

青少年饮酒与成年早期高血压

陈美琪^{1,2} 任勇²

(1. 武汉科技大学医学院, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院心血管内科 湖北文理学院心血管病研究所, 湖北 襄阳 441021)

【摘要】 高血压是最常见的慢性非传染性疾病。多项研究表明, 高血压的疾病预后与其发病年龄相关, 多项不良行为因素会影响高血压发病年龄, 其中包括青少年时期的饮酒行为。现对青少年饮酒现状、不良后果以及引起成年早期高血压的发生机制进行阐述。

【关键词】 青少年; 饮酒; 高血压

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.018

The Association Between Adolescent Alcohol Consumption and Hypertension in Early Adulthood

CHEN Meiqi^{1,2}, REN Yong²

(1. College of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China; 2. Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, Hubei, China)

【Abstract】 Hypertension is the most common chronic non-communicable disease. Several studies have shown that the prognosis of hypertension is related to its age of onset, and that a number of adverse behavioral factors influence the age of onset of hypertension, including alcohol consumption in adolescence. This article elaborates on the current status of adolescent alcohol consumption, its adverse consequences, and the mechanisms underlying early adult hypertension.

【Keywords】 Adolescent; Alcohol consumption; Hypertension

高血压是全球早期死亡与残疾的主要危险因素^[1]。现有的流行病学资料^[2]表明, 高血压是全球居首位的慢性非传染性疾病, 中国 18 岁及以上居民的高血压患病率为 25.2%, 高血压患病人数现已超过 2.7 亿, 同时高血压患病年轻化趋势日益显著。高血压的发生受高钠饮食、超重、肥胖、精神紧张以及饮酒在内的众多因素影响^[3], 这些危险因素普遍存在于中国儿童至成人各个年龄阶段。心血管疾病根源于未成年时期, 不良生活方式也是从未成年时期形成, 故成年后心血管疾病的预防理应从未成年时期开始^[4]。许多研究证据表明, 高血压的预后与其发病年龄相关, 多项不良行为因素会影响高血压发病的年龄, 其中包括青少年时期的饮酒行为。目前青少年时期的饮酒行为在全球范围十分普遍, 现对青少年饮酒现状、不良后果以及引起成年早期高血压的发生机制进行阐述。

1 青少年饮酒现状与不良后果

酒精消费是成年人与未成年人共同面对的问题。流行病学调查^[5]显示, 酒精在青春期以及成年早期最常见且使用范围广。一项针对美国高中生的饮酒现状调查^[6]显示, 约 1/3 的高中生在过去 30 d 内有饮酒行为。另一项对美国未成年人饮酒流行趋势调查^[7]显示, 超过 1/5 的 12~17 岁青少年存在饮酒行为。在中国, 一项纳入了 22 628 例初、高中生的饮酒行为调查^[8]显示, 目前 15~17 岁人群饮酒率为 14.0%, 其中男性饮酒率(19.2%)高于女性饮酒率(8.5%), 在这些人群中以 17 岁人群饮酒率最高(18.0%)。对浙江省青少年进行的一项横断面研究^[9]结果显示, 来自 422 所不同学校的 23 543 例青少年中, 约 22.8% 在过去 30 d 内有饮酒行为, 饮酒在中学生群体中十分普遍。2004—2019 年上海市青少年吸烟、饮酒行为变化趋势的研究^[10]显示, 在国家宣传控烟、限制未成年饮

基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目(2019CFB822)

