

阿片类药物便秘不良反应与基因多态性关联性研究^{△△}

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, 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, 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 AA 文章编号 1001-0408(XXXX)XX-0001-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.XXXX.XX.01



摘要 目的 探讨基因多态性对阿片类药物引起便秘不良反应的影响。方法 首先对阿片类药物不良反应相关基因组学研究进行循证医学资料分析,选取目标基因;随后纳入50例使用阿片类药物后出现严重便秘和50例未出现药物不良反应的癌痛患者作为试验组和对照组,进行1:1配对研究;利用聚合酶链式反应(PCR)和原位杂交法对目标基因进行检测并进行关联性分析。最后结合患者年龄、性别、用药剂量、用药时长等临床资料,采用多因素Logistic回归分析,探讨阿片类药物便秘不良反应发生的相关预测因素。结果 共选取 *CYP2D6*、*CYP3A5*3*、*ABCB1*、*OPRM1* 作为目标基因进行检测;SNPStats 遗传模型分析显示 *CYP3A5*3* (058rs776746, A>G)、*OPRM1* (047rs1799971, A>G) 多态性与阿片类药物引起便秘不良反应具有相关性;其中 *CYP3A5*3* (058rs776746) GG、AG 型, *OPRM1* (047rs1799971) AA、AG 型是阿片类药物引起严重便秘的危险因素。同时结合临床资料进行 Logistic 回归分析显示:用药时长、*CYP3A5*3*、*OPRM1* 基因多态性均可作为患者使用阿片类药物发生便秘的预测因素。结论 *CYP3A5*3* (058rs776746, A>G)、*OPRM1* (047rs1799971, A>G) 多态性与阿片类药物引起便秘具有相关性,有望成为阿片类药物不良反应临床预测指标;在用药时间较长的患者中更应关注严重便秘的发生。

关键词 阿片类药物;药物基因组学;药物不良反应;便秘;个体化用药

Study on the Relationship between Adverse Reaction of Opioid Constipation and Gene Polymorphism

YANG Jing^{1,2,3}, ZHANG Xinyu³, ZHENG Lei², GUAN Yuyao², CHANG Wenlai², LIN Zhongkun², ZHANG Yahui⁴, FU Zheng¹(1. Shandong Medical College, Jinan, 250031; 2. Pharmaceutical Department of Shandong Provincial Third Hospital, Jinan, 250031; 3. Ocean University of China, Qingdao, 266000; 4. Pharmaceutical Department of Shandong Provincial Hospital, Jinan, 250000)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of gene polymorphism on adverse reactions (ADR) of constipation induced by opioids. **Methods** We first conducted evidence-based medical data analysis on the research of genes related to opioid adverse reactions, and selected target genes; Then 50 patients with severe constipation and 50 patients with cancer pain without adverse drug reactions after taking opioid drugs were included as the test group and the control group for 1:1 matched case study; The target gene was detected by polymerase chain reaction (PCR) or in situ hybridization and correlation analysis was performed. Finally, combined with the clinical data of patients such as age, sex, dosage and duration of medication, we used multivariate logistic regression analysis to explore the relevant predictive factors affecting the occurrence of opioid constipation adverse reactions. **Results** *CYP2D6*, *CYP3A5*3*, *ABCB1* and *OPRM1* were selected as target genes for detection; SNPStats genetic model analysis showed that *CYP3A5*3* (058rs776746, A>G), *OPRM1* (047rs1799971, A>G) polymorphisms were associated with opioid induced constipation, among which *CYP3A5*3* (058rs776746) GG, AG, *OPRM1* (047rs1799971) AA, AG were risk factors for opioid induced constipation. At the same time, combined with clinical data, logistic regression analysis showed that the duration of drug use, *CYP3A5*3* and *OPRM1* gene polymorphisms could all be used as predictors of constipation in patients using opioids. **Conclusion** *CYP3A5*3* (058rs776746, A>G), *OPRM1* (047rs1799971, A>G) polymorphisms are associated with opioid induced constipation, which is expected to become a clinical predictor of adverse drug reactions of opioids, and more attention should be paid to the occurrence of severe constipation in patients who have been taking opioids for a long time.

