

μ 受体镇痛药的药物遗传学研究进展

倪 欣, 安建中, 史东平, 乔世刚, 王 琛*

(上海健康医学院附属嘉定区中心医院麻醉科, 上海 201800)

摘要: μ 受体镇痛药主要用于治疗术后疼痛和癌痛, 其药物遗传学研究取得了一定的进展。本文对 μ 受体镇痛药的药物遗传学相关研究进行综述, 旨在为临床合理使用 μ 受体镇痛药提供依据。

关键词: μ 受体镇痛药; 镇痛; 药物遗传学

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2019)08-0580-06

DOI: 10.13683/j.wph.2019.08.011

Research progress in pharmacogenetics of μ-receptor analgesics

NI Xin, AN Jian-zhong, SHI Dong-ping, QIAO Shi-gang, WANG Chen*

(Department of Anesthesiology, Jiading Central Hospital Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China)

Abstract: The μ-receptor analgesics are mainly used to treat post-operative pain and cancer pain, and there were some progresses in its pharmacogenetics study in recent years. This article reviews the pharmacogenetics study of the μ-receptor analgesics as to provide the basis for clinical use of the μ-receptor analgesics.

Key words: μ-receptor analgesics; ease pain; pharmacogenetics

μ 受体镇痛药物主要通过兴奋 μ 阿片受体而发挥镇痛作用, 广泛应用于临床, 但不同患者对药物的反应存在巨大差异。药物遗传学多态性是指基因结构的缺失、重复和易位导致药物代谢酶、转运体和受体表达变异, 影响镇痛药的疗效和安全性。了解 μ 受体镇痛药物与遗传多态性的关系, 利于临床合理用药、精准医疗。本文对国内外 μ 受体镇痛药物的药物遗传学最新研究进行综述, 旨在为临床合理使用 μ 受体镇痛药物提供依据。

1 药物代谢酶

阿片类药物的代谢主要由位于肝脏的细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶系统介导, 该酶

系统广泛参与药物以及体内其他化学物质代谢^[1]。CYP 酶系统活性水平存在个体差异, 影响镇痛药的代谢。目前已发现的 CYP450 同工酶超过 30 种, 其中与 μ 受体镇痛药物密切相关的有 CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5 及 CYP2B6。与阿片类药物代谢相关的非 CYP 酶包括儿茶酚 O-甲基转移酶 (catechol-O-methyl transferase, COMT) 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (UDP-glucuronyl transferase, UGT) 家族中的 UGT287 等。

1.1 CYP2D6

CYP2D 亚家族仅由一个蛋白编码基因 CYP2D6 组成, 占肝脏 CYP 酶系统的 2% ~ 5%, 约占药物代谢的 25%。CYP2D6 负责大部分常用的阿片类药物的代谢, 包括可待因 (codeine)、曲马多 (tramadol)、羟考酮 (oxycodone) 及氢可酮 (hydrocodone) 等。与其他 CYP 基因的多态性不同, CYP2D6 表型由等位

收稿日期: 2019-02-14; 修回日期: 2019-05-29

作者简介: 倪欣, 主治医师, 研究方向: 术后镇痛与基因多态性。

通讯作者: 王琛, 主任医师, 教授, 研究方向: 麻醉与基因。

基金项目: 上海市嘉定区卫生和计划生育委员会科研课题 (QNKYJJ 2018-QN-02)

基因组决定。根据基因变异不同, CYP2D6 表现出四种不同的代谢速度, 分别为快速代谢、中速代谢、超快代谢和缓慢代谢。缓慢速代谢由两个非功能等位基因组成, 中速代谢由两个活性降低的等位基因组成, 快速代谢至少有一个功能等位基因, 超快代谢包含多个功能等位基因和 / (或) 启动子突变等位基因^[2]。CYP2D6*1 和 CYP2D6*2 等位基因代表正常的功能活动, 最常见突变等位基因为 CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5 及 CYP2D6*6, 占缓慢代谢表型等位基因的 93% ~ 97%^[3-4]。

