

· 论著 ·

μ 阿片受体、ATP 结合盒 B1 基因、CYP3A 基因多态性对恶性肿瘤患者术后舒芬太尼镇痛效应的影响

吴立强¹ 周瑞瑜² 王懿春³ 杨金凤³ 谭志荣⁴ 李智⁴ 刘景诗³

¹ 广东省第二人民医院麻醉科, 广州 510317; ² 中山大学附属第五医院肿瘤科, 珠海 519000; ³ 湖南省肿瘤医院麻醉科, 长沙 410013; ⁴ 中南大学临床药理研究所, 长沙 410005

通信作者: 刘景诗, Email: 743655404@qq.com

【摘要】 目的 探讨肿瘤患者术后舒芬太尼镇痛效应与 μ 阿片受体 (mu-opioid receptor, OPRM1)、ATP 结合盒 B1 基因 (ATP-binding cassette, subfamily B, member 1 gene, ABCB1)、CYP3A 基因多态性之间的联系。 **方法** 选择 120 例择期全身麻醉下行肿瘤切除术的患者, 年龄 19 岁~65 岁, ASA 分级 I 级、II 级, 手术结束常规给予舒芬太尼静脉自控镇痛, 术后 2、6、12、24、48 h 进行 VAS 评分, 并计算舒芬太尼累计消耗量。检测 OPRM1 118A>G、ABCB1 2677G>A/T、ABCB1 3435C>T、CYP3A4*1G 和 CYP3A5*3 的等位基因。应用多元线性分析方法评估遗传和非遗传因素对舒芬太尼镇痛效应的影响。 **结果** 术后 2、6、12、24、48 h 内, 患者 VAS 评分均与舒芬太尼累计消耗量有明显联系 ($P<0.05$)。术后 2、6、12、24、48 h 舒芬太尼累计消耗量在 OPRM1 118A>G、ABCB1 2677G>A/T、ABCB1 3435C>T、CYP3A4*1G 和 CYP3A5*3 基因型组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 48 h 舒芬太尼累计消耗量与年龄有明显的联系 ($P<0.05$)。 **结论** 肿瘤术后患者使用舒芬太尼过程中, 患者 OPRM1、ABCB1 和 CYP3A 基因多态性与术后舒芬太尼镇痛效应无相关性联系。

【关键词】 遗传药理学; 舒芬太尼; CYP3A; μ 阿片受体; ATP 结合盒 B1 基因

基金项目: 湖南省自然科学基金(2016JJ2079)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.003

Effects of mu-opioid receptor, ATP-binding cassette, subfamily B, member 1 gene, CYP3A genetic polymorphisms on sufentanil consumption in postoperative tumor patients

Wu Liqiang¹, Zhou Ruiyu², Wang Yichun³, Yang Jinfeng³, Tan Zhirong⁴, Li Zhi⁴, Liu Jingshi³

¹Department of Anesthesiology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China; ²Department of Oncology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China; ³Department of Anesthesiology, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China; ⁴Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410005, China

Corresponding author: Liu Jingshi, Email: 743655404@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between postoperative sufentanil consumption and genetic polymorphisms of mu-opioid receptor (OPRM1), ATP-binding cassette, subfamily B, member 1 gene (ABCB1) and CYP3A in postoperative tumor patients. **Methods** A total of one hundred and twenty patients [American Society of Anesthesiologists (ASA) I or II, aging 19 to 65] who were scheduled to undergo tumor surgery under general anesthesia were enrolled in this study. Intravenous patient-controlled analgesia with sufentanil was provided postoperatively. Cumulative sufentanil consumption was measured 2, 6, 12, 24 h and 48 h after surgery. The severity of pain was assessed with the Visual Analogue Scale (VAS), while OPRM1 118A>G, ABCB1 2677G>A/T, ABCB1 3435C>T, and CYP3A4*1G and CYP3A5*3 variant alleles were detected. The effects of genetic and non-genetic factors on sufentanil requirements were evaluated with multiple linear regression analysis. **Results** Patient VAS scores 2, 6, 12, 24 h and 48 h after surgery were obviously associated with cumulative sufentanil doses ($P<0.05$). The 48 h cumulative sufentanil dose after surgery was associated with age ($P<0.05$). **Conclusions** There was no association between OPRM1, ABCB1, CYP3A genetic polymorphisms and postoperative sufentanil consumption in tumor patients.

