阿片类药物致便秘与基因多态性的相关性Δ

杨　静[1,2,3*]，张新宇[3]，郑　磊[2]，管玉瑶[2]，常温来[2]，林忠琨[2]，张雅慧[4]，付　正[1#]（1.山东医学高等专科学校药学系，济南　250031；2.山东省立第三医院药学部，济南　250031；3.中国海洋大学医药学院，山东 青岛　266000；4.山东省立医院药学部，济南　250031）

中图分类号　R971　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）09-1104-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.15

摘　要　目的　探讨基因多态性对阿片类药物致便秘的影响。**方法**　首先通过检索指南、数据库及循证医学资料等筛选出与阿片类药物致便秘相关的目标基因，随后纳入100例接受阿片类药物进行镇痛治疗的癌痛患者，并根据用药后是否出现便秘分为试验组和对照组，每组各50例。利用PCR或荧光原位杂交法对目标基因进行检测；使用SNPStats程序进行Hardy-Weinberg平衡检验、基因多态性与阿片类药物致便秘的相关性分析，采用多因素Logistic回归分析阿片类药物致便秘发生的相关预测因素，绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析各预测因素在预测阿片类药物致便秘方面的效能。**结果**　筛选出的目标基因有*CYP2D6*、*CYP3A5*3*、*ABCB1*、*OPRM1*。基因型检测结果显示，*CYP2D6*（rs1065852、rs1135822、rs16947、rs28371725、rs28371735）、*CYP3A5*3*（058rs776746）、*ABCB1*（062rs1045642）、*OPRM1*（047rs1799971）等位基因频率分布均符合Hardy-Weinberg平衡检验。相关性分析结果显示，试验组患者*CYP3A5*3*（058rs776746，A＞G）中的GG、AG型，*OPRM1*（047rs1799971，A＞G）中的AA、AG型占比显著高于对照组（$P<0.05$）。多因素Logistic回归分析结果显示，用药时间及*CYP3A5*3*、*OPRM1*基因多态性可作为患者发生阿片类药物致便秘的预测因素（$P<0.05$）。ROC曲线分析结果显示，用药时间及*CYP3A5*3*、*OPRM1*基因多态性的ROC曲线下面积分别为0.648、0.640、0.670，最佳截断值分别为124.0、0.5、0.5。**结论**　*CYP3A5*3*（058rs776746，A＞G）GG、AG型，*OPRM1*（047rs1799971，A＞G）AA、AG型与阿片类药物致便秘具有相关性，且上述基因型可能是患者使用阿片类药物致便秘的预测因素，同时还需要关注用药时间较长患者的便秘发生情况。

关键词　阿片类药物；基因多态性；药物不良反应；便秘；个体化用药

Study on the correlation between opioid-induced constipation and gene polymorphism

YANG Jing[1,2,3], ZHANG Xinyu[3], ZHENG Lei[2], GUAN Yuyao[2], CHANG Wenlai[2], LIN Zhongkun[2], ZHANG Yahui[4], FU Zheng[1]（1. Dept. of Pharmacy, Shandong Medical College, Jinan 250031, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, China; 3. School of Medical and Pharmaceutical Science, Ocean University of China, Shandong Qingdao 266000, China; 4. Dept. of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250031, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effect of gene polymorphism on opioid-induced constipation. **METHODS** The target genes related to opioid-induced constipation were screened out through searching guidelines, databases and evidence-based medical data, and then 100 cancer pain patients who received opioid drugs for analgesia were included as the study subjects. According to whether there were adverse effects of constipation after medication or not, they were divided into test group and control group, with 50 cases in each group. The target gene was detected by PCR or fluorescence in situ hybridization. The SNPStats program was used to carry out Hardy-Weinberg balance test and correlation analysis between gene polymorphism and opioid-induced constipation. The multivariate Logistic regression analysis was used to explore the relevant predictive factors of opioid-induced constipation, and receiver operating characteristic (ROC) curve of subjects was drawn to analyze the effectiveness of each predictive factor in predicting opioid-induced constipation. **RESULTS** *CYP2D6*, *CYP3A5*3*, *ABCB1* and *OPRM1* were selected as target genes for detection. The results of genotype detection showed that the frequency distribution of *CYP2D6* (rs1065852, rs1135822, rs16947, rs28371725, rs28371735), *CYP3A5*3* (058rs776746), *ABCB1* (062rs1045642), *OPRM1* (047rs1799971) alleles were consistent with Hardy-Weinberg balance test. The correlation analysis results showed that the proportion of genotype GG and AG in *CYP3A5*3* (058rs776746, A＞G) and genotype AA and AG in *OPRM1* (047rs1799971,

