

基于单核苷酸多态性的阿片类镇痛药个体化用药研究^Δ

彭婷婷^{1*}, 朱效涛², 宋琳琳², 刘健¹, 郑磊³, 杨静^{2,3,4#}(1. 山东中医药大学第二附属医院药学部, 济南 250002; 2. 山东医学高等专科学校药理学系, 济南 250002; 3. 山东省立第三医院药学部, 济南 250031; 4. 中国海洋大学医药学院, 山东青岛 266000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)24-3041-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.13



摘要 **目的** 探讨基因多态性与阿片类镇痛药的不良反应(ADR)及需求量的相关性,以期指导阿片类镇痛药的个体化用药。**方法** 利用已有循证医学证据确定阿片类镇痛药药效及ADR相关基因位点,选取强相关的单核苷酸多态性(SNP)位点开展临床病例对照研究。研究组分为ADR评价组与药物需求量评价组,其中ADR评价组共纳入254例癌痛患者,根据使用阿片类镇痛药后是否出现ADR分为试验亚组(出现ADR)和对照亚组(未出现ADR),两亚组分别纳入126例和128例患者;药物需求量评价组共纳入120例癌痛患者,根据使用阿片类镇痛药日剂量不同分为试验亚组(相当于口服吗啡日剂量 ≥ 100 mg)和对照亚组(相当于口服吗啡日剂量 < 100 mg),各纳入60例患者。对纳入研究的患者采用荧光原位杂交法进行SNP位点检测,采用SPSS 21.0软件和SNPStats工具对基因检测结果进行各亚组间比较和相关性分析,以评估所选SNP位点在临床真实病例中与阿片类镇痛药ADR及药物需求量的相关性。**结果** 筛选出的强相关SNP位点有CYP2D6*10(rs1065852, C>T)、CYP3A5*3(rs776746, A>G)、ABCB1(rs1045642, C>T)及OPRM1(rs1799971, A>G)。基因检测结果显示,以上SNP位点等位基因分布频率均符合Hardy-Weinberg遗传平衡。相关性分析结果显示,ADR评价组中,试验亚组与对照亚组比较,OPRM1(rs1799971, A>G)AA型占比更高($P < 0.05$);药物需求量评价组中,试验亚组与对照亚组比较,ABCB1(rs1045642, C>T)CC+CT型占比更高($P < 0.05$)。结论 OPRM1(rs1799971, A>G)AA型与使用羟考酮后发生的ADR具有相关性;ABCB1(rs1045642, C>T)CC+CT型患者的阿片类镇痛药需求量更高。

关键词 阿片类镇痛药;单核苷酸多态性;基因多态性;个体化用药;药物不良反应;药物需求量

Study on individualized use of opioid analgesics based on SNP polymorphism

PENG Tingting¹, ZHU Xiaotao², SONG Linlin², LIU Jian¹, ZHENG Lei³, YANG Jing^{2,3,4}(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shandong Medical College, Jinan 250002, China; 3. Dept. of Pharmacy, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, China; 4. School of Medical and Pharmaceutical Science, Ocean University of China, Shandong Qingdao 266000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the correlation between gene polymorphisms and adverse drug reaction (ADR) and demands of opioids, aiming to guide personalized opioid analgesic therapy. **METHODS** The existing evidence-based medical data were adopted to identify gene loci related to the efficacy and ADR of opioid analgesics and select highly relevant single nucleotide polymorphism (SNP) for a clinical case-control study. The study cohort was divided into two evaluation groups: ADR assessment and drug demand assessment. The ADR assessment group included 254 cancer pain patients and was subdivided into the trial subgroup (with ADR) and the control subgroup (without ADR) based on the presence or absence of ADR following opioid usage; the two subgroups included 126 and 128 patients, respectively. The drug demand assessment group included a total of 120 cancer pain patients, who were divided into trial subgroup (equivalent to a daily dose of oral morphine ≥ 100 mg) and control subgroup (equivalent to a daily dose of oral morphine < 100 mg) based on the different daily doses of opioid analgesics, with 60 patients in each subgroup. Polymorphism detection of SNP loci in these patients was performed using fluorescence in situ hybridization. SPSS 21.0 software and SNPStats genetic models were employed to compare genetic testing results between subgroups and conduct