【Key words】 Pharmacogenetics; Sufentanil; CYP3A; Mu-opioid receptor; ATP-binding cassette, subfamily B, member 1 gene

Fund program: Natural Science Foundation of Hunan Province of China (2016JJ2079)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.003

舒芬太尼是一种强效 μ 受体激动剂,效价比是芬太尼的 5~10 倍,具有高脂溶性和静脉注射后起效时间更快的特性^[1-2]。舒芬太尼在体内经肝及小肠的 N-脱烷基化和 O-去甲基化代谢,非活性代谢物则经尿液和粪便排出体外^[3]。在芬太尼和阿芬太尼的药物代谢研究中,也已发现 CYP450 酶系(cytochrome P450 proteins)CYP3A4/5 是主要负责 N-脱烷基化和催化成熟的酶。因此,我们猜测众多候选基因中, μ 阿片受体(mu-opioid receptor, OPRM1)基因的遗传变异,基因编码 P-糖蛋白 ATP 结合盒 B1 基因(ATP-binding cassette, subfamily B, member 1 gene, ABCB1)和 CYP3A4/5 基因或许对舒芬太尼个体间的变量有影响。本研究将探讨 OPRM1 118A>G、ABCB1 2677G>A/T、ABCB1 3435C>T、CYP3A4*1G 和 CYP3A5*3 的基因多态性与肿瘤患者术后舒芬太尼镇痛效应之间的联系,旨在确定肿瘤患者术后舒芬太尼镇痛效应是否与遗传因素有关。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究得到湖南省肿瘤医院(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院)伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。选择 120 例全身麻醉状态下择期肿瘤手术患者(表 1),年龄 19~65 岁,ASA 分级 I 级、II 级。有明显心血管病史、肾疾病、肝疾病、神经系统疾病、心理疾病、呼吸系统疾病、睡眠呼吸暂停综合征、慢性疼痛或服用镇痛药物的患者均被排除,肥胖患者(BMI>30 kg/m²)也被排除,并对术前患者的吸烟状况进行评估。

表 1 患者肿瘤手术类型

肿瘤手术类型	例数(例)
肺癌手术	4
乳腺癌手术	4
宫颈癌手术	60
结肠癌手术	6
子宫内膜癌手术	2
胃癌手术	24
卵巢癌手术	8
胰腺癌手术	2
直肠癌手术	8
小肠间质瘤手术	2

1.2 麻醉方法和标本收集

所有患者术前均未给予麻醉药,入手术室后常规监测 ECG、无创血压、脉搏、SpO₂ 及血气分析。所有患者均用 0.1 mg/kg 咪达唑仑(生产批号:

20160511,江苏恩华药业股份有限公司)、0.5 mg/kg 丙泊酚(生产批号:5c151101,广东嘉博制药有限公司)、0.12 mg/kg 维库溴铵(生产批号:18090711,扬子江药业集团有限公司)和 0.4 μ g/kg 舒芬太尼(生产批号:1150711,宜昌人福药业有限责任公司)进行麻醉诱导,麻醉诱导前通过外周静脉采集 5 ml 血液样本保存于肝素抗凝管,提取 DNA 检测基因分型。麻醉诱导后 3 min 外周静脉采集患者血液测药物代谢浓度,术中行机械通气维持 PaCO₂ 在 35~40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),并用微量泵泵注丙泊酚和瑞芬太尼(生产批号:6150305,宜昌人福药业有限责任公司)。麻醉药物剂量根据听觉诱发电位和血流动力学改变进行调整,间断静脉注射 0.03~0.06 mg/kg 维库溴铵维持肌松。手术结束前 10 min 停用所有麻醉维持药物,给予 0.4 μ g/kg 舒芬太尼背景剂量后连接术后患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)泵,并用新斯的明(生产批号:1710501,河南润弘制药股份有限公司)1 mg 和阿托品(生产批号:1702271,河南润弘制药股份有限公司)0.5 mg 拮抗残余肌松。

