

基于基因多态性的术后舒芬太尼个体化镇痛给药剂量预测方程的构建

承华薇^a, 曾蓉^b, 孙言才^{a*}(中国科学技术大学附属第一医院, 安徽省肿瘤医院, a.药剂科, b.麻醉科, 合肥 230031)

摘要: 目的 构建患者术后舒芬太尼镇痛个体化给药剂量的预测方程。方法 对胃癌手术患者细胞色素 P450A4 酶 (cytochrome P450 enzyme, CYP450)*1G、儿茶酚胺氧位甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT)Val158Met、阿片受体编码基因 1 (opioid receptor mu-1, OPRM1)A118G 和多药耐药性蛋白 (ATP-binding cassette sub-family B member-1, ABCB1)C3435T 进行基因测序, 并结合患者临床基本信息, 建立胃癌患者术后舒芬太尼镇痛个体化给药预测方程, 并代入肺癌手术患者信息进行验证。结果 胃癌患者术后舒芬太尼镇痛给药剂量 $y=4.104-0.222\times[\text{性别}]+0.021\times[\text{OPRM1 A118G}]+0.249\times[\text{ABCB1 C3435T}]$, 将肺癌手术患者信息代入得出的预测方程, 两者结果差异无统计学意义。结论 构建的患者术后舒芬太尼镇痛个体化给药预测方程有效, 可供临床借鉴。

关键词: 舒芬太尼; 基因多态性; 多元线性回归方程

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)14-1745-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.14.015

引用本文: 承华薇, 曾蓉, 孙言才. 基于基因多态性的术后舒芬太尼个体化镇痛给药剂量预测方程的构建[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1745-1749.

Establishment of Dose Prediction Equation of Postoperative Sufentanil Analgesia Administration Based on Gene Polymorphism

CHENG Huawei^a, ZENG Rong^b, SUN Yancai^{a*}(The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Cancer Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Anesthesiology, Hefei 230031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a predictive equation for the individual administration of sufentanil for postoperative analgesia. **METHODS** Performed gene sequencing of the CYP450A4*1G enzymes, COMT Val158Met, OPRM1 A118G, ABCB1 C3435T and combined with patient basic clinical information, established individualized dosage sufentanil analgesia postoperatively in patients with gastric cancer prediction equation, and taken the information of patients with lung cancer surgery for validation. **RESULTS** The predictive equation of postoperative sufentanil dosage in patients with gastric cancer was $y=4.104-0.222\times[\text{gender}]+0.021\times[\text{OPRM1 A118G}]+0.249\times[\text{ABCB1 C3435T}]$. The information of patients with lung cancer surgery was substituted into the obtained predictive equation, and the results showed no significant difference with the actual dosage of sufentanil. **CONCLUSION** The prediction equation of postoperative sufentanil is effective and can be used for clinical reference.

KEYWORDS: sufentanil; gene polymorphism; multiple linear regression equation

疼痛是组织损伤或潜在组织损伤所引起的不愉快的感觉和情感体验。术后疼痛是常见的急性疼痛, 通常集中开始于术后 24~48 h, 属伤害性疼痛, 严重的术后疼痛影响患者术后康复。阿片类药物是临床常用的术后镇痛药物, 舒芬太尼属于阿片类药物, 它在术后镇痛治疗中应用广泛^[1], 但舒芬太尼在不同患者中治疗效果存在较大的个体差异, 药物代谢酶、转运体、受体等可能是造成这种差异的原因^[2-3]。近年来国内外有学者通过整合患者性别、年龄、手术类型、切口大小及术前

痛阈、耐痛阈等指标预测患者术后疼痛耐受情况, 进而调整舒芬太尼术后镇痛给药剂量^[4], 但并无综合患者遗传因素进行镇痛给药剂量预测的研究, 本研究基于此拟构建出适合中国汉族人群的术后舒芬太尼个体化镇痛给药剂量的预测方程(以下简称: 预测方程), 以期为患者达到更好的镇痛效果, 减少药物不良反应。

细胞色素 P450 酶是主要的 I 相代谢酶, 在体内参与许多药物的代谢反应, 如舒芬太尼在微粒体中由 CYP3A4 通过 N-脱氨基、O-去甲基和羟化

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(WK9110000015)

