

·临床研究·

基因多态性对先天性心脏病儿童舒芬太尼药代动力学的影响

李碧莲¹, 王思怡², 白雪¹, 刘瑶², 魏伟¹, 管宴萍², 钟国平², 宋兴荣¹

(1. 广州医科大学广州市妇女儿童医疗中心麻醉科, 广东广州 510120; 2. 中山大学药学院临床药理研究所, 广东广州 510180)

摘要:【目的】探讨基因多态性对先天性心脏病儿童心脏介入手术中舒芬太尼(SUF)药代动力学的影响。【方法】选择年龄6~72月, ASA分级Ⅱ级并拟行心脏介入手术的患儿168例。使用丙泊酚 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、SUF $0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及苯磺顺阿曲库铵 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 行麻醉诱导, 丙泊酚 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持麻醉。采用稀释采样法收集给予SUF后5、10、20、30、45、60、75、90 min的血液标本。使用UHPLC-MS/MS法测定血浆中SUF的药物浓度, 并用Phoenix WinNonlin™软件计算药代动力学参数。基因型检测采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱进行检测。应用SNPStats对基因型数据和药代动力学数据进行分析, 选择赤池信息量准则数值最小的模型为最优模型。【结果】共纳入可能影响SUF药代动力学和药效学相关的靶点、代谢酶、转运体及通路相关的9个基因中30个单核苷酸多态性位点。发现基因*ABCG2* rs2054576和*OPRM1* rs4870266与SUF药物暴露量相关($P<0.05$); *OPRM1* rs2236257与SUF表观分布容积相关($P<0.05$); *CYP3A4* rs2246709和*OPRM1* rs2236257, rs4870266与SUF药物清除率相关($P<0.05$)。【结论】在儿童先天性心脏病介入手术中, *ABCG2* rs2054576, *CYP3A4* rs2246709和*OPRM1* rs2236257, rs4870266的基因多态性可显著地影响SUF的药代动力学变化。

关键词: 基因多态性; 舒芬太尼; 小儿; 药代动力学

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2022)01-0124-09

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ.(med.sci).2022.0115

Effects of Gene Polymorphism on the Pharmacokinetics of Sufentanil in Children with Congenital Heart Disease

LI Bi-lian¹, WANG Si-yi², BAI Xue¹, LIU Yao², WEI Wei¹,
GUAN Yan-ping², ZHONG Guo-ping², SONG Xing-rong¹

(1. Department of Anesthesiology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: SONG Xing-rong; E-mail: sxjess@126.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the effects of gene polymorphism on the pharmacokinetics of sufentanil (SUF) in children with congenital heart disease undergoing interventional cardiac surgery. 【Methods】 A total of 168 ASA grade II patients aged 6~72 months and scheduled for interventional cardiac surgery were enrolled into the study. Anesthesia was induced by using propofol $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, SUF $0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ and cisatracurium besilate $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Propofol $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ was administered to maintain anesthesia. Blood samples were collected at 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 min after administration of SUF by dilution sampling method. Plasma concentration of sufentanil was determined by UHPLC-MS/MS method and pharmacokinetic parameters were calculated by Phoenix Winnonlin™ software. The genotypes were detected by ma-

收稿日期: 2021-08-08

基金项目: 国家自然科学基金(81901385); 广州市妇女儿童医疗中心/广州市儿科研究所基金(IP-2019-011)

作者简介: 李碧莲, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 麻醉药理学, E-mail: 13570226780@126.com; 宋兴荣, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 儿科麻醉与神经保护, E-mail: sxjess@126.com

trix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). The genotypes and pharmacokinetic data were analyzed by SNPStats software and the model with the smallest value of Akaike information criterion was chosen as the best model.【Results】Thirty single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 9 genes possibly involved in pharmacokinetics, pharmacodynamics related targets, metabolic enzymes, transporters and pathways of SUF were examined. *ABCG2* rs2054576 and *OPRM1* rs4870266 were found to be related to area under the curve (AUC) ($P<0.05$). *OPRM1* rs2236257 was correlated with the apparent volume of distribution (V_d) ($P<0.05$). *CYP3A4* rs2246709, *OPRM1* rs2236257 and rs4870266 were associated with the drug clearance rate (CL) ($P<0.05$).【Conclusion】Gene polymorphisms of *ABCG2* rs2054576, *CYP3A4* rs2246709 and *OPRM1* rs2236257, rs4870266 could significantly affect the pharmacokinetics of SUF in children undergoing interventional cardiac surgery.