1.3 术后镇痛和观察指标

所有患者术后均送往 PACU,对患者能否气管拔管和疼痛程度进行评估。舒芬太尼 PCA 泵(100 ml 生理盐水中含舒芬太尼 200 μ g)单次量 0.04 μ g/kg,锁定时间 10 min,设定最大量(24 μ g/h),不设背景输入量。术后 48 h 内除 PCA 泵输注舒芬太尼之外不用其他任何缓解疼痛的药物。所有患者术后均静脉注射 5 mg 托烷司琼(生产批号:517062051,山东罗欣药业集团股份有限公司)降低全身麻醉术后恶心和呕吐发生率。分别记录术后 2、6、12、24、48 h 时 VAS 评分和 PCA 泵舒芬太尼累计消耗量。

1.4 基因分型检测

本研究基因多态性检测采用双盲方式,患者和参与临床资料搜集的研究人员不知道患者基因型,同样参与基因分型的研究人员也不知道临床数据。

使用基因型 DNA 纯化试剂盒(PROMEGA,美国)从全血中分离 DNA。所有的基因分型都在中南大学临床药理研究所建立的基因分型技术验证平台进行。从外周血细胞提取 DNA 并鉴别 OPRM1 118A>G(rs1799971)、ABCB1 2677G>A/T(rs2032582)、ABCB1 3435C>T(rs1045642)、CYP3A4*1G(rs28371759)和 CYP3A5*3(rs776746)单核苷酸多态性的基因分型。所有基因型通过 Qiagen 公司 PyroMark Q24 遗传分析仪及其 PyroMark Q24(ver.2.06)软件的单碱基延伸方法测定。任何单核苷酸多态性的检测在 Hardy-Weinberg 平衡方面无明显偏差。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。Mann-Whitney U 和 Kruskal Wallis 检验用来检测基因型对 PCA 舒芬太尼消耗量的影响。不良反应发生率用 χ^2 或 Fisher 确切概率法进行精确测试分析。舒芬太尼术后消耗量与各因素之间的关系采用直线相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 被纳入患者的一般资料见表 2。术后 2、6、12、24、48 h 的 VAS 评分为(2.5 \pm 0.8)、(2.4 \pm 1.0)、(2.2 \pm 1.1)、(1.7 \pm 1.0)、(0.9 \pm 0.7)分,累计舒芬太尼消耗量分别为(5.9 \pm 2.1)、(15.9 \pm 4.0)、(29.9 \pm 6.0)、(55.3 \pm 7.7)、(105.4 \pm 9.5) μ g。

2.2 基因型的等位基因频率分布如表 3 所示。

2.3 OPRM1 118A>G、ABCB1 2677G>T/A、ABCB1 3435C>T、CYP3A41*G 和 CYP3A5*3 不同时点舒芬太尼累计消耗量见表 4、表 5,统计表明舒芬太尼累计消耗量在不同基因型组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 在单变量直线相关分析中,术后 2、6、12、24、48 h 舒芬太尼累计消耗量均与术后 VAS 评分相关($P<0.05$);另外术后 6 h 舒芬太尼累计消耗量还与

表 2 患者一般资料统计

变量	数值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	50 \pm 9
性别比(例,男/女)	30/90
ASA 分级(例, I / II)	10/110
体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	57 \pm 10
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23 \pm 3
血清白蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$)	40 \pm 6
手术时间(h, $\bar{x}\pm s$)	2.6 \pm 0.7
吸烟史[例(%)]	32(26.6)
术后 2 h VAS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	2.5 \pm 0.8
术后 6 h VAS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	2.4 \pm 1.0
术后 12 h VAS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	2.2 \pm 1.1
术后 24 h VAS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	1.7 \pm 1.0
术后 48 h VAS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	0.9 \pm 0.7
术后 2 h 舒芬太尼消耗量(μ g, $\bar{x}\pm s$)	5.9 \pm 2.1
术后 4 h 舒芬太尼消耗量(μ g, $\bar{x}\pm s$)	15.9 \pm 4.0
术后 12 h 舒芬太尼消耗量(μ g, $\bar{x}\pm s$)	29.9 \pm 6.0
术后 24 h 舒芬太尼消耗量(μ g, $\bar{x}\pm s$)	55.3 \pm 7.7
术后 48 h 舒芬太尼消耗量(μ g, $\bar{x}\pm s$)	105.4 \pm 9.5

