



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.011
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.011
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(7):870-879.

· 基础研究 ·

乙醇脱氢酶 1C 基因多态性与酒精性肝硬化易感性的 Meta 分析

何晶晶¹, 张岭漪¹, 张亚武², 张有成²

(兰州大学第二医院 1. 肝病科 2. 普通外科, 甘肃 兰州 730030)

摘要

目的: 采用 Meta 分析的方法定量评价乙醇脱氢酶 1C (ADH1C) 基因多态性与酒精性肝硬化 (ALC) 易感性的关系。

方法: 计算机检索多个国内外数据库, 搜索相关的病例对照研究, 检索时间截止 2017 年 10 月。采用 Stata 12.0 软件进行统计分析。

结果: 共纳入 14 篇病例对照研究, 其中病例组 1 457 例, 对照组 2 715 例。全组分析结果显示, 在等位基因模型 (OR=1.17, 95% CI=1.02~1.34, P=0.013)、杂合子模型 (OR=1.39, 95% CI=1.16~1.66, P=0.035)、纯合子模型 (OR=1.27, 95% CI=1.02~1.58, P=0.036) 及显性模型 (OR=1.37, 95% CI=1.16~1.63, P=0.027) 中 ALC 的发病风险明显升高, 而在隐性模型 (OR=1.19, 95% CI=0.98~1.44, P=0.052) 中 ALC 发病风险无明显变化。亚组分析结果显示, 亚洲人群在等位基因模型 (OR=1.43, 95% CI=1.07~1.90, P=0.037)、杂合子模型 (OR=1.53, 95% CI=1.14~2.04, P=0.034)、纯合子模型 (OR=1.52, 95% CI=1.05~2.18, P=0.036)、显性模型 (OR=1.52, 95% CI=1.14~2.03, P=0.039) 及隐性模型 (OR=1.51, 95% CI=1.08~2.11, P=0.016) 中 ALC 发病风险均升高, 而高加索人群仅在杂合子模型 (OR=1.31, 95% CI=1.04~1.64, P=0.038) 及显性模型 (OR=1.30, 95% CI=1.05~1.60, P=0.022) 中 ALC 发病风险升高。

结论: ADH1C 基因多态性与 ALC 的易感性密切相关, 携带突变杂合子、突变纯合子基因型及突变等位基因型的人群罹患 ALC 的风险可能增加。

关键词

肝硬化, 酒精性; 醇脱氢酶; 多态性, 单核苷酸; Meta 分析

中图分类号: R657.3

Meta-analysis of relationship between alcohol dehydrogenase 1C polymorphisms and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis

HE Jingjing¹, ZHANG Lingyi¹, ZHANG Yawu², ZHANG Youcheng²

(1. Department of Liver Disease 2. Department of General Surgery, the Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract

Objective: To assess the relations of alcohol dehydrogenase 1C (ADH1C) gene polymorphisms with the susceptibility to alcoholic liver cirrhosis (ALC) through Meta-analysis.

基金项目: 甘肃省兰州市科技计划资助项目 (2012-1-29)。

收稿日期: 2017-12-18; **修订日期:** 2018-06-11。

作者简介: 何晶晶, 兰州大学第二医院主治医师, 主要从事肝病综合治疗方面的研究。

通信作者: 张有成, Email: hanxw2016@126.com

Methods: The relevant case-control studies were retrieved by searching several national and international databases from their inception to October 2017. Statistical analyses were performed by using Stata 12.0 software.

Results: A total of 14 case-control studies were included, involving 1 457 patients in case group and 2 715 subjects in control group. Results of the entire group showed that the risk of ALC was significantly increased in allele model ($OR=1.17$, 95% $CI=1.02-1.34$, $P=0.013$), heterozygous model ($OR=1.39$, 95% $CI=1.16-1.66$, $P=0.035$), homozygous model ($OR=1.27$, 95% $CI=1.02-1.58$, $P=0.036$) and dominant model ($OR=1.37$, 95% $CI=1.16-1.63$, $P=0.027$), but had no significant change in recessive model ($OR=1.19$, 95% $CI=0.98-1.44$, $P=0.052$). Results of subgroup analysis showed that the risk of ALC among Asian populations was increased in allele model ($OR=1.43$, 95% $CI=1.07-1.90$, $P=0.037$), heterozygous model ($OR=1.53$, 95% $CI=1.14-2.04$, $P=0.034$), homozygous model ($OR=1.52$, 95% $CI=1.05-2.18$, $P=0.036$), dominant model ($OR=1.52$, 95% $CI=1.14-2.03$, $P=0.039$) and recessive model ($OR=1.51$, 95% $CI=1.08-2.11$, $P=0.016$), while an increased risk of ALC was only found in heterozygous model ($OR=1.31$, 95% $CI=1.04-1.64$, $P=0.038$) and dominant model ($OR=1.30$, 95% $CI=1.05-1.60$, $P=0.022$) among Caucasian populations.

Conclusion: ADH1C gene polymorphism is closely related to ALC susceptibility, and those with heterozygous mutation, homozygous mutation and mutant allele genotype may have increased risk of ALC.

Key words

Liver Cirrhosis, Alcoholic; Alcohol Dehydrogenase; Polymorphism, Single Nucleotide; Meta-Analysis

CLC number: R657.3

酒精性肝病是指因长期大量饮酒而形成的肝脏疾病,包括酒精性脂肪肝、急性肝炎以及酒精性肝硬化(alcoholic liver cirrhosis, ALC),其中,ALC是最为严重的酒精性肝病,每年约有37.3万例死于ALC^[1]。在欧美发达国家,ALC是肝硬化最主要的诱因,在我国,其发病率仅次于肝炎性肝硬化,有统计数据表明:随着我国人民生活水平的不断提高和饮食结构的改变,我国ALC的发病率较10年前提高了2倍左右^[2]。现有研究已表明饮酒量和ALC的发病具有显著的正相关,但是只有一小部分酗酒者最终发展为ALC,提示基因变异在ALC的发生中扮演着重要角色^[3]。乙醇脱氢酶乙醇氧化体系是代谢酒精的一条主要途径,该体系包括乙醇脱氢酶(ADH)和乙醛脱氢酶(ALDH),乙醇脱氢酶1C(ADH1C)是ADH家族中一员。ADH1C基因多态性是否与ALC的易感性存在相关性尚无定论^[4],为此,本研究采用Meta分析的方法定量评价两者的相关性,为预测ALC的发生率及确定新的治疗靶点提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 研究类型:ADH1C基因多态性

