

中图分类号: R969.3; R971⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0039-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.011



基因多态性对腹腔镜术后舒芬太尼用量的预测效能*

张奕, 韩强, 阿卜杜拉·阿卜迪艾尼, 贾蔓菁[△]

(新疆医科大学第七附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830028)

摘要:目的 探讨基因多态性用于早期评估患者腹腔镜术后舒芬太尼用量的价值。方法 收集医院2021年4月至2023年3月收治的行腹腔镜手术患者围术期的临床资料,术前采用实时荧光定量聚合酶链反应法测定基因 *CYP3A4*(rs2242480)、*COMT*(rs4680)、*OPRM1*(rs1799971)、*ABCB1*(rs1045642)的单核苷酸多态性(SNP);术后均予静脉自控镇痛泵(枸橼酸舒芬太尼注射液+盐酸托烷司琼注射液)镇痛,记录患者术后24 h舒芬太尼使用量。采用有序 Logistic 回归分析评估腹腔镜术后舒芬太尼用量的相关影响因素;采用 R 软件建立基于独立相关因素的列线图模型,绘制校正曲线、受试者操作特征(ROC)曲线评估模型早期预测价值。结果 共纳入300例患者,术后中位舒芬太尼用量为30.35 μg ,按总用量四分位区间分为A组(总用量 $\leq 25\%$)、B组(总用量26%~50%)、C组(总用量51%~74%)、D组(总用量 $\geq 75\%$),各75例。4组患者手术时间、术前空腹血糖水平及 *CYP3A4*(rs2242480)、*ABCB1*(rs1045642)、*COMT*(rs4680)、*OPRM1*(rs1799971)的基因型比例差异均有统计学意义($P < 0.05$)。有序 Logistic 回归分析显示,手术时间、术前空腹血糖水平、*CYP3A4*(rs2242480)的CT基因型是腹腔镜术后舒芬太尼用量的独立影响因素($P < 0.05$)。术后舒芬太尼用量的早期预测列线图模型的C-指数为0.915,且模型校准曲线与理想模型接近;ROC曲线分析显示,列线图模型在早期评估舒芬太尼用量的药-时曲线下面积(AUC)为0.909,敏感性为82.67%,特异性为86.67%。结论 *CYP3A4*(rs2242480)的SNP是腹腔镜术后舒芬太尼用量的独立影响因素,术前检测患者 *CYP3A4*(rs2242480)的SNP有助于指导临床个体化应用舒芬太尼镇痛。

关键词: *CYP3A4*; 单核苷酸多态性; 舒芬太尼; 腹腔镜手术; 镇痛; *COMT*; *OPRM1*; *ABCB1*

Efficacy of Gene Polymorphism in Predicting the Dosage of Sufentanil After Laparoscopic Surgery

ZHANG Yi, HAN Qiang, Abdula·ABUDUAINI, JIA Manqing

(The Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830028)

Abstract: Objective To investigate the value of gene polymorphism in early assessment of dosage of sufentanil in patients after laparoscopic surgery. **Methods** The clinical data of patients underwent laparoscopic surgery in the perioperative period admitted to the hospital from April 2021 to March 2023 were collected. Before surgery, the single nucleotide polymorphism (SNP) of genes *CYP3A4* (rs2242480), *COMT* (rs4680), *OPRM1* (rs1799971) and *ABCB1* (rs1045642) were detected by the real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction; after surgery, the intravenous patient-controlled analgesia (Sufentanil Citrate Injection + Tropisetron Hydrochloride Injection) was given, and the dosage of sufentanil used by the patients 24 h after surgery was recorded. The relevant factors affecting the dosage of sufentanil after laparoscopic surgery were evaluated by the ordinal Logistic regression analysis. The alignment diagram model based on the independent relevant factors was constructed by the R software, the calibration curve and receiver operating characteristic (ROC) curve were drawn to evaluate the early predictive value of the model. **Results** A total of 300 patients were included, the median postoperative dosage of sufentanil was 30.35 μg . The patients were divided into the group A (total dosage $\leq 25\%$), the group B (total dosage was in the range of 26% to 50%), the group C (total dosage was in the range of 51% to 74%) and the group D (total dosage $\geq 75\%$) based on the quartile interval of total dosage, with 75 cases in each group. The surgical time, preoperative fasting blood glucose (FBG) level, and the genotype proportions of *CYP3A4* (rs2242480), *ABCB1* (rs1045642), *COMT* (rs4680) and *OPRM1* (rs1799971) in the four groups were significantly different ($P < 0.05$). The ordinal Logistic regression analysis showed that the surgical time, preoperative FBG level and CT genotype of *CYP3A4* (rs2242480) were the independent influencing factors of sufentanil dosage after laparoscopic surgery ($P < 0.05$). The C-index of the alignment diagram model for early prediction of postoperative sufentanil dosage was 0.915, and the calibration curve of the model was similar to the ideal curve. The ROC curve analysis showed that the alignment diagram model had an area under the drug-time curve of 0.909, a sensitivity of 82.67% and a specificity of 86.67% in the early assessment of sufentanil dosage. **Conclusion** The SNP of *CYP3A4* (rs2242480) is an independent influencing factor on the