correlation analyses, aiming to evaluate the association of the selected SNP loci with opioid ADR and drug demand in clinical real-world cases. **RESULTS** The strongly correlated SNP loci identified were CYP2D6*10 (rs1065852, C>T), CYP3A5*3 (rs776746, A>G), ABCB1 (rs1045642, C>T) and OPRM1 (rs1799971, A>G). Genetic testing results indicated that the allele frequency distributions of these SNP loci

^Δ 基金项目 山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 202213010928);山东省医学会临床科研专项资金课题(No. YXH2020ZX047);济南市科技计划(后补助)项目(No. 202134016)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: zxyjh_lcyx@163.com

通信作者 副主任药师, 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药学。E-mail: 15853199531@163.com

conformed to Hardy-Weinberg equilibrium. Correlation analysis revealed that in the ADR assessment group, compared with control subgroup, the proportion of patients in trial subgroup with the AA genotype of *OPRM1* (rs1799971, A>G) was significantly higher ($P<0.05$); in the drug demand assessment group, compared with control subgroup, the proportion of patients in trial subgroup with the CC+CT genotype of *ABCB1* (rs1045642, C>T) was significantly higher ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** The AA genotype of *OPRM1* (rs1799971, A>G) is associated with the occurrence of ADR following oxycodone use. Patients with the CC+CT genotype of *ABCB1* (rs1045642, C>T) require higher doses of opioid analgesics.

KEYWORDS opioid analgesics; SNP; genetic polymorphism; individualized medication; ADR; drug demand

精准用药旨在根据患者的个体差异、病情特点和药物反应性,选择最适宜的药物进行治疗^[1]。目前已被证实临床疗效或安全性与基因多态性有关的药物约有数百种,但不同药物与基因多态性的相关程度不一。除抗肿瘤靶向药和氯吡格雷等少数药物外,多数药物的精准治疗相关研究不足^[2]。在临床实践中,阿片类药物的镇痛效果个体差异较大,即使基本情况和疼痛评估情况相同的患者使用同剂量的相同药物,部分患者也会表现出镇痛不足或出现恶心、呕吐、便秘、呼吸抑制等药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)^[3]。基于此临床问题,本研究以具有一定研究基础和精准用药需求,但缺少系统评价和临床应用实践的阿片类镇痛药为例,利用循证医学研究方法筛选相关基因位点,进行分级评价后,选择相关性强的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点开展临床病例对照研究,选定目标人群进行基因位点检测并进行相关性分析,以评估相关SNP位点在临床真实病例中与阿片类镇痛药ADR及需求量的实际相关程度,以期为阿片类镇痛药的个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 基因位点筛选

检索临床药物基因组学实施联盟(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)及荷兰遗传药理工作组发布的指南或知识库证据,美国国立综合癌症网络、dbSNP、美国FDA、药物遗传学和药物基因组学知识库(Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base, PharmGKB)等药物遗传学数据库及资源平台,以及PubMed、万方数据、中国知网、中国生物医学文献数据库等数据库,收集已发布的阿片类镇痛药体内转运、药物代谢及镇痛相关作用靶点的药物基因组学证据,对阿片类镇痛药药效及毒副作用相关基因位点进行系统归纳整理和筛查分析。经评价与筛选数据后,参考PharmGKB的药物基因组学临床证据强度评分体系,对不同基因位点的重要性进行综合评价,并结合决策分析方法,建立相关性强度的推荐标准^[4],由强到弱分别为1A级、1B级、2A级、2B级、3级、4级,以此筛选出相关性强的目标基因。

