

中图分类号: R969.1; R971⁺.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)09-0014-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.09.005



经 CYP450 酶代谢的常见阿片类药物比较*

杨焱

(重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121)

专家简介: 杨焱, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为生物大分子的结构与功能、基于药物靶点结构的药物筛选和优化, 以及动物药理学、药物安全性评价。主持和参与课题 2 项。发表论文 3 篇, 其中 SCI 论文 2 篇。



摘要: 目的 总结常见阿片类药物羟考酮、美沙酮、曲马多和丁丙诺啡涉及细胞色素 P450(CYP450)酶的代谢过程。方法 采用计算机检索 PubMed 自建库起至 2024 年 3 月关于羟考酮、美沙酮、曲马多和丁丙诺啡等阿片类药物经 CYP450 酶的代谢研究, 以及 CYP450 酶涉及的药物相互作用。结果 CYP450 酶是羟考酮、美沙酮、曲马多和丁丙诺啡阿片类药物代谢过程中最重要的酶。CYP3A4 和 CYP2D6 不仅参与大多数阿片类药物代谢, 还参与大量其他药物的代谢, 阿片类药物在用药过程中易与其他药物发生相互作用。结论 了解阿片类药物在肝脏中的代谢, 以及药物间相互作用涉及重叠的药效动力学、药代动力学, 可避免用药过程中可能发生的药品不良反应。

关键词: 阿片类药物; 细胞色素 P450 酶; 代谢; 药品不良反应; 药物相互作用

Comparison of Common Opioids Metabolized by CYP450 Enzymes

YANG Yan

(Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To summarize the cytochrome P450 (CYP450) enzyme metabolism processes involved in common opioid drugs

* 基金项目: 重庆市科研机构绩效激励引导专项[CQIFDC-YJKT-2021-12]。

第一作者: 杨焱, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为结构生物学、药理毒理学, (电子信箱)535908405@qq.com。

业重视对基因毒性杂质 F 的控制, 加强原料药的入库质量控制, 从源头控制引入风险。

参考文献

- [1] 邓梦秋, 蒋鑫, 袁红斌. 布比卡因脂质体 exparel 应用研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 965-970.
- [2] 姚国泉, 张铁铮. 布比卡因脂质体研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2014, 35(2): 173-177.
- [3] 宋明伟. 酰胺类局部麻醉药的合成及工艺研究[D]. 成都: 成都大学, 2022.
- [4] 王龙惠. 盐酸布比卡因腰麻在剖宫产手术中的应用[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(21): 195-196.
- [5] 郝一奇, 韩静, 汤金春, 等. 气相色谱法测定 2,6-二甲基苯胺中的 10 种相关杂质[J]. 山东化工, 2023, 52(14): 119-122.
- [6] 杨学芳, 苏万福, 吴佳美. GC 法同时测定酰胺类原料药中间体中 7 种潜在的基因毒性杂质[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(4): 410-415.
- [7] 周雅茹, 查佳明, 荆志欣, 等. 利多卡因气雾剂有关物质的 HPLC 法测定[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(3): 469-476.
- [8] 高雪, 盖薇, 顾朝康. 超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法测定血液与尿液中赛拉嗪及代谢产物 2,6-二甲基苯胺[J]. 分析测试学报, 2015, 34(6): 646-651.
- [9] 邓鸣, 朱健萍, 卢日刚. 药物中苯胺类基因毒性杂质检测方法研究进展[J]. 中国药业, 2022, 31(24): 128-131.
- [10] 黄财顺, 陆璐璐, 冯启宏, 等. 抗生素类药物中基因毒性杂质检测分析进展[J]. 淮海医药, 2023, 41(4): 438-441.
- [11] DOW LK, HANSEN MM, PACK BW, et al. The assessment of impurities for genotoxic potential and subsequent control in drug substance and drug product [J]. Asian J Pharm Sci, 2013, 102(5): 1404-1418.
- [12] KIRKLAND DJ, SHEIL ML, STREICKER MA, et al. A weight of evidence assessment of the genotoxicity of 2,6-xylidine based on existing and new data, with relevance to safety of lidocaine exposure[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2021, 119: 104838.
- [13] 杨凤, 曾祥盛. GC-MS 法测定盐酸托莫西汀中甲基苯胺类化合物的含量[J]. 山东化工, 2022, 51(15): 107-109.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1080-1081.
- [15] 姜璐莹. 基于荧光胶原蛋白白分子印迹水凝胶的基因毒性杂质检测[D]. 保定: 河北大学, 2022.
- [16] 张哲峰. 我国药物研发中杂质研究面临的挑战与思考[J]. 药品评价, 2010, 7(18): 12-19.