通信作者: 任勇, E-mail: 274151597@qq.com

酒的大环境下,青少年吸烟、饮酒行为的发生率未见明显下降趋势,而且在饮酒行为的分析中,男女生饮酒行为报告率差异较小。目前青少年饮酒已成为一个比较突出的社会问题。

青春期饮酒行为会对心血管系统、神经系统、认知行为以及肝、肾功能造成不良影响。青少年饮酒会增加成年早期高血压发病风险,导致心脏生长减缓、心肌细胞肥大、心肌细胞功能抑制以及心室体积增加^[11-13]。青少年时期机体更容易受到酒精引起的神经毒性影响,尤其是那些仍处于未成熟阶段的系统。大脑突触、髓鞘形成和神经回路在青春期发育至成年水平,青春期饮酒行为会对青少年大脑结构、功能产生负面影响^[14-15],并导致成年后的不良健康状态^[16]。由于青少年时期的饮酒行为会导致神经通路以及行为的持续性变化,酒精使用障碍的终身风险也会增加^[12]。有研究^[17-18]证实,青少年时期饮酒会升高天冬氨酸转氨酶与丙氨酸转氨酶水平、降低肾小球滤过率,影响肝细胞与肾功能。

2 青少年饮酒与成年早发高血压现状及危害

青少年饮酒与成年早发高血压密切相关。一项回顾性观察研究^[19]发现了饮酒对 18~45 岁人群血压、血糖及血脂的影响,证实青年男性饮酒行为与收

缩压升高相关。一项探究终身饮酒模式与代谢综合征患病率之间关系研究^[20]的结果表明,一生的饮酒量与高血压患病率呈正相关,同时在年轻时开始饮酒会增加高血压的患病风险,这可能与更高的饮酒频率、更多的饮酒量以及更长的饮酒年限相关。此外,Ondimu 等^[21]进行的病例对照研究发现,18~35 岁青年人群中不饮酒可使高血压患病概率降低 70%。几项纵向研究进一步肯定了青少年饮酒与成年高血压风险的因果关系。Hayibor 等^[13]纳入 5 114 例青少年的纵向调查研究显示,即使在排除吸烟、肥胖等混杂因素后,青少年时期的饮酒行为依旧会增加成年早期高血压的发病风险。Wellman 等^[22]运用来源于青少年尼古丁依赖研究的数据发现,与不饮酒者相比,20 岁时每月大量饮酒者在 24 岁时收缩压增高 2.90 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa),每周大量饮酒者在 24 岁时收缩压增高 3.64 mm Hg,且高血压的发病风险也会增加。而 Oesterle 等^[23]研究青少年间歇饮酒对 24 岁时健康状况影响的队列研究发现,与不饮酒者相比,青少年时期长期大量饮酒者在 24 岁时更有可能出现超重和肥胖等问题,并且发生高血压的风险高于其他群体。

青少年饮酒与成年早发高血压关系的相关研究见表 1。

表 1 青少年饮酒与成年早发高血压

作者及文献来源	研究类型	样本量 /例	年龄 /岁	性别(男) /%	自变量	95% CI/P 值	高血压 发病率/%	随访 时间/年
Hayibor 等 ^[13]	队列研究	5 114	12~18	50.4	饮酒频率	不频繁饮酒(<1 次/周)	0.92 (0.70~1.21)	—
						频繁饮酒(≥1 次/周)	1.64 (1.22~2.22)	
Piano 等 ^[19]	横断面研究	4 710	18~45	52.2	饮酒频率	酗酒≤12 次/年	0.04	—
						酗酒>12 次/年	<0.01	
Fan 等 ^[20]	横断面研究	2 818	35~79	40.8	饮酒强度	第二分位数	1.16(0.88~1.53)	—
					四分位数	第三分位数	1.63(1.15~2.31)	
						第四分位数	1.63(1.15~2.31)	
Ondimu 等 ^[21]	病例对照研究	152	18~35	—	是否饮酒	不饮酒	0.30(0.11~0.81)	—
Wellman 等 ^[22]	队列研究	756	20~24	45.4	饮酒频率	饮酒<1 次/月	0.79(-1.63~3.20)	—
						每月饮酒	2.90 (0.54~5.25)	
						每周饮酒	3.64 (0.93~6.35)	
Oesterle 等 ^[23]	队列研究	808	10~24	51.0	青春期	从不/很少大量饮酒	—	11
					大量饮酒	中期开始大量饮酒	—	
					>5 杯/次)	晚期开始大量饮酒	—	
						长期大量饮酒	—	