CYP2D6 将无活性的可待因代谢为其活性形式吗啡 (morphine) 来达到镇痛作用。缓慢代谢者无法将全部的可待因转化为其活性形式, 导致镇痛效果不足, 增加药物镇痛的同时, 不良反应也会随之增加; 快速代谢者和超快代谢者只需低于标准剂量的可待因即可达到理想的镇痛效果。有报道显示 CYP2D6 是儿童服用可待因后死亡的关键因素^[5]。2014 版《细胞色素 P450 CYP2D6 基因型和可待因治疗临床药物遗传学实施联盟指南》推荐 CYP2D6 快速代谢者和中速代谢者可使用推荐剂量, 超快代谢者和缓慢代谢者则推荐使用其他镇痛药以代替可待因^[6]。

CYP2D6 将曲马多代谢为其主要活性代谢产物 O- 去甲基曲马多, 超快代谢者可能因代谢产物增加引起不良反应发生率增高。有学者指出 CYP2D6 多态性是影响曲马多在体内代谢的关键因素^[7]。CYP2D6 缓慢代谢者曲马多的代谢产物产生量少, 进而减弱其镇痛作用。美国 FDA 和荷兰皇家制药协会 (Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy, KNMP) 的药物遗传学工作组都关注不同 CYP2D6 代谢产物的不同作用^[8]。KNMP 的建议总结如下: 快速代谢者应将曲马多的剂量减少 30%, 或选择一种替代药物; 中速代谢者曲马多疗效降低, 临床医生应警惕; 缓慢代谢者应该选择一种替代药物或警惕疼痛缓解不足的症状。

CYP2D6 将羟考酮代谢成具有镇痛作用的羟吗

啡酮 (hydroxymorphone)。一项共纳入 30 例接受外科手术治疗儿童的研究结果显示, CYP2D6 快速代谢者羟考酮转化为羟吗啡酮的程度更高, 因此比缓慢代谢者和中速代谢者有着更高的羟吗啡酮浓度^[9]。在成年患者中, 缓慢代谢者也显示出较其他患者更低的羟吗啡酮浓度^[10]。根据 KNMP 的建议, 缓慢代谢者和中速代谢者应给予替代药物或观察是否疼痛缓解不足; 超快代谢者应给予替代药物或观察其不良反应^[11]。羟考酮的使用建议与曲马多、可待因的指南相似, 因此, 替代药物不应含有被 CYP2D6 代谢的曲马多或可待因。

氢可酮作用与可待因相似, 主要由 CYP2D6 催化成活性产物氢吗啡酮 (hydromorphone)。但目前这方面的研究较少。仅有少数研究数据表明, CYP2D6 的基因多态性可能影响氢可酮的代谢及其治疗效果, 缓慢代谢者的氢吗啡酮形成减少^[12]。

1.2 CYP3A4 和 CYP3A5

CYP3 家族只有一个亚家族 CYP3A 和四个功能基因 CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7 和 CYP3A43。CYP3 家族的酶在药物代谢途径中起主导作用, CYP3A4 和 CYP3A5 是与芬太尼 (fentanyl)、舒芬太尼 (sufentanil) 及美沙酮 (methadone) 等 μ 受体镇痛药物密切相关的 CYP3A 酶。CYP3A4/5 可将芬太尼代谢为其无活性代谢产物诺芬太尼 (norfentanyl)^[13]。有研究报道 CYP3A5*3/*3 组的诺芬太尼与芬太尼的血浆浓度比明显低于 CYP3A5*1 组^[14-15]。有学者对 191 例中国汉族肺切除患者 CYP3A4*1G 等位基因进行 DNA 测序, 结果显示中国汉族患者 CYP3A4*1G 变异频率较高; 突变型患者与野生型患者相比, 舒芬太尼的摄入量明显减少, 这可能是由于点突变导致 CYP3A4 活性受损^[16]。因此, 学者认为 CYP3A4 基因分型可能对舒芬太尼的使用有指导价值。还有学者纳入 71 例行剖宫产的产妇进行研究, 结果显示, CYP3A4 基因多态性与舒芬太尼消耗量之间存在相关性, 突变纯合子 (GG) CYP3A4*1G 的产妇比野生型基因型的产妇需要较少剂量的舒芬太尼来镇痛,

术前基因检测可能有助于优化麻醉策略和减少不良反应^[17]。在最近的一项关于美沙酮的研究中,学者对 62 例患者的 155 份血清样本进行检测,结果表明 *CYP3A5*3* 纯合载体显示美沙酮血清浓度 / 剂量比显著升高,美沙酮清除率下降^[18]。

