



帕金森病与饮酒的负相关性及 调控介导基因 *RIT2* 的作用验证*

陆 伟^{1,2)} 程秀丽³⁾ 潘晓云⁴⁾ 杨丹丹¹⁾ 邹会玲¹⁾ 董丽果^{2)**} 魏以梁^{5)**} 崔桂云^{2)**}⁽¹⁾ 徐州医科大学附属宿迁医院全科医学科, 宿迁 223865; ⁽²⁾ 徐州医科大学附属医院神经内科, 徐州 221006;⁽³⁾ 天津市环湖医院脑血管与神经变性重点实验室, 天津 300222; ⁽⁴⁾ 泗阳医院内镜中心, 宿迁 223700;⁽⁵⁾ 江苏师范大学语言科学与艺术学院, 徐州 221116)

摘要 目的 饮酒作为一种常见的生活习惯,与帕金森病(Parkinson's disease, PD)的发病关系存在争议。为证明饮酒与PD的相关性并找出关联基因,本文整合了临床调查、基因组、转录组和动物实验的结果。**方法** 调查了中国的244名和美国NHANES数据库的177名PD患者的饮酒率(包括发病前后);收集MRC IEU OpenGWAS数据库3个饮酒和7个PD的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据进行孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析;收集GEO数据库3组PD患者脑黑质转录组数据(GSE: 7621/20141/49036)分析*RIT2*(Ras like without CAAX 2)基因的转录情况;最后设置3组动物实验(水/20%乙醇/20%白酒,4只C57BL/6J小鼠/组),检测饮酒后大脑*RIT2*基因的表达变化以及对转录组的影响。**结果** 中、美PD患者的饮酒率(9%~18.87%)显著低于本地区居民饮酒率15%~45%($P<0.001$),提示饮酒与PD负相关的可能。随后,3个饮酒×7个PD GWAS数据的21次双向MR分析,在暴露因素饮酒对结局PD的21次正向MR分析中,出现12次负相关($OR_{IVW}<1$)和9次正相关($OR_{IVW}>1$)结果,仅2项负相关结果有显著性:酒精摄入频率(alcohol intake frequency; $OR_{IVW}=0.75$, $P=0.010$)与酒精消耗量(alcohol consumption; $OR_{IVW}=0.20$, $P=0.026$),提示饮酒降低PD风险。正向MR分析(饮酒→PD)共识别了235个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,注释了316个基因,反向MR分析(PD→饮酒)识别了37个SNP位点,注释了53个基因,仅有*RIT2*基因同时出现在双向MR分析中(饮酒→PD: rs28597806, rs8083110; PD→饮酒: rs4588066)。通过3组独立的人体脑黑质转录组数据发现,*RIT2*基因在PD患者中的下降趋势(GSE20141 array signal: 3.49 ± 1.23 vs. 2.33 ± 0.87 , $P=0.044$)。动物实验中,不同组织qPCR结果表明,*RIT2*基因在大脑中高表达。饮用20%乙醇或20%白酒(约8%乙醇)均可刺激小鼠大脑中*RIT2*基因上调>2倍。而转录组测序发现,两饮酒组差异表达基因数分别为96和4,证实低剂量饮酒可在实现*RIT2*基因上调的同时,降低对大脑其他基因的影响,并主要影响PD、朊病毒病(Prion病)等神经退行性疾病信号通路。**结论** 本研究为饮酒与PD的负相关性增添了新的证据,并首次通过MR分析识别出*RIT2*基因可能介导了饮酒对PD的作用。在已有证据表明PD发病时脑黑质*RIT2*基因表达下调的基础上,通过实验证实了低剂量饮酒可上调大脑*RIT2*基因表达。本研究将为PD长期的预防和治疗策略,以及分子机制的研究提供重要参考。

关键词 帕金森病, 饮酒, 孟德尔随机化, *RIT2*基因

中图分类号 Q3, Q811.4, R741

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0133

CSTR: 32369.14.pibb.20260133

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病,其临床表现为静止性震颤、运动障碍以及睡眠紊乱等症状^[1]。近年来,PD的患病率显著上升,在人群中约为4%,在60岁以上人群中达到10%^[2]。中国正在快速进入老龄化社会,PD的负担正日益加重。2021年,中国PD的年龄标准化发病率和患病率在G20国家中均居首位,分别为24.3/100 000和245.7/100 000。

* 江苏省高水平医院建设基金(GSPJS202418, GSPJS202426),徐州市卫生健康委医学科技创新项目(XWKYHT20240107)和宿迁市指导性科技计划(Z2025111)资助。

** 通讯联系人。

魏以梁 Tel: 15332195528, E-mail: weiyiliang.2013@tsinghua.org.cn

董丽果 Tel: 18795425932, E-mail: ilmdlg@163.com

崔桂云 Tel: 18052268632, E-mail: cuiguaiyun1017@126.com

收稿日期: 2026-03-16, 接受日期: 2026-05-21

1990~2021年间,中国PD的年龄标准化发病率增长了89.7%,年龄标准化患病率增长了167.8%^[3]。遗传因素和环境因素均被认为与该病的发生有关。目前,已发现近百个与PD风险相关的遗传标记,并在不同人群的队列中进行了验证^[4-5]。而环境因素,例如吸烟、饮酒和睡眠等生活习惯,也具有预防或治疗PD发病的潜力而受到广泛关注^[6-8]。

饮酒作为一种常见的生活方式,在全球范围内,尤其是在男性中更为普遍。饮酒通常被认为是一种有害的生活习惯。Millwood等^[9]报道,过量饮酒与癌症、心血管疾病、肝病及全因死亡率风险相关。不过,其结果中也显示出低剂量饮酒(乙醇100 g/周)或者偶尔饮酒人群的低风险。当前,关于饮酒的研究焦点之一,在于人体是否能够通过低剂量饮酒而获益。例如,有研究表明,轻至中度剂量的饮酒可降低患痴呆风险^[10]。乙醇脱氢酶1B作为参与酒精代谢的关键基因,被证明与PD发病风险存在关联^[11]。不过,饮酒在PD发病过程中的作用仍存在争议,需要进一步的研究^[12]。近年来,关于饮酒与PD风险的多项前瞻性人群队列研究也得出不一致结果,结论涵盖了风险增加、降低、无关联等多种可能^[7, 13-14]。2026年,Hemeda等^[15]通过荟萃分析(meta-analysis)进一步确认了饮酒与PD风险的负相关性,不过这一结果仍需孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析证据的支持,并探索相关的基因与分子机制。本研究首先通过调查PD患者的饮酒情况,分析二者之间的相关性;随后,收集全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据进行MR因果关系分析,并探索潜在的关键基因介导饮酒与PD风险;最后,通过PD患者和实验小鼠大脑的转录组数据验证关键基因的表达情况:包括饮酒对基因表达的影响,以及基因表达与PD发病的关系。本研究将为PD的防治提供新的证据,以期通过改善生活习惯的方式使更多的PD患者受益,并降低医疗经济负担。

1 材料与方法

1.1 帕金森病患者的饮酒情况调查

为初步估算PD患者的饮酒率,本文基于以下参数计算了最小样本量:假设成年人饮酒率为50%($P=0.5$),允许误差为 $\pm 10\%$ ($E=0.1$),置信区间为95%($Z=1.96$)。经计算,所需最小样本量为97例,公式为: $n=Z^2p(1-p)/E^2=1.96^2 \times 0.5 \times (1-0.5)/$