手术时间相关,术后 48 h 舒芬太尼累计消耗量与 OPRM1 118A>G 相关(表 6)。

采用多元线性逐步回归法进行分析,观察到术后 2、6、12、24、48 h 舒芬太尼累计消耗量均与 VAS 评分相关,随着术后舒芬太尼消耗量的增加,VAS

表 3 患者 OPRM1、ABCB1、CYP3A4 和 CYP3A5 等位基因频率

基因	单核苷酸多态性	位置	效用	参照	等位基因	频率[% (例)]
OPRM1	118A>G	外显子 01	N40D	Rs1799971	A	63.3(152)
					G	36.7(88)
ABCB1	2677G>T/A	外显子 21	A893ST	Rs2032582	G	58.3(140)
					T	29.2(70)
	3435C>T	外显子 26	I1145I	Rs10456420	A	12.5(30)
					T	30(72)
CYP3A41*G	20070T>C	外显子 10	L239P	Rs28371759	C	70(168)
					*1	76.7(184)
CYP3A5*3	6986A>G	内含子 03	剪接缺陷	Rs776746	*1G	23.3(56)
					*1	27.5(66)
					*3	72.5(174)

注:OPRM1: μ 阿片受体;ABCB1:ATP 结合盒 B1 基因

表 4 不同基因型组术后舒芬太尼累计消耗量

时点	OPRM1 118A>G(例)			ABCB1 2677G>T/A(例)				
	AA(46)	AG(60)	GG(14)	GG(48)	GT(28)	TT(14)	GA(16)	TA(14)
术后 2 h(μ g, $\bar{x}\pm s$)	5.6 \pm 1.9	6.0 \pm 2.3	5.4 \pm 1.0	5.9 \pm 2.3	6.1 \pm 2.0	5.6 \pm 1.3	5.5 \pm 1.9	5.5 \pm 1.9
术后 6 h(μ g, $\bar{x}\pm s$)	15.5 \pm 3.6	16.1 \pm 4.4	16.4 \pm 3.5	16.0 \pm 4.4	16.0 \pm 3.7	16.0 \pm 3.3	15.7 \pm 4.0	15.2 \pm 3.9
术后 12 h(μ g, $\bar{x}\pm s$)	28.9 \pm 4.4	30.4 \pm 6.9	32.1 \pm 6.5	30.5 \pm 7.1	29.8 \pm 4.1	29.7 \pm 5.8	30.1 \pm 6.7	28.8 \pm 5.2
术后 24 h(μ g, $\bar{x}\pm s$)	53.6 \pm 5.0	56.2 \pm 9.1	58.4 \pm 7.8	56.1 \pm 8.8	55.2 \pm 5.6	54.5 \pm 6.8	55.7 \pm 9.6	54.1 \pm 6.7
术后 48 h(μ g, $\bar{x}\pm s$)	103.1 \pm 6.1	107.2 \pm 7.5	107.2 \pm 7.5	106.2 \pm 10.2	105.5 \pm 8.3	103.1 \pm 6.3	105.3 \pm 13.0	105.8 \pm 7.8