与ALC易感性的病例对照研究;研究对象:(1)病例组为ALC的患者,对照组为非肝硬化的饮酒者;(2)报道了病例组和对照组ADH1C基因位点多态性的分布频数;(3)有ADH1C各基因型与ALC的发生率的比值比(OR)数值和95%可信区间(confidence interval, CI)。

1.1.2 排除标准 综述、重复报道、个案报道及研究群体中基因型分布不符合Hardy-Weinberg遗传平衡(HWE)的文献,以及缺乏ADH1C基因位点的基因型分布相关数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库及万方数据库,全面检索ADH1C基因位点的多态性与ALC易感性的病例对照研究,检索日期自建库至2017年10月。英文检索词包括:ADH1C、alcohol dehydrogenase 1C、liver cirrhosis、hepatic cirrhosis、liver fibrosis、hepatic fibrosis、polymorphism;中文检索词包括:乙醇脱氢酶1C、ADH1C、肝硬化、单核苷酸多态性。

1.3 文献筛选及资料提取

由两位名研究者独立筛选文献,排除明显不符合要求的文献,对于难以确定是否纳入的文

献, 通过小组讨论解决分歧。按照预先设计的表格独立进行资料提取, 并交叉核对提取的资料。提取的资料包括: 第一作者、发表年份、所在国家、实验组和对照组的病例数、各基因型的分布频数、对照组的来源、NOS评分。

1.4 方法学质量评价

纳入研究均为病例对照研究, 采用Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [5]量表评价纳入研究的方法学质量, 通过3大块共8个条目进行方法学质量评价, NOS量表中总分是9分, ≥ 6 分时被认为是高质量研究。

1.5 统计学处理

采用Stata 12.0软件进行Meta分析, 计数资料采用OR及其95% CI为效应量。采用 χ^2 检验对纳入研究进行统计学异质性检验, 若纳入文献间无统计学异质性时 ($I^2 < 50\%$, $P \geq 0.10$), 则采用固定效应模型进行Meta分析; 若纳入研究间有统计学异质性 ($I^2 \geq 50\%$, $P < 0.10$) 时, 采用随机效应模型进行Meta分析。设等位基因为*1、突变为*2、*1*1为野生纯和子、*1*2为杂合子、*2*2为突变纯合子, 分别对等位基因模型 (1* vs. 2*)、杂合子模型 (*1*1 vs. *1*2、*1*2 vs. *2*2)、纯合子模型 (*1*1 vs. *2*2)、显性模型 (*1*1 vs. *1*2+*2*2) 及隐性模型 (*2*2 vs. *1*1+*1*2) 进行Meta分析。敏感性分析通过剔除每一篇纳入研究对合并效应量的影响。按照种族进行亚组分析以评价研究结果的稳定性。采用Egger's检验评估纳入研究的发表偏倚, $t > 0.05$ 则认为无明显发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检索各数据库共获得文献157篇, 通过阅读题目和摘要排除明显不符合纳入排除标准的文献112篇, 剩余45篇文献通过阅读全文进一步筛选, 最终有14篇文献符合纳入排除标准进行Meta分析^[6-19], 均为病例对照试验, 纳入研究均为英文文献, 文献筛选流程图见图1。其中病例组共纳入ALC患者1457例, 对照组非肝硬化人数为2715例。纳入文献中分别有2篇研究来自法国^[6, 8]、西班牙^[9, 15]、韩国^[11, 14]、日本^[13, 19]和德国^[16, 17], 各有1篇研究来自英国^[7]、中国^[10]、意大利^[12]和波兰^[18]。

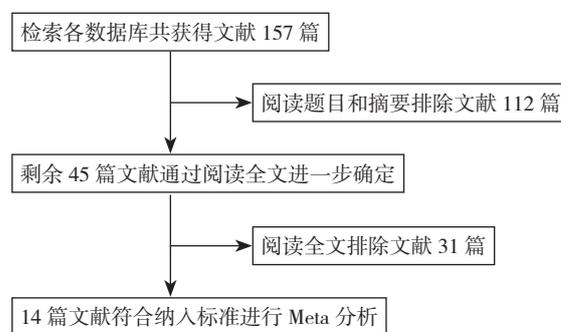


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的质量评价结果

纳入研究中6篇研究NOS评分6分, 3篇研究NOS评分7分, 3篇研究NOS评分8分, 纳入研究均属于高质量研究, 纳入研究的方法学质量评价结果见表1。

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristic of the included studies

第一作者	年份	国家	病例组 / 对照组 (n)	病例组 / 对照组 (n)			HWE	NOS
				*1/*1	*1/*2	*2/*2		
Couzigou, 等 ^[6]	1990	法国	46/39	13/14	26/17	7/8	0.504	6
Day, 等 ^[7]	1991	英国	59/79	26/25	22/37	11/17	0.634	8
Poupon, 等 ^[8]	1992	法国	23/42	12/12	8/23	3/7	0.472	7
Borràs, 等 ^[9]	2000	西班牙	188/224	62/66	82/117	36/41	0.387	8
Chao, 等 ^[10]	2000	中国	116/87	57/88	16/11	2/1	0.495	8
Lee, 等 ^[11]	2001	韩国	56/64	50/57	5/7	1/0	0.644	7
Monzoni, 等 ^[12]	2001	意大利	66/92	25/31	26/53	15/8	0.28	6
Nagata, 等 ^[13]	2002	日本	44/29	42/26	2/3	0/0	0.769	6
Kim, 等 ^[14]	2004	韩国	22/100	20/76	2/21	0/3	0.313	6
Vidal, 等 ^[15]	2004	西班牙	99/64	35/15	45/42	19/7	0.08	6
Sun, 等 ^[16]	2005	德国	151/163	30/33	92/89	29/41	0.227	8
Homann, 等 ^[17]	2006	德国	217/174	43/38	122/92	52/44	0.439	8
Cichoz-Lach, 等 ^[18]	2007	波兰	57/54	26/20	19/24	12/10	0.559	7
Yokoyama, 等 ^[19]	2013	日本	359/1543	156/140	128/116	75/103	0.10	6