$(0.1 \times 0.1)=96.04$ 。

本文回顾性收集了2022年1月至2024年8月天津市环湖医院100例PD患者的住院病历,以及2023年5月至2024年8月徐州医科大学附属医院144例PD患者的住院病历,内容包括人口学数据(性别、年龄、吸烟、饮酒)和既往病史(高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死)。本研究已获得天津市环湖医院伦理委员会(批准号:2024-052)和徐州医科大学附属医院伦理审查委员会(批准号:XYFY2G23-KL266-01)的批准,所有程序均遵循《赫尔辛基宣言》的原则。徐州医科大学附属医院伦理审查委员会已免去获取这些PD患者的知情同意(即委员会认定该研究获取同意为不可能或不切实际)。

作为对照,调查了天津和徐州地区人口的性别比例和成年人饮酒率。根据2020年第七次全国人口普查数据,天津市男性占总人口的51.53%(天津市统计局, https://stats.tj.gov.cn/tjsj_52032/tjgb/202105/t20210521_5457266.html),徐州市男性占50.41%(徐州市第七次全国人口普查公报, <https://tjgb.hongheiku.com/11727.html>)。天津市卫生健康委员会2015年的一份报告显示,该市成年人饮酒率为54.91%(天津市卫生健康委员会, https://wsjk.tj.gov.cn/XWZX6600/MTBD3030/202008/t20200828_3581944.html)。在人口超过900万的徐州市,约有513万成年人饮酒,据此估算该市成年人饮酒比例约为56.89%(<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1772221666501006448&wfr=spider&for=pc>)。

美国国家卫生和营养检查调查(NATIONAL Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)是一个记录美国成人和儿童健康检查、实验室检测及膳食访谈的国家级数据库(<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about/index.html>)。本文的分析基于2007年至2020年间的5个周期数据:2007~2008年、2009~2010年、2013~2014年、2017~2018年以及2017~2020年,共计55 675条记录。基于处方药和饮酒记录(注:NHANES饮酒记录为PD发病后,可能存在因PD确诊后主动戒酒的情况),分析了美国人群中PD患者的饮酒情况。

1.2 双向孟德尔随机化(MR)

MR是利用与暴露因素(如潜在风险因素)相关的遗传变异,来评估其对结局的因果效应^[16]。图1展示了用于评估风险因素饮酒与PD结局之间

因果关系的MR分析框架。本研究采用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variable, IV) 来探究这一因果关联。为确保有效的因果推断, MR 依赖于3个关键假设: 相关性假设要求IV与暴露或风险因

素强相关; 独立性假设要求IV不与混杂因素相关, 从而避免暴露与结局关系产生偏倚; 排他性限制假设则规定遗传变异仅能通过暴露因素影响结局, 而不能通过其他替代途径发挥作用^[17]。

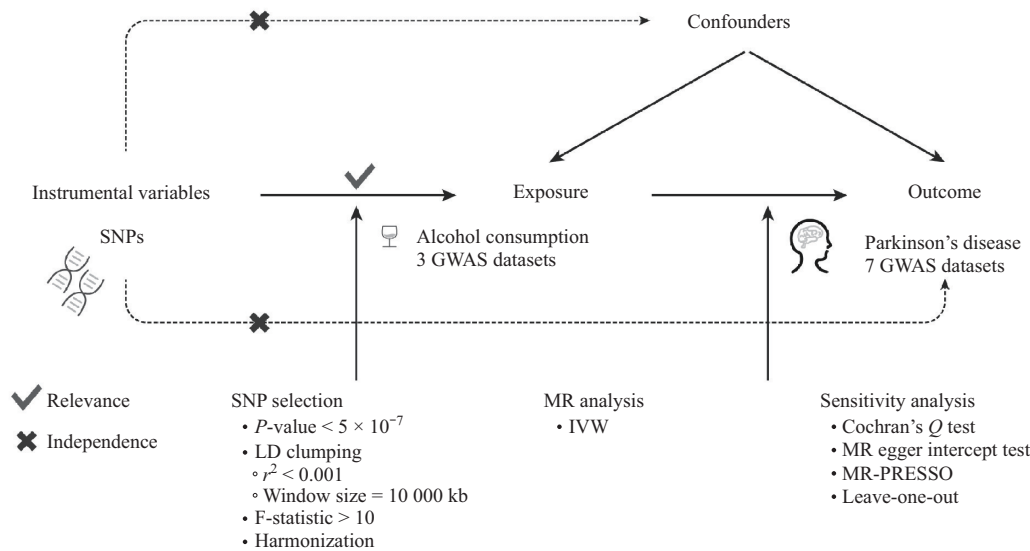


Fig. 1 Overview of MR design of alcohol consumption and Parkinson's disease

为确保MR分析中因果推断的有效性, 本文采用了严格的筛选流程。首先, 利用GWAS的汇总统计数据, 以显著性阈值 $P<5\times10^{-7}$ 为标准, 筛选出与各暴露因素强相关的遗传变异。其次, 进行了连锁不平衡分析 (窗口=10 000 kb; $r^2<0.001$), 以剔除高度相关的SNP, 确保工具变量IV之间的独立性。最后, 计算了每个工具变量的 F 统计量, 以评估其与暴露因素的关联强度, 计算公式如下:

$$F = \frac{N - K - 1}{K} \times \frac{R^2}{1 - R^2}$$

N 代表样本量, K 代表工具变量的数量, R^2 表示工具变量所能解释的暴露因素变异比例。以 F 统计量 >10 作为筛选强工具变量的阈值^[18]。MR分析采用逆方差加权 (inverse variance-weighted, IVW) 模型进行, 该模型合并了特异的Wald比值, 并以每个比值的方差倒数作为权重进行加权, 从而获得因果效应的总体估计值。为评估MR结果, 进行了敏感性和异质性分析。采用Cochran's Q 检验评估各工具变量IV之间的异质性, 若结果显著 ($P<0.05$), 则提示存在潜在变异或违反MR原假设。通过MR Egger intercept检验识别方向多效性, 若截距不为零 ($P<0.05$), 表明存在多效性引起的偏

倚。还应用MR多效性残差和与异常值检验 (MR-PRESSO) 来检测并校正与水平多效性相关的异常SNP, $P<0.05$ 提示存在显著多效性^[19]。最后, 采用留一法敏感性分析 (leave-one-out), 通过逐一剔除每个SNP来评估其对因果估计结果的影响。所有分析均使用R v4.4.0的TwoSampleMR v0.6.6包完成^[20]。

1.3 GWAS数据

从MRC IEU OpenGWAS数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 获取了饮酒和PD的GWAS数据。3个饮酒数据: 酒精消耗量 (alcohol consumption; ukb-b-1283), 包含112 117名欧洲个体12 935 395个SNP^[21]; 每周饮酒量 (alcohol drinks per week; ukb-b-73), 包含335 394名欧洲个体11 887 865个SNP^[22]; 酒精摄入频率 (alcohol intake frequency; ukb-b-5779), 包含462 346名欧洲个体9 851 867个SNP。7个PD数据: 340例PD与175 788例对照, 12 454 181个SNP (ebi-a-GCST90018674)^[23]; 1 713例PD与3 978例对照, 453 218个SNP (ieu-a-812)^[24]; 816例PD与856例对照, 318 553个SNP (ieu-a-818)^[25]; 2 162例PD与216 630例对照, 16 380 466个SNP (finn-b-G6_PARKINSON);

