

MDR1 C3435T 多态性对关节置换术后镇痛药物使用量的影响

王晓冰^{1*}, 刘永¹, 李大祥²(1.天津港口医院麻醉科,天津 300456;2.天津市人民医院病案室,天津 300191)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1876-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.02

摘要 目的:探讨多药耐药基因1(MDR1)C3435T多态性对关节置换术后镇痛药物(地佐辛联合舒芬太尼)使用量的影响。方法:选取2014年1月—2016年2月在天津市人民医院和天津港口医院行关节置换术的患者300例,术后给予地佐辛+舒芬太尼联合镇痛。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法测定其MDR1 C3435T多态性,比较不同基因型患者术后视觉模拟量表(VAS)评分、镇静程度(Ramesy)评分、地佐辛+舒芬太尼的使用量,以及不良反应发生情况。结果:300例患者中,MDR1 C3435T CC、CT和TT基因型分别有100例(33.3%)、102例(34.0%)和98例(32.7%),各基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。各基因型患者术后0、24、48 h VAS评分、Ramesy评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且未见镇静过度者。CT、TT基因型患者术后0~24、>24~48 h地佐辛+舒芬太尼的使用量均显著低于CC基因型患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);而CT与TT基因型上述各时间段药物使用量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。TT基因型患者术后恶心呕吐(PONV)及总体不良反应发生率均显著低于CC、CT基因型患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);而CC与CT基因型患者PONV及总体不良反应发生率,以及各基因型患者瘙痒的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在达到相似镇痛、镇静效果的前提下,MDR1 C3435T突变型患者对地佐辛+舒芬太尼的耐受性更低,所需剂量更少,且不良反应发生率更低。该基因型可作为临床个体化治疗的参考指标。

关键词 MDR1;基因多态性;关节置换术;术后镇痛;地佐辛;舒芬太尼;使用量;VAS评分;Ramesy评分

Effects of MDR1 C3435T Polymorphism on the Dose of Analgesia Agents after Joint Replacement

WANG Xiaobing¹, LIU Yong¹, LI Daxiang²(1. Dept. of Anesthesia, Tianjin Port Hospital, Tianjin 300456, China; 2. Medical Records Room, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of multidrug resistance gene 1(MDR1) C3435T polymorphism on the dose of analgesia agents (dezacine combined with sufentanil) after joint replacement. METHODS: 300 patients receiving joint replacement were selected from Tianjin People's Hospital and Tianjin Port Hospital during Jan. 2014-Feb. 2016. They were given dezacine and sufentanil for postoperative analgesia. PCR-RFLP was used to determine MDR1 C3435T polymorphism; VAS scores, Ramesy scores, the dose of dezacine+sufentanil and the occurrence of ADR were compared among different genotypes. RESULTS: Among 300 patients, there were 100 (33.3%), 102 (34.0%) and 98 (32.7%) cases of MDR1 C3435T CC, CT and TT genotype, respec-

- 联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的对比研究[J].安徽医药,2013,17(5):831-833.
- [4] 朱晓亮,张丹丹,王伟,等.奥沙利铂、氟尿嘧啶筛选前后胃癌SGC7901细胞株中CD44v6/ABC2表达变化[J].山东医药,2016,56(25):33-35.
- [5] 方航荣,郑建云,刘冰,等.DNA修复基因XRCC1、MGMT在胃癌中表达的研究[J].现代肿瘤医学,2013,21(2):377-380.
- [6] 徐燕,赵爱光.胃癌的疗效评价标准[J].国际肿瘤学杂志,2008,35(7):549-552.
- [7] Du J, Lu C, Cui G, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. Chin J Cancer Res, 2013,25(4):405-415.
- [8] 李旭.肺癌患者eIF3a基因多态性与铂类药物化疗敏感性及耐药性的关系[J].山东医药,2016,56(5):72-74.
- [9] 郭贺,闫文姬,杨云生,等. DNA损伤修复基因在胃癌组织中的异常甲基化改变[J].中华医学杂志,2014,94(28):2193-2196.
- [10] 马冬,杨冬阳,罗少燕,等. COX-2和ERCC1在胃癌中的表达及其临床意义[J].实用医学杂志,2014,42(16):2585-2587.
- [11] 成莉,李琳,邢辉. XRCC1基因多态性与卵巢癌对铂类药物化疗敏感性的相关性研究[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(4):312-317.
- [12] Wei Q, Frazier ML, Levin B. DNA repair: a double-edged sword[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(6):440-441.
- [13] 王超,任彩丽,王宏革,等. XRCC1基因和ERCC2基因多态性与胃癌的研究[J].现代预防医学,2014,41(15):2800-2803.
- [14] 李鹏飞.原发性胃癌环境与遗传危险因素筛选及多因素危险度评价[D].南京:东南大学,2012.

