



Original Article

The Association between Genetic and Racial Factors in Ethanol Containing Beverages Metabolism and Health Risks in Human

Hoang Thi Thu Yen*

TNU University of Sciences, Tan Thinh, Thai Nguyen, Vietnam

Received 04 June 2020

Revised 08 November 2021; Accepted 23 February 2023

Abstract: Ethanol-containing beverages (alcoholic beverages) are socially acceptable beverages expected to provide refreshment, satisfaction, and stress relief. Common types of ethanol-containing beverages include wine, beer, and syrup. According to the World Health Organization, alcohol abuse is a risk factor for high mortality and many diseases in humans such as fatty liver, hepatomegaly, cirrhosis, liver cancer, larynx cancer, nasopharynx cancer, stomach and esophageal cancer,... In humans, ethanol is eliminated mainly through metabolism in two ways: Oxidative pathway with the participation of enzymes: alcohol dehydrogenase (ADH), aldehyde dehydrogenase (ALDH), cytochrome P450, and catalase; non-oxidative pathways involving phospholipase and fatty acid ethyl ester (FAEE) synthase. Alcohol abuse is believed to be caused by genetic factors (*ADH*, *ALDH*,...), psychological factors, and social factors. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism helped explain why certain ethnic groups and individuals have higher or lower ethanol-related health risks and the development of alcohol abuse syndrome. In Vietnam, using ethanol-containing beverages is a habit imbued with traditional culture. At the same time, wine and beer abuse is already a problem and causes many serious consequences for public health, family happiness, and social safety. Meanwhile, the concept that drinking alcohol helps relieve nervous tension is common, many people still feel subjectively drinking alcohol to be healthier. Some studies have shown differences in SNPs of gene encoding-enzymes involved in ethanol metabolism in Vietnamese. Therefore, it is necessary to study the relationship between SNPs of these genes with alcohol and beer drinking habits leading to abuse and the risks of ethanol-related diseases.

Keywords: Alcohol abuse, alcohol dehydrogenase, aldehyd dehydrogenase, cytochrom P450, catalase.

* Corresponding author.

E-mail address: yenhtt@tnus.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5094>

Mối liên quan giữa yếu tố di truyền, chứng tộc trong chuyển hóa ethanol có trong đồ uống và các nguy cơ ảnh hưởng đến sức khỏe ở người

Hoàng Thị Thu Yên*

Trường Đại học Khoa học, Đại học Thái Nguyên, Tân Thịnh, Thái Nguyên, Việt Nam

Nhận ngày 04 tháng 6 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 08 tháng 11 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 23 tháng 02 năm 2023

Tóm tắt: Đồ uống có ethanol là đồ uống được xã hội chấp nhận, được kỳ vọng sẽ mang lại sự sáng khoái, thỏa mãn và giảm căng thẳng. Các loại đồ uống có ethanol phổ biến bao gồm: rượu, bia và siro. Theo tổ chức y tế thế giới, lạm dụng đồ uống có ethanol là yếu tố gây nguy cơ tử vong cao và nhiều bệnh tật ở người như gan nhiễm mỡ, gan to, xơ gan, ung thư gan, ung thư thanh quản, ung thư vòm họng, ung thư dạ dày và thực quản,... Ở người, ethanol được loại bỏ chủ yếu thông qua quá trình chuyển hóa theo hai con đường. Con đường oxy hóa với sự tham gia của các enzyme: alcohol dehydrogenase (ADH), aldehyd dehydrogenase (ALDH), cytochrom P450 và catalase. Con đường không oxy hóa với sự tham gia của phospholipase và fatty acid ethyl ester (FAEE) synthase. Lạm dụng đồ uống có ethanol được cho là có nguyên nhân từ yếu tố di truyền (ADH, ALDH,...) và tâm lý, xã hội. Sự đa hình về trình tự nucleotide (single nucleotide polymorphisms - SNPs) gen mã hoá enzyme tham gia chuyển hoá ethanol đã giúp giải thích tại sao một số nhóm dân tộc và cá nhân có các nguy cơ sức khỏe liên quan đến ethanol cao hơn hoặc thấp hơn cũng như phát triển chứng lạm dụng. Ở Việt Nam, sử dụng đồ uống có ethanol là một thói quen mang đậm nét văn hoá truyền thống. Đồng thời, lạm dụng rượu, bia đã là một vấn nạn và gây ra nhiều hậu quả nghiêm trọng cho sức khỏe cộng đồng, hạnh phúc gia đình và an toàn xã hội. Trong khi đó, quan niệm uống rượu bia giúp giải toả căng thẳng thân kinh là phổ biến, nhiều người vẫn cảm nhận chủ quan uống rượu vào khỏe hơn. Một số nghiên cứu chỉ ra sự khác biệt về SNPs gen mã hoá enzyme tham gia chuyển hoá ethanol ở người Việt Nam. Do đó, việc nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa SNPs của các gen này với thói quen uống rượu, bia dẫn đến lạm dụng và các nguy cơ mắc các bệnh liên quan đến ethanol là cần thiết.

Từ khóa: Lạm dụng rượu, bia; alcohol dehydrogenase; aldehyd dehydrogenase; cytochrom P450, catalase.

1. Mở đầu

Đồ uống có ethanol còn được gọi là đồ uống có cồn là loại thức uống được xã hội chấp nhận và kỳ vọng sẽ mang lại sự sáng khoái, thỏa mãn và giảm căng thẳng. Các loại đồ uống có ethanol phổ biến bao gồm: rượu, bia và siro. Nhìn chung, hầu hết mọi người đều uống một cách có trách nhiệm, tuy nhiên việc uống liên

tục có thể là giai đoạn đầu cho việc lạm dụng [1]. Năm 2018, tổ chức y tế thế giới (World Health Organization - WHO) đã công bố bức tranh sử dụng đồ uống có ethanol và gánh nặng bệnh tật do loại đồ uống này gây ra. Lạm dụng đồ uống có ethanol là yếu tố gây nguy cơ tử vong cao và nhiều bệnh tật ở người, số ca tử vong do ung thư liên quan đến sử dụng đồ uống có ethanol chiếm 4,2% tổng số ca ung thư vào năm 2016 [2]. Theo Micu và các cộng sự [3], ngoài yếu tố di truyền là các enzyme chuyển hóa ethanol (ADH1B, ALDH2) liên quan đến lạm dụng rượu còn có yếu tố tâm lý và xã hội.