2 162 例 PD 与 111 621 例对照, 16 379 436 个 SNP (finn-b-G6_PARKINSON_EXMORE); 1 843 例 PD 与 216 630 例对照, 16 380 461 个 SNP (finn-b-PDSTRICT); 以及 33 674 例 PD 与 449 056 例对照, 17 891 936 个 SNP (ieuc-b-7) [26]。

1.4 转录组数据

从 GEO 数据库搜索和下载 3 组 PD 患者的脑组织转录组数据: 16 例 PD 与 9 例对照脑黑质转录组 (GSE7621) [27]; 10 例 PD 与 8 例对照脑黑质 SNpc 神经元转录组 (GSE20141) [28]; 20 例 PD 与 8 例对照脑黑质转录组 (GSE49036) [29]。

1.5 动物饮酒实验

选用 9 周 C57BL/6J 雄性鼠 12 只 (体重: (26.7 ± 2.0) g)。采用 drinking-in-the-dark 范式进行处理。实验前小鼠在单笼饲养及固定明暗节律条件下适应饲养。实验当日记录小鼠体重, 于暗周期开始后约 3 h, 移除笼内原有饮水瓶, 并为小鼠提供含乙醇的饮液或白酒稀释液, 供其自由饮用 4 h。分为 3 组, 4 只/组: 清水对照组、20% (v/v) 纯乙醇组和 20% (v/v) 白酒稀释组。饮酒结束后立即记录每只小鼠的饮液消耗量并结合体重计算摄入量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (4 \text{ h})^{-1}$)。检测内容: 饮酒结束后立即取脑组织, 一部分样本送蓝景生物公司 (北京) 使用 Illumina Novaseq Xplus 平台进行 RNA 测序, 另一部分样本提取总 RNA 并采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 检测目标基因的表达水平。本研究已获得宿迁医院伦理审查委员会的批准。

1.6 qPCR

使用 QuantStudio 1 Plus Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, 美国) 进行 qPCR, 检测体系采用 SYBR Green 试剂, 实验结果采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法进行相对定量分析。扩增结束后进行熔解曲线分析, 以确认扩增产物的特异性。检测靶标为 *RIT2* (Ras like without CAAX 2) 和 β -actin 作为内参基因。基因引物序列如下:

m-actin-F, CAGCCTTCCTTCTTGGGTATG
m-actin-R, GGCATAGAGGTCTTTACGGATG
m-rit2-F, TGTAAGATACCTGACGGAAGTGC
m-rit2-R, TATTTTCCAGGTCCGTCACACC

1.7 RNA 测序数据分析

RNA 测序数据分析在 Linux (Ubuntu 24.04) 环境中完成。原始测序数据首先使用 FastQC 进行质量评估, 并通过 MultiQC 汇总质量控制结果。随

后利用 Salmon v1.10.3 对清洗后的双端测序数据进行转录本定量, 获得 read count 及 TPM 等表达信息。表达矩阵整理及统计分析在 R v4.5.2 环境中完成。将 Salmon 输出结果汇总为基因水平的 count 矩阵和 TPM 矩阵, 并通过样本相关性分析和主成分分析评估样本间的整体表达模式。差异表达分析采用 DESeq2 v1.50.2 软件包进行, 过滤低表达基因 (保留 count ≥ 10 且至少存在于 3 个样本中), 并基于负二项分布模型计算差异表达基因。当 adjusted $P < 0.1$ 且 $|\log_2 \text{FoldChange}| \geq 0.58$ 时认为差异显著。随后利用 clusterProfiler v4.18.4 进行功能富集分析, 包括基因本体论 (Gene Ontology) 和京都基因和基因组数据库 (KEGG) 通路分析, 并结合 GSEA 方法评估基因表达的整体变化趋势。数据可视化主要使用 ggplot2 v4.0.2、pheatmap v1.0.1 和 enrichplot v1.30.4 软件包完成。

2 结 果

2.1 PD 患者饮酒率

分析了两组独立的中国临床数据: 一组来自天津市环湖医院, 100 例 PD 患者 (天津居民; 年龄 36~84 岁; 男性占 56%), 另一组来自徐州医科大学附属医院, 144 例 PD 患者 (徐州居民; 年龄 43~87 岁; 男性占 50%)。根据中国 2020 年第七次全国人口普查数据 (由天津市统计局和徐州市统计局发布), 天津市和徐州市的常住人口分别约为 1 400 万 (男性占 51.53%) 和 900 万 (男性占 50.41%)。两市成年居民的饮酒率分别为: 天津 54.91%, 徐州 56.89%。相比之下, PD 患者的饮酒率 (包括发病前后的饮酒情况) 则显著降低: 天津为 9% ($P=3 \times 10^{-20}$), 徐州为 18.87% ($P=3.4 \times 10^{-20}$)。

美国 NHANES 数据库 (2007~2020 年) 包含 6 801 名具有 PD 及饮酒相关记录的个体 (年龄: 41~80 岁; 男性占 49.04%)。其中, PD 患者 177 例 (年龄: 41~80 岁; 男性占 42.94%), 饮酒率为 9.6%, 而其余 6 624 人 (年龄: 41~80 岁; 男性占 49.2%) 的饮酒率为 24.06% ($P=8.2 \times 10^{-6}$) (图 2)。

PD 患者的低饮酒率提示饮酒可能与 PD 发病存在负相关性。

2.2 MR 因果分析——饮酒降低 PD 风险

利用已发表的 GWAS 数据进行了 MR 分析, 以探究饮酒与 PD 发病之间潜在的因果关联。7 个 PD 研究队列与 3 个饮酒队列之间进行了 21 次双向 MR 分析。在 21 次以饮酒作为暴露因素, PD 作为结局

