

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.002

CYP3A4 * 1G、OPRM1 A118G 基因多态性与腹腔镜结肠肿瘤根治术患者围术期芬太尼用量和 VAS 评分的关系分析*

曹 蕾¹, 周 琰^{2△}, 黄 剑³, 高姚怡², 李懿峰², 王蓓丽², 潘柏申², 郭 玮²

复旦大学附属中山医院:1. 药剂科;2. 检验科;3. 麻醉科, 上海 200032

摘 要:目的 在接受腹腔镜结肠肿瘤根治术患者中,探讨 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G 基因多态性与围术期芬太尼用量和视觉模拟评分法(VAS)评分之间的关系。方法 选择 2018 年 7 月至 2020 年 12 月在复旦大学附属中山医院进行腹腔镜结肠肿瘤根治术的 101 例患者为研究对象。通过 PCR 扩增和 Sanger 测序检测 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G 基因单核苷酸多态性,分析多个基因的单核苷酸多态性与围术期芬太尼用量、VAS 评分之间的关系。结果 101 例患者中,CYP3A4 * 1G GG 野生型 50 例(49.50%)、GA 杂合子 38 例(37.62%)、AA 纯合子 13 例(12.88%);CYP3A5 * 3 AA 野生型 12 例(11.88%)、AG 杂合子 44 例(43.56%)、GG 纯合子 45 例(44.56%);OPRM1 A118G AA 野生型 2 例(1.98%)、GA 杂合子 14 例(13.86%)、GG 纯合子 85 例(84.16%);COMT Val158Met GG 野生型 53 例(52.48%)、GA 杂合子 43 例(42.57%)、AA 纯合子 5 例(4.95%),等位基因频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3 不同基因分型患者麻醉后复苏观察室(PACU)中的芬太尼用量差异有统计学意义($P<0.05$),GG 基因型患者消耗更多的芬太尼。患者出 PACU 时 VAS 评分与 PACU、手术室的芬太尼用量及 OPRM1 A118G 基因型呈正相关($r=0.598, 0.220, 0.426, P<0.05$)。多重线性回归分析显示 OPRM1 A118G 基因型和 PACU 芬太尼用量是出 PACU 时 VAS 评分的独立影响因素($P<0.05$)。术后 24 h 和 48 h VAS 评分与 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met、OPRM1 A118G 基因型无相关性($P>0.05$)。结论 CYP3A4 * 1G 基因型与 PACU 芬太尼用量有一定相关性。OPRM1 A118G 基因型和 PACU 芬太尼用量是出 PACU 时 VAS 评分的独立影响因素,OPRM1 A118G A 基因携带者相比携带突变纯合子患者消耗更多芬太尼才能获得相似的麻醉效果。术后 24 h 和 48 h VAS 评分与 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met、OPRM1 A118G 基因型无相关性。

关键词:CYP3A4; OPRM1; 基因多态性; 芬太尼用量; 视觉模拟评分法
中图法分类号:R614 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)12-1670-07

Analysis on relationships between CYP3A4 * 1G and OPRM1 A118G gene polymorphisms with perioperative fentanyl dosage and VAS score in patients with laparoscopic colon tumor radical operation*

CAO Lei¹, ZHOU Yan^{2△}, HUANG Jian³, GAO Yaoyi², LI Yihao²,
WANG Beili², PAN Baishen², GUO Wei²

1. Department of Pharmacy; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Anesthesiology, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract: Objective To investigate the relationships between the polymorphisms of CYP3A4 * 1G, CYP3A5 * 3, COMT Val158Met and OPRM1 A118G with the perioperative fentanyl dosage and the visual analogue scale (VAS) score in the patients with laparoscopic colorectal tumor radical operation. **Methods** A total of 101 patients with laparoscopic colon tumor radical operation in this hospital from July 2018 to December 2020 were selected as the study subjects. Single nucleotide polymorphisms of CYP3A4 * 1G, CYP3A5 * 3, COMT Val158Met and OPRM1 A118G were detected by PCR amplification and Sanger sequencing, and the relationships between single nucleotide polymorphisms of several genes and perioperative fentanyl dosage, VAS score were analyzed. **Results** Among 101 patients, there were 50 cases (49.50%) of CYP3A4 * 1G wild type, 38 cases (37.62%) of GA heterozygous genotype and 13 cases (12.88%) of AA homozygous genotype. There were 12 cases (11.88%) of CYP3A5 * 3 wild type, 44 cases (43.56%) of AG heterozygous genotype