Δ **基金项目** 山东省医药卫生科技发展计划项目（No.2017WS101）；山东省药品不良反应监测中心委托项目（No.2021sdadrky03）；山东省医学会治疗药物监测科研基金（No.YXH2020ZX047）；济南市科技计划（后补助）项目（No.202134016）

* **第一作者** 副主任药师，副教授，博士。研究方向：临床药学。E-mail：15853199531@163.com

\# **通信作者** 教授。研究方向：临床药学。E-mail：fz19820528@163.com

A＞G）of patients was significantly higher in test group than that in the control group（$P<0.05$）. Multivariate Logistic regression analysis showed that medication duration，*CYP3A5*3* and *OPRM1* gene polymorphism could be used as predictors of opioid-induced constipation in patients（$P<0.05$）. The ROC curve analysis results showed that the areas under the ROC curves for medication duration and *CYP3A5*3*，*OPRM1* gene polymorphism were 0.648，0.640 and 0.670，respectively，with the optimal cutoff values of 124.0，0.5 and 0.5，respectively. **CONCLUSIONS** Genotype GG and AG in *CYP3A5*3*（058rs776746，A＞G）and genotype AA and AG in *OPRM1*（047rs1799971，A＞G）are associated with opioid-induced constipation，which are expected to become clinical predictors of opioid-induced constipation，and more attention should be paid to the occurrence of constipation in patients who have been taking opioids for a long time.

KEYWORDS opioids；gene polymorphism；adverse drug reactions；constipation；individualized medication

阿片类药物是目前治疗中度至重度疼痛的一线药物，但该类药物个体差异较大，常常伴有恶心、呕吐、嗜睡、便秘、易成瘾性，甚至呼吸抑制等药物不良反应。其中，严重便秘不仅会降低患者生活质量，还会降低药物的止痛效果。便秘的发生原因与阿片类药物本身的药理特点有关——药物可通过减缓胃肠蠕动并作用于排便中枢来引起患者排便习惯改变[1]。因此在阿片类药物的用药过程中，便秘发生率较高，但仍有大部分患者表现出明显的个体差异。药物基因组学研究认为，阿片类药物代谢动力学和药效学有关基因，如μ阿片受体（*OPRM1*）（*A118G*）、儿茶酚-*O*-甲基转移酶（*COMT*）、*CYP2D6*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A5*3*、腺嘌呤核苷三磷酸-结合盒转运体（*ABCB1*）等基因多态性可能与阿片类药物的有效镇痛剂量、药物成瘾性及药物不良反应（包括便秘）相关[2—3]，但目前仍缺乏相关的高质量研究。因此，本研究拟通过对照试验来探讨基因多态性与阿片类药物致便秘的相关性，从基因多态性角度解释阿片类药物致便秘的个体差异原因，以期为临床个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标基因筛选

检索荷兰遗传药理工作组（DPWG）及临床药物遗传学应用协会（CPIC）发布的指南、遗传药理学数据库[PharmGKB和肿瘤学知识库（OncoKB）]、美国食品药品监督管理局（FDA）、美国国立综合癌症网络（NCCN）、PubMed、中文数据库（中国知网、万方、中国生物医学文献数据库），收集已报道的阿片类药物不良反应相关基因位点，并对不同药物、不同基因位点分别进行详尽调查论述、汇总分析，参照PharmGKB用于评价药物基因临床证据强度的评分体系来综合评价不同基因位点的重要程度，并结合决策分析法建立推荐相关性强度标准（推荐用于临床检测的强度），包括1A级、1B级、2A级、2B级、3级、4级，筛选出相关性强的目标基因。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准为：（1）使用阿片类药物用于镇痛的癌痛患者；（2）患者意识清楚，无精神、智力障碍；（3）自愿签署知情同意书。排除标准为：（1）肝、肾功能不全者；（2）长期服用非甾体类解热镇痛药或皮质醇类药物者；（3）有药物滥用史者；（4）有阿片类药物过敏史者；（5）有精神病史、神经系统病史者。