作者简介: 承华薇, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0551)65323850

E-mail: aydchw@163.com

*通信作者: 孙言才, 男, 硕士, 主任药

师 Tel: (0551)65327617 E-mail: 13349293359@163.com

3 种途径氧化代谢^[5]。国内外学者相继报道了 CYP3A4 存在基因多态性,已鉴定出其等位基因大约超过 40 个^[6], *CYP3A4*1G* 是 CYP3A4 的等位基因,影响 CYP3A4 酶活性,在中国汉族人群中的发生频率高达 22.1%~37%^[7-8]。有研究发现 *CYP3A4*1G* 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)影响了中国妇女剖宫产术后舒芬太尼镇痛给药剂量^[9]。儿茶酚胺氧位甲基转移酶 COMT 是体内儿茶酚胺的主要代谢酶,用于调控机体产生多巴胺在内的儿茶酚胺类物质和脑啡肽的水平,COMT 催化儿茶酚胺第 3 位羟甲基化,参与去甲肾上腺素、肾上腺素与多巴胺的代谢,也参与了舒芬太尼的代谢。COMT Val158Met SNP 使得蛋氨酸替代原有的缬氨酸,降低了 COMT 的热稳定性和生物活性,影响了舒芬太尼在体内的代谢,导致机体对痛觉敏感度不同^[10]。阿片类药物的镇痛疗效及不良反应的发生主要来自于 δ 阿片受体、 κ 阿片受体及 μ 阿片受体 3 种阿片受体,其中 *OPRM1* 编码 μ 阿片受体,该受体是内源性和外源性阿片物质镇痛、耐受、依赖等效应的关键性靶点,在 *OPRM1* 基因中, A118G 位点是其最常见和最重要的突变位点。有研究表明其基因突变降低了各种阿片类药物效能,携带 GG 型的患者需要更多的阿片类药物止痛^[11],也有研究显示 *OPRM1 A118G* 突变会使患者镇痛效应增强^[12]。P-糖蛋白(P-gp)是最常见的药物转运体,其本质是一种细胞膜上的转运蛋白,它将外源性的物质从细胞内转运至细胞外,参与大多数药物包括阿片类药物的转运。P-gp 由 *ABCB1* 基因编码, *ABCB1* SNP 影响了 P-gp 的功能,间接导致了患者对疼痛感知的差别^[13]。*ABCB1* SNP 最常见的是 *C3435T*、*C1236T* 和 *G2677A/T*,且 *C3435T* 和 *G2677T* 位点的突变频率在中国汉族人群中最高,有研究表明 *C3435T* 位点的突变会显著降低小肠中 P-gp 的表达^[14-15]。鉴于已有研究支持上述 4 种基因型对于术后舒芬太尼在人体内的代谢及转运过程具有较为明显的作用,本课题拟通过综合患者 4 种基因型 SNP 及临床基本信息构建术后舒芬太尼个体化镇痛给药剂量的预测方程。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 7 月—2019 年 12 月在安徽省肿瘤医院行全胃切除术及肺癌根治术的患者 140 例

进行研究,并经院伦理委员会批准(伦理批件号:伦审 2020 第 31 号)。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②美国麻醉医师学会分级为 I 级或 II 级;③意识清楚,会使用术后患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)装置;④签署知情同意书。排除标准:①血常规、凝血功能障碍者;②对阿片类药物有成瘾史者。

1.2 给药方法

所有患者清醒后拔出气管导管,入麻醉恢复室观察,采用数字疼痛强度量表(numerical rating scale, NRS)对患者的疼痛进行初步评估,0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛。当 NRS>3 分时,静脉注射舒芬太尼 5 μg , NRS 为 1~2 分时连接电子镇痛泵(型号:YZB/国 5671-2011;新乡市驼人医疗器械有限公司)为患者行 PCA。镇痛泵药液配方:枸橼酸舒芬太尼注射液(鄂宜昌人福-50 μg :1 mL)150 μg +注射用盐酸托烷司琼(海南灵康-5 mg)10 mg,加生理盐水稀释至 150 mL。背景输注速率 1.0 mL $\cdot\text{h}^{-1}$,患者自控剂量为每次 0.4 mL,锁定时间 15 min,维持静息状态下 NRS<3 分。

