·临床研究·

中国西北部地区汉族患者麻醉药物相关基因多态性的分布

刘广林　路志红　陈敏　王洁茹　聂煌　董海龙

【摘要】 **目的**　对中国西北部地区汉族手术患者 OPRM1、CYP3A4 * 1G、SLCO1B1 和 ABCB1 的基因型种类进行回顾，明确与镇痛和肌松相关的基因突变率。**方法**　西京医院 2016 年 9 月至 2017 年 4 月籍贯为西北地区省市(陕西、甘肃、宁夏、青海、新疆)的汉族手术患者3 213例，男1 492例，女1 721例，对其 OPRM1、CYP3A4 * 1G、SLCO1B1 和 ABCB1 基因多态性检测结果进行回顾。**结果**　OPRM1(118A＞G)突变杂合子 AG 型的占比为 42.11%，突变纯合子 GG 型的占比为 12.14%。CYP3A4 * 1G 的 CC、TT、TC、CT 的占比分别为 29.69%、4.17%、65.67%、0.47%。SLCO1B1 杂合子 AG 型的占比为 37.44%，GG 型的占比为 55.21%。ABCB1 的 CC、TT、TC、CT 的占比分别为 13.07%、44.60%、0.28%、42.05%。男性和女性各基因型分布差异无统计学意义。**结论**　西北汉族手术患者中与芬太尼等阿片类药物和罗库溴铵用量相关的 4 个基因位点突变率均较高，提示基因多态性序列测定指导麻醉用药具有重要临床价值。

【关键词】　基因多态性；西北地区；汉族群体；频率

Frequency of aneathetics-related genetic polymorphism in the North-western Chinese population

LIU Guanglin，LU Zhihong，CHEN Min，WANG Jieru，NIE Huang，DONG Hailong. Department of Anesthesiology，Xijing Hospital，the Fourth Military Medical University，Xi'an 710032，China
Corresponding author：DONG Hailong，Email：hldong6@hotmail.com

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the incidence of genotypes related to analgesia and muscle relax effects，and to review the genetic polymorphism of OPRM1，CYP3A4 * 1G，SLCO1B1 and ABCB1 in Han population in North-western China. **Methods**　The genotypes of OPRM1，CYP3A4 * 1G，SLCO1B1 and ABCB1 in patients born in North-western China between September，2016 and May，2017 were reviewed. North-western China was defined as Shaanxi，Gansu，Ningxia，Qinghai and Xinjiang Provinces. The distribution of genotypes was recorded. And the differences between male and female patients were compared. **Results**　The frequency was 42.11% for AG genotype and 12.14% for GG genotype of OPRM1 (118A＞G). For CYP3A4 * 1G，the frequencies of CC，TT，TC and CT were 29.69%，4.17%，65.67% and 0.47%，respectively. For ABCB1，the frequencies of CC，TT，TC and CT were 13.07%，44.60%，0.28% and 42.05%，respectivsly. For SLCO1B1，AG genotype appeared in 37.44% of the patients，GG genotype appeared in 55.21% of the patients. There was no difference between the male and the female patients. **Conclusion**　Genotypes related to change of susceptibility to opioids including fentanyl and rocuronium were detected in high percentage of patients in North-western China，indicating that SNP assay for instruction of anesthetic practice be of value.

【**Key words**】　Genetic polymorphism；North-western China；Han population；Frequency

临床实践发现麻醉药物需要量存在个体差异，随着人类基因组计划等基因研究深度的逐渐增加，一些基因位点的多态性已被发现与镇痛、镇静和肌松等麻醉效应相关。

μ 阿片受体是主要的阿片类受体，其编码区位于阿片类受体 μ1 基因，即 OPRM1，位于第 6 号染色体上。A118G 单核苷酸多态性是 μ 阿片类受体基因最常见的突变位点，即 OPRM1 (118A＞G)基因多态性。突变后的受体与 β-内啡肽的亲和力增强，从而影响阿片类药物的受体作用。相对于野生型纯合子(AA)和杂合子(AG)个体，突变型纯合子(GG)表现出对阿片类药物反应降低，需要更多的阿片类药物进行镇痛[1~3]。另一个与阿片类药物有关的是人体肝脏内含量丰富的 CYP 酶 CYP3A4，占肝脏内 CYP 酶的 30% ～ 50%[4]。体内的 CYP3A4 酶对一些阿片类药物的代谢方面发挥重要作用，如舒芬太尼、阿芬太尼和芬太尼等。

基金项目：第四军医大学军事医学提升计划(No.2016TSB-014)
作者单位：710032　西安市，西京医院麻醉科
通信作者：董海龙，Email：hldong6@hotmail.com

