OPRM1 基因 *A118G* 多态性与吗啡使用剂量的 meta 分析

张雪，梁月琴*(昆明市延安医院药学部，昆明 650051)

摘要：目的 系统评价 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性与吗啡使用剂量之间的相关性。**方法** 检索 PubMed 和 EMBASE 数据库以评估 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性与吗啡使用剂量相关性的病例-对照研究。采用 Stata 12.0 软件进行系统性评价。**结果** 共纳入 16 篇文献，合计患者 4 115 例。Meta 分析结果显示：*OPRM1* 基因 *A118G* 多态性突变野生杂合子(AG)吗啡的需要量比野生纯合子(AA)高(*P*=0.009)，突变纯合子(GG)吗啡的需要量较纯合子(AA)更高(*P*=0.000)。显性遗传模型(AG+GG)吗啡的需要量较野生纯合子(AA)高(*P*=0.000)。亚组分析中，对于种族，突变纯合子(GG)、野生杂合子(AG)和野生纯合子(AA)，白种人群吗啡需求量均高于亚洲人群，且患者年龄和疼痛评分也是吗啡需求量的重要预测因子。**结论** 在 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性突变中，G 等位基因携带者均需要较高剂量的吗啡，且白种人群吗啡需求量均高于亚洲人群。

关键词：*OPRM1* 基因 *A118G* 多态性；吗啡；使用剂量；meta 分析

中图分类号：R969.4　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2020)19-2390-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.016

引用本文：张雪，梁月琴. *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性与吗啡使用剂量的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学，2020，37(19)：2390-2396.

Association Between *A118G* Polymorphism in *OPRM1* Gene on Morphine Dosage: A Meta-analysis

ZHANG Xue, LIANG Yueqin*(*Department of Pharmacy, Kunming Yan'an Hospital, Kunming 650051, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the association between *OPRM1* gene *A118G* polymorphism and morphine dosage. **METHODS** Case-control study that retrieved PubMed and EMBASE databases to assess the correlation between *OPRM1* gene *A118G* polymorphism and morphine dosage. Meta-analysis was performed by using Stata 12.0 software. **RESULTS** A total of 16 case-control studies involving 4 115 patients were included. The results of meta-analysis showed that the morphine requirement of wild heterozygotes(AG) of *OPRM1* gene *A118G* polymorphism was higher than that of wild homozygotes(AA)(*P*=0.009), and the morphine requirement of mutant homozygotes(GG) was higher than that of homozygotes(AA)(*P*=0.000). The morphine requirement of dominant genetic model(AG+GG) was higher than that of wild homozygote(AA)(*P*=0.000). In the subgroup analysis, for race, the mutant homozygotes(GG), wild heterozygotes(AG) and wild homozygotes(AA), the requirement for morphine in the Caucasian population was higher than in the Asian population, and patient age and pain scores were also significant predictors of morphine consumption. **CONCLUSION** In the *A118G* polymorphism mutation of *OPRM1* gene, G allele carriers have a higher demand for morphine, and the requirement for morphine in the Caucasian population was higher than in the Asian population.

KEYWORDS: *OPRM1* gene *A118G* polymorphism; morphine; dosage; meta-analysis

阿片类药物仍然是缓解中度至重度急性术后疼痛的一线治疗药物，吗啡和患者自控镇痛分别是最广泛使用的治疗药物和治疗方式[1]。由于阿片类镇痛药主要通过 *μ*-阿片受体基因(*μ*-opioid receptor gene，*OPRM1*)起作用，因此 *OPRM1* 的功能变异是影响吗啡功效差异的主要候选者。*OPRM1* 基因中与镇痛相关的位点有 *A6V*、*N40D*、*R260H*、*R265H* 和 *S268P*，其中 *N40D* 即 *A118G* 最为常见。*A118G* 突变是 *OPRM1* 基因第 118 位的核苷酸由腺苷酸(A)突变为鸟苷酸(G)，使 *μ* 阿片受体第 40 位氨基酸天冬酰胺被天冬氨酸取代。*OPRM1*(*A118G*)基因可根据突变类型分为 AA 型、AG 型及 GG 型 3 种基因型。

μ-阿片受体(*OPRM1*)*A118G*/rs1799971 单核苷酸多态性可能有助于阿片类药物反应的药物遗传学。在人类 *OPRM1* 基因 *A118G* 的类似替代小鼠模型中的研究显示，与 AA 基因型相比，具有 GG 基因型小鼠脑的一些区域中对吗啡的镇痛反应降低。一项关于 *OPRM1* 基因 *A118G* 对疼痛反应影响的研究表明，在疼痛控制方面将药物遗传学整

作者简介：张雪，女，硕士，主管药师　Tel: 15812051675　E-mail: 837197724@qq.com　***通信作者：**梁月琴，女，主任药师　Tel: 13987647853　E-mail: 1598203375@qq.com