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: yenhtt@tnus.edu.vn

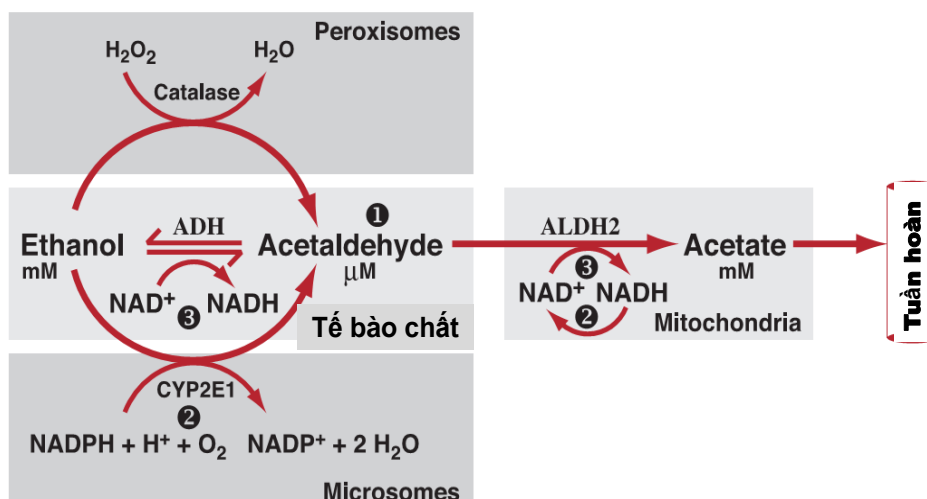
<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5094>

Sử dụng rượu là một thói quen mang đậm nét văn hoá truyền thống tại nhiều quốc gia trong đó có Việt Nam. Rượu được sử dụng trong sinh hoạt hàng ngày, trong những dịp lễ, tết, hội, trong mối liên hệ công việc,... Song rượu lại là chất kích thích, gây nghiện vì vậy người sử dụng rất dễ bị lệ thuộc với mức độ dung nạp ngày càng nhiều dẫn đến tình trạng lạm dụng rượu. Lạm dụng rượu, bia ở Việt Nam đã là một vấn nạn và gây ra nhiều hậu quả nghiêm trọng cho sức khoẻ cộng đồng, hạnh phúc gia đình và trật tự an toàn xã hội. Theo nghiên cứu của Lưu Bích Ngọc và các cộng sự [4], Việt Nam hiện được đánh giá là quốc gia được ước tính có mức tiêu thụ rượu, bia cao ở Đông Nam Á, chỉ xếp sau Thái Lan. Nhóm nghiên cứu đã điều tra phỏng vấn 5,200 người ở 12 tỉnh/thành phố đại diện cho các vùng của cả nước và cho thấy lượng rượu, bia được sử dụng trung bình của một người Việt Nam là tương đối lớn, gần 60% người được khảo sát sử dụng rượu, bia; gần 50% nam giới đang sử dụng rượu, bia ở mức vừa trở lên và 8% uống ở mức nghiện hoặc nghiện nặng. Trong khi đó, đánh giá về sức khoẻ thể chất cảm nhận, chiếm bộ phận, ưu thế vẫn là cảm nhận chủ quan uống rượu, bia vào khoẻ hơn. Đánh giá về sức khoẻ tinh thần cảm nhận, quan

niệm uống rượu, bia giúp giải toả căng thẳng thần kinh vẫn là phổ biến. Thực tế, đây là nguy cơ đối với sức khoẻ khi sử dụng rượu, bia nhiều và lâu dài. Trên cơ sở quá trình chuyển hoá ethanol ở người, bài báo này phân tích mối liên quan giữa yếu tố di truyền, chủng tộc trong chuyển hóa đồ uống chứa ethanol và các nguy cơ ảnh hưởng đến sức khoẻ ở người.

2. Các con đường chuyển hóa ethanol

Sau khi uống, ethanol được hấp thụ bằng cách khuếch tán thụ động từ dạ dày xuống ruột non, đi vào tĩnh mạch và đến gan. Tốc độ loại bỏ ethanol phụ thuộc vào một số yếu tố, cả di truyền và môi trường như: giới tính, tuổi, chủng tộc, thực phẩm, thuốc, mức độ uống rượu,... Loại bỏ ethanol xảy ra chủ yếu thông qua quá trình chuyển hóa, một phần nhỏ của ethanol được bài tiết qua hơi thở (0,7%), nước tiểu (0,3%) và mồ hôi (0,1%). Nhìn chung, ethanol được chuyển hóa theo hai con đường: con đường oxy hóa với sự tham gia của các enzyme: alcohol dehydrogenase (ADH), aldehyd dehydrogenase (ALDH), cytochrom P450 và catalase (Hình 1) và các con đường không oxy hóa với sự tham gia của phospholipase và fatty acid ethyl ester (FAEE) synthase (Hình 2) [5, 6].



Hình 1. Các con đường oxy hóa chuyển hóa ethanol [6].

Chuyển hóa ethanol xảy ra chủ yếu thông qua quá trình oxy hóa và bị chi phối trực tiếp bởi đặc tính xúc tác của các enzyme: ADH, cytochrom P450 và catalase. Trong đó, ADH có chức năng oxy hóa ethanol nội sinh được tạo ra bởi các vi sinh vật đường ruột, oxy hóa ethanol ngoại sinh và các ethanol khác được hấp thụ trong chế độ ăn uống. ADH có tính đặc hiệu cơ chất rộng và được định vị trong tế bào chất của tế bào. Enzyme ADH được tìm thấy với số lượng cao nhất trong gan, tiếp theo là đường tiêu hóa, thận, niêm mạc mũi, tinh hoàn và tử cung. Nhiều dạng ADH tồn tại trong gan người với các hoạt tính khác nhau. Cấu tạo ADH ở người bao gồm kẽm và hai tiểu đơn vị 40 kDa có thể giống hoặc khác nhau, hình thành từ sự liên kết của các tiểu đơn vị được mã hóa bởi bảy gen. Do đó, tạo nên hơn 20 isozyme ADH với hoạt tính chuyển hóa ethanol khác nhau.

Bảy gen mã hóa các ADH đều được định vị trên nhiễm sắc thể số 4 cánh dài, có kích thước khoảng 370 kb (Bảng 1). Các gen *ADH1A*, *ADH1B* và *ADH1C* mã hóa các enzyme có vai trò chính trong chuyển hóa ethanol ở gan. Gen *ADH4* biểu hiện ở gan, thận, phổi và giác mạc. Trong khi, gen *ADH5* được biểu hiện ở hầu hết các mô.

Đến nay, gen *ADH6* đã được xác định biểu hiện ở gan và đường tiêu hóa, nhưng vẫn chưa có dữ liệu nào công bố về chức năng của enzyme mã hóa từ gen này. Gen *ADH7* chủ yếu được tìm thấy trong các tế bào nội mô, chẳng hạn như các tế bào lót thực quản và mô dạ dày, cũng như trong quá trình phát triển phôi. Ở người trưởng thành, *ADH7* có liên quan đến sự chuyển hóa ethanol đầu tiên diễn ra trong các mô dạ dày, thực quản trước khi ethanol được đưa đến gan qua tĩnh mạch [5-8].