(收稿日期: 2024-01-31; 修回日期: 2024-03-23)

such as oxycodone, methadone, tramadol, and buprenorphine. **Methods** PubMed was searched from its inception to March 2024 for studies on the metabolism of opioids such as oxycodone, methadone, tramadol and buprenorphine via the CYP450 enzyme, as well as drug - drug interactions involved in the CYP450 enzyme. **Results** CYP450 enzyme was the most important enzyme in the metabolism of opioid drugs such as oxycodone, methadone, tramadol, and buprenorphine. CYP3A4 and CYP2D6 were not only involved in the metabolism of most opioid but also a large number of other drugs, and opioid drugs were prone to have drug - drug interactions with other drugs during the medication. **Conclusion** Knowledge of the metabolism of opioids in the liver, and the overlapping pharmacodynamics and pharmacokinetics involved in drug - drug interactions can help to circumvent possible adverse drug reactions during the medication.

Key words: opioids; cytochrome P450 enzyme; metabolism; adverse drug reactions; drug - drug interactions

阿片类药物是治疗癌症疼痛和术后疼痛的基础药物,目前已越来越多地用于治疗慢性非癌症疼痛。年龄、遗传、合并症和合并用药可能会严重影响阿片类药物的代谢,特别是经常接受多种药物治疗的肾功能和肝功能可能受损的老年人和病情复杂的患者。明确药物代谢、预防和避免不良药物相互作用是优化阿片类药物使用的基础^[1-2]。常见阿片类药物主要在肝脏中代谢,其中细胞色素P450(CYP450)酶家族是阿片类药物I相代谢的关键酶。阿片类药物的镇痛效果、用药剂量均与CYP450酶家族密切相关,且CYP450家族酶系参与90%的药物代谢反应。因此,了解CYP450家族酶对阿片类药物的代谢过程十分重要^[3]。故本研究中采用计算机检索PubMed自建库起至2024年3月关于羟考酮、美沙酮、曲马多和丁丙诺啡等阿片类药物经CYP450酶的代谢研究,以及CYP450酶涉及的药物相互作用。现报道如下。

1 羟考酮

羟考酮为选择性 μ 阿片受体激动剂,具有镇痛作用,高剂量时可与中枢、外周和自主神经系统中的 κ 阿片受体结合^[4],主要氧化途径是通过CYP3A4/5进行N-去甲基化,形成去甲羟考酮(约占45%)^[5]。于1916年首次从鸦片生物碱蒂巴因中提取,于1917年在德国引入临床实践。LALOVIC等^[6]研究发现,CYP3A5在羟考酮的代谢过程中非常活跃,由于CYP3A5与CYP3A54序列同源性很高,多数CYP3A4的底物也可能被CYP3A5代谢,但CYP3A5对羟考酮代谢作用尚未得到证实^[7]。19%的羟考酮可通过CYP2D6发生O-去甲基化反应,生成羟吗啡酮^[5]。与羟吗啡酮相比,去甲羟考酮仅表现出微弱的镇痛作用,对 μ 阿片受体的亲和力是羟考酮的1/3,效力为羟考酮的1/10~1/5;羟吗啡酮对 μ 阿片受体的亲和力比羟考酮高10~45倍,效力比羟考酮高8~30倍。因此,去甲羟考酮被认为没有活性。羟吗啡酮和去甲羟考酮分别通过CYP3A4/5和CYP2D6进一步代谢为去甲羟吗啡酮^[8],去甲羟吗啡酮对 μ 阿片受体的亲和力比羟考酮高2~4倍,效力高2倍,但不能穿过血脑屏障,提高羟考酮镇痛作用的可能性不