合到临床中为时过早[2]。然而，最近有人提出，并非所有临床疼痛综合征都会受到特定药物遗传学标记的同等影响，正如并非所有疼痛模型对阿片类药物都有同样的反应[3]。在遗传因素中，多态性，特别是 *OPRM1* 中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms，SNP)，编码 μ-阿片受体的基因和吗啡的最重要靶点，是遗传影响阿片类药物功效的主要候选者。已经确定了 *OPRM1* 中的许多 SNP，但只有少数探索了阿片类镇痛的可能相关性，也就是说 *OPRM1* 基因 *A118G* 对疼痛镇痛药需求的影响仍然存在争议[4-5]。因此，本研究系统评价 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性与吗啡需求量的相关性，为临床合理选择镇痛药及使用剂量的确定提供依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略

通过检索 PubMed、EMBASE 等数据库，检索年限均为数据库建库至 2018 年 4 月，纳入文献限制为已发表的英文文献。使用以下关键词和/或主题词：*OPRM1*、*A118G*、polymorphism、genetic 及其相应的不同表达。结合自由词和各数据库的主题词，运用布尔逻辑符、通配符和范围运算符等制定检索式。

1.2 纳入标准

研究应符合以下标准：① 研究类型为病例-对照研究；② 研究对象为阿片类药物使用吗啡镇痛的人群；③ 暴露因素为 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性；④ 结局指标为 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性与镇痛吗啡第 1 个 24 h 内的使用剂量；⑤ 已公开发表的英文文献。筛选标题和摘要，并进一步评估全文，以确认纳入资格。

1.3 排除标准

非临床研究、综述性文献、病例报道、会议摘要、重复研究及数据不全或无原始数据的文献。

1.4 数据提取与质量评价

所有可能相关的文献均由 2 名研究者独立完成，如遇分歧，则通过讨论协商解决。资料提取内容包括：第一作者、发表时间、研究人群的种族、人口统计学资料(患者数量、年龄)、疼痛评分、给药途径、镇痛剂、诊断、各基因型病例数、各基因型吗啡的使用剂量、基因多态性是否符合哈迪-温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium，HWE)等。

1.5 统计分析

根据 HWE 平衡，对纳入研究的 *OPRM1* 基因 *A118G* 基因型和等位基因频率进行分析，P<0.05 提示有统计学意义。采用 Stata 12.0 统计软件进行 meta 分析，吗啡需求量数据计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，合并统计量采用标准化均数差(standardized mean difference，SMD)，合并统计量的分析采用 Z 检验，P<0.05 提示有统计学意义，并计算其 95%*CI*。异质性检验中，同时结合 I^2 进行定量分析。若 I^2<50%，P>0.05，说明各研究之间不存在统计学异质性，则采用固定效应模型进行数据合并分析；反之若 $I^2 \geqslant 50\%$，$P \leqslant 0.05$，则采用随机效应模型进行数据合并分析。按照研究设计类型进行亚组分析；运用 Begg 秩相关法和 Egger 回归法定量识别发表偏倚，P>0.05 为无明显发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 365 篇，通过阅读文题和摘要，286 篇文献被剔除，其中包括重复的论文、评论或报告。筛选其余 79 篇文章的全文，排除了 63 篇，最终获得 16 篇文献[6-21]，共计病例 4 115 例。对照组基因型和基因频率都符合 HWE 平衡。文献筛选流程及结果见图 1。

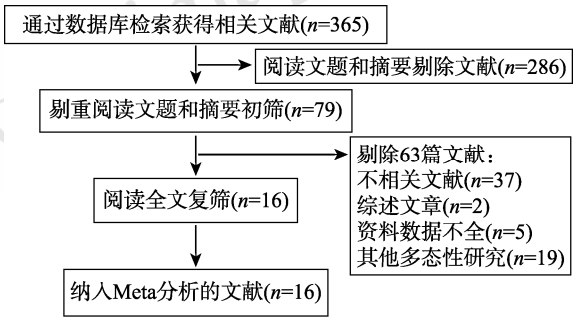

图 1 文献检索流程及结果

Fig. 1 Process and result of literature retrieval

2.2 纳入研究的基本特征

最终纳入的 16 项研究的一般特征见表 1。16 项研究中包含患者 4 115 例，其中 2 066 例为 AA 基因型，2 049 例为 AG/GG 基因。

2.3 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性与吗啡需求量相关性 meta 分析

2.3.1 AA *vs* AG 共纳入 16 个研究。Meta 分析结果显示，*OPRM1* 基因 *A118G* 多态性 AA 基因型的吗啡需求量与 AG 基因型比较，有统计学意义(P=0.009)，见图 2。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristic of studies included