1.3 研究对象

通过中国医院药物警戒系统（CHPS系统，https://chps.adrs.org.cn/chpsm/jsp/login.jsp）和电子病案数据库检索2022年1－9月山东省立第三医院使用阿片类药物进行癌痛治疗的住院患者100例。根据患者使用阿片类药物后是否出现便秘（3 d及以上排便困难及感受痛苦，需要长期使用通便药的患者）分为试验组和对照组，每组各50例；收集患者性别、年龄、身高、体质量、药品日剂（以吗啡计）量、用药时间等一般资料。本研究方案经山东省立第三医院医学伦理委员会批准（伦理号KYLL-2021046），所有患者均签署知情同意书。

1.4 药物不良反应因果关系评价标准

药物不良反应因果关系评价标准：（1）时间顺序——用药与药物不良反应出现有无合理的时间关系（用药在前、药物不良反应在后）；（2）是否已知——可疑药物不良反应是否符合已知的药物不良反应类型；（3）排除其他——所怀疑的药物不良反应是否可用患者的病理状态、合并用药、联用疗法的影响来解释；（4）停药消失——停药或减少剂量后，可疑药物不良反应是否减轻或消失；（5）给药再现——再次接触可疑药物是否再次出现同样的反应[4]。根据以上评价标准将结果分为6类：肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价，其中评价结果为肯定、很可能者纳入研究。

1.5 基因型检测方法

使用一次性采样拭子刮取受检者口腔侧壁黏膜，采集口腔脱落细胞作为检测样本（无创，较血液标本检测患者更易接受）。具体检测方法如下：首先取400 μL样本萃取液（CQ-ENH型，主要成分为0.74%氯化铵溶液）加入口腔咽拭子管中，振荡混匀后静置1 min，后转至1.5 mL离心管中。取1.0 μL处理后的样本液加入试剂管壁，以12 000 r/min离心5 min后待上机检测。采用

PCR法或荧光原位杂交法进行单核苷酸多态性分析[其中荧光原位杂交法检测仪器为多通道荧光定量分析仪Fascan 48S（陕械注准20182400043号）]，采用双Z型探针，即2个独立的Z型探针以串联的方式与目标序列杂交后，信号放大前体序列与双Z型探针上游区域的28个碱基结合，致使序列立体构型发生变化，进而放大信号，最终输出基因型检测结果。

1.6 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析，计量资料均采用Shapiro-Wilk法进行正态性检验，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验；计数资料以例数及百分比或率表示，组间比较采用χ^2检验。使用SNPStats程序（https://www.snpstats.net/snpstats/start.htm）进行Hardy-Weinberg平衡检验和基因多态性与阿片类药物致便秘相关性分析，相关性分析结果采用Kolmogorov-Smirnov法进行校正检验。相关性分析中以差异有统计学意义的基因位点及年龄、性别、用药剂量、用药时间等一般资料为变量，采用多因素Logistic回归分析阿片类药物致便秘发生的预测因素，同时绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，分析各因素在预测阿片类药物致便秘方面的效能。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 目标基因筛选结果

通过检索指南、数据库及循证医学资料等，共确定相关性强的目标基因位点4个，按照药物不良反应类别及相关性进行描述，判定相关性强度。结果见表1。

表1 目标基因筛选结果

基因型	位点	药物不良反应相关性	PharmGKB相关性强度	目前研究主要涉及的药物
CYP2D6	rs1065852、rs1135822、rs16947、rs28371725、rs28371735	超快代谢型容易增加药物毒性；位点多态性与胃肠系统损害、神经系统损害、呼吸系统损害等毒性反应有关	1A级	可待因、曲马多
*CYP3A5*3*	058rs776746	超快代谢型容易增加药物毒性；位点多态性可能与胃肠系统损害、神经系统损害、呼吸系统损害等毒性反应有关	2A级	羟考酮
ABCB1	062rs1045642	*ABCB1*编码P蛋白，阿片类药物为P蛋白的底物，位点多态性与阿片类药物引起的呼吸抑制有关，也可能与其他系统损害增加有关	3级	吗啡、芬太尼
OPRM1	047rs1799971	位点多态性与胃肠系统损害、呼吸系统损害等毒性反应有关	3级	吗啡、芬太尼、舒芬太尼、曲马多