注:OPRM1: μ 阿片受体;ABCB1:ATP 结合盒 B1 基因

值逐步减少,术后 48 h 舒芬太尼消耗量的增加与年龄相关(年龄越大,消耗量越小),遗传变异并没有在本研究患者中发挥显著的作用。

3 讨 论

多态性是指在一个生物群体中,同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因,亦称遗传多态性或基因多态性。舒芬太尼在体内主要经 CYP3A 酶代谢已有较多研究报道,ABCB1 在多种药物转运和通过血脑屏障中起到重要作用。临床上常用的阿片类药物(如美沙酮、吗啡、哌替啶等)均是 P 糖蛋白(P-gp 的底物)^[4]。阿片类药物的镇痛疗效及不良反应发生主要是作用于 δ 、 κ 、及 μ 受体,其中 μ 受体是内源性和外源性阿片物质镇痛、耐受、依赖等效应的关键性靶点,由 OPRM1 编码^[5]。因此,舒芬太尼的药物代谢与这些基因多态性息息相关,同样 OPRM1、ABCB1、CYP3A 也是阿片类药物代谢遗传因素。

本研究探讨了择期不同肿瘤手术患者术后舒芬太尼镇痛效应与体内 OPRM1 118A>G、ABCB1 2677G>A/T、ABCB1 3435C>T、CYP3A4*1G 和 CYP3A5*3 基因之间的关联。结果发现以上任何基因的多态性与术后舒芬太尼镇痛之间无明显联系。

A118G 基因多态性在术后舒芬太尼镇痛效果与消耗量之间的不同影响已有报道。Camorcia 等^[6]观察到携带 G 等位基因的硬膜外舒芬太尼镇痛的 ED₅₀ 要比携带野生型等位基因的女性患者低,该研究认为携带 G 等位基因硬膜外舒芬太尼镇痛的女性患者 μ 阿片受体亲和力较高。不过 Xu 等^[7]的研究却显示剖宫产患者使用舒芬太尼混合罗哌卡因自控硬膜外镇痛的镇痛效果与 A118G 基因多态性无相关性。本研究得到的结论与 Xu 等^[7]的结果一致,也观察到 OPRM1 118A>G 和术后舒芬太尼镇痛效应之间无明显相关性。本研究也发现携带 G 等位基因的术后患者有较高舒芬太尼消耗需求,这些需要进一步的研究来揭示 OPRM1 118A>G 与舒芬太

表 5 不同基因型组术后舒芬太尼累计消耗量

时点	ABCB1 3435C>T(例)			CYP3A4*1G(例)			CYP3A5*3(例)		
	CC(60)	CT(48)	TT(12)	*1/*1(68)	*1/*1G(46)	*1G/*1G(6)	*1/*1(62)	*1/*3(50)	*3/*3(8)
术后 2 h($\mu\text{g}, \bar{x} \pm s$)	5.5 \pm 1.5	6.1 \pm 2.6	5.7 \pm 1.3	5.8 \pm 2.3	5.8 \pm 1.6	6.0 \pm 1.5	5.6 \pm 2.1	6.0 \pm 2.0	6.0 \pm 1.6
术后 6 h($\mu\text{g}, \bar{x} \pm s$)	15.5 \pm 3.0	16.3 \pm 5.1	16.0 \pm 2.8	15.9 \pm 4.4	15.8 \pm 3.4	15.6 \pm 2.0	15.7 \pm 4.2	16.1 \pm 2.0	15.7 \pm 3.1
术后 12 h($\mu\text{g}, \bar{x} \pm s$)	29.6 \pm 5.1	30.5 \pm 7.3	30.0 \pm 4.9	30.4 \pm 7.0	29.4 \pm 4.5	29.6 \pm 4.0	30.3 \pm 7.0	29.6 \pm 4.9	30.0 \pm 4.8
术后 24 h($\mu\text{g}, \bar{x} \pm s$)	55.1 \pm 6.8	55.8 \pm 9.1	55.5 \pm 6.1	56.3 \pm 9.2	54.3 \pm 5.2	54.0 \pm 4.0	56.3 \pm 9.3	54.4 \pm 5.4	54.7 \pm 5.8
术后 48 h($\mu\text{g}, \bar{x} \pm s$)	105.5 \pm 9.2	105.7 \pm 10.7	104.8 \pm 5.8	106.8 \pm 11.2	104.2 \pm 6.5	102.0 \pm 4.0	106.9 \pm 11.4	104.3 \pm 6.9	102.7 \pm 5.8

