

# 细胞色素 P4502E1 及其基因多态性 与酒精依赖的关系

黄佩佩, 吕 丽, 刘传新\*

(济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067)

\*通信作者: 刘传新, E-mail: liuchuanxin2003b@163.com)

**【摘要】** 本文通过对细胞色素 P4502E1 (CYP2E1) 及其基因多态性与酒精依赖的关系进行综述, 以为酒精依赖的早期干预提供参考。本文介绍了与酒精依赖相关的 CYP2E1 基因多态性以及 CYP2E1 相关的酒精性疾病, 在中国知网、万方、PubMed 数据库检索相关文献, 总结当前研究可能存在的不足, 为后续研究提供参考。

**【关键词】** 细胞色素 P4502E1; CYP2E1; 基因; 酒精依赖; 综述

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.6+2

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20191213002

## Relationship between cytochrome P4502E1 and its gene polymorphism and alcohol dependence

Huang Peipei, Lyu Li, Liu Chuanxin\*

(Department of Psychiatry, Jining Medical University, Jining 272067, China)

\*Corresponding author: Liu Chuanxin, E-mail: liuchuanxin2003b@163.com)

**【Abstract】** The purpose of this paper was to review the relationship between cytochrome P4502E1 (CYP2E1) and its gene polymorphism and alcohol dependence, in order to provide reference for the early intervention of alcohol dependence. This paper introduced the alcohol dependence related CYP2E1 gene polymorphism and the CYP2E1 related alcoholic diseases. Relevant literatures on CNKI, Wanfang and PubMed databases were searched to summarize the possible deficiencies of current studies, so as to provide reference for the follow-up research.

**【Keywords】** Cytochrome P4502E1; CYP2E1; Gene; Alcohol dependence; Review

酒精是全球使用最广泛且最易被接受的成瘾物质。酒精的有害使用与多种疾病的发病相关, 如心血管疾病、脑血管疾病、消化系统疾病等躯体疾病<sup>[1]</sup>。酒精依赖是当今社会的一个严重问题, 是指反复使用酒精导致躯体和心理方面对酒精的强烈渴求及病理性关注, 失去对酒精使用的控制并以损害健康的方式为代价, 甚至造成家庭破裂、失业、车祸等危害<sup>[2]</sup>。酒精依赖的发病与社会心理、环境因素和遗传因素相关, 随着遗传学的发展, 酒精依赖的遗传基因研究成为研究热点, 乙醇脱氢酶 (ADH) 和乙醛脱氢酶 (ALDH) 的编码基因与酒精依赖的研究已相对成熟, 细胞色素 P4502E1 (Cytochrome P4502E1, CYP2E1) 同样作为酒精代谢的相关酶类, 其编码基因及基因多态性与酒精依

赖的研究逐渐进入研究者的视线中, CYP2E1 及其基因多态性可能与酒精依赖相关, 可能导致酒精依赖个体的药物代谢与酒精性或非酒精性肝脏损害, 甚至可能出现严重的药物不良反应。回顾 CYP2E1 与酒精依赖相关研究, 旨在了解 CYP2E1 及其基因多态性与酒精依赖及其相关疾病之间的关系, 进一步明确酒精依赖遗传相关问题, 为酒精依赖的早期干预提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源与检索策略

##### 1.1.1 资料来源

于 2019 年 12 月在中国知网、万方、维普等中文数据库和 PubMed、Web of science 等英文数据库中进行检索, 检索时限为从建库至 2019 年 12 月。

基金项目: 山东省自然科学基金(项目名称: 中国人群中酒精依赖的遗传学研究, 项目编号: ZR2016HM55)

### 1.1.2 检索策略

检索关键词为细胞色素 P450 (Cytochrome P450)、细胞色素 P4502E1 (Cytochrome P4502E1 或 CYP4502E1)、CYP2E1、基因 (Gene)、酒精依赖 (Alcohol Dependence, AD)、酒精 (Alcohol)。中文检索式:细胞色素 P450 or CYP2E1 and 基因 and 酒精;英文检索式: Cytochrome P450 or CYP2E1 and Gene and Alcohol Dependence。

### 1.2 文献纳入标准和排除标准

文献纳入标准:①研究对象为酒精依赖患者;②可提取有效数据;③中英文文献;④在学术期刊公开发表。排除标准:①重复文献;②会议论文;③数据资料缺失的文献;④质量低的文献;⑤综述文献。

