

# 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<sup>Δ</sup>

吴成凤<sup>1\*</sup>, 申文<sup>2#</sup>, 陈立平<sup>2</sup>, 刘尧<sup>2</sup>, 周娜<sup>2</sup>, 汪丹<sup>2</sup>(1.盐城市第一人民医院麻醉科, 江苏盐城 224005; 2.徐州医科大学附属医院疼痛科, 江苏徐州 221002)

中图分类号 R394.6;R971<sup>+.2</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2537-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.21

**摘要** 目的:系统评价三磷酸腺苷结合盒转运体B亚家族成员1(*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的影响,为临床提供循证参考。方法:计算机检索Embase、PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集*ABCB1*基因C3435T多态性与患者术后阿片类药物使用量及视觉模拟量表(VAS)评分相关性的回顾性研究,提取资料并按照纽卡斯尔-渥太华量表评价质量后,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入16项研究,合计2 885例患者。按照*ABCB1* C3435T基因型检测结果分为野生纯合(CC)、突变杂合(CT)和突变纯合(TT)型。各遗传模型的Meta分析结果显示,*ABCB1*基因C3435T位点CC型与CT+TT型、CC+CT型与TT型、CC型与CT型、CC型与TT型、CC+TT型与CT型、C等位基因与T等位基因携带者术后24 h阿片类药物使用量及VAS评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。按研究对象的种族进行亚组分析的结果显示,各基因型亚洲人群、非亚洲人群术后24 h阿片类药物使用量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。按手术类型进行亚组分析的结果显示,CC型与CT+TT型、CC+CT型与TT型、CC型与CT型、CC型与TT型、携带C等位基因与T等位基因的非妇科手术患者术后24 h阿片类药物使用量比较,差异均有统计学意义[SMD分别为0.32、0.35、0.24、0.45、0.26,95%CI分别为(0.03,0.61)、(0,0.70)、(0.02,0.46)、(0.02,0.88)、(0.01,0.51), $P<0.05$ ],而其余基因型妇科手术、非妇科手术患者术后24 h阿片类药物使用量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:*ABCB1*基因C3435T多态性可能与患者术后24 h VAS评分无关,但携带T等位基因的非妇科手术患者术后24 h阿片类药物使用量可能更少,其多态性可以作为该类患者术后阿片类药物使用量的预测指标。

**关键词** 术后疼痛;*ABCB1*基因;C3435T;单核苷酸多态性;Meta分析;阿片类药物;使用量;VAS评分;种族;手术类型

## Effects of *ABCB1* Gene C3435T Polymorphism on Dose and Analgesic Effects of Opioids in Surgery Patients: A Meta-analysis

WU Chengfeng<sup>1</sup>, SHEN Wen<sup>2</sup>, CHEN Liping<sup>2</sup>, LIU Yao<sup>2</sup>, ZHOU Na<sup>2</sup>, WANG Dan<sup>2</sup>(1. Dept. of Anesthesiology, Yancheng City No.1 People's Hospital, Jiangsu Yancheng 224005, China; 2. Dept. of Pain, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the effects of *ABCB1* gene C3435T polymorphism on dose and analgesics sensitivity of opioids in surgery patients, and to provide evidence-based reference for clinic. **METHODS:** Retrieved from Embase, PubMed, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang database, retrospective studies on the relationship of *ABCB1* gene C3435T polymorphism with the amount of opioids and VAS scores were collected. After data extraction and quality evaluation according to Newcastle-Ottawa scale, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.0 statistical software. **RESULTS:** A total of 16 studies were included, involving 2 885 patients. According to *ABCB1* C3435T genotype detection, there were wild homozygous genotype (CC), mutation heterozygous genotype (CT) and mutation homozygous genotype (TT). Results of Meta-analysis of *ABCB1* gene C3435T site genetic model showed there was no statistical significance in 24 h amount of opioids or 24 h VAS scores after surgery between CC genotype and CT+TT genotype, between CC+CT genotype and TT genotype, between CC genotype and CT genotype, between CC genotype and TT genotype, between CC+TT genotype and CT genotype, between C allele and T allele ( $P>0.05$ ). The subgroup analysis was conducted according to race of research object. Results of subgroup analysis showed that there was no statistical significance in 24 h amount of opioids among different genotypes of Asian population, non-Asian population ( $P>0.05$ ). Subgroup analysis of the surgical types showed there was statistical significance in 24 h amount of opioids after surgery in patients with non-gynecological surgery between CC genotype and CT+TT genotype, between CC+CT genotype and TT genotype, between CC genotype and

Δ 基金项目:江苏省科学技术厅社会发展面上项目(No. BE2015626);江苏省普通高校研究生科研、实践创新计划项目(No. SJCX17\_0552)

\* 医师,硕士。研究方向:疼痛诊疗。E-mail:wuchengfeng0819@163.com

# 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:慢性疼痛诊疗。电话:0516-85802043。E-mail:shenwen1598@sina.com

CT genotype, between CC genotype and TT genotype, between C allele and T allele [SMD were 0.32, 0.35, 0.24, 0.45, 0.26, 95% CI were (0.03, 0.61), (0, 0.70), (0.02, 0.46), (0.02, 0.88), (0.01, 0.51),  $P < 0.05$ ]. There was no statistical significance in 24 h amount of opioids after surgery among other different genotypes of patients with gynecological surgery and those with non-gynecological surgery ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: *ABCB1* gene C3435T polymorphism may be not associated with 24 h VAS scores after surgery, but 24 h amount of opioids after surgery in T allele carriers with non-gynecological surgery may be decreased. Its polymorphism can be used as prediction index of the amount of opioids in this type patients after surgery.