*基金项目:新疆维吾尔自治区药学会科研基金[YXH202211]。

第一作者:张奕,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学及疼痛药物使用,(电子信箱)bodil2015@163.com。

[△]通信作者:贾蔓菁,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)405918634@qq.com。

dosage of sufentanil after laparoscopic surgery. Preoperative detection of the SNP of *CYP3A4* (rs2242480) in patients is helpful to guide the clinical individualized use of sufentanil for analgesia.

Key words: *CYP3A4*; single nucleotide polymorphism; sufentanil; laparoscopic surgery; analgesia; *COMT*; *OPRM1*; *ABCB1*

术后疼痛控制欠佳不仅会导致患者主观感受痛苦,还可引起机体多个系统/器官出现反应,延缓术后康复,延长住院时间,增加医疗费用。腹腔镜围术期镇痛能减轻患者术后的疼痛,但仍难以满足需求,因为外科手术复杂程度高,术后并发症多,且人们对术后镇痛的需求也越来越高^[1]。目前临床用于术后镇痛的一线药物为以舒芬太尼为代表的阿片类药物。影响患者术后疼痛的因素众多,如术前精神状态、手术创伤大小、遗传因素等^[2]。相关研究表明,基因表达的差异对于疼痛敏感性和术后镇痛效果影响较大^[3]。已有研究发现,*CYP3A4*, *COMT*, *OPRM1*, *ABCB1* 等多个基因的单核苷酸多态性(SNP)与疼痛敏感性、阿片类药物术后镇痛效果密切相关^[4] [如 *CYP3A4* (rs2242480)^[5]、*COMT* (rs4680)^[6]、*OPRM1* (rs1799971)^[7]、*ABCB1* (rs1045642)^[8]]。基于此,本研究中探讨了上述4个基因的SNP位点对腹腔镜术后舒芬太尼用量的影响,以期能为术后镇痛的个体化用药及降低药品不良反应发生率提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:择期行腹腔镜手术(包括胃大部切除术、结直肠癌根治术);汉族;年龄18~65岁;能正确使用患者自控镇痛(PCA)泵且术后接受48 h舒芬太尼PCA镇痛;认知和自我评估功能良好;癌症术前未接受放射治疗和化学药物治疗(简称放化疗)。本研究符合《赫尔辛基宣言》且经医院医学伦理委员会批准(审批号K-20210305),患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物过敏;既往存在慢性疼痛,接受过长期镇痛治疗;严重的心、肝、肺、肾功能障碍;精神类疾病;不适合进行此研究的其他情况。

资料收集:收集医院2021年4月至2023年3月收治的行腹腔镜手术治疗患者的资料,包括性别、年龄、体质指数(BMI)、美国麻醉医师协会(ASA)麻醉分级、手术时间、苏醒时间、手术类型;术前1天的空腹血糖(FBG)、白蛋白(Alb)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白细胞计数(WBC)、血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.2 方法

患者完成术前准备后,严格按腹腔镜手术操作指南手术,严格按胃肠外科护理流程予围术期治疗及护理。术后均予PCA:首先予枸橼酸舒芬太尼注射

液(宜昌人福药业有限责任公司,国家准字H20054171,规格为50 μ g:1 mL;下同)5 μ g负荷剂量,静脉缓慢注射,然后连接PCA泵。PCA泵配方为,枸橼酸舒芬太尼注射液150 μ g+盐酸托烷司琼注射液(海南灵康制药有限公司,国药准字H20060287,规格为每瓶5 mg)10 mg,用0.9%氯化钠注射液稀释至150 mL,背景输液速率为1.0 mL/h,PCA剂量为每次0.4 mL,锁定时间为15 min,控制疼痛数字评价量表(NRS)评分<3分(即维持在轻度疼痛)。记录患者术后24 h内的舒芬太尼用量。