### 1.3 文献筛选与质量评估

文章的筛选由第一作者和第二作者共同完成。

第一作者通过排除重复文献进行文献初筛;第二作者通过阅读文献的标题与摘要,对文献进行二次筛选。最后筛选出的全部文章交由第三作者进行审阅。第三作者通过对文献的研究对象、研究方法、样本量和研究的局限性对文献进行质量评估。入选文献整体质量良好、目的明确、实验流程与实验结果清晰。由于这些研究在研究对象、实验步骤以及分析方法上存在一定的异质性,不适合进行 Meta 分析,仅做描述性系统评价。

## 2 结 果

### 2.1 文献纳入的基本情况

初步共检索出文献 1 296 篇。其中最早的文献发表于 1991 年,最新文章发表于 2019 年;发表于 2009 年-2019 的英文文献 397 篇、中文文献 48 篇。通过对标题、摘要及全文进行阅读,最终纳入文献 27 篇。见图 1。

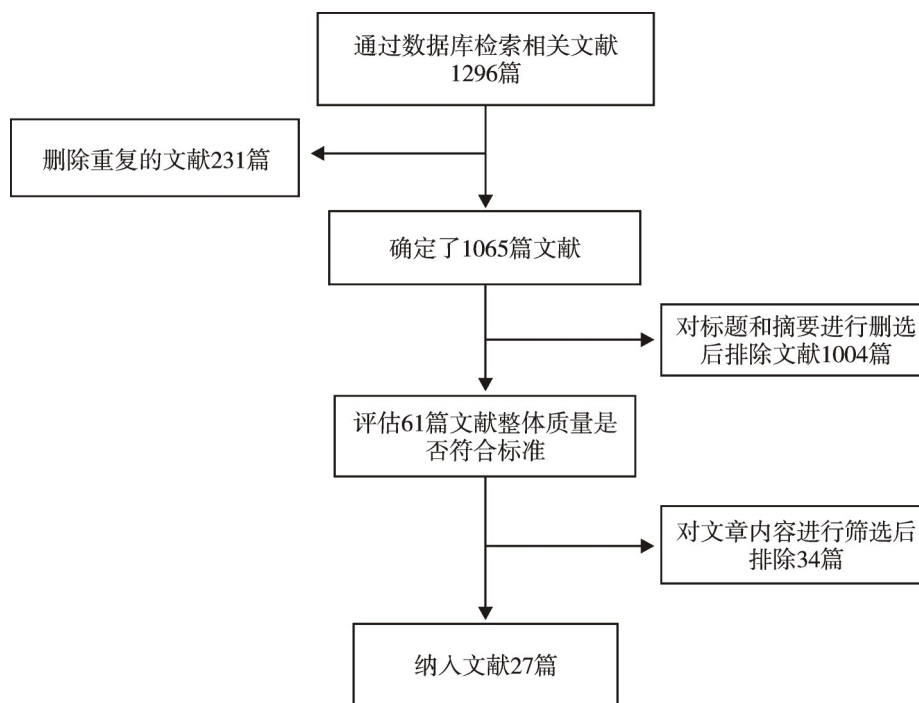


图 1 文献筛选流程图

### 2.2 酒精依赖多基因遗传

传统疾病研究方法双生子、寄养子及家系调查证明酒精依赖的发病与遗传因素相关。酒精依赖的遗传倾向是由多基因决定的,酒精依赖的相关基因大致可以分为两部分,首先是参与酒精代谢的相关酶基因,其次是乙醇及其代谢产物在体内蓄积尤其是在脑部蓄积后,与精神依赖密切相关的酶、受体、转运体的编码基因。酒精的代谢场所主要在肝

脏,参与代谢的主要酶系统是乙醇脱氢酶(ADH)和乙醛脱氢酶(ALDH),另外还有两种替代途径将乙醇氧化成乙酸,一种是通过微粒体乙醇氧化系统(Microsomal Ethanol Oxidizing System, MEOS)介导进行酒精代谢,另一种是由过氧化物酶体、过氧化氢酶介导的<sup>[3]</sup>。微粒体主要来源于内质网(Endoplasmic reticulum, ER),细胞色素 P450 酶(CYP)是 MEOS 的主要成分,约占乙醇氧化的 10%<sup>[4]</sup>。过氧化氢酶对