**KEYWORDS** Postoperative pain; *ABCB1* gene; C3435T; Single nucleotide polymorphism; Meta-analysis; Opioids; Amount; VAS score; Race; Surgery type

术后疼痛是许多需要接受外科手术的患者常担忧的问题。阿片类药物常被用于术后镇痛,但由于镇痛不足、不良反应个体差异较大等因素使得临床术后疼痛管理面临挑战<sup>[1]</sup>。目前大量研究发现,遗传因素可能影响个体对疼痛的敏感性及阿片类药物的镇痛效果<sup>[2-6]</sup>。因此,从基因组学角度来考量个体化用药方案具有更确切的基础依据。三磷酸腺苷结合盒转运体B亚家族成员1(*ABCB1*)基因亦称多药耐药基因1(*MDR1*),位于人类第7号染色体长臂上,编码P糖蛋白(P-gp),后者可依赖ATP的作用将进入细胞内的阿片类药物(如吗啡、羟考酮、芬太尼等<sup>[7-8]</sup>)主动泵出细胞外,阻止其透过血脑屏障,从而降低药物对中枢神经系统的镇痛作用<sup>[9]</sup>。C3435T是我国人群*ABCB1*基因单核苷酸多态性研究最为集中的位点,相关研究表明,*ABCB1*基因C3435T多态性可影响P-gp的活性及表达量,从而影响术后阿片类药物的使用量及其在体内的代谢过程<sup>[10-12]</sup>。但现有文献的结论尚不统一: Campa D等<sup>[13]</sup>研究发现,*ABCB1*基因突变纯合子(TT)携带者的吗啡镇痛效果比野生纯合子(CC)携带者更强;而Lee MG等<sup>[14]</sup>对行扁桃体切除术并接受吗啡镇痛治疗的患儿的术后疼痛评分进行分析,并未发现*ABCB1*基因C3435T多态性与患儿术后疼痛评分之间的相关性。为此,本研究采用Meta分析方法系统评价了*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的影响,以期为术后疼痛患者临床个体化用药提供循证药理学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外有关人类*ABCB1*基因C3435T多态性对阿片类药物术后镇痛敏感性影响的回顾性研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 接受手术且术后使用阿片类药物镇痛的患者,临床资料包括其24 h阿片类药物使用量等相关数据,年龄、性别不限。患者需检测*ABCB1*基因C3435T多态性,并提供基因型分布及频率等相关数据,检测方法不限。按照患者*ABCB1* C3435T基因型检测结果将受试人群分为野生纯合(CC)、突变杂合(CT)、突变纯合(TT)型。

1.1.3 干预措施 患者术后均接受阿片类药物镇痛治疗,包括吗啡、曲马多、羟考酮等。

1.1.4 结局指标 ①术后24 h阿片类药物使用量;②术

后24 h视觉模拟量表(VAS)评分。

1.1.5 排除标准 ①侧重点并非基因多态性对阿片类药物镇痛敏感性的影响的研究(如主要研究阿片类药物耐受性);②非术后镇痛用药的研究(如研究癌症或慢性疼痛);③摘要、病例报告、会议或评论文献等。同一人群重复研究只保留样本量最大的一项。

### 1.2 检索策略

采用主题词加自由词的检索方式,以“*ABCB1*” OR “C3435T” OR “rs1045642” OR “*MDR1*” OR “P-glycoprotein” OR “Multidrug resistance protein 1” AND “Postoperative analgesia” OR “Postoperative pain”检索Embase、PubMed、Cochrane图书馆等英文数据库,以“*ABCB1*” OR “C3435T” OR “*MDR1*” OR “P糖蛋白” OR “rs1045642” OR “多药耐药基因1” OR “ATP结合盒转运体B亚家族成员1” AND “术后疼痛” OR “术后镇痛”检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均为各数据库建库起至2017年9月。同时,通过手动检索已纳入文献的参考文献及会议资料,以获取额外的相关研究。

### 1.3 文献筛选与数据提取

由两名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献并提取相关数据,若存在分歧,与第三名研究者进行讨论,达成一致意见。从每项研究中提取以下信息:第一作者、发表时间、国家、性别分布、基因型检测方法及基因型分布、Hardy-Weinberg平衡检验结果、手术类型、阿片类药物种类、术后24 h阿片类药物使用量及24 h VAS评分。若文献中的信息不完整,尽可能通过E-mail或电话联系作者以获取所需的数据。

若研究提供的数据是以中位数和四分位数表示的,根据Cochrane系统评价员手册5.1.0<sup>[15]</sup>估算平均值和标准差;若研究提供的数据是以中位数、最大值和最小值表示的,则根据文献[16]的方法估算平均值和标准差。根据Cochrane系统评价员手册5.1.0<sup>[15]</sup>提供的公式将两组数据中样本量、平均值和标准差组合为单个样本数据的样本量、平均值和标准差。

### 1.4 方法学质量评价

采用Cochrane系统评价员手册推荐的纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)文献质量评估的方法对纳入文献进行质量评价。该量表主要包括3个方面:研究对象的选择(4个条目,共4分)、组间可比性(1个条目,共2分)和结

果测量(3个条目,共3分),总分为9分,得分越高表明质量越好;其中总分0~5分为低级别研究,6~9分为高级别研究<sup>[17]</sup>。由两名研究者独立进行方法学质量评价,若有分歧,与第三名研究者讨论达成一致意见。

### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。采用 $\chi^2$ 检验判断各研究结果间的异质性。当 $P>0.05$ 、 $I^2<50\%$ 时,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。为消除测量单位对其结果的影响,术后24 h阿片类药物使用量和VAS评分均以标准化均数差(SMD)作为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。本研究采用显性模型(CC型 vs. CT+TT型)、隐性模型(CC+CT型 vs. TT型)、共显性模型(CC型 vs. CT型、CC型 vs. TT型)、超显性模型(CC+TT型 vs. CT型)、等位基因模型(C vs. T)等5种遗传模型进行评估;同时,按种族(亚洲和非亚洲人)和手术类型(妇科手术与非妇科手术)进行亚组分析。对所纳入的文献逐一排除进行敏感性分析,重新计算SMD及95% CI,并与之前的结果进行比较以判定结果的稳定性。采用倒漏斗图分析分发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检得到中英文文献255篇,通过阅读标题、摘要及全文,最终纳入文献16篇<sup>[18-33]</sup>,其中英文文献11篇<sup>[18-25]</sup>、中文文献5篇<sup>[29-33]</sup>。文献筛选流程见图1。