* 主治医师。研究方向:临床麻醉。电话:022-25704199。E-mail:467347036@qq.com

(收稿日期:2016-10-26 修回日期:2017-03-08)
(编辑:张元媛)

tively, the frequencies of which were all in line with Hardy-Weinberg balance ($P>0.05$). There was no statistical significance in VAS scores and Ramesy scores among different genotypes 0, 24, 48 h after surgery ($P>0.05$). No excessive sedation was found. The dose of dezocine+sufentanil in CT and TT genotype were all significantly lower than CC genotype 0-24 h, >24-48 h after surgery, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in drug dose between CT and TT genotype during above periods ($P>0.05$). The incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), ADR in TT genotype were significantly lower than CC and CT genotypes, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of PONV and ADR between CC genotype and CT genotype, and in the incidence of itch among different genotypes ($P>0.05$). CONCLUSIONS: With similar sedation and analgesic effect, *MDR1* mutant type have lower resistance to dezocine+sufentanil, and smaller drug dose is need, the incidence of ADR is lower. *MDR1* genotype can be regarded as an important indicator of clinical individualized treatment.

KEYWORDS *MDR1*; Gene polymorphism; Joint replacement; Postoperative analgesia; Dezocine; Sufentanil; Dose; VAS score; Ramesy score

在手术后的麻醉治疗中,镇痛是其中最为重要的环节之一,镇痛药物的使用量对患者预后和后期不良反应均有不同程度的影响。已有临床研究结果显示,由于个体差异的存在,对于不同患者而言,同一种药物相同的使用方法也可能出现不同的镇痛效果,然而造成这种差异的具体原因尚无明确定论^[1-3]。随着人类基因组学研究的深入,基因多态性(Gene polymorphism)作为导致个体差异的主要原因之一,日益受到大家的关注和重视^[2]。相关研究表明,多药耐药基因1(*MDR1*)C3435T多态性与阿片类药物使用量的个体差异密切相关^[3]。然而在临床手术中,多采用联合镇痛的方式,关于*MDR1* C3435T多态性对常见联合用药(如地佐辛+舒芬太尼)使用量的影响却鲜有报道。因此,本文选择关节置换术后需行地佐辛联合舒芬太尼镇痛的患者为研究对象,考察其不同基因型对联合用药使用量的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月—2016年2月在天津市人民医院和天津港口医院(以下简称“我院”)行关节置换术、并于术后给予地佐辛+舒芬太尼联合镇痛的患者300例。纳入标准^[4-5]:(1)年龄20~50岁;(2)美国麻醉医师学会(ASA)分级I或II级;(3)体质量指数(BMI)18~24 kg/m²;(4)意识清楚,经过短期培训可理解视觉模拟量表(VAS)和镇静程度(Ramesy)评分,会使用患者自控镇痛(PCA)装置;(5)即将进行关节置换术,且对本研究知情同意。排除标准:(1)心、肺、肝、肾、胃肠道反应及其功能不正常者;(2)血常规、凝血功能、意识等不正常者;(3)对阿片类药物有成瘾史者;(4)有酗酒史者。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 材料