乙醇催化的反应能力因  $H_2O_2$  含量低受到限制,因此,过氧化氢酶在酒精的整体代谢中仅起次要作用<sup>[3]</sup>,这些酒精代谢相关酶的编码基因可能和酒精依赖基因遗传相关联。

### 2.3 CYP2E1

细胞色素 P450(CYP450)是一类血色素酶,在混合功能氧化酶系统中作为末端氧化酶,作用是催化内源性物质(如脂肪酸和类固醇)和外源性物质(如毒物、药物和致癌物)的代谢。CYP450 主要分布在内质网和线粒体内膜上,内质网和线粒体内膜为 CYP450 提供支架,促进了 CYP450 与氧化还原反应伴侣之间的相互作用以及和其他 P450 的相互作用<sup>[5]</sup>。CYP2E1 是 MEOS 系统参加乙醇诱导 P450 家族中最主要的诱导性 P450<sup>[6]</sup>,是一种把乙醇氧化成乙醛的最高活性的 P450,可能与酒精依赖及其相关疾病有关联,除了乙醇代谢之外还可以代谢多种药物、多不饱和脂肪酸、对乙酰氨基酚和大多数有机溶剂<sup>[7]</sup>。CYP2E1 主要存在于肝脏中,是肝细胞内化合物和毒物的代谢酶。同时大多数器官比如大脑、肠道和肾脏中也存在着大量 CYP2E1。但是 CYP2E1 在中枢神经系统中的表达和活性尚不完全清楚<sup>[8]</sup>。除去乙醇对 CYP2E1 的诱导外,CYP2E1 也可在多种代谢和营养下所诱导,如慢性肥胖、摄食过量、糖尿病等。一些激素水平例如胰岛素、胰高血糖素、睾丸激素等也对 CYP2E1 的水平有所影响<sup>[6]</sup>。CYP2E1 的高表达减弱了肝内胰岛素信号敏感性,加重胰岛素抵抗,同时 CYP2E1 使肝内脂肪酸和代谢异常,CYP2E1 对其诱导加强,可能导致脂肪肝的发生<sup>[9]</sup>。

#### 2.3.1 CYP2E1 与酒精代谢

米氏常数( $K_m$ )是指酶促反应达最大速度( $V_m$ )一半时的底物(S)的浓度。 $K_m$  可以反映酶与底物亲和力的大小,即  $K_m$  值越小,则酶与底物的亲和力越大;反之,亲和力则越小。CYP2E1 的酒精  $K_m$  值为 10 mM,是乙醇 ADH 的  $K_m$  值的 10 倍,两者均在社交性饮酒中所见的酒精浓度范围内。在酒精浓度低时,CYP2E1 对酒精的氧化能力约占肝脏内总酒精氧化能力的 10%。由于 CYP2E1 较高的  $K_m$  值,可以随着体内酒精浓度的增加而增加,因此,在体内酒精浓度高时,CYP2E1 便会增加对酒精的氧化作用,此时体内酒精代谢的大部分就是 CYP2E1 的氧化作用引起,是低浓度酒精氧化时的 10 倍<sup>[4]</sup>。相关动物实验显示,长期乙醇喂养的小鼠 CYP2E1 的表达活

性比对照组小鼠高<sup>[6]</sup>。也有研究显示,酒精脱氢酶阴性的小鼠在长期饮酒后,微粒体乙醇氧化系统活性增加,同时伴随细胞色素 P450(尤其是 CYP2E1)的升高和平滑内质网(SER)的增殖<sup>[10]</sup>。过量饮酒可导致内质网的应激反应,从而引起躯体上的酒精相关疾病,如肝脏、胰腺、大脑和心脏的酒精性疾病<sup>[11]</sup>。

#### 2.3.2 CYP2E1 的氧化应激作用

CYP2E1 对乙醇氧化为乙醛的活性是使用 NADPH 中的  $H^+$  和  $O_2$ , 导致产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)。另外产生的 ROS 与细胞大分子反应使蛋白质变性,使酶失活,引起 DNA 和 RNA 的损伤,产生细胞毒性,引起细胞损伤。在正常情况下,体内许多酶促和非酶促机制维持 ROS 的生理水平,ROS 的产生和去除速率以及 ROS 对细胞的损伤和修复之间形成一种稳定平衡。高浓度的 ROS 对机体绝对有害,与困扰人类的许多疾病相关,如糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病和急性乙醇治疗的毒性<sup>[6]</sup>。过量的 ROS 可以引发氧化应激,导致细胞凋亡和坏死。NADPH 的消耗会干扰呼吸链,这是 CYP2E1 活性引起氧化应激的关键。超氧化物歧化酶(SOD)可清除体内的 ROS,在预防氧化应激中起了重要作用<sup>[12]</sup>。