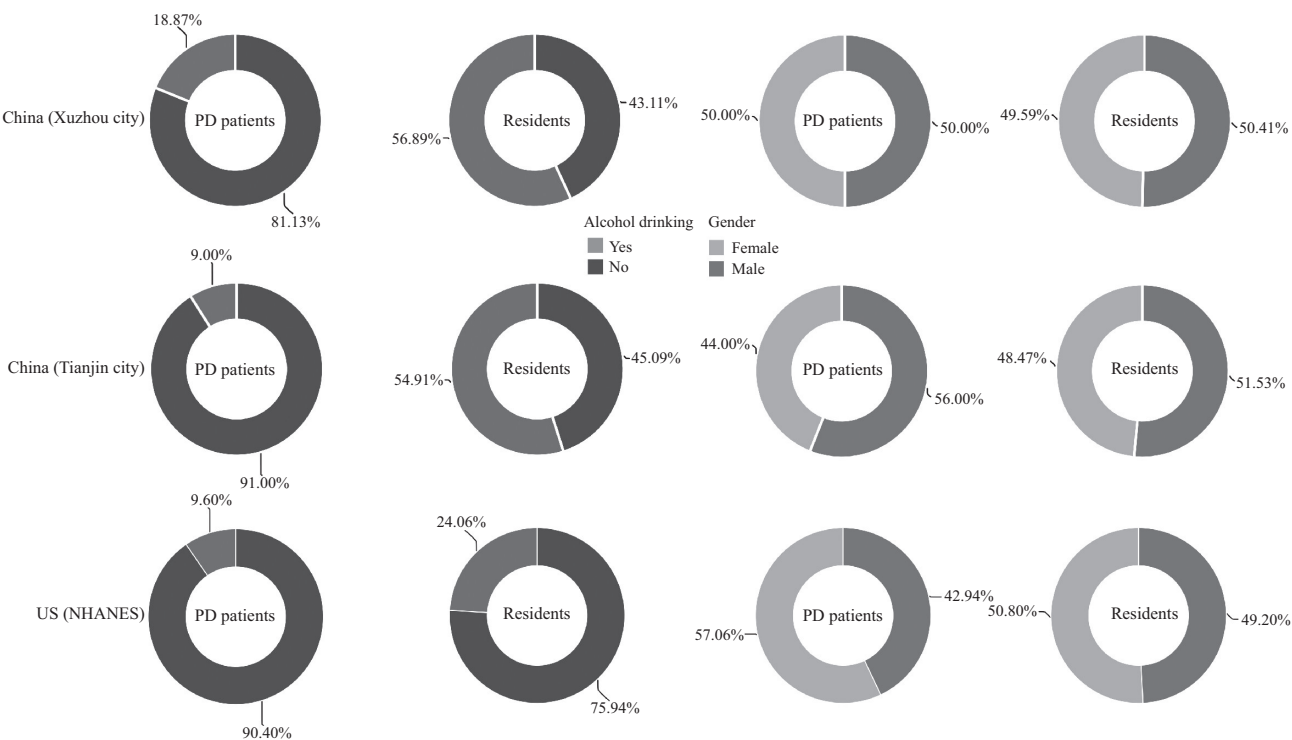


Fig. 2 Alcohol consumption rate in PD patients versus controls across China (Tianjin and Xuzhou) and US

的正向MR分析中, 出现12次降低PD风险 ($OR_{IVW} < 1$) 和9次提高风险 ($OR_{IVW} > 1$) 的结果。其中, 仅有2项结果有显著性, 均为饮酒降低PD风险: 酒精摄入频率 ($OR_{IVW} = 0.75$, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 0.60~0.93, $P = 0.010$)

与酒精消耗量 ($OR_{IVW} = 0.20$, 95% CI: 0.05~0.83, $P = 0.026$)。两项估计值均显示出负相关性, 提示饮酒对PD的发生可能具有潜在的保护性作用 (图3)。

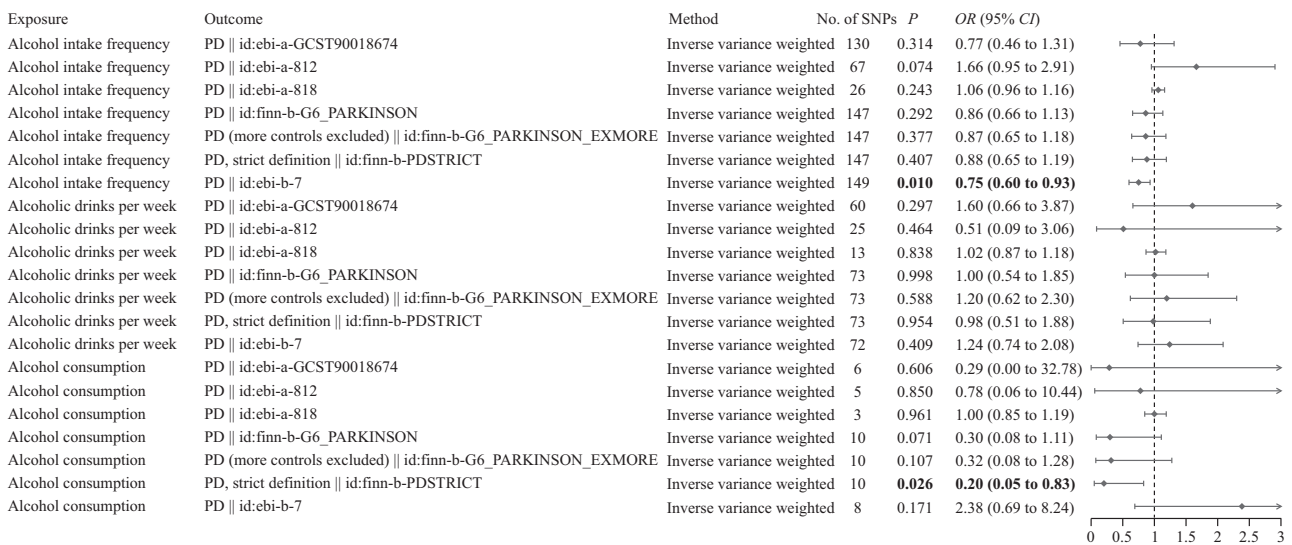


Fig. 3 Estimates from 21 forward MR analyses assessing the causal effect of alcohol consumption on PD risk

通过饮酒对PD的正向MR分析, 识别出235个独立SNP, 这些SNP定位至316个基因。反向

PD对饮酒的分析识别37个SNP, 对应53个基因 (表S1)。值得注意的是, *RIT2*基因是唯一在正向

(rs28597806 和 rs8083110) 和反向 (rs4588066) MR 分析中均被鉴定出的基因, 提示其可能作为连接饮酒行为与PD风险的中介基因 (图4)。

2.3 验证饮酒与PD发病对*RIT2*基因的调控关系

2.3.1 人体脑黑质转录组分析——PD发病*RIT2*基因下调

Wang 等^[30] 报道, 在人体脑黑质中 *RIT2* 表达降低与PD的发病机制有关。本文回顾性分析了3组不同来源的PD患者脑黑质的转录组数据 (图5; GSE7621/GSE20141/GSE49036), 发现 *RIT2* 基因在PD患者脑黑质中呈现一致性的轻度下降趋势, 且 GSE20141 数据中PD患者 *RIT2* 基因下调最为显著 (图5b; 芯片信号值 (array signal): 3.49 ± 1.23 vs. 2.33 ± 0.87 , $P=0.044$), 进一步证明了 *RIT2* 下调与PD发病的关系。尽管 GSE7621 与 GSE49036 的 *RIT2* 基因下调结果没有达到显著性, 但这也符合PD发病呈慢性进展的变化趋势。

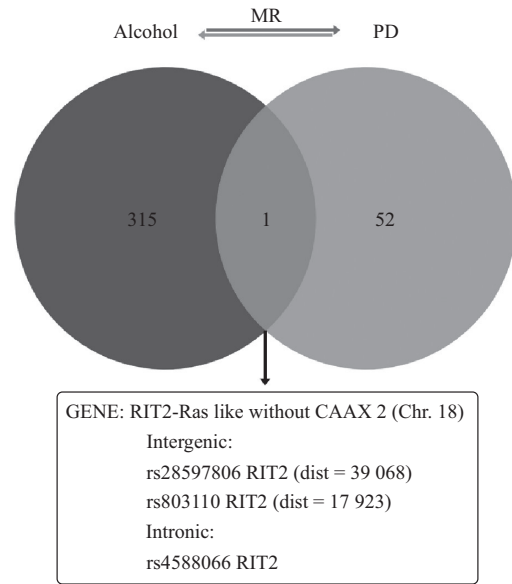


Fig. 4 Overlap of genes mapped from SNPs identified in the forward and reverse MR analyses

