ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH OPRM1 rs1799971 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI NGHIỆN RƯỢU MẠN TÍNH Ở NAM GIỚI

Ngô Văn Nhật Minh[1], Đinh Việt Hùng[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm đa hình gen OPRM1 rs1799971 và phân tích mối liên quan với bệnh nghiện rượu mạn tính và một số đặc điểm sử dụng rượu ở nam giới.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu bệnh-chứng trên 92 bệnh nhân nghiện rượu mạn tính theo ICD-10 và 80 nam giới nhóm chứng tại Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 11/2023 đến tháng 4/2026. Kiểu gen được xác định bằng PCR-RFLP và giải trình tự Sanger; mối liên quan phân tích bằng hồi quy logistic hiệu chỉnh theo tuổi.

Kết quả: Hai nhóm tương đồng về tuổi. BMI trung bình nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng (20,85 ± 2,74 so với 22,67 ± 2,66 kg/m²; p < 0,001). Tần suất alen G là 45,1% ở nhóm bệnh và 41,9% ở nhóm chứng (p = 0,546). Tỷ lệ kiểu gen AA, AG, GG ở nhóm bệnh lần lượt là 28,3%, 53,3% và 18,5%, không khác biệt so với nhóm chứng (p = 0,428) và phù hợp cân bằng Hardy-Weinberg. Sau hiệu chỉnh theo tuổi, không mô hình di truyền nào liên quan có ý nghĩa thống kê. Thời gian và lượng rượu sử dụng không khác biệt giữa ba kiểu gen.

Kết luận: Chưa phát hiện được mối liên quan giữa đa hình OPRM1 rs1799971 với bệnh nghiện rượu mạn tính và đặc điểm sử dụng rượu ở nam giới Việt Nam.

Từ khóa: OPRM1, rs1799971, A118G, nghiện rượu mạn tính.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF THE OPRM1 RS1799971 POLYMORPHISM AND ITS ASSOCIATION WITH CHRONIC ALCOHOL DEPENDENCE IN MEN

Objective: To describe the characteristics of the OPRM1 rs1799971 polymorphism and analyze its association with chronic alcohol dependence and selected drinking characteristics in men.

Subjects and methods: A case-control study was conducted on 92 patients with chronic alcohol dependence diagnosed according to ICD-10 criteria and 80 male controls at Military Hospital 103 from November 2023 to April 2026. Genotypes were determined using PCR-RFLP and confirmed by Sanger sequencing. Associations were analyzed using age-adjusted binary logistic regression.

Results: The two groups were comparable in age. Mean body mass index was lower in the case group than in the control group (20.85 ± 2.74 vs. 22.67 ± 2.66 kg/m²; p < 0.001). The G allele frequency was 45.1% in cases and 41.9% in controls (p = 0.546). The frequencies of AA, AG, and GG genotypes in cases were 28.3%, 53.3%, and 18.5%, respectively, with no significant difference compared with controls (p = 0.428); genotype distributions in both groups were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium. After adjustment for age, none of the genetic models showed a statistically significant association with chronic alcohol dependence. Duration of regular alcohol use and mean daily alcohol intake did not differ significantly among the three genotypes.

Conclusion: No significant association was detected between the OPRM1 rs1799971 polymorphism and chronic alcohol dependence or drinking characteristics in Vietnamese men.

Keywords: OPRM1, rs1799971, A118G, chronic alcohol dependence.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiện rượu mạn tính (NRMT) là yếu tố nguy cơ hàng đầu đối với gánh nặng bệnh tật toàn cầu, liên quan đến khoảng 2,6 triệu ca tử vong mỗi năm và hơn hai trăm loại bệnh, chấn thương [1]. Nghiện rượu là bệnh lý đa yếu tố, trong đó di truyền đóng góp khoảng một nửa nguy cơ mắc bệnh. Hệ thống opioid nội sinh giữ vai trò trung tâm trong cơ chế củng cố dương tính của rượu thông qua giải phóng β-endorphin và hoạt hóa thụ thể μ-opioid, làm tăng giải phóng dopamine. Gen OPRM1 mã hóa thụ thể μ-opioid, trong đó đa hình rs1799971 (A118G, Asn40Asp) là biến thể chức năng được nghiên cứu nhiều nhất [2].