#### 2.3.3 CYP2E1 氧化应激与酒精依赖相关疾病的关系

CYP2E1 在乙醇诱导的氧化应激和酒精性肝损害中起重要作用,是酒精诱导肝损害的 ROS 的重要来源。相关动物实验研究显示,CYP2E1 在对酒精的催化循环中产生活性氧(ROS),促进氧化应激,加重了 FAS 抗体(Jo2)或细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)介导的肝脏毒性,并且在乙醇的长期慢性处理过程中 CYP2E1 水平逐渐升高,并协同 Jo2 和 LPS 引起更为严重的协同肝损害<sup>[6]</sup>。因此 CYP2E1 被认为是乙醇诱导的肝损害的主要起因;Leung 等<sup>[13]</sup>将敲除 CYP2E1 基因的小鼠作为实验组,野生型小鼠为对照组,喂食 4 周乙醇,在野生型小鼠中观察到酒精性脂肪肝,而在 CYP2E1 基因( $cyp2e1^{-/-}$ )小鼠中则没有发现。把人 CYP2E1 基因重新引入  $cyp2e1^{-/-}$  小鼠体内,并在小鼠中表达 CYP2E1,称之为  $cyp2e1^{-/-}$  KI 小鼠。经对 KI 小鼠进行长期乙醇喂养之后,KI 小鼠出现肝损害和氧化应激作用的增强与人 CYP2E1 水平升高有关,从而得出 CYP2E1 是酒精引起氧化性肝损伤的促成因素。类似的动物实验也



证实了 CYP2E1 是酒精性肝病的危险因素之一<sup>[14]</sup>。Abdelmegeed 等<sup>[15]</sup>研究表明,暴饮酒精之后,肝脏 CYP4502E1 在促进氧化应激、肠道渗漏和内毒素血症的发生中起重要作用。也有相关研究显示,由于肥胖、慢性酒精消耗等因素引起肝毒素的敏感性增加和 CYP2E1 的过度表达,CYP2E1 诱导氧化应激水平的增加伴发细胞凋亡,从而最终可导致组织重塑和酒精性心肌病,有时还会引起癌症的细胞转化<sup>[16]</sup>。可见 CYP2E1 在酒精代谢的过程中氧化应激反应和酒精性肝脏损害存在一定的联系。

## 2.4 细胞色素 P4502E1 基因多态性

### 2.4.1 细胞色素 P4502E1 基因多态性与酒精依赖

CYP2E 亚家族仅包括 CYP2E1 一个基因,位于 10 号染色体(10qter)的 10q24.3-qter 区域。作为酒精依赖的候选基因之一,CYP2E1 基因及其多态性受到广泛关注。一个基于家族的全基因组连锁分析使用主观高评量表(SHAS)测量酒精反应水平发现,酒精反应水平与 10 号染色体末端区域之间存在显著联系。经连锁和关联分析表明,酒精反应水平可能受 CYP2E1 基因本身序列变化或者其附近序列变化的影响<sup>[17]</sup>。武文煜<sup>[18]</sup>通过聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)的方法研究发现,CYP2E1 基因 B 型(杂合子 c1/c2)基因与酒精依赖及日最大饮酒量相关,但 c2 等位基因仅与酒精依赖相关,和日最大饮酒量不相关。一项对 101 名墨西哥裔美国人的研究表明,酒精依赖者 CYP2E1 RsaI c2 等位基因频率明显高于非酒精依赖者,饮酒起始年龄小于 25 岁的酒精依赖者 CYP2E1 c2 等位基因频率明显高于饮酒起始年龄大于 25 岁的酒精依赖者<sup>[19]</sup>。CYP2E1 RsaI 位 c2、DraI 位 C 等位基因频率和 RsaI/DraI 基因型与酒精中毒有较强的关联性。另外也有不同的发现,仅在 CYP2E1/TaqI 中观察到酒精和非酒精性切口之间的显著差异,酗酒者突变等位基因(CYP2E1/TaqI 的 A1)的频率显著高于非酗酒者,等位基因 A1 与酒精依赖患者酗酒的敏感性增加有关,而在 CYP2E1/DraI 和 CYP2E1/RsaI 中未发现酒精和非酒精性切口差异<sup>[20]</sup>。