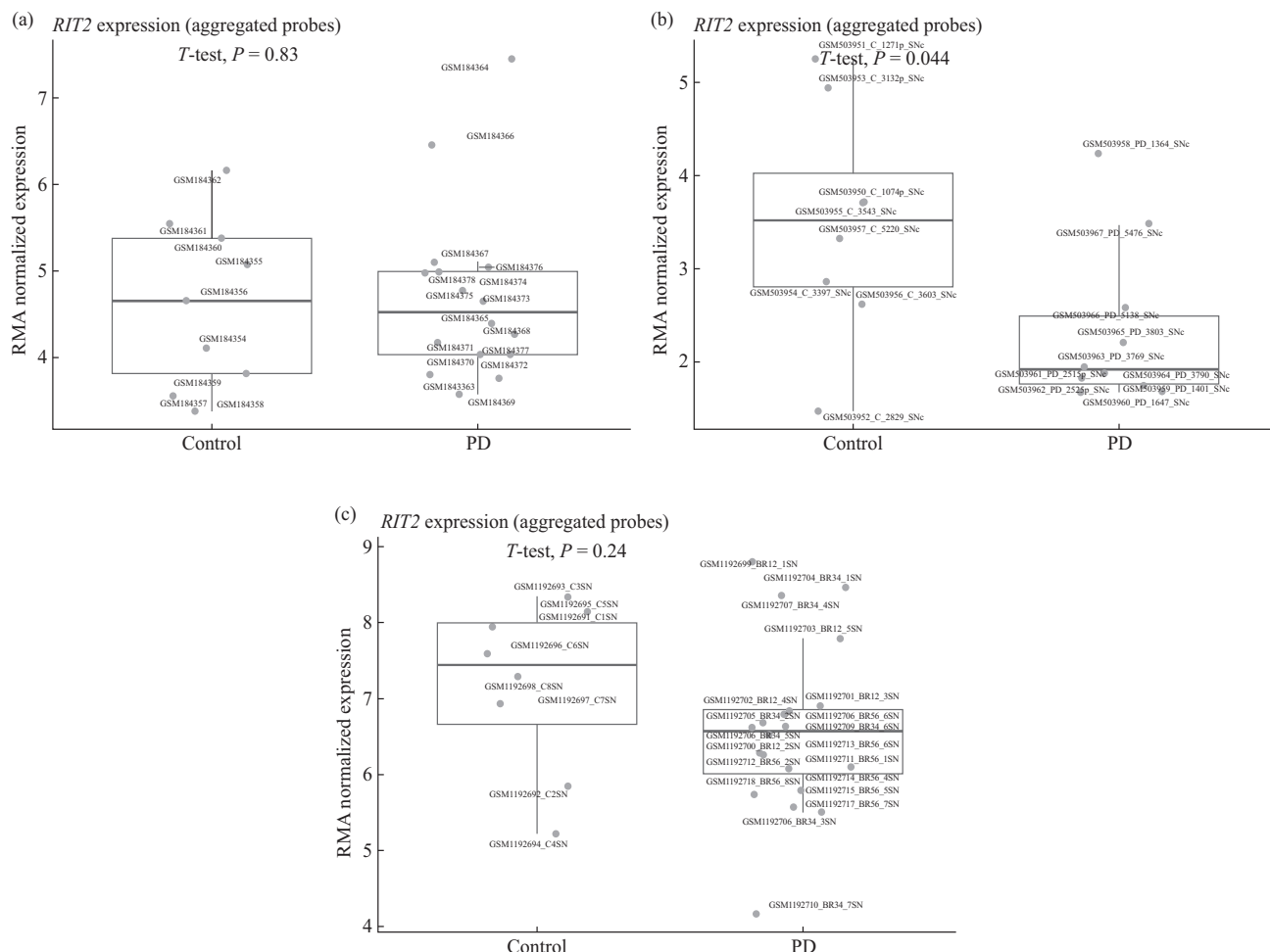


Fig. 5 Expression of *RIT2* gene in PD patients versus controls (a-c) GSE7621, GSE20141, GSE49036, respectively.

2.3.2 饮酒上调小鼠大脑*RIT2*基因转录

RIT2 在人类大脑中选择性表达 (*FPKM*: 5.259±2.103), 而在外周组织中表达量低或不表达 (*FPKM*: <1) [31]。通过 qPCR 实验, 用对照组小鼠的心、肝、脾、肺、肾、脑组织验证了这一说法, 发现 *RIT2* 在大脑高表达 (图 6a)。

在设置的 4 h 小鼠饮酒实验中 (共 12 只, 4 只/组), 饮水对照组饮用量为 (5.2±1.8) g/kg/4 h, 20% v/v 乙醇饮液组饮用量为 (6.8±2.2) g/kg/4 h, 20% v/v 白酒饮液组 (使用乙醇含量 40% v/v 白酒, 乙醇最终含量约为 8% v/v) 饮用量为 (8.9±2.4) g/kg/4 h。发现, 与饮水组相比, 20% 乙醇组和 20% 白酒组大脑 *RIT2* 基因分别上调约 2.1 和 2.5 倍 (图 6b)。

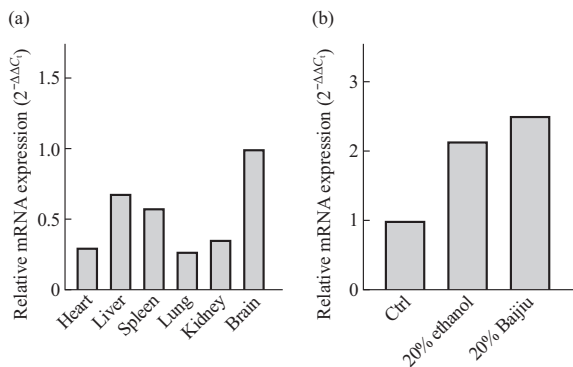


Fig. 6 Tissue-specific expression of the *RIT2* gene and the effects of alcohol consumption on the brain
(a) The *RIT2* gene is highly expressed in the brain. (b) Alcohol upregulates *RIT2* expression in the mouse brain.