2.3 Meta分析结果

等位基因模型、杂合子模型、纯合子模型、显性模型及隐性模型异质性检验结果显示纳入研究间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.822$; $I^2=25.6\%, P=0.179$; $I^2=0, P=0.986$; $I^2=20.8\%, P=0.228$; $I^2=0, P=0.837$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。

按照5种模型进行分析, 等位基因模型 ($OR=1.17, 95\% CI=1.02\sim 1.34, P=0.013$)、杂合子模型 ($OR=1.39, 95\% CI=1.16\sim 1.66, P=0.035$)、纯合子模型 ($OR=1.27, 95\% CI=1.02\sim 1.58, P=0.036$)及显性模型 ($OR=1.37, 95\% CI=1.16\sim 1.63, P=0.027$)与ALC的易感性相关, 增强了其患病风险, 而隐性模型 ($OR=1.19, 95\% CI=0.98\sim 1.44, P=0.052$)与ALC的易感性无关。按照种族进行亚组分析, 针对亚洲人群遗传基因模型中等位基因模型 ($OR=1.43, 95\% CI=1.07\sim 1.90, P=0.037$)、

杂合子模型 ($OR=1.53, 95\% CI=1.14\sim 2.04, P=0.034$)、纯合子模型 ($OR=1.52, 95\% CI=1.05\sim 2.18, P=0.036$)、显性模型 ($OR=1.52, 95\% CI=1.14\sim 2.03, P=0.039$)及隐性模型 ($OR=1.51, 95\% CI=1.08\sim 2.11, P=0.016$)均与ALC的易感性有关, 提示ADH1C基因多态性增强了ALC的发病风险。针对高加索人群遗传基因模型中杂合子模型 ($OR=1.31, 95\% CI=1.04\sim 1.64, P=0.038$)及显性模型 ($OR=1.30, 95\% CI=1.05\sim 1.60, P=0.022$)与ALC的易感性相关, 增强了其患病风险。而在等位基因模型 ($OR=1.10, 95\% CI=0.94\sim 1.28, P=0.275$)、纯合子模型 ($OR=1.14, 95\% CI=0.86\sim 1.51, P=0.358$)及隐性模型 ($OR=1.06, 95\% CI=0.84\sim 1.34, P=0.072$)与ALC的易感性无关。提示ADH1C基因多态性与ALC易感性与种族密切相关(图2-6)。