KEYWORDS Opioids; Pharmacogenomics; Adverse drug reactions; Constipation; Individualized medication

△ 基金项目 山东省药品不良反应监测中心委托研究课题(No. 2021sdadrky03); 山东省医学会治疗药物监测科研专项基金(No. YXH2020ZX047); 山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 2017WS101); 济南市科技局临床医学科技创新计划(No. 202134016)

* 第一作者 副主任药师, 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: 药学。E-mail: fz19820528@163.com

阿片类镇痛药是目前中度至重度疼痛治疗的一线药物, 但该类物个体差异较大, 常常伴有恶心、呕吐、

嗜睡、便秘和易成瘾性,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引起患者排便习惯改变^[1],因此在阿片类药物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*、ATP-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(包括严重便秘)相关^[2],但目前仍缺乏相关的高质量研究。本研究拟设计对照试验来探讨基因多态性与阿片类药物引起便秘不良反应的相关性,从基因多态性角度解释阿片类药物引起便秘的个体差异原因,以期为临床个体化用药提供参考^[3]。

1 资料与方法

1.1 候选基因筛选

检索荷兰遗传药理工作组(Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG)及临床药物遗传学应用协会(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)发布的指南、遗传药理学数据库[PharmGKB、美国食品药品监督管理局(FDA)、美国国立综合癌症网络(NCCN)和肿瘤学知识库(OncoKB)]、PubMed数据库、中文数据库(中国知网、万方、中国生物医学文献数据库),搜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强度标准,推荐强度包括1A级、1B级、2A级、2B级、3级、4级。

1.2 研究人群筛选

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()检索在山东省立第三医院使用阿片类药物进行癌痛治疗的在院患者。将患者根据使用阿片类药物后是否出现严重便秘不良反应分为试验组和对照组,每组50例,2组均进行目标基因检测。试验组患者纳入标准:(1)使用阿片类药物后发生严重便秘不良反应;(2)药物不良反应关联性评价结果为很可能或肯定。排除标准:(1)肝、肾功能不全;(2)长期服用非甾体镇痛药或皮质醇类药物;(3)有药物滥用史;(4)有阿片类药物过敏史;(5)有精神病史、神经系统疾病史。本研究经山东省立第三医院伦理委员会批准(伦理号KYLL-2021046),所有患者均签署知情同意书。

1.3 不良反应评价标准

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药物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。

1.4 基因型检测

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:首先取400 μ L样本萃取液(CQ-ENH型)加入口腔咽拭子管中,振荡混匀,转至1.5 mL离心管中,然后取1.0 μ L样本加入到试剂壁,以12 000 r/min离心5 min,使用DNA提取试剂盒从白细胞中提取DNA,最后采用PCR法或荧光原位杂交法进行单核苷酸多态性分析。其中原位杂交法采用双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型目标探针的上游区域的28个碱基结合,致使立体构型发生变化,进而放大信号,最终输出基因型检测结果。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据行统计分析,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 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;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平衡分析和基因多态性与便秘不良反应关联分析,关联分析结果采用Kolmogorov-Smirnov法进行校正检验。将相关性分析中差异有统计学意义的基因位点结合年龄、性别、用药剂量、用药时长等临床资料采用Logistic回归分析方法分析影响便秘不良反应发生的相关预测因素,同时,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,分析各预测因素在预测便秘不良反应方面的效能。

2 结果

2.1 候选基因筛选结果

通过检索综合数据库及循证医学资料,共确定关联性强的目标基因位点4个,按照药物不良反应类别进行分类,判定相关性强度。药物不良反应关联类型及参照PharmGKB证据分级见表1。

表 1 候选基因的药物不良反应关联类型及证据分级

基因型	位点	药物不良反应相关性	PharmGKB 证据等级	目前研究 主要涉及药物
<i>CYP2D6</i>	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
<i>CYP3A5*3</i>	058rs776746	超快代谢型容易增加毒性;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
<i>ABCB1</i>	062rs1045642	<i>ABCB1</i> 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
<i>OPRM1</i>	047rs1799971	位点多态性与胃肠系统损害、呼吸系统损害等多种毒性反应有关	3级	吗啡、芬太尼、舒芬太尼、曲马多

2.2 一般资料分析结果

收集 2022 年 1—9 月在山东省立第三医院接受阿片类药物(羟考酮、吗啡、可待因)进行镇痛治疗的癌痛患者 100 例为研究对象。将用药后出现严重便秘不良反应的人群作为试验组,未出现便秘不良反应的人群作为对照组,每组各 50 例,进行基因检测。对 2 组患者年龄、身高、体质量、药品日用量等基本资料进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但试验组较对照组用药周期更长($P<0.05$)。结果见表 1。

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)基因分布

频率无差异($P>0.05$),但*CYP3A5*3*(058rs776746)、*OPRM1*(047rs1799971)具有显著差异($P<0.05$)。结果见表 3。