Bảng 1. Các gen và alen *ADH* ở người [6]

Lớp	Tên gen chính thức	Protein	Mô
I	<i>ADH1A</i>	A	Gan
	<i>ADH1B</i> (alen *1; *2 và *3)	$\beta 1, \beta 2, \beta 3$	Gan, phổi
	<i>ADH1C</i> (alen *1 và *2)	$\gamma 1, \gamma 2$	Gan, đường tiêu hóa
II	<i>ADH4</i>	Π	Gan, giác mạc, đường tiêu hóa
III	<i>ADH5</i>	X	Hầu hết các mô
IV	<i>ADH7</i>	Σ	Đường tiêu hóa
V	<i>ADH6</i>	Chưa xác định	Gan, đường tiêu hóa

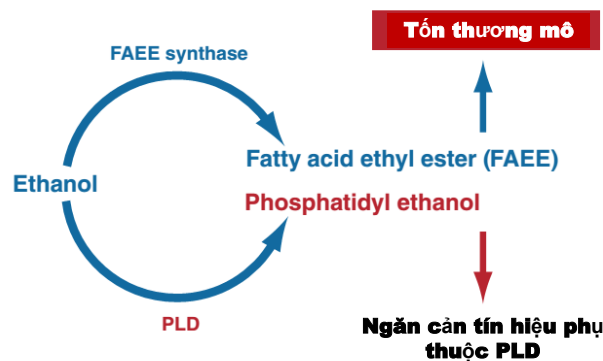
Một phần nhỏ của ethanol được chuyển hóa bởi các enzyme oxy hóa khác ngoài ADH, đó là cytochrom P450 và catalase. Cytochrom P450 là một họ enzyme chứa sắt có liên quan đến quá trình oxy hóa ethanol, steroid, axit béo,... Nồng độ cytochrom P450 cao nhất là ở gan, nơi chúng có mặt chủ yếu ở mạng lưới nội chất (microsome), một số cytochrom P450 được tìm thấy trong ty thể. Có nhiều isoform của cytochrom P450, hơn 100 họ gen đã được xác định. CYP2E1 là một cytochrom P450 có hoạt tính cao nhất trong chuyển hóa ethanol, được cảm ứng khi uống đồ uống chứa ethanol ở giai đoạn mãn tính và có thể đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa ethanol ở người lạm dụng. Ở nồng độ ethanol thấp, CYP2E1 có thể chuyển hóa khoảng 10% ethanol ở gan. Có đến 13 đa hình

CYP2E1 khác nhau đã được xác định, một trong số đó có thể là yếu tố nguy cơ phát sinh ung thư. Catalase cũng chứa sắt được tìm thấy trong thể peroxisome của tế bào ở gan và não bộ, enzyme này chuyển hóa ethanol và kèm theo chức năng chống oxy hóa quan trọng vì nó thường xúc tác loại bỏ H_2O_2 . Con đường chuyển hóa ethanol với sự tham gia của catalase bị giới hạn bởi tỷ lệ tạo H_2O_2 khá thấp trong điều kiện tế bào sinh lý bình thường và dường như có vai trò không đáng kể trong quá trình oxy hóa ethanol ở gan [5].

Con đường oxy hóa và không oxy hóa ethanol có liên quan đến nhau. Ức chế quá trình oxy hóa ethanol bằng các hợp chất ức chế ADH, CYP2E1 và catalase dẫn đến sự gia tăng chuyển hóa không oxy hóa ethanol và làm tăng

sản xuất FAEE ở gan và tuyến tụy. Ethanol được chuyển hóa không có sự oxy hóa là rất nhỏ, nhưng các sản phẩm của nó có thể có liên quan đến bệnh lý. Có hai con đường chuyển hóa ethanol không có sự oxy hóa, con đường thứ nhất dẫn đến sự hình thành các phân tử FAEE từ phản ứng của ethanol với các axit béo hữu cơ (Hình 2). FAEE tồn tại lâu sau khi ethanol được loại bỏ và có thể gây tổn thương mô. Con đường không có sự oxy hóa thứ hai yêu cầu enzyme phospholipase D (PLD), phá

vỡ phospholipids để tạo ra axit phosphatidic. Con đường này là một quá trình quan trọng trong giao tiếp tế bào, PLD có hoạt tính chuyển hóa ethanol mạnh và phản ứng chuyển hóa xảy ra chủ yếu ở nồng độ ethanol cao. Sản phẩm của phản ứng này, phosphatidyl ethanol được chuyển hóa kém và có thể tích lũy nhiều sau khi hấp thụ một lượng lớn ethanol, nhưng tác dụng của nó đối với tế bào vẫn cần được nghiên cứu thêm [6].



Hình 2. Con đường chuyển hóa ethanol không có sự oxy hóa [6].

Nhiều nghiên cứu cho rằng, ethanol được oxy hóa chủ yếu ở gan [6, 9]. Sản phẩm trung gian của quá trình oxy hóa ethanol trong cơ thể là acetaldehyde (CH_3CHO), một chất cực độc và được biết đến như chất gây ung thư. Tuy nhiên, acetaldehyde thường có thời gian tồn tại ngắn, nó nhanh chóng được chuyển hóa thành một hợp chất ít độc hơn là acetate (CH_3COO) bởi aldehyd dehydrogenase (ALDH). Acetate sau đó được phân hủy thành carbon dioxide và nước để loại bỏ dễ dàng [8]. Đến nay, 19 gen *ALDH* có chức năng đã được xác định trong bộ gen người. Tuy nhiên, chỉ có các gen *ALDH1A*, *ALDH1B* và *ALDH2* mã hóa các isozyme có liên quan đến quá trình oxy hóa acetaldehyde. *ALDH1A* có ở tế bào chất được phân bố khắp các mô bao gồm não, có hoạt tính thấp trong oxy hóa acetaldehyde. *ALDH1B* và *ALDH2* đều có ở ty thể, *ALDH1B* có mặt ở màng ngoài còn *ALDH2* tồn tại trong chất nền. *ALDH2* được mã hoá từ gen thuộc nhiễm sắc thể 12q24.2, được biểu hiện cao ở gan và dạ dày,

hoạt tính oxy hóa acetaldehyde cao và có vai trò chính trong quá trình oxy hóa acetaldehyde in vivo [10].

3. Mối liên quan giữa enzyme tham gia vào con đường chuyển hóa ethanol và hậu quả đối với sức khỏe ở người lạm dụng đồ uống có ethanol

Các con đường chuyển hóa ethanol khác nhau được mô tả ở trên có nhiều hậu quả bất lợi góp phần gây tổn thương mô và các bệnh gặp ở người lạm dụng đồ uống có ethanol. Ethanol được chuyển hóa đầu tiên ở dạ dày nhưng con đường chính của quá trình chuyển hóa ethanol liên quan đến ADH và ALDH dẫn đến việc tạo ra NADH chủ yếu xảy ra ở gan. NADH sau đó bị oxy hóa bởi một loạt các phản ứng hóa học trong ty thể qua hệ thống vận chuyển điện tử của ty thể hoặc chuỗi hô hấp, cuối cùng dẫn đến việc chuyển electron sang oxy phân tử (O_2), sau đó liên kết với các proton (H^+) tạo ra nước