1.3 基因多态性分析

采集患者术前禁食12 h后肘静脉血2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,采用酚-氯仿抽提法提取DNA。采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性分析法测定SNP。1)应用Primer 3软件设计*CYP3A4* (rs2242480)、*COMT* (rs4680)、*OPRM1* (rs1799971)、*ABCB1* (rs1045642) 4个基因位点的引物(美国AB公司设计及合成),详见表1。2)PCR反应体系:25 μ L,包括10 pmol/L引物1 μ L, DNA模板约2 μ L, 200 μ mol/L dNTPs 20 μ L, 1 U Taq聚合酶1 μ L, 1.5 mmol/L MgCl₂ 1 μ L。反应条件,96 $^{\circ}$ C预变性6 min;94 $^{\circ}$ C 40 s, 52 $^{\circ}$ C 60 s, 72 $^{\circ}$ C 50 s,共35个循环;72 $^{\circ}$ C延伸7 min。3)采用琼脂糖凝胶电泳鉴别。4)扩增结束后用限制性内切酶MspI和CviQI酶解。5)采用琼脂糖凝胶电泳鉴别基因型。6)采用紫外成像仪拍照。采用Bio-Rad CFX manager 3.0软件进行基因型分析。采用Apaman探针实时荧光定量PCR技术检测4个位点的基因型。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率

表1 引物序列

Tab. 1 Primer sequences

基因(位点)	引物序列
<i>CYP3A4</i> (rs2242480)	F:5'-ACGTTGGATGTGAACCTGGCCACTCACCCTG-3'
	R:5'-ACGTTGGATGGAAGAATCAGTGATTATGC-3'
<i>COMT</i> (rs4680)	F:5'-ACGTTGGATGCATGGCCCGCTGCTGCA-3'
	R:5'-ACGTTGGATGAAAGTGCAGCATGCCCTCCCT-3'
<i>OPRM1</i> (rs1799971)	F:5'-ACGTTGGATGATTGCACTGA-TGCCTTGGCG-3'
	R:5'-ACGTTGGATGTGATGGCCGTGATCATGGAG-3'
<i>ABCB1</i> (rs1045642)	F:5'-ACGTTGGATGATCGTGTCCAGGAGCCCAT-3'
	R:5'-ACGTTGGATGGCTCCAGGCTGTTTATTG-3'
β -actin	F:5'-GTGACGTGGACAATCCGCAAG-3'
	R:3'-CCTTCCACCTGTTGCTGCG-5'

(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行单因素方差分析。采用有序 Logistic 回归分析评估腹腔镜患者术后舒芬太尼用量的相关影响因素;使用 R 软件建立列线图模型,计算 C - 指数,绘制校准曲线,采用受试者操作特征(ROC)曲线评估模型的早期预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

共纳入患者 300 例,其中男 170 例、女 130 例,平均年龄(44.82 ± 8.94)岁,术后舒芬太尼用量 $[30.35(18.33, 47.92)] \mu\text{g}$ 。按舒芬太尼用量的区间范围采用四分位法,将患者分为 A 组(总用量 $\leq 25\%$)、B 组(总用量 $26\% \sim 50\%$)、C 组(总用量 $51\% \sim 74\%$)、D 组(总用量 $\geq 75\%$),各 75 例。4 组患者的临床资料中仅手术时间、FBG 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

2.2 不同基因位点的 SNP 比较

所有基因位点均经 Hardy - Weinberg 平衡定律检验,达到遗传平衡($P > 0.05$)。4 组患者 *CYP3A4* (rs2242480)、*ABCB1* (rs1045642)、*COMT* (rs4680)、*OPRM1* (rs1799971) 不同基因型比例比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