同时,早发高血压存在一些特殊危害。例如,Yano 等^[24]的回顾性队列研究发现,与 40 岁前血压正常的人群相比,40 岁前发生高血压的人群发生心血管事件(致死性和非致死性冠心病、心力衰竭、脑卒中、短暂性脑缺血发作和其他外周动脉疾病)的风险更

高。Niiranen 等^[25]基于 Framingham 心脏研究结果发现,早发高血压人群心血管相关死亡的概率更高。Wang 等^[26]的研究结果证实了高血压发病年龄与心血管疾病和全因死亡风险相关,且发病年龄越小,关联性越强。早发高血压会增加心血管死亡的风险。

Suvila 等^[27]的研究发现,在高血压发病年龄 <35 岁的人群中,发生左心室肥大、冠状动脉钙化以及左心室舒张功能障碍的风险显著增加,而在高血压发病年龄 >45 岁的人群中这种风险并不存在。一项评估高血压发病年龄与高血压引起的器官损伤相关性的研究^[28]证实,早发高血压与中年发生左心室肥大、左心室舒张功能不全、冠状动脉硬化以及蛋白尿的概率增加密切相关。这些研究总体上证明了高血压患者年龄越小,发生心血管合并症和心血管事件的风险越大。

3 青少年饮酒引起早发高血压的机制

3.1 饮酒引起血压升高的机制

饮酒行为是高血压发病的危险因素之一。酒精相关性高血压是由多种因素共同作用引起的,包括对自主神经系统、肾素-血管紧张素轴和压力感受器敏感性的影响,以及进入血管平滑肌细胞的钙离子流量增加引起的血管反应性增强^[29]。饮酒也会增加 20-羟基二十碳四烯酸的浓度以及促进氧化应激反应的发生,导致血压升高^[30]。在饮酒与血压升高相关的背景下,Feitosa 等^[31]进行了全基因组关联研究,证实饮酒在高血压遗传结构中起一定作用。

3.2 青少年时期饮酒引起血压升高的机制

3.2.1 青少年酒精成瘾导致高血压发病年龄提前

青少年时期大脑的变化会导致饮酒量增加,这也是青少年每次饮酒量高于成年人的原因之一^[14]。小胶质细胞作为中枢神经系统内的巨噬细胞,在人体发育过程中起着维持稳态的重要作用,小胶质细胞通过突触与其他胶质细胞接触,观察其他胶质细胞的生存环境,进而维持中枢神经系统的稳态,有助于神经发育的微观调整^[32-33]。青少年时期接触酒精会持续激活小胶质细胞^[34]。青少年正处于快速生长发育的重要阶段,小胶质细胞的激活对于大脑结构、功能的发育,以及酒精使用障碍的发病机制有重要影响。小胶质细胞在青春期奖赏回路中发挥关键功能,这一点在成瘾背景下显得尤为重要,在伏隔核中,多巴胺受体接受小胶质细胞和大脑发育敏感期来自腹侧被盖区多巴胺能神经元的输入,驱动处于发育期大鼠的行为^[33]。多巴胺能神经元受乙酰胆碱受体的调节。在啮齿动物实验中烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs) 与许多摄入酒精后行为反应相关,包括酒精成瘾、奖赏反应、共济失调、镇静以及运动激活^[35]。一项动物实验表明,未成年时期接触酒精的大鼠会增加成年后的酒精摄入量^[36],这与酒精直接作用于 $\alpha 7$ nAChRs 相关,而 $\alpha 7$ nAChRs 对于这些有害事件起调节作用。Kamens 等^[37]对小鼠进行实验证实,缺乏 $\alpha 7$ nAChRs 的小鼠与正常小鼠相比,