2.4 基因型与阿片类药物便秘不良反应的相关性分析

SNPStats 遗传模型分析获取最优模型后结果显示,*CYP3A5*3*(058rs776746,A>G)、*OPRM1*(047rs1799971,A>G)多态性与阿片类药物引起的便秘不良反应具有相关性。严重便秘患者的*CYP3A5*3*(058rs776746,A>G)中的 GG、AG 型,*OPRM1*(047rs1799971)中的 AA、AG 型占比显著高于对照组($P<0.05$)。由此推测*CYP3A5*3*(058rs776746,A>G)含 G 等位基因、*OPRM1*(047rs1799971)中含 A 等位基因可能是阿片类药物引起便秘的危险因素。结果见表 4。

2.5 阿片类药物便秘不良反应影响因素的多因素分析

综合考虑性别、年龄、体质量、日剂量、用药时长等临床因素及基因多态性,对阿片类药物引起严重便秘不良反应的相关性用 Logistic 回归分析方法进行多因素分析。多因素 Logistic 回归分析结果显示,用药时长、*CYP3A5*3*、*OPRM1* 基因多态性可作为患者发生便秘的预测因素;ROC 曲线分析结果显示,*CYP3A5*3*、*OPRM1*

表 2 2 组患者一般资料比较

组别	患者例数	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)	日剂量 (以吗啡计,mg)	用药时长($\bar{x} \pm s$,d)
试验组	50	21/29	64.21±8.12	166.45±7.80	67.33±11.23	102.05±10.25	139.25±5.20
对照组	50	22/28	62.18±9.36	168.23±8.01	65.45±10.02	100.10±10.50	95.30±10.65
<i>P</i>			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

表 3 *CYP2D6*、*CYP3A5*3*、*ABCB1*、*OPRM1* 的基因型分布和 Hardy-Weinberg 平衡检验

组别	例数	<i>CYP2D6</i>			<i>CYP3A5*3</i> (058rs776746,A>G)			<i>ABCB1</i> (062rs1045642,C>T)			<i>OPRM1</i> (047rs1799971,A>G)		
		NM	IM	PM	AA	AG	GG	CC	CT	TT	AA	AG	GG
试验组	50	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	50	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		
<i>P</i>		>0.05			<0.05			>0.05			<0.05		

表 4 基因型与阿片类药物便秘不良反应的相关性分析

基因	基因型	试验组[例数(率/%)]	对照组[例数(率/%)]	<i>P</i>	OR(95%CI)	AIC	BIC
<i>CYP3A5*3</i> (058rs776746)	GG+AG	45(90.00)	34(68.00)		1		
	AA	5(10.00) ^a	16(32.00)	0.038	0.31(0.09,1.15)	135.4	129.8
<i>OPRM1</i> (047rs1799971)	AA+AG	47(94.00)	33(66.00)		1		
	GG	3(6.00) ^a	17(34.00)	0.012	0.38(0.08,1.03)	112.6	125.7

AIC是衡量统计模型拟合优良度的标准;BIC...

基因型及用药时长的曲线下面积、最佳截断值、预测阿片类药物便秘不良反应的灵敏度和特异度。。。结果见表5和图1。

表5 阿片类药物便秘不良反应的多因素 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
日剂量	0.040	0.025	2.595	1	1.041	0.991, 1.093	0.107
用药时长	0.091	0.041	4.883	1	1.095	1.010, 1.187	0.027
CYP3A5*3基因型	1.064	0.513	4.296	1	2.897	1.060, 7.923	0.038
OPRM1基因型	1.266	0.491	6.657	1	3.545	1.355, 9.271	0.010

3 讨论

基因多态性是指等位基因的核苷酸序列发生改变,可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]。目前阿片类镇痛药物药效及不良反应与相关性已有初步研究,主要包括 *OPRM1* (*A118G*)、*COMT*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A5*3*、*CYP2D6*、*ABCBI* 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癌痛治疗的患者常受严重便秘的干扰,使患者镇痛满意度下降,并严重降低生活质量,因此希望探讨阿片类药物引起严重便秘的个体化差异因素。本研究首先通过循证医学数据库、药物基因组学数据库及现有研究筛选出与阿片类药物便秘不良反应相关基因,最终选取 *CYP2D6*、*CYP3A5*3*、*ABCBI*、