1.2.1 仪器 T100型聚合酶链反应(PCR)仪、BioPhotometer型蛋白核酸测定仪(德国Eppendorf公司);DYY-6C型电泳仪(美国Biorad公司);Gel Doc EZ型凝胶成像分析系统(成都百乐股份有限公司);CADD-Legacy™ PCA6300型便携式电子镇痛泵(美国Smiths Medi-

cal MD公司)。

1.2.2 药品与试剂 地佐辛注射液(扬子江药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20080329,规格:1 mL:5 mg);枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20054256,规格:按C₂₂H₃₀N₂O₂S计,5 mL:250 μg);注射用盐酸昂丹司琼[江苏奥赛康药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20060195,规格:8 mg(按昂丹司琼计)];氯化钠注射液(安徽丰原药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20056342,规格:50 mL:0.45 g);TBE电泳液[含三羟甲基氨基甲烷(Tris-Base)54 g、乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)3.72 g和硼酸27.5 g,加双蒸水定容至1 000 mL];Taq DNA聚合酶(美国Bioscience公司,批号:DBI-2043);PCR Mix(美国DBI® Bioscience公司,批号:P-2020726);核酸genefinder染料(厦门致善生物科技股份有限公司,批号:0045623);Mbo I限制性内切酶(批号:0003193)、Buffer H(批号:0003197)、10×Loading buffer(批号:0004119)均购自大连宝生物工程有限公司;5%琼脂糖凝胶(批号:CH16508B811D)、10 mg/mL溴化乙锭溶液(批号:8174632)均购自美国Sigma公司;引物序列由上海吉马公司设计合成。

1.3 治疗方法

所有患者均行关节置换术,并于术后给予地佐辛注射液+枸橼酸舒芬太尼注射液+注射用盐酸昂丹司琼。采用PCA、用氯化钠注射液将上述药品稀释至100 mL,由医务人员先静脉注射负荷剂量(地佐辛0.5 mg/kg+舒芬太尼10 μg/kg)2 mL,背景输注速率设为1 mL/h(地佐辛0.1 mg/kg+舒芬太尼0.5 μg/kg),PCA每次按压体积为0.5 mL,单次药物使用量为地佐辛0.3 mg/kg+舒芬太尼1 μg/kg+昂丹司琼0.2 mg/kg,锁定时间为15 min^[5]。

1.4 基因型检测方法

所有患者均抽取外周血2 mL,利用上游引物5'-TGTCAGCGACTGGGACTTTTC-3'和下游引物5'-ACGGTCAGGTCATCACTATCG-3'、采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)法对其*MDR1* C3435T多态性进行检测分析。PCR反应体系

(共 20 μL): 2 \times PCR Mix 10 μL , 上、下游引物各 0.5 μL , DNA 模板 1 μL , 双蒸水 8 μL ; PCR 反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s, 55 $^{\circ}\text{C}$ 退火 10 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s, 共 40 个循环。PCR 产物于凝胶成像系统中检查后, 置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷藏保存。取 PCR 扩增产物 10 μL , 置于 5% 琼脂糖凝胶负极加样孔中, 以核酸 genefinder 染料为染色剂, 并于 5 \times TBE 电泳液中电泳 (电压: 10 V, 时间: 40 min), 以验证 PCR 产物扩增是否成功。使用 Mbo I 限制性内切酶对产物进行酶切, 酶切反应体系 (共 22 μL): 内切酶 2 μL , Buffer H 2 μL , PCR 产物 10 μL , 双蒸水 8 μL , 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中反应 10 h, 取 10 \times Loading buffer 2 μL 至酶切反应体系中以终止反应, 取产物 15 μL , 于 5% 琼脂糖凝胶上电泳 (电压: 120 V, 时间: 90 min), 用 10 mg/mL 溴化乙锭染色, 并于蛋白核酸测定仪中观察酶切结果。