注:ABCB1:ATP 结合盒 B1 基因

表 6 术后舒芬太尼消耗量与各相关因素的直线相关分析

相关因素	术后 2 h 消耗量		术后 6 h 消耗量		术后 12 h 消耗量		术后 24 h 消耗量		术后 48 h 消耗量	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值	r	P 值	r	P 值
年龄	-0.134	0.145	-0.164	0.074	-0.173	0.058	-0.157	0.086	-0.129	0.159
性别	-0.119	0.194	-0.088	0.340	-0.067	0.469	-0.050	0.589	-0.070	0.448
体重	0.07	0.448	0.126	0.169	0.091	0.321	0.098	0.285	0.107	0.245
手术种类	0.002	0.979	0.028	0.761	0.000	1.000	0.006	0.948	0.010	0.918
BMI	0.045	0.628	0.073	0.430	0.061	0.509	0.085	0.356	0.094	0.305
血清白蛋白	-0.097	0.293	-0.115	0.212	-0.088	0.336	-0.083	0.368	-0.044	0.634
CYP3A4*1G	0.022	0.813	-0.020	0.829	-0.074	0.420	-0.126	0.171	-0.157	0.087
ABCB1 2677	0.119	0.197	0.058	0.532	0.049	0.595	0.029	0.754	0.026	0.778
ABCB1 3435	0.077	0.401	-0.003	0.971	-0.021	0.824	-0.010	0.911	0.052	0.574
OPRM1	-0.084	0.364	-0.067	0.466	-0.108	0.238	-0.150	0.103	-0.186 ^a	0.042
CYP3A5*3	0.095	0.302	0.030	0.743	-0.045	0.625	-0.110	0.233	-0.154	0.093
各时段 VAS 评分	0.543 ^a	0.000	0.567 ^a	0.000	0.434 ^a	0.000	0.560 ^a	0.000	0.545 ^a	0.000
手术时间	0.136	0.140	0.195 ^a	0.033	0.149	0.105	0.140	0.127	0.097	0.290
吸烟史	-0.102	0.270	-0.058	0.526	-0.059	0.523	-0.068	0.458	-0.106	0.250

注:^a 示在 0.05 水平(双侧)上显著相关;OPRM1: μ 阿片受体;ABCB1:ATP 结合盒 B1 基因

尼的消耗量之间的内在生物学机制。

舒芬太尼在体内代谢受 CYP3A4 的催化活性影响,在中国人中最常见的 CYP3A4*18 单核苷酸多态性是内含子 10 的 A 替代 G,导致细胞色素氧化酶 A 药代动力学的改变^[8]。Yuan 等^[9]在研究中发现 CYP3A4*1G 的多态性和芬太尼的药代动力学有关,拥有多种 A 等位基因的 CYP3A4*1G 患者芬太尼的代谢速率较低。Dong 等^[10]的研究发现与携带 GG 纯合体的子宫全切术患者比较,携带 A 等位基因的患者在术后 24 h 和 48 h 内芬太尼的用量有降低的趋势,但这些差异无统计学意义。通过本研究结果观察,也未发现 CYP3A4*1G 对舒芬太尼有影响。在 CYP3A 酶中,CYP3A5 是另外一个重要的组成部分,它与 CYP3A4 有相似的酶作用物,并与其有很强的联系^[11]。以往的体外研究显示,CYP3A5 与芬太尼的氧化和毒性有关^[12-13]。CYP3A5*3 的频率是 77.8%,缺少了 CYP3A5 蛋白的中国人群有 62% 是 CYP3A5*3/*3 基因型。因此,我们同样也研究了 CYP3A5*3 对舒芬太尼镇痛效应和消耗量的影响,结果发现它们之间也无有意义的关联。

P-gp 在血脑屏障中可以阻止许多阿片类药物进入脑部,决定很多药物的生物利用度^[14]。P-gp 的功能可以被 ABCB1 基因上的 3435 C>T 和 2677 G>T/A 的多态性损害^[15]。本研究探讨了 ABCB1 多态性和术后舒芬太尼剂量之间的关联,但是没有找到两者之间存在的显著性关联作用。