Các nghiên cứu về mối liên quan giữa rs1799971 với nghiện rượu cho kết quả không thống nhất. Một phân tích gộp quy mô lớn không tìm thấy liên quan có ý nghĩa [3], trong khi một số nghiên cứu trên quần thể châu Á lại ghi nhận khác biệt về phân bố kiểu gen giữa hai nhóm [4]. Khác biệt này một phần do tần

[1]*Học viện Quân y*
Tác giả chịu trách nhiệm chính: Ngô Văn Nhật Minh
Email: nhatminhvmmu@gmail.com
Mã bài: N946
Ngày nhận bài: 10/6/2026
Ngày phản biện khoa học: 8/6/2026
Ngày duyệt bài: 1/8/2026

suất alen G thay đổi rất lớn giữa các chủng tộc, từ khoảng 10% đến 20% ở người gốc Âu nhưng lên tới 40% đến 50% ở người Đông Á [5]. Tại Việt Nam, dữ liệu về đa hình này ở bệnh nhân nghiện rượu còn rất hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm đa hình gen OPRM1 rs1799971 và phân tích mối liên quan với bệnh nghiện rượu mạn tính và một số đặc điểm sử dụng rượu ở nam giới.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 172 nam giới thuận tay phải: 92 bệnh nhân nghiện rượu mạn tính và 80 người nhóm chứng.

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh: Nam giới điều trị tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103, chẩn đoán nghiện rượu mạn tính theo ICD-10

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng: Nam giới thăm khám tại Phòng xét nghiệm theo yêu cầu và khám chuyên gia, Bệnh viện Quân y 103, không nghiện rượu, AUDIT <8

Tiêu chuẩn loại trừ: Chậm phát triển trí tuệ; chấn thương sọ não; bệnh thực thể não không do rượu; bệnh cơ thể nặng; rối loạn tâm thần khác hoặc nghiện ma túy; MRI có bất thường đại thể hoặc không đạt chất lượng; hoặc có quan hệ huyết thống với đối tượng khác trong nghiên cứu

Địa điểm và thời gian: Bệnh viện Quân y 103 và Học viện Quân y, từ 11/2023 đến 4/2026.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh-chứng

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Cỡ mẫu được xác định cho nghiên cứu bệnh-chứng không ghép cặp theo công thức so sánh hai tỷ lệ:

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1)+P_0(1-P_0)}\right]^2}{(P_1-P_0)^2}$$

Trong đó n là số alen tối thiểu mỗi nhóm;

$Z_{1-\alpha/2}$= 1,96 (mức tin cậy 95%); $Z_{1-}\beta$ = 0,84 (lực thống kê 80%); P_0 là tần số alen nguy cơ ở nhóm chứng, lấy theo quần thể KHV của Dự án 1000 Genomes giai đoạn 3 với alen G của rs1799971 là 39,4% [6]; P_1 là tần số alen tương ứng ở nhóm bệnh, suy ra từ P_0 với tỷ suất chênh tối thiểu cần phát hiện OR = 2,0 theo mô hình cộng gộp alen, tương ứng mức hiệu ứng đã ghi nhận ở các quần thể châu Á [7]; $\bar{P}$ là tần số trung bình hai nhóm. Cỡ mẫu tối thiểu tính được là 133 alen mỗi nhóm, tương đương 67 đối tượng mỗi nhóm. Thực tế, nghiên cứu tuyển chọn liên tiếp toàn bộ đối tượng đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu, gồm 92 bệnh nhân và 80 đối tượng chứng.

Định nghĩa biến số: Nghiện rượu mạn tính được chẩn đoán theo ICD-10. BMI được tính bằng cân nặng chia bình phương chiều cao, phân loại theo ngưỡng người châu Á: thiếu cân dưới 18,5 kg/m², bình thường 18,5 đến 22,9 kg/m² và thừa cân từ 23 kg/m². Tuổi bắt đầu sử dụng rượu là tuổi lần đầu uống rượu ít nhất một lần mỗi tuần. Thời gian sử dụng rượu liên tục tính từ khi bắt đầu uống thường xuyên đến khi vào viện. Lượng rượu trung bình mỗi ngày được phỏng vấn và quy đổi về mililit rượu 40 độ. Mô hình cộng gộp mã hóa theo số alen G: AA = 0, AG = 1, GG = 2.

