

# OPRM1 A118G 多态性对我国汉族癌痛患者阿片类药物使用剂量的影响

李颖<sup>1\*</sup>, 吴飞雪<sup>2</sup>, 孙立<sup>1</sup>, 李翔<sup>1</sup>, 汪永忠<sup>1#</sup> (1.安徽中医药大学第一附属医院药学部, 合肥 230031; 2.安徽中医药大学第一附属医院肿瘤科, 合肥 230031)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2737-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.01

**摘要** 目的:探讨 $\mu$ 阿片受体基因(OPRM1)A118G多态性对我国汉族癌痛患者阿片类药物使用剂量的影响,为其个体化用药提供参考。方法:选择某“三甲”医院中、重度汉族癌痛患者66例,采用荧光原位杂交技术检测其OPRM1 A118G多态性,比较不同基因型癌痛患者阿片类药物的使用剂量。结果:66例患者中,AA、AG、GG基因型患者分布频率分别为36.36%、53.03%、10.61%,A、G等位基因的分布频率分别为62.88%、37.12%;AA、AG、GG基因型患者阿片类药物的日剂量分别为(21.67±13.41)、(42.00±32.18)、(87.14±73.65)mg,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。39例首次使用阿片类药物的患者中,6例AA基因型、15例AG基因型患者进行了剂量调整,差异有统计学意义( $P=0.026$ );剂量调整后,AA、AG基因型患者的日剂量分别为(16.11±9.16)、(28.57±18.52)mg,差异有统计学意义( $P=0.011$ )。结论:OPRM1 A118G基因型可影响我国汉族癌痛患者阿片类药物的使用剂量,其基因多态性可作为指导阿片类药物使用剂量的依据。

**关键词**  $\mu$ 阿片受体基因;基因多态性;癌痛;阿片类药物;剂量;汉族

## Effects of OPRM1 A118G Gene Polymorphism on the Dosage of Opioids in Chinese Han Population Patients with Cancer Pain

LI Ying<sup>1</sup>, WU Feixue<sup>2</sup>, SUN Li<sup>1</sup>, LI Xiang<sup>1</sup>, WANG Yongzhong<sup>1</sup> (1.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Anhui University of TCM, Hefei 230031, China; 2.Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital, Anhui University of TCM, Hefei 230031, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide reference for the individualized treatment of opioid drugs by investigating the effects of OPRM1 A118G gene polymorphism on opioids dosage in Chinese Han Population patients with cancer pain. **METHODS:** 66 Chinese Han Population patients with medium and severe cancer pain were selected from a third grade class A hospital. Using fluorescence in-situ hybridization, OPRM1 A118G genotypes were detected to compare the opioids dosage of different genotype in patients with cancer pain. **RESULTS:** Among 66 patients, distribution frequency of AA, AG and GG genotype were 36.36%, 53.03% and 10.61%, respectively; those of A and G allele were 62.88% and 37.12%; the daily dosage of opioids in AA, AG, GG genotype patients respectively were (21.67±13.41), (42.00±32.18) and (87.14±73.65)mg, with statistical significance ( $P<0.001$ ). Among 39 patients receiving opioids for the first time, the dosage of 6 AA genotype patients and 15 AG genotype patients had been adjusted, with statistical significance ( $P=0.026$ ). After adjusting dosage, daily dosage of AA genotype and AG genotype patients were (16.11±9.16) and (28.57±18.52)mg, with statistical significance ( $P=0.011$ ). **CONCLUSIONS:** OPRM1 A118G genotype can influence the dosage of opioid in Chinese Han Population patients with cancer pain, and gene polymorphism can be used as evidence for dosage guide of opioids.