### 2.2 纳入研究的基本信息和质量评价

纳入研究的基本信息及质量评价见表1(表中,“TaqMan”为荧光标记探针法,“PCR-RFLP”为聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法,“\*”表示有1例患者因

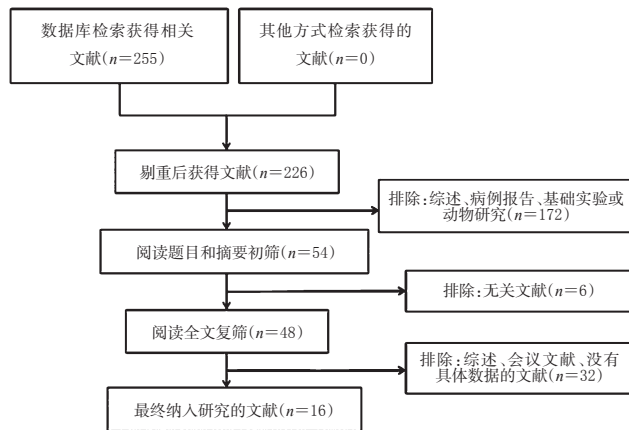


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

中途转入重症监护病房而脱落,共有32例完成研究)。由表1可知,纳入的研究涵盖了中国、韩国、黎巴嫩、美国、马其顿、瑞士、法国、瑞典和捷克等多个国家的709例男性和2 176例女性患者,共计2 885例;涉及妇科手术(剖宫产、子宫切除及子宫肌瘤剥除手术等)及非妇科手术(矫形或腹部手术、关节置换术、肾切除术、胃癌根治术、结直肠手术、甲状腺切除术及膝关节镜检查等)。所有研究<sup>[18-33]</sup>均进行了基因型检测,4项研究<sup>[29,31-33]</sup>给出了基因型序列或序列测定结果图,而有4项研究<sup>[24-26,33]</sup>未进行Hardy-Weinberg平衡检验。纳入研究均未根据等位基因的出现频率及把握度进行样本量的计算,均未进行连锁不平衡分析,均未进行多重检验校正和协变量调整,均未进行危险因素分析、人群分层分析及功能检验。纳入研究的NOS总评分均 $\geq 6$ 分,为高级别研究;各研究扣分的主要原因为未能控制其他混杂因素、随访时间不够长或未描述随访的完整性。

表1 纳入研究的基本信息及质量评价

Tab 1 Basic information and quality evaluation of included studies

序号	第一作者	发表年份	国家	男性/女性,例	基因型分布,例			检测方法	阿片类药物	手术种类	结局指标	NOS总评分,分
					CC	CT	TT					
1	Zwisler ST <sup>[18]</sup>	2012	法国	38/228	63	126	77	TaqMan	羟考酮	甲状腺、甲状旁腺、乳腺、子宫切除术	①	6
2	Wang Y <sup>[19]</sup>	2016	中国	30/90	60	48	12	基因测序	舒芬太尼	肿瘤切除术	①	6
3	Slanar O <sup>[20]</sup>	2012	捷克	86/70	22	86	48	PCR-RFLP	曲马多	膝关节镜检查	①②	8
4	Sia AT <sup>[21]</sup>	2010	新加坡	0/620	190	319	111	PCR-RFLP	吗啡	剖宫产术	①	8
5	Mamie C <sup>[22]</sup>	2013	瑞士	51/117	41	87	40	PCR-RFLP	吗啡	矫形或腹部手术	①	7
6	Kim KM <sup>[23]</sup>	2013	韩国	0/196	71	93	32	基因测序	芬太尼	子宫切除术	①	7
7	Hajj A <sup>[24]</sup>	2015	黎巴嫩	38/57	33*	38	24	探针杂交	吗啡	矫形或腹部大手术	②	6
8	Dzambazovska-Trajkovska V <sup>[25]</sup>	2016	马其顿	59/40	28	45	26	TaqMan	芬太尼	结直肠手术	①②	9
9	Coulbault L <sup>[26]</sup>	2006	法国	44/30	17	41	16	TaqMan	吗啡	结直肠手术	①	8
10	Candiotti K <sup>[27]</sup>	2013	美国	94/58	52	71	29	PCR-RFLP	吗啡	肾切除术	①②	8
11	Bastami S <sup>[28]</sup>	2014	瑞典	0/39	11	19	9	焦磷酸测序	吗啡	子宫切除术	①	7
12	赵二贤 <sup>[29]</sup>	2010	中国	0/196	82	86	28	PCR-RFLP	芬太尼	子宫全切或子宫肌瘤剥除术	①②	8
13	王晓冰 <sup>[30]</sup>	2017	中国	136/164	100	102	98	PCR-RFLP	地佐辛+舒芬太尼	关节置换术	①②	9
14	马光泛 <sup>[31]</sup>	2013	中国	0/194	77	86	31	PCR-RFLP	曲马多	子宫肌瘤剥除术	①②	8
15	胡婕 <sup>[32]</sup>	2014	中国	51/30	32	37	12	PCR-RFLP	芬太尼	胃癌根治术	①②	8
16	邓婕 <sup>[33]</sup>	2011	中国	82/47	51	57	21	PCR-RFLP	芬太尼	腰椎手术	①	7