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81972000、82172348、81902139);上海市临床重点专科建设项目(shslczdzk03302)。
作者简介:曹蕾,女,主管药师,主要从事药物疗效和不良反应相关研究。△ 通信作者, E-mail:zhou.yan3@zs-hospital.sh.cn。

and 45 cases (44.56%) of GG homozygous genotype. There were 2 cases (1.98%) of OPRM1 A118G AA wild type, 14 cases (13.86%) of GA heterozygous genotype and 85 cases (84.16%) of GG homozygous genotype. There were 53 cases (52.48%) of COMT Val158Met wild type, 43 cases (42.57%) of GA heterozygous genotype and 5 cases (4.95%) of AA homozygous genotype, and the allele frequency conformed to the Hardy-Weinberg equilibrium. There was a statistically significant difference in the fentanyl dose in PACU among the patients with different genotypes of CYP3A4 * 1G and CYP3A5 * 3 ($P < 0.05$), while the patients with GG genotype consumed more fentanyl. The VAS score when the patients were out of PACU was positively correlated with the use amount of fentanyl in PACU and operating room, and OPRM1 A118G genotype ($r = 0.598, 0.220, 0.426, P < 0.05$). The multiple linear regression analysis showed that the OPRM1 A118G genotype and PACU fentanyl dosage were the independent influencing factors for the VAS score out of PACU ($P < 0.05$). The VAS scores at postoperative 24, 48 h had no correlation with CYP3A4 * 1G, CYP3A5 * 3, COMT Val158Met and OPRM1 A118G genotypes ($P > 0.05$). **Conclusion** The CYP3A4 * 1G polymorphism has a certain correlation with the fentanyl dosage. The OPRM1 A118G genotype and fentanyl dosage in PACU are the independent influencing factors for the VAS score out of PACU. The carriers of the OPRM1 A118G A gene consumes more fentanyl than those carrying mutant homozygotes to achieve a similar anesthetic effect. The VAS scores at postoperative 24, 48 h have no correlation with the genotypes of CYP3A4 * 1G, CYP3A5 * 3, COMT Val158Met and OPRM1 A118G.

Key words: CYP3A4; OPRM1; polymorphism; fentanyl dose; visual analogue scale

外科手术期间提供有效的疼痛管理对于提高手术效果、促进患者恢复和提升患者满意度非常重要。选择合适的麻醉药物是疼痛管理的重要环节之一^[1]。芬太尼因其镇痛作用强,见效时间较短,被广泛用于术中麻醉和患者自控镇痛^[2]。然而,由于个体间对芬太尼的敏感性存在明显差异,基于患者身高、体质量和麻醉实施者临床经验的传统麻醉用量估算方法,容易发生麻醉不完全或者过量的现象^[3-4]。

多项研究表明芬太尼应答的个体差异与人类遗传学密切相关,它的药物作用靶点以及代谢通路中关键酶的基因多态性均会对手术期间麻醉效果产生影响^[5-6]。本文旨在通过筛选 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G 基因多态性与芬太尼药物用量和围术期视觉模拟评分法(VAS)评分之间的关系,助力围术期精准麻醉管理,提高阿片类药物使用的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 7 月至 2020 年 12 月在本院择期进行腹腔镜结肠肿瘤根治术的 101 例患者为研究对象,其中男 58 例、女 43 例,平均年龄(59.75 ± 5.74)岁,平均体质量(62.41 ± 9.03) kg,平均身高(164.63 ± 7.66) cm。所有患者均签署知情同意书,本研究方案经本院医学伦理委员会批准(B2018-054R)。纳入标准:(1)年龄 45~70 岁;(2)美国麻醉医师协会(ASA)评分 I~II 级。排除标准:(1)病态肥胖[体质量指数(BMI) > 30 kg/m²或极度消瘦(BMI < 20 kg/m²)];(2)肝肾功能不全;(3)慢性疼痛;(4)1 个月内服用过影响 CYP3A4 酶活性的酶诱导剂或酶抑制剂者。中途退出标准:(1)受试者要求撤回知情同意书;(2)术中改变手术方式;(3)术中