高^[5,9]。去甲羟考酮和9%羟考酮以原型经肾脏排出^[5],肌酐清除率低于60 mL/min的肾功能损伤患者羟考酮及去甲羟考酮的血浆峰浓度、血药浓度时间曲线下面积(AUC)、清除半衰期均高于肾功能正常患者,故肾功能损伤患者需慎用羟考酮。

2 美沙酮

美沙酮是一种合成的 μ 阿片受体激动剂和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂^[10],以R-和S-对映体的外消旋混合物形式用药,其中R-对映体发挥大部分阿片类药效^[11-13]。美沙酮通过N-去甲基化反应形成极不稳定的化合物,自发环化和脱水形成2-亚乙基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯烷(EDDP),转化为2-乙基-5-甲基-3,3-二苯基-1-吡咯啉。上述2种代谢产物均无活性,经肾脏排出^[14]。美沙酮的N-去甲基化由多种CYP酶共同完成,包括CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C8^[15-16]。美沙酮存在立体选择性代谢,其中CYP2B6, CYP2D6, CYP2C18优先代谢无活性的S-美沙酮;CYP2C19, CYP3A7, CYP2C8代谢有活性的R-美沙酮;CYP3A4无对映体偏好^[17-18]。

CHANG等^[17]利用各种CYPs重组酶将美沙酮生成EDDP的速率排序,结果为CYP2B6 > CYP3A4 > CYP2C19 > CYP2D6 > CYP2C18, CYP3A7 > CYP2C8, CYP2C9, CYP3A5;通过免疫定量法进行丰度缩放后,CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19的活性分别占63%~74%、12%~32%、1.4%~14%。研究结果证实,CYP2B6和CYP3A4在美沙酮代谢中起主要作用,且CYP2B6主要决定美沙酮的立体选择性代谢^[19]。有研究显示,S-美沙酮与心律失常密切相关,对心脏电压门控钾通道的亲和力是R-美沙酮的3.5倍;美沙酮对心脏电压门控钾通道的阻滞作用会导致QT间期延长,与野生型健康受试者相比,CYP2B6*6A*6A的健康受试者QT间期显著延长^[20]。故临床使用美沙酮时应根据CYP2B6的基因型进行个体化治疗,以提高疗效,降低心律失常及猝死的风险。

3 曲马多

曲马多是同类药物中第1种具有双重镇痛效果的

药物,既是阿片激动剂,又是血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂^[21],作用于 μ 阿片受体及血清素能和去甲肾上腺素能痛觉感受器^[22],通过独立增强去甲肾上腺素能和血清素能活性,共同在中枢神经系统中产生镇痛效果。曲马多是 R,R -对映体 $[+]$ -曲马多和 S,S -对映体 $[-]$ -曲马多的1:1外消旋混合物,其中, $[+]$ -曲马多是最有效的血清素再摄取抑制剂, $[-]$ -曲马多则是最有效的去甲肾上腺素和血清素再摄取抑制剂^[23]。

在CYP底物药物代谢过程中,因CYP450介导的I相代谢反应较II相代谢反应共轭反应慢,故I相代谢反应的速度限制反应速率。曲马多的I相代谢由CYP2D6和CYP3A4催化,生成3种主要代谢物^[22,24-25]。80%的曲马多由CYP2D6代谢,催化 O -去甲基化反应生成活性M1代谢物(O -去甲基曲马多)^[26]。活性M1代谢物有2种对映体,包括 $[+]$ - O -去甲基曲马多、 $[-]$ - O -去甲基曲马多。前者的镇痛效果较低亲和力阿片受体激动剂的母体化合物曲马多强,且为后者的100倍^[24,27-28]。第2种代谢物 N,O -去甲基曲马多具有活性,并有助于产生镇痛效果。在CYP2B6和CYP3A4催化下,曲马多会发生 N -去甲基化,生成第3种无活性代谢物 N -去甲基曲马多^[25]。