1.3 基因检测方法

抽取 140 例患者外周血 2 mL 置于 EDTA 抗凝管,利用 Ezup 柱式血液基因组 DNA 抽提试剂盒(上海生工 Sangon Biotech)对样品进行 DNA 提取,通过 PCR 扩增,PCR 反应体系共 25 μL ,DNA 模板 2 μL ,上、下游引物各 1 μL ,Taq 酶 0.2 μL ;PCR 反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,58 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 60 s,共 38 个循环,72 $^{\circ}\text{C}$ 修复延伸 10 min。各基因位点的上、下游引物见表 1。取 PCR 扩增产物 5 μL ,置于 1%琼脂糖凝胶电泳(150 V,100 mA,20 min),使用 3730XL 测序仪(美国 ABI 公司)对 *CYP3A4*1G rs2242480*、*COMT Val158Met rs4680*、*OPRM1 A118G rs1799971*、*ABCB1 C3435T rs1045642* 的 PCR 产物进行测序,并用 Sequence Analysis 软件进行分析。

1.4 观察指标

采用 NRS 疼痛评分法对各基因型患者术后 24 h 的疼痛进行评分。记录患者术后 24 h 舒芬太尼用量。观察患者术后 24 h 的不良反应发生情况。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。若计量资料符合正态分布,则采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若计

表 1 各基因位点 PCR 反应引物

Tab. 1 PCR primers for each gene site

基因位点	引物
<i>CYP3A4*1G</i> <i>rs2242480</i>	上游: 5'-AAATGCTTATTGTTAGATGCCACT-3' 下游: 5'-GGGATTGTA GGGCTTCACTTA-3'
<i>COMT</i> <i>Val158Met rs4680</i>	上游: 5'-CCTACTGTGGCTACTCAGCTGTG-3' 下游: 5'-TGGGTTTTCA GTGAACGTGG-3'
<i>OPRM1</i> <i>A118G rs1799971</i>	上游: 5'-CACTGATGCCTTGGCGTACT-3' 下游: 5'-CACGCACACGATGGAGTAGAG-3'
<i>ABCB1</i> <i>C3435T rs1045642</i>	上游: 5'-ATCACACAAACTTTTCCTTAATCTC-3' 下游: 5'-ACCCAGACTCTGTACTTGGACTTAA-3'

量资料符合非正态分布,则采用中位数表示(最大值、最小值),计数资料以例数表示,对影响术后舒芬太尼镇痛给药剂量的二分类及多分类因素分别采用独立样本 *T* 检验及单因素方差分析,采用多元线性回归模型建立预测方程,选择输入法输入最终纳入的影响因素,以 0.05 作为变量入选标准,0.1 作为剔除标准。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。因为术后舒芬太尼镇痛用药剂量呈偏态分布,故对其进行对数转换,采用以下公式:统计使用量 $y=\ln(1+\text{术后舒芬太尼用量}[\mu\text{g}])^{[16]}$ 。预测方程中,自变量是患者的性别、年龄、身高、体质量、术后 NRS 评分、4 种基因型 SNP、不良反应,因变量是舒芬太尼的用量。其中性别、4 种基因型 SNP、不良反应为二分类变量,因此在代入多元线性回归方程中时,将男性赋值为 0,女性赋值为 1,有不良反应赋值为 1,无不良反应赋值为 0,各 SNP 赋值见表 2。采用曼-惠特尼 *U*(Mann-Whitney, *U*-test)检验和威尔科克森(Wilcoxon)符号秩检验验证术后舒芬太尼镇痛给药剂量的多元线性回归方程。*U*-test 是假设 2 个样本分别来自除了总体均值以外完全相同的 2 个总体,目的是检验这 2 个总体的均值是否有显著的差别^[17],Wilcoxon 检验适用于未配对样本差异显著性检验^[18]。曼-惠特尼 *U* 检验与 Wilcoxon 符号秩检验是最常用的独立样本非参数检验方法,无需对总体分布做出假定,可

表 3 手术患者基本资料

Tab. 3 Baseline information of patients undergoing gastric cancer

基线信息	年龄/岁	性别/例 (男/女)	身高/cm	体质量/kg	术后 NRS 评分/分	<i>CYP3A4*1G</i> CC、CT(野生型)/ TT(突变型)	<i>COMT val158met</i> GG、GA(野生 型)/AA(突变型)	<i>OPRM1 A118G</i> AA(野生型)/GG、 GA(突变型)	<i>ABCB1 C3435T</i> CC、CT(野生 型)/TT(突变型)	不良反应 (有/无)
胃癌	62.59±10.08	40/30	164.83±7.95	60.35±12.05	1.59±0.98	66/4	64/6	35/35	59/11	16/54
肺癌	61.64±12.01	42/28	164.41±8.18	62.50±9.17	1.96±1.02	65/5	61/9	40/30	58/12	10/60
<i>F</i> 值	2.539	4.209	0.045	0.000	0.228	0.470	2.707	1.437	0.205	4.955
显著性 (双尾)值	0.618	0.293	0.850	1.000	0.634	0.494	0.102	0.233	0.651	0.028