(H₂O). Ngoài ra, ethanol còn gián tiếp làm tăng sử dụng oxy tế bào bằng cách kích hoạt các tế bào Kupffer trong gan và gây nên tình trạng thiếu oxy ảnh hưởng đến các quá trình khác ở gan và tổn thương gan. Quá trình oxy hóa ethanol tạo ra một môi trường tế bào chất được khử mạnh trong các tế bào gan. Nói cách khác, những phản ứng chuyển hóa ethanol khiến các tế bào gan ở trạng thái đặc biệt dễ bị tổn thương từ các sản phẩm của quá trình chuyển hóa như các gốc tự do và acetaldehyde [6]. Bình thường, các ALDH có hoạt tính oxi hóa acetaldehyde vượt quá khả năng acetaldehyde được tạo ra từ các con đường oxi hóa ethanol khác nhau. Do đó, lượng acetaldehyde lưu thông là rất thấp. Sử dụng đồ uống có ethanol mãn tính làm giảm quá trình oxy hóa acetaldehyde, do hoạt động của ALDH2 giảm hoặc do chức năng ty thể bị suy yếu, dẫn đến lượng acetaldehyde tăng lên. Ngoài ra, hàm lượng acetaldehyde còn tăng do sự phát sinh các biến thể của ALDH2 có hoạt tính thấp hoặc không có chức năng. Acetaldehyde có khả năng liên kết với các protein như enzyme, protein microsome và vi ống, nó cũng liên kết với chất dẫn truyền thần kinh góp phần vào phát triển chứng lạm dụng đồ uống có ethanol và liên kết với DNA hình thành nên các chất gây ung thư. Sự hình thành các liên kết với protein trong tế bào gan làm suy yếu sự bài tiết protein và được cho là nguyên nhân của sự mở rộng gan dẫn đến gan to. Mặt khác, acetaldehyde liên kết với protein (liên kết với lysine) đã được phát hiện trong màng sinh chất của tế bào gan và có thể gián tiếp góp phần gây tổn thương gan vì cơ thể nhận ra chúng là "lạ" và do đó tạo ra kháng thể chống lại chúng. Sự tương tác này phá hủy các tế bào gan, còn được gọi là nhiễm độc gan. Ngoài các tác dụng độc hại của nó, một số nhà nghiên cứu tin rằng acetaldehyde có thể là nguyên nhân của một số hành vi và sinh lý của người sử dụng đồ uống có ethanol. Ví dụ, khi acetaldehyde được dùng cho động vật thí nghiệm, nó sẽ dẫn đến tình trạng rối loạn, suy giảm trí nhớ và buồn ngủ,... [6, 8].

Mặt khác, acetate tạo ra từ quá trình oxy hóa acetaldehyde và NADH được cho là có liên quan đến sinh tổng hợp lipid và cholesterol

trong ty thể của các mô ngoại biên và não dẫn đến sự phát triển của bệnh gan nhiễm mỡ nếu lạm dụng đồ uống có ethanol. Hơn 90% người lạm dụng đồ uống có ethanol mắc bệnh gan nhiễm mỡ, đây là giai đoạn đầu của tổn thương gan sau khi uống mãn tính, sau đó sẽ là viêm, apoptosis, xơ hóa và cuối cùng là xơ gan. Hơn nữa, acetaldehyde không phải là sản phẩm phụ gây ung thư duy nhất của quá trình chuyển hóa ethanol. Khi ethanol được chuyển hóa bởi CYP2E1, các phân tử có khả năng phản ứng cao chứa oxy hoặc các loại oxy phản ứng (reactive oxygen species - ROS) được tạo ra. ROS có thể làm hỏng protein và DNA hoặc tương tác với các chất khác để tạo ra các hợp chất gây ung thư, điều này có thể gây nên các tổn thương gan ở người lạm dụng đồ uống có ethanol và đóng vai trò quan trọng trong phát triển ung thư gan. Ngoài ra, CYP2E1 kích hoạt nhiều tiền chất gây ung thư có trong thuốc lá. Do đó, sử dụng đồng thời đồ uống có ethanol và hút thuốc lá làm tăng đáng kể ung thư thực quản và thanh quản. Một lượng nhỏ ethanol được loại bỏ bằng tương tác với các axit béo tạo thành các hợp chất FAEE, các hợp chất này được chứng minh là góp phần gây tổn thương cho gan và tuyến tụy [6]. Như vậy, lạm dụng đồ uống có ethanol góp phần vào nguy cơ phát triển các bệnh như gan nhiễm mỡ, gan to, xơ gan,... và các bệnh ung thư khác nhau như: ung thư gan, thanh quản, vòm họng, dạ dày, thực quản,... [6, 8, 11-14].

Nhiều nghiên cứu cho thấy, việc sử dụng đồ uống có ethanol và các vấn đề sức khỏe liên quan đến sự khác biệt ở mỗi cá nhân trong quá trình chuyển hóa ethanol hoặc cách thức ethanol được loại bỏ khỏi cơ thể. Sự khác biệt trong chuyển hóa ethanol có thể khiến một số người có nguy cơ cao hơn trong khi những người khác có thể được bảo vệ phần nào khỏi các tác động có hại của ethanol. Câu hỏi được đặt ra là tại sao một số người có thể uống nhiều hơn những người khác? Và tại sao một số người uống lại phát triển các vấn đề bất lợi cho sức khỏe, trong khi những người khác thì không? Nhiều người lạm dụng đồ uống có ethanol không bị ung thư và một số người chỉ uống vừa phải phát triển ung thư. Thực tế, một số biến thể

gen tham gia con đường chuyển hoá ethanol có thể bảo vệ các cá nhân chống lại chứng lạm dụng nhưng chính các gen bảo vệ này có thể làm tăng tính dễ bị tổn thương của họ đối với các vấn đề liên quan đến đồ uống chứa ethanol. Một số biến thể của các enzyme này hoạt động hiệu quả hơn hoặc kém hơn những loại khác; điều này có nghĩa là một số người có thể chuyển hóa ethanol thành acetaldehyde hoặc acetaldehyde thành acetate nhanh hơn những người khác. ADH nhanh hoặc ALDH chậm có thể khiến acetaldehyde độc hại tích tụ trong cơ thể. Sự khác biệt về SNPs các gen liên quan đến con đường chuyển hóa ethanol tạo nên sự khác biệt giữa các cá nhân trong việc tiếp xúc với acetaldehyde, dẫn đến các tác động có thể gây ung thư và một số bệnh ở người [15].

4. Mối liên quan giữa một số SNPs gen mã hóa enzyme tham gia con đường chuyển hóa ethanol ở một số nhóm dân tộc trên thế giới với lạm dụng đồ uống có ethanol

Phân tích của Edenberg và dtg (2018) cho thấy rằng, SNPs của các gen *ADH1B*, *ADH1C* và *ALDH2* ảnh hưởng lớn đến hoạt động enzyme đã được quan tâm nghiên cứu trên toàn thế giới. Ví dụ alen *ADH1B*2* đột biến (rs1229984) chuyển

hóa ethanol mạnh hơn so với alen *ADH1B*1* kiểu dại, kết quả là những người mang kiểu gen *ADH1B*2/*2* cho thấy acetaldehyde tăng cao trong máu. Ngược lại, *ADH1C*2* (rs698) ít hoạt động hơn khoảng 1,5 đến 2 lần so với alen kiểu dại của *ADH1C*1*. Trong trường hợp của gen *ALDH2*, sự xuất hiện của một hoặc cả hai alen *ALDH2*2* (rs671) có thể làm giảm nghiêm trọng hoạt động của enzyme xuống 5-20% [16]. Sự khác biệt về tỷ lệ của các alen *ADH* và *ALDH2* ở các quần thể dân tộc khác nhau là cơ sở để nghiên cứu kiểm tra sự khác biệt về sắc tộc trong chuyển hóa ethanol. Năm 2012, Cederbaum và dtg [5] đã công bố kết quả nghiên cứu về đa hình rs1229984 gen *ADH1B* và rs698 gen *ADH1C* có tỉ lệ thay đổi trong các nhóm chủng tộc khác nhau (Bảng 2). Trong đó, *ADH1B*1* chiếm chủ yếu ở dân da trắng và da đen, tần số *ADH1B*2* phổ biến ở người Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc nhưng hiếm gặp ở người gốc châu Âu và châu Phi. *ADH1C*1* và *ADH1C*2* xuất hiện với tần số gần bằng nhau trong quần thể người da trắng, *ADH1C*1* chiếm 85-95% ở người Mỹ da đen và người Nhật Bản. Alen *ALDH2*2* có ở gần 50% dân số Đông Á được nghiên cứu (người Hán, Đài Loan và Nhật Bản) và không thấy có trong các quần thể nguồn gốc da trắng [5, 6].

