

· 临床研究 ·

阿片受体 A118G 基因多态性与经皮穴位电刺激镇痛效应的相关性

荚亚男 莫云长 王宏法 罗佛全 王均炉

【摘要】 目的 探讨 μ 阿片受体 A118G 基因 (OPRM1 A118G) 多态性与经皮穴位电刺激 (TEAS) 镇痛效应的相关性。**方法** 选择择期行腹腔镜辅助经阴子宫切除术 (LAVH) 患者 50 例, 年龄 18~64 岁, BMI 19~28 kg/m², ASA II 或 III 级。所有患者接受全身麻醉, 并于麻醉诱导前 30 min 于双侧足三里和三阴交穴位行 TEAS, 2/100 Hz 疏密波、电流强度 6~12 mA, 直至手术结束。使用基因测序技术检测 OPRM1 A118G 基因多态性, 根据基因型分为野生型纯合子组 (AA 组, $n=20$)、突变型杂合子组 (AG 组, $n=25$) 和突变型纯合子组 (GG 组, $n=5$)。记录 TEAS 前即刻和刺激后 30 min 痛阈 (PT) 和耐痛阈 (PTT), PT 和 PTT 变化率, 丙泊酚、顺式阿曲库铵、舒芬太尼、瑞芬太尼和总阿片类药物用量, 术后 2、4、6、12、24、48 h 活动时 VAS 疼痛评分和补救镇痛情况。**结果** AA 组 20 例, AG 组 25 例, GG 组 5 例。G 等位基因频率为 35%。AG 组和 GG 组刺激前即刻 PT 明显低于 AA 组 ($P < 0.05$), 刺激后 30 min PT 明显高于 AA 组 ($P < 0.05$), PT 和 PTT 变化率明显高于 AA 组 ($P < 0.05$)。AG 组和 GG 组总阿片类药物用量明显低于 AA 组 ($P < 0.05$), 术后 6、12 h AG 组和 GG 组活动时 VAS 疼痛评分明显低于 AA 组 ($P < 0.05$)。三组刺激前即刻 PTT, AG 组和 GG 组刺激前即刻和刺激后 30 min PT、PTT, AG 组和 GG 组总阿片类药物用量, 术后不同时点 AG 组和 GG 组活动时 VAS 疼痛评分差异无统计学意义。**结论** OPRM1 A118G 基因突变可降低基础痛阈, 但其对 TEAS 更敏感。TEAS 的镇痛效应差异与 OPRM1 A118G 基因多态性有关。

【关键词】 基因多态性; 经皮穴位电刺激; μ 阿片受体基因; 镇痛效应; 疼痛敏感性

Correlation between A118G gene polymorphism of opioid receptor and analgesic effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation JIA Yanan, MO Yunchang, WANG Hongfa, LUO Foquan, WANG Junlu. Department of Anesthesiology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China

Corresponding author: WANG Junlu, Email: wangjunlu973@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between μ opioid receptor A118G gene (OPRM1 A118G) polymorphism and transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) analgesia. **Methods** Fifty patients scheduled for laparoscopic assisted vaginal hysterectomy, aged 18–64 years, BMI 19–28 kg/m², ASA physical status II or III, were selected. All the patients received general anesthesia, and TEAS was performed at bilateral Zusanli and Sanyinjiao 30 minutes before anesthesia induction, with 2/100 Hz density wave and current of 6–12 mA until the end of the operation. A118G polymorphism were screened for the participants, and were divided into 3 groups: wild-type homozygous group (group AA, $n=20$), mutant heterozygous group (group AG, $n=25$), and mutant homozygous group (group GG, $n=5$) according to the genotype. The pain threshold (PT) and pain tolerance threshold (PTT) immediately before and 30 minutes after TEAS, the change rates of PT and PTT, the dosage of propofol, cisatracurium, sufentanil, remifentanyl and total opioid, and the VAS score during exercise at 2, 4, 6, 12, 24, 48 hours after operation and the remedial analgesia were recorded. **Results** It turned out that 20 cases in group AA, 25 cases in group AG, and 5 cases in group GG. G allele incidence was 35%. The immediate PT of groups AG and GG before stimulation was significantly lower than that of group AA ($P < 0.05$); meanwhile, the PT 30 minutes after stimulation in groups AG and GG was significantly higher than that of group AA ($P < 0.05$), and the change rates of PT and PTT were significantly higher than that of group AA ($P < 0.05$). Furthermore, the total opioid dosage in groups AG and GG were significantly lower than that of group AA