出血量超过 500 mL。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及 DNA 提取 收集患者术前乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝血 2 mL。使用 Lab-Aid 820 核酸抽提 Midi 试剂(厦门致善生物科技股份有限公司),严格按照说明书要求抽提基因组 DNA,并保存于-20 ℃低温冰箱直至检测。

1.2.2 引物设计及合成 采用 Oligo7 软件设计 PCR 引物,待测引物序列详见表 1,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

表 1 待测基因引物序列	
基因	引物序列(5'-3')
CYP3A4 * 1G	F:CAAGGAACACACCCATAACACT
	R:TAGAAAGCAGATGAACCAGAGC
CYP3A5 * 3	F:GTCCTTGTGAGCACTTGATG
	R:AGCCCGATTCTGCAGCTGGA
COMT Val158Met	F:ACAGGCAAGATCGTGGACGC
	R:CACCTTGGCAGTTTACCCAG
OPRM1 A118G	F:TTGGACTTTAAATATGGCAA
	R:CATACATTGGAAATACTTAG

1.2.3 PCR 扩增和 Sanger 测序 将热启动 Taq 酶-PCR 反应体系 10 μL[Premix Taq@Hot Start Version, 宝生物工程(大连)有限公司]、正向/反向引物各 1 μL、DNA 模板 4 μL 和去离子水 4 μL,依次加入 0.2 mL PCR 反应管中,PCR 反应总体积为 20 μL,振荡混匀后瞬时离心备用。PCR 反应条件:94 ℃ 5 min; 94 ℃ 30 s、56 ℃ 30 s、72 ℃ 30 s,45 个循环;72 ℃ 5 min;4 ℃ 保温,Applied Biosystems 7500 Fast Real-

time PCR System[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]扩增。PCR 扩增产物纯化后,在 ABI3130 测序仪(美国 ABI 公司)上进行双相 Sanger 测序,测序试剂购于赛默飞世尔科技(中国)有限公司,测序结果用 Chromas 软件进行分析。

1.2.4 镇痛方法及评价 患者入手术室前无任何术前用药。诱导前使用麻醉面罩充分给氧去氮,直至自主呼吸时呼气末氧浓度超过 80%。使用芬太尼(3.0 μg/kg)、异丙酚(2.0 mg/kg)和顺式阿曲库铵(0.2 mg/kg)联用的静脉诱导方案;术中使用七氟醚和顺式阿曲库铵至关腹时停用。患者恢复意识后,送入麻醉后复苏观察室(PACU),使用镇痛泵自控静脉镇痛(PCIA)。

1.2.5 评估指标及方法 记录芬太尼用量,包括术中用量、PACU 用量、手术室用量、术后第 1 天 PCIA 用量(简称术后第 1 天用量)、术后第 2 天 PCIA 用量(简称术后第 2 天用量)和围术期用量。手术室用量是术中用量和 PACU 用量的总和;围术期用量是指从手术开始至术后 48 h 的时间内芬太尼用量总和。记录出 PACU、术后 24 h 和术后 48 h VAS 评分。

主要终点指标为拔除气管导管前患者自主呼吸频率稳定在≤10 次/分;次要终点指标为患者出 PACU 时 VAS 评分<4 分。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 22.0 和 R 语言 4.1 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料以例数、百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或精确概率检验。采用 R 语言的多重线性回归进行出 PACU 时 VAS 评分的影响因素分析。采用 Spearman 相关分析各基因型与术后 24 h 和 48 h VAS 评分的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 待选基因多态性分布情况 待选基因在 101 例入组患者中的分布情况:CYP3A4 * 1G GG 野生型 50 例(49.50%)、GA 杂合子 38 例(37.62%)、AA 纯合子 13 例(12.88%);CYP3A5 * 3 AA 野生型 12 例

(11.88%)、AG 杂合子 44 例(43.56%)、GG 纯合子 45 例(44.56%);OPRM1 A118G AA 野生型 2 例(1.98%)、GA 杂合子 14 例(13.86%)、GG 纯合子 85 例(84.16%);COMT Val158Met GG 野生型 53 例(52.48%)、GA 杂合子 43 例(42.57%)、AA 纯合子 5 例(4.95%)。

2.2 等位基因频率和 Hardy-Weinberg 平衡检验 在入组患者中分析 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、OPRM1 A118G 和 COMT Val158Met 等位基因频率,抽样样本符合 Hardy-Weinberg 平衡定律(*P*>0.05),见表 2。