纳入研究	年份	人群	年龄/岁	疼痛评分	基因型分布			吗啡使用剂量($\bar{x}\pm s$，mg·d^{-1})			HWE	给药途径	诊断
					AA	AG	GG	AA	AG	GG			
Hajj A[13]	2017	白种人	57	3.4±2.93	69	20	0	2.9.97±26.96	51.37±46.35	0	0.232	镇痛泵	肿瘤患者
De Gregori M[12]	2016	白种人	63	>3	136	56	9	12.1±4.2	24.6±6.3	30.8±2.4	0.304	镇痛泵	腹部手术
Chidambaran V[14]	2015	白种人	14.49	4.60	67	20	1	1.82±0.68	2.04±0.82	2.04±0.82	0.715	镇痛泵	选择性脊柱融合手术
Bastami S[15]	2014	白种人	51.50	<3	29	7	2	25±18	25±20	44±20	0.115	镇痛泵	子宫切除术
Gong XD[6]	2013	亚洲人	63.4±13.7	<4	44	50	18	72.48±64.05	97.33±69.07	152.34±83.13	0.551	口服	肿瘤患者
Sia AT[7]	2013	亚洲人	47.3±5.21	1.325±0.86	354	474	145	14.87±10.74	16.59±12.31	18.98±13.2	0.504	镇痛泵	子宫切除术
Chen LK[9]	2013	亚洲人	>45	>3	56	57	16	22.6±24.3	23.1±29.55	26.1±27.8	0.800	镇痛泵	子宫切除术
Kolesnikov Y[16]	2011	白种人	54.6±11.1	0~2	82	17	3	71.6±44.7	66.7±26.1	66.7±26.1	0.091 8	镇痛泵	前列腺或子宫切除术
Lötsch J[17]	2009	白种人	58.5±14.6	3.7±2.6	259	81	10	142.8±221.9	112.7±126	34±18	0.240	静脉注射	肿瘤患者
Tan EC[8]	2009	亚洲人	32.4	1.67±0.67	389	435	170	9.5±7.57	10.3±8.77	12.53±11.73	0.011 6	镇痛泵	选择性剖宫产
Sia AT[18]	2008	亚洲人	32.6	3.35±3.61	271	234	80	5.94±7.36	7.97±8.47	9.38±9.36	0.011 5	静脉注射	选择性剖宫产
Chou WY[11]	2006	亚洲人	46.0±6.0	3.8±1.6	43	19	18	27.11±9.57	29.46±8.79	33.32±10.49	<0.05	静脉注射	子宫切除术
Chou WY[10]	2006	亚洲人	66.3±6.9	2.1±1.0	62	27	11	24.3±15.4	22.2±14.6	36.1±15.2	0.006 9	镇痛泵	全膝关节置换术
Janicki PK[19]	2006	白种人	<45	3.25±0.38	70	31	0	5.8±0.8	6.71±1.7	0	0.252	静脉注射	选择性腹腔镜腹腔镜
Coulbault L[20]	2006	白种人	56±12	3.5±2.1	57	15	2	49.9±16.8	52.3±23.0	58.5±32.8	0.418	静脉注射	结直肠手术
Klepstad P[21]	2004	白种人	64±13	2.3±1.3	78	17	4	97±89	66±50	225±143	0.027 4	口服	肿瘤患者