DOI: 10.12089/jca.2022.07.004

基金项目: 温州市科技局项目 (Y20190202)

作者单位: 310014 浙江省人民医院 杭州医学院附属人民医院麻醉科 (荚亚男、王宏法、罗佛全); 温州医科大学附属第一医院麻醉科 (莫云长、王均炉)

通信作者: 王均炉, Email: wangjunlu973@163.com

($P < 0.05$), the VAS score during exercise at 6, 12 hours after operation in groups AG and GG was significantly lower than that of group AA ($P < 0.05$). PTT immediately before stimulation among the three groups, PT and PTT immediately before and 30 minutes after stimulation in groups AG and GG, the total dosage of opioid in groups AG and GG, and the VAS score during exercise of groups AG and GG different time points after operation had no statistical significance. **Conclusion** The A118G allele gene mutation in OPRM1 can reduce the basic pain threshold, but it is more sensitive to TEAS. The difference of analgesic effect of TEAS is related to OPRM1 A118G gene polymorphism.

【Key words】 Gene polymorphism; Transcutaneous electrical acupoint stimulation; μ opioid receptor gene; Analgesic effect; Pain sensitivity

经皮穴位电刺激 (transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS) 通过作用于人体特定穴位而产生多种不同疗效, 被广泛应用于急慢性疼痛的缓解、针刺麻醉及多种疾病的治疗^[1-6]。然而其镇痛效应存在较大的个体差异性^[7-8], 机制尚未明确。目前, μ 阿片受体是主要的阿片类受体, 是内源性阿片肽和阿片类镇痛药物的重要靶受体。A118G 单核苷酸多态性 (OPRM1 A118G 基因多态性) 是 μ 阿片受体基因最常见的突变位点。TEAS 镇痛效应的个体差异性是否与 OPRM1 A118G 基因多态性有关, 目前尚不明确。本研究拟探讨 OPRM1 A118G 基因多态性与 TEAS 镇痛效应间的相关性, 为 TEAS 更有效地应用于临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院医学伦理委员会审批通过 (2017-192), 患者或家属签署知情同意书。选择择期行腹腔镜辅助经阴子宫切除术 (laparoscopic assisted vaginal hysterectomy, LAVH) 患者, 年龄 18~64 岁, BMI 19~28 kg/m², ASA II 或 III 级。所有患者符合 2018 年《国际妇科内镜协会阴式子宫切除术循证学指南》^[9] 中腹腔镜辅助经阴子宫切除术诊断标准。排除标准: 长期服用阿片类药物、苯二氮䓬类药物或有药物滥用史, 严重心、肺、肝肾功能不全, 有神经病变或感染影响皮肤电刺激区域, 近 4 周有进行相关电刺激治疗。

麻醉方法 所有患者入室后开放静脉通路, 常规监测 SpO₂、BP 和 ECG。由同一位有经验的麻醉科医师予麻醉诱导: 静注舒芬太尼 0.4 μ g/kg、丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg, 经口气管插管。麻醉维持: 丙泊酚 4~12 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹、七氟醚 1%~2%, 维持 BIS 40~60。瑞芬太尼 0.1~0.3 μ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹, 调节其输注速率, 维持手术体积分描计指数 (surgical pleth index, SPI) 40~60。术中 BP 波动幅度超过基础值 20% 且经调整瑞芬太尼剂量后仍不能恢复, 则静注去氧肾上腺素 0.05~0.10

mg 或硝酸甘油 10~20 μ g; HR<50 次/分, 静注阿托品 0.5 mg。手术开始 5 min 予追加舒芬太尼 0.1 μ g/kg 加强镇痛, 手术结束前 30 min 静脉滴注氟比洛芬酯 100 mg 行术后镇痛。术毕气管导管拔除后入 PACU 复苏, 若患者 VAS 疼痛评分 ≥ 4 分, 则单次静脉注射舒芬太尼 0.1 μ g/kg 补救镇痛, 直至 VAS 疼痛评分 <4 分。

