

胃肠手术患者瑞芬太尼相关基因位点检测在术中麻醉药物剂量评估中的应用

胡玉皎^a, 张莹^a, 周铁成^a, 王昊^a, 成丹丹^b, 郝晓柯^a, 刘家云^a

(空军军医大学西京医院 a. 全军临床检验中心; b. 麻醉科, 西安 710032)

摘要:目的 通过检测麻醉药物瑞芬太尼 (remifentanyl, REM) 体内代谢和转运相关基因位点, 探讨其与术中瑞芬太尼使用剂量的关系, 为患者提供精准的麻醉药物个体化用药指导。方法 收集 5 249 例胃肠手术患者血液样本, 应用荧光探针原位杂交技术检测瑞芬太尼相关基因位点 OPRM1(118A > G), CYP3A4*1G(25343C > T), ABCB1(3435T>C), CYP3A4*18B(A>G) 并进行分析, 评估不同基因型患者麻醉药物的使用剂量。结果 OPRM1(118A > G) 位点 AA/AG 基因型 4 636 例 (88.32%), GG 基因型 613 例 (11.68%), CYP3A4*1G(25343C > T) 位点 CC/CT 基因型 4 922 例 (93.77%), TT 基因型 327 例 (6.23%), ABCB1(3435T>C) 位点 TT 基因型 1 842 例 (35.09%), TC/CC 基因型 3 407 例 (64.91%), CYP3A4*18B(A>G) 位点 AA 基因型 5 149 例 (98.09%), AG/GG 基因型 100 例 (1.91%)。54 例 OPRM1 AA/AG, CYP3A4*1G TT, ABCB1 TT 基因型患者麻醉诱导及术中维持中应减低瑞芬太尼剂量, 严格控制静脉泵注速度; 118 例 OPRM1 GG, CYP3A4*1G CC 和 ABCB1 CC 基因型患者, 术中麻醉维持应根据其麻醉程度适当提高瑞芬太尼剂量和泵注速度; 100 例 CYP3A4*18B AG/GG 基因型患者适当减少瑞芬太尼剂量, 降低静脉泵注速度。结论 不同患者应根据其瑞芬太尼基因型别合理用药, 为麻醉药物使用的患者提供精准的用药指导。

关键词: 瑞芬太尼; 胃肠手术; 基因检测; 个体化用药

中图分类号: R656.6; R614 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 05-020-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.006

Application of Remifentanyl Related Genes Detection in Anesthetic Dose Assessment of Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery

HU Yu-jiao^a, ZHANG Ying^a, Zhou Tie-cheng^a, WANG Hao^a, CHENG Dan-dan^b, HAO Xiao-ke^a, LIU Jia-yun^a

(a.Center of Clinical Laboratory for People's Liberation Army Medicine;b.Department of Anesthesiology, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective By detecting the metabolism and transportation of remifentanyl related genes, the relationship between the genes and the dosage was discussed, so as to provide accurate guidance for the individual use of anesthetic drugs. **Methods** Collected blood samples of 5 249 patients undergoing gastrointestinal surgery, detected remifentanyl related genes OPRM1(118A > G), CYP3A4*1G(25343C > T), ABCB1(3435T>C) and CYP3A4*18B(A>G) by fluorescence probe in situ hybridization, assessed the dosage of anesthetic drugs used in patients with different genotypes. **Results** The cases of OPRM1(118A > G) AA/AG were 4 636 (88.32%), GG were 613 (11.68%), and the cases of CYP3A4*1G(25343C > T) CC/CT were 4 922 (93.77%), TT were 327 (6.23%). The cases of ABCB1(3435T>C) TT were 1 842 (35.09%), TC/CC were 3 407 (64.91%), and the cases of CYP3A4*18B(A>G) AA were 5 149 (98.09%), AG/GG were 100 (1.91%). The dosage of remifentanyl should be reduced and the speed of intravenous pump should be strictly controlled during anesthesia maintenance in 54 patients with OPRM1 AA/AG, CYP3A4*1G TT and ABCB1 TT genotype. In 757 patients with OPRM1 AA/AG, CYP3A4*1G CC/CT and ABCB1 TT genotype, remifentanyl dosage and intravenous pump speed should be reduced appropriately according to the response during anesthesia maintenance. In 100 CYP3A4*18B AG/GG genotype patients, the dosage of remifentanyl and the speed of intravenous pump should be properly reduced. **Conclusion** Different patients should use remifentanyl reasonably according to their genotype, so as to provide accurate medication guidance for patients who use anesthetic drugs.