Công cụ và kỹ thuật: Thông tin hành chính, tiền sử, nhân trắc và đặc điểm sử dụng rượu được ghi nhận theo bệnh án nghiên cứu thống nhất; bộ câu hỏi AUDIT 10 mục của WHO dùng sàng lọc nhóm chứng. Mỗi đối tượng được lấy 2 ml máu tĩnh mạch ngoại vi vào ống chống đông EDTA; DNA tổng số được tách chiết từ 200 µL máu toàn phần bằng bộ kit thương mại, chỉ sử dụng mẫu có tỷ số A260/A280 từ 1,8 đến 2,0. Đoạn gen chứa vị trí rs1799971 được khuếch đại bằng phản ứng chuỗi polymerase với cặp mồi xuôi 5'-GGTCAACTTGTCCCACTTAGATCGC-3' và mồi ngược 5'-AATCACATACATGACCAGGAAGTTT-3'. Sản phẩm PCR được ủ với enzyme cắt giới hạn Bsh1236I ở 37°C trong 2 giờ, điện di trên gel agarose và xác định kiểu gen AA, AG hoặc GG. Một số mẫu đại diện cho cả ba kiểu gen được giải trình tự Sanger để xác nhận kết quả PCR-RFLP.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0. Biến định lượng phân phối gần chuẩn trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn; biến phân loại trình bày dưới dạng số lượng và tỷ lệ phần trăm. Kiểm định t độc lập được dùng để so sánh tuổi và BMI giữa hai nhóm. Thời gian sử dụng rượu liên tục và lượng rượu trung bình mỗi ngày được so sánh giữa ba kiểu gen bằng kiểm định Kruskal-Wallis.

Kiểm định Pearson Chi-square (không hiệu chỉnh liên tục theo thông lệ nghiên cứu di truyền) được dùng để so sánh phân bố nhóm tuổi, phân loại BMI, tần suất alen và kiểu gen giữa hai nhóm. Hồi quy logistic nhị phân hiệu chỉnh theo tuổi được dùng để xác định mối liên quan giữa rs1799971 với bệnh nghiện rượu theo bốn mô hình đồng trội, trội, lặn và cộng gộp. Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi p < 0,05.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y chấp thuận theo Quyết định số 342/CNCh-HĐĐĐ ngày 15/11/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và BMI của hai nhóm nghiên cứu

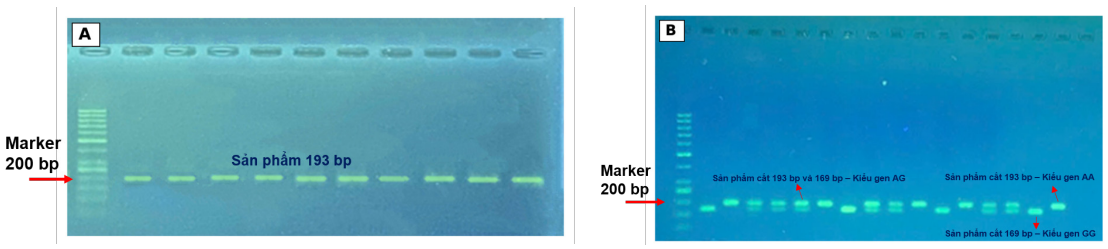
Đặc điểm	Nhóm chứng (n = 80)	Nhóm bệnh (n = 92)	p
Tuổi			
Tuổi < 40, n (%)	9 (11,3)	7 (7,6)	0,370*
Tuổi 40 - 60, n (%)	58 (72,5)	75 (81,5)	
Tuổi > 60, n (%)	13 (16,3)	10 (10,9)	
Tuổi trung bình, năm	49,44 ± 8,96	49,12 ± 7,42	0,799**
BMI			
BMI < 18,5 kg/m², n (%)	5 (6,3)	18 (19,6)	0,001*
BMI 18,5 - 22,9 kg/m², n (%)	38 (47,5)	54 (58,7)	
BMI ≥ 23 kg/m², n (%)	37 (46,3)	20 (21,7)	
BMI trung bình, kg/m²	22,67 ± 2,66	20,85 ± 2,74	< 0,001**