2.2 两组患者一般资料比较

两组患者的性别、年龄、身高、体质量、药品日剂量比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），但试验组患者的用药时间显著长于对照组（$P<0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者一般资料比较（$n=50$）

组别	男性例数/女性例数	年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	身高（$\bar{x}\pm s$）/cm	体质量（$\bar{x}\pm s$）/kg	药品日剂量（$\bar{x}\pm s$）/mg	用药时间（$\bar{x}\pm s$）/d
对照组	22/28	62.18±9.36	168.23±8.01	65.45±10.02	100.10±10.50	95.30±10.65
试验组	21/29	64.21±8.12	166.45±7.80	67.33±11.23	102.05±10.25	139.25±5.20
t	0.041	−1.158	1.126	−0.883	−0.940	−26.222
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.3 基因型与等位基因频率分布情况

基因型检测结果显示，*CYP2D6*（rs1065852、rs1135822、rs16947、rs28371725、rs28371735），*CYP3A5*3*（058rs776746）、*ABCB1*（062rs1045642）、*OPRM1*（047rs1799971）等位基因频率分布均符合Hardy-Weinberg平衡检验。其中，*CYP2D6*根据活性评分分为正常代谢型（NM，包括*1/*10、*2/*2、*1/*1、*1/*2、*2/*10）、中间代谢型（IM，包括*10/*36、*10/*10、*10/*41、*2/*5、*1/*5、*5/*10）、慢代谢型（PM，包括*3/*4、*4/*4、*5/*5、*5/*6）。统计学分析结果初步显示，试验组与对照组的*CYP2D6代谢型*、*ABCB1*（062rs1045642，C>T）基因分布频率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），但*CYP3A5*3*（058rs776746，A>G）、*OPRM1*（047rs1799971，A>G）比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。结果见表3。

2.4 基因型与阿片类药物致便秘的相关性分析

相关性分析结果显示，*CYP3A5*3*（058rs776746，A>G）、*OPRM1*（047rs1799971，A>G）基因多态性与阿片类药物致便秘具有相关性；试验组患者*CYP3A5*3*（058rs776746，A>G）中的GG、AG型，*OPRM1*（047rs1799971，A>G）中的AA、AG型占比显著高于对照组（$P<0.05$）。结果见表4。

2.5 阿片类药物致便秘的多因素Logistic回归分析

多因素Logistic回归分析结果显示，用药时间及*CYP3A5*3*、*OPRM1*基因多态性可作为患者发生阿片类药物致便秘的预测因素（$P<0.05$）。ROC曲线分析结果显示，用药时间及*CYP3A5*3*、*OPRM1*基因多态性的ROC曲线下面积分别为0.648、0.640、0.670，最佳截断值分别为124.0、0.5、0.5，提示该曲线预测阿片类药物致便秘的灵敏度和特异度较高。结果见表5和图1。

表3 *CYP2D6*、*CYP3A5*3*、*ABCB1*、*OPRM1*的基因型分布结果比较（$n=50$）

组别	*CYP2D6*			*CYP3A5*3*（058rs776746，A>G）			*ABCB1*（062rs1045642，C>T）			*OPRM1*（047rs1799971，A>G）		
	NM	IM	PM	AA	AG	GG	CC	CT	TT	AA	AG	GG
试验组	26(52.00)	13(26.00)	11(22.00)	5(10.00)	12(24.00)	33(66.00)	25(50.00)	17(34.00)	8(16.00)	29(58.00)	18(36.00)	3(6.00)
对照组	21(42.00)	15(30.00)	14(28.00)	16(32.00)	14(28.00)	20(40.00)	25(50.00)	19(38.00)	6(12.00)	20(40.00)	13(26.00)	17(34.00)
χ^2	0.168			3.121			0.926			4.135		
P	>0.05			<0.05			>0.05			<0.05		