Bảng 2. Tần số các alen *ADH* của một số chủng tộc trên thế giới [5]

Chủng tộc/Alen	<i>ADH1B*1</i>	<i>ADH1B*2</i>	<i>ADH1C*1</i>	<i>ADH1C*2</i>
Người Mỹ da trắng	>95%	<5%	50%	50%
Người Âu da trắng	85%	15%	60%	40%
Nhật Bản	15%	85%	95%	5%
Người Mỹ da đen	85%	<5%	85%	15%

Vatansver và dtg [17] nghiên cứu SNPs (rs1229984, rs698 và rs671) của các gen *ADH1B*, *ADH1C* và *ALDH2* ở người Thổ Nhĩ Kỳ thu được kết quả tỉ lệ các alen của *ADH1B* và *ADH1C* giống với nghiên cứu ở người da trắng đã công bố trước đây, và thêm một lần nữa khẳng định người Thổ Nhĩ Kỳ chỉ có alen *ALDH2*1*. Phát hiện gần đây của Zhong và dtg [18] khi nghiên cứu đa hình rs671 gen *ALDH2* của 7966 số cá thể trong cộng đồng dân tộc

Hakka cư trú ở tỉnh Quảng Đông, Trung Quốc thu được 47,97% cá thể mang alen *ALDH2*2*. Ngoài ra, một số đa hình gen *CYP2E1* khác đã được xác định. Trong đó, alen *CYP2E1*5B C* (rs2031920/rs3813867) được tìm thấy có tần số cao hơn ở người Trung Quốc (23%) và người Mỹ gốc Phi (31%) so với người da trắng (1%; 7%). Alen *CYP2E1*5B C* được chứng minh là biểu hiện khác biệt trong các quần thể chủng tộc khác nhau và có hoạt tính enzyme

cao hơn so với *CYP2E1*5B T* [10, 18]. Đa hình rs1229984, rs698 và rs671 và rs2031920 của 584 cá thể của 5 dân tộc Trung Quốc (Han, Hui, Tây Tạng, Mông Cổ và Uygur) đã được nghiên cứu. Các phân tích thống kê về tần số alen chỉ ra rằng tần số của tất cả SNPs ngoại trừ *ADH1C* có mức độ khác nhau trong năm nhóm dân tộc. Trong đó, người Tây Tạng có tần số của một số alen mã hóa enzyme có hoạt tính cao trong chuyển hóa ethanol là lớn nhất [19].

Sự khác biệt về SNPs của gen mã hóa enzyme ADH và ALDH đã giúp giải thích tại sao một số nhóm dân tộc và cá nhân có các nguy cơ liên quan đến ethanol cao hơn hoặc thấp hơn cũng như phát triển chứng lạm dụng [8]. Matsuo và đtg [10] nghiên cứu các kiểu gen *ADH1B* (rs1229984) và *ALDH2* (rs671) ở 2229 người Nhật Bản không lạm dụng đồ uống có ethanol (989 nam và 1310 nữ) đã kết luận rằng, kiểu gen *ADH1B* có liên quan đến sử dụng đồ uống có ethanol theo thói quen khi so sánh giữa nam giới đã từng và không bao giờ uống. Các phản ứng như đỏ bừng mặt và trống ngực mạnh ít phổ biến hơn đáng kể ở những người có alen *ADH1B*1* so với các alen *ADH1B* khác. Nhìn chung, nghiên cứu đã chỉ ra ảnh hưởng mạnh mẽ của đa hình *ADH1B* đối với việc sử dụng đồ uống có ethanol theo thói quen bất kể kiểu gen *ALDH2* [20]. Kết quả tương tự cũng được trình bày trong phân tích của Ramchandani và đtg [10], tần số alen *ADH1B*2* và *ALDH2*2* giảm đáng kể ở những đối tượng được chẩn đoán lạm dụng đồ uống có ethanol ở dân số Đông Á bao gồm người Nhật, Người Trung Quốc và Hàn Quốc. Mặt khác, hai biến thể của gen *ALDH1A*, *ALDH1A*2* và *ALDH1A*3* được cho rằng có thể liên quan đến chứng lạm dụng đồ uống có ethanol ở người Mỹ gốc Phi [10]. Gần đây, phân tích của Edenberg và đtg (2018) cho thấy, những người mang alen *ADH1B*1* và *ADH1C*2* chuyển hóa ethanol kém và alen *ALDH2*1* có hoạt tính cao chuyển hóa acetaldehyde làm tăng nguy cơ lạm dụng đồ uống có ethanol, điều này có thể do sự tích tụ acetaldehyde thấp ở những người này. Kết quả phân tích cũng chỉ ra sự hiện diện của alen *ADH1B*2* duy nhất làm giảm mạnh nguy cơ lạm dụng đồ uống có ethanol, và ở những người

đồng hợp tử với *ADH1B*2*, nguy cơ thậm chí còn giảm hơn nữa. Đáng chú ý là những người mang *ALDH2*2* chống lại việc lạm dụng đồ uống có ethanol và có nồng độ acetaldehyde trong máu cao [16].

5. Mối liên quan giữa một số SNPs gen mã hóa enzyme tham gia con đường chuyển hóa ethanol với một số bệnh

Ngoài ảnh hưởng đến nguy cơ lạm dụng đồ uống có ethanol và các rối loạn về hành vi khi sử dụng, các biến thể gen mã hóa enzyme tham gia vào con đường chuyển hóa ethanol còn có mối liên quan đến các bệnh được chẩn đoán do ethanol. Thực tế, chính các alen *ADH1B*2* và *ALDH2*2* tham gia vào con đường chuyển hóa ethanol bảo vệ một số người khỏi chứng lạm dụng có thể gây nên các vấn đề sức khỏe do sự tích tụ acetaldehyde cao. Năm 2002, Hashimoto và đtg đã nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình rs1229984 gen *ADH1B* và rs671 gen *ALDH2* với bệnh tim và cho rằng nhóm người có huyết áp tâm thu, triglyceride và axit uric có kiểu gen *ADH1B*2/*2* cao nhất. Nhóm nghiên cứu chưa chỉ ra được mối liên quan của rs671 gen *ALDH2* với các thông số của bệnh [21]. Kiểu gen *ADH1B*2/*2* cũng được phát hiện là phổ biến hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân mắc hội chứng Brugada [22], nhưng giảm ở bệnh nhân ung thư phổi và bệnh xuất huyết đột quỵ hơn các kiểu gen *ADH1B* khác [23, 24]. Nghiên cứu gần đây của Wang và đtg [25] cho rằng, *ALDH2*2* có liên quan đến nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ và có thể là một yếu tố nguy cơ của tình trạng này.