**Kiểm định Pearson Chi-square;*

***Kiểm định t độc lập. Giá trị p ở các dòng phân nhóm tuổi và phân loại BMI là giá trị p chung cho toàn bộ phân bố.*

Hai nhóm có phân bố tuổi và tuổi trung bình tương đương. BMI trung bình nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng; nhóm bệnh có tỷ lệ thiếu cân cao hơn và tỷ lệ BMI ≥ 23 kg/m² thấp hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,001).

3.2. Kết quả xác định kiểu gen OPRM1 rs1799971



Hình 1. Kết quả PCR-RFLP xác định kiểu gen OPRM1 rs1799971.

A: sản phẩm PCR; B: sản phẩm sau phản ứng RFLP.

Sản phẩm PCR thu được rõ nét, phù hợp để thực hiện phản ứng cắt giới hạn và xác định các kiểu gen OPRM1 rs1799971.

3.3. Phân bố alen và kiểu gen OPRM1 rs1799971

Bảng 2. Phân bố alen và kiểu gen OPRM1 rs1799971 ở hai nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm chứng (n = 80)	Nhóm bệnh (n = 92)	p
Alen A, n (%)	93 (58,1)	101 (54,9)	0,546*
Alen G, n (%)	67 (41,9)	83 (45,1)	
Kiểu gen AA, n (%)	29 (36,3)	26 (28,3)	0,428*
Kiểu gen AG, n (%)	35 (43,8)	49 (53,3)	
Kiểu gen GG, n (%)	16 (20,0)	17 (18,5)	
p Hardy-Weinberg	0,365	0,469	-

**Kiểm định Pearson Chi-square.*

Alen G chiếm 45,1% ở nhóm bệnh và 41,9% ở nhóm chứng. Kiểu gen AG có tỷ lệ cao nhất ở cả hai nhóm. Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần suất alen hoặc phân bố kiểu gen OPRM1 rs1799971 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Phân bố kiểu gen của cả hai nhóm đều phù hợp với cân bằng Hardy-Weinberg.

3.4. Mối liên quan giữa OPRM1 rs1799971 với bệnh nghiện rượu

Bảng 3. Mối liên quan giữa các mô hình di truyền OPRM1 rs1799971 với bệnh nghiện rượu

Mô hình	So sánh	aOR	95%CI	p*
Đồng trội	AG so với AA	1,58	0,79 - 3,13	0,195
Đồng trội	GG so với AA	1,20	0,50 - 2,86	0,678
Trội	AG + GG so với AA	1,46	0,76 - 2,79	0,252
Lặn	GG so với AA + AG	0,91	0,43 - 1,95	0,814
Cộng gộp	Mỗi alen G tăng thêm	1,15	0,75 - 1,76	0,529

**Mô hình hồi quy logistic nhị phân được hiệu chỉnh theo tuổi. Mô hình cộng gộp mã hóa AA = 0, AG = 1 và GG = 2. aOR: tỷ suất chênh hiệu chỉnh; CI: khoảng tin cậy.*

Sau hiệu chỉnh theo tuổi, không mô hình di truyền nào của OPRM1 rs1799971 liên quan có ý nghĩa với khả năng thuộc nhóm nghiện rượu mạn tính; các khoảng tin cậy 95% đều chứa giá trị 1, phù hợp với so sánh phân bố alen và kiểu gen giữa hai nhóm.