在对墨西哥裔美国人中 CYP2E1 四个 SNP (CYP2E1\*1D、\*5B、\*6 和\*1B)进行联合研究时发现,单个 SNP 不能单独导致酒精依赖的易感性,且 c2 和 C 等位基因之间有着较高的连锁不平衡,其中特定单倍型 H6(1C-c2-C-A2)在饮酒年龄较晚和酒精摄入量较大的酒精依赖患者中发生频率较高,H6

可能会增加酒精中毒的易感性,而 H7(1C-c2-C-A1)和 H10(1C-c2-D-A1)可能会降低这种易感性。另外,在去除吸烟因素之后,H6、H7、H9(1C-c2-D-A2)的发生频率在酗酒者和对照组之间存在显著差异,可以认为,H6、H7、H9 单倍型在酗酒者临床表型中起一定作用<sup>[21]</sup>。但 Huang 等<sup>[4]</sup>研究表明,台湾汉族人群 CYP2E1 SNPs: CYP2E1\*1D, CYP2E1\*5B (rs2031920), CYP2E1\*6(rs6413432)和 CYP2E1\*1B (rs2070676)与首次饮酒年龄、酒精依赖年龄和每日饮酒量之间均无相关性。Crawford 等<sup>[22]</sup>研究显示,CYP2E1 基因中 rs6413419 与酒精依赖之间存在关联,但 rs3813865、rs3813867、rs915906、rs743535 及 rs2515642 与酒精依赖未发现明显关联。

### 2.4.2 细胞色素 P450 基因多态性和酒精依赖相关疾病

前额叶皮层和杏仁核介导了吸烟和饮酒的成瘾作用,Toselli 等<sup>[23]</sup>研究表明,酒精依赖患者较正常人杏仁核中 CYP2E1 基因表达升高。CYP2E1-1053T 等位基因是否是酒精依赖的危险因素目前仍存在一定的争议。Plemenitas 等<sup>[24]</sup>研究表明,CYP2E1-1053T 与酒精依赖发病风险不相关,但 CYP2E1 c. -1053C>T 多态性可能影响酒精依赖患者强迫和焦虑症状。也有研究发现,携带 CYP2E1-1293C 等位基因的酒精依赖患者高血压发生风险增高,这是由于细胞色素诱导增加从而导致高活性自由基氧化产物的产生,引导氧化应激和内皮诱导,同时这是原发性高血压的发病基础<sup>[25]</sup>。另有相关动物实验表明,长期摄入乙醇可引起睾丸功能衰竭,并且睾丸中 CYP2E1 mRNA 的过度表达与生精指数呈负相关<sup>[26]</sup>。通过睾丸 CYP2E1 和精子生成能力的相关性,可以假设 CYP2E1 参与了酒精依赖患者生育能力减退、甚至不育的非特异性发病机制。

## 3 结 论

综上所述,CYP2E1 作为乙醇在 MEOS 中代谢酒精的关键酶,CYP2E1 基因及其多态性与酒精依赖的发病年龄、日饮酒量和酒精依赖的发病风险相关,通过对有酒精依赖家族史的人群进行基因检测可预知患病风险,提前给予干预。CYP2E1 对于酒精依赖的遗传学研究进展有重要意义。一些证据表明 CYP2E1 的基因遗传多态性存在种族差异<sup>[27]</sup>。在 CYP2E1 基因与酒精依赖的相关性研究中,得出了不同的结果,可能是由于被试者种族差异、样本量大小、是否排除影响酒精依赖内表型分型因素以

及基因分型的差异所致。因此,在未来对酒精依赖基因进行研究时,可以扩大样本量以增加数据的可信程度,对酒精依赖内表型进行分型(如家族史和反社会人格等),选用全基因组关联分析(GWAS)方法,探究酒精依赖相关基因,了解基因编码蛋白质的作用机制,为酒精依赖靶向治疗提供新思路。