1.2 研究对象

通过电子病历临床数据库和中国医院药物警戒系统(CHPS系统, <https://chps.adrs.org.cn/chpsm/jsp/login.jsp>)检索2021年9月1日至2024年8月31日在山东中医药大学第二附属医院及山东省立第三医院使用阿片类镇痛药进行癌痛治疗的住院患者,对其基本情况进行评估后筛选出374例纳入本研究。本研究经山东省立第三医院医学伦理委员会审核批准(伦理审查编号: KYLL-20211115),所有入组患者及其家属均在知晓研究方案的前提下自愿参与并签署知情同意书。

1.3 纳入与排除标准

本研究分为ADR评价组与药物需求量评价组,其中ADR评价组根据使用阿片类镇痛药后是否出现ADR分为试验亚组和对照亚组;药物需求量评价组根据使用阿片类镇痛药日剂量的不同分为试验亚组(高剂量组)和对照亚组(低剂量组)。分组标准见表1。

表1 ADR评价组和药物需求量评价组的分组标准

纳入标准	ADR评价组		药物需求量评价组	
	试验亚组	对照亚组	试验亚组	对照亚组
纳入标准: (1)年龄18~85岁	√	√	√	√
(2)单用阿片类镇痛药进行镇痛,初始NRS评分为4~10分	√	√	√	√
(3)使用阿片类镇痛药后发生ADR	√	-	-	-
(4)使用阿片类镇痛药后未发生ADR	-	√	-	-
(5)药物日剂量(以口服吗啡计)≥100 mg	-	-	√	-
(6)药物日剂量(以口服吗啡计)<100 mg	-	-	-	√
排除标准: (1)既往有精神或神经系统病史	√	√	√	√
(2)意识不清或昏迷	√	√	√	√
(3)联用其他类别镇痛药物	√	√	√	√
(4)长期使用糖皮质激素	√	√	√	√
(5)有麻醉药品滥用史或阿片类镇痛药过敏史	√	√	√	√

NRS: 数字评分量表(numeric rating scale);√: 包括; -: 不包括。

采用国内外通用的Karch-lasagna法对阿片类镇痛药所致ADR进行因果关系评价^[5]。评价结果分为:肯定(用药以来的时间顺序是合理的,该反应与该药物已知的ADR类型相同,或停药后ADR消失,且再次用药后该反应重现)、很可能(该反应在患者用药后出现,无法用患者罹患的其他疾病解释,停药后反应消失,但该反应与该药物已知的ADR类型不相同,或出现该反应停药后未再次使用该药物)、可能、可疑。选择评价结果为“肯定”和“很可能”的患者进入ADR评价组中的试验亚组。

1.4 基因检测方法

以患者口腔脱落细胞作为检测样本^[6],采用荧光原位杂交法进行 SNP 位点分析。具体检测方法如下:(1)使用咽拭子采集待检患者口腔脱落细胞;(2)将 400 μ L CQ-ENH 型样本萃取液加至咽拭子管中;(3)充分振荡混匀后将萃取液移至 1.5 mL 离心管中;(4)以 12 000 r/min 离心 5 min 后待检;(5)取 1.0 μ L 上层样本液上机检测;(6)采用双 Z 型探针进行荧光原位杂交,即由两个独立的 Z 型探针通过串联方式与靶序列特异性杂交,随后使信号放大前体序列能够与双 Z 型探针上游区域的 28 个碱基特异性结合,从而引发序列立体构型的变化,最终实现信号的放大;(7)输出检测位点信息。上述检测通过 Fascan 48S 型多通道荧光定量分析仪(西安天隆科技有限公司)进行,基因检测通用试剂购自济南广音医疗科技有限公司。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件对检测结果进行数据统计分析。计量资料若服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;若服从偏态分布,则以 $M(X_{\min}, X_{\max})$ 表示,组间比较行秩和检验。计数资料以例数或占比表示,组间比较行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