Key words: gene polymorphism; sufentanil (SUF); pediatric; pharmacokinetics

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(1): 124-132]

舒芬太尼(sufentanil, SUF)因具有较强的镇痛效果和良好的血流动力学稳定性的特点,是目前儿童先天性心脏病手术中常用的镇痛类全身麻醉药物^[1-2]。虽然SUF的安全范围大于吗啡和芬太尼, SUF在儿科临床使用剂量仍存在较大的个体差异^[3-4]。研究发现,*OPRM1*的单核苷酸多态性可显著影响SUF的镇痛效果^[5-6],同时*OPRM1* rs1799971与小儿SUF的临床治疗量具有相关性^[7-8]。遗传因素是追踪个体差异的关键^[9],虽然SUF已在儿童心脏手术麻醉中被广泛使用,但目前对SUF遗传药理学研究多集中在药效学的比较,对其在先天性心脏病介入治疗手术的药代动力学的影响仍缺乏相关研究。本研究将基于药代动力学和遗传药理学,结合群体药动学的建模原理,考察基因多态性对非紫绀型先天性心脏病儿童SUF药代动力学参数的影响,最终指导儿科SUF个体化用药。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

本研究经广州市妇女儿童医疗中心伦理委员会批准(批号2018080101),术前与患儿监护人解释研究内容、目的、意义以及可能发生的风险并签署知情同意书。选择2018~2020年在我院诊断为非紫绀型先天性心脏病,年龄6~72月,ASA分级Ⅱ级并拟行心脏介入手术治疗的儿童168例。排除标准包括:术前存在肝肾功 能异常;对SUF有过敏史;术前72 h内曾使用 μ 受体激动剂或其他镇静类药物;以及服用抑制/诱导CYP450代谢酶的药物或食物的患儿。

1.2 麻醉与临床信息收集

入组患儿均实施喉罩全身麻醉。使用丙泊酚 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、SUF $0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (商品名:人福舒芬,宜昌人福药业有限责任公司,国药准字:H20054171,规格:1 mL:50 μg)及苯磺顺阿曲库铵 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 行麻醉诱导,以丙泊酚 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持麻醉。术中使用Narcotrend™麻醉深度仪(Monitor Technik, Bad Bramstedt, Germany)监测麻醉深度,并调整丙泊酚的术中用量使Narcotrend指数维持在40~70水平。收集患儿术前身高、体质量、性别、年龄、诊断、手术史及各项基础肝肾功能指标;同时记录术前和术中血氧饱和度(SpO_2)、心率(HR)、收缩压(SBP)等生命体征和术中追加药物的种类和剂量。统计HR和SBP超过对应年龄段正常值限值的20%为血流动力学不良反应。

1.3 采样方法和标本检测

采用稀释采样法收集给予SUF后5、10、20、30、45、60、75、90 min的血液标本置于乙二胺四乙酸二钠(EDTA)抗凝管,于 $1\text{ }700\times g$ 离心力离心10 min后,取上层血浆和下层血细胞,分装于离心管中并保存于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱。使用超高效液相色谱-串联质谱(UHPLC-MS/MS)方法测定血浆样本中SUF的血浆药物浓度^[10]。提取血细胞中DNA样本并使用Nanodrop™2000c(ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA)分光光度计测定DNA纯度。本研究共考察了可能影响SUF药代动力学和药效学的9个基因(包括代谢酶*CYP3C4*、*CYP2D6*、*NTRK1*;外派转运体基因*ABCB1*、*ABCG2*;调控相关因子*PXR*和药物作用靶点(*OPRM1*、*COMT*、*P2RX7*)中的32个单核苷酸多态性位点。基因型检测采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)进行

检测,即 Agena MassARRAY® iPLEX 基因分型技术。应用 SNPStats 分析网站对各单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)相关位点单倍型与药物暴露量(area under the curve, AUC_{0-t})、表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)、药物清除率(clearance rate, CL)进行单因素相关性分析。使用五种遗传模型(共显性模型、隐性模型、显性模型、附加模型及超显性模型)对基因型数据进行统计分析,并选择赤池信息量准则数值最小的模型为最优模型。

1.4 统计方法

本研究样本量采用非概率抽样方法确定。使用 SPSS version 22 (IBM corp., Armonk, NY, USA) 进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,并使用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验。采用 Mann-Whitney U 检验评估药物浓度与遗传多态性之间的相关性。计数资料采用 Pearson χ^2 检验。应用 Phoenix WinNonlin™ (Version 7.0, Certara L.P Pharsight, St. Louis, MO, USA) 软件计算群体药代动力学参数。使用 SNPStats 在线分析各基因的单倍型,并用单因素相关性分析统计基因多态性与 SUF 药代动力学参数的差异。使用 Haploview 4.2 (Broad institute) 软件确定偏离 Hardy-Weinberg 平衡的偏差。在考虑共同因素的基础上,采用多元线性回归对差异有统计学意义的基因进行分析。当 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共招募非紫绀型先天性心脏病行介入手术治疗的患儿 172 例,其中 4 名因血液样本发生严重溶血不纳入最后统计。共 168 名患儿完成实验检测和统计分析,其中 1 例患儿因手术时间过长术中追加 SUF 1.5 μg 1 次。本实验中,分别有 12 例(7.1%)发生低血压,5 例(3.0%)发生高血压,10 例(6.0%)发生心动过缓,12 例(7.1%)发生心动过速。术中所有患儿均无发生低氧血症及严重不良事件(表 1)。