1.5 观察指标

(1) 观察各基因型患者术后 0、24 和 48 h 的 VAS 评分: 0 分为无痛, >0~3 分为轻度疼痛, >3~5 分为中度疼痛, >5~10 分为重度疼痛, >10 分为剧烈疼痛^[9]; (2) 观察各基因型患者术后 0、24 和 48 h 的 Ramesy 评分: 1 分为烦躁, 2 分为配合, 3 分为嗜睡, 4 分为熟睡后能唤醒, 5 分为唤醒时间较长且反应迟钝, 6 分为熟睡不能唤醒; 其中评分 2~4 分为镇静满意, 评分 5~6 分为镇静过度^[6], 同时记录镇痛过度的患者例数; (3) 记录各基因型患者术后 0~24 和 >24~48 h 地佐辛+舒芬太尼的使用量; (4) 观察各基因型患者不良反应发生情况 [如有术后恶心呕吐 (PONV)、瘙痒等]^[7]。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差 (ANOVA) 分析; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法; 采用 χ^2 检验考察 MDR1 C3435T 各基因型频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型分析

本研究共检出 MDR1 C3435T 基因型 3 种。其中, MDR1 CC 基因型患者 100 例 (占 33.3%, 酶切片段大小为 172、59 bp), CT 基因型患者 102 例 (占 34.0%, 酶切片段大小为 231、172、59 bp), TT 基因型患者 98 例 (占 32.7%, 酶切片段大小为 231 bp); C、T 等位基因频率分别为 50.3% 和 49.7%。各基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($\chi^2 = 2.945, P > 0.05$), 表明受试人群具有群体代表性。

2.2 各基因型患者一般资料比较

各基因型患者性别、年龄、BMI、ASA 分级等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 详见表 1。

2.3 各基因型患者术后各时间点 VAS 评分比较

各基因型患者术后各时间点 VAS 评分比较, 差异均

无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

表 1 各基因型患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information among different genotypes ($\bar{x} \pm s$)

基因型	n	性别, 例		年龄, 岁	BMI, kg/m ²	ASA 分级, 例	
		男	女			I	II
CC 基因型	100	51	49	34.5 \pm 4.4	20.45 \pm 3.12	44	56
CT 基因型	102	40	62	34.7 \pm 3.1	20.55 \pm 4.02	43	59
TT 基因型	98	45	53	34.5 \pm 5.2	20.77 \pm 2.42	39	59
F/χ^2		2.850		0.073	0.249	0.361	
P		0.241		0.930	0.780	0.835	

表 2 各基因型患者术后各时间点 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of VAS score among different genotypes at different time points ($\bar{x} \pm s$, score)

基因型	n	0 h	24 h	48 h
CC 基因型	100	4.64 \pm 1.88	2.12 \pm 0.53	3.11 \pm 0.65
CT 基因型	102	4.76 \pm 1.72	2.09 \pm 0.17	3.01 \pm 0.44
TT 基因型	98	4.46 \pm 1.23	2.15 \pm 0.26	2.96 \pm 0.56
F		0.849	0.717	1.874
P		0.429	0.489	0.155

2.4 各基因型患者术后各时间点 Ramesy 评分比较

各基因型患者术后各时间点 Ramesy 评分比较, 差异均无统计学差异 ($P > 0.05$), 且均未见镇静过度者, 详见表 3。

表 3 各基因型患者术后各时间点 Ramesy 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 3 Comparison of Ramesy score among different genotypes at different time points ($\bar{x} \pm s$, score)

基因型	n	0 h	24 h	48 h
CC 基因型	100	5.32 \pm 1.45	3.02 \pm 0.58	2.52 \pm 0.54
CT 基因型	102	5.43 \pm 1.67	2.94 \pm 0.59	2.42 \pm 0.62
TT 基因型	98	5.27 \pm 1.41	2.84 \pm 0.51	2.37 \pm 0.35
F		0.293	2.551	2.162
P		0.746	0.080	0.117