TEAS 所有患者于麻醉诱导前 30 min, 用 HANS-200A 经皮穴位神经刺激仪 (批号: 200110514089) 行双侧足三里、三阴交穴经皮穴位持续电刺激, 刺激频率为 2/100 Hz 疏密波, 电流强度以患者可耐受为度 (6~12 mA), 直至手术结束。

基因检测 麻醉前采集受试者静脉血 5 ml, 用全血基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA, 采用测序法进行 OPRM1 A118G 基因多态性位点检测。引物序列: 上游引物 5'-ACAGCAGGAGCTGTGGAG-3', 下游引物 5'-GACAATCACATACATGACCAGGAAG-3', 扩增包含有 118 位核苷酸多态性位点的 400 bp 基因片段。根据基因型检测结果, AA 为野生型纯合子、AG 为突变型杂合子、GG 为突变型纯合子。根据基因型检测结果分为三组: 野生型纯合子组 (AA 组)、突变型杂合子组 (AG 组) 和突变型纯合子组 (GG 组)。

观察指标 分别在电刺激前和电刺激后 30 min (麻醉诱导前) 对受试者行疼痛敏感性测定。采用 HANS-200A 刺激仪测定患者电刺激痛阈 (pain threshold, PT) 和耐痛阈 (pain tolerance threshold, PTT)。患者取仰卧位, 两电极固定在右侧前臂三角肌部位, 电极片大小均为 1.0 cm $\times$ 1.0 cm, 电极间距离 1.5 cm, 刺激频率 50 Hz, 波宽 0.5 ms, 电压 220 V, 刺激个数定为 64 个^[10]。电流强度从 0 开始, 每次递增 1.0 mA, 逐渐调大输出电流强度并询问和观察患者的反应, 分别记录患者开始有轻微刺痛感觉时的电流强度和能够耐受的最大电流强度, 重复测定 3 次, 分别取其平均值为 PT 和 PTT。

记录刺激前即刻和刺激后 30 min PT、PTT、PT、

PTT 变化率。PT 变化率为: $[(\text{刺激后 } 30 \text{ min PT} - \text{刺激前即刻 PT}) / \text{刺激前即刻 PT}] \times 100\%$, PTT 变化率为: $[(\text{刺激后 } 30 \text{ min PTT} - \text{刺激前即刻 PTT}) / \text{刺激前即刻 PTT}] \times 100\%$ 。记录丙泊酚、顺式阿曲库铵、舒芬太尼、瑞芬太尼用量和总阿片类药物用量。总阿片类药物用量包括麻醉诱导和维持期间以及术后患者为达到有效镇痛(VAS 疼痛评分 <4 分)所需的舒芬太尼和瑞芬太尼总用量(以 $1.0 \mu\text{g}$ 舒芬太尼 = $10.0 \mu\text{g}$ 瑞芬太尼, 统一换算为瑞芬太尼的剂量)^[11]。记录术后 2、4、6、12、24、48 h 活动时(咳嗽或翻身)的 VAS 疼痛评分和补救镇痛情况。

统计分析 根据前期研究 G 等位基因携带个体和 AA 基因型个体平均 PTT 变化率分别为 18.5% 和 11.7%, 设定 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$, G 等位基因发生率 35%, 考虑 10% 的脱落率, 最终纳入患者 50 例。

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内比较采用重复测量数据方差分析; 非正态分布计量资料以中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。不同基因型频率的统计采用 Fisher 确切检验, Hardy-Weinberg 平衡检验采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究最终纳入患者 50 例, AA 组 20 例, AG 组 25 例, GG 组 5 例, G 等位基因频率为 35%。三组患者年龄、BMI、ASA 分级、手术时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 三组患者一般情况的比较