2.2 基因多态性对 SUF 药动力学的相关性分析

除 *ABCB1* rs10233247 与 rs4148741 的总基因频率响应过低不适于纳入进行统计分析,其余 30 个位点的基因型均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)。经过 SNPStats 软件计算,发现 *ABCG2*

表 1 患者一般资料和不良反应发生率

Table 1 Subjects' characteristics and adverse vents

Characteristics	$[\bar{x}\pm s, n(\%)]$
	$n=168$
Age /month	33.9 \pm 19.2
Gender /(Male/Female)	72/96
Weight /kg	12.6 \pm 3.7
Height /cm	89.7 \pm 15.4
Diagnosis (ASD/PDA/VSD, n)	47/61/60
Albumin /g \cdot L ⁻¹	45.2 \pm 3.4
Hematoidin / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	4.2 \pm 2.0
Creatinine / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	24.2 \pm 7.3
Urea /mmol $\cdot\text{L}^{-1}$	4.3 \pm 1.0
Alanine aminotransferase / $\mu\cdot\text{L}^{-1}$	17.5 \pm 7.5
Aspartate aminotransferase / $\mu\cdot\text{L}^{-1}$	35.0 \pm 8.4
Hypertension /n	5(3.0%)
Hypotension /n	12(7.1%)
Tachycardia /n	10(6.0%)
Bradycardia /n	12(7.1%)

ASD: atrial septal defect; VSD: ventricular septal defect; PDA: patent ductus arteriosus.

rs2054576 和 *OPRM1* rs4870266 与 SUF 的 AUC_{0-t} 具有相关性。*ABCG2* rs2054576 最优遗传模型为超显性模型,AG 基因型的 AUC_{0-t} 显著高于 AA 型与 GG 型 ($P<0.05$)。*OPRM1* rs4870266 最优遗传模型为隐性模型,AA 基因型的 AUC_{0-t} 显著低于 GG 型与 AG 型 ($P<0.05$)。*OPRM1* rs2236257, rs4870266 与 SUF 的 V_d 具有相关性。*OPRM1* rs2236257 最优遗传模型为隐性模型,CC 基因型的 V_d 显著高于 GG 型与 CG 型 ($P<0.05$)。*OPRM1* rs4870266 最优遗传模型为隐性模型,AA 基因型的 V_d 显著高于 GG 型与 AG 型 ($P<0.05$)。*CYP3A4* rs2246709, *OPRM1* rs2236257, rs4870266 和 *P2RX7* rs77593826 与 SUF 的 CL 具有相关性。*CYP3A4* rs2246709 最优遗传模型为隐性模型,GG 型的 CL 显著低于 AA 型与 AG 型 ($P<0.05$)。*OPRM1* rs2236257 最优遗传模型为超显性模型,CG 型的 CL 显著低于 CC 型与 GG 型 ($P<0.05$); *OPRM1* rs4870266 最优遗传模型为隐性模型,AA 型的 CL 显著高于 GG 型和 AG 型 ($P<0.05$); *P2RX7* rs77593826 最优遗传模型为隐性模型,TT 型的 CL 显著低于 CC 型和 CT 型 ($P<0.05$; 表 2)。

表2 基因多态性对SUF药代动力学的影响

Table 2 Effect of gene polymorphism on SUF pharmacokinetic parameters

[M(P₂₅~P₇₅)]