2.3 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G 不同基因型患者芬太尼用量比较 在 101 例入组患者中,分析 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G 不同基因型患者在术中、PACU、手术室、术后第 1 天、术后第 2 天、围术期的芬太尼用量差异。结果显示:(1)CYP3A4 * 1G 不同基因型患者 PACU 芬太尼用量差异有统计学意义(*P*<0.05),组间两两比较显示 GG 基因型 PACU 芬太尼用量高于 AA 基因型和 GA 基因型(*P*<0.05),见表 3。(2)OPRM1 A118G AA + GA 基因型与 GG 基因型患者术后第 2 天芬太尼用量差异有统计学意义(*P*<0.05),AA+GA 基因型患者术中、PACU、手术室、术后第 1 天、围术期的芬太尼用量高于 GG 基因型患者,但差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 4。(3)CYP3A5 * 3 不同基因型患者 PACU 芬太尼用量差异有统计学意义(*P*=0.035),组间两两比较发现 GG 基因型和 GA 基因型患者 PACU 芬太尼用量差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。(4)COMT Val158Met 不同基因型患者在术中、PACU、手术室、术后第 1 天、术后第 2 天、围术期芬太尼用量差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 6。

表 2 101 例患者的等位基因频率(%)

基因	A	G	χ^2	<i>P</i>
CYP3A4 * 1G	31.68	68.32	1.73	0.19
CYP3A5 * 3	33.67	66.33	1.06	0.80
OPRM1 A118G	8.91	91.09	2.16	0.14
COMT Val158Met	26.24	73.76	1.01	0.32

表 3 不同时间 CYP3A4 * 1G 不同基因型患者芬太尼用量比较[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅), μg]

使用芬太尼的时间	AA	GA	GG	<i>H</i>	<i>P</i>
术中	605(430,685)	550(452,657)	520(446,665)	0.306	0.858
PACU	20(20,60)	20(20,60)	40(20,60) * #	13.274	0.001
手术室	625(466,745)	575(493,697)	562(483,686)	0.466	0.792
术后第 1 天	80(60,130)	80(120,160)	120(80,180)	5.488	0.064
术后第 2 天	40(20,80)	60(55,80)	60(60,85)	3.651	0.161
围术期	745(600,907)	757(646,932)	774(659,924)	0.376	0.820

注:与 AA 比较,* *P*<0.05;与 GA 比较,# *P*<0.05。

2.4 出 PACU 时不同 VAS 评分患者的一般资料、芬太尼用量及不同基因分型比较 出 PACU 时 VAS 评分<4 分 92 例,≥4 分 9 例。术中、PACU、手术室的芬太尼用量在出 PACU 时 VAS 评分<4 分与≥4 分

患者间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),OPRM1 A118G GG 基因型与 AA+GA 基因型比例在出 PACU 时 VAS 评分<4 分和≥4 分患者间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 7。

表 4 不同时间 OPRM1 A118G 不同基因型患者芬太尼用量比较[$M(P_{25},P_{75}),\mu\text{g}$]

使用芬太尼的时间	AA+GA	GG	<i>U</i>	<i>P</i>
术中	627(450,740)	540(440,646)	1.307	0.191
PACU	60(40,75)	40(20,60)	1.658	0.097
手术室	687(523,800)	579(489,695)	1.558	0.119
术后第 1 天	140(120,160)	120(80,160)	1.714	0.087
术后第 2 天	80(65,95)	60(40,80)	1.997	<0.05
围术期	864(731,1 036)	760(645,912)	1.953	0.051

表 5 不同时间 CYP3A5 * 3 不同基因型患者芬太尼用量比较[$M(P_{25},P_{75}),\mu\text{g}$]

使用芬太尼的时间	AA	GA	GG	<i>H</i>	<i>P</i>
术中	615(551,676)	550(452,644)	513(440,650)	3.030	0.220
PACU	40(20,60)	40(20,60)	60(40,60) [#]	6.722	0.035
手术室	658(612,736)	575(493,697)	565(498,700)	2.153	0.341
术后第 1 天	120(80,160)	120(80,145)	120(100,180)	2.700	0.259
术后第 2 天	70(55,85)	60(60,80)	60(40,80)	0.205	0.902
围术期	875(732,951)	757(646,882)	809(658,919)	1.339	0.512