**KEYWORDS** OPRM1; Gene polymorphism; Cancer pain; Opioids; Dosage; Han population

阿片类药物是治疗中、重度癌痛的一线药物,临床疗效存在很大的个体差异<sup>[1-2]</sup>。《癌症疼痛诊疗规范(2011年版)》明确规定了阿片类药物的标准用药剂量,并推荐个体化给药<sup>[3]</sup>。 $\mu$ 阿片受体( $\mu$  opioid receptor, MOR)是阿片类药物镇痛的主要作用受体,人类编码该受体的基因(OPRM1)位于第6号染色体长臂上,长度为96.31 kb,含有3个内含子和4个外显子。OPRM1多态性中,位于外显子1的118 bp处A→G的突变最常见,与疼痛治疗的个体间差异密切相关<sup>[4]</sup>。本研究初步探讨了OPRM1 A118G多态性对我国汉族癌痛患者阿片类药物使用剂量的影响,为该类药物的个体化用药提供参考。

\* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0551-62838553。E-mail:ymh2003@126.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0551-62838556。E-mail:wyzhmail@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集2015年某“三甲”医院汉族癌痛患者的基本信息、OPRM1 A118G基因类型、阿片类药物使用剂量、给药途径等,录入Microsoft Excel表,进行统计、分析。纳入标准:①年龄≥18岁;②汉族;③中、重度癌痛;④服用阿片类药物。排除标准:①肝功能不全(血清转氨酶大于正常值上限3倍或胆红素大于正常值上限2倍);②肾功能不全(肌酐清除率<30 ml/min)者;③非汉族;④非癌痛的其他中、重度疼痛。

### 1.2 材料

1.2.1 仪器 TL 998A型荧光检测仪(西安天隆科技有限公司);荧光染色原位杂交及染色体核型分析系统(北京华夏时代基因科技发展有限公司);DHG-9101-0A型电热恒温鼓风干燥箱、LDZM-40KCS型立式压力蒸汽灭菌器(上海申安医疗器

械厂);ZXC-II型紫外线消毒车(上海跃进医用光学器械厂);BSC-110011B2-X Biobase II级生物安全柜(济南鑫贝西生物技术有限公司);TGW-16型台式微量高速离心机(长沙英泰仪器有限公司);XW-80A型涡旋混合仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.2.2 药品与制剂 灭菌注射用水(上海信谊金朱药业有限公司,批号:1510413,规格:5 ml);氯化钠注射液(扬州中宝制药有限公司,批号:314111701B,规格:10 ml:90 mg);预处理溶液(批号:20150504)、核酸纯化试剂(批号:20150504)、Pharm-Gene 荧光染色液(批号:20150324)均由北京华夏时代基因科技发展有限公司提供。

### 1.3 癌痛量化评估与药物等量转换<sup>[8]</sup>

癌痛量化评估采用面部表情疼痛评分量表法,无痛为0分,轻度疼痛1~3分,中度疼痛4~6分,重度疼痛7~10分;评估 $\leq 3$ 分为治疗效果满意。根据《麻醉药品临床应用指导原则》、世界卫生组织(WHO)三阶梯止痛原则及《癌症疼痛诊疗规范(2011年版)》实施癌痛个体化治疗,阿片类药物的剂量等量转换参照《癌症疼痛诊疗规范(2011年版)》中的阿片类药物剂量换算表。

### 1.4 基因型检测方法

采集外周静脉血1~2 ml置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,备用。精密量取灭菌注射用水900  $\mu$ l与预处理溶液100  $\mu$ l混合于1.5 ml离心管中,加入EDTA抗凝管中全血标本150  $\mu$ l,涡旋混合,静置5 min后,以离心半径62.6 mm(下同)、转速3 000 r/min离心5 min,去上清液,保留底部富集的白细胞沉淀;加入氯化钠注射液1 ml,吹打后使白细胞悬浮,以转速3 000 r/min离心5 min,去上清液,加入核酸纯化试剂50  $\mu$ l,反复吹打混匀,室温静置20~40 min,得白细胞混悬液;吸取上述白细胞混悬液1.5  $\mu$ l加入至荧光染色液中,充分混匀,以转速3 000 r/min离心5 min,取上清液,置于荧光检测仪中,采用荧光原位杂交技术进行检测,经荧光染色原位杂交及染色体核型分析后读取结果。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件处理所得数据。样本人群代表采用Hardy-Weinberg遗传平衡法则检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验或One-way ANOVA检验;计数资料以频数表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