Gene	SNP	Genotypes	AUC _{0-t} (pg·h ⁻¹ ·mL ⁻¹)	z	P	Genotypes	V _d (L·kg ⁻¹)	z	P	Genotypes	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	z	P
ABCB1	rs4728709	AA×GG	155.21 (111.70~206.46)	-1.12	0.26 ¹⁾	AA×GG	16.08 (12.05~22.62)	-1.54	0.12 ¹⁾	GG	19.25 (14.24~28.43)	-1.68	0.09 ²⁾
		AG	162.75 (122.09~212.99)			AG	14.66 (8.09~22.54)			AG×AA	16.74 (12.90~28.42)		
ABCB1	rs4437575	AA×AG	157.64 (118.55~205.94)	-0.37	0.71 ³⁾	AA×GG	15.92 (10.57~22.75)	-1.05	0.29 ¹⁾	AA×AG	18.41 (13.97~28.44)	-0.53	0.60 ³⁾
		GG	163.98 (84.41~195.72)			AG	17.35 (12.39~23.10)			GG	17.45 (9.93~27.48)		
ABCB1	rs77976438	AA×AG	157.64 (118.56~205.35)	-1.75	0.08 ³⁾	AA×GG	16.07 (11.28~22.35)	-0.42	0.68 ¹⁾	AA×GG	18.11 (13.85~28.04)	-0.66	0.51 ¹⁾
		GG	232.62 (167.52~198.36)			AG	15.15 (11.47~25.69)			AG	21.06 (13.73~32.96)		
ABCB1	rs1202178	AA×GG	157.23 (119.67~210.97)	-0.50	0.62 ¹⁾	AA×GG	16.21 (11.82~22.43)	-0.38	0.71 ¹⁾	AA	18.35 (13.77~28.42)	0.11	0.91 ²⁾
		AG	161.21 (112.75~195.57)			AG	15.63 (10.71~23.41)			AG×GG	18.11 (13.83~28.71)		
ABCB1	rs4148749	CC	159.36 (127.10~193.56)	-0.37	0.71 ²⁾	CC×CG	15.57 (11.17~21.32)	-1.02	0.31 ³⁾	CC×CG	18.40 (13.83~27.43)	-0.24	0.81 ³⁾
		CG×GG	160.02 (116.49~215.17)			GG	17.35 (11.75~23.87)			GG	17.57 (13.50~30.64)		
ABCG2	rs2622624	CC×CT	159.90 (119.91~210.22)	-0.80	0.42 ³⁾	CC×CT	16.23 (11.83~23.18)	-1.39	0.16 ³⁾	CC×CT	18.36 (14.10~28.56)	-0.88	0.38 ³⁾
		TT	151.68 (115.34~177.47)			TT	13.06 (10.69~19.46)			TT	17.00 (13.03~27.38)		
ABCG2	rs2054576	AA×GG	151.68 (110.74~201.11)	-2.08	0.04 ¹⁴⁾	AA	15.94 (11.47~23.99)	-0.67	0.50 ²⁾	AA	19.01 (14.53~29.31)	-1.37	0.17 ²⁾
		AG	166.53 (135.26~215.54)			AG×GG	16.08 (10.95~20.35)			AG×GG	17.71 (13.49~24.02)		
ABCG2	rs72554040	GG×AG	157.53 (116.54~205.82)	-0.52	0.60 ³⁾	AA×AG	16.06 (11.53~23.41)	-0.33	0.74 ¹⁾	AG	18.40 (13.77~27.04)	-0.53	0.60 ²⁾
		AA	166.95 (140.65~207.97)			GG	16.22 (10.81~21.23)			AA×GG	17.98 (14.05~29.21)		
ABCG2	rs2622629	CT	154.09 (116.40~193.51)	-1.20	0.23 ¹⁾	CC×CT	16.38 (12.37~23.64)	-1.50	0.13 ³⁾	CC×CT	18.77 (13.99~29.21)	-0.70	0.48 ³⁾
		CC×TT	162.61 (118.56~212.70)			TT	15.99 (10.58~20.20)			TT	17.96 (13.77~24.91)		
ABCG2	rs1564481	CC×TT	157.34 (123.41~200.72)	-0.24	0.81 ¹⁾	CC	15.77 (10.71~20.20)	-1.30	0.19 ²⁾	CC×CT	18.30 (13.77~27.67)	-0.51	0.61 ³⁾
		CT	163.04 (100.66~218.55)			CT×TT	18.07 (11.64~24.59)			TT	18.01 (14.73~35.06)		
COMT	rs6269	AA×AG	157.23 (116.40~205.20)	-1.41	0.16 ³⁾	AA×AG	16.21 (11.82~23.39)	-1.93	0.05 ³⁾	AA×AG	18.61 (13.85~29.02)	-1.06	0.29 ³⁾