以用来比较 2 组分布未知的样品差异。

表 2 4 种基因型的 SNP 赋值

Tab. 2 SNP assignment of four genotypes

基因型	赋值
<i>CYP3A4*1G rs2242480</i>	野生型 CC/CT 1 突变型 TT 0
<i>COMT Val158Met rs4680</i>	野生型 GG/GA 1 突变型 AA 0
<i>OPRM1 A118G rs1799971</i>	野生型 AA 1 突变型 GG/GA 0
<i>ABCB1 C3435T rs1045642</i>	野生型 CC/CT 1 突变型 TT 0

2 结果

2.1 患者基本资料

患者临床基本信息见表 3,胃癌组和肺癌组所有患者各基因型频率符合 H-W(Hardy-Weinberg)平衡($P>0.05$),除不良反应外,其他差异均无统计学意义。

2.2 建立患者术后舒芬太尼镇痛给药剂量的多元线性回归方程

经单因素方差分析,胃癌患者的性别、*OPRM1 A118G*、*ABCB1 C3435T* 对术后舒芬太尼的镇痛给药剂量影响差异有统计学意义,结果见表 4。将以上 3 个显著影响因素及术后舒芬太尼给药剂量代入预拟定的多元线性回归方程中,结果显示,拟合效果整体有效($R^2=0.150$, $F=3.893$, $P=0.013$),*D-W* 值为 1.477,证明各自变量间是相互独立的,共线性诊断 $VIF=1.006<10$,证明各自变量间不存在共线性,最终得出多元线性回归方程为术后舒芬太尼给药剂量 $y=4.104-0.222\times[\text{性别}]+0.021\times[\text{OPRM1 A118G}]+0.249\times[\text{ABCB1 C3435T}]$ (表 5),该回归方程中,患者 *ABCB1 C3435T* 的基因型因素对于整体方程贡献最大,而 *OPRM1 A118G* 的基因型因素贡献小,性别因素为负相关,由方程中的回归标准化残差直方图(图 1)可看出回归方程标准化残差呈正态分布,该方程能够较好地反映术后舒芬太尼镇痛给药剂量情况。

表 4 胃癌患者术后舒芬太尼使用剂量影响因素的单因素方差分析结果

Tab. 4 Results of univariate analysis of variance of postoperative sufentanil dosage in patients with gastric cancer

影响因素	F 值	P 值
年龄	0.874	>0.05
男	6.096	0.016
身高	0.955	>0.05
体质量	0.564	>0.05
术后 NRS 评分	0.611	>0.05
CYP3A4*1G	0.418	>0.05
COMT val158met	0.596	>0.05
OPRM1 A118G	5.048	0.027
ABCB1	4.519	0.037
不良反应	0.102	>0.05

表 5 多元线性回归方程系数

Tab. 5 Coefficient of multiple linear regression equation

模型	未标准化系数		标准化系数	t 值	P 值
	B	标准误差	Beta		
(常量)	4.104	0.110		37.326	0.000
性别	-0.222	0.085	-0.297	-2.611	0.011
OPRM1	0.021	0.079	0.012	2.018	0.046
ABCB1	0.249	0.108	0.261	2.298	0.025

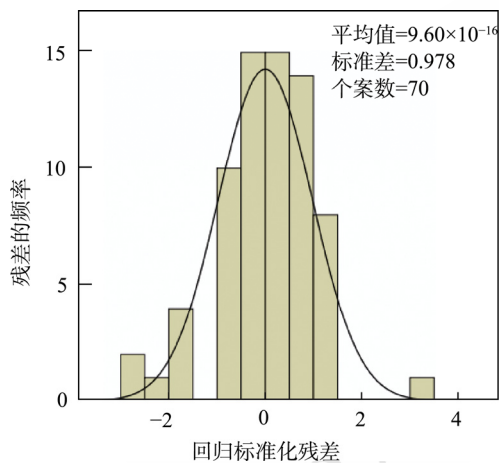


图 1 多元线性回归方程标准化残差直方图

Fig. 1 Standardized histogram residuals of multiple linear regression equation

2.3 验证术后舒芬太尼镇痛给药剂量的多元线性回归方程

在已建立的多元线性回归方程中, 仅需纳入肺癌患者的性别、*OPRM1*、*ABCB1* SNP, 代入回归方程中计算 70 名肺癌患者术后舒芬太尼给药剂量, 所得结果与肺癌患者实际术后舒芬太尼用量进行秩和检验, 结果显示, U-test 检验值为 2 066.500, Wilcoxon 检验值为 4 551.500, 经以上术后舒芬太尼给药剂量计算公式进行实际用药剂量对数转换, 得出肺癌患者术后舒芬太尼给药剂量预测值