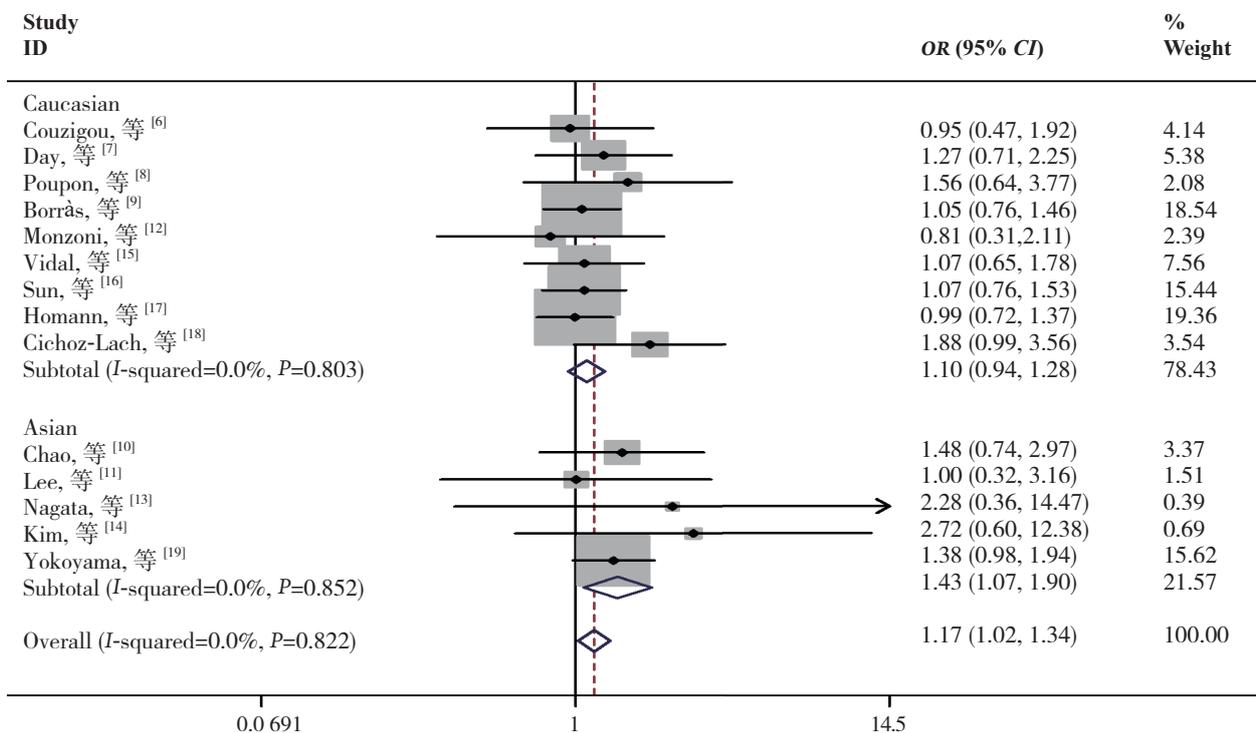


图2 ALC易感性等位基因模型森林图

Figure 2 Forest plot of ALC susceptibility under allele model

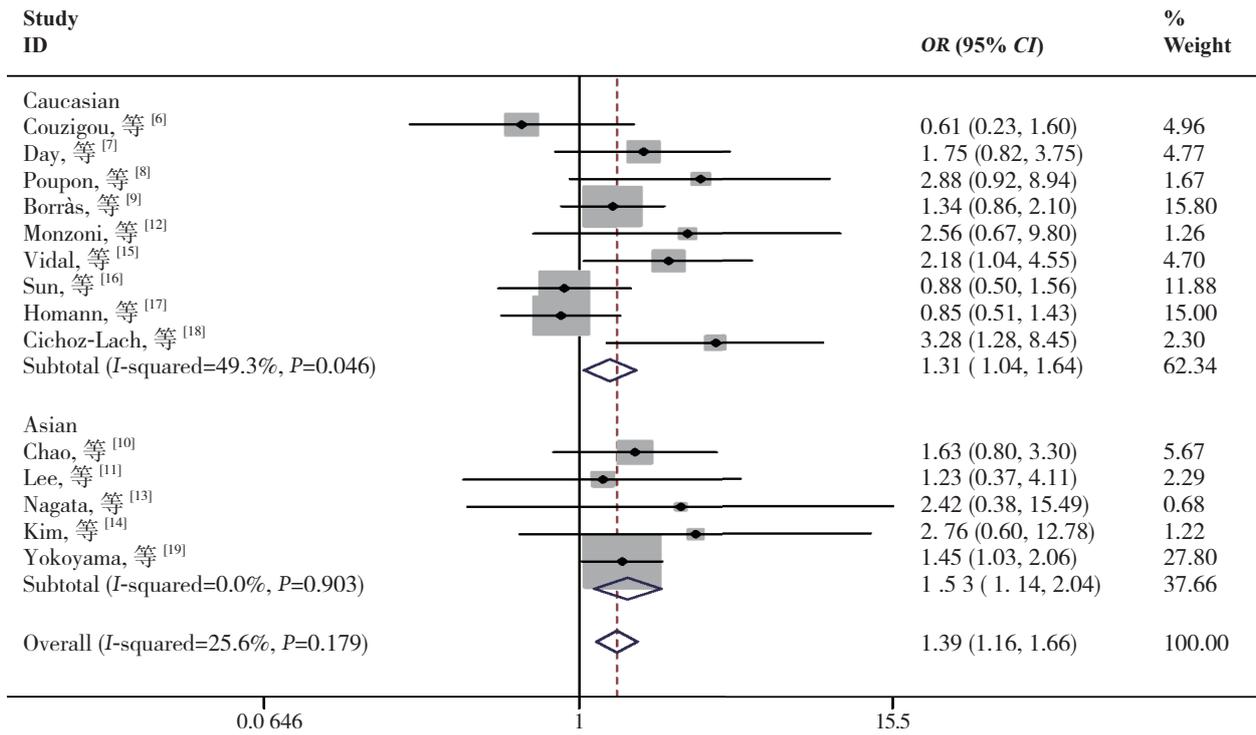


图 3 ALC 易感性杂合子模型森林图

Figure 3 Forest plot of ALC susceptibility under heterozygous model

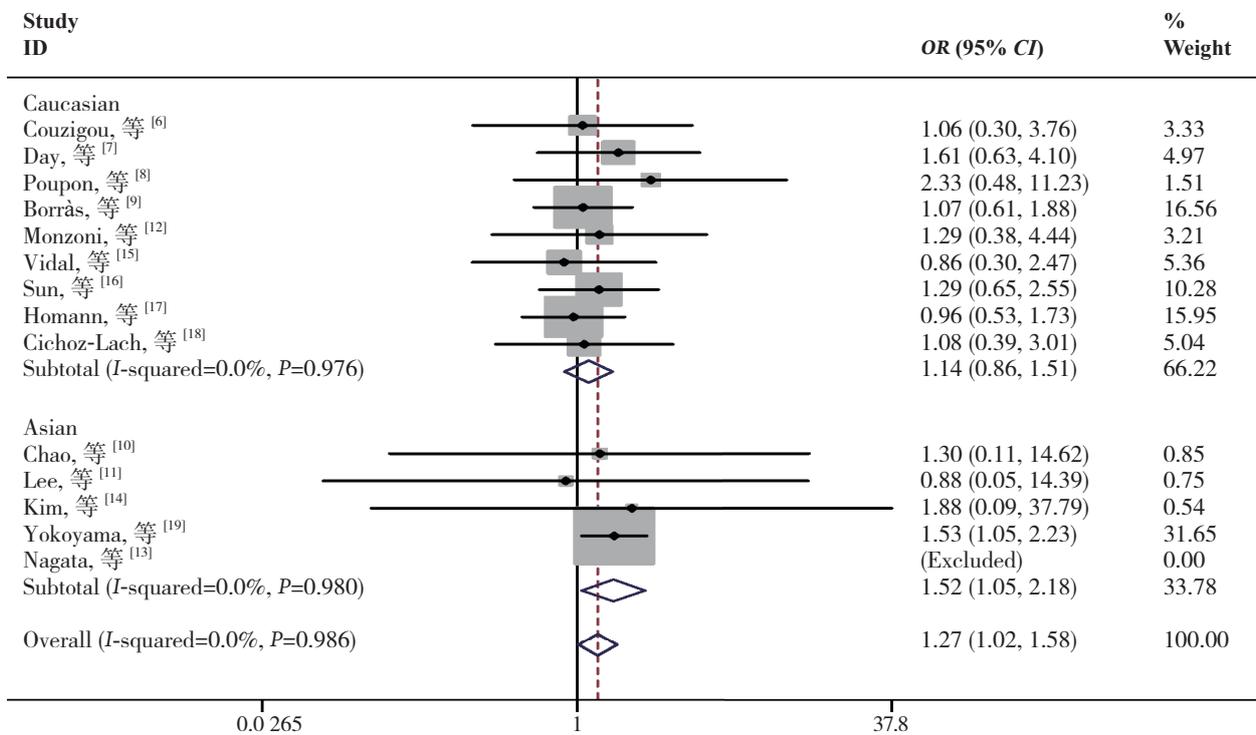


图 4 ALC 易感性纯合子模型森林图