续表

Gene	SNP	Genotypes	AUC ₀₋₄ (pg·h ⁻¹ ·mL ⁻¹)	z	P	Genotypes	V _d (L·kg ⁻¹)	z	P	Genotypes	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	z	P
		GG	176.01 (136.00~224.56)			GG	13.03 (7.49~19.66)			GG	15.54 (13.82~25.18)		
<i>COMT</i>	rs165895	CC×TT	155.21 (119.40~203.10)	-0.76	0.45 ¹⁾	TT	17.33 (13.00~22.38)	-1.31	0.19 ²⁾	CC×TT	18.57 (14.55~27.67)	-0.95	0.34 ²⁾
		CT	166.09 (112.00~227.19)			CT×CC	15.01 (10.05~24.45)			CT	17.78 (12.79~29.06)		
<i>COMT</i>	rs933271	CT×TT	157.23 (115.56~205.81)	-0.99	0.32 ³⁾	CT×TT	16.07 (11.21~23.39)	-0.77	0.44 ³⁾	CT	18.89 (14.13~28.90)	-1.02	0.31 ²⁾
		CC	166.95 (139.49~215.81)			CC	16.23 (11.83~19.24)			CC×TT	17.51 (13.03~27.35)		
<i>COMT</i>	rs3788319	AA×AG	159.49 (120.12~205.89)	-0.76	0.45 ³⁾	AA×GG	15.77 (11.58~22.40)	-0.93	0.35 ¹⁾	AA	18.17 (14.04~27.46)	-0.04	0.97 ²⁾
		GG	147.91 (106.45~205.39)			AG	16.08 (11.14~23.13)			AG×GG	18.29 (13.73~28.37)		
<i>CYP2D6</i>	rs1080985	GG×CG	155.95 (116.40~205.96)	-0.39	0.70 ³⁾	CC×GG	16.38 (11.29~23.13)	-1.63	0.10 ¹⁾	CC×GG	17.21 (13.71~28.45)	-1.73	0.08 ¹⁾
		CC	143.30 (50.86~181.10)			CG	20.40 (13.08~27.50)			CG	24.63 (15.50~32.64)		
<i>CYP3A4</i>	rs2246709	AA×AG	157.34 (116.46~207.47)	-0.63	0.53 ³⁾	AA×AG	16.21 (12.01~23.18)	-1.94	0.05 ³⁾	AA×AG	18.81 (14.31~28.77)	-2.64	0.01 ³⁾⁴⁾
		GG	168.49 (132.19~203.05)			GG	11.94 (9.40~20.55)			GG	14.14 (10.63~20.62)		
<i>CYP3A5</i>	rs3800959	AA×GG	157.23 (116.40~207.97)	-0.61	0.55 ¹⁾	AA×AG	17.31 (11.53~22.33)	-0.45	0.65 ³⁾	AA×AG	18.84 (14.37~28.42)	-0.05	0.96 ³⁾
		AG	177.43 (138.82~206.07)			GG	15.18 (11.01~25.27)			GG	17.62 (13.70~29.40)		
<i>NTRK1</i>	rs2768764	TT×AT	157.44 (118.54~205.81)	-0.58	0.57 ³⁾	TT	15.99 (11.47~22.54)	-0.23	0.82 ²⁾	TT	18.23 (14.05~28.32)	-0.19	0.85 ²⁾
		AA	196.55 (88.27~296.62)			AT×AA	17.35 (11.04~24.01)			AT×AA	18.77 (13.14~28.67)		
<i>NTRK1</i>	rs11264572	GG×AG	157.34 (118.55~205.85)	-0.98	0.33 ³⁾	AA×GG	15.01 (10.93~20.80)	-1.46	0.14 ¹⁾	GG×AG	18.36 (13.83~28.37)	-0.64	0.52 ³⁾
		AA	196.55 (130.77~249.17)			AG	18.41 (12.23~24.13)			AA	15.39 (13.86~23.92)		
<i>OPRM1</i>	rs648893	AA×GG	155.63 (118.05~205.89)	-0.54	0.59 ¹⁾	AA×AG	16.07 (11.3175~22.58)	-0.60	0.54 ³⁾	AA×AG	18.29 (13.83~28.37)	-1.35	0.18 ³⁾
		AG	165.76 (121.40~195.17)			GG	34.11 (9.01~43.39)			GG	32.71 (15.38~35.48)		
<i>OPRM1</i>	rs2236257	GG×CG	159.77 (120.15~205.84)	-1.23	0.22 ³⁾	GG×CG	15.99 (11.19~22.34)	-2.12	0.03 ³⁾⁴⁾	CC×GG	18.89 (14.64~29.51)	-2.04	0.04 ¹⁾⁴⁾
		CC	136.40 (84.43~211.06)			CC	22.79 (14.37~49.49)			CC	17.20 (12.91~24.54)		