2.5 各基因型患者镇痛药物使用量比较

各基因型患者镇痛药物使用量比较见表 4。

表 4 各基因型患者镇痛药物使用量比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Tab 4 Comparison of the amount of analgesic drugs among different genotypes ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{kg}$)

基因型	n	0~24 h	>24~48 h
CC 基因型	100	386.3 \pm 114.9	166.7 \pm 31.7
CT 基因型	102	323.2 \pm 94.1*	134.7 \pm 41.4*
TT 基因型	98	283.2 \pm 89.1*	121.7 \pm 35.9*
F		26.783	29.370
P		<0.001	<0.001

注: 与 CC 基因型比较, * $P < 0.05$

Note: vs. CC genotype, * $P < 0.05$

由表 4 可知, 各基因型患者 0~24 h、>24~48 h 地佐辛+舒芬太尼的使用量比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较结果显示, CT、TT 基因型患者上述各时间段镇痛药物使用量显著低于 CC 基因型患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 CT 与 TT 基因型患者各时间段镇痛药物使用量比较, 差异均无统计学意义

($P>0.05$)。

2.6 各基因型患者不良反应发生情况比较

各基因型患者PONV及总体不良反应发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);而各基因型患者瘙痒的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两两比较结果显示,TT基因型患者PONV及总体不良反应发生率均显著低于CC、CT基因型患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);而CC与CT基因型患者PONV及总体不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 各基因型患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the occurrence of ADR among different genotypes[case(%)]

基因型	n	PONV	瘙痒	总体不良反应发生
CC基因型	100	10(10.0)	2(2.0)	12(12.0)
CT基因型	102	7(6.9)	3(2.9)	10(9.8)
TT基因型	98	1(1.0)**	1(1.0)	2(2.0)**
χ^2		7.280	2.948	7.353
P		0.026	0.087	0.025

注:与CC基因型比较,* $P<0.05$;与CT基因型比较,** $P<0.05$

Note:vs. CC genotype,* $P<0.05$;vs. CT genotype,** $P<0.05$

3 讨论

随着人类基因组计划的完成,人们开始认识到镇痛药物的个体差异与基因多态性具有密切的关联。基因多态性是指在不同的人群中,核酸序列存在差异的现象,基因多态性使得其编码的药物代谢酶、受体、离子通道等蛋白质结构发生变化,从而影响药物在体内的代谢过程^[8-9]。研究者在仓鼠的卵巢癌细胞中发现了一种与抗癌药物耐药性相关的基因MDR,该基因可通过调节磷酸化P-糖蛋白(P-gp)来增强仓鼠对抗癌药物的耐药性;同时,有研究证实,P-gp在体内的表达量与多种药物的耐药性密切相关,其机制可能与MDR基因发生同义突变、改变P-gp对底物的特异性有关^[10]。

人类的MDR基因包含MDR1和MDR2两个亚型,目前已有近20个突变位点被发现,且其基因多态性研究多集中在位于第26外显子上的MDR1 C3435T位点^[11]。在对高加索人群MDR基因突变的相关研究中发现,约24%的突变是发生在MDR1 C3435T上的^[12]。多个相关研究对MDR1、阿片受体1(OPRM1)、儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)、黑素皮质素1型受体(MC1R)和细胞色素P₄₅₀(CYP)2D6等候选基因的突变位点进行分析,评价其对P-gp的影响及多态性与镇痛药物的相关性。结果发现,MDR1 C3435T位点的突变可对阿片类药物的使用量产生显著影响,且用量更少、镇痛作用更强、不良反应发生率更低^[13-15]。

本研究结果显示,MDR1基因在受试人群中的突变率较高(CT、TT基因型患者占66.7%),各基因型患者术后各时间点VAS和Ramesy评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明各基因型患者镇痛、镇静作用相当。同时,各患者的VAS评分仅为2分左右,表明患者