注:与 GA 比较,[#] $P<0.05$ 。

表 6 不同时间 COMT Val158Met 不同基因型患者芬太尼用量比较[$M(P_{25},P_{75}),\mu\text{g}$]

使用芬太尼的时间	AA+GA	GG	<i>U</i>	<i>P</i>
术中	545(446,671)	540(450,642)	0.350	0.726
PACU	40(20,60)	40(20,60)	-0.340	0.734
手术室	579(507,724)	608(487,696)	0.354	0.724
术后第 1 天	120(80,160)	120(80,140)	1.071	0.284
术后第 2 天	60(60,80)	60(40,80)	1.192	0.233
围术期	781(662,942)	776(614,900)	0.792	0.428

表 7 出 PACU 时不同 VAS 评分患者的一般资料、芬太尼用量及不同基因分型比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	出 PACU 时 VAS 评分<4 分 (<i>n</i> =92)	出 PACU 时 VAS 评分≥4 分 (<i>n</i> =9)	<i>P</i>
年龄(岁)	59.53±5.87	61.67±4.00	0.293
性别			0.995
男	53(57.61)	5(55.56)	
女	39(42.39)	4(44.44)	
体质量(kg)	62.23±9.17	64.22±7.60	0.417
身高(cm)	164.80±7.77	162.89±6.53	0.440
芬太尼用量(μg)			
术中	531(440,650)	630(581,768)	0.043
PACU	40(20,60)	80(80,100)	<0.001
手术室	573(489,697)	690(641,848)	0.009
手术时长(h)	2.33±0.54	2.26±0.33	0.812
OPRM1 A118G 基因型			0.005

续表 7 出 PACU 时不同 VAS 评分患者的一般资料、芬太尼用量及不同基因分型比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	出 PACU 时 VAS 评分<4 分 (<i>n</i> =92)	出 PACU 时 VAS 评分≥4 分 (<i>n</i> =9)	<i>P</i>
GG	81(88.04)	4(44.44)	
AA+GA	11(11.96)	5(55.56)	
COMT Val158Met 基因型			0.846
GG	48(52.17)	5(55.56)	
AA+GA	44(47.83)	4(44.44)	
CYP3A4 * 1G 基因型			0.487
GG	47(51.09)	3(33.33)	
AA+GA	45(48.91)	6(66.67)	
CYP3A5 * 3 基因型			0.292
GG	43(46.74)	2(22.22)	
AA+GA	49(53.26)	7(77.78)	

2.5 出 PACU 时不同 VAS 评分与患者的一般资料、芬太尼用量及多个基因分型的相关性分析 患者出 PACU 时 VAS 评分与 PACU、手术室的芬太尼用量及 OPRM1 A118G 基因型呈正相关($r = 0.598$ 、 0.220 、 0.426 , $P < 0.05$),见表 8。

表 8 出 PACU 时不同 VAS 评分与患者的一般资料、芬太尼用量及基因型的相关性分析		
指标	r	P
年龄	0.082	0.417
性别	-0.114	0.886
体质量	0.122	0.225
身高	-0.067	0.506
手术时间	-0.110	0.275
芬太尼用量		
术中	0.132	0.187
PACU	0.598	<0.001
手术室	0.220	0.027
CYP3A4 * 1G 基因型	-0.077	0.442
OPRM1 A118G 基因型	0.426	<0.001
CYP3A5 * 3 基因型	-0.055	0.587
COMT Val158Met 基因型	0.099	0.324

2.6 影响出 PACU 时 VAS 评分的多因素分析 从表 8 中选取 $P < 0.05$ 的指标进行影响出 PACU 时 VAS 评分的多因素分析。由表 9 可知,OPRM1 A118G 基因型和 PACU 芬太尼用量是出 PACU 时 VAS 评分的独立影响因素($P < 0.05$)。在没有其他因素的影响下,携带 OPRM1 A118G A 等位基因的患者,VAS 评分显著高于突变纯合子(GG 型)。同时,PACU 芬太尼的用量越高,VAS 评分越高。

2.7 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G 不同基因型与术后 24 h 和 48 h VAS 评分的相关性分析 由表 10 可知,CYP3A5 * 3 GG 基因型与 AA+GA 基因型患者的 24 h VAS 评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示,CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G 不同基因型与术后 24 h、48 h VAS 评分无相关性($P > 0.05$),见表 11。