(4.234±0.349)和实际值(4.313±0.396)间差异无统计学意义($Z=-1.599$, $P=0.110$), 说明肺癌患者术后舒芬太尼给药预测剂量的多元线性回归方程有效。

3 讨论

胃癌是我国最常见的消化道肿瘤, 来源于胃黏膜上皮, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势^[19], 给我国带来了严重的疾病治疗负担。目前在临床上治疗胃癌的主要方法是手术切除癌灶及部分可能受浸润的胃体, 但术后会给患者带来巨大的疼痛, 严重影响患者术后生活质量^[20]。肺癌是当前全球癌症发病率与死亡率居首位的肿瘤, 同胃癌类似, 外科手术也仍是治疗肺癌的重要方法, 对于肺癌手术的患者, 手术后来自诸如皮肤切口、深部组织损伤、术后放置的胸腔引流管等的急性疼痛一旦处理不当会导致慢性疼痛风险增加, 甚至造成死亡, 而有效的术后镇痛会为患者带来很多益处, 可降低手术并发症发生率, 缩短患者住院时间, 降低患者治疗成本, 提高患者术后满意度等^[21]。选择以上两大癌种具有很强的术后镇痛治疗代表性和前瞻性, 可以有效的为患者经历大手术后的疼痛治疗方式带来启发。

本研究构建预测方程时除纳入患者临床基本信息以外, 同时纳入了 *CYP3A4*1G*、*COMT Val158Met*、*OPRM1A118G*、*ABCB1 C3435T SNP*, 这是对以往预测方程的延伸与创新。在最终的预测方程中, *CYP3A4*1G* 和 *COMT Val158Met* SNP 未纳入, 主要考虑因素如下, 如前言所述, 虽大部分研究证明了 *CYP3A4* 与阿片类药物体内代谢关系密切, 但也有学者认为肝药酶 *CYP* 家族中除了 *CYP3A4*, 其他基因型(如: *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2C8*)都会影响舒芬太尼的代谢^[22], 而对于 *COMT* SNP 也有相反观点指出其 SNP 与术后阿片类药物镇痛给药剂量无关^[23-24], 在本次研究中, 除以上可能因素以外, 也有可能是因为纳入的患者中以上 2 种基因型不是主要影响因素, 其他影响作用强的自变量因素弱化了其二者对预测方程的贡献。最终结果显示, 综合性别、*OPRM1* 和 *ABCB1* SNP 可预测患者术后镇痛所需舒芬太尼的给药剂量。

虽然本研究已尽可能多地纳入了能够收集到的患者所有临床信息资料, 但方程中 R^2 值偏小, 且根据单因素方差分析能够纳入的自变量偏少, 因此在今后的研究中需要发掘更多的影响因素,

涵盖患者人种类别、手术大小、术式、病理类型、并发症等。同时考虑到本研究为国内基于遗传因素对中国汉族人群术后舒芬太尼镇痛给药剂量预测方程构建的首次尝试,因此只对各基因型的野生型及突变型进行了区分,未对各基因型的纯合子突变及杂合子突变进行区分。在今后的研究中笔者将对纯合子及杂合子突变再进行细化,同时挖掘能够获得的可能影响患者术后镇痛的遗传因素,如疼痛基因 DNA 甲基化与去甲基化、组蛋白乙酰化与去乙酰化、非编码 RNA 信息等,纳入到预测方程中^[25],对其进行更好的完善,以期为术后疼痛患者带来更好的个体化镇痛治疗。