Figure 4 Forest plot of ALC susceptibility under homozygous model

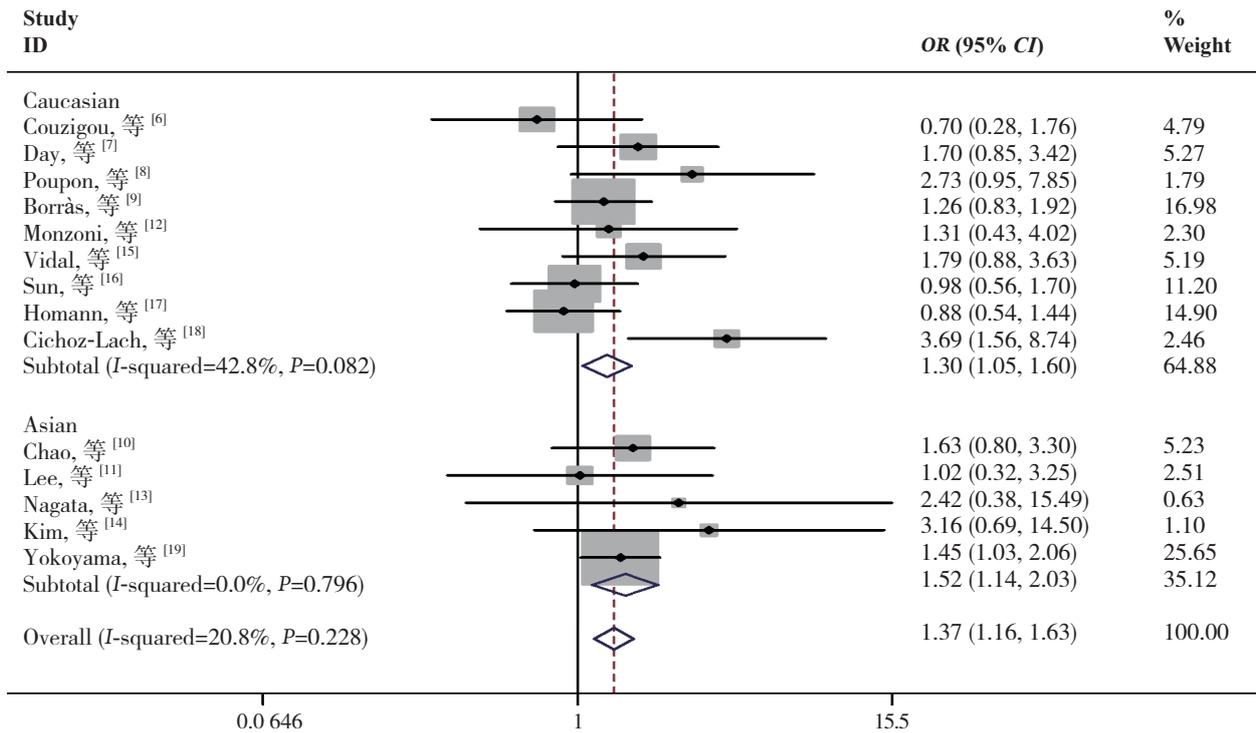


图 5 ALC 易感性显性模型森林图

Figure 5 Forest plot of ALC susceptibility under dominant model

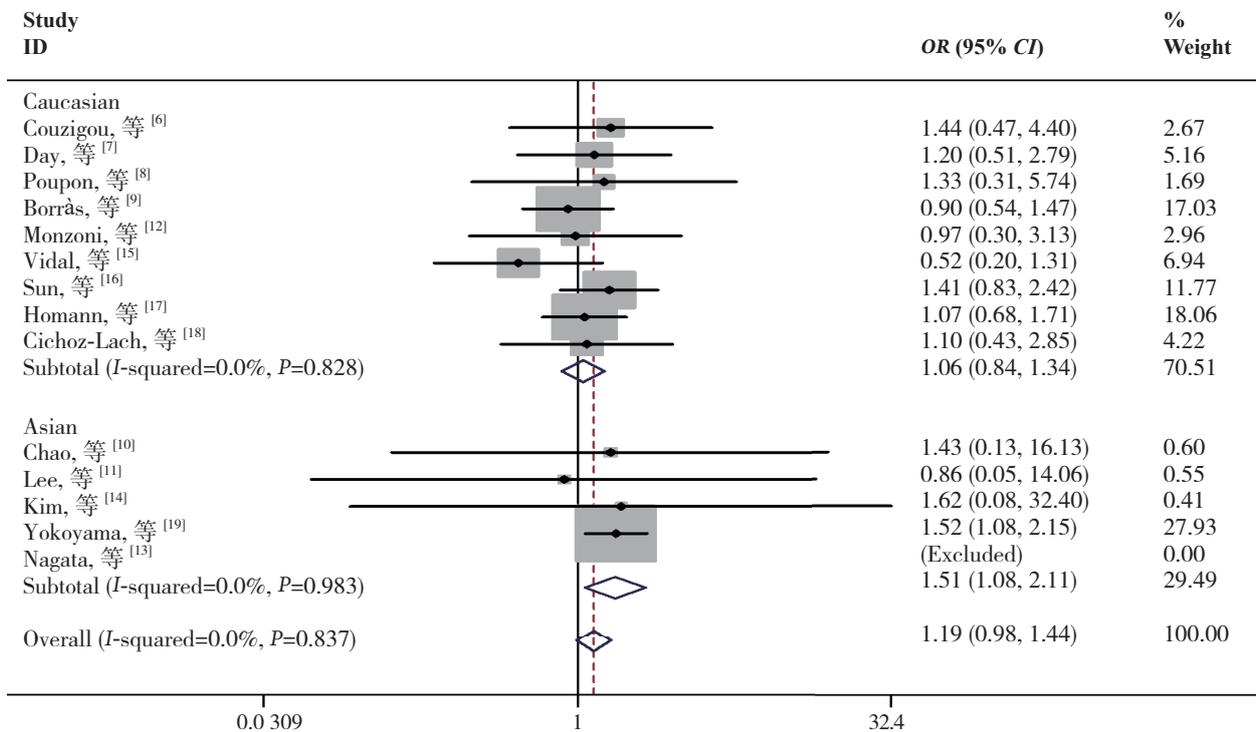


图 6 ALC 易感性隐性模型森林图

Figure 6 Forest plot of ALC susceptibility under recessive model

