



“瘾”的基因

□ 撰文 / 王冬梅

很多人都体验过成瘾药物产生的欣快感，但只有少数人发展成为持续性的药物滥用者。成瘾形成的这种个体差异性显示了成瘾具有遗传易感性。

成瘾的遗传基因观点认为，成瘾的原因蕴含在遗传密码中，成瘾具有家族的延续性。据估计，40%~60%的成瘾是由遗传因素造成的。药物滥用的流行病学资料显示，大约70%的阿片类药物（一种用于镇痛的药物，包括阿片、可待因、复方樟脑酊和罂粟碱等）依赖者亲属发生药物依赖性的危险性比

对照人群（非依赖亲属）高8倍。酒精成瘾者的亲属产生酒依赖的危险性也比一般人群高。

药物成瘾与遗传

科学家通常用行为遗传学中的孪生子法开展药物成瘾的遗传学研究。结果表明，遗传对成瘾的影响很大，它影响了个体对药物的敏感性、耐受性及相关反应。有研究表明，无论孪生子是在亲生父母家还是在寄养父母家长大，同卵双生子的药物滥用同病率几乎是异卵双

生的2倍（同卵双胞胎有相同的基因，而异卵双胞胎大约有一半基因相同）。另一种研究成瘾的基因机制的方法是比较不同品系的大鼠的成瘾易感性差异。例如，Fischer大鼠和Lewis大鼠是具有不同遗传背景的两品系大鼠，它们对各种依赖性药物有不同的行为反应：Fischer大鼠对吗啡的反应比Lewis大鼠敏感，且Fischer大鼠获得吗啡自身给药的剂量比Lewis品系的大鼠低。通过比较以上两种品系大鼠的药物反应行为和遗传背景，从而可以揭示参与成瘾易感性的候选基因。目

前，Fischer和Lewis这两种品系大鼠是研究药物成瘾易感性机制的有价值的实验材料。

遗传学家正在寻找特异的药物滥用基因，不过人类大约有10万个基因，其中在脑内表达的药物滥用相关基因多达4万个以上，因此这是一项艰巨的任务。目前，引起学者注意较多的是调控多巴胺的基因。多巴胺与运动及欣快情绪（包括滥用药物产生的欣快感）有关。一些科学家认为，与多巴胺生成相关的基因可能是成瘾的候选基因。这项研究工作以与人类有基因相似性的鼠为实验对象。选择鼠的另外原因是科学家对鼠基因构造的了解较除了人类以外的其他哺乳动物更多。研究基因的一个方法是去除鼠

的一个候选基因，观察会出现什么结果。学者们运用基因工程技术移去鼠体内一种名叫*Nurr1*的基因，发现小鼠因脑内缺乏多巴胺神经元而不能分泌多巴胺。学者们于是认为鼠中*Nurr1*基因对多巴胺神经元的正常发育有着重要的作用，并且推测在药物滥用易感人群中，这种神经细胞发育不正常。药物滥用者滥用药物的目的可能是补偿多巴胺缺失，这也导致了对*Nurr1*基因药物的研究和开发。

此外，通过比较药物滥用者和非药物滥用者的DNA发现，目前，另一最可能的候选基因是调控人体产生儿茶酚邻位甲基转移酶基因的对抗基因。儿茶酚邻位甲基转移酶分布全身，主要作用是灭活多巴胺

及其相关物质。儿茶酚邻位甲基转移酶的遗传型分为低活性型和高活性型，高活性儿茶酚邻位甲基转移酶更易在药物滥用者中出现。以上的研究结果主要指非法药物诱导的成瘾现象的相关基因。美国弗吉尼亚州联邦大学发表一项研究，指出导致合法物质如酒精和尼古丁成瘾的基因，与导致非法药物成瘾的基因是不太一样的。

酗酒与遗传

科学家证明，酗酒在很大程度上受遗传因素影响。这么看来，酗酒并不是“酒鬼”们的本意，而是酗酒基因的“功劳”。在人体内，多个酗酒基因影响着无数生理过程，进而改变人们对待酒精的态度：有些人嗜酒如命，有些人滴酒不沾。最重要的是，由于酗酒基因的存在，酗酒恶习很可能遗传给下一代！到目前为止，已鉴定出跟酒瘾有关的基因还不太多，仍有许多基因有待发现。数十年前，研究人员着手研究华人、日本人或其他东亚人士常见的酒后脸红现象。对饮酒容易脸红者所做的血检发现，酒精分解产物“乙醛”的浓度增加了，因而造成了皮肤发热、心悸及虚弱等不舒服感。后来，研究人员找到了引起这项反应的祸首，是某个参与酒精代谢反应的酶：醛脱氢酶，最终也发现了携带该酶编码的