2.3.3 饮酒后小鼠脑组织转录组分析

上述实验中 12 只小鼠脑组织提取 RNA 进行转录组测序分析, 获得 11 份数据 (1 例 20% 白酒组样品建库失败)。通过 4 h 小鼠饮酒实验, 与饮水对照组相比, 20% 乙醇组小鼠脑组织中出现 96 个显著差异基因, 而 20% 白酒组 (约 8% 乙醇) 差异基因仅有 4 个 (图 7a, b)。

通过 GSEA-KEGG 分析发现, 除核糖体 (ribosome) 和感染类疾病通路外 (20% 乙醇组见图 7c, 表 S2), 20% 白酒组 (约 8% 乙醇) 主要富集在 PD、Prion 病 (引发一系列神经退行性疾病)、Huntington 病等神经系统疾病信号通路 (图 7d, 表 S3)。

3 讨 论

饮酒与 PD 发病之间的关系一直存在争议, 尤

其缺乏潜在的靶向基因用于进行分子机制的探索。本研究收集了 PD 患者的临床资料和网络公共数据, 通过调查 PD 患者的饮酒率和 MR 遗传分析, 为饮酒与 PD 发病之间的负相关性提供了新的证据 [15]。本文对中国的 244 位 PD 患者发病前后的饮酒情况进行了详细调查, 而美国 NHANES 数据记录的是 PD 患者发病后的饮酒情况, 可能存在因 PD 确诊后主动戒酒的情况, 从而带来潜在偏倚。这些公共数据证明了 PD 患者的饮酒率低, 以及饮酒降低 PD 风险的可能性。特别是通过 21 次的双向 MR 分析, 找到了唯一的双向分析均相关的基因 *RIT2*, 可能参与介导了饮酒降低 PD 发病风险的生物学过程。注意到 2024 年就发表了脑黑质神经元 *RIT2* 表达下降与 PD 发病有关的报道 [30]。随后, 也通过 3 组 PD 患者脑黑质转录组数据证实了该结果。因此, 猜测饮酒可能通过上调 *RIT2* 基因的表达来降低 PD 发病风险。在小鼠分组实验中, 观察到 20%v/v 乙醇和白酒 (8%v/v 乙醇) 组大脑 *RIT2* 表达均上调了至少 2 倍 (基于 qPCR 结果), 并通过富集分析, 成功发现了饮酒对 PD、Prion 病、Huntington 病等神经系统疾病通路的影响。与此同时, 还注意到 Ribosome 通路在两个饮酒组富集通路中均高位出现, 说明饮酒对核糖体蛋白合成功能可能存在影响, 这也将成为接下来的研究重点。综上所述, 本研究首次识别出 *RIT2* 这一关键基因, 初步形成了饮酒通过上调大脑 *RIT2* 基因表达降低 PD 发病风险的过程闭环。

预计到 2030 年, 全球将有近 50% 的人口饮酒 [32]。饮酒, 尤其是过量饮酒被广泛认为是一种有害的生活方式, 但它仍然深深植根于人类社会生活中。因此, 聚焦于轻度饮酒量 (如 <100 g/周或偶尔饮用), 在减轻其对健康不利影响的同时, 基于饮用的安全性去探索潜在的生物学功效, 则有可能使广大人群受益。本研究中, 饮酒对 *RIT2* 基因的作用是快速的, 通过一次性 4 h 的小鼠饮酒实验即可观察到基因上调, 提示其潜在的药用价值。而且通过对比 20% 乙醇和 20% 白酒 (8%v/v 乙醇) 的效果, 发现进一步降低乙醇浓度不但没有影响 *RIT2* 基因上调的幅度, 而且通过转录组数据观察到对其他基因的表达影响明显下降, 由 96 个差异基因变成 4 个, 而且 GSEA 的富集结果也证实, 低剂量饮酒小鼠实验恰好影响了大脑 PD、Prion 病等神经退行性疾病信号通路。中国拥有悠久的饮酒历史, 使其相较于许多合成药物或生物制剂, 在日常

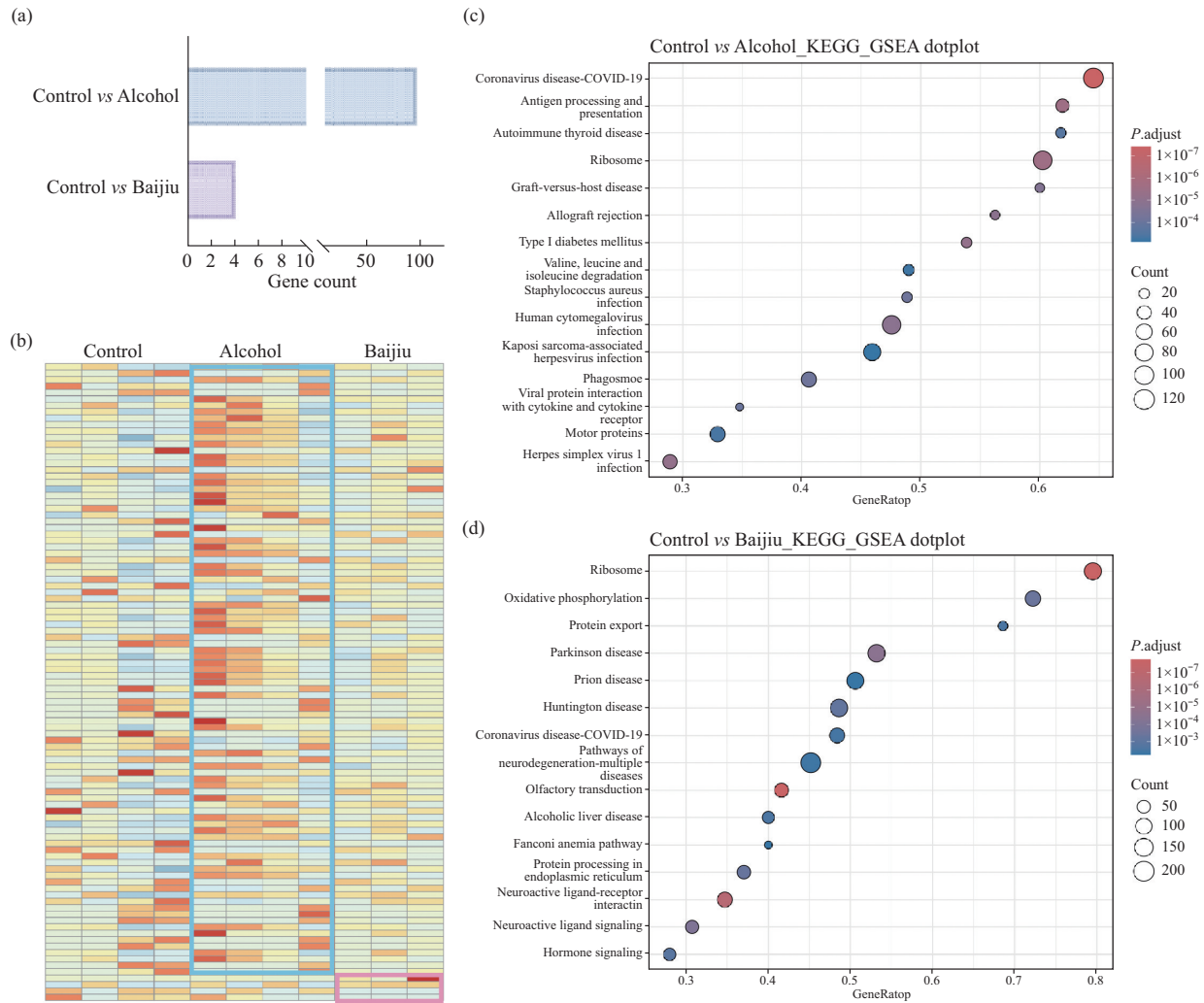


Fig. 7 Expression profiling of mouse brain following alcohol consumption

(a) Number of differentially expressed genes. (b) Heatmap of differentially expressed genes. (c) GSEA-KEGG enrichment: 20% ethanol vs. water control. (d) GSEA-KEGG enrichment: 20% Baijiu vs. water control.