Keywords: remifentanyl; gastrointestinal surgery; genes detection; individualized medication

瑞芬太尼 (remifentanyl, REM) 可用于全身麻醉 (general anesthesia, GA) 诱导和术中维持镇痛,

作者简介: 胡玉皎 (1988-), 女, 医学学士学位, 主管技师/执业医师, 从事临床生化工作, 研究方向: 临床生物化学在疾病、诊断和治疗的应用, E-mail: hyjshine@163.com。

通讯作者: 刘家云, 男, 博士。

麻醉起效快,作用持续时间短,对患者各项血液动力学指标影响较小,是目前最常使用的麻醉药物^[1]。麻醉药物经呼吸道吸入、静脉或肌肉注射进入体内后产生中枢神经系统抑制,其不良反应和副作用与中枢神经系统抑制程度和血液内药物浓度有关^[2]。本研究通过采用荧光探针原位杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH),使用数字化荧光检测仪对消化外科胃肠手术患者瑞芬太尼麻醉药物相关基因耐药位点 OPRM1(118A>G), CYP3A4*1G(25343C>T), ABCB1(3435T>C), CYP3A4*18B(A>G)进行检测,旨在根据患者不同基因型,分析其药物作用和代谢特性,指导患者合理用药,达到提高药效、降低毒性和减少不良反应发生的效果,为手术患者麻醉药物的使用提供精准的个体化用药指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2017年1月~2019年12月在本院消化外科接受麻醉药物瑞芬太尼耐药位点 OPRM1(118A>G), CYP3A4*1G(25343C>T), ABCB1(3435T>C), CYP3A4*18B(A>G)检测的胃肠手术患者5249例,所有受检患者均顺利完成手术麻醉,其中食管手术759例,平均年龄 59.02 ± 11.86 岁,男性478例,女性281;胃部手术2613例,平均年龄 58.17 ± 12.48 岁,男性1983例,女性630例;肠道手术1877例,平均年龄 57.97 ± 12.25 岁,男性1094例,女性783例。

1.2 仪器和试剂

1.2.1 仪器: TL998A 荧光检测仪(西安天隆公司); Flutec 48E 微量荧光检测仪(西安天隆公司)。

1.2.2 试剂: $10 \times \text{NH}_4\text{Cl}$ 预处理液,用注射灭菌水按9:1比例稀释为 $1 \times \text{NH}_4\text{Cl}$ 工作液,用于样本前处理时裂解红细胞;软件设定液:用于反应标准曲线的制备;核酸纯化试剂(耀金保),用于检测

分析前保存样本;测序反应通用试剂盒(耀金分),用于荧光原为杂交、数字化荧光检测基因型分析。以上试剂均购自北京华夏时代基因公司。

1.3 方法

1.3.1 采集血样:于EDTA抗凝管中,采集患者静脉血2ml,室温放置,24h内完成检测。

1.3.2 富集白细胞样本:取200 μl 全血标本加入1.5ml离心管中;加入1.0ml $10 \times \text{NH}_4\text{Cl}$ 预处理液,漩涡混匀,室温静置5min,待红细胞完全裂解、液体颜色变为透亮红色后3000r/min离心5min,弃去上层液体,重复该步骤一次。加入30 μl 核酸纯化试剂,漩涡混匀,室温静置60min。