使用 SNPStats 工具 (<https://www.snpstats.net/start.htm>) 对组间比较有差异的 SNP 位点进行 Logistic 回归分析,同时应用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行遗传模型校准验证,若校准后的 $P < 0.05$,则认为该位点与 ADR 或阿片类镇痛药需求量存在明显的相关性。

2 结果

2.1 基因位点筛选结果

本研究共检索到 9 个相关 SNP 位点。根据证据级别和研究质量对 9 个 SNP 位点进行初步评价,评价结果为强相关和可能相关。最终将 CPIC 评级为 B 级及以上、PharmGKB 评级为 3 级及以上以及倚倚风险低的 4 个 SNP 位点列为阿片类镇痛药药效及 ADR 强相关位点,其分别为: *CYP2D6**10(rs1065852, C>T)、*CYP3A5**3(rs776746, A>G)、*ABCB1*(rs1045642, C>T)、*OPRM1*(rs1799971, A>G)。具体信息见表 2。

2.2 患者入组情况

2.2.1 ADR 评价组

因吗啡、可待因等其他阿片类镇痛药使用较少,故本研究按照纳排标准筛选使用药物均为盐酸羟考酮缓释片/胶囊的患者进入 ADR 评价组。最终 ADR 评价组的试验亚组纳入患者 126 例,其 ADR 具体表现包括:便秘、尿潴留 68 例,恶心、呕吐、腹胀 43 例,皮疹或皮肤瘙痒 25 例,胸闷、憋喘或窒息感 9 例(部分患者存在多个临床表现);对照亚组纳入患者 128 例,在本研究持续期间其电子病历中无使用羟考酮后发生 ADR 的记录。两亚组患者在性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、初始 NRS 评分、镇痛药物日剂量方面的差异均无统计学

表 2 阿片类镇痛药药效及 ADR 强相关的 SNP 位点及其推荐强度

SNP 位点	位点类型	基因多态性与药效及 ADR 的相关性	PharmGKB 推荐强度
<i>CYP2D6</i> *10(rs1065852, C>T)	代谢相关	其快代谢型对吗啡等阿片类镇痛药的需求量可能减少,超快代谢型容易增加可待因毒性;可能与胃肠系统损害、神经系统损害、呼吸系统损害等毒性反应有关,其中与可待因、曲马多的相关性更密切 ^[7]	1A 级
<i>CYP3A5</i> *3(rs776746, A>G)	代谢相关	其基因多态性可能导致 <i>CYP3A5</i> 酶活力下降,引起羟考酮等阿片类镇痛药的镇痛效果增强;可导致 ADR 发生率升高;可能与胃肠系统损害、神经系统损害、呼吸系统损害等毒性反应有关 ^[8-9]	3 级
<i>ABCB1</i> (rs1045642, C>T)	转运相关	其基因多态性与吗啡缓解疼痛的疗效可能相关,其中 TT 型对吗啡的需求量减少;与阿片类镇痛药引起的呼吸抑制有关,也可能与其他系统损害的增加有关 ^[10]	3 级
<i>OPRM1</i> (rs1799971, A>G)	作用靶点相关	其基因多态性与阿片类镇痛药的镇痛效果相关;与胃肠系统损害、呼吸系统损害等毒性反应有关 ^[11]	3 级

意义($P > 0.05$),具有可比性。具体信息见表 3。

表 3 ADR 评价组两亚组入组患者一般资料比较

项目	试验亚组($n=126$)	对照亚组($n=128$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	66.20 \pm 5.30	65.30 \pm 6.40	1.058	0.403
性别(男性/女性)/例(%)	66(52.38)/60(47.62)	63(49.22)/65(50.78)	0.881	0.614
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	17.97 \pm 4.12	18.12 \pm 4.64	0.198	0.917
NRS 评分($\bar{x} \pm s$)/分	6.46 \pm 1.14	6.29 \pm 1.10	-1.498	0.135
镇痛药物日剂量($\bar{x} \pm s$)/mg	70.05 \pm 10.25	67.80 \pm 9.50	1.521	0.131