2.4 敏感度分析

逐一剔除每篇纳入文献, 再对剩余文献进行

Meta分析。5种模型下的敏感度分析研究结果均与原Meta分析结果一致(图7)。

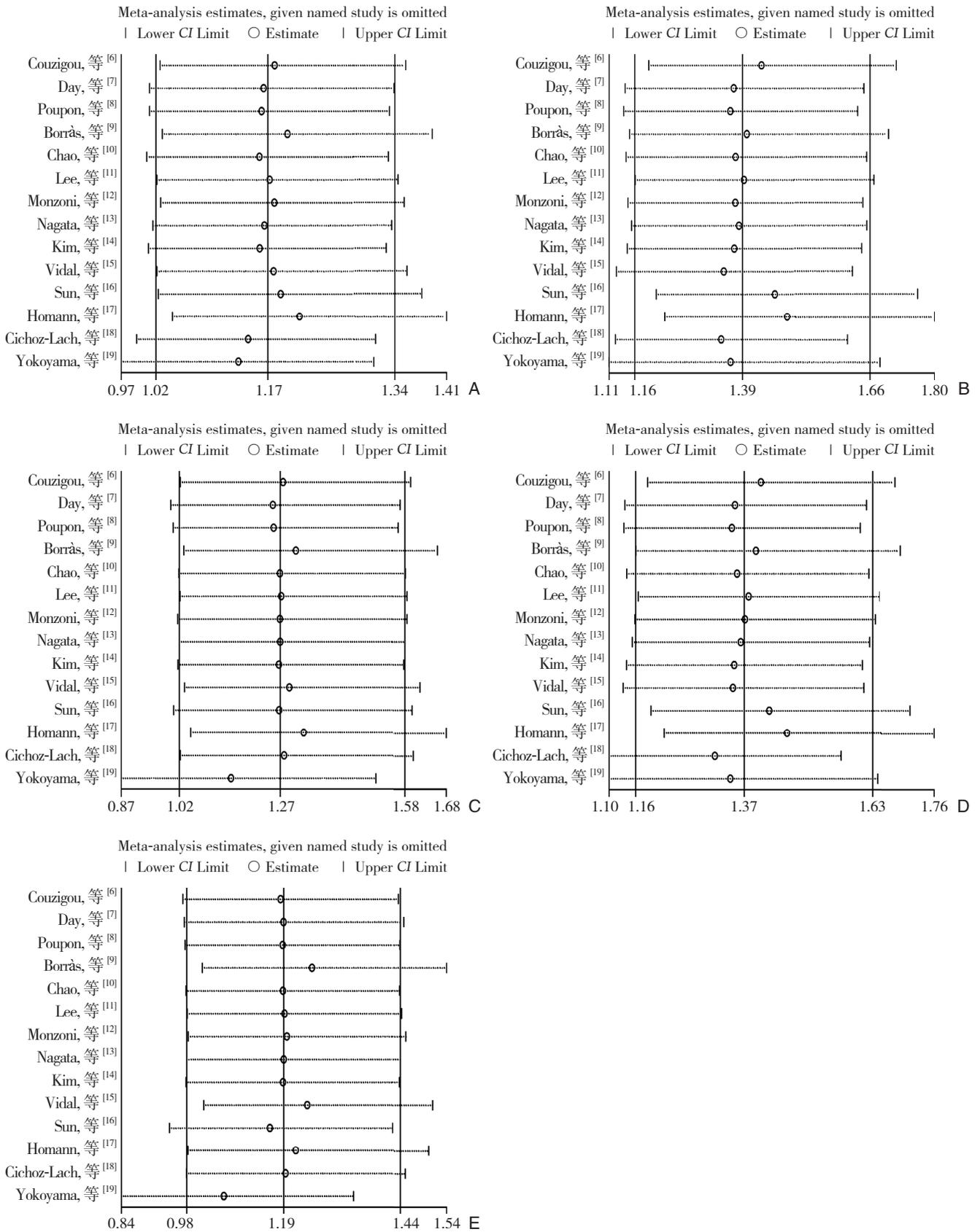


图 7 敏感度分析结果 A: 等位基因模型; B: 杂合子模型; C: 纯合子模型; D: 显性模型; E: 隐性模型

Figure 7 Sensitivity analysis A: Allele model; B: Heterozygous model; C: Homozygous model; D: Dominant model; E: Recessive model