使用层面具有更高的安全属性。然而，若将饮酒纳入疾病治疗方案，必须严格区分“治疗性给药”与“生活场景中的饮酒”。在治疗环境下，饮用的剂量、浓度、频率、给药途径、口服剂型等，以及是否与其他活性成分联用，均需依据药理学原则进行设计，而非延续生活中或社交导向的饮用方式，以达到广泛的社会接受度和低剂量可控的摄入风险。

本文对 *RIT2* 介导的饮酒降低 PD 风险的机制研究仍然不足。接下来，围绕 *RIT2* 基因，需要更多的基础实验去探索其基因调控的通路，研究长期饮酒对 PD 的预防效果和 PD 发病后饮酒对症状的影响。设置更多不同的饮用剂量，增加实验小鼠的数量并重复实验结果，摸索出科学的饮用量，在达到防治 PD 效果的同时，控制饮酒对身体其他器官的危害。

4 结 论

本研究为饮酒可能降低 PD 风险提供了新的证据。中、美临床流行病学调查数据均显示 PD 人群饮酒率低，提示了二者的负相关可能。进而 MR 因果关系分析发现，饮酒显著性降低 PD 发病风险 ($OR < 1$)，并且识别了 *RIT2* 作为唯一的双向 MR 关联基因。注意到 PD 患者脑黑质神经元 *RIT2* 表达下降，而小鼠实验证明低剂量饮酒可上调大脑 *RIT2* 表达。除抗感染效果外，饮酒恰好影响了大脑 PD、Prion 病等神经退行性疾病信号通路。饮酒可以通过上调脑黑质神经元 *RIT2* 表达来抑制 PD 发病。中国正面临严峻的人口老龄化问题，本研究将为预防及延缓 PD 发病提供新的参考，以期通过改变生活习惯使更多潜在的 PD 患者受益，进而改善老龄人

口的生活质量, 并降低医疗经济负担。

附件 见本文网络版 (<http://www.pibb.ac.cn>, <http://www.cnki.net>):

PIBB_20260133_Table_S1.xlsx

PIBB_20260133_Table_S2.xlsx

PIBB_20260133_Table_S3.xlsx

数据可用性声明 本篇论文的关联数据 (DOI: 10.57760/sciencedb.35842/CSTR: 31253.11.sciencedb.35842) 可在科学数据银行 (Science Data Bank, ScienceDB) 数据库 <https://www.scidb.cn/detail/dataSetId=49525edd20544e348804ae8d31db38a7> 中访问获取。

参 考 文 献

- [1] Leite Silva A B R, Goncalves De Oliveira R W, Diogenes G P, *et al.* Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease: a new clinical state of the art. *Ageing Res Rev*, 2023, **84**: 101834
- [2] Zhu J, Cui Y, Zhang J, *et al.* Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*, 2024, **5**(7): e464-e479
- [3] Xu T, Dong W, Liu J, *et al.* Disease burden of Parkinson's disease in China and its provinces from 1990 to 2021: findings from the global burden of disease study 2021. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, **46**: 101078
- [4] Shadrina M I, Slominsky P A. Genetic architecture of Parkinson's disease. *Biochemistry (Moscow)*, 2023, **88**(3): 417-433
- [5] Kim J J, Vitale D, Otani D V, *et al.* Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease. *Nat Genet*, 2024, **56**(1): 27-36
- [6] Dominguez-Baleon C, Ong J S, Scherzer C R, *et al.* Understanding the effect of smoking and drinking behavior on Parkinson's disease risk: a Mendelian randomization study. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 13980
- [7] Jung S Y, Chun S, Cho E B, *et al.* Changes in smoking, alcohol consumption, and the risk of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 2023, **15**: 1223310
- [8] Ling Y, Zhu J, Yan F, *et al.* Sleep behaviors and Parkinson's disease: a bidirectional Mendelian randomization analysis. *Behav Brain Res*, 2023, **441**: 114281
- [9] Millwood I Y, Im P K, Bennett D, *et al.* Alcohol intake and cause-specific mortality: conventional and genetic evidence in a prospective cohort study of 512 000 adults in China. *Lancet Public Health*, 2023, **8**(12): e956-e967
- [10] Jeon K H, Han K, Jeong S M, *et al.* Changes in alcohol consumption and risk of dementia in a nationwide cohort in South Korea. *JAMA Netw Open*, 2023, **6**(2): e2254771
- [11] Garcia-Martin E, Diez-Fairen M, Pastor P, *et al.* Association between the missense alcohol dehydrogenase rs1229984T variant with the risk for Parkinson's disease in women. *J Neurol*, 2019, **266**(2): 346-352
- [12] Tumas V, Aureliano M J, Rieder C R M, *et al.* Modifiable risk factors associated with the risk of developing Parkinson's disease: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr*, 2025, **83**(3): 1-10
- [13] Peters S, Gallo V, Vineis P, *et al.* Alcohol consumption and risk of Parkinson's disease: data from a large prospective European cohort. *Mov Disord*, 2020, **35**(7): 1258-1263
- [14] Veronese N, Nova A, Fazio T, *et al.* Contribution of nutritional, lifestyle, and metabolic risk factors to Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2024, **39**(7): 1203-1212
- [15] Hemeda S, Elmadani M, Merzah M, *et al.* Impact of alcohol intake on Parkinson's disease risk and progression: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Mov Disord*, 2026, **41**(4): 843-855
- [16] Smith G D, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease?. *Int J Epidemiol*, 2003, **32**(1): 1-22
- [17] Didelez V, Sheehan N. Mendelian randomization as an instrumental variable approach to causal inference. *Stat Methods Med Res*, 2007, **16**(4): 309-330
- [18] Burgess S, Thompson S G. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies. *Int J Epidemiol*, 2011, **40**(3): 755-764
- [19] Verbanck M, Chen C Y, Neale B, *et al.* Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nat Genet*, 2018, **50**(5): 693-698
- [20] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, *et al.* The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. *Elife*, 2018, **7**: e34408
- [21] Clarke T K, Adams M J, Davies G, *et al.* Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank (N=112 117). *Mol Psychiatry*, 2017, **22**(10): 1376-1384
- [22] Liu M, Jiang Y, Wedow R, *et al.* Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat Genet*, 2019, **51**(2): 237-244
- [23] Sakae S, Kanai M, Tanigawa Y, *et al.* A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet*, 2021, **53**(10): 1415-1424
- [24] Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras J M, *et al.* Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet*, 2009, **41**(12): 1308-1312
- [25] Pankratz N, Dumitriu A, Hettrick K N, *et al.* Copy number variation in familial Parkinson disease. *PLoS One*, 2011, **6**(8): e20988
- [26] Nalls M A, Blauwendraat C, Vallerga C L, *et al.* Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*, 2019, **18**(12): 1091-1102
- [27] Lesnick T G, Papapetropoulos S, Mash D C, *et al.* A genomic pathway approach to a complex disease: axon guidance and Parkinson disease. *PLoS Genet*, 2007, **3**(6): e98
- [28] Zheng B, Liao Z, Locascio J J, *et al.* PGC-1alpha, a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*, 2010, **2**(52): 52ra73
- [29] Dijkstra A A, Ingrassia A, De Menezes R X, *et al.* Evidence for immune response, axonal dysfunction and reduced endocytosis in the substantia nigra in early stage Parkinson's disease. *PLoS One*, 2015, **10**(6): e0128651
- [30] Wang Q, Wang M, Choi I, *et al.* Molecular profiling of human substantia nigra identifies diverse neuron types associated with vulnerability in Parkinson's disease. *Sci Adv*, 2024, **10**(2): eadi8287
- [31] Fagerberg L, Hallstrom B M, Oksvold P, *et al.* Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 2014, **13**(2): 397-406
- [32] Mantney J, Shield K D, Rylett M, *et al.* Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*, 2019, **393**(10190): 2493-2502