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 术后24 h阿片类药物使用量 最为常见的显性

模型分析结果显示,共有15项研究<sup>[18-23,25-33]</sup>比较了AB-CB1基因CC型与CT+TT型患者术后24 h阿片类药物的

使用量,各项研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 78\%$ ),故采用随机效应模型进行合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,CC型患者术后24 h阿片类药物使用量与CT+TT型患者比较,差异无统计学意义[SMD=0.12,95%CI(-0.07,0.30), $P > 0.05$ ]。按种族进行亚组分析,结果见图2。由图2可知,无论是亚洲人[19,21,23,29-33]或非亚洲人[18,20,22,25-28],CC型患者术后24 h阿片类药物使用量与CT+TT型患者比较,差异均无统计学意义[亚洲人:SMD=0.09,95%CI(-0.18,0.36), $P > 0.05$ ;非亚洲人:SMD=0.16,95%CI(-0.08,0.40), $P > 0.05$ ]。按手术类型进行亚组分析(由于有1项研究[18]涉及的手术类型较多且未明确其对应的患者例数,1项研究[19]并未明确具体手术类型,故并未将上述两项研究纳入亚组分析),结果见图3。由图3可知,CC型的妇科手术[21,23,28-29,31]患者术后24 h阿片类药物使用量与CT+TT型患者比较,差异无统计学意义[SMD=-0.09,95%CI(-0.21,0.03), $P > 0.05$ ];CT+TT型的非妇科手术[20,22,25-27,30,32-33]患者术后24 h阿片类药物使用量较CC型患者显著减少[SMD=0.32,95%CI(0.03,0.61), $P < 0.05$ ]。

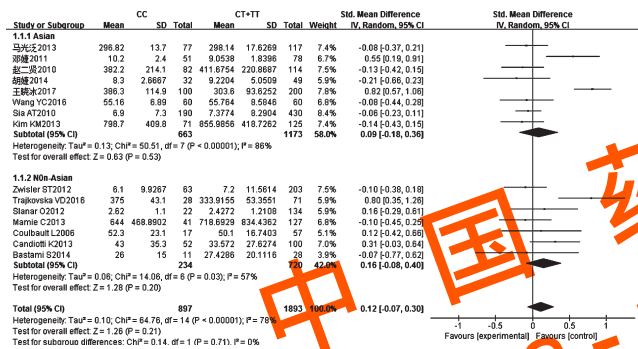


图2 *ABCB1*基因CC型与CT+TT型患者术后24 h阿片类药物使用量(含种族亚组分析)的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis 24 h amount of opioids in *ABCB1* CC genotype and CT+TT genotype after surgery (containing race subgroup analysis)

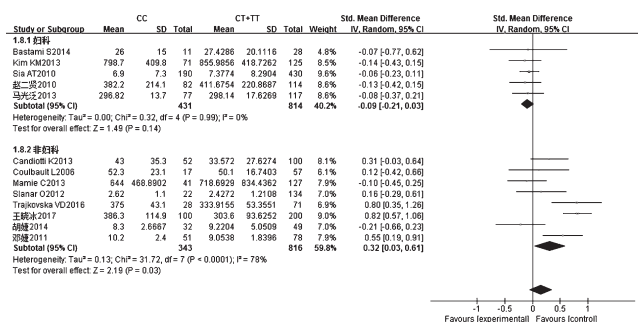


图3 *ABCB1*基因CC型与CT+TT型患者不同类型手术后24 h阿片类药物使用量的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis 24 h amount of opioids in *ABCB1* CC genotype and CT+TT genotype after different types of surgery

对上述15项研究进行其余4种(隐性、共显性、超显性、等位)遗传模型的对比分析,其中有1项研究[18]并未提及CT、TT型患者对应的阿片类药物使用量及VAS评分,故在进行种族亚组分析时将其排除,共纳入了14项研究[19-23,25-33];除上述研究[18]外,还有1项研究[19]虽提及手术类型为肿瘤切除术,但并未明确其是否属于妇科肿瘤,故在进行手术类型亚组分析时将两者排除,共纳入了13项研究[20-23,25-33]。

结果,其余4种遗传模型分析均未发现*ABCB1*基因C3435T多态性对手术患者术后24 h阿片类药物使用量的影响( $P > 0.05$ )。其中,种族亚组分析结果显示,无论是亚洲人或非亚洲人,各遗传模型患者术后24 h阿片类药物使用量比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表2。手术类型亚组分析结果显示,无论是妇科手术还是非妇科手术,CC+TT型与CT型患者术后24 h阿片类药物使用量比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );而CC+CT型与TT型、CC型与CT型、CC型与TT型、携带C等位基因与T等位基因的非妇科手术患者术后24 h阿片类药物使用量比较,差异均有统计学意义[SMD分别为0.35、0.24、0.45、0.26,95%CI分别为(0,0.70)、(0.02,0.46)、(0.02,0.88)、(0.01,0.51), $P < 0.05$ ],且主要表现为T等位基因携带者术后24 h阿片类药物使用量显著减少,详见表3。

2.3.2 术后24 h VAS评分 8项研究[20,21,25,27,29-32]比较了CC、CT和TT型患者术后24 h VAS评分。其中,CC+CT型与TT型、CC型与TT型、C等位基因与T等位基因携带者相关研究间有统计学异质性( $P < 0.05, I^2 \geq 50\%$ ),故采用随机效应模型进行合并分析;其余各项研究间无统计学异质性( $P > 0.05, I^2 < 50\%$ ),故采用固定效应模型进行合并分析,结果见表4。Meta分析结果显示,CC型与CT+TT型、CC+CT型与TT型、CC型与CT型、CC型与TT型、CC+TT型与CT型、C等位基因与T等位基因携带者术后24 h VAS评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2.4 敏感性分析

敏感性分析发现,排除任何一项研究后,结果均无明显改变,提示本研究稳定性良好。

## 2.5 发表偏倚分析

分别以术后24 h阿片类药物使用量和VAS评分为指标,绘制不同遗传模型对应的倒漏斗图,详见图4。由图4可知,各倒漏斗图左右基本对称,提示结果受发表偏倚影响的可能性较小。