1.3.3 样本检测:完成前处理的样本分别加入含有OPRM1, CYP3A4*1G, ABCB1和CYP3A4*18B探针的测序反应试剂,用TL998A荧光检测仪、Flutec 48E微量荧光检测仪进行检测并判读结果。

1.3.4 质量控制:每次实验加阳性对照(阳性质控品)及阴性对照(核酸纯化试剂),用来监测检测系统和试剂是否有效,以及样本处理过程中是否存在污染。

1.4 统计学分析 收集、记录各组数据,使用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数变量资料用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验,不同基因型之间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组基因型分布 见表1。食管、胃部、肠道手术患者组OPRM1基因型分布($\chi^2=1.83$, $P>0.05$), CYP3A4*1G基因型分布($\chi^2=2.17$, $P>0.05$), ABCB1基因型分布($\chi^2=8.01$, $P>0.05$),差异不具有统计学意义。三个患者组CYP3A4*18B基因分布差异有统计学意义($\chi^2=100.29$, $P < 0.01$),故食管、胃部、肠道手术患者组CYP3A4*18B基因分布不同。

表1 食管、胃部、肠道手术患者OPRM1, CYP3A4*1G, ABCB1基因型分布频率[n(%)]

基因		食管(n=759)	胃部(n=2613)	肠道(n=1877)
OPRM1	AA	346(45.59)	1176(45.01)	854(45.50)
	AG	328(43.21)	1139(43.59)	790(42.09)
	GG	85(11.20)	298(11.40)	233(12.41)
CYP3A4*1G	CC	420(55.34)	1489(56.98)	1039(55.35)
	CT	294(38.74)	969(37.08)	713(37.99)
	TT	45(5.93)	155(5.93)	125(6.66)
ABCB1	TT	254(33.47)	884(33.83)	668(35.59)
	TC	338(44.53)	1223(46.80)	881(46.94)
	CC	167(22.00)	506(19.36)	328(17.47)
CYP3A4*18B	AA	698(91.96)	2485(95.10)	1816(96.75)
	AG	61(8.04)	74(2.83)	61(3.25)
	GG	0(0)	54(2.07)	0(0)

2.2 基因型分布频率及术中瑞芬太尼用量 见表2。OPRM1, CYP3A4*1G, ABCB1 基因型分布频率与术中瑞芬太尼用量的关系, OPRM1(118A > G)GG 基因型患者与 AG, AA 基因型相比, 需要较高剂量缓解疼痛^[3]; CYP3A4*1G(25343C > T)TT

基因型患者药物酶代谢活性低, 应降低药物使用剂量、减慢静脉泵注速度才可避免副作用的发生^[4]; ABCB1(3435T>C) TT 基因型较 CT/CC 患者对瑞芬太尼应答较好, 可低剂量慢速给药^[5]。