会消耗更少的酒精量。Rodd 等^[38]对大鼠进行实验,证实使用 $\alpha 7$ nAChRs 负向变构调节剂可减少在青少年时期酒精暴露后成年期的饮酒量,而 $\alpha 7$ nAChRs 正向变构调节剂会增加成年后的饮酒量。Liu 等^[39]研究发现缺乏 $\alpha 4$ nAChRs 的小鼠多巴胺系统激活显著低于正常小鼠, $\alpha 4$ nAChRs 激活腹侧被盖区的多巴胺能神经元在酒精奖赏反应中发挥重要作用。一项啮齿动物实验研究^[40-41]结果表明,未成年期大鼠饮酒会增加多巴胺系统在晚年对酒精的依赖,并可能通过神经炎症干扰未成年期大鼠的神经发育,对成年后的行为与神经产生长期影响。一项实验^[42]发现,相比正常小鼠,缺乏 $\beta 4$ nAChRs 的小鼠在高酒精浓度 (10% ~ 15%) 下会消耗更多的酒精量。也有实验^[43]表明,缺乏 $\beta 4$ nAChRs 的小鼠与正常小鼠在酒精消耗量上无明显差异。

神经肽与神经递质合作,在神经元信息传递中发挥重要作用,并对各种环境的刺激作出反应^[44]。其中降钙素基因相关肽在调节自主神经功能与外周伤害性信号的形成和传递中的作用已被证实^[45]。Tringali 等^[46]的研究证实,青春期大鼠摄入酒精后脑中降钙素基因相关肽的表达水平升高,导致奖赏反应增强,进而增加饮酒量与饮酒年限。并且青春期大鼠饮酒后杏仁核中组蛋白甲基化增加与成年期的饮酒行为相关^[47]。Sakharkar 等^[48]的研究表明青少年时期的饮酒会导致杏仁核中 DNA 甲基化机制失调,与不饮酒的大鼠相比,青春期饮酒的大鼠在成年后杏仁核中 DNA 甲基转移酶的活性增加,同时杏仁核中神经肽 Y 和脑源性神经营养因子外显子 IV 的 DNA 甲基化增加,这会引起成年后的饮酒行为。

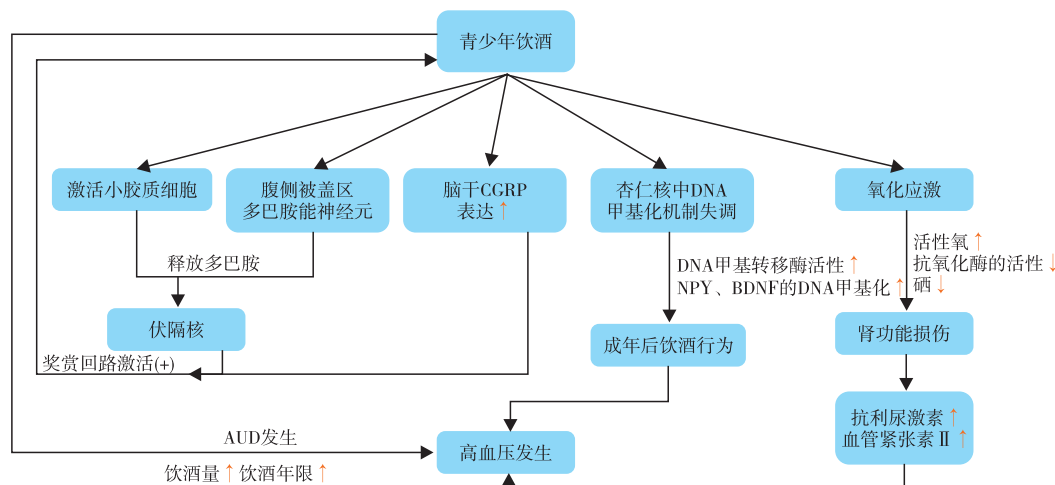
相比青少年时期不饮酒的人群,青少年时期饮酒的人群在成年后饮酒年限、饮酒量均会增加,这也是导致高血压发病年龄前移的危险因素之一^[13]。有研究^[13]表明青少年时期饮酒的人群,成年后饮酒的可能性更大。酒精成瘾则会进一步增加成年早期高血压的发病风险 (图 1)。