表4　基因型与阿片类药物致便秘的相关性分析结果

基因	基因型	试验组/[例(%)]	对照组/[例(%)]	*P*	OR(95%CI)	AIC	BIC
*CYP3A5*3*(058rs776746,A>G)	GG、AG	45(90.00)	34(68.00)	0.038	1	135.4	129.8
	AA	5(10.00)	16(32.00)	0.007	0.31(0.09,1.15)		
OPRM1(047rs179997,A>G)	AA、AG	47(94.00)	33(66.00)	0.012	1	112.6	125.7
	GG	3(6.00)	17(34.00)	0.002	0.38(0.08,1.03)		

OR：比值比；95%CI：95%置信区间；AIC：赤池信息准则；BIC：贝叶斯信息准则

表5　阿片类药物致便秘的多因素Logistic回归分析结果

因素	偏回归系数	标准误差	Wald	自由度	OR	95%CI	*P*
性别	−0.052	0.470	0.012	1	0.949	0.378～2.382	0.911
年龄	−0.057	0.034	2.906	1	0.944	0.884～1.009	0.088
体质量	−0.016	0.025	0.392	1	0.985	0.938～1.034	0.531
药品日剂量	0.040	0.025	2.595	1	1.041	0.991～1.093	0.107
用药时间	0.091	0.041	4.883	1	1.095	1.010～1.187	0.027
*CYP3A5*3*基因多态性	1.064	0.513	4.296	1	2.897	1.060～7.923	0.038
*OPRM1*基因多态性	1.266	0.491	6.657	1	3.545	1.355～9.271	0.010

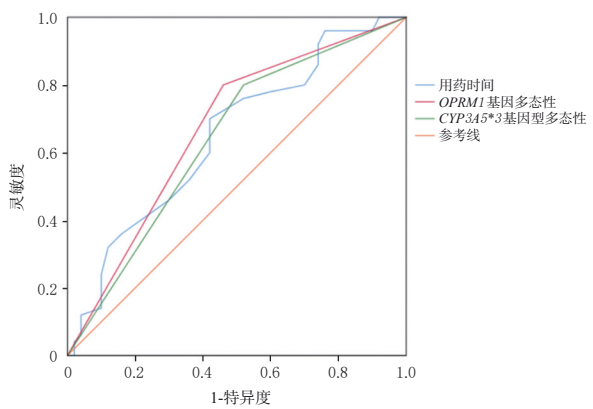


图1　用药时间及*CYP3A5*3*、*OPRM1*基因多态性的ROC曲线

3　讨论

基因多态性是指等位基因的核苷酸序列发生改变，而直接导致药物代谢酶、药物转运蛋白及药物作用靶点的多态性，使得同一种药物在不同个体中表现出不同程度的药效或者不良反应。近年来，随着遗传学和基因组学等学科的快速发展，患者药物治疗也由传统治疗方案向包含药物基因组学信息的个体化治疗方案转变，个体化用药应运而生[5－6]。目前阿片类药物药效及不良反应与基因多态性的相关性已有初步研究，主要包括 *OPRM1*（*A118G*）、*COMT*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A5*3*、*CYP2D6*、*ABCB1*等，相关研究提示，阿片类药物应用中产生的不良反应与患者个体基因多态性可能存在密切关系[7－9]。便秘是阿片类药物常见不良反应，临床发生率高，作者在临床实践中观察到部分使用阿片类药物治疗的癌痛患者常受严重便秘的困扰，这使得患者的镇痛满意度下降，严重降低了肿瘤患者的生存质量，因此有必要探讨阿片类药物致便秘的个体化差异因素。本研究首先通过检索指南、数据库及循证医学资料等筛选出与阿片类药物致便秘的相关基因，最终选取 *CYP2D6*、*CYP3A5*3*、*ABCB1*、*OPRM1* 作为目标基因进行基因检测。结果显示，*CYP3A5*3*（058rs776746，A＞G）、*OPRM1*（047rs1799971，A＞G）基因多态性与阿片类药物致便秘具有相关性，*CYP3A5*3*（058rs776746，A＞G）GG、AG型和*OPRM1*（047rs1799971）AA、AG型是阿片类药物致便秘的危险因素。同时结合临床资料进行多因素Logistic回归分析结果显示，用药时间及*CYP3A5*3*、*OPRM1*基因多态性可作为患者使用阿片类药物致便秘的预测因素。

