status of the two groups was analyzed using the Simple Visual Spatial Memory Test (BVRT-R), the Hopkins Vocabulary Learning Test (HVLT-R), the Digital Sign Test (SDMT), and the Digital Breadth Test (DS). **Results** The total score of HVLT-R, the score of 2nd test and the score of SDMT of the high-risk drinking group [(22.53 \pm 5.54), (7.75 \pm 2.25), (52.33 \pm 14.16), respectively] were all lower than those of the low-risk drinking group [(24.10 \pm 5.44), (8.37 \pm 2.00), (55.91 \pm 13.07), respectively] ($P < 0.05$). The wild homozygous GG genotype ratio of the high-risk drinking group was higher than that of the low-risk drinking group [86.67%(169/195) vs. 64.13%(118/184), $P < 0.05$]. The drinking group and genotype have interactions in the BVRT-R total score, score of the second tests, and score of the third tests ($P < 0.05$). The cognitive function of the low-risk drinkers was related with the rs671 gene polymorphism, in which the total HVLT-R score and the scores of test 2 and test 3, and the total BVRT-R score and the scores of test 2 and test 3 of the GG (wild homozygous) subjects [(24.70 \pm 5.68), (8.58 \pm 2.26), (9.65 \pm 2.09), (26.51 \pm 7.03), (9.37 \pm 2.78), (10.70 \pm 2.12), respectively] were higher than those of the GA and AA subjects [(23.03 \pm 4.83), (7.98 \pm 1.83), (9.12 \pm 1.90), (24.30 \pm 6.52), (8.65 \pm 2.43), (10.00 \pm 2.35), respectively]. **Conclusions** High-risk drinking is associated with a decrease in learning, memory, and related information processing speed. The cognitive function of low-risk drinkers is related to the polymorphism of ALDH2 gene, and the impairment of word learning, memory, and visual learning function is significant in mutant ALDH2 gene carriers.

【Key words】 Drinking risk group; ALDH2 gene; Polymorphism; Cognitive function

【Fund programs】 Hebei Provincial Major Medical Research Projects (ZD2013085); Introduce Foreign Intellectual Projects in Hebei Province (YZ201801)

饮酒是造成全球疾病负担的主要风险之一^[1]。WHO 2018年发布饮酒与200多种疾病有关。2016年有300多万人因酒精有害使用而死亡,其中75%为男性。在所有因酒精造成的死亡病例中,28%是由酒驾、饮酒诱发的暴力事件造成;21%是由于消化系统疾病,19%是由于心血管疾病,其他是由于传染病、癌症、精神障碍和其他健康问题导致的死亡^[2]。既往人类和动物研究均表明,饮酒与认知功能损害显著相关^[3-4]。认知功能损害的主要表现为注意功能缺陷、记忆障碍、执行功能障碍等。国内外的研究显示,乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)2基因多态性与认知功能障碍有关^[5-6]。本研究采用酒精使用障碍筛查量表(AUDIT)将饮酒人群分为高风险和低风险饮酒者,

探讨不同饮酒风险对认知功能的影响程度以及饮酒与ALDH2基因型对认知功能的影响机制,旨在为预防酒精成瘾和复饮干预提供理论依据。

一、对象与方法

1. 研究对象: 2016年4—12月共调查河北省石家庄市藁城区4个镇(岗上镇、廉州镇、丘头镇和南营镇)、10个单位(河北海力香料有限公司、河北合佳医药科技集团、河北宏昌天马专用车有限公司、金鑫焦化厂、石家庄天人化工设备集团、河北同福食品有限公司、新四达电机制造厂、河北冀辰实业集团有限公司、河北中农博远农业装备有限公司)以及在藁城人民医院参与入职体检的1 380名饮酒人员。饮酒按国际规范定义为在任何时候曾喝过1个标准杯(10 g纯酒精)以上的酒精作为标准^[7]。纳入