仅出现轻度疼痛症状,镇痛效果良好;此外,其Ramesy评分约为3分,且无镇静过度患者出现,表明镇静效果亦佳。与CC基因型患者比较,CT、TT基因型患者术后各时间段地佐辛+舒芬太尼的使用量更低($P<0.05$),提示MDR1突变型(CT、TT基因型)患者对联合用药的易感性更高,使用较少的剂量即可达到相似的镇痛效果;反之,野生型(CC基因型)患者则需要更多的剂量。各基因型患者瘙痒的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但TT基因型患者PONV及总体不良反应发生率均显著低于CC、CT基因型患者($P<0.05$),提示MDR1基因突变可能与联合用药所致不良反应有关。

综上所述,在达到相似镇痛、镇静效果的前提下,MDR1突变型患者对地佐辛+舒芬太尼的耐药性更低,所需的药物使用量更少,且不良反应发生率也更低,提示在临床个体化治疗中,可将MDR1基因型作为一个重要的参考指标,根据患者基因型的差异应用不同的治疗方案,以期达到更好的镇痛效果。但由于本研究试验条件有限,关于MDR1多态性调节编码蛋白和影响镇痛药物使用量的机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 高玮,赵琳,段满林,等.地佐辛联合舒芬太尼在上腹部及髋关节置换术后镇痛的临床研究[J].临床麻醉学杂志,2014,30(6):532-535.
- [2] 阿里木江·司马义. CYP3A4*1G和COMT Val158Met基因多态性对维吾尔族和汉族患者芬太尼术后镇痛效应的相关性研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.
- [3] 李杨,段开明,汪赛赢. SCN9A基因多态性与妇科腹腔镜手术罗哌卡因局部浸润镇痛效果的相关性研究[J].临床麻醉学杂志,2015,31(4):317-319.
- [4] 代坤吾.地佐辛对乳腺癌患者术后疼痛及炎症因子的影响[J].中国药房,2016,27(5):688-690.
- [5] 赵二贤. MDR1基因多态性对芬太尼术后静脉镇痛效应的影响[D].郑州:郑州大学,2010.
- [6] 胡婕. MDR1基因多态性对芬太尼术后镇痛效应的影响[D].长沙:中南大学,2014.
- [7] 李晨星. MDR1、SLCO1B3基因多态性对肾移植术后他克莫司疗效的影响[D].长沙:中南大学,2014.
- [8] 陈敬锋,许礼旭,陈磊,等.舒芬太尼联合地佐辛对乳腺癌患者术后静脉自控镇痛的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(15):1387-1399.
- [9] 王旭,高玉华,郭斌,等.罗哌卡因复合舒芬太尼或地佐辛连续股神经阻滞在全膝关节置换术后镇痛中的应用[J].临床麻醉学杂志,2016,32(3):258-261.
- [10] 律洁,田玉峰.抑制Src酪氨酸激酶活性对人肺癌A549/DDP细胞耐药性及MDR1和LRP表达的影响[J].中国肺癌杂志,2012,15(9):501-506.
- [11] Thompson SJ, Koszdin K, Bernards CM. Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein[J]. Anesthesiology, 2000, 92(5):1392-1399.

4种蛋白酶抑制剂预防胆总管结石患者ERCP术后高淀粉酶血症和胰腺炎的成本-效果分析^Δ

王桂良*,邱萍,徐林芳,李兴,文萍,龚敏,文剑波[#](萍乡市人民医院赣南医学院附属萍乡医院消化内科,江西萍乡 337000)

中图分类号 R956;R576 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1880-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.03