$[+]$ - O -去甲基曲马多对 μ 阿片受体具有较高的亲和力,与 N,O -去甲基曲马多的共同作用是曲马多产生镇痛效果的主要原因^[24]。较其他激活阿片受体具有双重镇痛作用机制的曲马多的镇痛效果好,且成瘾性和耐药倾向较低,呼吸抑制、尿潴留及胃肠道的不良反应发生率较低。故曲马多是较理想的缓解慢性疼痛的药物。

4 丁丙诺啡

丁丙诺啡是 μ 阿片受体部分激动剂及 κ 受体拮抗剂^[29],在肝脏和胃肠道中进行首过代谢,但肝脏中的I相代谢率可能更高^[30]。丁丙诺啡在肝脏中通过CYP450酶的 N -脱烷基化作用广泛代谢,主要活性代谢物为去甲丁丙诺啡^[31-32]。CYP3A4是丁丙诺啡代谢过程中的主要CYP450酶^[33],占80%~90%。一项利用人肝脏微粒体的研究发现,CYP3A4和CYP2C8均能产生相当浓度的活性代谢物^[34],CYP3A5和CYP3A7共同参与代谢途径^[25,31]。

丁丙诺啡的 N -脱烷基化主要通过CYP3A4和CYP2C8进行,分别生成65%和30%的去甲丁丙诺啡^[29,35-36]。此外,肝微粒体酶代谢丁丙诺啡还生成了5种羟化代谢物(M1,M2,M3,M4,M5)。其中,M1和M2是丁丙诺啡的羟化形式,M3,M4,M5是去甲丁丙诺啡的羟化形式。M1由CYP3A4/5和CYP2C8生成,M3由

CYP3A4/5生成。M1几乎完全以共轭形式出现在尿液中,60%~70%的M3是共轭的^[36-37]。去甲丁丙诺啡保留了丁丙诺啡25%的内在活性,但无法有效渗透中枢神经系统,故其镇痛作用有限^[38]。

丁丙诺啡对 μ 阿片受体具有较强的亲和力,但内在活性弱,解离速率慢,可延长镇痛时间和戒断反应发生的时间;通过拮抗 κ 阿片受体等途径产生镇痛作用,耐受性出现更晚。此外,丁丙诺啡经肾脏排泄少,肾功能不全患者使用丁丙诺啡较其他阿片类药物更安全。

5 结语

除羟考酮、美沙酮、曲马多和丁丙诺啡外,可待因^[39]、哌替啶^[40]、芬太尼^[41]、氢可酮^[42]等阿片类药物都会通过CYP3A4或CYP2D6进行代谢。阿片类药物的I相代谢主要涉及CYP3A4和CYP2D6酶,且CYP450家族酶系参与了90%的药物代谢反应,而CYP3A4和CYP2D6在与CYP相关的药物代谢中的作用超过50%^[3]。因此,通过CYP3A4和CYP2D6代谢的阿片类药物发生药物间相互作用的风险很高,这些阿片类药物都有可能与其他属CYP3A4和CYP2D6酶底物、诱导剂或抑制剂的常用药物产生相互作用^[43-45]。CYP3A4和CYP2D6底物或抑制剂会增加阿片类药物的浓度,延长和加强镇痛效果,同时增加阿片类药品不良反应。但服用CYP3A4和CYP2D6的诱导剂会降低镇痛效果。