基因 $ALDH1$ 。该酶的作用是分解乙醛，但在饮酒容易脸红的人身上，由于该基因DNA编码的些许变化，使得酶作用较为缓慢。这些人饮酒后，会有乙醛在体内堆积，而高浓度的乙醛可能具有毒性。之后的研究发现， $ALDH1$ 基因的变异在亚洲人当中相当普遍，44%的日本人、53%的越南人、27%的韩国人、30%的华人（其中汉族则高达45%）带有这种变异，然而在欧洲人后裔则属罕见。可以想见，拥有这种基因变异、造成乙醛代谢缓慢的人，对酒精上瘾的风险也较低，可低至1/6。

此外，也有人研究分解酒精的其他酶，譬如在酒精转换成乙醇过程中，负责第一步反应的醇脱氢酶（ ADH ）。事实上，醇脱氢酶是由一个基因家族编码，其中每个基因都影响了这个酶的不同性质，但以 $ADH1$



和 $ADH4$ 这两个基因群对酒精的代谢最为重要。近来，对某个欧裔美国人群所做的研究提供的显著证据，显

示 $ADH4$ 基因群当中的变异，强化了该族群成员染上酒瘾的风险。至于这些 $ADH4$ 基因的变异如何影响酒精代谢，仍属未知。另外，酗酒还可能与一个特别的基因有关（ $DRD12$ ，在11号染色体上），该基因似乎可以调节 $D2$ 受体对于多巴胺的敏感度， $DRD12$ 基因被认为可以增加饮酒经历中美好的一面而导致酗酒。然而，近来的研究又对该基因在酗酒中所起的作用产生了质疑，这又一次提醒我们不可依靠单一的研究数据便做出结论。

吸烟与遗传

吸烟与许多成瘾行为一样，是



由环境和遗传因素共同作用而形成的。双生子研究表明，遗传因素参与了吸烟成瘾发生的整个过程如吸烟的起始、持续、戒断和复发等。吸烟起始的遗传度估计为47%~76%，而吸烟持续的遗传度为62%。

尼古丁成瘾性一直被认为是戒烟的重要障碍。目前，已有很多研究致力于寻找尼古丁成瘾易感性的基因，这些易感性基因包括，与尼古丁代谢相关的易感性基因（如细胞色素P450家族）、神经递质及受体有关的候选基因及尼古丁受体基因等。尼古丁主要在肝脏内由细胞色素P450（CYP）酶族代谢降解。有研究表明，CYP的多态性可以影响此酶族的活性，尤其是将尼古丁降解为可替宁的代谢酶CYP2A6。日本大阪大学的一个研究小组对300名吸烟者以及曾有吸烟史的志愿者体内的CYP2A6基因进行了分析，结果发现那些体内这一基因相当活跃的志愿者当中有70%的人都是重度瘾君子。与此同时，那些体内这一基因较不活跃的志愿者当中重度瘾君子的比例为40%。另外一个与吸烟有关的重要基因是美国密歇根大学的一个研究组对435对志愿者进行流行病学调查发现的。这个容易导致人吸烟成瘾的基因名叫CHRNA5基因。CHRNA5基因可以调控乙酰胆碱受体的合成，影响机体对尼古丁的吸收。带有变异基因

的实验鼠所吸收的尼古丁量明显高于正常实验鼠。对于人类，这会使人体易于对尼古丁产生依赖性，也就是烟瘾。

研究人员表示，如果医生可以在那些想戒烟的吸烟者体内找到上述基因，那么他们就可以针对这种基因在吸烟者体内的活跃程度来制定不同的治疗方案，例如调整给吸烟者开的尼古丁替代品的数量等。这一发现还可以用来帮助开发戒烟药品。

当今的遗传研究告诉我们，成瘾在总体上受基因的影响，但没有哪个基因会直接导致对某种物质的依赖。遗传因素虽然会影响人们对一些食物的主观感受，但这只能部分地决定了他们是否有可能成为瘾君子。■

作者简介

王冬梅，心理学博士，中国科学院心理研究所助理研究员。

（责编 景铮）