## 3 讨论

*ABCB1*基因位于人类第7号染色体q21.1,包含28个外显子,编码P-gp,C3435T位于该基因第26号外显子,其突变可导致胞嘧啶(C)被胸腺嘧啶(T)替换,但编码的氨基酸仍为异亮氨酸,为同义突变,且突变频率较高[9,25]。这种同义突变虽未改变编码氨基酸的类型,但可使蛋白质的折叠方式、空间结构发生改变,从而导致

表2 ABCB1基因C3435T多态性与不同种族患者术后24 h阿片类药物使用量的亚组分析(其余4种遗传模型)

Tab 2 Subgroup analysis of ABCB1 gene C3435T polymorphism and 24 h amount of opioids in patients with different races after surgery (other 4 genetic models)

遗传模型	种族	纳入研究	总例数	异质性		效应模型	SMD(95%CI)	P
				P	I <sup>2</sup> , %			
CC+CT vs. TT	总体	14项 <sup>[19,23,25-33]</sup>	2 524	<0.001	80	随机效应模型	0.20(-0.03,0.44)	0.090
	亚洲人	8项 <sup>[19,21,23,29-33]</sup>	1 836	<0.001	77	随机效应模型	0.07(-0.20,0.34)	0.610
	非亚洲人	6项 <sup>[20,22,25-28]</sup>	688	<0.001	83	随机效应模型	0.41(-0.04,0.86)	0.080
CC vs. CT	总体	14项 <sup>[19,23,25-33]</sup>	2 011	0.002	59	随机效应模型	0.08(-0.07,0.23)	0.301
	亚洲人	8项 <sup>[19,21,23,29-33]</sup>	1 491	<0.001	75	随机效应模型	0.06(-0.15,0.28)	0.570
	非亚洲人	6项 <sup>[20,22,25-28]</sup>	520	0.540	0	固定效应模型	0.11(-0.07,0.30)	0.240
CC vs. TT	总体	14项 <sup>[19,23,25-33]</sup>	1 347	<0.001	82	随机效应模型	0.23(-0.06,0.52)	0.120
	亚洲人	8项 <sup>[19,21,23,29-33]</sup>	1 008	<0.001	85	随机效应模型	0.09(-0.28,0.46)	0.640
	非亚洲人	6项 <sup>[20,22,25-28]</sup>	339	<0.001	79	随机效应模型	0.45(-0.05,0.95)	0.080
CC+TT vs. CT	总体	14项 <sup>[19,23,25-33]</sup>	2 524	0.350	10	固定效应模型	-0.02(-0.11,0.06)	0.620
	亚洲人	8项 <sup>[19,21,23,29-33]</sup>	1 836	0.210	27	固定效应模型	0.01(-0.11,0.12)	0.920
	非亚洲人	6项 <sup>[20,22,25-28]</sup>	688	0.580	0	固定效应模型	-0.08(-0.23,0.07)	0.270
C vs. T	总体	14项 <sup>[19,23,25-33]</sup>	5 048	<0.001	87	随机效应模型	0.13(-0.03,0.29)	0.120
	亚洲人	8项 <sup>[19,21,23,29-33]</sup>	3 672	<0.001	89	随机效应模型	0.07(-0.15,0.28)	0.540
	非亚洲人	6项 <sup>[20,22,25-28]</sup>	1 376	<0.001	83	随机效应模型	0.22(-0.04,0.49)	0.100

表3 ABCB1基因C3435T多态性与不同手术类型患者术后24 h阿片类药物使用量的亚组分析(其余4种遗传模型)

Tab 3 Subgroup analysis of ABCB1 gene C3435T polymorphism and 24 h amount of opioids in patients with different surgery types after surgery (other 4 genetic models)

遗传模型	手术类型	纳入研究	总例数	异质性		效应模型	SMD(95%CI)	P
				P	I <sup>2</sup> , %			
CC+CT vs. TT	总体	13项 <sup>[20,23,25-33]</sup>	2 404	<0.001	81	随机效应模型	0.22(-0.03,0.46)	0.080
	妇科	5项 <sup>[21,23,28-29,31]</sup>	1 245	0.370	6	固定效应模型	-0.04(-0.19,0.11)	0.610
	非妇科	8项 <sup>[20,22,25-27,30,32-33]</sup>	1 159	<0.001	83	随机效应模型	0.35(0.070)	0.048
CC vs. CT	总体	13项 <sup>[20,23,25-33]</sup>	1 903	0.002	62	随机效应模型	0.09(-0.07,0.25)	0.260
	妇科	5项 <sup>[21,23,28-29,31]</sup>	1 034	0.940	0	固定效应模型	-0.09(-0.21,0.03)	0.160
	非妇科	8项 <sup>[20,22,25-27,30,32-33]</sup>	869	0.030	36	随机效应模型	0.24(0.02,0.46)	0.030
CC vs. TT	总体	13项 <sup>[20,23,25-33]</sup>	1 275	<0.001	83	随机效应模型	0.25(-0.05,0.56)	0.110
	妇科	5项 <sup>[21,23,28-29,31]</sup>	642	0.630	0	固定效应模型	-0.09(-0.25,0.08)	0.300
	非妇科	8项 <sup>[20,22,25-27,30,32-33]</sup>	633	<0.001	83	随机效应模型	0.45(0.02,0.88)	0.040
CC+TT vs. CT	总体	13项 <sup>[20,23,25-33]</sup>	2 404	0.280	16	固定效应模型	-0.02(-0.10,0.06)	0.680
	妇科	5项 <sup>[21,23,28-29,31]</sup>	1 245	0.620	0	固定效应模型	-0.06(-0.17,0.05)	0.300
	非妇科	8项 <sup>[20,22,25-27,30,32-33]</sup>	1 159	0.160	34	固定效应模型	0.30(-0.09,0.15)	0.630
C vs. T	总体	13项 <sup>[20,23,25-33]</sup>	4 808	<0.001	88	随机效应模型	0.14(-0.03,0.32)	0.100
	妇科	5项 <sup>[21,23,28-29,31]</sup>	2 490	0.810	0	固定效应模型	-0.05(-0.13,0.03)	0.220
	非妇科	8项 <sup>[20,22,25-27,30,32-33]</sup>	2 318	<0.001	88	随机效应模型	0.26(0.01,0.51)	0.040