2.2.2 药物需求量评价组

为进行用量比较,本研究将患者所使用的盐酸羟考酮缓释片/胶囊及盐酸吗啡缓释片/注射液均统一换算为口服吗啡的用量——以口服吗啡日剂量 100 mg 为界,高剂量组为试验亚组(日剂量 ≥ 100 mg),低剂量组为对照亚组(日剂量 < 100 mg)。按照纳排标准筛选入组患者,最终两亚组各纳入 60 例。两亚组患者在本研究持续期间其电子病历中均无使用阿片类镇痛药发生严重 ADR 的记录,且在性别、年龄、BMI、初始 NRS 评分方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体信息见表 4。

表 4 药物需求量评价组两亚组入组患者一般资料比较

项目	试验亚组($n=60$)	对照亚组($n=60$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	62.20 \pm 10.10	61.50 \pm 9.40	1.621	0.105
性别(男性/女性)/例(%)	31(51.67)/29(48.33)	30(50.00)/30(50.00)	0.002	1.005
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	17.80 \pm 5.20	18.20 \pm 3.60	-1.581	0.114
NRS 评分($\bar{x} \pm s$)/分	7.20 \pm 2.10	6.90 \pm 2.50	1.127	0.263

2.3 基因多态性与阿片类镇痛药 ADR 的相关性分析

对 ADR 评价组中两亚组患者的检出基因型分布情况和等位基因分布频率进行统计分析,结果见表 5。由表 5 可知,试验亚组与对照亚组患者的等位基因分布频率均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,具有群体代表性。试验亚组中, *OPRM1*(rs1799971, A>G) AA 型占比为 56.35%, AG+GG 型占比为 43.65%;对照亚组中, *OPRM1*(rs1799971, A>G) AA 型占比为 38.28%, AG+GG 型占比为 61.72%。与对照亚组比较,试验亚组中 *OPRM1*(rs1799971, A>G) AA 型占比更高($P < 0.05$)。两组间其余基因型分布的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

Logistic 回归分析结果显示, 比值比(95% 置信区间)为 1.360(0.800, 2.314), $P < 0.05$, 提示 *OPRM1* (rs1799971, A>G)AA 型与使用羟考酮后发生的 ADR 具有相关性。

表 5 ADR 评价组两亚组患者基因型分布情况和等位基因分布频率比较结果[例(%)]

SNP 位点	试验亚组 (n=126)	对照亚组 (n=128)	SNP 位点	试验亚组 (n=126)	对照亚组 (n=128)
<i>CYP2D6</i> *10(rs1065852, C>T)			<i>ABCB1</i> (rs1045642, C>T)		
CC 型	57(45.24)	51(39.84)	CC 型	42(33.33)	51(39.84)
CT 型	45(35.71)	56(43.75)	CT 型	63(50.00)	60(46.88)
TT 型	24(19.05)	21(16.41)	TT 型	21(16.67)	17(13.28)
CT+TT 型	69(54.76)	77(60.16)	CT+TT 型	84(66.67)	77(60.16)
C 等位基因	159(63.10)	158(61.72)	C 等位基因	147(58.33)	162(63.28)
T 等位基因	93(36.90)	98(38.28)	T 等位基因	105(41.67)	94(36.72)
<i>CYP3A5</i> *3(rs776746, A>G)			<i>OPRM1</i> (rs1799971, A>G)		
AA 型	18(14.29)	15(11.72)	AA 型	71(56.35) ^a	49(38.28)
AG 型	40(31.75)	38(29.69)	AG 型	40(31.75)	59(46.09)
GG 型	68(53.97)	75(58.59)	GG 型	15(11.90)	20(15.63)
AG+GG 型	108(85.71)	113(88.28)	AG+GG 型 ^b	55(43.65)	79(61.72)
A 等位基因	76(30.16)	68(26.56)	A 等位基因	182(72.22)	157(61.33)
G 等位基因	176(69.84)	188(73.44)	G 等位基因	70(27.78)	99(38.67)