2.5 发表偏倚

Egger秩相关检验所得结果显示: 杂合子模型 ($t=0.069$)、杂合子模型 ($t=0.062$)、纯合子模

型 ($t=0.845$)、显性模型 ($t=0.120$)、隐性模型 ($t=0.413$) 均无发表偏倚 (图8)。

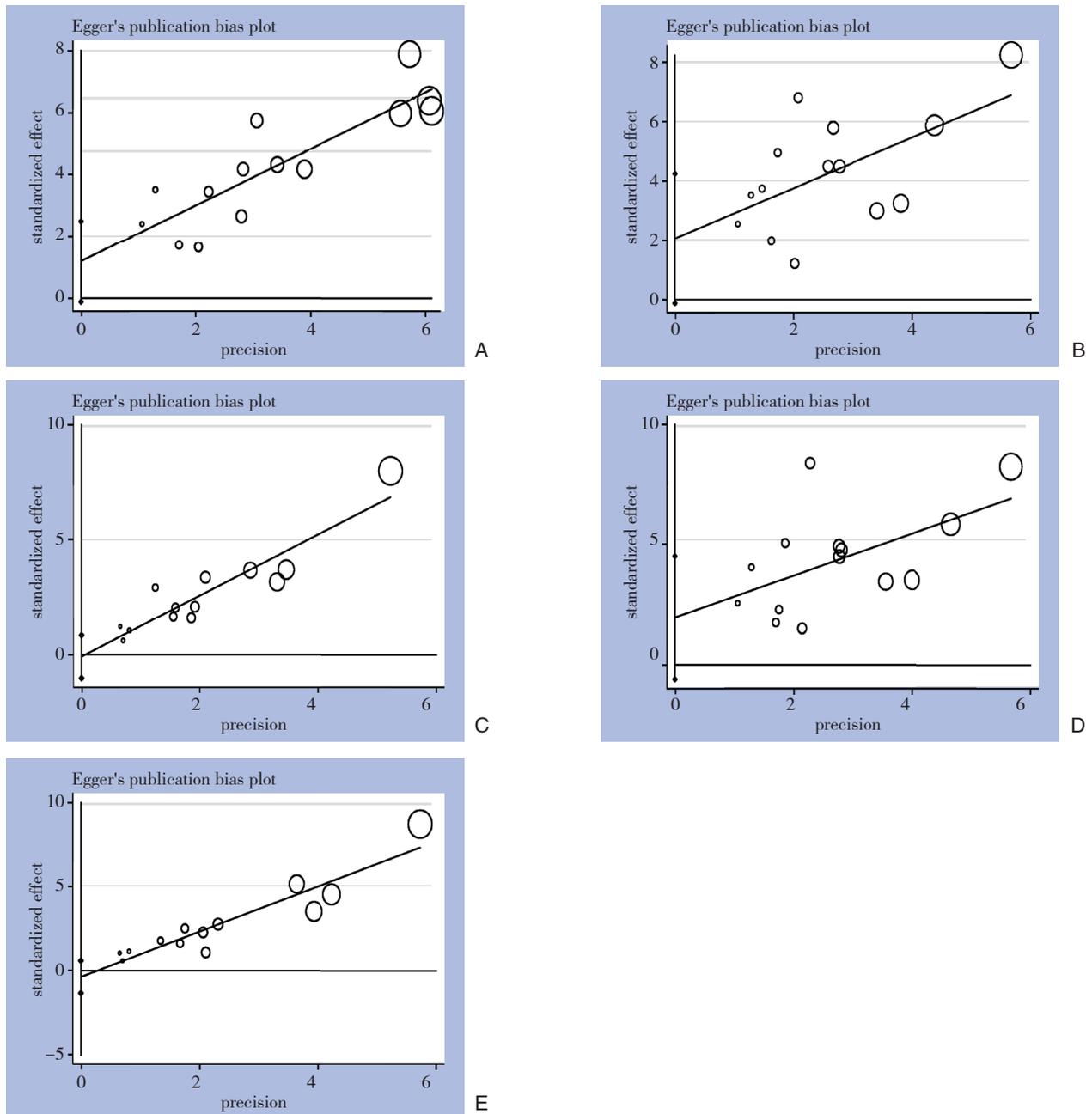


图8 各模型下的 Egger's 漏斗图 A: 等位基因模型; B: 杂合子模型; C: 纯合子模型; D: 显性模型; E: 隐性模型
Figure 8 Egger's funnel plots under each model A: Allele model; B: Heterozygous model; C: Homozygous model; D: Dominant model; E: Recessive model

3 讨论

ALC是由于长期嗜酒导致的肝细胞脂肪变性坏死、肝细胞纤维化及硬变等过程逐步发展而来的, 是酒精性肝病中比较严重的类型^[20]。酗酒导

致的ALC是全球性的危害人类健康的卫生问题, 在欧美等发达国家, 酒精是导致ALC最常见的原因, 目前随着我国生活条件的改善和生活方式的改变, 酒精摄入量已明显增加, ALC发病率逐年上升, 且呈现出年轻化的趋势^[1-2]。ALC的发病机制

比较复杂，主要是乙醇及其代谢产物直接或间接诱导的炎症反应、氧化应激、肠源性内毒素、炎性介质和营养失衡等多种因素共同作用的结果^[19]。危险因素主要有：饮酒量、饮酒年限、饮酒方式、酒精种类、种族、性别、肥胖、肝炎病毒感染、遗传因素和营养状况等^[21]。但是，并不是所有的饮酒者都会出现ALC，只是发生在一小部分人群中，表明同一地区群体之间还存在着个体差异^[3]。遗传基因多态性可以部分解释这种个体之间的差异性。

已有研究表明ADH1C基因多态性与ALC的易感性可能存在相关性，但是研究结论不一致，单个研究样本量小，论证强度低，为此本研究采用Meta分析的方法评价两者之间的相关性。本研究表明：除了隐性基因模型外，在等位基因模型、杂合子模型、纯合子模型、显性基因模型下，ADH1C基因多态性均增加了ALC的发病风险。鉴于ALC的发生具有明显的地域差异，因此按照种族进行亚组分析，亚组分析结果显示：在各种基因模型下，ADH1C基因多态性均与亚洲人群ALC的易感性相关；只有杂合子模型和显性模型下，ADH1C基因多态性与高加索人群ALC的易感性相关。这种差异可能是由于种族之间的遗传异质性所致，但是尚需高质量大样本的研究进一步证实。敏感性分析结果也提示各种模型下均与原Meta分析结果一致，Egger's检验也提示无明显发表偏倚。纳入研究NOS评分均大于6分，提示方法学质量均较高，因此可以认为ADH1C基因多态性均与ALC的易感性相关。再者，已有研究^[21]表明：汉族人群ADH1C等位基因频率以及基因型分布不同于西方国家，这也可能是中国嗜酒人群ALC的发病率低于西方国家的原因之一。综上所述，种族和遗传基因多态性是ALC的重要危险因素。

现有研究^[22]已发现ADH家族包括：ADH1A、ADH1B、ADH1C、ADH4、ADH5、ADH6和ADH7共7个基因，位于4号染色体长臂（4q21-23）上。ADH1C基因位点存在2个等位基因，分别编码2个亚单位，即 $\gamma 1$ （ADH1C*1）和 $\gamma 2$ （ADH1C*2），ADH1C*1等位基因编码的 $\gamma 1$ 多肽第349位氨基酸是异亮氨酸， $\gamma 1$ 多肽构成的乙醇脱氢酶具有高活性；ADH1C*2等位基因编码的 $\gamma 2$ 多肽第349位氨基酸是缬氨酸， $\gamma 2$ 多肽构成的

乙醇脱氢酶活性低，因此携带ADH1C*2的个体易产生酒精依赖，导致酒精中毒^[23]。ADH1C有2个基因多态性位点分别是：Arg272Gln（rs1693482）和Ile350Val（rs698），携带Arg272和350Ile的人群有ADH1C*1等位基因，而携带272Gln和350Val的人群有ADH1C*2等位基因^[24]，研究表明携带ADH1C*1等位基因的人群乙醇的氧化能力是ADH1C*2等位基因的2~2.5倍，产生更多的乙醛，而乙醛可与多种蛋白形成的乙醛加合物，可刺激机体发生病理性免疫反应，导致肝细胞炎症、坏死、纤维化及肝硬化等^[24]。再者，饮酒会增加肠道黏膜的通透性，导致革兰阴性菌内毒素入血，由门静脉进入肝脏，启动肝脏内固有免疫系统，促进氧化应激及炎症反应的进程，导致肝纤维化的发生^[25]。综上所述，ADH1C基因多态性增加了ALC的发病风险。