OPRM1 作为目标基因进行人群检测,通过比较试验组与对照组的基因型分布情况显示,*CYP3A5*3*(058rs776746, A>G)、*OPRM1*(047rs1799971, A>G)多态性与阿片类药物引起便秘不良反应具有相关性,*CYP3A5*3*(058rs776746, A>G)GG、AG型和 *OPRM1*(047rs1799971)AA、AG型是阿片类药物引起便秘的危险因素。同时结合临床资料进行 Logistic 回归分析结果显示,用药时长、*CYP3A5*3*、*OPRM1* 基因多态性可作为患者使用阿片类药物发生便秘的预测因素。

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* 基因的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,较多临床研究显示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,而且 *G118* 携带者疼痛灵敏度增加^[11]。在药物安全性研究方面,部分研究认为,*A118* 等位基因与使用吗啡或羟考酮后发生不良事件(便秘、谵妄、头晕、恶心、疼痛、术后、术后恶心和呕吐、瘙痒、呼吸功能不全、嗜睡、尿潴留和呕吐)相关^[12],这与本研究结论一致,分析具体机制可能与抑制胃肠蠕动、抑制排便中枢相关靶点敏感度的增加有关^[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,对于未用过阿片类药物的重度癌痛患者,携带 *A118G* 等位基因的受试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

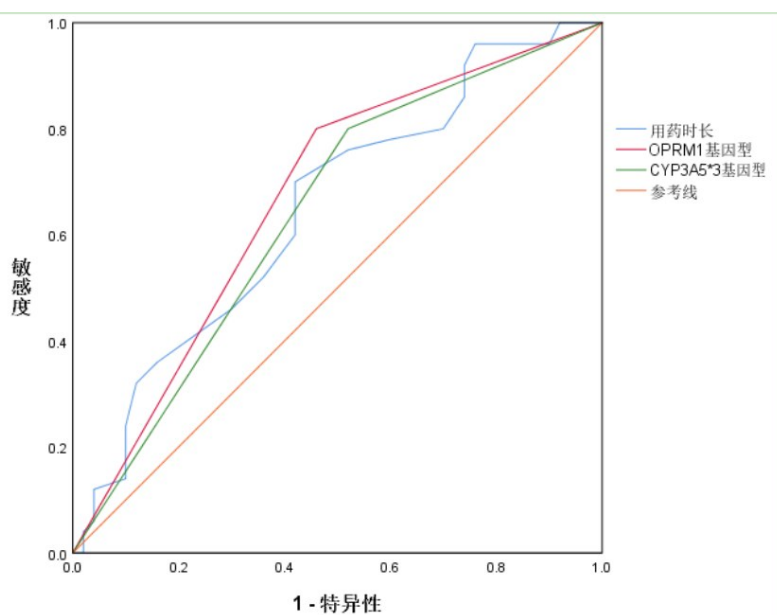


图1 *CYP3A5*3*基因型、*OPRM1*基因型、用药时长的 ROC 曲线

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, 会导致其剂量的增加或减少, 从而导致药物不良反应发生概率升高^[16]。相较 *CYP2D6*, *CYP3A5* 的有关研究仍较少, 有研究表明, 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; 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^[17], 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影响更加复杂, 各种因素会通过加强胃肠蠕动抑制加重便秘, 该结果仍需要更多的样本量来验证^[18-19]。

本研究也有一定的局限性: (1) 纳入检测患者样本量有限, 不能最大程度地反应群体多态性的整体影响, 下一步将继续纳入更多病例, 一部分用于扩充临床试验样本量, 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, 按照一定的给药方案给药, 观察患者的镇痛效果及便秘不良反应发生情况, 具体验证基因多态性与发生阿片类药物便秘不良反应的关联性; (2) 癌痛患者受肿瘤类型分期的影响因素较大, 导致敏感度和异质性问题, 下一步研究计划纳入同一瘤型、同一分期以排除影响。

综上所述, *CYP3A5*3* (058rs776746, A>G) GG、AG 型、*OPRM1* (047rs1799971, A>G) AA、AG 型与阿片类药物引起严重便秘具有相关性, 有望成为阿片类药物不良反应临床预测指标, 同时在用药时间较长的患者中更应关注严重便秘的发生。

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]. CAA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.

[3] 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.

[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 post-cesarean 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: *ABC1* 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] 刘晶煜, 薛钧, 朱婷, 等. 硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片与芬太尼透皮贴剂治疗癌痛引起便秘的风险比较[J]. 中国药房, 2015, 26(3): 316-318.

(收稿日期:XXXX-XX-XX 修回日期:XXXX-XX-XX)

(编辑:)