a: 与对应基因型的对照亚组比较, $P < 0.05$; b: 与对应位点的 AA 型比较, $P < 0.05$ 。

2.4 基因多态性与阿片类镇痛药需求量的相关性分析

对药物需求量评价组中两亚组患者的检出基因型分布情况和等位基因分布频率进行统计, 结果见表 6。由表 6 可知, 试验亚组(相当于口服吗啡日剂量 ≥ 100 mg)中, *ABCB1* (rs1045642, C>T) CC+CT 型占比为 91.67%, TT 型占比为 8.33%; 对照亚组(相当于口服吗啡日剂量 < 100 mg)中, *ABCB1* (rs1045642, C>T) CC+CT 型占比为 66.67%, TT 型占比为 33.33%。与对照亚组比较, 试验亚组中 CC+CT 型占比更高($P < 0.05$), 提示 *ABCB1* (rs1045642, C>T) CC+CT 型患者对阿片类镇痛药的需求量可能更高。两组间其余基因型分布的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 6 药物需求量评价组两亚组患者基因型分布情况和等位基因分布频率比较结果[例(%)]

SNP 位点	试验亚组 (n=60)	对照亚组 (n=60)	SNP 位点	试验亚组 (n=60)	对照亚组 (n=60)
<i>CYP2D6</i> *10(rs1065852, C>T)			<i>ABCB1</i> (rs1045642, C>T)		
CC 型	30(50.00)	26(43.33)	CC 型	30(50.00)	21(35.00)
CT 型	22(36.67)	24(40.00)	CT 型	25(41.67)	19(31.67)
TT 型	8(13.33)	10(16.67)	TT 型	5(8.33)	20(33.33)
CT+TT 型	30(50.00)	34(56.67)	CC+CT 型 ^a	55(91.67) ^b	40(66.67)
C 等位基因	82(68.33)	76(63.33)	C 等位基因	85(70.83)	61(50.83)
T 等位基因	38(31.67)	44(36.67)	T 等位基因 ^c	35(29.17)	59(49.17)
<i>CYP3A5</i> *3(rs776746, A>G)			<i>OPRM1</i> (rs1799971, A>G)		
AA 型	10(16.67)	8(13.33)	AA 型	30(50.00)	32(53.33)
AG 型	19(31.67)	16(26.67)	AG 型	19(31.67)	18(30.00)
GG 型	31(51.67)	36(60.00)	GG 型	11(18.33)	10(16.67)
AG+GG 型	50(83.33)	52(86.67)	AG+GG 型	30(50.00)	28(46.67)
A 等位基因	39(32.50)	32(26.67)	A 等位基因	79(65.83)	82(68.33)
G 等位基因	81(67.50)	88(73.33)	G 等位基因	41(34.17)	38(31.67)

a: 与同一位点的 TT 型比较, $P < 0.05$; b: 与对应基因型的对照亚组比较, $P < 0.05$; c: 与同一位点的 C 等位基因比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

阿片类镇痛药是目前治疗中度至重度疼痛的一线药物, 但该类药物的镇痛效果和毒副作用在临床应用中呈现出个体差异, 这些差异是遗传和非遗传因素单独或共同作用所致^[9]。目前关于基因多态性与阿片类镇痛药疗效及 ADR 之间的相关性已有较多基础研究成果, 但来自真实世界的精准治疗相关报道较少。因此, 本研究利用现有循证医学证据, 选取相关性评估结果为强相关的 *CYP2D6**10(rs1065852, C>T)、*CYP3A5**3(rs776746, A>G)、*ABCB1* (rs1045642, C>T)、*OPRM1* (rs1799971, A>G) 作为目标基因进行临床病例对照研究, 结果发现, *OPRM1* (rs1799971, A>G) AA 型与使用羟考酮后发生的 ADR 具有相关性, *ABCB1* (rs1045642, C>T) CC+CT 型患者对阿片类镇痛药的需求量可能更高。