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	ASA II/III 级 (例)	手术时间 (h)
AA 组	20	46.9 $\pm$ 8.5	23.3 $\pm$ 2.9	17/3	1.4 $\pm$ 0.3
AG 组	25	42.0 $\pm$ 7.5	22.6 $\pm$ 4.0	20/5	1.2 $\pm$ 0.6
GG 组	5	39.0 $\pm$ 6.2	21.5 $\pm$ 1.1	5/0	1.3 $\pm$ 0.2

AG 组和 GG 组刺激前即刻 PT 明显低于 AA 组($P<0.05$), 刺激后 30 min PT 明显高于 AA 组($P<0.05$), PT 和 PTT 变化率明显高于 AA 组($P<0.05$)。三组刺激前即刻 PTT, AG 和 GG 组不同时点 PT、PTT 差异无统计学意义(表 2)。

表 2 三组患者不同时点 PT、PTT 和变化率的比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	刺激前 即刻	刺激后 30 min	变化率 (%)
PT (mA)	AA 组	20	20.6 $\pm$ 5.3	22.0 $\pm$ 5.2	8.0 $\pm$ 7.2
	AG 组	25	16.4 $\pm$ 3.2 ^a	25.1 $\pm$ 4.1 ^a	16.6 $\pm$ 14.6 ^a
	GG 组	5	16.2 $\pm$ 2.7 ^a	25.6 $\pm$ 2.7 ^a	16.5 $\pm$ 14.5 ^a
PTT (mA)	AA 组	20	25.3 $\pm$ 5.3	28.2 $\pm$ 5.6	11.9 $\pm$ 4.9
	AG 组	25	23.9 $\pm$ 5.4	28.1 $\pm$ 4.7	20.0 $\pm$ 17.2 ^a
	GG 组	5	22.8 $\pm$ 3.9	28.2 $\pm$ 4.0	24.9 $\pm$ 14.1 ^a

注:与 AA 组比较, ^a $P<0.05$

AG 组和 GG 组总阿片类药物用量明显低于 AA 组($P<0.05$), AG 组和 GG 组总阿片类药物用量差异无统计学意义。三组丙泊酚、顺式阿曲库铵、舒芬太尼、瑞芬太尼用量差异无统计学意义(表 3)。

术后 6、12 h AG 组和 GG 组活动时 VAS 疼痛评分明显低于 AA 组($P<0.05$), 术后不同时点 AG 组和 GG 组活动时 VAS 疼痛评分差异无统计学意义(表 4)。AA 组有补救镇痛 3 例(15%), AG 组 2 例(8%), GG 组无补救镇痛, 三组补救镇痛率差异无统计学意义。

讨 论

OPRM1 A118G 等位基因频率在不同种族间存在一定差异^[12], 其突变率在亚洲人群中相对较高, 在 35%~47% 之间^[13]。在本研究中 G 等位基因发生率为 35%。本研究结果显示 TEAS 前, 突变型杂合子患者和突变型纯合子患者 PT 低于野生型纯合子患者。突变型杂合子患者和突变型纯合子患者刺激前 PT 相似。TEAS 可明显提高突变型杂合子患者和突变型纯合子患者 PT 和 PTT, 但对野生型纯合子患者 PT 和 PTT 影响不明显。TEAS 对突变型杂合子患者和突变型纯合子患者镇痛效果较对野生型纯合子患者效果好。

TEAS 镇痛的机制尚未完全明确。接受 TEAS 治疗患者的脑脊液中 5-羟色胺、内啡肽和脑啡肽水平升高, TEAS 可能通过激活内源性下行性抑制通路以及刺激机体产生内源性阿片肽发挥镇痛作用^[14]。足三里是“足阳明胃经”的主要穴位之一, 有燥化脾湿、生发胃气之能; 三阴交为足三阴经之交会穴, 有健脾益血、调肝补肾、安神助眠之效。电刺激这两个穴位可减轻妇科手术患者术后疼痛^[15]。