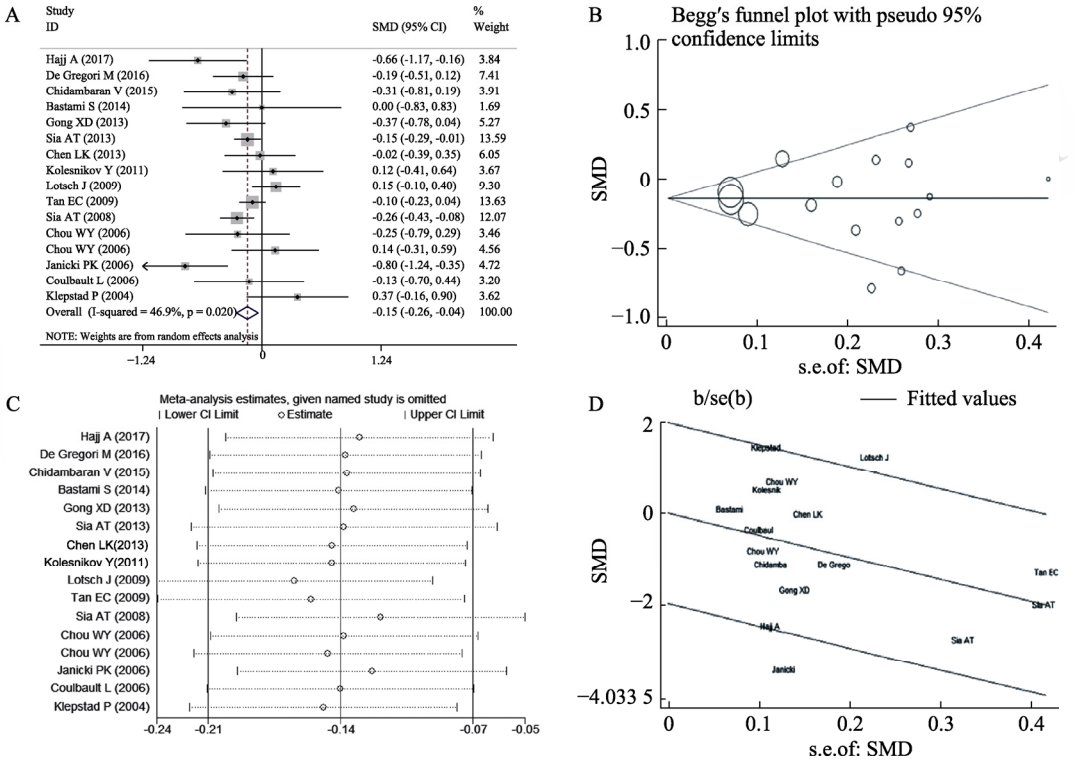

图 2 AA 与 AG 比较

A–森林图；B–Begg 的漏斗图检测发表偏倚(Begg's test *P*=0.928, Egger's test *P*=0.809)，圆圈代表个体研究权重；C–敏感性分析；D–异质性 Galbraith 图。

Fig. 2 AA *vs* AG

A–forest plots; B–Begg's funnel plot to detect publication bias(Begg's test *P*=0.928, Egger's test *P*= 0.809), the circles represent the weight of individual study; C–sensitivity analyses; D–Galbraith plot for heterogeneity.

2.3.2 AA *vs* GG 共纳入 16 个研究。Meta 分析结果显示，*OPRM1* 基因 *A118G* 多态性 AA 基因型的吗啡需求量与 GG 基因型比较，有统计学意义(*P*=0.000)，见图 3。

2.3.3 AG+GG *vs* AA 共纳入 16 个研究。AA 基因型和 G 等位基因携带者中所需吗啡的需求量，meta 分析结果显示，*OPRM1* 基因 *A118G* 多态性的显性遗传模型(AG+GG)吗啡需求量与 AA 基因型比较，有统计学意义(*P*=0.000)，见图 4。目前的分析显示 G 等位基因的“剂量依赖性”效应。

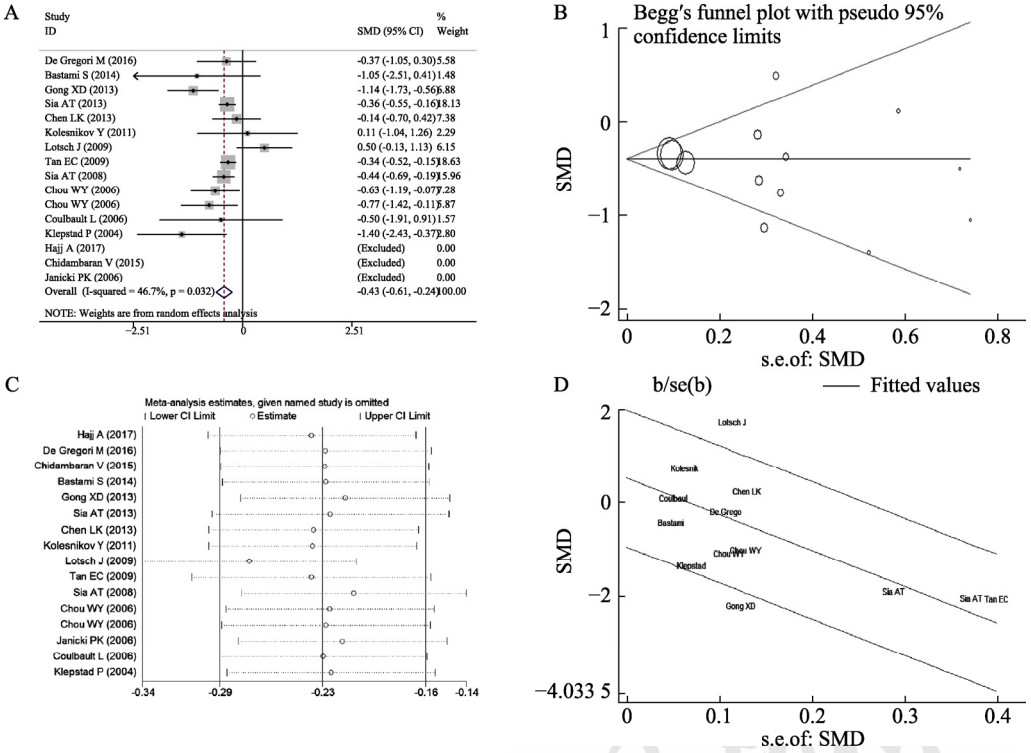

图 3　AA 与 GG 比较

A–森林图；B–Begg 的漏斗图检测发表偏倚(Begg's test P=0.329，Egger's test P=0.438)，圆圈代表个体研究权重；C–敏感性分析；D–异质性 Galbraith 图。