*OPRM1*是目前大多数阿片类药物的主要作用受体，也是发挥镇痛、耐受和依赖等效应的关键性靶位因素，因此*OPRM1*基因多态性可能是影响阿片类药物疗效和不良反应的主要因素。*OPRM1*基因有多个位点可发生突变，其中*A118G*是最常见的单核苷酸多态性，这一突变可显著影响阿片类药物的临床疗效[10]。例如有研究发现，*G118*等位基因携带者阿片类药物的镇痛作用明显下降，且呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应也较*A118*等位基因携带者少，同时*G118*等位基因携带者的疼痛灵敏度增加[11]。在药物安全性方面，有研究认为，*A118*等位基因与使用吗啡或羟考酮后发生不良反应（便秘、谵妄、头晕、恶心、疼痛、术后恶心和呕吐、瘙痒、呼吸功能不全、嗜睡、尿潴留等）相关[12]，这与本研究结论一致，其机制推测可能与阿片类药物抑制胃肠蠕动、抑制排便中枢相关靶点灵敏度有关[13－14]。但需要注意的是，目前也有研究得出不一样的结论，例如有研究认为，对于未使用过阿片类药物的重度癌痛患者，*A118G*等位基因携带者较未携带者需要更多的阿片类药物来控制疼痛，但所观察到的不良反应（包括恶心呕吐、便秘、眩晕）却无差异[15]。CYP3A5的含量占CYP3A的50%，是CYP3A途径中影响羟考酮代谢的最强氧化酶，*CYP3A5*3*是常见突变位点，其基因多态性可影响去甲羟考酮（羟考酮镇痛效力弱的代谢物）的血浆分布，导致其剂量增加，从而导致药物不良反应发生率升高[16]。相较于*CYP2D6*，*CYP3A5*的有关研究仍较少，有研究结果表明，携带*CYP3A5*3/*3*基因型个体更容易对羟考酮产生耐受性，但对药物不良反应的发生率并未提及[17]；根据代谢类型的差异，也有研究认为AA型代谢快，容易增加毒性[18]，这与本研究结论不一致。药效学各种通路之间的相互作用，会使基因多态性对临床疗效和毒性反应的影响更加复杂，各种因素会通过加强胃肠蠕动来抑制便秘加重[19]，该结果仍需要更多的样本量来验证。

同时，本研究结果显示，试验组患者的用药时间较对照组更长，这提示阿片类药物引起的便秘不会因长期用药而产生机体耐受，反而可能因剂量累积而出现或加重，因此还需关注用药时间较长患者的便秘发生情况。

本研究也有一定的局限性：(1)纳入检测的患者样本量有限，不能最大程度地反映群体多态性的整体影响。下一步将增加样本量，一部分用于扩充临床试验；另一部分用于开展临床试验验证，对患者进行目标基因检测，按照一定的方案给药，观察患者的镇痛效果及便秘发生情况，验证基因多态性与阿片类药物致便秘的相关性。(2)癌痛患者受肿瘤类型、分期的影响较大，易导致灵敏度和异质性问题，下一步研究计划纳入同一瘤型、同一分期患者以排除影响。

综上所述，*CYP3A5*3*(058rs776746，A＞G)GG、AG型，*OPRM1*(047rs1799971，A＞G)AA、AG型与阿片类药物致便秘具有相关性，且上述基因型可能是患者使用阿片类药物致便秘的预测因素，同时还需关注用药时间较长患者的便秘发生情况。

参考文献

[1] 王玥，蒋葵. 阿片类药物引起的便秘病理机制及治疗进展[J]. 中国肿瘤临床，2021，48(16)：852-857.