3.5. Liên quan giữa kiểu gen OPRM1 rs1799971 với đặc điểm sử dụng rượu

Bảng 4. Đặc điểm sử dụng rượu theo kiểu gen OPRM1 rs1799971 ở nhóm bệnh, trung vị (khoảng tứ phân vị)

Chỉ số	AA (n = 26)	AG (n = 49)	GG (n = 17)	p*
Thời gian sử dụng rượu liên tục (năm)	20 (10 - 20)	20 (12,5 - 20)	20 (15 - 25)	0,485
Lượng rượu trung bình/ngày (ml)	500 (400 - 525)	500 (300 - 600)	400 (350 - 600)	0,798

**Kiểm định Kruskal-Wallis; giá trị trình bày là trung vị (khoảng tứ phân vị).*

Thời gian sử dụng rượu liên tục và lượng rượu trung bình mỗi ngày không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba kiểu gen AA, AG và GG, với p lần lượt là 0,485 và 0,798.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm bệnh và nhóm chứng tương đồng về tuổi, góp phần hạn chế ảnh hưởng của tuổi khi so sánh phân bố kiểu gen giữa hai nhóm. BMI trung bình của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng và tỷ lệ thiếu cân cao hơn, phù hợp với tình trạng dinh dưỡng không thuận lợi thường gặp ở người sử dụng rượu kéo dài. Rượu cung cấp năng lượng nhưng ít giá trị dinh dưỡng, làm giảm lượng thức ăn tiêu thụ và ảnh hưởng đến hấp thu, chuyển hóa các chất dinh dưỡng.

Tần suất alen G trong nghiên cứu của chúng tôi (45,1% ở nhóm bệnh và 41,9% ở nhóm chứng) nằm trong khoảng đã báo cáo ở các quần thể Đông Á. Tan và cộng sự (2003) ghi nhận tần suất alen G khoảng 35% đến 47% ở các nhóm dân cư châu Á tại Singapore, cao hơn nhiều so với mức 10% đến 20% ở người gốc Âu [5]. Tần suất alen G ở mẫu người Việt Nam do đó tương đối gần với một số quần thể Đông Á đã công bố. Phân bố kiểu gen ở cả hai nhóm đều phù hợp cân bằng Hardy-Weinberg, phản ánh không có sai lệch hệ thống đáng kể khi chọn đối tượng và định kiểu gen. Tần suất alen G ở nhóm chứng (41,9%) không khác biệt có ý nghĩa so với tần suất ở quần thể Đông Á trong cơ sở dữ liệu 1000 Genomes (39,3%) (p = 0,520) [6], cho thấy nhóm chứng không bị chọn lệch về mặt di truyền.

Nghiên cứu chưa ghi nhận khác biệt có ý nghĩa về tần suất alen và phân bố kiểu gen giữa hai nhóm; sau hiệu chỉnh theo tuổi, không mô hình di truyền nào cho thấy mối liên quan có ý nghĩa với nghiện rượu mạn tính. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Schwantes-An và cộng sự (2016), khi phân tích dữ liệu trên số lượng lớn đối tượng gốc Âu, cũng ghi nhận hiệu ứng nhỏ và không đạt ý nghĩa sau hiệu chỉnh đa so sánh [3]. Ngược lại, Kim và cộng sự (2004) báo cáo tỷ lệ mang alen G cao hơn ở bệnh nhân nghiện rượu người Hàn Quốc [4]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến tiêu chuẩn chẩn đoán, đặc điểm di truyền quần thể, cỡ mẫu và mức độ kiểm soát yếu tố gây nhiễu. Về mặt chức năng, Bond và cộng sự (1998) báo cáo alen G làm thay đổi vị trí glycosyl hóa ngoại bào và khả năng gắn β-endorphin của thụ thể μ-opioid [2]; tuy nhiên, những thay đổi ở mức phân tử không nhất thiết dẫn đến khác biệt rõ ràng về nguy cơ mắc bệnh, vốn là kiểu hình phức tạp chịu ảnh hưởng của nhiều biến thể hiệu ứng nhỏ và các yếu tố môi trường, văn hóa, xã hội.

Trong nội bộ nhóm bệnh, thời gian sử dụng rượu liên tục và lượng rượu trung bình mỗi ngày không khác biệt có ý nghĩa giữa ba kiểu gen, với trung vị thời gian sử dụng rượu ở cả ba kiểu gen đều là 20 năm. Nhóm GG chỉ gồm 17 đối tượng nên nghiên cứu không đủ lực để phát hiện khác biệt nhỏ, song số liệu hiện có không gợi ý xu hướng theo số alen G. Ngoài ra, lượng rượu khai thác bằng phỏng vấn hồi cứu có thể chịu sai lệch nhớ lại và báo cáo thấp hơn thực tế.