Fig. 3　AA *vs* GG

A–forest plots; B–Begg's funnel plot to detect publication bias(Begg's test P=0.329, Egger's test P=0.438), the circles represent the weight of individual study; C–sensitivity analyses; D–Galbraith plot for heterogeneity.

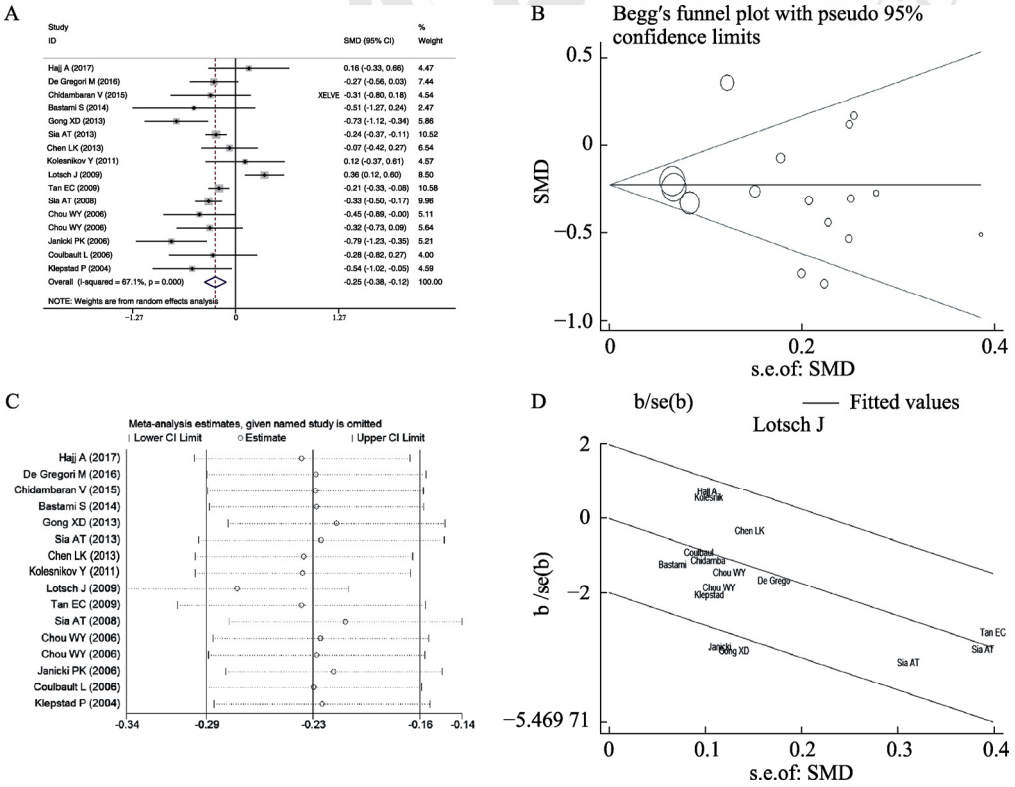

图 4　AA 与 AG + GG 比较

A–森林图；B–Begg 的漏斗图检测发表偏倚(Begg's test P=0.857，Egger's test P=0.611)，圆圈代表个体研究权重；C–敏感性分析；D 异质性 Galbraith 图。

Fig. 4　AA *vs* AG+GG

A–forest plots; B–Begg's funnel plot to detect publication bias(Begg's test P=0.857, Egger's test P=0.611), the circles represent the weight of individual study; C–sensitivity analyses; D–Galbraith plot for heterogeneity.