μ 阿片受体是阿片类镇痛药的主要作用受体, 其编码基因 *OPRM1* 位于染色体 6q24-q25, 而 *OPRM1* 的基因多态性被认为是影响阿片类镇痛药药效的重要因素。*OPRM1* 突变的位点较多, 其中 *OPRM1* (rs1799971, A>G) 为常见的 SNP 位点。较多临床研究显示, *OPRM1* (rs1799971, A>G) 的突变影响阿片类镇痛药的临床疗效以及疼痛刺激反应, 其中 AA 型患者的靶点敏感度更高, 其对羟考酮、吗啡、曲马多的镇痛效果优于 AG 或 GG 型患者; 但是也有研究得出相反结论^[12-13]。在 ADR 发生率方面, 有研究认为 AA 型患者较 AG 或 GG 型患者在使用羟考酮、吗啡时更易出现 ADR(包括过敏反应、呼吸抑制等), 但具体机制仍不明确, 多数研究认为其与靶点敏感度增加有关(例如阿片类镇痛药抑制排便中枢相关靶点的敏感性增加, 从而导致便秘加重)^[14]。本研究结果支持以上观点。

ABCB1 基因编码的膜相关蛋白主要为 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp), 后者是 ATP 结合盒转运蛋白超家族的成员, 可通过细胞外膜和细胞内膜转运各种分子。较多研究发现, *ABCB1* 的基因多态性可导致阿片类镇痛药需求量和毒副作用的差异, 例如与 *ABCB1* (rs1045642) CT 或 CC 型患者相比, *ABCB1* (rs1045642) TT 型患者的羟考酮需求量可能降低(PharmGKB 推荐强度为 3 级)^[15], 这与本研究结论一致。目前认为造成该差异的主要原因与 *ABCB1* 基因多态性导致 P-gp 表达量或转运功能的改变有关^[16], 最终导致药物转运异常。另外, P-gp 也可限制阿片类镇痛药在大脑中的分布, 其表达量的差异会导致阿片类镇痛药在大脑中分布浓度的差异(特别是皮质、海马体和血管部位), 从而导致需要更高剂量的阿片类镇痛药才能达到镇痛效果^[17]。还有研究发现, *ABCB1* 的基因多态性与癌症患者的疼痛感知有密切关系——*ABCB1* (rs1045642) 不同基因型患者的 β -内啡肽水平存在差异, 从而造成患者疼痛感知的差异性^[18]。但本研究受限于试验亚组(高剂量组)样本量较小, 下一步需通过多中心收集高剂量病例样本进一步评估其相关性, 并探究其具体作用机制。

综上所述,本研究通过阿片类镇痛药药效及ADR相关基因位点的证据筛选和临床病例对照研究,发现OPRM1(rs1799971,A>G)AA型患者使用羟考酮后更易发生便秘、恶心、呕吐、过敏、呼吸抑制等ADR,提示临床应用羟考酮时应特别关注该基因型患者的用药安全,加强用药监护;通过对比高剂量组(相当于口服吗啡日剂量 ≥ 100 mg)和低剂量组(相当于口服吗啡日剂量 < 100 mg)患者的基因型分布差异,发现ABCB1(rs1045642,C>T)CC+CT型患者对阿片类镇痛药的需求量可能更高,提示临床应关注镇痛效果不佳患者的基因型是否会导致其对药物需求量的增加。但是,本研究仍存在一定的局限性,如药物需求量评价组的入组患者相对较少;同时,受癌症种类与分期的复杂变量影响,不同癌症疼痛患者表现出较高的敏感性差异,等等。因此,接下来的研究需多中心采样来增加样本量,并探索更严谨、全面的临床试验以排除异质性影响。