1.3 CYP2B6

CYP2B6 在肝脏 CYP 酶系统占 1% ~ 10%, 约占药物代谢总量的 7% ~ 8%。*CYP2B6* 是最具多态性的基因之一,有 70 个等位基因变异和 38 个蛋白质变异,影响催化活性、转录调控和剪接,影响信使 RNA 和蛋白质的表达,表现出近 300 倍的个体间变异^[19]。

美沙酮以 *R*- 和 *S*- 对映体的形式存在, *CYP2B6* 是参与美沙酮去甲基化和清除的主要决定因素, *CYP2B6* 多态性可以改变美沙酮的代谢率。多项研究提示,其与美沙酮治疗阿片类药物成瘾的剂量要求存在个体差异有关。Lee 等^[20] 对台湾 178 例接受美沙酮维持治疗的患者进行研究,发现 *CYP2B6*4* 对美沙酮血浆浓度有影响, *CYP2B6*4* 纯合子个体的 (*R*, *S*)- 美沙酮血浆水平升高。Gadel 等^[21] 通过体外试验证实 *CYP2B6*4* 变异增加了美沙酮的 *N*- 去甲基化,从而导致个体可能需要更高剂量的美沙酮。*CYP2B6*6* 是由 *CYP2B6*4* 和 *CYP2B6*9* 两个非同义变异组成的单倍型,有研究表明 *CYP2B6*6/*6* 个体中 (*R*, *S*) 美沙酮和 (*S*)- 美沙酮血浆水平升高^[18, 22]。这些关于 *CYP2B6*6* 的研究表明, *CYP2B6*6/*6* 的代谢活性降低归因于 *CYP2B6*9* 的 516G > T 变异。

1.4 儿茶酚 *O*- 甲基转移酶 (COMT)

COMT 基因编码的 *COMT* 不仅是调节儿茶酚胺 (catecholamine) 代谢的重要介质,还是痛觉传导路上肾上腺素能和多巴胺能神经调控因子。*COMT* 基因与痛觉产生有关,参与疼痛传递。Koolen 等^[23] 总结出 *COMT* 变异可能影响芬太尼的剂量需求和不良反应发生情况。还有药物遗传学的研究显示 *COMT* rs4680 (G472A) 可显著改变吗啡的药代动力学^[24]。

1.5 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (UGT)

吗啡主要经 UGT 代谢为吗啡 -3- 葡萄糖醛酸和吗啡 -6- 葡萄糖醛酸,两者都是活性代谢物,有助于缓解疼痛。因此, *UGT* 基因位点的变异会对阿片类药物产生不同的反应。还有研究提示,可待因的代谢与 *UGT2B7* 基因相关^[25]。

2 转运体

2.1 P- 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)

P-gp 是一种由 ATP 结合盒亚系 B 基因 (ATP-binding cassette subfamily B, *ABCB1*) / 多药耐药基因编码的药物外排转运体,广泛存在于肠壁、胆管、肾小管、血脑屏障和肿瘤组织中,能限制药物在大脑和脑脊液中的分布,保护大脑免受内环境及食物来源的毒物影响,是影响体内药代动力学和药物相互作用的重要蛋白^[26]。

有研究表明 P-gp 可限制吗啡进入中枢^[27]。*ABCB1* 是编码 p- 糖蛋白转运蛋白的基因, *ABCB1* 的遗传变异与 P-gp 的表达减少相关。因此, *ABCB1* 的变异,使得更多的吗啡进入中枢系统,进而缓解疼痛。Bastami 等^[28] 发现,与野生纯合子 (AA) 患者相比, *ABCB1* rs1128503 (C1236T) 和 rs1045642 (C3435T) T 等位基因的患者仅需更低剂量的吗啡即可缓解术后疼痛。还有研究报道, *ABCB1* 基因 rs2032582、rs1128503 的多态性与手术患者舒芬太尼的镇痛作用及用量有关^[29]。

2.2 有机阳离子转运体 (organic cation transporter, OCT1)

OCT1 是溶质转运蛋白 (solute carrier, SLC) 超家族的重要成员之一,参与许多物质的体内转运过程。有机阳离子转运体有三个亚型,包括 OCT1、OCT2 及 OCT3。OCT1 亚型主要分布在肝脏,在肝细胞基底膜中有较强的表达,影响肝脏对有机阳离子的摄取,从而限制代谢率。OCT1 的编码基因 *SLC22A1* 具有高度的遗传变异,可引起 OCT1 活性部分或完全丧失。