标准: (1) 年龄 18 ~ 65 周岁; (2) 男性; (3) 目前有饮酒史; (4) 理解评估量表内容并愿意配合检查评估; (5) 自愿选择参加本研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 目前和既往曾诊断过精神疾病(精神分裂症、双相障碍、抑郁症、焦虑障碍)、神经疾病(脑外伤、脑血管疾病、脑肿瘤、癫痫、周围神经疾病)或有神经认知障碍等影响认知功能; (2) 酒精以外的其他物质依赖及药物滥用史; (3) 不理解或不愿意配合评估。根据 WHO 推荐使用的 AUDIT 评分将受试者分为两组, 以 8 分为 AUDIT 界限时, 筛查饮酒风险具有更高的特异性和灵敏度^[8]。因此将 AUDIT 评分 ≥ 8 分为高风险饮酒组, AUDIT 评分 < 8 分为低风险饮酒组。本研究方案通过了河北医科大学第一医院伦理委员会的批准同意(批准号: 2015042)。

2. 方法: (1) 一般资料调查表。以访谈的方式对受试者一般状况、酒精使用等相关内容进行调查, 包括受试者年龄、出生日期、民族、文化程度、婚姻状况、经济收入、职业、吸烟史、饮酒时间、频率和饮酒量等信息^[9]。(2) 抑郁和焦虑情绪评估。采用流调用抑郁自评量表(CES-D)、焦虑自评量表(SAS)自评受试者的抑郁和焦虑症状^[10]。(3) 认知功能评估。①采用霍普金斯词语学习测验(HVLT-R)评估受试者即时回忆单词信息的能力、学习能力以及信息再认能力。开始测验前调查人员告知受试者尽量记住接下来朗读的单词, 指导受试者理解测试规则, 调查人员清晰朗读清单中 12 个单词后, 要求受试者复述记住的单词, 该过程连续重复 3 次。根据受试者每次准确复述的单词数计分并汇总^[11]。②采用简易视觉空间记忆测验(BVMT-R)评估受试者在视觉空间方面的即时回忆、学习能力以及信息再认的能力。开始测验前调查人员告知受试者尽可能记住接下来给出的图片信息, 直到受试者理解规则后, 调查人员给其呈现一张具有 6 个不同形状图形的板图, 持续 10 s, 要求受试者立即在准备好的空白纸上画出呈现过的图形, 该过程连续重复 3 次。根据受试者所画出图形准确程度计分并汇总^[12]。③采用数字符号测验(SDMT)评估受试者的视觉-运动协调能力、注意持久力和信息处理速度。开始测验前调查人员告知受试者该量表给出的模板, 上方为 1 ~ 9 的阿拉伯数字, 每个数字下方对应一个无意义的符号, 引导受试者理解规则后, 要求受试者 90 s 内快速填写每个阿拉伯数字匹配的无意义符号。90 s 结束后记录受试者填写准确的符号数^[13]。④采用数字广度测试(DS)评估受试者的注意力、工

作记忆以及信息处理速度。开始测验前调查人员告知受试者尽可能地复述或倒背其朗读的一连串无规则的阿拉伯数字, 待受试者理解规则后, 调查人员 1 s 内念出量表中的数字, 并要求受试者快速复述或倒背, 数字从 3 位数逐渐递增, 先开始 1 试测验, 若不正确则执行 2 试, 均错误后停止测验。将受试者准确复述或倒背的最高分计入顺背和倒背分数^[14]。(4) 血液采集。晨起空腹抽取受试者外周血 5 ml 后于 -4°C 静置, 2 h 内保存至 -80°C 冰箱。(5) 基因检测。采用 SPSS 24.0 统计学软件从两组中随机各抽取 200 个血样本提取 DNA, 进行 ALDH2 基因多态性 rs671 位点分析, 由北京优博兰基因技术有限公司提取 DNA 并进行基因型检测。