参考文献

- [1] MOSLEY S A, CICALI E, DEL CUETO A, et al. CYP2D6-guided opioid therapy for adults with cancer pain: a randomized implementation clinical trial[J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(12):1286-1296.
- [2] 谢秋芬,种姗,胡琨,等.国内外药物基因组学相关指南的现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(16):1954-1957. XIE Q F, CHONG S, HU K, et al. Current status of pharmacogenomic guidelines in the domestic and overseas[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(16):1954-1957.
- [3] PALADA V, KAUNISTO M A, KALSO E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(5):569-574.
- [4] HUDDART R, CLARKE M, ALTMAN R B, et al. Pharmacogenetics summary: oxycodone pathway, pharmacokinetics[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2018, 28(10):230-237.
- [5] 刘敏,王海学.药物临床试验不良反应因果关系评价方法概述与存在问题的思考[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(8):1206-1211. LIU M, WANG H X. Overview of causality evaluation methods for adverse reactions in drug clinical trials and consideration of existing problems[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(8):1206-1211.
- [6] YANG J, SUN Y Z, LI Q F, et al. Study on the association between adverse drug reactions to opioids and gene polymorphisms: a case-control study[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, 24(1):64.
- [7] CREWS K R, MONTE A A, HUDDART R, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(4):888-896.
- [8] NAITO T, TAKASHINA Y, YAMAMOTO K, et al. CYP3A5*3 affects plasma disposition of noroxycodone and dose escalation in cancer patients receiving oxycodone[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(11):1529-1538.
- [9] WILLIAMS M L, KANNANKERIL P J, BREEYEAR J H, et al. Effect of CYP3A5 and CYP3A4 genetic variants on fentanyl pharmacokinetics in a pediatric population[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(4):896-908.
- [10] ZHAO Z H, LV B, ZHAO X D, 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):BSR20181211.
- [11] AGULLÓ L, ESCORIAL M, ORUTÑO S, et al. Epigenetic and sex differences in opioid use disorder in chronic pain: a real-world study linked with OPRM1 DNA methylation[J]. *Addict Biol*, 2024, 29(7):e13422.
- [12] TAKEMURA M, NIKI K, OKAMOTO Y, et al. Comparison of the effects of OPRM1 A118G polymorphism using different opioids: a prospective study[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2024, 67(1):39-49.e5.
- [13] HO K W D, WALLACE M R, STAUD R, et al. OPRM1, OPRK1, and COMT genetic polymorphisms associated with opioid effects on experimental pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Pharmacogenomics J*, 2020, 20(3):471-481.
- [14] 杨菁,郑斌,曾晓芳,等.亚洲人群OPRM1基因rs1799971多态性和术后阿片类药物使用剂量关系的Meta分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(12):1388-1393. YANG J, ZHENG B, ZENG X F, et al. Association between rs1799971 polymorphism in OPRM1 gene on opioid requirements after surgery in Asians: a meta-analysis[J]. *Chin J Evid Based Med*, 2016, 16(12):1388-1393.
- [15] SADHASIVAM S, CHIDAMBARAN V, ZHANG X, et al. Opioid-induced respiratory depression: ABCB1 transporter pharmacogenetics[J]. *Pharmacogenomics J*, 2015, 15(2):119-126.
- [16] SONG J W, SHIM J K, CHOI S H, et al. Comparison of ramosetron and palonosetron for preventing nausea and vomiting after spinal surgery: association with ABCB1 polymorphisms[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2017, 29(4):406-414.
- [17] PUSPITASARI A A, IKAWATI Z, SWASTHIKAWATI S, et al. High frequency of the opioid receptor μ -1 (OPRM1) A118G polymorphism, an opioid drug therapy-related gene, in the Indonesian population[J]. *Curr Pharmacogenomics Pers Med*, 2020, 17(1):64-69.
- [18] VANDEPUTTE M, GLATFELTER G, WALTHER D, et al. When a prophecy comes true: ethyleneoxynitazene as a 'prophetic' member of the emerging class of 2-benzylbenzimidazole 'nitazene' synthetic opioids[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2024, 260:109969.

(收稿日期:2024-05-08 修回日期:2024-10-14)
(编辑:胡晓霖)