OCT1 是肝脏糖酯化灭活过程摄取曲马多和 *O*-

去甲基曲马多的潜在转运体。Matic 等^[30]的研究证实 OCT1 活性的遗传缺失可对曲马多药代动力学产生影响,较差的 OCT1 转运体使 *O*-去甲基曲马多血浆浓度几乎增加了一倍。即使在低表达水平, OCT1 也可能在 *O*-去甲基曲马多的肝脏摄取中发挥重要作用。另有研究报道 *OCT1* rs72552763(*2)/rs34130495(*5)c 能显著改变吗啡的药代动力学^[28]。Balyan 等^[31]对 311 例接受手术治疗的儿童进行研究发现 *OCT1* 基因的 rs12208357 与术后恶心呕吐的高发生率相关,而术后恶心呕吐可导致麻醉后监护病房延长 ($P < 0.05$)。rs7255B2763 *GAT* 缺失与呼吸抑制的高发生率之间也存在显著的相关性 ($P = 0.007$)。提示 OCT1 转运体对吗啡药代动力学可产生影响。

3 受体

阿片类药物主要作用于阿片受体。*OPRM1* 编码的 μ 阿片受体是阿片类药物的主要结合位点^[13],其多态性导致 μ 受体镇痛药物止痛效果存在个体差异。目前,研究最多的 *OPRM1* 位点是 A118G。A118G 突变是位于第 118 位的腺苷酸 A 被鸟苷酸 G 取代,导致 118G 等位基因信使 RNA 表达比 A118 等位基因降低 1.5 倍,受体水平降低 10 倍,因此携带 118G 等位基因的患者需要更多的 μ 受体镇痛药物止痛。*OPRM1* rs1799971(A118G) 可分为 AA、野生杂合子 (AG)、GG。

一项纳入 88 例健康儿童的前瞻性研究表明,携带有 *OPRM1* rs1799971G 等位基因的儿童术后疼痛评分更高,需要更多的吗啡来镇痛^[32]。Matic 等^[33]通过对晚期癌症疼痛治疗进行研究发现,与携带 *OPRM1* 118AA、*COMT* 472GA/AA 等位基因的患者相比,携带有 *OPRM1* 118AG/GG、*COMT* 472GG (Val 158 Val) 等位基因的患者需要更大剂量的吗啡来镇痛。Koolen 等^[23]指出 *OPRM1* rs1799971 变异可能影响芬太尼的剂量需求和不良反应发生。一项纳入 225 例中国汉族肺癌根治术患者的研究发现,*OPRM1*、*ABCB1* 基因多态性对肺癌胸腔镜辅助根治术后舒芬太尼镇痛效果及用量有影响^[29]。*OPRM1*

基因 rs1799971、rs1323040 多态性以及 *ABCB1* 基因 rs2032582、rs1128503 多态性与中国汉族肺癌根治手术患者舒芬太尼的镇痛作用及用量有关;而肺癌患者 *OPRM1* 基因 rs563649 位点和 *ABCB1* 基因突变 rs1045642 位点的突变纯合、突变杂合、野生型在舒芬太尼剂量上无显著差异。一项以 123 例鼻中隔成形术患者为研究对象的前瞻性研究中,学者发现 *OPRM1* rs1799971 与全身麻醉中瑞芬太尼 (remifentanyl) 的使用剂量有关,AA 患者所需的瑞芬太尼剂量低于 AG 患者,携带有 G 等位基因的患者则需要更大剂量的瑞芬太尼镇痛^[34]。

多数研究认为 *OPRM1* 118A/G 与吗啡、芬太尼、舒芬太尼及瑞芬太尼镇痛效能相关,携带有 *OPRM1* rs1799971G 等位基因的患者需要更多的镇痛药。也有少数报道称 *OPRM1* rs1799971 与 μ 受体镇痛药物的镇痛效能没有相关性^[35]。

4 其他与 μ 受体镇痛药物作用相关的基因多态性

脂肪酸酰胺水解酶 (fatty acid amide hydrolase, FAAH) 被报道与内源性大麻素的强烈镇痛作用有关^[36]。Cajanus 等^[37]纳入 1 000 例乳腺癌患者以评估 *FAAH* 多态性与疼痛敏感性的关系,结果显示, *FAAH* rs1571138、rs324420(C385A)、rs3766246 (196-2092A > G) 和 rs4141964(196-2723T > C) 与术后低镇痛需求及羟考酮的用量有关。