表 9 影响出 PACU 时 VAS 评分的多因素分析				
指标	P	$\beta(95\%CI)$	SE	$Wald \chi^2$
常量	<0.001		0.267	22.468
OPRM1 A118G 基因型	<0.001	0.793(0.439~1.147)	0.181	19.298
PACU 芬太尼用量	<0.001	0.022(0.017~0.028)	0.003	61.890
手术室芬太尼用量	0.369	-0.707(-2.241~0.828)	0.783	0.815

表 10 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G 不同基因型患者术后 24 h 和 48 h VAS 评分比较[n(%)]

基因型	24 hVAS 评分				48 hVAS 评分			
	1 分	2 分	3 分	P	1 分	2 分	3 分	P
CYP3A4 * 1G								
GG	11(47.83)	24(46.15)	15(57.69)	0.620	24(45.28)	26(57.78)	0(0.00)	0.097
AA+GA	12(52.17)	28(53.85)	11(42.31)		29(54.72)	19(42.22)	3(100.00)	
OPRM1 A118G								
GG	22(95.65)	41(78.85)	22(84.62)	0.184	47(88.68)	37(82.22)	1(33.33)	0.059
AA+GA	1(4.35)	11(21.15)	4(15.38)		6(11.32)	8(17.78)	2(66.67)	
CYP3A5 * 3								
GG	12(52.17)	17(32.69)	16(61.54)	0.038	23(43.40)	22(48.89)	0(0.00)	0.337
AA+GA	11(47.83)	35(67.31)	10(38.46)		30(56.60)	23(51.11)	3(100.00)	
COMT Val158Met								
GG	9(39.13)	31(59.62)	13(50.00)	0.250	26(49.06)	26(57.78)	1(33.33)	0.562
AA+GA	14(60.87)	21(40.38)	13(50.00)		27(50.94)	19(42.22)	2(66.67)	

表 11 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met、OPRM1 A118G 基因型与术后 24 h 和 48 hVAS 评分的相关性分析

指标	术后 24 h VAS 评分		术后 48 h VAS 评分	
	r	P	r	P
CYP3A4 * 1G 基因型	-0.073	0.471	-0.057	0.569
OPRM1 A118G 基因型	0.096	0.339	0.164	0.102

续表 11

CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met、OPRM1 A118G 基因型

与术后 24 h 和 48 h VAS 评分的相关性分析

指标	术后 24 h VAS 评分		术后 48 h VAS 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CYP3A5 * 3 基因型	0.080	0.429	−0.002	0.988
COMT Val158Met 基因型	−0.065	0.522	−0.062	0.536

3 讨 论

随着基因技术的进步和麻醉药物的深入研究,越来越多的研究表明,基因多态性会导致同一种麻醉剂对不同人群和个体产生不同的影响^[7]。不同人群和个体之间的基因多态性导致药物转运蛋白、靶受体和代谢酶功能的差异,从而影响麻醉药物的效果^[8]。本研究选择了参与芬太尼作用和代谢机制的关键基因进行研究,从单核苷酸多态性的角度,探讨了基因型对麻醉效果的影响,试图为临床实施精确麻醉提供依据,并根据患者不同基因组的特点合理用药,以提高疗效、降低和预防药物不良反应。

本研究中 101 例患者待选基因(CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、COMT Val158Met 和 OPRM1 A118G)的等位基因频率遗传平衡吻合度检验 $P>0.05$,说明抽样样本符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,来自一个较大的、处于随机婚配平衡状态的群体,具有代表性。CYP3A5 * 3 和 COMT Val158Met 等位基因频率和 SNPedia 数据库中的结果基本一致,OPRM1 A118G 野生型等位基因 A 的频率显著高于高加索人群和非洲人群。OPRM1 A118G 和 CYP3A4 * 1G 等位基因突变频率在不同人种中差异较大,在我国汉族人群中的报道不一。