罗库溴铵是临床上应用广泛的非去极化中效肌松药，但它在临床使用过程中呈现明显的个体差异。有机阴离子转运多肽 1B1（SLCO1B1）和 ABCB1 是两类细胞膜上的重要的介导药物吸收、分布、转运的转运蛋白，罗库溴铵是它们的作用底物。两个基因的突变均可引起罗库溴铵的作用时效变化[5,6]。

尽管基因型突变有助于指导用药，但术前进行基因多态性测序的价格较高[7]。确定与用药相关的基因突变频率有助于评价基因多态性测定的性价比。OPRM1(118A＞G)和 CYP3A4 基因多态性等位基因突变频率在不同人种差异较大，在我国汉族人群中的报道不一。而 ABCB1 和 SLCO1B1 在汉族人群的突变频率报道也很有限。本研究对我院就诊的西北地区汉族患者进行基因多态性检测结果的回顾，观察其 OPRM1、CYP3A4 * 1G、SLCO1B1 和 ABCB1 的基因型种类，以期了解西北地区患者中与阿片类药物和罗库溴铵相关的基因突变率，为基因多态性序列测定的临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料　本研究在西京医院进行，筛选 2016 年 9 月至 2017 年 4 月籍贯为西北地区省市(陕西、甘肃、宁夏、青海、新疆)的汉族手术患者，性别和年龄不限。对其基因多态性检测结果进行回顾。

观察指标　采集患者基本信息和基因多态性检测结果，包括 OPRM1(118A＞G)、CYP3A4 * 1G (25343C＞T)、SLCO1B1（388A＞G）和 ABCB1 (1236T＞C)基因型。OPRM1(118A＞G)基因型包括 AA、AG 和 GG；CYP3A4 * 1G 基因型包括 CC、TT、TC 和 CT；SLCO1B1(388A＞G)基因型包括 AA、AG 和 GG；ABCB1(1236T＞C)基因型包括 CT、CC、TC 和 TT。对不同基因型的占比，及性别对基因型分布的影响进行分析。

统计分析　采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。不同性别间基因型分布的比较采用非参数秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

共计3 213例患者纳入分析，其中男1 492例，女1 721例。

OPRM1（118A＞G）基因突变型的占比为 54.25%，其中男性突变占比 53.21%，女性突变占比 55.15%，不同性别患者基因型分布差异无统计学意义。SLCO1B1（388A＞G）基因突变型占比 92.65%，其中男性突变占比 93.17%，女性突变占比 92.21%，不同性别患者基因型分布差异无统计学意义(表 1)。

表 1　OPRM1(118A＞G)和 SLCO1B1(388A＞G)基因型分布的比较[例(%)]

基因位点	性别	基因型		
		AA	AG	GG
OPRM1 (118 A＞G)	男	698(46.78)	617(41.35)	177(11.86)
	女	772(44.86)	736(42.77)	213(12.38)
	共计	1 470(45.75)	1 353(42.11)	390(12.14)
SLCO1B1 (388 A＞G)	男	103(6.90)	556(37.27)	834(55.90)
	女	134(7.79)	647(37.59)	940(54.62)
	共计	237(7.38)	1 203(37.44)	1 774(55.21)

CYP3A4 * 1G(25343 C＞T)基因突变型占比 70.31%，其中男性突变占比 70.38%，女性突变占比 70.25%，不同性别患者基因型分布差异无统计学意义。ABCB1（1236 T＞C）基因突变型占比 86.93%，其中男性突变占比 87.60%，女性突变占比 86.35%，不同性别患者基因型分布差异无统计学意义(表 2)。

讨　　论

本研究显示，OPRM1 A118G 位点突变型占比 54.25%，其中突变杂合子 AG 型的占比为 42.11%，突变纯合子 GG 型的占比为 12.14%。已有研究表明 AG 和 GG 型突变者需要较高剂量的阿片类药物镇痛，GG 型尤甚[1,2,8]。与阿片类药物相关的另一个基因位点是 CYP3A4 * 1G，其单核苷酸多态性中，TT 型者需要较低剂量，TC/CC 型者需要较高剂量才能控制疼痛，可比 TT 型者高 20%～40%的剂量[9～11]。本研究手术患者中纯合子 CC 型仅占 29.69%，低于基因库中报道的中国人 58.5%的频率，提示西北地区可能有较高比例的患者需要较大的阿片类药物剂量。因此，根据基因多态性检测结果对阿片类药物的剂量做出调整，将对约 50%～70%患者的镇痛效果和并发症产生影响。

与罗库溴铵有关的两个基因位点的突变率也表现出了同样的趋势。SLCO1B1 位点突变型纯合子 AA 型占 7.38%，与基因库中报道的中国人(CHB/CHD)频率为 3.5%～7.3%一致。结合 Mei 等[5]的