[2] SIEGEL R L，MILLER K D，JEMAL A. Cancer statistics，2015[J]. CA A Cancer J Clin，2015，65(1)：5-29.

[3] PUSPITASARI A，IKAWATI Z，SWASTHIKAWATI S，et al. High frequency of the opioid receptor μ-1 (OPRM1) A118G polymorphism，an opioid drug therapy related gene，in the Indonesian population[J]. Curr Pharmacogenomics Person Med，2019，17(1)：64-69.

[4] 黄仟，温泽淮. 倡议建立协调统一的药物不良反应因果关系评价标准[J]. 中国新药杂志，2021，30(12)：1132-1136.

[5] MA J，LI W Y，CHAI Q，et al. Correlation of P2RX7 gene rs1718125 polymorphism with postoperative fentanyl analgesia in patients with lung cancer[J]. Medicine (Baltimore)，2019，98(7)：e14445.

[6] PALADA V，KAUNISTO M A，KALSO E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia[J]. Curr Opin Anaesthesiol，2018，31(5)：569-574.

[7] RUANO G，KOST J A. Fundamental considerations for genetically-guided pain management with opioids based on CYP2D6 and OPRM1 polymorphisms[J]. Pain Physician，2018，21(6)：E611-E621.

[8] WANG L Z，WEI C N，XIAO F，et al. Influences of COMT rs4680 and OPRM1 rs1799971 polymorphisms on chronic postsurgical pain，acute pain，and analgesic consumption after elective cesarean delivery[J]. Clin J Pain，2019，35(1)：31-36.

[9] KHALIL H，SEREIKA S M，DAI F，et al. OPRM1 and COMT gene-gene interaction is associated with postoperative pain and opioid consumption after orthopedic trauma [J]. Biol Res Nurs，2017，19(2)：170-179.

[10] HAJJ A，HALEPIAN L，OSTA N E，et al. OPRM1 c.118A＞G polymorphism and duration of morphine treatment associated with morphine doses and quality-of-life in palliative cancer pain settings[J]. Int J Mol Sci，2017，18(4)：669.

[11] GRAY K，ADHIKARY S D，JANICKI P. Pharmacogenomics of analgesics in anesthesia practice：a current update of literature[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol，2018，34(2)：155-160.

[12] SIA A T，LIM Y，LIM E C，et al. A118G single nucleotide polymorphism of human mu-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia[J]. Anesthesiology，2008，109(3)：520-526.

[13] 杨菁，郑斌，曾晓芳，等. 亚洲人群OPRM1基因rs1799971多态性和术后阿片类药物使用剂量关系的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志，2016，16(12)：1388-1393.

[14] SADHASIVAM S，CHIDAMBARAN V，ZHANG X，et al. Opioid-induced respiratory depression：ABCB1 transporter pharmacogenetics[J]. Pharmacogenomics J，2015，15(2)：119-126.

[15] OLESEN A E，SATO H，NIELSEN L M，et al. The genetic influences on oxycodone response characteristics in human experimental pain[J]. Fundam Clin Pharmacol，2015，29(4)：417-425.

[16] CREWS K R，MONTE A A，HUDDART R，et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6，OPRM1，and COMT genotypes and select opioid therapy[J]. Clin Pharmacol Ther，2021，110(4)：888-896.

[17] PACKIASABAPATHY S，ARULDHAS B W，HORN N，et al. Pharmacogenomics of methadone：a narrative review of the literature[J]. Pharmacogenomics，2020，21(12)：871-887.

[18] NAITO T，TAKASHINA Y，YAMAMOTO K，et al. CYP3A5*3 affects plasma disposition of noroxycodone and dose escalation in cancer patients receiving oxycodone [J]. J Clin Pharmacol，2011，51(11)：1529-1538.

[19] MURPHY L，BRANDS B，GRANT D，et al. Exploring the use of extended release opioids at shortened dosing intervals in people with chronic pain and high risk medication or substance use[J]. Int J Clin Pharm，2021，43(2)：404-410.

（收稿日期：2022-11-20　修回日期：2023-02-26）

（编辑：舒安琴）