摘要 目的:评价生长抑素、乌司他丁、奥曲肽和加贝酯预防胆总管结石患者内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术后高淀粉酶血症和胰腺炎的经济性。方法:收集我院2008年7月—2016年4月经ERCP诊疗的316例胆总管结石患者的病历资料,按蛋白酶抑制剂使用情况分成空白对照组(58例)、生长抑素组(64例)、乌司他丁组(65例)、奥曲肽组(68例)和加贝酯组(61例)。ERCP术前,空白对照组患者给予禁食、静脉营养支持、抑酸等常规治疗;在此基础上,其余4个药物组患者均于手术前6h开始按照说明书进行预防用药。比较5组患者ERCP术后高淀粉酶血症和胰腺炎的发生率,术后3、24、48h视觉模拟法(VAS)评分,以及不良反应发生情况。采用成本-效果分析法评定各组治疗方案的经济性。结果:与空白对照组比较,生长抑素组、乌司他丁组、奥曲肽组和加贝酯组患者的住院时间显著缩短,高淀粉酶血症和胰腺炎的发生率显著降低,术后3、24、48h的VAS评分显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。4个药物组之间比较,上述考察指标均无明显差异,不良反应发生率均较低且差异无统计学意义($P > 0.05$)。生长抑素组的成本-效果比最低,最具有成本效果优势;增量成本-效果比及敏感度分析结果也证实此结果。结论:生长抑素、乌司他丁、奥曲肽和加贝酯均能有效预防ERCP术后高淀粉酶血症和胰腺炎的发生,减轻患者疼痛,并具有较高的安全性。其中,生长抑素能以最低成本取得最佳疗效,为抑制ERCP术后高淀粉酶血症和胰腺炎的最合理方案。

关键词 内镜逆行胰胆管造影术;胆总管结石;生长抑素;乌司他丁;奥曲肽;加贝酯;高淀粉酶血症;胰腺炎;成本-效果分析;药物经济学

Cost-effectiveness Analysis of 4 Kinds of Protease Inhibitor Preventing Hyperamylasemia and Pancreatitis after ERCP of Choledocholithiasis Patients

WANG Guiliang, QIU Ping, XU Linfang, LI Xing, WEN Ping, GONG Min, WEN Jianbo (Dept. of Digestive Internal Medicine, Pingxiang People's Hospital/Pingxiang Hospital Affiliated to Gannan Medical University, Jiangxi Pingxiang 337000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the economics of somatostatin, ulinastatin, octreotide and gabexate preventing hyperamylasemia and pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). **METHODS:** Medical records of 316 choledocholithiasis patients underwent ERCP were selected from our hospital during Jul. 2008-Apr. 2016, and then divided into blank control group (58 cases), somatostatin group (64 cases), ulinastatin group (65 cases), octreotide group (68 cases) and gabexate group (61 cases) according to the use of protease inhibitor. Before ERCP, blank control group received routine treatment as fasting, parenteral nutrition support, acid suppression, etc. Based on it, other 4 drug groups received prophylactic drug use according to package inserts 6 h before ERCP. The incidence of hyperamylasemia and pancreatitis after ERCP, VAS scores 3, 24, 48 h after

- [12] Crettol S, Déglon JJ, Besson J, *et al.* ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80(6):668-681.
- [13] 李颖,吴正雪,孙立,等.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[J]. *中国药房*, 2016, 27(20):2737-2739.

- [14] 姜斌.单核苷酸多态性与阿片类药物癌痛治疗用药及肺癌易感性关系的研究[D].上海:上海交通大学,2001.
- [15] 胡晶,沈金芳,吴斌.阿片类药物治疗癌痛的疗效与基因多态性的相关性研究进展[J]. *中国药房*, 2012, 23(18):1706-1709.

(收稿日期:2016-07-04 修回日期:2017-01-13)

(编辑:张元媛)

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360080)

* 副主任医师,博士。研究方向:急性胰腺炎发病机制。电话:0799-6881797。E-mail:guiliangwang@126.com

通信作者:主任医师。研究方向:急性胰腺炎的防治。电话:0799-6881797。E-mail:wenjbp@126.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属仁济医院
上海药控有限公司