参考文献

- [1] Liangpunsakul S, Haber P, McCaughan GW. Alcoholic Liver Disease in Asia, Europe, and North America[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(8):1786-1797. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.043.
- [2] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- [3] Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease[J]. *Gut*, 2012, 61(1):150-159. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301239.
- [4] He L, Deng T, Luo HS. Genetic polymorphism in alcohol dehydrogenase 2 (ADH2) gene and alcoholic liver cirrhosis risk[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5):7786-7793.
- [5] Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.medicine.mcgill.ca/rtamblyn/Readings/The Newcastle - Scale for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.pdf](http://www.medicine.mcgill.ca/rtamblyn/Readings/The%20Newcastle%20Scale%20for%20assessing%20the%20quality%20of%20nonrandomised%20studies%20in%20meta-analyses.pdf). Accessed 8 May 2014.
- [6] Couzigou P, Fleury B, Groppi A, et al. Genotyping study of alcohol dehydrogenase class I polymorphism in French patients with alcoholic cirrhosis. The French Group for Research on Alcohol and Liver[J]. *Alcohol Alcohol*, 1990, 25(6):623-626.
- [7] Day CP, Bashir R, James OF, et al. Investigation of the role of

- polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage[J]. *Hepatology*, 1991, 14(5):798–801.
- [8] Poupon RE, Nalpas B, Coutelle C, et al. Polymorphism of alcohol dehydrogenase, alcohol and aldehyde dehydrogenase activities: implication in alcoholic cirrhosis in white patients. The French Group for Research on Alcohol and Liver[J]. *Hepatology*, 1992, 15(6):1017–1022.
- [9] Borràs E, Coutelle C, Rosell A, et al. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in europeans: the ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4):984–989. doi: 10.1053/he.2000.5978.
- [10] Chao YC, Wang LS, Hsieh TY, et al. Chinese alcoholic patients with esophageal cancer are genetically different from alcoholics with acute pancreatitis and liver cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(10):2958–2964. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02328.x.
- [11] Lee HC, Lee HS, Jung SH, et al. Association between polymorphisms of ethanol-metabolizing enzymes and susceptibility to alcoholic cirrhosis in a Korean male population[J]. *J Korean Med Sci*, 2001, 16(6):745–750. doi: 10.3346/jkms.2001.16.6.745.
- [12] Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G, et al. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage[J]. *Mol Med*, 2001, 7(4):255–262.
- [13] Nagata N, Hiyoshi M, Shiozawa H, et al. Assessment of a difference in ALDH2 heterozygotes and alcoholic liver injury[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2002, 26(8 Suppl):11S-14S. doi: 10.1097/01.ALC.0000027923.82434.7F.
- [14] Kim MS, Lee DH, Kang HS, et al. Genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes and cytokines in patients with alcohol induced pancreatitis and alcoholic liver cirrhosis[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2004, 43(6):355–363.
- [15] Vidal F, Lorenzo A, Auguet T, et al. Genetic polymorphisms of ADH2, ADH3, CYP4502E1 Dra-I and Pst-I, and ALDH2 in Spanish men: lack of association with alcoholism and alcoholic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(5):744–750. doi: 10.1016/j.jhep.2003.06.003.
- [16] Sun L, König IR, Jacobs A, et al. Mean corpuscular volume and ADH1C genotype in white patients with alcohol-associated diseases[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005, 29(5):788–793.
- [17] Homann N, Stickel F, König IR, et al. Alcohol dehydrogenase 1C*1 allele is a genetic marker for alcohol-associated cancer in heavy drinkers[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8):1998–2002. doi: 10.1002/ijc.21583.
- [18] Cichoż-Lach H, Partycka J, Nesina I, et al. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase gene polymorphism in alcohol liver cirrhosis and alcohol chronic pancreatitis among Polish individuals [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(4):493–498. doi: 10.1080/00365520600965723.
- [19] Yokoyama A, Mizukami T, Matsui T, et al. Genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 and liver cirrhosis, chronic calcific pancreatitis, diabetes mellitus, and hypertension among Japanese alcoholic men[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(8):1391–1401. doi: 10.1111/acer.12108.
- [20] Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders[J]. *Lancet*, 2009, 373(9682):2223–2233. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7.
- [21] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3):167–170. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.003.
- The Chinese National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease for the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for management of alcoholic liver disease:an up dated and revised edition[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2010, 18(3):167–170. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.003.
- [22] Höög JO, Hedberg JJ, Strömberg P, et al. Mammalian alcohol dehydrogenase - functional and structural implications[J]. *J Biomed Sci*, 2001, 8(1):71–76. doi: 10.1159/000054015.
- [23] Chen WJ, Loh EW, Hsu YP, et al. Alcohol-metabolizing genes and alcoholism among Taiwanese Han men: independent effect of ADH2, ADH3 and ALDH2[J]. *Br J Psychiatry*, 1996, 168(6):762–767.
- [24] Cservenka A, Yardley MM, Ray LA. Review: Pharmacogenetics of alcoholism treatment: Implications of ethnic diversity[J]. *Am J Addict*, 2017, 26(5):516–525. doi: 10.1111/ajad.12463.
- [25] Gao B, Seki E, Brenner DA, et al. Innate immunity in alcoholic liver disease. *American journal of physiology*[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(4):G516–525. doi: 10.1152/ajpgi.00537.2010.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 何晶晶, 张岭漪, 张亚武, 等. 乙醇脱氢酶1C基因多态性与酒精性肝硬化易感性的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):870–879. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.011

Cite this article as: He JJ, Zhang LY, Zhang YW, et al. Meta-analysis of relationship between alcohol dehydrogenase 1C polymorphisms and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(7):870–879. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.011