CYP3A4抑制剂酮康唑可导致羟吗啡酮浓度增加3倍,去甲羟考酮和去甲羟吗啡酮的AUC降低80%;CYP2D6抑制剂奎尼丁可导致羟吗啡酮和去甲羟吗啡酮的最大血浆浓度(C_{max})降低40%,AUC降低80%,羟考酮和去甲羟考酮的AUC增加^[46];CYP3A4诱导剂利福平可增加羟考酮的代谢和消除,以及药理学作用的减弱^[47]。故与CYP450酶家族的诱导剂、抑制剂等药物联用时需调整阿片类药物的剂量。

曲马多主要通过CYP2D6代谢生成 O -去甲基曲马多。CYP2D6抑制剂奎尼丁可显著增加曲马多的AUC,减少 O -去甲基曲马多的AUC,且对CYP2D6的抑制作用达42h^[48]。因无法通过分开给药克服药物相互作用,故临床应避免奎尼丁与曲马多联用。此外,CYP3A4抑制剂氟康唑与曲马多联用也可能会增加药品不良反应^[49]。

CYP2B6主要决定美沙酮的立体选择性代谢。CYP3A4抑制剂考比司他对美沙酮代谢的影响较小;CYP2B6和CYP3A4诱导剂利福平可显著影响血浆中 R/S 美沙酮的比率变化^[50],可能降低美沙酮的作用。CYP2B6抑制剂药物较少,某些天然产物如二氢醉椒素、藤黄酸可能会在临床相关浓度下抑制CYP2B6的活性及美沙酮的代谢^[51]。值得注意的是,CYP2B6的基因

多态性可影响美沙酮的血浆浓度^[19]。

阿片类药物维持治疗时,很大部分患者会吸食大麻,大麻作为CYP3A4潜在抑制剂会导致去甲丁丙诺啡的形成减少,丁丙诺啡和去甲丁丙诺啡的浓度升高,很可能是通过抑制CYP3A4实现的^[52]。药代动力学相互作用可能会导致阿片类药物活性增强或改变及中毒风险。目前,大麻素在肿瘤学和疼痛治疗中的应用越来越多,其药物相互作用可能会在精神治疗、疼痛治疗、化学治疗或抗凝治疗中引起严重并发症,故应慎用大麻制剂。丁丙诺啡是 μ 阿片受体部分激动剂及 κ 受体拮抗剂,具有封顶效应,可能会减少任何潜在阿片类药物的毒性。

了解阿片类药物在肝脏中的代谢过程,以及药物间相互作用涉及的重叠的药效动力学、药代动力学,可帮助医师提供更精准的医疗信息,制订合适的治疗方案,规避在用药过程中可能发生的药品不良反应。肾功能不全患者应慎用阿片类药物,但丁丙诺啡经肾脏排泄很少,主要通过肝肠循环胆汁排泄,受肾功能不全影响不大^[53]。与羟考酮、美沙酮、曲马多等多数阿片类药物相比,丁丙诺啡耐受性好,半衰期短,呼吸抑制最小,在老年、慢性肾功能不全患者中的安全阈值更高。与多种药品联用时,丁丙诺啡镇痛较其他阿片类药物更安全。

参考文献

[1] DAVISON SN. Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(6): 917 - 931.

[2] HAWLEY CE, HICKEY E, TRIANTAFYLIDIS LK. Pharmacologic Considerations for Opioid Use in Kidney Disease [J]. Semin Nephrol, 2021, 41(1): 2 - 10.

[3] ZHAO M, MA J, LI M, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12808.

[4] UMUKORO NN, ARULDHAS BW, ROSSOS R, et al. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review [J]. Pharmacogenomics, 2021, 22(5): 275 - 290.

[5] KINNUNEN M, PIIRAINEN P, KOKKI H, et al. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone [J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(6): 705 - 725.

[6] LALOVIC B, PHILLIPS B, RISLER LL, et al. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes [J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(4): 447 - 454.

[7] TSENG E, WALSKY RL, LUZIETTI RA JR, et al. Relative contributions of cytochrome CYP3A4 versus CYP3A5 for CYP3A - cleared drugs assessed in vitro using a CYP3A4 - selective inactivator (CYP3cide) [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(7):

1163 - 1173.