2.3 舒芬太尼用量的相关影响因素分析

有序 Logistic 回归分析显示,手术时间、FBG、*CYP3A4* (rs2242480) CT 基因型是腹腔镜术后舒芬太尼

用量的独立影响因素($P < 0.05$)。详见表 4。

2.4 列线图模型的构建与验证

以独立影响因素构建舒芬太尼用量的早期预测的列线图模型(见图 1),总分 0 ~ 200 分,对应使用高用量舒芬太尼的概率为 0.05 ~ 0.95。经过计算得出 C - 指数为 0.915 $[95\%CI(0.889, 0.984)]$,且模型校准曲线(见图 2)与理想模型接近。ROC 曲线分析显示,列线图模型在早期评估舒芬太尼用量的药 - 时曲线下面积(AUC)为 0.909,敏感性为 82.67%,特异性为 86.67%,详见图 3。

表 3 4 组患者不同基因位点单核苷酸多态性比较(例)

Tab. 3 Comparison of SNP at different gene loci among the four groups (case)							
基因(位点)	基因分型	A 组	B 组	C 组	D 组	χ^2 值	P 值
<i>CYP3A4</i> (rs2242480)	CC	43	50	55	67	23.450	<0.001
	CT	24	20	18	8		
	TT	8	5	2	0		
<i>ABCB1</i> (rs1045642)	TT	10	8	2	2	23.116	<0.001
	TC	25	22	14	11		
	CC	40	45	59	62		
<i>COMT</i> (rs4680)	AA	2	3	7	9	18.254	0.006
	AT	10	14	21	24		
	TT	63	58	47	42		
<i>OPRM1</i> (rs1799971)	CC	65	61	48	44	23.717	<0.001
	CG	10	13	22	24		
	GG	0	1	5	7		

表 2 4 组患者临床资料比较($n = 75$)

Tab. 2 Comparison of clinical data among the four groups ($n = 75$)

项目	A 组	B 组	C 组	D 组	χ^2 / F 值	P 值
性别[例(%)]	男	40(53.33)	43(57.33)	42(56.00)	0.706	0.872
	女	35(46.67)	32(42.67)	33(44.00)		
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	44.76 $\pm$ 8.36	44.85 $\pm$ 8.72	44.73 $\pm$ 8.99	44.89 $\pm$ 7.95	0.098	0.922
ASA 麻醉分级	I 级	61(81.33)	62(82.67)	59(78.67)	0.427	0.935
	II 级	14(18.67)	13(17.33)	16(21.33)		
BMI($\bar{X} \pm s$, kg / m ²)	23.49 $\pm$ 2.64	23.41 $\pm$ 2.77	23.58 $\pm$ 2.19	23.55 $\pm$ 2.71	0.137	0.891
手术时间($\bar{X} \pm s$, min)	146.37 $\pm$ 36.22	152.35 $\pm$ 33.86	158.44 $\pm$ 31.73	165.77 $\pm$ 35.74	7.881	<0.001
苏醒时间($\bar{X} \pm s$, min)	10.31 $\pm$ 2.36	10.29 $\pm$ 2.55	10.33 $\pm$ 2.16	10.22 $\pm$ 2.41	0.231	0.818
手术类型	胃大部切除术	50(66.67)	53(70.67)	51(68.00)	0.310	0.958
	结直肠癌根治术	25(33.33)	22(29.33)	24(32.00)		
FBG($\bar{X} \pm s$, mmol / L)	5.73 $\pm$ 1.44	5.84 $\pm$ 1.35	5.96 $\pm$ 1.42	6.32 $\pm$ 1.35	9.261	<0.001
Alb($\bar{X} \pm s$, g / L)	40.28 $\pm$ 4.61	40.25 $\pm$ 5.71	40.33 $\pm$ 4.87	40.35 $\pm$ 4.26	0.097	0.923
AST($\bar{X} \pm s$, U / L)	21.34 $\pm$ 4.66	21.31 $\pm$ 4.75	21.19 $\pm$ 4.66	21.22 $\pm$ 4.21	0.165	0.869
WBC($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9$ / L)	6.89 $\pm$ 1.27	6.81 $\pm$ 1.31	6.86 $\pm$ 1.35	6.88 $\pm$ 1.31	0.047	0.962
SCr($\bar{X} \pm s$, μmol / L)	92.22 $\pm$ 24.63	92.28 $\pm$ 19.47	93.67 $\pm$ 20.49	93.94 $\pm$ 20.31	0.467	0.641
BUN($\bar{X} \pm s$, mmol / L)	8.29 $\pm$ 1.74	8.27 $\pm$ 1.89	8.24 $\pm$ 1.75	8.22 $\pm$ 1.63	0.254	0.799
IL - 6($\bar{X} \pm s$, pg / mL)	63.48 $\pm$ 6.22	63.37 $\pm$ 6.31	64.49 $\pm$ 5.38	64.41 $\pm$ 5.57	0.965	0.336
TNF - α ($\bar{X} \pm s$, pg / mL)	19.95 $\pm$ 6.34	19.82 $\pm$ 6.22	19.73 $\pm$ 6.36	19.64 $\pm$ 5.21	0.327	0.744