表4 ABCB1基因C3435T多态性与患者术后24 h VAS评分的Meta分析

Tab 4 Meta-analysis of ABCB1 gene C3435T polymorphism and 24 h VAS scores after surgery

遗传模型	纳入研究	总例数	异质性		效应模型	SMD(95%CI)	P
			P	I <sup>2</sup> , %			
CC vs. CT+TT	8项 <sup>[20,24-25,27,29-32]</sup>	1 273	0.270	20	固定效应模型	0.03(-0.09,0.15)	0.590
CC+CT vs. TT	8项 <sup>[20,24-25,27,29-32]</sup>	1 273	0.030	56	随机效应模型	0.05(-0.15,0.26)	0.510
CC vs. CT	8项 <sup>[20,24-25,27,29-32]</sup>	977	0.760	0	固定效应模型	0.03(-0.10,0.15)	0.690
CC vs. TT	8项 <sup>[20,24-25,27,29-32]</sup>	722	0.040	52	随机效应模型	0.07(-0.16,0.31)	0.540
CC+TT vs. CT	8项 <sup>[20,24-25,27,29-32]</sup>	1 273	0.900	0	固定效应模型	0(-0.11,0.11)	0.990
C vs. T	8项 <sup>[20,24-25,27,29-32]</sup>	2 546	0.020	58	随机效应模型	0.02(-0.10,0.15)	0.700

P-gp活性的降低或丧失<sup>[34-35]</sup>。P-gp为能量依赖性底物外排泵,能通过脂质双分子层将药物转运至细胞外,从而降低细胞内药物的浓度,最终影响药物的代谢<sup>[9]</sup>。

本次系统评价共纳入16项回顾性研究,合计2 885例患者,分别采用显性模型、隐性模型、共显性模型、超显性模型、等位基因模型对患者术后24 h阿片类药物使

用量及VAS评分进行合并分析。Meta分析结果显示,无论采用何种遗传模型,均未发现ABCB1基因C3435T多态性与患者术后24 h阿片类药物使用量和VAS评分有关;按研究对象的种族进行亚组分析,亦未发现两者有所关联;按手术类型进行亚组分析,结果显示CC型与CT+TT型、CC+CT型与TT型、CC型与CT型、CC型与

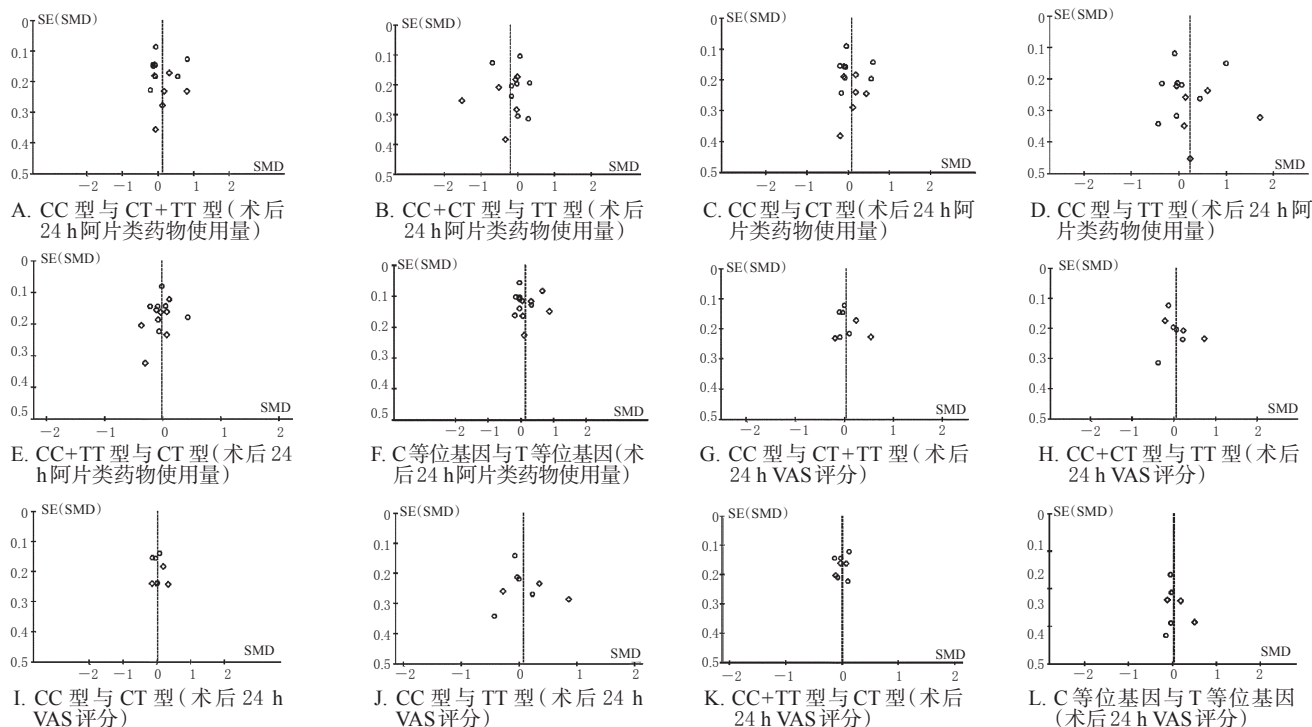


图4 术后24 h阿片类药物使用量和VAS评分的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plots of 24 h amount of opioids and 24 h VAS scores after surgery