3. 质量控制: 本研究调查人员均由河北医科大学第一医院精神卫生中心医生及研究生组成, 在调查之前, 已对本研究调查人员进行了统一培训, 并且制订了统一的调查问卷和标准化指导语, 以确保调查结果的一致性, 减少因研究人员收集和评估信息所导致的偏倚, 研究人员测验一致性为 91%。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料采用频数、构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 基因分型结果进行 Hardy-Weinberg 吻合度检验。以年龄作为协变量, 对饮酒组和基因型进行析因设计方差分析; 对影响认知功能结果的因素进行线性回归分析, 将不同基因型之间的认知功能差异进行单因素协方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般情况: 本研究共收回 1 380 份调查问卷, 排除一般资料不全 166 份, 曾诊断为精神障碍 10 份, 神经疾病 82 份, 认知功能检查资料缺失 8 份, 收回有效资料和问卷 1 114 份; 其中高风险饮酒组 509 名, 低风险饮酒组 605 名。高风险饮酒组 195 名和低风险饮酒组 184 名完成了 DNA 提取并进行 ALDH2 基因多态性 rs671 位点分析。

2. 高风险饮酒组与低风险饮酒组一般人口学资料及量表评分比较: 高风险饮酒组与低风险饮酒组在年龄、吸烟史方面比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。高风险饮酒组的 HVLT-R 评分 2 试以及总分均低于低风险饮酒组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 高风险饮酒组的 SDMT 评分低于低风险饮酒组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

3. 两组 ALDH2 基因单核苷酸多态性位点的分

布比较: 高风险饮酒组的野生纯合GG基因型比例高于低风险饮酒组(86.67%比64.13%), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

4. 饮酒和基因型交互作用对认知功能的影响: 通过线性相关分析发现, 年龄与认知功能损害有关。将年龄作为协变量, 饮酒和基因型在BVMT-R评分2试、3试和总分方面存在交互作用, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

5. ALDH2基因单核苷酸多态性与高、低风险饮酒者认知功能的相关性: 通过多元线性回归分析, 低风险饮酒者的HVLt-R评分2试、3试、总分及BVMT-R评分2试、3试、总分与rs671基因多态性具有相关性; HVLt-R评分1试、SDMT、DS评分与rs671基因多态性无明显关联性; 且BVMT-R 1试评分与年龄、受教育年限及rs671基因等均无关联性。见表4。高风险饮酒者的HVLt-R、BVMT-R 1试和2试、SDMT、DS评分与rs671基因多态性在多元线性回归分析中均无相关性。见表5。

6. 不同ALDH2基因型与低风险饮酒者认知功能的关系: 将年龄、受教育年限作为协变量, 基因型为GG的低风险饮酒者的HVLt-R评分2试、3试、总分及BVMT-R评分2试、3试、总分均高于GA及AA受试者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明ALDH2基因突变型在词语学习记忆和视觉学习能力方面受损显著。见表6。

讨论 长期饮酒人群大脑存在显著的结构性和生化代谢异常, 并有相应的认知神经方面的损害^[15]。Carbia等^[16]的研究表明, 狂饮者表现出显著的工作记忆缺陷。本研究结果也显示, 高风险饮酒组的词语学习记忆和有关信息处理速度低于低风险饮酒组, 表明高风险饮酒组的认知功能损害风险显著。但也有学者提出, 长期大量使用酒精人群可能由于缺乏动力或出现运动功能等问题, 影响了测试结果的准确性。Chanraud等^[17]的研究发现, 长期大量饮酒会改变大脑结构并使神经回路发生紊乱, 特别是额小脑回路, 与工作记忆和视觉空间记忆功能密切相关。人类和动物研究显示, 高风险饮酒个体的GABA-A受体功能下降、BNDF水平和胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性降低、长时程增强受抑制更为明显, 导致突触传递抑制作用和神经可塑性降低, 影响海马区和皮层等其他区域的结构和功能^[18-20]。这可能是高风险饮酒人群学习记忆和信息处理速度下降的主要原因。