本研究采用 VAS 评分评估患者手术期间的疼痛程度^[9]。VAS 是一种简单、有效的疼痛评估方法,可以客观、准确地评估疼痛,减少因夸大或忽视因素而导致的偏差,从而提高疼痛评估的准确性。研究表明,OPRM1 A118G 不同基因型患者术后第 2 天的芬太尼用量有差异,A 等位基因的携带者需更多芬太尼才能达到相似的麻醉效果。OPRM1 A118G 基因型和 PACU 芬太尼用量是出 PACU 时 VAS 评分 ≥ 4 分的独立影响因素,OPRM1 A118G A 等位基因携带者 VAS 评分更高。本研究结果提示芬太尼用量和 OPRM1 A118G 基因型的相关性并不显著,这可能是由于研究队列的规模较小,导致结果不稳定造成的。在后续研究中,本研究团队将通过扩大研究队列来持续关注 OPRM1 基因对芬太尼用量的影响。

芬太尼是临床常用的阿片类镇痛药物,主要作用于 δ 、 κ 及 μ 3 种阿片受体。其中, μ 受体是主要的阿片类受体亚型之一,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 μ 受体基因(OPRM1) 编码。A118G 单核苷酸多态性是 OPRM1

基因最常见的突变位点。受体突变后与 β -内啡肽的亲合力增强,从而影响阿片类药物的受体作用^[10]。相对于突变型纯合子(GG 型),携带 A 等位基因的患者表现出对阿片类药物反应降低,可能需要更多的阿片类药物进行镇痛。本研究中 OPRM1 A118G 基因型对疼痛敏感性的影响与 ZHANG 等^[11]的研究结果相似,A 等位基因携带者对于疼痛更为敏感。但也有文献报道 OPRM1 A118G 基因型对疼痛敏感性几乎没有影响^[12]。

另一个与阿片类药物有关的指标是人体肝脏内含量丰富的细胞色素 P450 酶(CYP450),有研究报道 CYP3A4、CYP3A5 基因多态性在一些阿片类药物的代谢方面发挥重要作用。CYP450 主要存在于肝脏微粒体中,它是由一组结构和作用相似的同工酶组成的 B 族细胞色素酶系。CYP3A4 是 CYP 基因家族最重要的成员之一,在芬太尼代谢中发挥了重要作用,其编码序列发生单核苷酸多态性会改变酶的活性,从而影响芬太尼在肝脏中的烷基化过程^[13]。携带 CYP3A4 * 1G 的受试者血药浓度增加,麻醉效果增强,镇痛维持时间更久。因此,CYP3A4 酶活性和芬太尼代谢显著相关,不同基因型受试者芬太尼用量存在明显差异^[14]。本研究在基因型和芬太尼用量关系的分析中也发现携带 CYP3A4 * 1G 野生型的患者,相比携带突变基因的患者疼痛敏感度升高,在 PACU 的疼痛管理中,需消耗更多的芬太尼才能获得相同的麻醉效果。本研究与 ZHANG 等^[15]的报道是一致的,携带 CYP3A4 * 1G 基因的患者术后芬太尼用量较少,这可能是由于 CYP3A4 * 1G 第 82266 位的 2 个等位基因碱基突变导致 CYP3A4 编码蛋白的代谢活性降低,从而使芬太尼镇痛效应增强。

有文献报道 CYP3A5 酶参与芬太尼代谢,影响芬太尼通过肾脏代谢的速率^[16]。CYP3A5 * 3 是最常见的突变类型,基因突变后会导致编码的蛋白活性发生 10~40 倍的差异。本研究仅发现在 PACU 芬太尼用量中,GG 基因型患者用量高于 GA 基因型,可能和 CYP3A5 参与了芬太尼代谢有关。但是,张卫等^[17]在 2009 年的一项研究中报道 CYP3A5 * 3 基因多态性不是芬太尼静脉镇痛效应个体差异的遗传因素。目前关于 CYP3A5 影响芬太尼代谢的观点仍有争议。

本研究的局限性在于待选基因尚不全面,ABCB1 C3435T 等基因多态性与芬太尼用量和麻醉耐受性有

关^[18]。此外,由于研究队列的规模有限,本研究无法创建独立的验证集,还需在未来更大样本量的队列中作进一步的研究。术后并发症也与疼痛管理密切相关^[19]。BOSTRÖM 等^[20]的研究揭示吻合口瘘是 PACU 患者疼痛增加的独立影响因素。本研究仅关注短期预后,术后随访仅限于 48 h;吻合口瘘、TNM 分期、转移和复发等长期因素未纳入患者的基本特征进行分析。这些局限性在一定程度上削弱了本文的临床价值和适用性。在未来的研究中,笔者将重点关注术后疼痛程度与更多临床参数、并发症以及不良反应发生率之间的相关性。