TT型、携带C等位基因与T等位基因的非妇科手术患者术后24 h阿片类药物使用量比较,差异均有统计学意义,且T等位基因携带者所需阿片类药物使用量显著减少。这可能与 $ABCB1$ 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<sup>[9,30]</sup>。此外,Hamabe W等<sup>[8]</sup>分析了阿片类药物对 $ABCB1$ 基因敲除小鼠的镇痛作用。结果显示,芬太尼对基因敲除小鼠的镇痛效果明显优于正常小鼠,这可能与基因敲除小鼠体内P-gp活性降低、细胞外排芬太尼作用降低、中枢神经系统内阿片类药物浓度较高有关。孙乃会<sup>[30]</sup>研究发现,术中牵拉刺激等严重程度可能影响术后疼痛及阿片类药物使用量,而妇科手术患者术后疼痛通常较轻,不用或少用阿片类药物,药物使用量受基因多态性影响较小;此外该研究还指出,手术时长也可能是影响术后疼痛及阿片类药物使用量的重要因素,非妇科手术患者(如胃切除术、结肠手术等)的手术时间长,且术中牵拉刺激强,可能会增加术后阿片类药物使用量,而这可能是非妇科手术患者术后阿片类药物使用量更易受基因多态性影响的原因。

本次系统评价存在一定的局限性:(1)纳入的研究均为回顾性研究,在数据采集上可能会产生偏倚;(2)其他药物如非甾体抗炎药等也可作为P-gp的底物,若患者使用此类药物,可能会增加此位点与术后疼痛的关联性;(3)本研究将检索文献的语言限制为中文或英文,导致未能纳入一些非中、英文出版的高质量文献;(4) $ABCB1$ 基因C3435T多态性的研究异质性较大,虽然本文针对种族和手术类型进行了亚组分析,但仍未能消除研究的异质性;(5)纳入研究有限,且异质性差异不大,故

未对术后24 h VAS评分进行亚组分析;(6)尚无法排除患者年龄、性别、阿片类药物血药浓度差异等其他因素对疼痛的影响。

综上所述,目前关于 $ABCB1$ 基因C3435T多态性与患者术后阿片类药物使用量及镇痛效果的相关性研究结果差异较大,本研究尚不能证明 $ABCB1$ 基因C3435T多态性与患者术后VAS评分有关,但其多态性可作为非妇科手术患者术后阿片类药物使用量的预测指标。由于受纳入研究方法学质量和样本量的限制,后续仍需更多设计严谨、随访时间长、样本量大的多中心随机对照试验来进一步证实。

#### 参考文献

- [1] AUBRUN F, LANGERON O, QUESNEL C, et al. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(6):1415-1421.
- [2] KIM H, LEE H, ROWAN J, et al. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans[J]. *Mol Pain*, 2006. DOI:10.1186/1744-8069-2-24.
- [3] KOSEK E, JENSEN KB, LONSDORF TB, et al. Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid remifentanyl in humans[J]. *Mol Pain*, 2009. DOI:10.1186/1744-8069-5-37.
- [4] KOSARAC B, FOX AA, COLLARD CD. Effect of genetic factors on opioid action[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*,

- 2009, 22(4):476-482.
- [ 5 ] KHALIL H, SEREIKI SM, DAI F, et al. OPRM1 and COMT gene-gene interaction is associated with postoperative pain and opioid consumption after orthopedic trauma [J]. *Biol Res Nurs*, 2017, 19(2):170-179.
- [ 6 ] 袁静静, 张卫. 阿片类药物与基因多态性[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2010, 31(4):360-363.
- [ 7 ] WANDEL C, KIM R, WOOD M, et al. Interaction of morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, and loperamide with the efflux drug transporter P-glycoprotein[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(4):913-920.
- [ 8 ] HAMABE W, MAEDA T, FUKAZAWA Y, et al. P-glycoprotein ATPase activating effect of opioid analgesics and their P-glycoprotein-dependent antinociception in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, 85(3):629-636.
- [ 9 ] 甘陈灵, 陈中国, 何玲, 等. ABCB1 基因多态性对阿片类药物依赖和镇痛耐受的影响及机制[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8):1055-1058.
- [10] OWEN A, GOLDRING C, MORGAN P, et al. Relationship between the C3435T and G2677T (A) polymorphisms in the ABCB1 gene and P-glycoprotein expression in human liver[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59(3):365-370.
- [11] MEIER Y, PAULI-MAGNUS C, ZANGER UM, et al. Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver[J]. *Hepatology*, 2006, 44(1):62-74.
- [12] THÖRN M, FINNSTRÖM N, LUNDGREN S, et al. Cytochromes P<sub>450</sub> and MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(1):54-60.
- [13] 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):559-566.
- [14] 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.
- [15] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: version 5.1.0*[M]. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2011:1-672.
- [16] HOZO SP, DJULBEGOVIC B, HOZO I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2005. DOI:10.1186/1471-2288-5-13.
- [17] DOWNS SH, BLACK N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions[J]. *J Epidemiol Community Health*, 1998, 52(6):377-384.
- [18] ZWISLER ST, ENNGAARD TP, MIKKELSEN S, et al. Lack of association of OPRM1 and ABCB1 single-nucleotide polymorphisms to oxycodone response in postoperative pain[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(2):234-242.
- [19] WANG Y, TAN Z, WU L, et al. Role of OPRM1, ABCB1 and CYP3A genetic polymorphisms on sufentanil treatment of postoperative cancer patients in China[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(7):13250-13258.
- [20] SLANAR O, DUPAL P, MATOUSKOVA O, et al. Tramadol efficacy in patients with postoperative pain in relation to CYP2D6 and MDR1 polymorphisms[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2012, 113(3):152-155.
- [21] SIA AT, SNG BL, LIM EC, et al. The influence of ATP-binding cassette subfamily B member-1 (ABCB1) genetic polymorphisms on acute and chronic pain after intrathecal morphine for caesarean section: a prospective cohort study[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2010, 19(3):254-260.
- [22] MAMIE C, REBSAMEN MC, MORRIS MA, et al. First evidence of a polygenic susceptibility to pain in a pediatric cohort[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(1):170-177.
- [23] KIM KM, KIM HS, LIM SH, et al. Effects of genetic polymorphisms of OPRM1, ABCB1, CYP3A4/5 on postoperative fentanyl consumption in Korean gynecologic patients [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(5):383-392.
- [24] HAJI A, PEOC' H K, LAPLANCHE JL, et al. Genotyping test with clinical factors: better management of acute postoperative pain? [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3):6298-6311.
- [25] DZAMBAZOVSKA-TRAJKOVSKA V, NOJKOV J, KARTALOV A, et al. Association of single-nucleotide polymorphism C3435T in the ABCB1 gene with opioid sensitivity in treatment of postoperative pain[J]. *Pril: Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki*, 2016, 37(2/3):73-80.
- [26] COULBAULT L, BEAUSSIER M, VERSTUYFT C, et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(4):316-324.
- [27] CANDIOTTI K, YANG Z, XUE L, et al. Single-nucleotide polymorphism C3435T in the ABCB1 gene is associated with opioid consumption in postoperative pain[J]. *Pain Med*, 2013, 14(12):1977-1984.
- [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] 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.
- [30] 王晓冰, 刘永, 李大祥. MDR1 C3435T 多态性对关节置换术后镇痛药物使用量的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(14):1876-1880.
- [31] 马光泛, 陈千焯. 浙南地区女性人群 CYP2D6 及 MDR1 基因多态性对曲马多镇痛效果的影响[J]. 浙江医学, 2013, 35(3):167-170, 174.