本研究结果显示, 河北地区男性饮酒人群中的

表1 高风险饮酒组和低风险饮酒组一般资料及量表评分比较

项目	高风险饮酒组(n=195)	低风险饮酒组(n=184)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	38.63 ± 11.24	33.91 ± 8.59	32.130	< 0.001
民族[名(%)]				
汉族	195(100.00)	180(97.83)	2.455	0.117
少数民族	0(0)	4(2.17)		
受教育年限[名(%)]				
< 6年	11(5.64)	6(3.26)		
6 ~ 12年	153(78.46)	148(80.44)	1.252	0.535
> 12年	31(15.90)	30(16.30)		
婚姻状况[名(%)]				
未婚	21(10.77)	31(16.85)	3.077	0.239
已婚	172(88.20)	151(82.06)		
离异、再婚及丧偶	2(1.03)	2(1.09)		
家庭月收入[名(%)]				
≤ 1 000元	3(1.54)	2(1.09)		
1 001 ~ 2 000元	20(10.26)	12(6.52)	2.735	0.432
2 001 ~ 5 000元	120(61.54)	126(68.48)		
≥ 5 001元	52(26.66)	44(23.91)		
职业[名(%)]				
工人	131(67.18)	124(67.39)		
专业技术人员	23(11.79)	22(11.96)	0.009	0.995
其他劳动者	41(21.03)	38(20.65)		
吸烟史[名(%)]				
吸烟	121(62.05)	89(48.37)	12.915	0.002
已戒烟	29(14.87)	21(11.41)		
不吸烟	45(23.08)	74(40.22)		
抑郁症状[名(%)]				
无	192(98.46)	184(100.00)	1.231	0.267
有	3(1.54)	0(0)		
焦虑症状[名(%)]				
无	193(98.97)	183(99.46)	< 0.001	1.000
有	2(1.03)	1(0.54)		
HVLt-R(分, $\bar{x} \pm s$)				
1试	5.81 ± 2.50	6.29 ± 2.22	0.629	0.050
2试	7.75 ± 2.25	8.37 ± 2.00	2.277	0.005
3试	9.08 ± 2.26	9.46 ± 2.04	0.639	0.087
总分	22.53 ± 5.54	24.10 ± 5.44	0.303	0.006
BVMT-R(分, $\bar{x} \pm s$)				
1试	6.20 ± 2.80	6.16 ± 2.86	0.007	0.899
2试	9.04 ± 2.72	9.11 ± 2.67	0.525	0.792
3试	10.42 ± 2.38	10.45 ± 2.23	0.093	0.897
总分	25.61 ± 6.80	25.72 ± 6.91	1.198	0.873
SDMT(分, $\bar{x} \pm s$)	52.33 ± 14.16	55.91 ± 13.07	1.015	0.011
DS(分, $\bar{x} \pm s$)				
顺背	7.16 ± 1.52	7.07 ± 1.43	0.508	0.515
倒背	5.01 ± 1.35	5.04 ± 1.34	0.046	0.781

注: HVLt-R 霍普金斯词汇学习测验-修订版; BVMT-R 简易视觉记忆测验-修订版; BVMT-R HVLt-R连续测试3次分别记录为1试、2试、3试; SDMT 数字符号测验; DS 数字广度测验

表2 两组基因型的分布比较 [名(%)]

组别	人数	GG	GA或AA
高风险饮酒组	195	169(86.67)	26(13.33)
低风险饮酒组	184	118(64.13)	66(35.87)
χ^2 值		26.157	
P值		<0.001	

注: GG 野生纯合型; GA 突变杂合型; AA 突变纯合型

表3 饮酒和基因型对认知功能的交互影响

因变量	Ⅲ类平方和	自由度	均方	F值	P值
HVLT-R					
1试	1.624	1	1.624	0.317	0.574
2试	11.087	1	11.087	2.846	0.092
3试	13.014	1	13.014	3.252	0.072
总分	85.615	1	85.615	3.406	0.066
BVMT-R					
1试	12.362	1	12.362	1.632	0.202
2试	34.563	1	34.563	5.591	0.019
3试	55.376	1	55.376	12.600	<0.001
总分	283.429	1	283.429	7.097	0.008
SDMT					
	19.498	1	19.498	0.154	0.695
DS					
顺背	0.064	1	0.064	0.032	0.857
倒背	0.922	1	0.922	0.554	0.457