## 参考文献

- [1] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 665-673.
- [2] Reilly MT, Noronha A, Goldman D, et al. Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 122: 3-21.
- [3] Li H, Toth E, Cherrington NJ. Alcohol metabolism in the progression of human nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164(2): 428-438.
- [4] Huang CY, Kao CF, Chen CC, et al. No association of CYP2E1 genetic polymorphisms with alcohol dependence in Han Taiwanese population [J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(7): 646-649.
- [5] Brignac-Huber LM, Park JW, Reed JR, et al. Cytochrome P450 organization and function are modulated by endoplasmic reticulum phospholipid heterogeneity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(12): 1859-1866.
- [6] Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(5): 723-738.
- [7] Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(2): 395-398.
- [8] García-Suástegui WA, Ramos-Chávez LA, Rubio-Osornio M, et al. The role of CYP2E1 in the drug metabolism or bioactivation in the brain [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 4680732.
- [9] 余辉, 段永强, 谢明, 等. 细胞色素 P4502E1 在大鼠非酒精性脂肪肝形成中的作用 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2015, 25(6): 349-351, 394.
- [10] Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role [J]. *Drug Metab Rev*, 2004, 36(3-4): 511-529.
- [11] Ji C. Mechanisms of alcohol-induced endoplasmic reticulum stress and organ injuries [J]. *Biochem Res Int*, 2012: 216450.
- [12] Shirato T, Homma T, Lee J, et al. Oxidative stress caused by a SOD1 deficiency ameliorates thioacetamide-triggered cell death via CYP2E1 inhibition but stimulates liver steatosis [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(3): 1319-1333.
- [13] Leung TM, Lu Y. Alcoholic liver disease: from CYP2E1 to CYP2A5 [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2017, 10(3): 172-178.
- [14] Lu Y, Cederbaum AI. Cytochrome P450s and alcoholic liver disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(14): 1502-1517.
- [15] Abdelmegeed MA, Banerjee A, Jang S, et al. CYP2E1 potentiates binge alcohol-induced gut leakiness, steatohepatitis, and apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 1238-1245.
- [16] Jing L, Jin CM, Li SS, et al. Chronic alcohol intake-induced oxidative stress and apoptosis: role of CYP2E1 and calpain-1 in alcoholic cardiomyopathy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 359(1-2): 283-292.
- [17] Webb A, Lind PA, Kalmijn J, et al. The investigation into CYP2E1 in relation to the level of response to alcohol through a combination of linkage and association analysis [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(1): 10-18.
- [18] 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.
- [19] Konishi T, Calvillo M, Leng AS, et al. The ADH3\*2 and CYP2E1 c2 alleles increase the risk of alcoholism in Mexican American men [J]. *Exp Mol Pathol*, 2003, 74(2): 183-189.
- [20] Montano Loza AJ, Ramirez Iglesias MT, Perez Diaz I, et al. Association of alcohol-metabolizing genes with alcoholism in a Mexican Indian (Otomi) population [J]. *Alcohol*, 2006, 39(2): 73-79.
- [21] Yang M, Tsuang J, Wan YJ. A haplotype analysis of CYP2E1 polymorphisms in relation to alcoholic phenotypes in Mexican Americans [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(12): 1991-2000.
- [22] Crawford A, Dalvie S, Lewis S, et al. Haplotype-based study of the association of alcohol and acetaldehyde-metabolizing genes with alcohol dependence (with or without comorbid anxiety symptoms) in a cape mixed ancestry population [J]. *Metab Brain Dis*, 2014, 29(2): 333-340.
- [23] Toselli F, Booth Depaz IM, Worrall S, et al. Expression of CYP2E1 and CYP2U1 proteins in amygdala and prefrontal cortex: influence of alcoholism and smoking [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(5): 790-797.
- [24] Plemenitas AV, Kastelic M, Porcelli S, et al. Genetic variability in CYP2E1 and catalase gene among currently and formerly alcohol-dependent male subjects [J]. *Alcohol Alcohol*, 2015, 50(2): 140-145.
- [25] Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA. CYP2E1 gene promoter polymorphism-1293G>C increases the risk of essential hypertension in men with alcohol abuse [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 155(6): 734-737.
- [26] Shayakhmetova GM, Bondarenko LB, Kovalenko VM, et al. CYP2E1 testis expression and alcohol-mediated changes of rat spermatogenesis indices and type I collagen [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2013, 64(2): 51-60.
- [27] Wang L, Ren G, Li J, et al. Genetic polymorphism analysis of cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in a Chinese Tibetan population [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(47): e8855.

(收稿日期:2019-12-13)

(本文编辑:吴俊林)