Gan là cơ quan chính thực hiện quá trình chuyển hóa ethanol nên có thể có nguy cơ tổn thương lớn nhất do ethanol gây nên. Nghiên cứu của Frenzer và đtg [26] ở 57 người da trắng bị xơ gan và đối chứng, kết quả chỉ ra alen *ADH1C*2* (rs698) thường gặp ở bệnh nhân xơ gan [26]. Alen *CYP2E1*5B T* được cho rằng có liên quan đến bệnh xơ gan do ethanol [7]. Tuy nhiên, kiểu gen *ADH1B* (rs1229984) và *ADH1C* (rs698) không có sự khác biệt rõ ràng giữa người Thổ Nhĩ Kỳ bị xơ gan và người không bị xơ gan, tần số kiểu gen của *ALDH2* và

*CYP2E1**5B tương tự nhau trong tất cả các nhóm [17]. Kiểu gen *ALDH2**1/*1 thường gặp hơn ở bệnh nhân mắc bệnh gan, trong khi *ALDH2**1/*2 có liên quan đến việc giảm nguy cơ xơ gan do ethanol so với *ALDH2**1/*1 [25].

Năm 2004, Verlaan và đtg [27] đã công bố kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình rs698 gen *ADH1C* và một số SNPs gen *CYP2E1* đến sự phát triển của bệnh viêm tụy mãn tính ở người Hà Lan. Kết quả cho thấy, tần số kiểu gen *ADH1C* và *CYP2E1**5B không khác nhau giữa bệnh nhân viêm tụy mãn tính và đối chứng. Tuy nhiên, alen *CYP2E1* intron 6 D có thể gây ra nguy cơ mắc bệnh viêm tụy mãn tính [27]. Mọi liên quan giữa các SNPs gen *ADH1B* (rs1229984), *ADH1C* (rs698) chuyển hóa ethanol và bệnh viêm tụy mãn tính cũng được nghiên cứu ở người Ba Lan và Thổ Nhĩ Kỳ. Ở người Thổ Nhĩ Kỳ, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các biến thể gen *ADH1B* và *ADH1C* ở người mắc bệnh so với đối chứng. Trong khi ở người Ba Lan, kiểu gen *ADH1C**2/*2 có thể đóng vai trò bảo vệ chống lại bệnh viêm tụy mãn tính. Đa hình gen *CYP2E1**5B không liên quan bệnh viêm tụy, *ALDH2**2 (rs671) không có ở cả người Thổ Nhĩ Kỳ và Ba Lan [17, 28].

Các rối loạn liên quan đến ethanol đã được chứng minh là đi kèm với một loạt các rối loạn tâm thần hôn mê khác. Kết quả nghiên cứu của Yoshimasu và đtg (2014) cho rằng kiểu gen của *ALDH2**1/*1 và *ADH1B**1/*1 có liên quan đáng kể đến việc tăng nguy cơ mắc rối loạn tâm thần, đặc biệt ở người có rối loạn sử dụng đồ uống có ethanol [29]. Ngoài ra, nghiên cứu Chen và đtg [13] phát hiện đa hình rs671 đóng vai trò quan trọng trong phát triển bệnh Alzheimer và không có mối liên quan đáng kể với nguy cơ mắc bệnh Parkinson.

Lạm dụng đồ uống có ethanol mãn tính làm tăng nguy cơ ung thư các cơ quan, mô của đường hô hấp, đường tiêu hóa, gan, đại tràng, trực tràng và vú. Các yếu tố khác nhau có thể góp phần vào sự phát triển của ung thư liên quan đến ethanol, bao gồm hoạt động của acetaldehyde - chất chuyển hóa đầu tiên và độc hại nhất [14]. Ethanol được cho là một yếu tố nguy cơ chính của ung thư biểu mô tế bào vảy

thực quản (oesophageal squamous cell carcinom - OSCC), loại phổ biến nhất của ung thư thực quản (oesophageal cancer - OC) trên toàn thế giới. Phân tích của Hashibe và đtg (2008) cho rằng nhiều gen *ADH* có thể liên quan đến nguyên nhân ung thư đường tiêu hóa trên, trong khi các biến thể gen *ADH1B* và *AHD7* có vai trò bảo vệ [30]. Theo nghiên cứu tổng hợp của Matejic và đtg (2017), các đa hình gen *ADH1B* (rs1229984), *ADH1C* (rs698) và *ALDH2* (rs671) ảnh hưởng đến nguy cơ mắc OSCC thông qua việc phát sinh và chuyển hóa acetaldehyde. Trong số những người hút thuốc, kiểu gen *ADH1B**1/*1 có tỉ lệ cao ở những người mắc OSCC, và cao hơn đáng kể ở người sử dụng đồ uống có ethanol so với đối chứng với alen *ADH1B**2, alen *ADH1B**2 được cho rằng có vai trò bảo vệ đối với nguy cơ mắc OSCC. Hơn nữa, mặc dù sự hiện diện của alen *ALDH2**2 làm giảm sử dụng đồ uống có ethanol, nguy cơ mắc bệnh ung thư thực quản tăng cao khi người sử dụng mang alen này. Hút thuốc lá được chứng minh là làm thay đổi tương tác giữa đa hình *ALDH2* và sử dụng đồ uống có ethanol đối với nguy cơ mắc OSCC [12]. Ung thư dạ dày (Gastric cancer - GC) là một trong những bệnh ung thư đường tiêu hóa được chẩn đoán thường xuyên nhất và có nguy cơ tử vong cao. Nghiên cứu gần đây của Ghosh [11] ở bệnh nhân dạ dày người Ấn Độ với nhiều đa hình ở gen *ADH1B*, *ADH1C* và *ALDH2*. Kết quả thu được đa hình rs6703 *ADH1B* và rs671 gen *ALDH2* có liên quan đến nguy cơ mắc GC và thói quen hút thuốc có thể làm thay đổi thêm ảnh hưởng của rs671. Ngược lại, rs4147536 của *ADH1B* có thể có vai trò bảo vệ khỏi nguy cơ mắc bệnh [11].