表2 OPRM1, CYP3A4*1G, ABCB1 基因型分布频率及瑞芬太尼用量

基因型			基因频率 [n (%)]	麻醉诱导 (μg/kg)	术中维持 (μg/kg/min)
OPRM1 AA	CYP3A4*1G CC	ABCB1 TT	242 (4.61)	1.51 ± 0.19	0.21 ± 0.04
		ABCB1 TC	627 (11.95)	1.53 ± 0.24	0.19 ± 0.08
		ABCB1 CC	480 (9.14)	1.49 ± 0.23	0.20 ± 0.10
	CYP3A4*1G CT	ABCB1 TT	135 (2.57)	1.55 ± 0.19	0.20 ± 0.05
		ABCB1 TC	440 (8.38)	1.54 ± 0.20	0.23 ± 0.06
		ABCB1 CC	326 (6.21)	1.54 ± 0.21	0.21 ± 0.05
	CYP3A4*1G TT	ABCB1 TT	29 (0.55)	1.03 ± 0.18 ^a	0.12 ± 0.04 ^a
		ABCB1 TC	54 (1.03)	1.62 ± 0.22	0.21 ± 0.09
		ABCB1 CC	60 (1.14)	1.47 ± 0.23	0.23 ± 0.06
	CYP3A4*1G CC	ABCB1 TT	251 (4.78)	1.50 ± 0.21	0.24 ± 0.05
		ABCB1 TC	604 (11.51)	1.54 ± 0.30	0.25 ± 0.08
		ABCB1 CC	418 (7.96)	1.53 ± 0.27	0.20 ± 0.06
OPRM1 AG	CYP3A4*1G CT	ABCB1 TT	129 (2.46)	1.61 ± 0.26	0.21 ± 0.04
		ABCB1 TC	408 (7.77)	1.56 ± 0.24	0.20 ± 0.07
		ABCB1 CC	281 (5.35)	1.48 ± 0.23	0.21 ± 0.06
	CYP3A4*1G TT	ABCB1 TT	25 (0.48)	1.00 ± 0.17 ^b	0.11 ± 0.03 ^b
		ABCB1 TC	69 (1.31)	1.53 ± 0.14	0.23 ± 0.11
		ABCB1 CC	58 (1.10)	1.50 ± 0.19	0.20 ± 0.05
	CYP3A4*1GCC	ABCB1 TT	66 (1.26)	1.54 ± 0.18	0.22 ± 0.07
		ABCB1 TC	159 (3.03)	1.49 ± 0.22	0.19 ± 0.04
		ABCB1 CC	118 (2.25)	2.03 ± 0.13 ^c	0.34 ± 0.05 ^c
	CYP3A4*1G CT	ABCB1 TT	39 (0.74)	1.49 ± 0.14	0.23 ± 0.05
		ABCB1 TC	109 (2.08)	1.52 ± 0.19	0.24 ± 0.06
		ABCB1 CC	90 (1.71)	1.59 ± 0.25	0.22 ± 0.06
OPRM1 GG	CYP3A4*1G TT	ABCB1 TT	10 (0.19)	1.60 ± 0.20	0.18 ± 0.03
		ABCB1 TC	11 (0.21)	1.52 ± 0.19	0.21 ± 0.03
		ABCB1 CC	11 (0.21)	1.48 ± 0.16	0.19 ± 0.03

注: ^aOPRM1 AA, CYP3A4*1G TT, ABCB1 TT 基因型患者组与其他基因型患者组比较, $P < 0.05$; ^bOPRM1 AG, CYP3A4*1G TT, ABCB1 TT 基因型患者组与其他基因型患者组比较, $P < 0.05$; ^cOPRM1 GG, CYP3A4*1G CC, ABCB1 CC 基因型患者组与其他基因型患者组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 基因型与瑞芬太尼剂量和泵速的关系 本研究中 OPRM1 AA/AG, CYP3A4*1G TT, ABCB1 TT 基因型患者共 54 例, 麻醉过程中应减低瑞芬太尼剂量, 严格控制静脉泵注速度; 118 例 OPRM1 GG, CYP3A4*1G CC, ABCB1 CC 基因型患者, 术中麻醉维持中根据其麻醉程度适当提高瑞芬太尼剂量和泵注速度; 100 例 CYP3A4*18B AG/GG 基因型患者适当减少瑞芬太尼剂量, 降低静脉泵注速度。由于 CYP3A4*18B AG/GG 基因型患者人群中占比

1.91%, 故表 2 中未纳入该等位基因型别, 当遇到该基因型患者时适当减少瑞芬太尼剂量, 降低静脉泵注速度^[6]。

3 讨论

瑞芬太尼为超短效 μ 型阿片受体激动剂, 其镇痛作用及副作用呈剂量依赖性, 关于麻醉药物瑞芬太尼耐药位点的研究显示, 由 μ -阿片受体基因 (OPRM1) 编码的 μ -受体是大多数内源性和外源性阿片物质作用的主要靶点, 因此 OPRM1 也是药