本研究共纳入受试患者66例,其中男性34例,女性32例,平均年龄(60.74  $\pm$  10.87)岁;66例患者均使用阿片类药物镇痛治疗,其中使用羟考酮者56例,吗啡5例,芬太尼5例。不同阿片类药物参照“1.3”项下标准进行等量换算。不同性别、年龄患者阿片类药物日剂量比较,组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。患者性别、年龄及其阿片类药物日剂量的关系见表1。

### 2.2 基因型检测结果

66例患者中,AA基因型患者24例(36.36%),AG基因型患者35例(53.03%),GG基因型患者7例(10.61%);A、G等位基因的分布频率分别为62.88%、37.12%,其分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡法则( $\chi^2 = 1.220, P = 0.269$ ),表明样本人群具有一定的代表性。不同基因型患者年龄、性别、体质量、饮酒史等比较,组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 基因型与阿片类药物使用剂量的关系

记录各基因型患者疼痛治疗效果满意(评估 $\leq 3$ 分)时的

表1 患者性别、年龄及其阿片类药物日剂量的关系( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Relationship of patient's gender and age with daily dosage of opioids( $\bar{x} \pm s$ )

参数	n	日剂量,mg	P
性别			0.487
男	34	36.18 $\pm$ 27.30	
女	32	42.81 $\pm$ 47.62	
年龄,岁			0.734
<60	32	42.66 $\pm$ 49.48	
60~70	21	39.29 $\pm$ 22.82	
>70	13	31.54 $\pm$ 26.09	

日剂量,并进行比较。结果显示,GG基因型患者阿片类药物日剂量最高,为(87.14  $\pm$  73.65)mg,其次是AG基因型患者,为(42.00  $\pm$  32.18)mg,AA基因型患者阿片类药物日剂量最低,为(21.67  $\pm$  13.41)mg,三者间的差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。两两比较结果显示,AA基因型患者与AG基因型、AG基因型与GG基因型、AA基因型与GG基因型比较,日剂量间的差异均有统计学意义( $P$ 分别为0.004、0.011、 $< 0.001$ )。

### 2.4 阿片类药物使用剂量的调整

66例患者中,有39例患者为首次使用阿片类药物,其疼痛评分为4~9分,均表现为中、重度疼痛;治疗满意后疼痛评分为0~3分。39例患者中,AA基因型患者18例,初始疼痛评分为(5.22  $\pm$  1.40),治疗后疼痛评分为(1.67  $\pm$  0.69),初始日剂量为(10.28  $\pm$  1.18)mg;AG基因型患者21例,初始疼痛评分为(5.81  $\pm$  1.59),治疗后疼痛评分为(1.67  $\pm$  0.65)mg,初始日剂量为(12.14  $\pm$  4.63)mg,两者初始及治疗后疼痛评分、初始日剂量间的差异均无统计学意义( $P$ 分别为0.217、1.000、0.088)。为缓解疼痛,达到最佳治疗效果,需对患者阿片类药物的使用剂量进行调整,其中6例AA基因型患者(1例调整2次,5例调整1次,平均调整1.17次)、15例AG基因型患者(7例调整1次,7例调整2次,1例调整5次,平均调整1.73次)调整了日剂量,调整例数间的差异有统计学意义(采用确切概率法, $P = 0.026$ )。剂量调整后,AA、AG基因型患者的日剂量分别为(16.11  $\pm$  9.16)、(28.57  $\pm$  18.52)mg,组间比较差异有统计学意义( $P = 0.011$ )。不同基因型患者阿片类药物使用剂量调整前后的比较见表2。