续表

Gene	SNP	Genotypes	AUC ₀₋₄ (pg·h ⁻¹ ·mL ⁻¹)	z	P	Genotypes	V _d (L·kg ⁻¹)	z	P	Genotypes	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	z	P
OPRM1	rs9397685	AA×GG	156.70 (121.03~213.52)	-0.95	0.34 ¹⁾	AA×GG	16.65 (11.98~22.66)	-1.32	0.19 ¹⁾	AA×GG	19.13 (14.22~30.72)	-0.58	0.56 ¹⁾
		AG	155.21 (110.60~194.26)			AG	20.12 (13.58~27.58)			AG	18.35 (14.37~33.01)		
OPRM1	rs17277929	TT×CT	158.95 (118.57~205.86)	-1.36	0.18 ³⁾	TT	15.99 (10.99~21.28)	-1.73	0.08 ²⁾	TT	17.96 (13.74~27.35)	-1.92	0.06 ²⁾
		CC	112.51 (59.75~125.96)			CT×CC	21.28 (12.99~27.56)			CT×CC	24.08 (15.20~35.05)		
OPRM1	rs4870266	GG×AG	159.77 (120.15~205.91)	-2.49	0.01 ³⁾⁴⁾	GG×AG	15.94 (11.19~22.41)	-2.00	0.05 ³⁾⁴⁾	GG×AG	17.98 (13.78~28.32)	-2.02	0.04 ³⁾⁴⁾
		AA	96.04 (81.49~117.84)			AA	25.48 (20.36~32.14)			AA	30.11 (25.63~36.09)		
P2RX7	rs11065445	CC	149.69 (118.54~202.40)	-1.14	0.26 ²⁾	CC×CG	15.90 (11.29~22.46)	-0.94	0.35 ³⁾	CC	19.42 (15.17~28.44)	-1.51	0.13 ²⁾
		CG×GG	163.73 (121.24~209.69)			GG	18.77 (11.81~23.56)			CG×GG	17.33 (13.36~26.48)		
P2RX7	rs77593826	CC×CT	157.34 (118.05~205.35)	-1.72	0.09 ³⁾	CC×CT	16.07 (11.53~22.79)	-1.54	0.12 ³⁾	CC×CT	18.36 (14.01~28.42)	-2.15	0.03 ³⁾⁴⁾
		TT	214.34 (195.72~231.52)			TT	9.98 (6.84~9.37)			TT	10.32 (7.45~9.83)		
P2RX7	rs523977	TT×CT	157.44 (115.98~203.80)	-1.45	0.15 ³⁾	TT×CT	15.92 (11.37~22.34)	0.60	0.55 ³⁾	TT×CT	18.36 (14.05~28.67)	-1.50	0.14 ³⁾
		CC	176.02 (137.55~230.54)			CC	18.68 (9.84~23.64)			CC	16.01 (10.99~23.48)		
P2RX7	rs208296	AG	158.95 (115.34~202.26)	-0.46	0.65 ¹⁾	GG×AG	16.07 (11.64~22.54)	-0.50	0.62 ³⁾	GG×AG	18.29 (14.09~27.46)	-0.38	0.70 ³⁾
		AA×GG	157.64 (123.18~209.72)			AA	13.08 (8.63~26.80)			AA	18.56 (11.06~33.40)		

SNP: single nucleotide polymorphism; AUC₀₋₄: Area under the curve; V_d: apparent volume of distribution; CL: clearance rate; 1): overdominant model; 2): dominant model; 3): recessive model. 4) P<0.05 is statistically significant.

2.3 基因多态性与SUF药代动力学参数的多重线性回归分析

将上述基因多态性对SUF药代动力学参数影响的单因素相关性结果中P值小于0.05的SNPs纳入多因素分析,采用了逐步回归法评估遗传因素对SUF药代动力学参数的综合影响。分别建立了关于SUF AUC₀₋₄、V_d、CL的多重线性回归方程,三个方程最终分别纳入了ABCG2 rs2054576, CYP3A4 rs2246709和OPRM1 rs4870266, rs2236257的基因多态性,能解释5.5%的AUC₀₋₄个体差异、8.4%的V_d个体差异及6.2%的CL个体差异(表3)。方程如

下所示。

$$V=1.13+17.12 \times OPRM1 \text{ rs2236257} \\ (1=GG+CG, 2=CC) \quad (1)$$

$$CL=11.00-5.29 \times CYP3A4 \text{ rs2246709} (1=AA+AG, \\ 2=GG)+8.91 \times OPRM1 \text{ rs4870266} (1=GG=AG, \\ 2=AA)+7.08 \times OPRM1 \text{ rs2236257} (1=GG+CC, \\ 2=CG) \quad (2)$$

$$AUC_{0-4}=202.32+19.84 \times ABCG2 \text{ rs2054576} \\ (1=AA+GG, 2=AG)-61.85 \times OPRM1 \text{ rs4870266} \\ (1=GG+AG, 2=AA) \quad (3)$$

表3 基因多态性与SUF药动学的多重线性回归分析
Table 3 Multiple linear regression analysis of gene polymorphism and SUF pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameters	Variables	<i>b</i>	<i>S_b</i>	<i>b'</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Area under the curve (AUC _{0-∞})	(Constant)	202.32	35.31		5.73	0.00
	<i>ABCG2</i> rs2054576 (1=AA+GG, 2=AG)	19.84	10	0.16	1.99	0.05
	<i>OPRM1</i> rs4870266 (1=GG+AG, 2=AA)	-61.86	30.18	-0.16	-2.05	0.04
Apparent volume of distribution (V _d)	(Constant)					
	<i>OPRM1</i> rs2236257 (1=GG+CG, 2=CC)	1.13	4.84		0.23	0.82
		17.12	4.54	0.29	3.77	0.00
Clearance rate (CL)	(Constant)	11.00	7.70		1.43	0.16
	<i>CYP3A4</i> rs2246709 (1=AA+AG, 2=GG)	-5.29	2.57	-0.16	-2.06	0.04
	<i>OPRM1</i> rs4870266 (1=GG+AG, 2=AA)	8.91	5.19	0.14	1.72	0.09
	<i>OPRM1</i> rs2236257 (1=GG+CC, 2=CG)	7.08	4.26	0.13	1.66	0.10