3.2.2 青少年饮酒导致肾功能损伤引起血压升高

青少年大量饮酒与高血压相关,而高血压的发生与肾功能障碍密切相关^[49]。相关机制涉及肾脏水钠排泄失调,这与肾脏压力-利尿钠的改变、抗利尿激素 (如醛固酮) 和血管紧张素 II 增加有关^[50]。这些激素还会影响肾脏排泄能力、降低肾小球滤过率以及收缩外周血管系统。这些激素与血管氧化应激的发生也有所关联^[51],并引起血压升高。目前氧化应激被认为是酒精引起肾脏损害的主要途径,酒精通过增加活性氧的产生和降低抗氧化酶的活性来增加脂质氧化,包

括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 和谷胱甘肽还原酶。肾脏上皮细胞的脂质氧化导致膜成分的改变,干扰载体功能,如钠钾 ATP 酶活性,并增加钠的重吸收和钾的排泄^[49]。氧化反应产生的高活性氧物质是酒精刺激交感神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的机制之一,有助于增加抗利尿剂激素浓度和肾脏血管收缩,并导致高血压^[52]。硒是人

体一种必需的微量元素,是 25 种不同硒蛋白的催化中心,例如 GPX 家族中的抗氧化蛋白及血浆硒转运体硒蛋白 P,均具备抗氧化特性,啮齿动物肾脏产生的重要硒蛋白包括 GPX1、GPX3 和硒蛋白 P^[49]。Ojeda 等^[53]发现,青春期饮酒会改变硒的稳态及组织分布,处于青春期的大鼠摄入酒精后肾脏会出现硒缺乏。Sobrinho 等^[49]证实补充硒可降低饮酒后青春期大鼠的收缩压 (图 1)。



注: CCRP, 降钙素基因相关肽; NPY, 神经肽 Y; BDNF, 脑源性神经营养因子; AUD, 酒精使用障碍。

图 1 青少年饮酒引起成年早发高血压的机制

4 总结与展望

已有证据表明青少年饮酒与高血压发病年龄提前密不可分,而高血压发病年龄的提前会引起心血管疾病及全因死亡的风险增加。青少年饮酒行为在当下十分普遍,青春期酒精摄入通过激活 nAChRs 以及小胶质细胞来增加酒精摄入量,进而增加早发高血压的风险,但目前仍有诸多机制未完全阐明。青年时期的健康行为可降低亚临床疾病的负担^[54],中国目前已有相关法律规定禁止向未成年人出售酒类商品,但仍无法阻止已普遍化的青少年饮酒行为。应加大青少年禁止饮酒及健康教育的宣传,规避其后的高血压风险,以此推迟高血压发病年龄,预防心血管疾病的发生和发展。此外,对青少年饮酒与早发高血压相关性的研究仍有欠缺,需开展更多相关研究、积累更多样本来验证青少年饮酒会使高血压发病年龄提前这一观点。

参考文献

- [1] GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1923–1994.
- [2] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局, 国家心血管病中心, 中国医学科学

- 院阜外医院, 等. 中国高血压健康管理规范 (2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(1): 10–46.
- [3] 高血压联盟 (中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国高血压防治指南修订委员会, 等. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24–56.
- [4] 席波, 宋逸, 马军. 预防成年人心血管疾病应重视儿童危险因素防控 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(9): 1428–1432.
- [5] Pérez-García JM, Cadaveira F, Canales-Rodríguez EJ, et al. Effects of persistent binge drinking on brain structure in emerging adults: a longitudinal study [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 935043.
- [6] Esser MB, Clayton H, Demissie Z, et al. Current and binge drinking among high school students—United States, 1991–2015 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(18): 474–478.
- [7] Clark Goings T, Salas-Wright CP, Belgrave FZ, et al. Trends in binge drinking and alcohol abstinence among adolescents in the US, 2002–2016 [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2019, 200: 115–123.
- [8] 薛艳妮, 李丹琳, 黄雪雪, 等. 中国 6 省份中学生健康素养与饮酒行为的关联 [J]. *中国学校卫生*, 2021, 42(6): 853–857.
- [9] Wang H, Hu R, Zhong J, et al. Binge drinking and associated factors among school students: a cross-sectional study in Zhejiang Province, China [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e021077.
- [10] 祁月, 严琼, 孙力善, 等. 上海市 2004–2019 年青少年吸烟饮酒行为变化趋势 [J]. *中国学校卫生*, 2022, 43(7): 1003–1006, 1010.
- [11] Ai L, Perez E, Asimes A, et al. Binge alcohol exposure in adolescence impairs normal heart growth [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(9): e015611.
- [12] Coleman LG Jr, Crews FT, Vetreno RP. The persistent impact of adolescent binge alcohol on adult brain structural, cellular, and behavioral pathology: a role for the neuroimmune system and epigenetics [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2021, 160: 1–44.
- [13] Hayibor LA, Zhang J, Duncan A. Association of binge drinking in adolescence and early adulthood with high blood pressure: findings from the National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health (1994–2008) [J]. *J Epidemiol*