μ 阿片受体介导的内源性和外源性镇痛作用,

表 3 三组患者围术期麻醉用药情况的比较

组别	例数	丙泊酚 (mg)	顺式阿曲库铵 (mg)	舒芬太尼 (μ g)	瑞芬太尼 (μ g)	总阿片类 药物 (μ g)
AA 组	20	454.1 $\pm$ 116.4	13.1 $\pm$ 3.0	23.4 $\pm$ 4.5	623.3 $\pm$ 151.2	851.8 $\pm$ 167.0
AG 组	25	446.5 $\pm$ 199.4	12.7 $\pm$ 3.7	19.1 $\pm$ 3.7	541.3 $\pm$ 143.5	711.3 $\pm$ 171.4 ^a
GG 组	5	530.5 $\pm$ 104.6	14.2 $\pm$ 4.6	20.0 $\pm$ 3.2	532.7 $\pm$ 156.2	745.3 $\pm$ 161.4 ^a

注:与 AA 组比较,^a $P<0.05$ 表 4 三组患者术后不同时间点活动时 VAS 疼痛评分的比较[分, $M(IQR)$]

组别	例数	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h
AA 组	20	2(1~2)	3(2~4)	4(3~5)	5(4~5)	2(1~2)	1(0~1)
AG 组	25	2(0~2)	3(2~4)	3(2~4) ^a	3(3~4) ^a	2(1~2)	1(0~1)
GG 组	5	2(1~2)	2(2~3)	3(2~3) ^a	3(3~4) ^a	2(0~2)	0(0~1)

注:与 AA 组比较,^a $P<0.05$

主要受其基因的调节。OPRM1 基因多态性突变的常见位点是 A118G,即外显子 1 第 118 位。突变导致鸟苷酸 G 取代腺苷酸 A,这个替代致使 μ 阿片受体细胞外 N 末端第 40 位氨基酸的表达由天冬氨酸替代天冬酰胺,导致 μ 阿片受体在该区域的一个糖基化位点丢失。本研究结果显示,携带 118G 等位基因个体基础 PT 较野生型低,对疼痛更敏感,这与以往临床研究所表明的携带 118G 突变体的患者术后 VAS 疼痛评分更高、对外源性阿片类药物需求量更大相一致^[16-18]。因为突变后的受体与 β -内啡肽的亲合力增强,G 等位基因纯合子个体 μ 阿片受体与 β -内啡肽的亲合力是 A 等位基因纯合子的 3 倍^[19],致 β -内啡肽与 μ 阿片受体亲合力增加,影响其代谢率及利用率。本研究中突变型杂合子患者和突变型纯合子患者 TEAS 后,PT 和 PTT 变化率明显高于野生型纯合子患者,对阿片类药物总需求量均比野生型纯合子患者明显降低,这可能与突变氨基酸的双重表型效应有关,TEAS 进一步增强了突变个体内源性阿片类系统活性,从而降低其伤害感受。分子水平研究^[20-21]也表明,突变个体内源性阿片类系统的活性增强,内源性阿片类物质效应增加。在未来的临床实践中,有望通过术前基因检测,筛选出疼痛较敏感但对外源性药物效果不佳的 G 等位基因携带个体,应用 TEAS 以减轻其术后疼痛,降低药物相关不良反应。

本研究仍存在一定的局限性。首先,TEAS 镇

痛机制目前尚不明确,术后急性疼痛受多个过程的调节,已知与疼痛相关的基因有多个,包括 5-羟色胺相关基因、儿茶酚邻位甲基转移酶(COMT)基因以及与药物代谢酶相关基因^[22-23],不同基因之间还可能出现协同、拮抗或相加作用,本研究仅就疼痛相关性较高的 OPRM1 基因的单个突变位点进行分析,尽管为常见的突变位点,但无法排除其他相关基因的干扰,不同个体对 TEAS 的反应性以及 TEAS 的内在镇痛机制存在复杂的调节过程。此外,本研究依据基因型进行分组观察,受基因自然突变率、研究条件的限制,不同基因型发生率本身存在较大的差异,达到三组基因型个体数目完全相等,在一定时间内难以实现,在后续的研究中需加以平衡。

综上所述,OPRM1 A118G 基因突变可降低个体基础 PT,但其对 TEAS 更敏感。TEAS 的镇痛效应差异与 OPRM1 A118G 基因多态性有关。对该类基因型个体,辅助应用 TEAS,对解决药物性镇痛不佳,达到更好的镇痛效应,具有积极作用。