物遗传差异的主要候选基因^[7],达到同样的镇痛效果,携带 OPRM1(118A > G)G 等位基因的患者会消耗更多的阿片类药物^[8]。根据本研究基因位点检测结果评估瑞芬太尼预期药量结合临床实际用药,表明 OPRM1(118A > G)GG 基因型患者较 AA/AG 基因型需更高剂量才能达到镇痛效果。

细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 在肝脏和肾上腺微粒体中含量丰富,是主要的药物代谢酶,其基因多态性参与阿片类药物代谢的一相反应,对药物的吸收、代谢及口服药的首过消除都有重要作用^[9]。CYP3A4 基因是 CYP450 超家族中表达最为丰富的酶, CYP3A4 酶活性为单态分布,其机体内含量或活性改变均可引起药物的代谢动力学或药效学改变,从而产生个体差异^[10]。阿片类药物主要在肝脏和小肠内由 CYP3A4 酶代谢成几乎无活性物质, CYP3A4*1G 及 CYP3A4*18 突变可以改变 CYP3A4 酶的活性,因此与术后镇痛效应相关^[11]。有研究发现, CYP3A4*1G(25343C > T)TT 基因型腹部手术患者术后 48h 阿片类药物用量明显低于 CC 型患者 (20%~40%)^[12],提示 CYP3A4*1G 基因多态性是引起术后阿片类药物镇痛效应个体差异的主要遗传因素^[13]。另有报道,对于胃切除术后患者, CYP3A4*18B(A>G)GG 基因型患者,可使用较低剂量的阿片类药物,而对于 AA 患者,则需使用较高剂量^[14]。本研究发现, CYP3A4*1G(25343C > T)TT 型基因患者和 CYP3A4*18B(A>G)GG 基因型患者消耗瑞芬太尼少于野生型患者。

P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gP) 是 ABCB1 (MDR1) 编码的一种分子量 170KD 的跨膜糖蛋白,既能与药物结合,又能与 ATP 分子结合,具有能量依赖性“药泵”外排的作用, P-gP 减低了细胞内药物浓度,使细胞产生耐药性^[15]。研究证明术后患者 ABCB1 基因多态性,与许多药物的体内代谢相关,会影响阿片类药物的使用剂量^[16]。此外,吴成凤等^[17]人报道, ABCB1 基因 T 等位基因携带者所需阿片类药物使用量显著减少,可能与 ABCB1 基因 C3435T 多态性影响了阿片类药物进入中枢神经系统的能力有关。本次研究发现, ABCB1(3435T>C) TT 基因型患者,使用阿片类药物剂量明显低于 CC 基因型患者,与文献报道相符^[18],提示 TT 型转运蛋白活性减弱,阿片类药物外排能力减弱,药物应答更为敏感。

随着精准医学及药物个体化治疗的发展进步,检测技术和手段日益更新换代,荧光探针原位杂交技术其原理是将荧光素(或生物素、地高辛等)直接或间接标记的核酸探针与待测样本中的核酸序列按照碱基互补配对原则进行杂交,通过检测荧光信

号而进行定性、定量分析,具有灵敏度高、试验周期短、操作安全、被污染几率小、对实验环境要求低等优势。将荧光探针原位杂交技术用于手术患者麻醉药物使用的评估中,充分了解麻醉药物基因组学的基本原理,掌握用药的个体化原则,根据病人的不同基因型的特性进行合理用药,以达到提高药效、降低毒性和防止不良反应发生的目的。

参考文献:

- [1] 柳欲晓. 比较芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼对全身麻醉诱导循环的影响 [J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9 (8): 127-129.
LIU Yuxiao. Comparison of the effect of fentanyl, sufentanil and remifentanil on circulatory induction in general anesthesia [J]. China Health Standard Management, 2018, 9(8): 127-129.
- [2] 杨喜璇, 吴华, 庾颖瑶, 等. 比较芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼对全身麻醉诱导循环的影响 [J]. 中国医药科学, 2017, 7 (21): 149-151, 180.
YANG Xixuan, WU Hua, YU Yingyao, et al. Effects of fentanyl, sufentanil or remifentanil on the induction cycle of general anesthesia were compared [J]. China Medicine and Pharmacy, 2017, 7(21): 149-151, 180.
- [3] 张莹, 程晓东, 王昊, 等. 芬太尼、罗库溴铵相关基因耐药位点检测在临床麻醉药物剂量评估中的应用 [J]. 临床检验杂志, 2017, 35 (4): 285-287.
ZHANG Ying, CHENG Xiaodong, WANG Hao, et al. Application of fentanyl and rocuronium related gene resistance locus detection in clinical anesthetic drug dose assessment [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2017, 35 (4): 285-287.
- [4] 杨溯威, 秦军, 夏燕飞. CYP3A4 基因多态性检测指导老年患者腹部手术芬太尼镇痛用药 [J]. 中国医师杂志, 2018, 20 (3): 410-412.
YANG Suwei, QIN Jun, XIA Yanfei. CYP3A4 gene polymorphism was used to guide the use of fentanyl in elderly patients after abdominal surgery [J]. Journal of Chinese Physician, 2018, 20 (3): 410-412.
- [5] 朱敏, 潘志强, 张璐, 等. ABCB1 基因多态性与癌痛感知及癌痛病人阿片需求量的关联性分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23 (6): 426-433.
ZHU Min, PAN Zhiqiang, ZHANG Lu, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of ABCB1 with pain perception and opioid requirements in patients with cancer pain [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2017, 23 (6): 426-433.
- [6] 唐永忠, 廖琴, 张帆, 等. CYP3A4*18B 基因多态性及其与 OPRM1A118G 相互作用对胃癌患者术后芬太尼镇痛效应的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21 (9): 707-710.
TANG Yongzhong, LIAO Qin, ZHANG Fan, et al. Effect of CYP3A4*18B gene polymorphism and its interaction with OPRM1A118G on postoperative analgesic effect of Fentanyl in patients with gastric cancer [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2015, 21 (9): 707-710.

(下转第 158 页)

- LIU Shufen, HU Xiuhua. A case of isolated *Clostridium perfringens* from blood samples [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(2): 287-288.
- [9] EL-SOLH A A, PIETRANTONI C, BHAT A, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(12):1650-1654.
- [10] SIMON T G, BRADLEY J, JONES A, et al. Massive intravascular hemolysis from *Clostridium perfringens* septicemia:a review[J]. Journal of Intensive Care Medicine, 2014, 29(6): 327-333.
- [11] 黎斌斌, 王春雷, 刘颖梅, 等. 伴致死性溶血的产气荚膜梭菌血流感染二例并文献复习 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(7):565-567.
- LI Binbin, WANG Chunlei, LIU Yingmei, et al. Two cases of *Clostridium perfringens* infection with fatal hemolysis and literature review [J]. Chin J Intern Med, 2014, 53(7): 565-567
- [12] BASHIR Y, BENSON M K. Necrotising pneumonia and empyema due to *Clostridium perfringens* complicating pulmonary embolus[J]. Thorax, 1990, 45(1): 72-73.
- [13] LINDBERG Å, WIDE D. Sepsis with intravascular hemolysis caused by *clostridium perfringens*[J]. Lakartidningen, 2019, 116:FDED.
- [14] STEVENS D L, BISNO A L, CHAMBERS H F, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections:2014 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clinical Infectious Diseases, 2014, 59(2): e10 - e52.
- [15] ROBERTS S A, SHORE K P, PAVIOUR S D, et al. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in New Zealand:1999~2003[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006, 57(5): 992-998.
- [16] BROOK I. Clostridial infections in children :spectrum and Management[J]. Current Infectious Disease Reports, 2015, 17(11): 47.
- 收稿日期: 2020-03-20 修回日期: 2020-04-30

(上接第23页)