6. Tình hình nghiên cứu SNPs gen mã hóa enzyme chuyển hóa ethanol ở Việt Nam

Các nghiên cứu về SNPs gen mã hóa enzyme tham gia còn đường chuyển hóa ethanol có trong rượu, bia ở người Việt Nam còn hạn chế. Iron và các cộng sự (1992) đã nghiên cứu đa hình rs1229984 gen *ADH1B* ở 42 người Việt Nam và phát hiện kiểu gen đồng hợp *ADH1B**1/*1 chiếm tỷ lệ cao là 59,5%;

kiểu gen dị hợp $ADH1B^{*1}/^{*2}$ 35,7% và thấp nhất là kiểu gen đồng hợp $ADH1B^{*2}/^{*2}$ (4,7%). Tần số alen $ADH1B^{*1}$ và $ADH1B^{*2}$ có tỷ lệ 77,4% và 22,6% [31]. Tuy nhiên, phân tích dữ liệu genome ở 124 cá thể dân tộc Kinh sống tại Thành phố Hồ Chí Minh cho thấy, tần số alen đột biến $ADH1B^{*2}$ có tỷ lệ 64,6% lớn hơn gần 3 lần so với nghiên cứu của Iron và các cộng sự [31]. Đồng thời, dữ liệu nghiên cứu cũng chỉ ra, $ADH1C^{*2}$ (rs698) và $ALDH2^{*2}$ (rs671) có tỷ lệ tương ứng là 8,1% và 13,6% [16]. Năm 2017, Uong và dtg [32] đã công bố kết quả nghiên cứu đa hình rs698 gen $ADH1C$ ở 150 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư tế bào gan nguyên phát và 150 đối chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy kiểu gen đồng hợp $ADH1C^{*1}/^{*1}$ chiếm tỷ lệ cao (84,7%) trong các bệnh nhân ung thư tế bào gan nguyên phát, kiểu gen $ADH1C^{*1}/^{*1}$ và alen $ADH1C^{*1}$ được cho là yếu tố làm tăng nguy cơ mắc ung thư gan nguyên phát. Gần đây, nhóm nghiên cứu chúng tôi đã công bố tần số alen đột biến của ba SNP $ADH1B^{*2}$ (rs1129984), $ADH1C^{*2}$ (rs698) và $ALDH2^{*2}$ (rs671) ở 235 người Việt Nam sinh sống tại Thái Nguyên có tỷ lệ tương ứng là 68,8%, 8,3% và 20,4% [33]. Kiểu hình có thể do sự kết hợp của các kiểu gen từ các SNP cho thấy, nhóm cá thể nghiên cứu có tỷ lệ kiểu gen liên quan đến lạm dụng đồ uống có ethanol là 8,1%, ngược lại, các cá thể có kiểu gen chống lại lạm dụng có tỷ lệ 91,2%. Trong đó, các cá thể có thể gây nên sự tích lũy acetaldehyde cao chiếm 33,2% [33].

7. Kết luận

Bài tổng quan này mô tả hai con đường chủ yếu loại bỏ ethanol ở người: con đường oxy hóa với sự tham gia của các enzyme: ADH, ALDH, cytochrom P450 và catalase và con đường không oxy hóa với sự tham gia của phospholipase và FAEE synthase. Sự khác biệt của một số SNPs như rs1229984 gen $ADH1B$, rs698 gen $ADH1C$, rs671 gen $ALDH2$ và rs2031920 gen $CYP2E1$,... giữa các cá nhân và nhóm dân tộc trên thế giới giải thích tại sao một số nhóm dân tộc có các vấn đề trong sử dụng và nguy cơ sức khỏe liên quan đến đồ uống có

ethanol cao hơn. Lạm dụng đồ uống có ethanol được cho là có nguyên nhân từ yếu tố di truyền là các gen ADH , $ALDH$ và yếu tố tâm lý, xã hội. Biến thể $ADH1B^{*2}$ (rs1229984) và $ALDH2^{*2}$ (rs671) có vai trò bảo vệ chống lại chứng lạm dụng đồ uống có ethanol nhưng nó có thể gây nên các vấn đề sức khỏe do sự tích tụ acetaldehyde cao.

Tài liệu tham khảo

- [1] A. Singh, Critical Review of Alcohol, Al-coholicism and the Withdrawal Symptoms I, Mechanisms of Addiction and Withdrawal Syndrome, Arch Addict Rehabil, Vol. 1, 2017, pp. 11-30.
- [2] World Health Organization, Global Status Report on Alcohol and Health, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639> (accessed on: March 28th, 2020).
- [3] S. I. Micu, M. E. Manea, R. Popoiag, D. Nikolic, D. Andrada, A. M. Patti, M. Musat, C. Balalau, A. Rogoveanu, M. J. J. O. M. Rizzo, M. Sciences, Alcoholic Liver Cirrhosis, more than a Simple Hepatic Disease - A Brief Review of the Risk Factors Associated with Alcohol Abuse, Vol. 6, 2019, pp. 232-236.
- [4] N. B. Luu, T. T. Nguyen, Consumption of Alcohol Beverages in Vietnam - Some National Investigation Results in Eds National Economics University Publishing Company, Hanoi, 2018 (in Vietnamese).
- [5] A. I. Cederbaum, Alcohol Metabolism, Clinics in Liver Disease, Vol. 16, 2012, pp. 667-685.
- [6] S. Zakhari, Overview: How is Alcohol Metabolized by the Body?, Alcohol Res Health, Vol. 29, 2006, pp. 245-254.
- [7] T. D. Hurley, H. J. Edenberg, Genes Encoding Enzymes Involved in Ethanol Metabolism, Alcohol Res, Vol. 34, 2012, pp. 339-344.
- [8] National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Alcohol Alert, Alcohol Metabolism: an Update, P. O. Box 10686, Rockville, MD, 2007, pp. 20849-0686.
- [9] S. L. Lee, G. Y. Chau, C. T. Yao, C. W. Wu, S. J. Yin, Functional Assessment of Human Alcohol Dehydrogenase Family in Ethanol Metabolism: Significance of First-pass Metabolism, Alcoholism, Clinical and Experimental Research, Vol. 30, 2006, pp. 1132-1142.
- [10] V. A. Ramchandani, Genetics of Alcohol Metabolism. In *Alcohol, Nutrition, and Health*