[8] CASHMAN JR, GOHDES M, DE KATER A, et al. *N* - Oxygenation of Oxycodone and Retro - reduction of Oxycodone *N* - Oxide [J]. Drug Metab Dispos, 2020, 48(2): 106 - 115.

[9] LALOVIC B, KHARASCH E, HOFFER C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites [J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 79(5): 461 - 479.

[10] MCPHERSON ML, WALKER KA, DAVIS MP, et al. Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper [J]. J Pain Symptom Manage, 2019, 57(3): 635 - 645. e4.

[11] KRISTENSEN K, CHRISTENSEN CB, CHRISTRUP LL. The μ 1, μ 2, δ , κ opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine [J]. Life Sci, 1995, 56(2): PL45 - 50.

[12] DE VOS JW, UFKES JG, KAPLAN CD, et al. *L* - Methadone and *D, L* - methadone in methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations [J]. Eur Addict Res, 1998, 4(3): 134 - 141.

[13] CHALABIANLOO F, FADNES LT, JOHANSSON KA, et al. Methadone pharmacokinetics in opioid agonist treatment: Influencing factors and clinical implications [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2024, 134(3): 333 - 344.

[14] LUGO RA, SATTERFIELD KL, KERN SE. Pharmacokinetics of methadone [J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2005, 19(4): 13 - 24.

[15] CRETTOLE S, DEGLON JJ, BESSON J, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment [J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(6): 668 - 681.

[16] GERBER JG, RHODES RJ, GAL J. Stereoselective metabolism of methadone *N* - demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19 [J]. Chirality, 2004, 16(1): 36 - 44.

[17] CHANG Y, FANG WB, LIN SN, et al. Stereo - selective metabolism of methadone by human liver microsomes and cDNA - expressed cytochrome P450s: a reconciliation [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2011, 108(1): 55 - 62.

[18] TOTAH RA, SHEFFELS P, ROBERTS T, et al. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism [J]. Anesthesiology, 2008, 108(3): 363 - 374.

[19] VICTORRI - VIGNEAU C, VERSTUYFT C, BOUQUIE R, et al. Relevance of CYP2B6 and CYP2D6 genotypes to methadone pharmacokinetics and response in the OPAL study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(7): 1538 - 1543.

[20] EAP CB, CRETTOLE S, ROUGIER JS, et al. Stereoselective block of hERG channel by (*S*) - methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers [J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(5): 719 - 728.