2.3.4 发表偏倚检测　结果显示，图形分布较集中，漏斗图左右对称较好，采用 Begg 秩相关法和 Egger 回归法定量识别发表偏倚，提示不存在发表偏倚。逐一剔除某单项研究重新进行 meta 分析后，前后结果改变不明显，说明本研究结果有较好的可靠性。

2.4 亚组分析

对于种族，在亚洲人群中，本研究发现 *OPRM1 A118G* 多态性在野生杂合子突变，突变纯合子和显性遗传模型中，G 等位基因携带者需要高剂量的吗啡处理。在突变纯合子中，亚洲人群观察到 *A118G* 等位基因与需要吗啡处理的需求之间的关联，但在白种人群中未观察到，结果见表 2。然而，白种人群在突变纯合子和显性遗传模型中，G 等位基因携带者需要更高剂量的吗啡处理。总之，无论在野生杂合子模型，突变纯合子模型和显性遗传模型中，白种人群中吗啡处理的需求量均高于亚洲人群。另外，年龄和疼痛评分也显示 *OPRM1 A118G* 多态性对吗啡需求量有影响。对于年龄，各组均显示 *OPRM1 A118G* 多态性在吗啡治疗中的影响，中年患者对吗啡的需求明显低于年轻患者。关于疼痛评分，各组显示 *OPRM1 A118G* 多态性在吗啡治疗中的显著影响，吗啡使用剂量随疼痛评分增加而增加。对于不同的给药途径，在通过镇痛泵和静脉注射给药途径中，本研究发现 *OPRM1 A118G* 多态性在野生杂合子突变，突变纯合子和显性遗传模型中，G 等位基因携带者均需要更高剂量的吗啡。对于口服给药，在野生杂合子突变中未观察到 *A118G* 等位基因与吗啡需求量之间的关联，但在突变纯合子和显性遗传模型中，发现 G 等位基因携带者需要高剂量的吗啡处理，结果见图 5。

表 2　亚组分析结果

Tab. 2　Results of subgroup meta-analysis

项目	*N*	AA *vs* AG					AA *vs* GG					AA *vs* AG+GG				
		[a]*P*	I^2/%	Pooled SMD(95%*CI*)	*Z*	[b]*P*	[a]*P*	I^2/%	Pooled SMD(95%*CI*)	*Z*	[b]*P*	[a]*P*	I^2/%	Pooled SMD(95%*CI*)	*Z*	[b]*P*
纳入研究	16	0.020	46.9	–0.15(–0.26, –0.04)	2.60	0.009	0.032	46.7	–0.43(–0.61, –0.24)	4.55	0.000	0.000	67.1	–0.25(–0.38, –0.12)	3.64	0.000
人群																
亚洲人	7	0.503	0.0	–0.15(–0.23, –0.07)	3.69	<0.001	0.141	37.7	–0.44(–0.60, –0.28)	5.44	<0.001	0.093	42.8	–0.30(–0.52, –0.07)	2.62	0.009
白种人	9	0.022	57.1	–0.23(–0.49, 0.04)	1.64	0.102	0.333	12.7	–0.59(–1.09, –0.09)	2.31	0.021	0.093	42.8	–0.30(–0.52, –0.07)	2.62	0.009
年龄																
<45	5	0.044	59.1	–0.20(–0.30, –0.10)	3.89	0.000	0.551	0.0	–0.39(–0.53, –0.24)	5.33	0.000	0.114	46.3	–0.29(–0.38, –0.20)	6.03	0.000
≥45	11	0.098	37.7	–0.09(–0.19, 0.00)	1.90	0.058	0.011	57.7	–0.39(–0.55, –0.24)	5.00	0.000	0.000	71.3	–0.17(–0.26, –0.08)	3.71	0.000
疼痛评分																
≤3	7	0.512	0.0	–0.09(–0.18, 0.00)	1.93	0.053	0.327	13.5	–0.38(–0.51, –0.25)	5.84	0.000	0.628	0.0	–0.23(–0.32, –0.15)	5.36	0.000
>3	9	0.011	59.6	–0.22(–0.32, –0.11)	3.97	0.000	0.009	67.7	–0.41(–0.59, –0.23)	4.41	0.000	0.000	80.6	–0.22(–0.32, –0.12)	4.26	0.000

注：*N*–纳入的研究数量；SMD–标准均数差；[a]*P*–异质性 *P* 值；[b]*P*–*Z* 检验 *P* 值。

Note: *N*–number of studies; SMD–standardized mean differences; [a]*P*–value for heterogeneity; [b]*P*–value for significance of *Z* test.

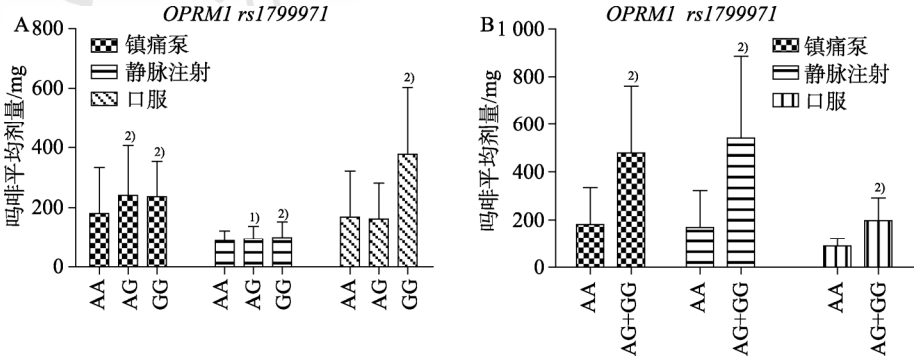

图 5　不同基因型与不同给药途径需要吗啡的平均剂量

A–各个基因型不同给药途径需要吗啡的平均剂量；B–AA 野生纯合子和携带 G 等位基因不同给药途径需要吗啡的平均剂量；与 AA 基因型比较，[1)]*P*<0.05，[2)]*P*<0.01。