参 考 文 献

- [1] 徐紫清,侯怀晶,薛阳,等. 经皮穴位电刺激用于膝关节置换术后镇痛效果的 Meta 分析. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(8): 845-851.
- [2] 常明智,隆巧玉,林瞬艳,等. 经皮穴位电刺激对睡眠障碍老年患者全膝关节置换术后疲劳及谵妄的影响. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(10): 1013-1017.
- [3] 侯宇,韩明明,杨成伟,等. 经皮穴位电刺激对活体供肾者围术期血浆褪黑素水平及术后睡眠质量的影响. 临床麻醉学

- 杂志, 2022, 38(1): 12-16.
- [4] Gao W, Li W, Yan Y, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation applied in lower limbs decreases the incidence of paralytic ileus after colorectal surgery: a multicenter randomized controlled trial. *Surgery*, 2021, 170(6): 1618-1626.
 - [5] Lu Z, Wang Q, Sun X, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation before surgery reduces chronic pain after mastectomy: a randomized clinical trial. *J Clin Anesth*, 2021, 74: 110453.
 - [6] Zeng Y, Xia J, Chen Z, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) for cancer-related fatigue: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2021, 11(11): e049318.
 - [7] Kim SK, Moon HJ, Park JH, et al. The maintenance of individual differences in the sensitivity of acute and neuropathic pain behaviors to electroacupuncture in rats. *Brain Res Bull*, 2007, 74(5): 357-360.
 - [8] Li P, Ayannusi O, Reid C, et al. Inhibitory effect of electroacupuncture (EA) on the pressor response induced by exercise stress. *Clin Auton Res*, 2004, 14(3): 182-188.
 - [9] Chrysostomou A, Djokovic D, Edridge W, et al. Evidence-based guidelines for vaginal hysterectomy of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 231: 262-267.
 - [10] 王中玉, 张卫, 阚全程, 等. μ 阿片受体 A118G 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.
 - [11] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 528-534.
 - [12] Tanaka K, Ikeuchi M, Izumi M, et al. Effects of two different intensities of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain thresholds of contralateral muscles in healthy subjects. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(9): 2771-2774.
 - [13] Ono T, Muto A, Kaneda T, et al. Novel linkage disequilibrium of single nucleotide polymorphisms in the transcriptional regulatory region of micro-opioid receptor gene in Japanese population. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(4): 721-723.
 - [14] Wen J, Chen X, Yang Y, et al. Acupuncture medical therapy and its underlying mechanisms: a systematic review. *Am J Chin Med*, 2021, 49(1): 1-23.
 - [15] 杨玉峰, 路志红, 董海龙, 等. 经皮穴位电刺激对机器人妇科手术患者苏醒质量的影响. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(1): 11-15.
 - [16] Cheng H, Chu X, Yi S. The influence of OPRM1 A118G polymorphism on the dosage of morphine in patients with advanced liver cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(11): 1375-1377.
 - [17] Yu Z, Wen L, Shen X, et al. Effects of the OPRM1 A118G polymorphism (rs1799971) on opioid analgesia in cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*, 2019, 35(1): 77-86.
 - [18] 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. *Pain Physician*, 2019, 22(4): 331-340.
 - [19] Ziółkowska B, Korostyński M, Piechota M, et al. Effects of morphine on immediate-early gene expression in the striatum of C57BL/6J and DBA/2J mice. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(5): 1091-1104.
 - [20] Lötsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther*, 2009, 124(2): 168-184.
 - [21] Huang CJ, Liu HF, Su NY, et al. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia*, 2008, 63(12): 1288-1295.
 - [22] Ren ZY, Xu XQ, Bao YP, et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 2015, 18(2): 131-152.
 - [23] Ho K, Wallace MR, Staud R, et al. OPRM1, OPRK1, and COMT genetic polymorphisms associated with opioid effects on experimental pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacogenomics J*, 2020, 20(3): 471-481.

(收稿日期: 2021-10-21)