[21] GROND S, SABLITZKI A. Clinical pharmacology of

- tramadol[J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(13): 879 – 923.
- [22] ROULET L, ROLLASON V, DESMEULES J, et al. Tapentadol Versus Tramadol: A Narrative and Comparative Review of Their Pharmacological, Efficacy and Safety Profiles in Adult Patients[J]. Drugs, 2021, 81(11): 1257 – 1272.
- [23] RAFFA RB, FRIDERICHS E, REIMANN W, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1993, 267(1): 331 – 340.
- [24] ARMSTRONG SC, WYNN GH, SANDSON NB. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics [J]. Psychosomatics, 2009, 50(2): 169 – 176.
- [25] ZANGER UM, SCHWAB M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1): 103 – 141.
- [26] BOSILKOVSKA M, WALDER B, BESSON M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications[J]. Drugs, 2012, 72(12): 1645 – 1669.
- [27] STAMER UM, LEE EH, RAUERS NI, et al. CYP2D6 – and CYP3A – dependent enantioselective plasma concentrations of ondansetron in postanesthesia care [J]. Anesth Analg, 2011, 113(1): 48 – 54.
- [28] LIU HC, YU Y, WANG N, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of trans – tramadol and its active metabolite, trans – *O* – demethyltramadol, in healthy male and female chinese volunteers[J]. Chirality, 2004, 16(2): 112 – 118.
- [29] NICHOLLS L, BRAGAW L, RUETSCH C. Opioid dependence treatment and guidelines [J]. J Manag Care Pharm, 2010, 16(1 Suppl B): S14 – S21.
- [30] COWAN A. Buprenorphine: the basic pharmacology revisited[J]. J Addict Med, 2007, 1(2): 68 – 72.
- [31] PICARD N, CRESTEIL T, DJEBLI N, et al. *In vitro* metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways[J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33(5): 689 – 695.
- [32] CONE EJ, GORODETZKY CW, YOUSEFNEJAD D, et al. The metabolism and excretion of buprenorphine in humans [J]. Drug Metab Dispos, 1984, 12(5): 577 – 581.
- [33] SHULMAN M, WAI J M, NUNES EV. Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview [J]. CNS Drugs, 2019, 33(6): 567 – 580.
- [34] CLARK TP. The history and pharmacology of buprenorphine: New advances in cats [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2022, 45(Suppl 1): 1 – 30.
- [35] IRIBARNE C, PICART D, DREANO Y, et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 in *N* – dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes[J]. Life Sci, 1997, 60(22): 1953 – 1964.
- [36] MOODY DE, CHANG Y, HUANG W, et al. The *in vivo* response of novel buprenorphine metabolites, M1 and M3, to antiretroviral inducers and inhibitors of buprenorphine metabolism[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2009, 105(3): 211 – 215.
- [37] CHANG Y, MOODY DE, MCCANCE – KATZ EF. Novel metabolites of buprenorphine detected in human liver microsomes and human urine[J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(3): 440 – 448.
- [38] OHTANI M, KOTAKI H, SAWADA Y, et al. Comparative analysis of buprenorphine – and norbuprenorphine – induced analgesic effects based on pharmacokinetic – pharmacodynamic modeling[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1995, 272(2): 505 – 510.
- [39] GRETTLER SR, FINNO CJ, MCKEMIE DS, et al. Metabolism, pharmacokinetics and selected pharmacodynamic effects of codeine following a single oral administration to horses [J]. Vet Anaesth Analg, 2020, 47(5): 694 – 704.
- [40] MURRAY JL, MERCER SL, JACKSON KD. Impact of cytochrome P450 variation on meperidine *N* – demethylation to the neurotoxic metabolite normeperidine [J]. Xenobiotica, 2020, 50(2): 209 – 222.
- [41] WILDE M, PICHINI S, PACIFICI R, et al. Metabolic Pathways and Potencies of New Fentanyl Analogs [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 238.
- [42] HUTCHINSON MR, MENELAOU A, FOSTER DJ, et al. CYP2D6 and CYP3A4 involvement in the primary oxidative metabolism of hydrocodone by human liver microsomes [J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 57(3): 287 – 297.
- [43] ZHOU SF, XUE CC, YU XQ, et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism – based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring [J]. Ther Drug Monit, 2007, 29(6): 687 – 710.
- [44] ZHOU SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4 [J]. Curr Drug Metab, 2008, 9(4): 310 – 322.
- [45] ZHOU SF, LIU JP, LAI XS. Substrate specificity, inhibitors and regulation of human cytochrome P450 2D6 and implications in drug development [J]. Curr Med Chem, 2009, 16(21): 2661 – 2805.
- [46] COATES S, LAZARUS P. Hydrocodone, Oxycodone, and Morphine Metabolism and Drug – Drug Interactions [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2023, 387(2): 150 – 169.
- [47] KLOSE M, CRISTOFOLETTI R, SILVA CM, et al. Exploring the impact of CYP2D6 and UGT2B7 gene – drug interactions, and CYP – mediated DDI on oxycodone and oxymorphone pharmacokinetics using physiologically – based pharmacokinetic modeling and simulation [J]. Eur J Pharm Sci, 2024, 194: 106689.
- [48] DELAFOY C, DOLLADILLE C, BESNIER P, et al. Clinically significant drug – drug interactions between tramadol and CYP3A4 inhibitors: disproportionality analysis in VigiBase (R) and hypothesis on the underlying mechanism [J]. Eur J