Fig. 5　Average doses of morphine in different genotype and different methods

A–average doses of morphine each genotype to different methods; B–average doses of morphine for AA homozygote model and G-allele carriers to different methods; compared with AA genotype, [1)]*P*<0.05, [2)]*P*<0.01.

3 讨论

肿瘤疼痛是一种机制独特而复杂的慢性疼痛，疼痛控制常不理想。*OPRM1*(*A118G*)基因突变会引起编码 μ-阿片受体蛋白改变，影响吗啡活性代谢产物吗啡-6-葡萄糖醛酸(morphine-6-glucuronide，M6G)对受体的激动，导致吗啡的镇痛疗效存在个体差异。

本项荟萃分析中，研究评估了 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性和吗啡需求量之间对疼痛的影响，发现 *OPRM1* 基因 *A118G* 遗传变异对吗啡需求量有显著影响。在 16 项研究中的 4 115 例患者，其中 2 066 例为 AA 基因型，2 049 例 AG/GG 基因型[6-21]，目前的研究表明 GG 基因型的携带者需要更高剂量的吗啡。药物遗传学，也称为基因型指导处方，是一种旨在使医学治疗适应患者遗传状态的新概念[22]。它使人们能够理解遗传变异如何用于定制管理疼痛的疗法。本研究检测了 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性对吗啡需求量的影响，发现 G 等位基因呈现“剂量依赖性”效应，白种人群对吗啡需求量高于亚洲人群，研究也表明 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性和患者年龄、疼痛评分与吗啡的需求量有关联。吗啡使用剂量随年龄增大而减小，随疼痛评分增加而增加。

亚组荟萃分析，研究发现白种人群对吗啡需求量高于亚洲人群。种族差异仍不清楚，但有可能假设如下：首先，G 等位基因携带者表现出增加的疼痛反应，导致对镇痛药的剂量需求更高[23]。其次，白种人群中 *A118G* 等位基因突变的频率相对在亚洲人群中观察到的较低。在白种人群中，*A118G* 等位基因突变的频率较低，约 11.5%，突变纯合子和野生杂合子的突变频率分别约为 2%和 20%[24]。然而，在亚洲人群中进行了研究，*A118G* 等位基因突变的频率约为 40%[25]。第三，与 *A118G* 多态性连锁不平衡可能影响 μ-阿片受体功能。最后，不同的环境，可能是种族差异(如吸烟率或当地饮食习惯)，也可能有所贡献[26-27]。

在本研究中，患者年龄和疼痛评分也是吗啡需求量的重要预测因子。中年患者对吗啡的需求明显低于年轻患者，这可能是由于吗啡在中年患者体内的药动学发生了改变(如吸收、分布、代谢和消除)，因此，中年患者对减轻疼痛的吗啡需求量减少。此外，吗啡需求量随着疼痛评分的增加而增加，这种疼痛程度反映了疾病的进展，因此，随着疾病的进展需要更高剂量的吗啡减轻疼痛。

当然，这项研究有一些局限性。首先，未达到显著性亚组的样本量很小。其次，没有针对非遗传性混杂因素调整数据，例如性别，潜在疾病和伴随的多模式镇痛。第三，患者被诊断出不同类型的肿瘤，并通过多种途径(口服、静脉内、鞘内等)进行治疗。第四，在各种临床环境和不同人群中，这些研究报道了 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性与疼痛评级和吗啡的使用之间的关联。

总之，本研究结果显示 *OPRM1* 基因 *A118G* 多态性对吗啡需求量有显著影响，且白种人群对吗啡需求量高于亚洲人群。本研究结果仍需要大样本多中心的随机对照试验来验证。

REFERENCES

[1] SCHUG S A, PALMER G M, SCOTT D A, et al. Acute pain management: Scientific evidence, fourth edition, 2015 [J]. Med J Aust, 2016, 204(8): 315-317.

[2] ZHANG X, LIANG Y, ZHANG N, et al. The relevance of the *OPRM1* 118A>G genetic variant for opioid requirement in pain treatment: A meta-analysis [J]. Pain Physician, 2019, 22(4): 331-340.

[3] KINDLER L L, SIBILLE K T, GLOVER T L, et al. Drug response profiles to experimental pain are opioid and pain modality specific [J]. J Pain, 2011, 12(3): 340-351.