Inverse Association Between Alcohol Consumption and Parkinson's Disease Risk and Identification of *RIT2* as a Linked Biomarker*

LU Wei^{1,2}, CHENG Xiu-Li³, PAN Xiao-Yun⁴, YANG Dan-Dan¹, ZOU Hui-Ling¹,
DONG Li-Guo²**, WEI Yi-Liang⁵**, CUI Gui-Yun²**

¹Department of General Practice, The Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian 223865, China;

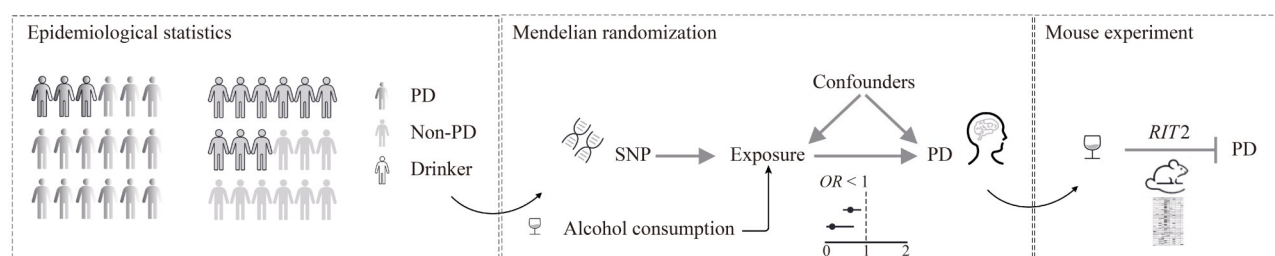
²Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China;

³Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300222, China;

⁴Department of Endoscopy Center, Siyang Hospital, Suqian 223700, China;

⁵School of Linguistic Sciences and Arts, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116, China)

Graphical abstract



Abstract Objective As a common lifestyle habit, alcohol consumption has a controversial association with the onset of Parkinson's disease (PD). To demonstrate the correlation between alcohol consumption and PD and to identify associated genes, we integrated findings from clinical surveys, genomics, transcriptomics, and animal experiments. **Methods** We investigated the alcohol consumption rates (including both before and after disease onset) among 244 PD patients in China and 177 PD patients from the U.S. NHANES database. Mendelian randomization (MR) analysis was performed using genome-wide association study (GWAS) data for three alcohol-related traits and seven PD-related datasets from the MRC IEU OpenGWAS database. Transcriptomic data from the substantia nigra of PD patients were obtained from three GEO datasets (GSE7621, GSE20141, and GSE49036) to analyze *RIT2* gene transcription. Finally, three groups of animal experiments (water/20% ethanol/20% liquor, with 4 C57BL/6J mice per group) were conducted to examine changes in brain *RIT2* gene expression and transcriptomic profiles following alcohol consumption. **Results** The alcohol consumption rates among PD patients in China and the U.S. (9%–18.87%) were significantly lower than the general population rates of 15%

* This work was supported by grants from Construction Project of High-Level Hospital of Jiangsu Province (GSPJS202418, GSPJS202426), Medical Science and Technology Innovation Project of Xuzhou Municipal Health Commission (XWKYHT20240107), and Suqian Guiding Science and Technology Plan (Z2025111).

** Corresponding author.

WEI Yi-Liang. Tel: 86-15332195528, E-mail: weiyiliang.2013@tsinghua.org.cn

DONG Li-Guo. Tel: 86-18795425932, E-mail: ilmldlg@163.com

CUI Gui-Yun. Tel: 86-18052268632, E-mail: cuiguizun1017@126.com

Received: March 16, 2026 Accepted: May 21, 2026

–45% in their respective regions ($P<0.001$), suggesting a possible negative association between alcohol consumption and PD. Subsequently, in 21 bidirectional MR analyses using 3 alcohol-related GWAS datasets and 7 PD-related GWAS datasets, the forward MR analyses (alcohol intake as exposure, PD as outcome) yielded 12 negative associations ($OR_{IVW}<1$) and 9 positive associations ($OR_{IVW}>1$). Among these, only two negative associations reached statistical significance: alcohol intake frequency ($OR_{IVW}=0.75$, 95% CI : 0.60–0.93, $P=0.010$) and alcohol consumption ($OR_{IVW}=0.20$, 95% CI : 0.05–0.83, $P=0.026$). The forward MR analysis (alcohol intake→PD) identified 235 SNPs, annotated to 316 genes, while the reverse MR analyses (PD→alcohol intake) identified 37 SNPs, annotated to 53 genes. Notably, only the *RIT2* gene appeared in both the forward and reverse MR analyses (alcohol intake→PD: rs28597806, rs8083110; PD→alcohol intake: rs4588066). *RIT2* is selectively expressed in the human brain ($FPKM$: 5.259 ± 2.103), with low or no expression in peripheral tissues ($FPKM$: <1). Analysis of three human substantia nigra transcriptomic datasets revealed a decreasing trend in *RIT2* gene expression in PD patients (GSE20141 array signal: 3.49 ± 1.23 vs. 2.33 ± 0.87 , $P=0.044$). Animal experiments demonstrated that administration of 20% ethanol or 20% liquor (approximately 8% ethanol) stimulated a >2-fold upregulation of *RIT2* gene expression in the mouse brain. Furthermore, transcriptomic sequencing revealed that the two alcohol-treated groups exhibited 96 (20% ethanol vs. water control) and 4 (20% liquor vs. water control) differentially expressed genes, respectively, indicating that low-dose alcohol consumption can achieve *RIT2* upregulation while minimizing impact on other brain genes. In addition to its anti-infective effects, low-dose alcohol consumption primarily influences signaling pathways related to neurodegenerative diseases such as PD and Prion diseases. **Conclusion** Alcohol consumption is generally considered as a harmful lifestyle habit. However, some studies have also shown a lower risk of mortality among individuals who consume low doses of alcohol (100 g/week of ethanol) or drink occasionally. Currently, one of the research focuses on alcohol consumption is whether the human body can benefit from low-dose alcohol intake. This study provides new evidence supporting a negative association between alcohol consumption and PD, and for the first time, through MR analysis, identifies the *RIT2* gene as a potential mediator of the effect of alcohol consumption on PD. *RIT2* is selectively expressed in the human brain. Building upon existing evidence indicating downregulated *RIT2* gene expression in PD pathogenesis, our experiments confirm that low-dose alcohol consumption can upregulate *RIT2* expression in the brain. In brief, alcohol consumption may suppress the pathogenesis of PD by upregulating *RIT2* expression in the substantia nigra. China is facing a serious problem of population aging. This study offers important insights for long-term PD prevention and treatment strategies, with the aim of benefiting more potential PD patients through lifestyle modifications, thereby improving the quality of life of the aging population and reducing the economic burden on healthcare.

Key words Parkinson's disease, alcohol consumption, Mendelian randomization, *RIT2* gene

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0133

CSTR: 32369.14.pibb.20260133