注: HVLT-R 霍普金斯词汇学习测验-修订版; BVMT-R 简易视觉记忆测验-修订版; BVMT-R HVLT-R连续测试3次分别记录为1试、2试、3试; SDMT 数字符号测验; DS 数字广度测试

ALDH2基因突变频率为24.3%(92/379), 低于中国辽宁地区该基因饮酒人群突变率(32.8%)^[21], 这可能与不同地区ALDH2基因表现遗传学的差异以及样本量大小有关。Takeshita和Morimoto^[22]的研究数据表明, 男性饮酒者每周酒精摄入的频率及每次平均饮酒量随ALDH2基因突变率增加而降低。本研究显示了类似的研究结果, 即低风险饮酒组的突变型比例高于高风险饮酒组, 其原因可能是ALDH2突变导致代谢乙醛能力减弱, 乙醛蓄积后产生潮红反应, 致使饮酒量及频率均减少, 从而降低了酒依赖的风险。

本研究结果显示, 饮酒组人群与基因型两者交互作用影响着视觉空间学习能力。最近的1项国内研究显示, 不同ALDH2基因型个体摄入低浓度酒精后, 突变型个体在视、听觉反应时间等精神运动功能受损方面较野生型个体更为严重^[23]。本研究通过线性回归分析, 发现低风险饮酒组的认知功能与ALDH2基因存在相关性; 进一步采用单因素协方差分析, 发现低风险饮酒人群的ALDH2基因突变型在

表4 低风险饮酒者认知功能测试结果与人口统计学资料、ALDH2基因多态性的线性回归分析结果

因变量	线性回归方程	R ² 值
HVLT-R(分)		
1试	Y=3.571 × 受教育年限+2.833	0.221
P值	(<0.001)	
β 值	(0.286)	
2试	Y=3.777 × 受教育年限-0.035 × 年龄+0.664 × rs671+5.471	0.203
P值	(<0.001)(0.039)(0.018)	
β 值	(0.337)(-0.149)(0.160)	
3试	Y=4.028 × 受教育年限-0.046 × 年龄+0.612 × rs671+6.732	0.224
P值	(<0.001)(0.007)(0.030)	
β 值	(0.352)(-0.193)(0.145)	
总分	Y=10.926 × 受教育年限-0.108 × 年龄+1.868 × rs671+15.981	0.221
P值	(<0.001)(0.017)(0.013)	
β 值	(0.358)(-0.169)(0.165)	
BVMT-R(分)		
2试	Y=2.637 × 受教育年限-0.077 × 年龄+0.842 × rs671+8.634	0.192
P值	(0.018)(0.001)(0.030)	
β 值	(0.176)(-0.247)(0.176)	
3试	Y=4.233 × 受教育年限-0.054 × 年龄+0.797 × rs671+7.674	0.223
P值	(<0.001)(0.003)(0.009)	
β 值	(0.339)(-0.208)(0.172)	
总分	Y=8.663 × 受教育年限-0.168 × 年龄+2.480 × rs671+21.450	0.149
P值	(0.003)(0.005)(0.013)	
β 值	(0.223)(-0.208)(0.173)	
SDMT(分)	Y=-0.762 × 年龄+81.754	0.250
P值	(<0.001)	
β 值	(-0.500)	
DS(分)		
顺背	Y=-0.040 × 年龄+8.434	0.059
P值	(0.001)	
β 值	(-0.242)	
倒背	Y=1.423 × 受教育年限+3.667	0.036
P值	(0.010)	
β 值	(0.189)	

注: 受教育年限中, <6年为0, >6年为1; rs671中, ALDH2基因的rs671的GG(野生型纯合子)为1, AA和AG为0; β 值, 标准化回归系数; 回归方程P<0.05; HVLT-R 霍普金斯词汇学习测验-修订版; BVMT-R 简易视觉记忆测验-修订版; BVMT-R HVLT-R连续测试3次分别记录为1试、2试、3试; SDMT 数字符号测验; DS 数字广度测试