表4 有序 Logistic 回归分析结果

Tab. 4 Results of the ordinal Logistic regression analysis

因素	β	标准误	Wald	P值	OR	95%CI
手术时间	0.010	0.004	5.244	0.022	1.010	(1.001,1.018)
FBG水平	0.226	0.068	11.024	0.001	1.253	(1.097,1.431)
<i>CYP3A4</i> (rs2242480)			9.673	0.008	1	
CT	-1.099	0.418	6.922	0.009	0.333	(0.147,0.756)
TT	-1.899	1.059	3.215	0.073	0.150	(0.019,1.193)
<i>ABCB1</i> (rs1045642)			6.998	0.030	1	
TC	0.483	0.837	0.333	0.564	1.622	(0.314,8.366)
CC	1.318	0.779	2.860	0.091	3.734	(0.811,17.190)

分值

0102030405060708090100

手术时间(min)

4080120160200240

FBG(mmol/L)

2345678910

CYP3A4

CT
TTCC

总分

020406080100120140160180200

高用量风险

0.050.500.750.95

图1 腹腔镜术后舒芬太尼高用量评估列线图模型

Fig. 1 Alignment diagram model for evaluating the high dosage of sufentanil after laparoscopic surgery

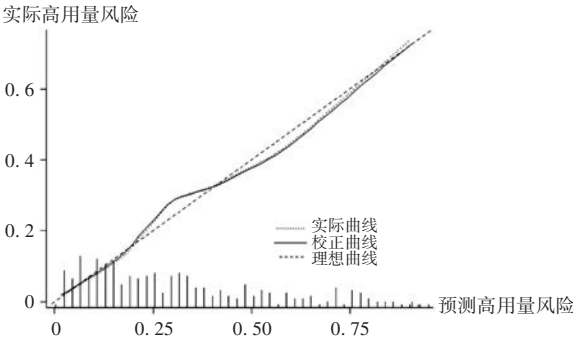


图2 列线图模型的内部校正曲线

Fig. 2 Internal calibration curve of the alignment diagram model

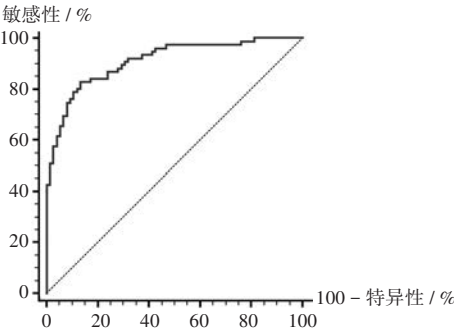


图3 列线图模型的早期预测效能的ROC曲线

Fig. 3 ROC curve of early prediction efficacy of alignment diagram model

3 讨论

舒芬太尼为阿片类制剂中镇痛效果较强的药物,临床广泛用于术中麻醉、重症监护室镇静镇痛和术后镇痛,具有起效迅速、清除率高且对呼吸系统影响小的优势。有研究发现,不同个体之间舒芬太尼的有效镇痛的血药浓度差异可达50倍^[9]。这一发现提示遗传学因素可能影响阿片类制剂在体内的作用发挥。相关研究表明,基因表达的差异能影响机体对疼痛的敏感性及术后镇痛效果^[10]。目前,临床关于影响舒芬太尼镇痛效应基因因素的研究较少,因此通过术前评估患者遗传学差异进而预测患者对舒芬太尼镇痛剂量的使用,对于指导临床实践具有积极意义。