全基因组关联研究发现了一个新的基因位点。该研究纳入 351 例接受腹腔镜辅助结肠切除术的成年患者进行分析,发现位于 *LAMB3* 基因区域内的 rs2076222(C2777A) 与术后芬太尼需求量密切相关^[38]。*LAMB3* 即编码层粘连蛋白 -332 的 β 亚基,层粘连蛋白 -332 功能的丧失可能与一些极端的疼痛有关。具有 rs2076222 C 等位基因的患者对阿片类药物的敏感性降低。

ABCC3 基因编码了一种在肝细胞中高表达的转运蛋白,促进肝内吗啡代谢产物排出,影响吗啡代谢产物的清除。Chidambaran 等^[39]报道了 *ABCC3* 多态性对吗啡的影响。在其研究中共纳入 316 例

接受扁桃体切除术的儿童,结果显示,rs4148412 AA 和 rs4973665 CC 基因型儿童吗啡葡萄糖苷类化合物的清除率增加,rs4148412 位点的等位基因 A 和 rs729923 位点的等位基因 G 分别导致呼吸抑制延长的几率增加 2.36 倍和 3.70 倍。提示 *ABCC3* 多态性与吗啡代谢及其不良反应发生情况有关。

5 总结

μ 受体镇痛药物疗效存在个体差异,与药物代谢酶、转运体及受体的基因多态性有密切关系。研究 μ 受体镇痛药药物遗传学有助于评估患者对药物镇痛治疗的反应,从而为药物的选择和剂量的确定提供信息。目前仍需进行更广泛的药物遗传学研究及更大规模的前瞻性临床研究,为临床医师提供更多药物遗传学方面的信息,以指导临床开展个体化精准医疗。

参考文献:

- [1] Kadiiev E, Patel V, Rad P, *et al.* Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 41 (1): 77-91.
- [2] Trescot AM. Genetics and implications in perioperative analgesia[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014, 28 (2): 153-166.
- [3] Eap CB, Broly F, Mino AR, *et al.* Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, 21 (2): 229-234.
- [4] Trescot AM, Faynboym S. A review of the role of genetic testing in pain medicine[J]. *Pain Physician*, 2014, 17 (5): 425-445.
- [5] Friedrichsdorf SJ, Nugent AP, Strobl AQ. Codeine-associated pediatric deaths despite using recommended dosing guidelines: three case reports[J]. *J Opioid Manag*, 2013, 9 (2): 151-155.
- [6] Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95 (4): 376-382.
- [7] Lassen D, Damkier P, Brosen K. The pharmacogenetics of tramadol[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54 (8): 825-836.
- [8] Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, *et al.* Tramadol therapy and *CYP2D6* genotype[J/OL]. [2019-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>.
- [9] Balyan R, Mecoli M, Venkatasubramanian R, *et al.* *CYP2D6* pharmacogenetic and oxycodone pharmacokinetic association study in pediatric surgical patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18 (4): 337-348.
- [10] Stamer UM, Zhang L, Book M, *et al.* *CYP2D6* genotype dependent oxycodone metabolism in postoperative patients[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8 (3): e60239-e60239.
- [11] Swen JJ, Nijenhuis M, De Boer A, *et al.* Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89 (5): 662-673.
- [12] Hutchinson MR, Menelaou A, Foster DJ, *et al.* *CYP2D6* and *CYP3A4* involvement in the primary oxidative metabolism of hydrocodone by human liver microsomes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57 (3): 287-297.
- [13] Bell GC, Donovan KA, McLeod HL. Clinical implications of opioid pharmacogenomics in patients with cancer[J]. *Cancer Control*, 2015, 22 (4): 426-432.
- [14] 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.
- [15] Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, *et al.* Influence of *CYP3A5*3* polymorphism and interaction between *CYP3A5*3* and *CYP3A4*1G* polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28 (4): 245-250.
- [16] Zhang H, Chen M, Wang X, *et al.* Patients with *CYP3A4*1G* genetic polymorphism consumed significantly lower amount of sufentanil in general anesthesia during lung resection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (4): e6013-e6013.
- [17] 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.
- [18] Kringen MK, Chalabianloo F, Bernard JP, *et al.* Combined effect of *CYP2B6* genotype and other candidate genes on a steady-state serum concentration of methadone in opioid maintenance treatment[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39 (5): 550-555.
- [19] Ahmad T, Valentovic MA, Rankin GO. Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 153: 196-204.