- Consequences*, ed. R. R. Watson, Preedy, Victor R., Zibadi, Sherma (Eds.), Humana Press, 2013, pp. 15-25.
- [11] S. Ghosh, B. Bankura, S. Ghosh, M. L. Saha, A. K. Pattanayak, S. Ghatak, M. Guha, S. K. Nachimuthu, C. K. Panda, S. Maji, S. Chakraborty, B. Maity, M. Das, Polymorphisms in *ADH1B* and *ALDH2* Genes Associated with the Increased Risk of Gastric Cancer in West Bengal, India, *BMC Cancer*, Vol. 17, 2017, pp. 782.
- [12] M. Matejic, M. J. Gunter, P. Ferrari, Alcohol Metabolism and Oesophageal Cancer: A Systematic Review of the Evidence, *Carcinogenesis*, Vol. 38, 2017, pp. 859-872.
- [13] J. Chen, W. Huang, C. H. Cheng, L. Zhou, G. B. Jiang, Y. Y. Hu, Association Between Aldehyde Dehydrogenase-2 Polymorphisms and Risk of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Meta-analysis Based on 5,315 Individuals, *Frontiers in Neurology*, Vol. 10, 2019, pp. 290.
- [14] H. K. Seitz, P. Becker, Alcohol Metabolism and Cancer Risk, *Alcohol Res Health*, Vol. 30, 2007, pp. 38-41.
- [15] N. D. Pecollo, B. Tehard, Y. Mallet, M. Gerber, T. Norat, S. Hercberg, P. L. Martel, Alcohol and Genetic Polymorphisms: Effect on Risk of Alcohol-related Cancer, *The Lancet Oncology*, Vol. 10, 2009, pp. 173-170.
- [16] H. J. Edenberg, J. N. McClintick, Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review, *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, Vol. 42, 2018, pp. 2281-2287.
- [17] S. Vatansever, F. Tekin, E. Salman, E. Altintoprak, H. Coskunol, U. S. Akarca, Genetic Polymorphisms of *ADH1B*, *ADH1C* and *ALDH2* in Turkish Alcoholics: Lack of Association with Alcoholism and Alcoholic Cirrhosis, *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, Vol. 15, 2015, pp. 37-41.
- [18] Z. Zhong, J. Hou, B. Li, Q. Zhang, C. Li, Z. Liu, M. Yang, W. Zhong, P. Zhao, Genetic Polymorphisms of the Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase *ALDH2* Gene in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China, *Med Sci Monit*, Vol. 24, 2018, pp. 2038-2044.
- [19] Q. Wei, Y. Ye, F. Chen, J. Li, H. Wu, Y. Fu, Y. Yan, L. Liao, Polymorphism Study of Nine SNPs Associated with Subjective Response to Alcohol in Chinese Han, Hui, Tibetan, Mongolian and Uyur Populations, *Forensic Sciences Research*, Vol. 3, 2018, pp. 124-129.
- [20] K. Matsuo, K. Wakai, K. Hirose, H. Ito, T. Saito, K. Tajima, Alcohol Dehydrogenase 2 His47Arg Polymorphism Influences Drinking Habit Independently of Aldehyde Dehydrogenase 2 Glu487Lys Polymorphism: Analysis of 2,299 Japanese Subjects, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol. 15, 2006, pp. 1009-1013.
- [21] Y. Hashimoto, T. Nakayama, A. Futamura, M. Omura, H. Nakarai, K. Nakahara, Relationship between Genetic Polymorphisms of Alcohol-metabolizing Enzymes and Changes in Risk Factors for Coronary Heart Disease Associated with Alcohol Consumption, *Clinical Chemistry*, Vol. 48, 2002, pp. 1043-1048.
- [22] Q. Wu, H. Hayashi, D. Hira, K. Sonoda, S. Ueshima, S. Ohno, T. Makiyama, T. Terada, T. Katsura, K. Miura, Genetic Variants of Alcohol-metabolizing Enzymes in Brugada Syndrome: Insights Into Syncope After Drinking Alcohol, *J Arrhythm*, Vol. 35, 2019, pp. 752-759.
- [23] P. Govind, S. Pavethynath, M. Sawabe, T. Arai, M. Muramatsu, Association between rs1229984 in *ADH1B* and Cancer Prevalence in a Japanese Population, *Mol Clin Oncol*, Vol. 12, 2020, pp. 503-500.
- [24] C. H. Lin, O. N. Nfor, C. C. Ho, S. Y. Hsu, D. M. Tantoh, Y. C. Liaw, M. R. Daria, C. H. Chen, Y. P. Liaw, Association of *ADH1B* Polymorphism and Alcohol Consumption with Increased Risk of Intracerebral Hemorrhagic Stroke, *J. Transl Med*, Vol. 19, 2021, pp. 1-8.
- [25] W. Wang, C. Wang, H. Xu, Y. Gao, Aldehyde Dehydrogenase, Liver Disease and Cancer, *Int J Biol Sci*, Vol. 16, 2020, pp. 921-924.
- [26] A. Frenzer, W. J. Butler, I. D. Norton, J. S. Wilson, M. V. Apte, R. C. Pirola, P. Ryan, I. C. R. Thomson, Polymorphism in Alcohol-metabolizing Enzymes, Glutathione S-transferases and Apolipoprotein E and Susceptibility to Alcohol-induced Cirrhosis and Chronic Pancreatitis, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 17, 2002, pp. 177-182.
- [27] M. Verlaan, R. H. T. Morsche, H. M. Roelofs, R. J. Laheij, J. B. Jansen, W. H. Peters, J. P. Drenth, Genetic Polymorphisms in Alcohol-metabolizing Enzymes and Chronic Pancreatitis, *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, Vol. 39, 2004, pp. 20-24.
- [28] H. C. Lach, K. Celinski, M. Slomka, Alcohol-metabolizing Enzyme Gene Polymorphisms and Alcohol Chronic Pancreatitis Among Polish Individuals, *HPB (Oxford)*, Vol. 10, 2008, pp. 138-143.
- [29] K. Yoshimasu, K. Mure, M. Hashimoto, S. Takemura, K. Tsuno, M. Hayashida, K. Kinoshita, T. Takeshita, K. Miyashita, Genetic Alcohol Sensitivity Regulated by *ALDH2* and *ADH1B* Polymorphisms as Indicator of Mental Disorders

- in Japanese Employees, Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire), Vol. 50, 2014, pp. 39-45.
- [30] M. Hashibe, J. D. McKay, M. P. Curado, J. C. Oliveira, S. Koifman, R. Koifman, D. Zaridze, O. Shangina, V. W. Filho, J. E. Neto, J. E. Levi, E. Matos, P. Lagiou, A. Lagiou, S. Benhamou, C. Bouchardy, N. S. Dabrowska, A. Menezes, M. M. Dall'Agnol, F. Merletti, L. Richiardi, L. Fernandez, J. Lence, R. Talamini, L. Barzan, D. Mates, I. N. Mates, K. Kjaerheim, G. J. Macfarlane, T. V. Macfarlane, L. Simonato, C. Canova, I. Holcatova, A. Agudo, X. Castellsague, R. Lowry, V. Janout, H. Kollarova, D. I. Conway, P. A. McKinney, A. Znaor, E. Fabianova, V. Bencko, J. Lissowska, A. Chabrier, R. J. Hung, V. Gaborieau, P. Boffetta, P. Brennan, Multiple ADH Genes are Associated with Upper Aerodigestive Cancers, Nature Genetics, Vol. 40, 2008, pp. 707-709.
- [31] A. Iron, A. Groppi, B. Fleury, J. Begueret, A. Cassaigne, P. Couzigou, Polymorphism of Class I Alcohol Dehydrogenase in French, Vietnamese and Niger Populations: Genotyping by PCR Amplification and RFLP Analysis on Dried Blood Spots, Annales de Genetique, Vol. 35, 1992, pp. 152-156.
- [32] H. T. T. Uong, T. D. Tran, K. V. Tran, B. T. Nguyen, K. T. Vu, *ADH1C* Single Nucleotide Polymorphism in Hepatocellular Carcinoma. Vietnam Medical Journal, Vol. 109, 2017, pp. 1-8 (in Vietnamese).
- [33] Y. T. T. Hoang, Y. T. Nguyen, H. D. Nguyen, A. T. P. Le, H. T. T. Bui, N. P. Vu, H. H. Nguyen, Single Nucleotide Polymorphisms of *ADH1B*, *ADH1C* and *ALDH2* Genes in 235 People Living in Thai Nguyen Province of Vietnam, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol. 23, 2022, pp. 4243-4251.