- [7] WOODCOCK E A, LUNDAHL L H, BURMEISTER M, et al. Functional mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A(118) G) associated with heroin use outcomes in Caucasian males: A pilot study[J]. The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions, 2015, 24(4): 329-335.
- [8] 张双全, 王刚, 李少英, 等. 广东女性人群 μ 受体基因 118A \rightarrow G 突变对吗啡镇痛效果的影响 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28 (22) : 3743-3745.
- ZHANG Shuangquan, WANG Gang, LI Shaoying, et al. A118G single nucleotide polymorphism of the μ -opioid receptor affect morphine analgesia in cantongnese healthy volunteers[J]. The Journal of Practical Medicine, 2012, 28 (22) :3743-3745.
- [9] TAN P C S, HASSAN S K, MOHAMAD N A N, et al. Cytochrome P450 3A4 genetic polymorphisms and post-operative fentanyl requirements[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2012, 37(1): 100-104.
- [10] 闵昱源, 朱帅, 罗颐, 等. CYP3A4 基因多态性对大面积烧伤患者应用芬太尼镇痛的个体化用药价值 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35 (8) : 86-88, 91.
- MIN Yuyuan, ZHU Shuai, LUO Yi, et al. CYP3 A4 gene polymorphism and fentanyl individual drug use in patients with extensive burns[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2015.35 (8) : 86-88, 91.
- [11] REN Zhenyu, XU Xiaoqing, BAO Yanping, et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis[J]. Pain Physician, 2015, 18(2): 131-152.
- [12] YUAN Ruimei, ZHANG Xianwei, DENG Qian, et al. Impact of CYP3A4*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery[J]. Clinica Chimica Acta, 2011, 412(9/10): 755-760.
- [13] 毛元元, 王艳萍, 张卫. 影响芬太尼镇痛效应的相关基因多态性的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36 (8) : 741-744, 764.
- MAO Yuanyuan, WANG Yanping, ZHANG Wei. Advances in the study on genetic polymorphism of fentanyl[J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitatio, 2015, 36(8) :741-744,764.
- [14] LIAO Qin, CHEN Daojin, ZHANG Fan, et al. Effect of CYP3A4*18B polymorphisms and interactions with OPRM1 A118G on postoperative fentanyl requirements in patients undergoing radical gastrectomy[J]. Molecular Medicine Reports, 2013, 7(3): 901-908.
- [15] MEI Yang, WANG Saiying, LI Yang, et al. Role of SLCO1B1, ABCB1, and CHRNA1 gene polymorphisms on the efficacy of rocuronium in Chinese patients[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 55(3): 261-268.
- [16] 张莹, 程晓东, 周铁成, 等. 自身免疫性疾病患者检测 PAI-1 (4G/5G), ABCB1 (3435T>C) 在预防甲强龙治疗发生股骨头坏死风险的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34 (2) : 14-16, 19.
- ZHANG Ying, CHENG Xiaodong, ZHOU Tiecheng, et al. Detection of PAI-1(4G/5G)and ABCB1(3435T>C) in patients with autoimmune diseases for the prevention of the risk of femoral head necrosis in the impact therapy of meprednisolone[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2): 14-16, 19.
- [17] 吴成凤, 申文, 陈立平, 等. ABCB1 基因 C3435T 多态性对手术患者术后阿片类药物使用量及镇痛效果影响的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2018, 29 (18) :2537-2544.
- WU Chengfeng, SHEN Wen, CHEN Liping, et al. Effects of ABCB1 Gene C3435T Polymorphism on Dose and Analgesic Effects of Opioids in Surgery Patients:A Meta-analysis[J]. China Pharmacy, 2018, 29 (18) :2537-2544.
- [18] CANDIOTTI K, YANG Zhe, XUE Lihua, et al. Single-nucleotide polymorphism C3435T in the ABCB1 gene is associated with opioid consumption in postoperative pain[J]. Pain Medicine (Malden, Mass.), 2013, 14(12): 1977-1984.
- 收稿日期: 2020-03-20 修回日期: 2020-06-20