3 讨论

本研究在建立SUF药代动力学模型的基础上,探讨基因多态性对非紫绀型先天性心脏病儿童SUF药代动力学的影响。发现基因*ABCG2* rs2054576和*OPRM1* rs4870266与SUF曲线下面积相关;*OPRM1* rs2236257与SUF表观分布容积相关;*CYP3A4* rs2246709, *OPRM1* rs2236257, rs4870266与SUF药物清除率相关,为儿童SUF药代动力学遗传因素的预测和精准用药方案提供了理论基础。

SUF与其他阿片类药物相比具有更高的安全性和有效性,因此在儿科全身麻醉特别是心血管手术麻醉中被广泛应用。*OPRM1*基因编码SUF作用靶点 μ -受体蛋白,能直接影响SUF的临床疗效和副作用发生率^[11-12]。前期研究发现rs1799971的突变可导致Asp40Asn氨基酸被取代,从而改变 μ -受体亲和力和增加SUF的消耗量^[13]。De Capraris等^[14-15]证明,给予相同剂量的SUF后,*OPRM1* A118G杂合子与野生型基因多态性可影响剖腹产患者术后疼痛反应,产生不同的镇痛效果。Mamie

等^[7]也证明,*OPRM1* rs1799971与小儿SUF的临床治疗量具有相关性。而本研究首次发现*OPRM1* rs4870266, rs2236257分别与儿童SUF的AUC, V_d和CL有关,可能是导致SUF在儿童产生药代动力学个体差异的主要原因之一。

本研究发现*ABCG2*编码乳腺癌耐药蛋白的表达与p-糖蛋白功能相似,可通过限制SUF通过血脑屏障的摄取或加强从脑部清除影响SUF的药代动力学变化^[15]。因此我们考虑本研究中*ABCG2* rs2054576的杂合子AG基因可使乳腺癌耐药蛋白活性显著降低,从而提高了SUF在大脑的摄取和降低药物的清除,最终使SUF的AUC升高。*CYP3A4*主要编码含血红素的单加氧酶,为SUF的主要代谢酶^[16]。*CYP3A4*单核苷酸多态性可直接影响血红素的单加氧酶的活性从而影响SUF的代谢。已证明*CYP3A4*1G*的基因多态性可影响肺癌切除和剖宫产手术的SUF消耗量^[17-18]。本研究中*CYP3A4* rs2246709 GG基因型的血浆清除率显著低于AA型与AG型,可能与该基因的突变等位基因降低了含血红素的单加氧酶活性以及与其在人群中突变频率较高有关。

*P2RX7*基因是嘌呤能受体(*P2X7*)的编码基

因,该基因的遗传SNPs可影响P2X7受体蛋白的功能。研究发现,P2X7受体通过提高伤害性神经元的兴奋性,介导疼痛敏感性和影响阿片类药物的镇痛效果^[19]。Ide等^[20]发现芬太尼的冷痛敏感性和镇痛作用与P2RX7的SNP和单倍型有关,P2RX7 rs1718125 G>A的患者获得更高的疼痛视觉模拟评分。在此基础上,随后两项中国人群研究证明,P2RX7 rs1718125多态性分别与肺癌和食道癌患者术后疼痛和芬太尼用量显著相关^[21-22]。本研究发现在P2RX7 rs77593826中,与TT基因型相比,携带CC和CT基因型患儿的CL较高;提示携带CC和CT基因型的患儿可能表现出对疼痛的敏感性更高。P2X7受体诱导阿片类镇痛作用改变的机制尚不清楚,用特异性拮抗剂或靶向小干扰RNA阻断P2X7受体可增强慢性吗啡治疗大鼠的吗啡镇痛作用,但这些作用在未成年大鼠中并不明显^[23]。因此,P2RX7 rs77593826多态性介导的神经调节在本研究中并不是影响SUFCL的显著性因素,但这些调节作用可能取决于疼痛刺激或疼痛表达的类型。