[4] KONG Y, YAN T, GONG S, et al. O pioid receptor mu 1 (*OPRM1*) *A118G* polymorphism (*rs1799971*) and postoperative nausea and vomiting [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(9): 2764-2780.

[5] GRAY K, ADHIKARY S D, JANICKI P K. Pharmacogenomics of analgesics in anesthesia practice: A current update of literature [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2018, 34(2): 155-160.

[6] GONG X D, WANG J Y, LIU F, et al. Gene polymorphisms of *OPRM1 A118G* and *ABCB1 C3435T* may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(5): 2937-2943.

[7] SIA A T, LIM Y, LIM E C, et al. Influence of mu-opioid receptor variant on morphine use and self-rated pain following abdominal hysterectomy [J]. J Pain, 2013, 14(10): 1045-1052.

[8] TAN E C, LIM E C, TEO Y Y, et al. Ethnicity and OPRM variant independently predict pain perception and patient-controlled analgesia usage for post-operative pain [J]. Mol Pain, 2009, 5(1): 1-8.

[9] CHEN L K, CHEN S S, HUANG C H, et al. Polymorphism of μ-opioid receptor gene(*OPRM1*: C.118A>G) might not protect against or enhance morphine-induced nausea or vomiting [J]. Pain Res Treat, 2013(2013): 1-7.

[10] CHOU W Y, YANG L C, LU H F, et al. Association of μ-opioid receptor gene polymorphism(*A118G*) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee

arthroplasty [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2006, 50(7): 787-792.
[11] CHOU W Y, WANG C H, LIU P H, et al. Human opioid receptor *A118G* polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy [J]. Anesthesiology, 2006, 105(2): 334-337.
[12] DE GREGORI M, DIATCHENKO L, INGELMO P M, et al. Human genetic variability contributes to postoperative morphine consumption [J]. J Pain, 2016, 17(5): 628-636.
[13] HAJJ A, HALEPIAN L, OSTA N, et al. *OPRM1* c.118A>G polymorphism and duration of morphine treatment associated with morphine doses and quality-of-life in palliative cancer pain settings [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 669.
[14] CHIDAMBARAN V, MAVI J, ESSLINGER H, et al. Association of *OPRM1 A118G* variant with risk of morphine-induced respiratory depression following spine fusion in adolescents [J]. Pharmacogenomics J, 2015, 15(3): 255-262.
[15] BASTAMI S, GUPTA A, ZACKRISSON A L, et al. Influence of *UGT2B7*, *OPRM1* and $ABCB_1$ gene polymorphisms on postoperative morphine consumption [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 115(5): 423-431.
[16] KOLESNIKOV Y, GABOVITS B, LEVIN A, et al. Combined catechol-*O*-methyltransferase and *μ*-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects [J]. Anesth Analg, 2011, 112(2): 448-453.
[17] LÖTSCH J, VON HENTIG N, FREYNHAGEN R, et al. Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers [J]. Pharmacogenet Genomics, 2009, 19(6): 429-436.
[18] SIA A T, LIM Y, LIM E C P, et al. *A118G* single nucleotide polymorphism of human *μ*-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia [J]. Anesthesiology, 2008, 109(3): 520-526.
[19] JANICKI P K, SCHULER G, FRANCIS D, et al. A genetic association study of the functional *A118G* polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain [J]. Anesth Analg, 2006, 103(4): 1011-1017.
[20] 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.
[21] KLEPSTAD P, RAKVÅG T T, KAASA S, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48(10): 1232-1239.
[22] ABBASI J. Getting pharmacogenomics into the clinic [J]. JAMA, 2016, 316(15): 1533-1535.
[23] 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.
[24] HAJJ A, HALEPIAN L, OSTA N, et al. *OPRM1* c.118A>G polymorphism and duration of morphine treatment associated with morphine doses and quality-of-life in palliative cancer pain settings [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 669-685.
[25] HILLMAN R T, SANCHEZ-MIGALLON A, MEYER L A, et al. Patient characteristics and opioid use prior to discharge after open gynecologic surgery in an enhanced recovery after surgery(ERAS) program [J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(3): 604-609.
[26] OU W C, HUANG Y C, HUANG C L, et al. Interaction between cytochrome P450 2A6 and Catechol-O-Methyltransferase genes and their association with smoking risk in young men [J]. Behav Brain Funct, 2017, 13(1): 1-10.
[27] KYU O T, KWANMIEN K, SANGHOON J, et al. Association between perioperative cholesterol level and analgesia after video-assisted thoracoscopic surgery [J]. Korean J Anesthesiol 2019, 72(2): 135-142.

收稿日期：2019-12-20
(本文责编：沈倩)

http://www.chinajmap.com