- Community Health, 2019, 73(7):652-659.
- [14] Spear LP. Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(4):197-214.
- [15] Crews FT, Vetreno RP, Broadwater MA, et al. Adolescent alcohol exposure persistently impacts adult neurobiology and behavior [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(4):1074-1109.
- [16] Khan KM, Bierlein-De La Rosa G, Biggerstaff N, et al. Adolescent ethanol drinking promotes hyperalgesia, neuroinflammation and serotonergic deficits in mice that persist into adulthood [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 107:419-431.
- [17] Binder C, Knibbe K, Kreissl A, et al. Does acute alcohol intoxication cause transaminase elevations in children and adolescents? [J]. *Alcohol*, 2016, 51:57-62.
- [18] Ojeda ML, Nogales F, del Carmen Gallego-López M, et al. Binge drinking during the adolescence period causes oxidative damage-induced cardiometabolic disorders: a possible ameliorative approach with selenium supplementation [J]. *Life Sci*, 2022, 301:120618.
- [19] Piano MR, Burke L, Kang M, et al. Effects of repeated binge drinking on blood pressure levels and other cardiovascular health metrics in young adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2014 [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(13):e008733.
- [20] Fan AZ, Russell M, Dorn J, et al. Lifetime alcohol drinking pattern is related to the prevalence of metabolic syndrome. The Western New York Health Study (WNYHS) [J]. *Eur J Epidemiol*, 2006, 21(2):129-138.
- [21] Ondimu DO, Kikui GM, Otieno WN. Risk factors for hypertension among young adults (18-35) years attending in Tenwek Mission Hospital, Bomet County, Kenya in 2018 [J]. *Pan Afr Med J*, 2019, 33:210.
- [22] Wellman RJ, Vaughn JA, Sylvestre MP, et al. Relationships between current and past binge drinking and systolic blood pressure in young adults [J]. *J Adolesc Health*, 2016, 58(3):352-357.
- [23] Oesterle S, Hill KG, Hawkins JD, et al. Adolescent heavy episodic drinking trajectories and health in young adulthood [J]. *J Stud Alcohol*, 2004, 65(2):204-212.
- [24] Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, et al. Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guideline with cardiovascular events later in life [J]. *JAMA*, 2018, 320(17):1774-1782.
- [25] Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, et al. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study [J]. *BMJ*, 2017, 357:j1949.
- [26] Wang C, Yuan Y, Zheng M, et al. Association of age of onset of hypertension with cardiovascular diseases and mortality [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(23):2921-2930.
- [27] Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early onset hypertension is associated with hypertensive end-organ damage already by midlife [J]. *Hypertension*, 2019, 74(2):305-312.
- [28] Suvila K, McCabe EL, Lima JAC, et al. Self-reported age of hypertension onset and hypertension-mediated organ damage in middle-aged individuals [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(7):644-651.
- [29] Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: mechanism and prevention [J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(5):245-252.
- [30] Puddey IB, Mori TA, Barden AE, et al. Alcohol and hypertension—New insights and lingering controversies [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(10):79.
- [31] Feitosa MF, Kraja AT, Chasman DI, et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0198166.
- [32] Wu Y, Dissing-Olesen L, MacVicar BA, et al. Microglia: dynamic mediators of synapse development and plasticity [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(10):605-613.
- [33] Dziabis JE, Bilbo SD. Microglia and sensitive periods in brain development [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2022, 53:55-78.
- [34] Melbourne JK, Chandler CM, van Doorn CE, et al. Primed for addiction: a critical review of the role of microglia in the neurodevelopmental consequences of adolescent alcohol drinking [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2021, 45(10):1908-1926.
- [35] Miller CN, Kamens HM. The role of nicotinic acetylcholine receptors in alcohol-related behaviors [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 163:135-142.