表2 首次使用阿片类药物患者的疼痛评分及日剂量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of pain score and daily dose among patients receiving opioids for the first time( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	例数	初始疼痛评分,分	治疗后疼痛评分,分	初始日剂量,mg	调整后日剂量,mg
AA	18	5.22 $\pm$ 1.40	1.67 $\pm$ 0.69	10.28 $\pm$ 1.18	16.11 $\pm$ 9.16
AG	21	5.81 $\pm$ 1.59	1.67 $\pm$ 0.65	12.14 $\pm$ 4.63	28.57 $\pm$ 18.52
P		0.217	1.000	0.088	0.011

## 3 讨论

OPRM1多态性是影响阿片类药物疗效的重要因素。目前,已发现该基因存在100多个基因多态性位点和4个连锁不平衡区,其中以A118G最为常见。A118G突变是位于外显子的118 bp处的腺苷酸被鸟苷酸所替换,该替换导致受体细胞外N-末端第40位氨基酸(天冬酰胺)被天冬氨酸取代,致使受体丢失一个糖基化位点,此突变对阿片类药物镇痛的疗效影响显著<sup>[9]</sup>。

OPRM1 A118G多态性在不同种族人群中有所差别。Hwang IC等<sup>[6]</sup>对OPRM1 A118G多态性与术后患者阿片类药物的使用剂量进行系统评价,共纳入4 607例患者。结果显

示,高加索人群(包括法国、意大利、美国、爱沙尼亚、丹麦)AA、AG及GG基因型分布频率分别为68.4%~82.3%、16.2%~29.7%和0~5.1%,亚洲人群(包括日本、中国、新加坡、韩国)AA、AG及GG基因型分布频率分别为28.7%~61.7%、23.8%~61.7%和10.8%~22.5%,提示OPRM1基因A→G突变在亚洲人群中的发生率高于高加索人群;同时,研究还显示,亚洲人群OPRM1 A118G多态性与术后阿片类药物的使用剂量相关,而这种相关性在高加索人群中并不明显。其他研究OPRM1 A118G多态性影响术后患者阿片类药物使用剂量的系统评价显示,G等位基因变异携带者需消耗更多的阿片类药物镇痛<sup>[6-7]</sup>。鉴于OPRM1基因A→G突变在亚洲人群中发生率较高,而国内关于OPRM1 A118G多态性与癌痛患者阿片类药物治疗相关性的研究较少,因此研究该基因多态性对我国汉族癌痛患者个体化药物治疗的影响具有显著的临床意义。

我国人群OPRM1基因A→G突变的发生率已有文献报道。张双全等<sup>[9]</sup>报道广州49例20~47岁健康女性OPRM1 A118G各基因型的分布频率为36.7%(AA基因型)、47.0%(AG基因型)和16.3%(GG基因型),G等位基因分布频率为39.8%。Zhang F等<sup>[9]</sup>报道165例20~50岁汉族女性各种基因型分布频率为48.48%(AA基因型)、38.18%(AG基因型)、13.33%(GG基因型),G等位基因分布频率为37.11%。本研究结果显示,66例患者中,各基因型的分布频率为36.36%(AA基因型)、53.03%(AG基因型)、10.61%(GG基因型);A、G等位基因的分布频率分别为62.88%和37.12%,其分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡法则,样本人群具有一定的代表性;基因分布频率与文献<sup>[9]</sup>比较,其差异可能与样本数量、受试者性别及地域的不同有关。