表 2　CYP3A4 * 1G(25343 C>T)和 ABCB1(1236 T>C)基因型分布的比较[例(%)]

基因位点	性别	基因型			
		CC	TT	TC	CT
CYP3A4 * 1G(25343 C>T)	男	442(29.62)	42(2.81)	1 005(67.36)	3(0.20)
	女	512(29.75)	92(5.35)	1 105(64.21)	12(0.70)
	共计	954(29.69)	134(4.17)	2 110(65.67)	15(0.47)
ABCB1(1236 T>C)	男	185(12.40)	670(44.91)	0(0.00)	637(42.69)
	女	235(13.65)	763(44.33)	9(0.52)	714(41.49)
	共计	420(13.07)	1 433(44.60)	9(0.28)	1 351(42.05)

报道，罗库溴铵给药后恢复时间延长的 AG 和 GG 型占了大多数，反之也提示有少部分 AA 纯合子患者可能对罗库溴铵的需要量较大。ABCB1(1236 T>C)的 TT 型占 44.60%，与基因库中报道的国人的 45.88%～51.22%基本一致。TC 和 CC 型较之 TT 型起效时间和恢复时间均更长[5]，提示有 55.40%的患者更易发生肌松残余[5, 12]。因此，有近半数的患者使用罗库溴铵时应酌情减量，或在术毕积极给予拮抗，保证患者的安全。

本研究中各基因位点基因型的分布在不同性别间差异无统计学意义，但既往研究提示同一基因型患者不同性别对药物的反应可能不同[13]，因此对不同性别的患者基因型测定都具有临床指导价值。

综上所述，西北地区汉族手术患者中与芬太尼等阿片类药物和罗库溴铵用量相关的四个基因位点突变率均较高，造成患者对药物的需要量发生改变，若仍采用常规用量则相应的不良反应也可能增加。因此，基因多态性序列测定指导麻醉用药具有重要临床价值。

参　考　文　献

[1] Zwisler ST, Enggaard TP, Mikkelsen S, et al. Lack of association of OPRM1 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms to oxycodone response in postoperative pain. J Clin Pharmacol, 2012, 52(2): 234-242.

[2] 王中玉，张卫，阚全程，等. μ阿片受体 A118 G 基因多态性对妇科手术患者疼痛敏感性的影响. 中华麻醉学杂志，2010，30(2)：159-161.

[3] Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. Pain, 2006, 121(1): 1-5.

[4] Klees TM, Sheffels PB, Thummel KE, et al. Pharmacogenetic determinants of human Liver microsomal alfentanil metabolism and the role of cytochrome P450 3A5. Anesthesiologist, 2005, 102(3): 550-556.

[5] Mei Y, Wang SY, Li Y, et al. Role of SLCO1B1, ABCB1, and CHRNA1 gene polymorphisms on the efficacy of rocuronium in Chinese patients. J Clin Pharmacol, 2015, 55(3): 261-268.

[6] Sortica Vde A, Ojopi EB, Genro JP, et al. Influence of genomic ancestry on the distribution of SLCO1B1, SLCO1B3 and ABCB1 gene polymorphisms among Brazilians. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012, 110(5): 460-468.

[7] Candiotti K. Anesthesia and pharmacogenomics: not ready for prime time. Anesth Analg, 2009, 109(5): 1377-1378.

[8] Chou WY, Wang CH, Liu PH, et al. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. Anesthesiology, 2006, 105(2): 334-337.

[9] Yuan R, Zhang X, Deng Q, et al. Impact of CYP3A4 * 1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery. Clin Chim Acta, 2011, 412(9-10): 755-760.

[10] Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, et al. Influence of CYP3A5 * 3 polymorphism and interaction between CYP3A5 * 3 and CYP3A4 * 1G polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(4): 245-250.

[11] Yuan JJ, Hou JK, Zhang W, et al. CYP3A4 * 1G genetic polymorphism influences metabolism of fentanyl in human liver microsomes in Chinese patients. Pharmacology, 2015, 96(1-2): 55-60.

[12] Qi TL, Zhou YH, Yuan JJ, et al. Effect of ABCB1rs12720464 and rs1055302 polymorphisms in Chinese patients on the time course of action of rocuronium administered as a single dose. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(6): 462-470.

[13] Kleinjan M, Poelen EA, Engels RC, et al. Dual growth of adolescent smoking and drinking: evidence for an interaction between the mu-opioid receptor (OPRM1) A118G polymorphism and sex. Addict Biol, 2013, 18(6): 1003-1012.

(收稿日期：2017－05－04)