综上所述,本研究发现,CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、OPRM1 A118G 基因型与芬太尼用量存在一定关系。OPRM1 A118G 基因型是出 PACU 时 VAS 评分的独立影响因素。术后 24 h 和 48 h VAS 评分与 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3、OPRM1 A118G 基因型无相关性。术前检测麻醉药物代谢或效应相关基因型可为临床推进精准化的麻醉管理提供实验室支持。

参考文献

[1] CHOU R, GORDON D B, LEON-CASASOLA O, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council[J]. J Pain, 2016, 17(2): 131-157.

[2] LUO J, MIN S. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update[J]. J Pain Res, 2017, 10: 2687-2698.

[3] MCNICOL E D, FERGUSON M C, HUDCOVA J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(6): CD003348.

[4] VIDERMAN D, TAPINOVA K, NABIDOLLAYEVA F, et al. Intravenous versus epidural routes of patient-controlled analgesia in abdominal surgery: systematic review with Meta-analysis[J]. J Clin Med, 2022, 11(9): 2579.

[5] LEE Y J, OH C S, CHOI J M, et al. mu-Opioid Receptor polymorphisms and breast cancer recurrence in adult Korean women undergoing breast cancer surgery: a retrospective study[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(18): 2941-2946.

[6] FUKUDA K, HAYASHIDA M, IDE S, et al. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery[J]. Pain, 2009, 147(1/2/3): 194-201.

[7] GRIMSRUD K N, IVANOVA X, SHERWIN C M, et al. Identification of cytochrome P450 Polymorphisms in burn patients and impact on fentanyl pharmacokinetics: a pilot study[J]. J Burn Care Res, 2019, 40(1): 91-96.

[8] THOTA K, PRASAD K, BASAVESWARA RAO M V.

Detection of cytochrome P450 polymorphisms in breast cancer patients may impact on tamoxifen therapy[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(2): 343-350.

[9] KARCIOGLU O, TOPACOGLU H, DIKME O, et al. A systematic review of the pain scales in adults: which to use? [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(4): 707-714.

[10] CHOI S W, LAM D M, WONG S C, et al. Effects of single nucleotide polymorphisms on surgical and postsurgical opioid requirements: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin J Pain, 2017, 33(12): 1117-1130.

[11] ZHANG X, LIANG Y, ZHANG N, et al. The relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for opioid requirement in pain treatment: a Meta-analysis[J]. Pain Physician, 2019, 22(4): 331-340.

[12] XU G H, GAO M, SHENG Q Y, 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.

[13] LV J, LIU F, FENG N, et al. CYP3A4 gene polymorphism is correlated with individual consumption of sufentanil[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2018, 62(10): 1367-1373.

[14] PU J, WANG N, HUANG Z K, et al. Correlation between gene polymorphism and opioid efficacy in patients with gastric or intestinal cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(21): 9393-9410.

[15] ZHANG W, ZHANG H Y, KAN Q C. CYP3A4 * 1G genetic polymorphism influences the pharmacodynamics of fentanyl in Chinese healthy women volunteers[J]. Chin J Anesthesiol, 2012, 32: 67-69.

[16] TANAKA N, NAITO T, YAGI T, et al. Impact of CYP3A5 * 3 on plasma exposure and urinary excretion of fentanyl and norfentanyl in the early postsurgical period[J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(3): 345-352.

[17] 张卫, 袁静静, 阚全程, 等. CYP3A5 * 3 基因多态性对病人芬太尼镇痛效应的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(12): 1083-1086.

[18] BELMONTE C, OCHOA D, ROMÁN M, et al. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on pharmacokinetics and safety of aripiprazole in healthy volunteers [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 122(6): 596-605.

[19] REGENBOGEN S E, MULLARD A J, PETERS N, et al. Hospital analgesia practices and patient-reported pain after colorectal resection[J]. Ann Surg, 2016, 264(6): 1044-1050.

[20] BOSTRÖM P, SVENSSON J, BRORSSON C, et al. Early postoperative pain as a marker of anastomotic leakage in colorectal cancer surgery[J]. Int J Colorectal Dis, 2021, 36(9): 1955-1963.