本研究观察到部分癌症患者中 OPRM1 118A>G、ABCB1 2677G>A/T、ABCB1 3435C>T、CYP3A4*1G 和 CYP3A5*3 的多态性与术后舒芬太尼镇痛效应无有意义的关联,表明遗传因素可能不是舒芬太尼镇痛效果的决定性因素。当然,本研究存在诸多不足之处,如各类肿瘤手术对术后舒芬太尼消耗量的影响是否存在差异尚需进一步分析,同时样本量不够大,多中心大样本量的研究尚在进行中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王懿春,郭曲练,王镔,等.蛛网膜下腔注射不同剂量舒芬太尼混合布比卡因对下腹部手术患者瞳孔直径和脑电双频指数的影响[J].中华麻醉学杂志,2007,27(4):316-318. DOI:10.3760/j.issn:0254-1416.2007.04.007.
- [2] Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain[J]. Lancet, 2011, 377 (9784): 2215-2225. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60245-6.
- [3] Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, et al. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation[J]. Anesth Analg, 1996, 82(1): 167-172. DOI:10.1097/0000539-199601000-00031.
- [4] Chan GN, Saldivia V, Yang Y, et al. In vivo induction of P-glycoprotein expression at the mouse blood-brain barrier: an intracerebral microdialysis study [J]. J Neurochem, 2013, 127(3): 342-352. DOI:10.1111/jnc.12344.
- [5] 李颖,李翔,罗欢,等.基因多态性对阿片类药物疼痛治疗影响的研究进展[J].中国医院药学杂志,2018,38(2):203-208. DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp-pharm.2018.02.20.
- [6] Camorcia M, Capogna G, Stirparo S, et al. Effect of μ -opioid receptor a118g polymorphism on the ed50 of epidural sufentanil for labor analgesia [J]. Int J Obstet Anesth, 2012, 21 (1): 40-44. DOI:10.1016/j.ijoa.2011.10.001.
- [7] Xu GH, Gao M, Sheng QY, et al. Opioid receptor A118G polymorphism does not affect the consumption of sufentanil and ropivacaine by patient-controlled epidural analgesia after cesarean section [J]. Ther Drug Monit, 2015, 37 (1): 53-57. DOI:10.1097/FTD.0000000000000112.
- [8] Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006, 33(11): 1093-1098. DOI:10.1111/j.1440-1681.2006.04492.x.
- [9] Yuan R, Zhang X, Deng Q, et al. Impact of CYP3A4*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(9-10): 755-760. DOI:10.1016/j.cca.2010.12.038.
- [10] Dong ZL, Li H, Chen QX, et al. Effect of CYP3A4*1G on the fentanyl consumption for intravenous patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy in Chinese Han population[J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37 (2): 153-156. DOI:10.1111/j.1365-2710.2011.01268.x.
- [11] Qiu XY, Jiao Z, Zhang M, et al. Association of mdr1, cyp3a4*18b, and cyp3a5*3 polymorphisms with cyclosporine pharmacokinetics in chinese renal transplant recipients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64(11): 1069-1084. DOI:10.1007/s00228-008-0520-8.
- [12] Davis JJ, Swenson JD, Hall RH, et al. Preoperative "fentanyl challenge" as a tool to estimate postoperative opioid dosing in chronic opioid-consuming patients [J]. Anesth Analg, 2005, 101 (2): 389-395. DOI:10.1213/01.ANE.0000156563.25878.19.
- [13] Jin M, Gock SB, Jannetto PJ, et al. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: genotyping cytochrome P450 3A4*1B and 3A5*3 for 25 fentanyl cases [J]. J Anal Toxicol, 2005, 29(7): 590-598. DOI:10.1093/jat/29.7.590.
- [14] Sanchez-Covarrubias L, Slosky LM, Thompson BJ, et al. P-glycoprotein modulates morphine uptake into the CNS: A role for the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac [J]. PLoS One, 2014, 9 (2): e88516. DOI:10.1371/journal.pone.0088516.
- [15] Lötsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain[J]. Pharmacol Ther, 2009, 124(2): 168-184. DOI:10.1016/j.pharmthera.2009.06.010.

(本文编辑:华云)