Mặc dù chưa xác định được vai trò của rs1799971 như yếu tố nguy cơ, đa hình này vẫn có giá trị tiềm năng trong cá thể hóa điều trị. Nghiên cứu COMBINE của Anton và cộng sự (2008) cho thấy bệnh nhân mang alen G đáp ứng với naltrexone tốt hơn đáng kể so với nhóm đồng hợp tử AA [8]. Với tần suất alen G ở người Việt Nam cao hơn rõ rệt so với người gốc Âu, tỷ lệ bệnh nhân có thể hưởng lợi từ thuốc đối kháng opioid trên lý thuyết là đáng kể. Hướng nghiên cứu tiếp theo nên tập trung vào giá trị dự báo đáp ứng điều trị và phân tích haplotype.

Nghiên cứu còn một số hạn chế. Thiết kế bệnh-chứng và chọn mẫu thuận tiện tại một cơ sở tuyến cuối làm hạn chế khả năng khái quát hóa kết quả cho cộng đồng. Cỡ mẫu còn hạn chế trong khi hiệu ứng của từng đa hình đơn nucleotid thường rất nhỏ; với 92 người bệnh và 80 đối tượng chứng, nghiên cứu chỉ đạt lực thống kê 80% khi tỷ suất chênh của mô hình trội từ khoảng 2,8 trở lên, cao hơn nhiều so với độ lớn hiệu ứng thường gặp, vì vậy kết quả âm tính không loại trừ được mối liên quan ở mức vừa và nhỏ. Nghiên cứu chỉ thực hiện trên nam giới và khảo sát một đa hình duy nhất, chưa phân tích haplotype hay tương tác với các gen khác. Alen 118G nằm trên nhiều haplotype khác nhau và quần thể Đông Á mang một haplotype đặc thù với nền di truyền khác quần thể châu Âu [9], nên việc suy diễn cơ chế từ các nghiên cứu trên người châu Âu sang quần thể Việt Nam cần thận trọng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 172 nam giới cho thấy tần suất alen G của OPRM1 rs1799971 là 45,1% ở nhóm nghiện rượu mạn tính và 41,9% ở nhóm chứng. Chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đa

hình này với nghiện rượu theo các mô hình di truyền được khảo sát, cũng như với thời gian và lượng rượu sử dụng. Cần nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn và khảo sát thêm các biến thể di truyền khác để làm rõ vai trò của hệ opioid nội sinh trong nghiện rượu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization** (2024). Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization.
2. **Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al.** Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(16):9608-9613.
3. **Schwantes-An TH, Zhang J, Chen LS, Hartz SM, Culverhouse RC, Chen X, et al.** Association of the OPRM1 variant rs1799971 (A118G) with non-specific liability to substance dependence in a collaborative de novo meta-analysis of European-ancestry cohorts. Behav Genet. 2016;46(2):151-169.
4. **Kim SG, Kim CM, Kang DH, Kim YJ, Byun WT, Kim SY, et al.** Association of functional opioid receptor genotypes with alcohol dependence in Koreans. Alcohol Clin Exp Res. 2004;28(7):986-990.
5. **Tan EC, Tan CH, Karupathivan U, Yap EP.** Mu opioid receptor gene polymorphisms and heroin dependence in Asian populations. Neuroreport. 2003;14(4):569-572.
6. **1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al.** A global reference for human genetic variation. Nature. 2015;526(7571):68-74.
7. **Chen D, Liu L, Xiao Y, Peng Y, Yang C, Wang Z.** Ethnic-specific meta-analyses of association between the OPRM1 A118G polymorphism and alcohol dependence among Asians and Caucasians. Drug Alcohol Depend. 2012;123(1-3):1-6.
8. **Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, et al.** An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(2):135-144.
9. **Levran O, Kreek MJ.** Population-specific genetic background for the OPRM1 variant rs1799971 (118A>G): implications for genomic medicine and functional analysis. Mol Psychiatry. 2021;26(7):3169-3177.