- [36] Amodeo LR, Kneiber D, Wills DN, et al. Alcohol drinking during adolescence increases consumptive responses to alcohol in adulthood in Wistar rats [J]. *Alcohol*, 2017, 59:43-51.
- [37] Kamens HM, Andersen J, Picciotto MR. Modulation of ethanol consumption by genetic and pharmacological manipulation of nicotinic acetylcholine receptors in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 208(4):613-626.
- [38] Rodd ZA, Swartzwelder HS, Waeiss RA, et al. Negative and positive allosteric modulators of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor regulates the ability of adolescent binge alcohol exposure to enhance adult alcohol consumption [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16:954319.
- [39] Liu L, Hendrickson LM, Guildford MJ, et al. Nicotinic acetylcholine receptors containing the $\alpha 4$ subunit modulate alcohol reward [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(8):738-746.
- [40] Lees B, Meredith LR, Kirkland AE, et al. Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 192:172906.
- [41] Toalston JE, Deehan GA Jr, Hauser SR, et al. Reinforcing properties and neurochemical response of ethanol within the posterior ventral tegmental area are enhanced in adulthood by periadolescent ethanol consumption [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 351(2):317-326.
- [42] Tolu S, Marti F, Morel C, et al. Nicotine enhances alcohol intake and dopaminergic responses through $\beta 2^+$ and $\beta 4^+$ nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45116.
- [43] Kamens HM, Silva C, McCarthy R, et al. No evidence of a role of the $\beta 4$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor in alcohol-related behaviors [J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1):151.
- [44] Brancato A, Cannizzaro C. Mothering under the influence: how perinatal drugs of abuse alter the mother-infant interaction [J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(3):283-294.
- [45] van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, 21(5):649-678.
- [46] Tringali G, Lavanco G, Castelli V, et al. Cannabidiol tempers alcohol intake and neuroendocrine and behavioural correlates in alcohol binge drinking adolescent rats. Focus on calcitonin gene-related peptide's brain levels [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(11):4870-4884.
- [47] Kyzar EJ, Zhang H, Pandey SC. Adolescent alcohol exposure epigenetically suppresses amygdala Arc enhancer RNA expression to confer adult anxiety susceptibility [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(11):904-914.
- [48] Sakharkar AJ, Kyzar EJ, Gavin DP, et al. Altered amygdala DNA methylation mechanisms after adolescent alcohol exposure contribute to adult anxiety and alcohol drinking [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 157:107679.
- [49] Sobrino P, Ojeda ML, Nogales F, et al. Binge drinking affects kidney function, osmotic balance, aldosterone levels, and arterial pressure in adolescent rats; the potential hypotensive effect of selenium mediated by improvements in oxidative balance [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(10):1495-1506.
- [50] Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity [J]. *Hypertension*, 2003, 41(3 Pt 2):625-633.
- [51] González J, Valls N, Brito R, et al. Essential hypertension and oxidative stress: new insights [J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(6):353-366.
- [52] Piano MR, Mazzucco A, Kang M, et al. Cardiovascular consequences of binge drinking: an integrative review with implications for advocacy, policy, and research [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2017, 41(3):487-496.
- [53] Ojeda ML, Rua RM, Murillo ML, et al. Binge drinking during adolescence disrupts Se homeostasis and its main hepatic selenoprotein expression [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(5):818-826.
- [54] Laitinen TT, Pakkala K, Magnussen CG, et al. Lifetime measures of ideal cardiovascular health and their association with subclinical atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 185:186-191.