本研究结果发现,患者手术时间越长,术前FBG水平越高,术后24 h内舒芬太尼总用量越大;多数情况下手术时间长意味着手术本身操作难度较大,术中造成的创伤就越大,术后就需更大剂量的镇痛药物缓解疼痛。相关研究也表明,手术时间长短与术后疼痛存在明显相关性^[11]。血糖方面,相关研究表明,高血糖可增强机体的痛觉敏感度,其机制可能是通过促炎、促氧化作用,上调机体伤害感受性离子通道,下调 γ -氨基丁酸(GABA)神经元活性,减弱疼痛信号的传递,进而产生双重痛觉过敏^[12]。动物实验发现,血糖急剧升高的模型大鼠对吗啡的镇痛作用反应迟钝^[13]。

在基因多态性方面,本研究结果显示,4组患者*CYP3A4*(rs2242480)、*ABCB1*(rs1045642)、*COMT*(rs4680)、*OPRM1*(rs1799971)的SNP均存在显著差异,有序 Logistic 回归分析显示,仅*CYP3A4*(rs2242480)CT基因型比例是腹腔镜术后舒芬太尼用量的独立影响因素。分析原因因为:1)国外一项大规模测序研究发现,*CYP3A4*(rs2242480)是该基因SNP突变频率最高的位点,中国人群中突变频率为22.1%~37%^[14]。研究发现,舒芬太尼的体内代谢均由*CYP3A4*(rs2242480)所表达的蛋白酶负责,直接影响舒芬太尼在体内的清除率,同时发现,*CYP3A4*(rs2242480)的基因型突变可降低*CYP3A4*蛋白酶活性,降低舒芬太尼在体内代谢速率^[15]。*CYP3A4*(rs2242480)的野生型纯合子(CC)表达的酶活性明显高于突变型杂合子(CT)和突变型纯合子(TT)。许多临床研究也指出,*CYP3A4*(rs2242480)TT基因型或CT基因型的患者术后24,48 h舒芬太尼消耗量明显降低^[16-17]。*COMT*是体内儿茶酚胺代谢的主要作用酶类,主要调控体内儿茶酚胺的产生和脑啡肽水平。

*COMT*编码区有6个SNP,其中*COMT*(rs4680)的突变率最高可达40%^[18]。研究表明,*COMT*(rs4680)的突变可降低*COMT*蛋白酶的热稳定性,导致体内儿茶酚胺

代谢失衡,使患者疼痛敏感性增加,耐受力降低^[6]。也有研究将此基因的突变情况作为评估患者对疼痛承受力和反应方式的一项指标^[19]。韩国的一项研究表明,*ABCB1*的SNP与舒芬太尼的镇静效应之间存在相关性,特别是*ABCB1*(rs1045642)的C>T突变能明显降低术后舒芬太尼用量^[20]。有研究指出,*ABCB1*(rs1045642)的C>T突变可能通过影响舒芬太尼的转运、吸收、清除,进而引起药物效能的差异,同时也指出这种作用机制仍待进一步研究^[7]。*OPRM1*(rs1799971)是该基因最常见的突变位点,有研究指出,该位点的突变能降低阿片类药物的效能,且携带GG基因型的患者需更多的阿片类药物镇痛才能达到效果^[8]。但本研究结果显示,*ABCB1*(rs1045642)、*COMT*(rs4680)、*OPRM1*(rs1799971)的SNP与舒芬太尼用量之间不存在独立相关性,考虑可能与样本量较小且仅针对汉族人群有关,具有一定的局限性。

ROC曲线分析显示,列线图模型在早期评估舒芬太尼用量的AUC为0.909,敏感性为82.67%,特异性为86.67%。这一结果给临床早期评估术中、术后舒芬太尼用量提供了科学的参考依据。