REFERENCES

- [1] 陈丽, 赵跃辉, 刘小立. 舒芬太尼在癌痛治疗中的应用进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(11): 859-862.
- [2] PU J, WANG N, HUANG Z K, et al. Correlation between gene polymorphism and opioid efficacy in patients with gastric or intestinal cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019(23): 9393-9410.
- [3] 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.
- [4] WU X P, WEI Z J, JIANG Y. Analysis of risk factors of postoperative pain[J]. J Clin Anesthesiol(临床麻醉学杂志), 2011, 27(4): 353-355.
- [5] XIAO B, ZHANG X A, SHI C. Studies on clinical pharmacokinetics of sufentanil and its application[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2008, 25(4): 298-301.
- [6] HAMADEH I S, ZHANG Q, STEUERWALD N, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms on intravenous tacrolimus exposure and adverse events in adult allogeneic stem cell transplant patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): 656-663.
- [7] LIU X, HUANG X, ZHANG S S, et al. Correlations between CYP3A4 polymorphism and susceptibility to breast cancer in Chinese Han population[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(2): 179-188.
- [8] PENG C, DING Y, YI X, et al. Polymorphisms in CYP450 genes and the therapeutic effect of atorvastatin on ischemic stroke: A retrospective cohort study in Chinese population[J]. Clin Ther, 2018, 40(3): 469-477.
- [9] ZHANG J L, ZHANG L, ZHAO X, et al. Association between MDR1/CYP3A4/OPRM1 gene polymorphisms and the post-Caesarean fentanyl analgesic effect on Chinese women[J]. Gene, 2018(661): 78-84.
- [10] CHIDAMBARAN V, GANG Y, PILIPENKO V, et al. Systematic review and meta-analysis of genetic risk of developing chronic postsurgical pain[J]. J Pain, 2020, 21(1/2): 2-24.
- [11] CHATTI I, CREVEAUX I, WOILLARD J B, et al. Association of the OPRM1 and COMT genes' polymorphisms with the efficacy of morphine in Tunisian cancer patients: Impact of the high genetic heterogeneity in Tunisia?[J]. Therapie, 2016, 71(5): 507-513.
- [12] KONG X Y, DENG H, GONG S, et al. Lack of associations of the opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) with alcohol dependence: Review and meta-analysis of retrospective controlled studies[J]. BMC Med Genet, 2017, 18(1): 120. Doi: 10.1186/s12881-017-0478-4.
- [13] REN Z Y, XU X Q, BAO Y P, 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): 131-152.
- [14] CASCORBI I. P-glycoprotein: Tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations[J]. Handb Exp Pharmacol, 2011(201): 261-283.
- [15] LI N, ZHANG S M, LI M, et al. Correlation study of ABCB1 C3435T and G2677AT gene morphology with patient's cancerous pain perception[J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2020, 28(1): 134-138.
- [16] SHAO C C, ZHANG Y, HONG F Z, et al. Hospitalization expenses and the influencing factors for scar uterine maternal subsequent delivery in a tertiary hospital of Shandong Province[J]. J Shandong Univ: Heal Sci(山东大学学报: 医学版), 2019, 57(2): 88-92, 124.
- [17] CHEN D, LIANG Z X, LI H M. The statistical tests on distance distribution of over-represented motif pairs in the process of combinatorial regulation[J]. Genom Appl Biol(基因组学与应用生物学), 2013, 32(1): 111-114.
- [18] ZHU X L. The application of non-parametric methods in marketing research[J]. Stat Educ(统计教育), 2004(3): 15-17.
- [19] YANG M H, LUO J Y, QIAO M L, et al. GC-MS analysis of volatile oil from *Ferula ferulaeoides* and anti-gastric cancer activity of D-limonene *in vitro*[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(7): 806-813.
- [20] JIANG L Y. Effect of standardized pain management on postoperative pain control and inflammatory factors in patients with gastric cancer[J]. Med J Liaoning(辽宁医学杂志), 2020, 34(3): 75-77.
- [21] ZHOU Y. Gene polymorphism affects the requirements of opioids for patient controlled intravenous analgesia of non-small cell lung cancer patients after thoracotomy[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016.
- [22] GUITTON J, BURONFOSSE T, DÉSAGE M, et al. Possible involvement of multiple cytochrome P450S in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil[J]. Biochem Pharmacol, 1997, 53(11): 1613-1619.
- [23] 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(2): 24.
- [24] REYES-GIBBY C C, SHETE S, RAKVÁG T, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene[J]. Pain, 2007, 130(1/2): 25-30.
- [25] PAN Z Q, CAO J L. Epigenetic mechanism of chronic pain and new targets for the development of analgesic drugs[J]. Prog Pharm Sci(药理学进展), 2017, 41(5): 330-339.

收稿日期: 2020-06-02
(本文责编: 李艳芳)