词语学习记忆和视觉学习能力方面明显受损, 与上述研究结果基本一致。ALDH2突变型会造成人体内乙醛蓄积更加严重, 低风险饮酒组的ALDH2基因突变型加上低剂量酒精的交互作用发生认知功能损害显著。Mostofa等^[24]的研究显示, 在ALDH2基因敲除小鼠中灌注中等剂量乙醇或乙醛后, 细胞外的

表5 高风险饮酒者认知功能测试结果与人口统计学资料、ALDH2基因多态性的线性回归分析

因变量	线性回归方程	R ² 值
HVLT-R(分)		
1试	$Y = -0.082 \times \text{年龄} + 8.974$	0.136
P值	(< 0.001)	
β值	(-0.369)	
2试	$Y = -0.090 \times \text{年龄} + 11.235$	0.203
P值	(< 0.001)	
β值	(-0.450)	
3试	$Y = 0.783 \times \text{受教育年限} - 0.074 \times \text{年龄} + 10.306$	0.191
P值	(0.020)(< 0.001)	
β值	(0.157)(-0.370)	
总分	$Y = -0.239 \times \text{年龄} + 31.776$	0.236
P值	(< 0.001)	
β值	(-0.485)	
BVMT-R(分)		
1试	$Y = 1.383 \times \text{受教育年限} - 0.061 \times \text{年龄} + 5.662$	0.139
P值	(0.001)(< 0.001)	
β值	(0.224)(-0.246)	
2试	$Y = 1.066 \times \text{受教育年限} - 0.096 \times \text{年龄} + 10.503$	0.225
P值	(0.007)(< 0.001)	
β值	(0.178)(-0.396)	
3试	$Y = -0.092 \times \text{年龄} - 1.068 \times \text{rs671} + 14.895$	0.223
P值	(< 0.001)(0.018)	
β值	(-0.434)(-0.153)	
总分	$Y = 3.158 \times \text{受教育年限} - 0.241 \times \text{年龄} + 28.261$	0.246
P值	(0.001)(< 0.001)	
β值	(0.211)(-0.398)	
SDMT(分)	$Y = -0.763 \times \text{年龄} + 81.802$	0.366
P值	(< 0.001)	
β值	(-0.605)	
DS(分)		
顺背	$Y = -0.051 \times \text{年龄} + 9.116$	0.139
P值	(< 0.001)	
β值	(-0.373)	
倒背	$Y = -0.044 \times \text{年龄} + 6.714$	0.136
P值	(< 0.001)	
β值	(-0.369)	

注: 受教育年限中, < 6年为0, > 6年为1; rs671中, ALDH2基因的rs671的GG(野生型纯合子)为1, AA和AG为0; β值, 标准化回归系数; 回归方程P < 0.05; HVLT-R 霍普金斯词汇学习测验-修订版; BVMT-R 简易视觉记忆测验-修订版; BVMT-R HVLT-R连续测试3次分别记录为1试、2试、3试; SDMT 数字符号测验; DS 数字广度测验

Glu水平显著降低, 通过实时PCR和Western印迹检测发现GluN1和GluA1的表达均减少, 从而增加了学习记忆受损的风险。Jamal等^[25]的研究表明, 在一定乙醇水平暴露之后, 缺乏ALDH2的小鼠额叶皮质中ChAT、乙酰胆碱酯酶(AChE)mRNA和ChAT蛋白水平显著降低。解释了本研究中低风险饮酒组携

表6 低风险饮酒者rs671不同基因型的认知功能测试结果(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	GG(n=287)	GA或AA(n=92)	F值	P值
HVLT-R				
2试	8.58 ± 2.06	7.98 ± 1.83	5.660	0.018
3试	9.65 ± 2.09	9.12 ± 1.90	4.813	0.030
总分	24.70 ± 5.68	23.03 ± 4.83	6.269	0.013
BVMT-R				
2试	9.37 ± 2.78	8.65 ± 2.43	4.760	0.030
3试	10.70 ± 2.12	10.00 ± 2.35	6.884	0.009
总分	26.51 ± 7.03	24.30 ± 6.52	6.251	0.013