综上所述,*CYP3A4*(rs2242480)的SNP与腹腔镜术后舒芬太尼镇痛用量有关,术前检测患者的基因分型对于指导临床个体化使用舒芬太尼具有重要意义。

参考文献

- [1] 张 秦,杜 爽,冯 艺. 妇科良性疾病腹腔镜术后中重度疼痛相关影响因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23(2):150-153.
- [2] 陈 维,黄明君,戴 燕. 多模式疼痛管理下日间手术患者术后疼痛的影响因素分析[J]. 华西医学,2022,37(2):208-213.
- [3] SUN S, GUO Y, WANG T, et al. Analgesic Effect Comparison Between Nalbuphine and Sufentanil for Patient - Controlled Intravenous Analgesia After Cesarean Section[J]. Front Pharmacol, 2020,24(11):574493.
- [4] 承华薇,曾 蓉,李冬冬. *CYP3A4**1G、*COMT* val158met、*OPRM1*A118G基因多态性对胃癌患者术后舒芬太尼镇痛效应的影响[J]. 实用药物与临床,2021,24(1):33-37.
- [5] 周 荣,康 荣,郭一萌. *CYP3A4**1G基因多态性对芬太尼类药物术后镇痛效果影响的Meta分析[J]. 肿瘤研究与临床,2021,33(7):533-537.
- [6] NIE Z, CUI X, ZHANG R, et al. Effectiveness of Patient - Controlled Intravenous Analgesia (PCIA) with Sufentanil Background Infusion for Post - Cesarean Analgesia: A Randomized Controlled Trial[J]. J Pain Res, 2022, 15: 1355 - 1364.
- [7] 袁 灵,邓小利,钟静怡,等. *OPRM1* A118G基因多态性与艾森克人格类型和疼痛敏感性相关性研究[J]. 华西医学,2022,37(2):237-241.
- [8] 张雪莹,梁永新,温翠丽,等. *ABCB1*C3435T基因多态性对患者术后镇痛效果的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2019,39(9):1085-1087.
- [9] CHENG H, ZENG R, KONG L, et al. Establishment of predicting equation for individual sufentanil dosage postoperatively based on gene polymorphisms [J]. Pain Pract, 2022,22(1):39-46.
- [10] NIE ZB, LI ZH, LU B, et al. Hydromorphone vs sufentanil in patient - controlled analgesia for postoperative pain management: A meta - analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2022,101(3):e28615.
- [11] 刘军晓,刘俊鹏,王 伟,等. 非小细胞肺癌患者肺叶切除术后慢性疼痛发生的影响因素[J]. 实用癌症杂志,2022,37(10):1639-1642.
- [12] 王燕琪,李秀花,马 丽,等. 穴位预处理对胃肠道肿瘤根治术患者围术期血糖及术后疼痛的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2021,43(3):249-252.
- [13] LEE W, GAO X, TANG J, et al. Postoperative sufentanil intravenous patient - controlled analgesia within the first 24 hours: a retrospective study [J]. Ann Palliat Med, 2020,9(6):3932-3937.
- [14] 古 丽,周 莉,李勇帅,等. *CYP3A4*、*CYP3A5*基因多态性对患者腹腔镜术后舒芬太尼自控静脉镇痛的影响[J]. 陆军军医大学学报,2022,44(9):930-934.
- [15] WANG S, YAO Y, KONG M, et al. Study on individualized analgesia guided by *CYP3A4*/5 polymorphisms in perioperative thoracoscopic surgery [J]. Am J Transl Res, 2021,13(12):14211-14219.
- [16] SAIZ - RODRÍGUEZ M, ALMENARA S, NAVARES - GÓMEZ M, et al. Effect of the Most Relevant *CYP3A4* and *CYP3A5* Polymorphisms on the Pharmacokinetic Parameters of 10 *CYP3A* Substrates [J]. Biomedicines, 2020,8(4):110-116.
- [17] ZHANG C, ZHENG Q, PAN F, et al. Significance of *CYP3A4**1G and *OPRM1* A118G Polymorphisms in Postoperative Sufentanil Analgesia in Women of Different Ethnicities [J]. Comput Math Methods Med, 2022,32(44):9833591.
- [18] 王 雄,高芳芳,贺 峰. 儿茶酚胺氧位甲基转移酶Val158met基因多态性与榆林地区妇科患者术后芬太尼镇痛效应关系研究[J]. 陕西医学杂志,2021,50(8):992-994.
- [19] 孟雅玲,张斯璧,薛洲亚. *COMT* V158M多态性、疼痛敏感性以及阿片需求量相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2022,30(9):1625-1629.
- [20] WANG L, WANG Y, MA Y, et al. Sufentanil Combined with Nalbuphine via Patient - Controlled Intravenous Analgesia After Cesarean Section: A Retrospective Evaluation [J]. Drug Des Devel Ther, 2022,16:3711-3721.

(收稿日期:2023-05-27;修回日期:2023-08-30)