Campa D等<sup>[10]</sup>报道,癌痛患者携带OPRM1 G等位基因,可降低其对阿片类药物的敏感性,使镇痛作用下降。Gong XD等<sup>[11]</sup>的研究显示,G等位基因具有逐渐增加阿片类药物剂量的倾向,GG基因型患者阿片类药物平均日剂量远高于AA基因型患者。本研究结果显示,AA基因型患者阿片类药物日剂量<AG基因型患者<GG基因型患者,三者间差异有统计学意义( $P<0.001$ ),与文献<sup>[11]</sup>的结果基本一致。提示OPRM1 A118G基因型可影响癌痛患者阿片类药物的使用剂量。阿片类药物疗效与不良反应存在较大的个体差异,为获得最佳镇痛效果,需要逐渐调整使用剂量。本研究结果显示,首次使用阿片类药物的39例患者中,AA基因型患者(6例)阿片类药物剂量调整例数少于AG基因型(15例),差异有统计学意义( $P=0.026$ ),提示携带G等位基因的患者,其疼痛较AA基因型难以控制。

以患者基因多态性为依据指导疼痛药物治疗已成为研究的热点。例如,池里群等<sup>[12]</sup>对北京地区69例健康产妇的基因型进行检测,探讨其细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4基因多态性与分娩镇痛舒芬太尼使用剂量的关系,并用于指导临床给药剂量的设定。又如,Yoshida K等<sup>[13]</sup>建立了一个包括体质量、疼痛知觉延迟及4个基因多态性等多个变量的预测公式,推算术后24 h内疼痛患者使用芬太尼的剂量,以实现个体化治疗。目前,癌痛管理逐渐形成多学科合作的模式,临床药师应在疼痛规范化治疗示范病房的相关工作中,开展患者用药教育、药学监护、个体化治疗方案的设计等药学服务。在癌痛的治疗过程中,药师应在结合患者癌痛性质、临床症状、病情缓急等基础上,建议医师对患者进行OPRM1基因型检测,并将其作为指导阿片类药物使用剂量的依据,以减少癌痛治疗的盲目性,

尽快缓解患者癌痛,提高其生存质量。

本研究初步探讨了汉族癌痛患者OPRM1基因型分布特征及其对阿片类药物使用剂量的影响,为后续深入开展汉族癌痛患者阿片类药物个体化用药研究奠定了基础,但也存在一些不足(如样本量偏少、未考察阿片类药物所致不良反应、未探讨基因多态性影响药物剂量的分子机制等),有待更深入的研究。

## 参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guideline in oncology: adult cancer pain*[EB/OL]. (2016-03-17)[2016-04-09]. [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pain.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf).
- [2] 谢华,赖建红,赵新.癌性疼痛的阿片类药物滴定研究[J].中国医刊,2015,50(9):10.
- [3] 卫生部.癌性疼痛诊疗规范:2011年版[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(2):153.
- [4] 赵美,姜斌.OPRM1多态性与阿片类药物癌痛治疗的研究进展[J].中国肿瘤,2011,20(1):145.
- [5] 陶兴茹,邓婕,宋洪涛,等.阿片类药物基因多态性研究进展[J].中国药理学杂志,2012,47(18):1465.
- [6] Hwang IC, Park JY, Myung SK, et al. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(4):825.
- [7] Ren ZY, Xu XQ, Bao YP, 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.
- [8] 张双全,王刚,李少英,等.广东女性人群μ受体基因118A→G突变对吗啡镇痛效果的影响[J].实用医学杂志,2012,28(22):3743.
- [9] 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.
- [10] Campa D, Gioia A, Tomei A, et al. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(4):559.
- [11] Gong XD, Wang JY, Liu F, et al. Gene polymorphisms of OPRM1 A118G and ABCB1 C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain[J]. *Asian Pacific J Cancer Prevent*, 2013, 14(5):2937.
- [12] 池里群,卢新,王雷,等.细胞色素P<sub>450</sub>3A4基因多态性分子检测指导分娩镇痛舒芬太尼用药[J].北京大学学报:医学版,2015,47(4):653.
- [13] Yoshida K, Nishizawa D, Ichinomiya T, et al. Prediction formulas for individual opioid analgesic requirements based on genetic polymorphism analyses[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(1):e0116885.

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-05-12)

(编辑:张元媛)