# 溴芬酸钠滴眼液治疗眼部炎症的卫生技术评估

周鹏翔<sup>1,2\*</sup>, 门 鹏<sup>1,3</sup>, 陈 逸<sup>1,2</sup>, 翟所迪<sup>1,3#</sup> (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2544-08  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.22

**摘要** 目的: 系统评价溴芬酸钠(BRO)滴眼液治疗眼部炎症的有效性、安全性、经济性和依从性, 为卫生政策决策和临床实践提供循证依据。方法: 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据库、中文科技期刊数据库和国内外卫生技术评估(HTA)机构官方网站, 纳入BRO滴眼液对比安慰剂、激素类药物、其他非甾体类抗炎药治疗眼部炎症的HTA报告, 以及系统评价、随机对照试验(RCT)和药物经济学研究, 对RCT文献按照Cochrane系统评价员手册5.1.0进行资料提取和质量评价后, 采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析; 采用描述性分析方法描述已有评估报告和系统评价结果。同时, 采用最小成本分析法分析其经济性。结果: 共纳入2篇系统评价文献(合计9 528例患者), 39篇RCT文献(合计6 848只眼), 未检索到HTA报告和药物经济学研究。纳入的系统评价分析结果显示, BRO滴眼液相比安慰剂, 可有效缓解眼部炎症、眼部疼痛, 并降低相关不良反应发生率。纳入的39篇RCT的Meta分析结果显示, 与安慰剂比较, BRO滴眼液抗炎效果[RR=2.10, 95%CI(1.78, 2.50),  $P<0.001$ ]、镇痛效果[RR=2.21, 95%CI(1.04, 4.72),  $P=0.04$ ]和降低眼压效果[MD=-1.06, 95%CI(-2.06, -0.05),  $P=0.04$ ]方面更优, 且总不良事件发生率和严重不良事件发生率方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 与激素类药物比较, BRO滴眼液在抗炎、降低眼压和改善视力方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 与其他非甾体类抗炎药比较, BRO滴眼液在抗炎、镇痛、降低眼压和改善视力方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与氯替泼诺滴眼液比较, BRO滴眼液经济性更优; 且BRO滴眼液每天2次用药, 具有更好的依从性。结论: BRO滴眼液治疗眼部炎症具有良好的有效性、安全性和依从性, 且相比氯替泼诺滴眼液更经济。

**关键词** 溴芬酸钠; 滴眼液; 眼部炎症; 卫生技术评估

## Health Technology Assessment of Bromfenac Sodium Ophthalmic Solution in the Treatment of Ocular Inflammation

ZHOU Pengxiang<sup>1,2</sup>, MEN Peng<sup>1,3</sup>, CHEN Yi<sup>1,2</sup>, ZHAI Suodi<sup>1,3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide evidence-based evidence for health policy decision and clinical practice by systematically evaluating efficacy, safety, economical efficiency and applicability of Bromfenac (BRO) sodium ophthalmic solution in the treatment of ocular inflammation. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, VIP and health technology assessment (HTA) organization websites, HTA report, systematic reviews (SR), randomized controlled trials (RCT) and pharmacoeconomic studies about inclusion of BRO sodium ophthalmic solution in contrast with placebo, steroids, and the other NSAIDs for ocular inflammation were included. The data extraction and quality evaluation were conducted by using Cochrane systematic evaluator Rev Man 5.1.0. Meta-analysis was conducted in RCT documents, and Rev Man 5.3 was used for Meta analysis, while other studies were analyzed with descriptive analysis qualitatively. Its economy was analyzed by minimum cost

[32] 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.

[33] 邓婕, 李敏, 吴晓智, 等. MDR1C3435T 基因多态性与芬太尼术后镇痛效应的关系 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 20(3): 129-132.

[34] SONG P, LAMBA JK, ZHANG L, et al. G2677T and C3435T genotype and haplotype are associated with hepat-

ic ABCB1 (MDR1) expression. [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(3): 373-379.

[35] HOFFMEYER S, BURK O, RICHTER OV, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(7): 3473-3478.

[36] 孙乃会. 羟考酮临床镇痛个体化与基因多态性相关性研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2016.

(收稿日期: 2017-10-26 修回日期: 2018-05-15)

(编辑: 张元媛)

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学和循证药理学。E-mail: pxzhou0427@163.com

# 通信作者: 主任药师, 教授, 博士生导师。研究方向: 临床药理学和循证药理学。电话: 010-82266686