- [20] Lee HY, Li JH, Sheu YL, *et al.* Moving toward personalized medicine in the methadone maintenance treatment program: a pilot study on the evaluation of treatment responses in Taiwan[J]. *Biomed Res Int*, 2013, doi: 10.1155/2013/741403.
- [21] Gadel S, Friedel C, Kharasch ED. Differences in methadone metabolism by *CYP2B6* variants[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43 (7): 994-1001.
- [22] Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, *et al.* Methadone pharmacogenetics: *CYP2B6* polymorphisms determine plasma concentrations, clearance, and metabolism[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123 (5): 1142-1153.
- [23] Koolen SL, van Der Rijt CC. Is there a role for pharmacogenetics in the dosing of fentanyl? [J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18 (5): 417-419.
- [24] Matic M, Simons SH, van Lingen RA, *et al.* Rescue morphine in mechanically ventilated newborns associated with combined *OPRM1* and *COMT* genotype[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15 (10): 1287-1295.
- [25] Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II [J]. *Psychosomatics*, 2003, 44 (6): 515-520.
- [26] Urquhart BL, Kim RB. Blood-brain barrier trans-porters and response to CNS-active drugs[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65 (11): 1063-1070.
- [27] Thompson SJ, Koszdin K, Bemants CM. Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein[J]. *Anesthesiology*, 2000, 92 (5): 1392-1399.
- [28] Bastami S, Gupta A, Zackrisson AL, *et al.* Influence of *UGT2B7*, *OPRM1* and *ABCB1* gene polymorphisms on postoperative morphine consumption[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115 (5): 423-431.
- [29] Zhao Z, Lv B, Zhao X, *et al.* Effects of *OPRM1* and *ABCB1* gene polymorphisms on the analgesic effect and dose of sufentanil after thoracoscopic-assisted radical resection of lung cancer[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (1): 1-8.
- [30] Matic M, de Wildt SN, Elens L, *et al.* *SLC22A1/OCT1* genotype affects O-desmethylnaloxone exposure in newborn infants[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38 (4): 487-492.
- [31] Balyan R, Zhang X, Chidambaram V, *et al.* *OCT1* genetic variants are associated with postoperative morphine-related adverse effects in children[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18 (7): 621-629.
- [32] Lee MG, Kim HJ, Lee KH, *et al.* The influence of genotype polymorphism on morphine analgesic effect for postoperative pain in children[J]. *Korean J Pain*, 2016, 29 (1): 34-39.
- [33] Matic M, Jongen JL, Elens L, *et al.* Advanced cancer pain: the search for genetic factors correlated with interindividual variability in opioid requirement[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18 (12): 1133-1142.
- [34] Al-Mustafa MM, Al Oweidi AS, Al-Zaben KR, *et al.* Remifentanyl consumption in septoplasty surgery under general anesthesia. Association with humane mu-opioid receptor gene variants[J]. *Saudi Med J*, 2017, 38 (2): 170-175.
- [35] Zhang F, Liao Q, Li L, *et al.* The correlation between post-operative fentanyl requirements and μ -opioid receptor gene A118G polymorphism in patients undergoing radical gastrectomy[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5 (4): 1147-1152.
- [36] Sadhasivam S, Zhang X, Chidambaram V, *et al.* Novel associations between *FAAH* genetic variants and postoperative central opioid-related adverse effects[J]. *Pharmacogenomics J*, 2015, 15 (5): 436-442.
- [37] Cajanus K, Holmstrom EJ, Wessman M, *et al.* Effect of endocannabinoid degradation on pain: role of *FAAH* polymorphisms in experimental and postoperative pain in women treated for breast cancer[J]. *Pain*, 2016, 157 (2): 361-369.
- [38] Mieda T, Nishizawa D, Nakagawa H, *et al.* Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17 (2): 133-145.
- [39] Chidambaram V, Venkatasubramanian R, Zhang X, *et al.* *ABCC3* genetic variants are associated with postoperative morphine-induced respiratory depression and morphine pharmacokinetics in children[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17 (2): 162-169.

(编辑: 王 佳)