注: 本表只显示差异有统计学意义的项目比较结果; HVLT-R 霍普金斯词汇学习测验-修订版; BVMT-R 简易视觉记忆测验-修订版; GG 野生纯合型; GA 突变杂合型; AA 突变纯合型

带ALDH2基因突变型人群在小剂量饮酒状态下更容易诱导认知功能损害。

本研究为横断面研究, 可能存在一定偏倚。今后需要进一步扩大样本进行双盲对照研究, 并结合影像学技术以及其他生物学技术如GABA、BDNF进行深入研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究构思与设计为汪维、姚绍敏, 研究实施、资料收集为汪维、王岚、宋美、高媛媛、赵晓川, 统计分析、论文撰写为汪维、王冉, 论文审校为于鲁璐、王学义

参 考 文 献

- [1] Collaborators GRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1923-1994. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
- [2] World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [R]. Geneva: World Health Organization, 2018: 62-76.
- [3] Crean RD, Vandewater SA, Katner SN, et al. Chronic alcohol consumption impairs visuo-spatial associative memory in periadolescent rhesus monkeys [J]. Drug Alcohol Depend, 2011, 114(1): 31-40. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.09.002.
- [4] Sujin K, Yongjoo K, Min PS. Association between alcohol drinking behaviour and cognitive function: results from a nationwide longitudinal study of South Korea [J]. BMJ Open, 2016, 6(4): e010494. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010494.
- [5] Yu RL, Tan CH, Lu YC, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 is associated with cognitive functions in patients with Parkinson's disease [J]. Sci Rep, 2016, 6: 30424. DOI: 10.1038/srep30424.
- [6] 马孝湘, 王林, 杨雁华, 等. 乙醛脱氢酶2基因多态性与四川地区老年汉族人群认知功能障碍的相关性研究 [J]. 四川医学, 2019, 40(4): 329-333. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2019.04.002.

- Ma XX, Wang L, Yang YH, et al. Association between aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism and cognitive impairment in elderly Han population in sichuan area[J]. Sichuan Medical Journal, 2019, 40(4): 329-33.
- [7] Kann L, McManus T, Harris WA, et al. Youth Risk Behavior Surveillance - United States, 2015 [J]. MMWR Surveill Summ, 2016, 65(6): 1-114. DOI: 10.15585/mmwr.ss6506a1.
- [8] Dybek I, Bischof G, Grothues J, et al. The reliability and validity of the alcohol use disorders identification test (AUDIT) in a German general practice population sample [J]. J Stud Alcohol, 2006, 67(3): 473-481. DOI: 10.15288/jsa.2006.67.473.
- [9] 王岚, 李娜, 宋美, 等. 婴儿期和儿童期创伤对成年期记忆功能的影响 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(11): 777-782. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.11.005.
- Wang L, Li N, Song M, et al. Effects of infancy and childhood trauma on adult memory function [J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(11): 777-782.
- [10] 汪向东. 心理卫生评定量表手册 [M]. 增订版. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 285-286.
- [11] Fong TG, Hshieh TT, Wong B, et al. Neuropsychological profiles of an elderly cohort undergoing elective surgery and the relationship between cognitive performance and delirium [J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(5): 977-982. DOI: 10.1111/jgs.13383.
- [12] Ghiasi F, Farhang S, Farnam A, et al. The short term effect of nicotine abstinence on visuospatial working memory in smoking patients with schizophrenia [J]. Nord J Psychiatry, 2013, 679(2): 104-108. DOI: 10.3109/08039488.2012.687765.
- [13] 陈诚, 王惠玲, 王高华, 等. 抑郁症与精神分裂症患者静息态功能磁共振成像与认知功能的差异 [J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(5): 377-383. DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20200621-00287.
- Chen C, Wang HL, Wang GH, et al. Differences of resting-state functional magnetic resonance imaging and cognitive function between depressive and schizophrenic patients [J]. Chin J Psychiatry, 2020, 53(5): 377-383.
- [14] 王静华, 李春波, 成燕, 等. 可重复成套神经心理状态测验在精神分裂症患者中信度和效度的初步研究 [J]. 上海精神医学, 2009, 21(5): 265-268. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2009.05.003.
- Wang JH, Li CB, Cheng Y, et al. Reliability and validity of repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS) in schizophrenic patients: a preliminary study [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2009, 21(5): 265-268.
- [15] 刘刚, 谢世平, 范俭雄, 等. 男性酒精依赖患者的威斯康星卡片分类测验及脑质子波谱动态研究 [J]. 中华精神科杂志, 2008, 41(2): 77-80. DOI: 10.3321/j.issn: 1006-7884.2008.02.004
- Liu G, Xie SP, Fan JX, et al. The changes in proton magnetic resonance spectroscopy and Wisconsin Card Sorting Test before and after alcohol withdrawal in male alcoholics [J]. Chin J Psychiatry, 2008, 41(2): 77-80.
- [16] Carbia C, Cadaveira F, López-Caneda E, et al. Working memory over a six-year period in young binge drinkers [J]. Alcohol, 2017, 61: 17-23. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.01.013.
- [17] Chanraud S, Pitel AL, Rohlfing T, et al. Dual tasking and working memory in alcoholism: relation to frontocerebellar circuitry [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(9): 1868-1878. DOI: 10.1038/npp.2010.56.
- [18] Olsen RW, Liang J. Role of GABAA receptors in alcohol use disorders suggested by chronic intermittent ethanol (CIE) rodent model [J]. Mol Brain, 2017, 10(1): 45. DOI: 10.1186/s13041-017-0325-8.
- [19] Nelson TE, Ur CL, Gruol DL. Chronic intermittent ethanol exposure enhances NMDA-receptor-mediated synaptic responses and NMDA receptor expression in hippocampal CA1 region [J]. Brain Res, 2005, 1048(1/2): 69-79. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.041.
- [20] Sabeti J, Gruol DL. Emergence of NMDAR-independent long-term potentiation at hippocampal CA1 synapses following early adolescent exposure to chronic intermittent ethanol: role for sigma-receptors [J]. Hippocampus, 2008, 18(2): 148-168. DOI: 10.1002/hipo.20379.
- [21] 姜育桑, 姚利, 田刘敏, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性性别与地域分布研究 [J]. 浙江临床医学, 2019, 21(8): 1045-1046.
- [22] Takeshita T, Morimoto K. Self-reported alcohol-associated symptoms and drinking behavior in three ALDH2 genotypes among Japanese university students [J]. Alcohol Clin Exp Res, 1999, 23(6): 1065-1069.
- [23] 叶懿, 陈帆, 吴昊, 等. 不同 ALDH2 基因型个体饮酒后血乙醛浓度与精神运动功能的关系 [J]. 法医学杂志, 2019, 35(5): 76-80, 85. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.05.012.
- Ye Y, Chen F, Wu H, et al. Relationship between blood acetaldehyde concentration and psychomotor function of individuals with different ALDH2 genotypes after alcohol consumption [J]. Journal of Forensic Medicine, 2019, 35(5): 76-80, 85.
- [24] Mostofa J, Asuka I, Naoko T, et al. High ethanol and acetaldehyde inhibit glutamatergic transmission in the hippocampus of aldh2-knockout and C57BL/6N mice: an in vivo and ex vivo analysis [J]. Neurotox Res, 2020, 37(3): 702-713. DOI: 10.1007/s12640-020-00180-6.
- [25] Jamal M, Ameno K, Miki T, et al. Cholinergic alterations following alcohol exposure in the frontal cortex of aldh2-deficient mice models [J]. Brain Res, 2009, 1295: 37-43. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.099.

(收稿日期: 2021-05-28)

(本文编辑: 赵金鑫)