SUF作为 μ -阿片受体激动剂是全身麻醉的复合用药之一。为了减少全身麻醉复合用药对SUF

的药代动力学的影响,本研究设计上避免了使用吸入性麻醉药和 α_2 受体激动剂等与SUF有协同效应的镇静类药物。研究证明异丙酚和苯磺顺阿曲库铵对SUF药代动力学影响较少^[24-25],因此我们选择这两种药物作为本实验全身麻醉的复合用药。同时,虽然本实验的研究对象为三种不同的先天性心脏病,但三种先天性心脏病都属于左向右分流的非紫绀型心脏病。已有研究证明,先天性心脏病和非先天性心脏病儿童对药代动力学的影响没有显著性的差异^[26]。本研究患儿虽心脏存在不同类型缺陷,但心脏功能代偿完全,因此对药代动力学影响甚微。

综上所述,在儿童非紫绀型先天性心脏病介入手术中,ABCG2 rs2054576,CYP3A4 rs2246709,OPRM1 rs4870266,rs2236257基因多态性可显著影响SUF药代动力学的变化。研究结果为非紫绀型先天性心脏病儿童SUF个体化精准用药提供了理论依据,进一步优化儿童SUF临床用药方案,以提高麻醉的安全性和降低不良反应的发生率。后续实验将针对相关差异基因开展功能性验证和机制研究。

参考文献:

- [1] Peng ZL, Yu BW. Hemodynamic changes induce by anesthesia in sufentanil and fentanyl during coronary artery bypass surgery [J]. Chin J Anesthesiol, 2004, 24(3): 218-219.
- [2] Zeilmaker-Roest GA, van Saet A, van Rosmalen J, et al. Potentially clinically relevant concentrations of Cefazolin, midazolam, propofol, and sufentanil in auto-transfused blood in congenital cardiac surgery [J]. J Cardiothorac Surg, 2018, 13(1): 64.
- [3] Xue FS, Xu YC, Liu Y, et al. Different small-dose sufentanil blunting cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation in children: a randomized, double-blind comparison [J]. Br J Anaesth, 2008, 100(5): 717-723.
- [4] Soulard A, Babre F, Bordes M, et al. Optimal dose of sufentanil in children for intubation after sevoflurane induction without neuromuscular block [J]. Br J Anaesth, 2009, 102(5): 680-685.
- [5] Zhao Z, Lv B, Zhao X, et al. Effects of OPRM1 and ABCB1 gene polymorphisms on the analgesic effect and dose of sufentanil after thoracoscopic-assisted radical resection of lung cancer [J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20181211.
- [6] Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(4): 888-896.
- [7] Mamie C, Rebsamen MC, Morris MA, et al. First evidence of a polygenic susceptibility to pain in a pediatric cohort [J]. Anesth Analg, 2013, 116(1): 170-177.
- [8] Li J, Wei Z, Zhang J, et al. Candidate gene analyses for acute pain and morphine analgesia after pediatric day surgery: African American versus European Caucasian ancestry and dose prediction limits [J]. Pharmacogenomics J, 2019, 19(6): 570-581.
- [9] Zhang XY, Liang YX, Wen CL et al. Effect of ABCB1 C3435T genetic polymorphism on efficacy of postoperative analgesia [J]. Chin J Anesthesiol, 2019, 9(39): 1085-1087.

- [10] Guan Y, Li B, Wei W, et al. Quantitative ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determination of dexmedetomidine in pediatric plasma samples: correlation with genetic polymorphisms [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(12): e4683.
- [11] Landau R, Liu SK, Blouin JL, et al. The effect of OPRM1 and COMT genotypes on the analgesic response to intravenous fentanyl labor analgesia [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(2): 386-391.
- [12] Walter C, Lotsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment [J]. *Pain*, 2009, 146(3): 270-275.
- [13] Befort K, Filliol D, Decaillet FM, et al. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(5): 3130-3137.
- [14] De Capraris A, Cinnella G, Marolla A, et al. Micro opioid receptor A118G polymorphism and post-operative pain: opioids' effects on heterozygous patients [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(4): 993-1004.
- [15] Skrobik Y, Leger C, Cossette M, et al. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(4): 999-1008.
- [16] Lundeberg S, Roelofse JA. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice [J]. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21(3): 274-279.
- [17] Zhang H, Chen M, Wang X, et al. Patients with CYP3A4*1G genetic polymorphism consumed significantly lower amount of sufentanil in general anesthesia during lung resection [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(4): e6013.
- [18] Lv J, Liu F, Feng N, et al. CYP3A4 gene polymorphism is correlated with individual consumption of sufentanil [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018, 62(10): 1367-1373.
- [19] Clark AK, Staniland AA, Marchand F, et al. P2X7-dependent release of interleukin-1beta and nociception in the spinal cord following lipopolysaccharide [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(2): 573-582.
- [20] Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, et al. Haplotypes of P2RX7 gene polymorphisms are associated with both cold pain sensitivity and analgesic effect of fentanyl [J]. *Mol Pain*, 2014, 10(12): 75.
- [21] Zheng C, Wang J, Xie S. P2RX7 Gene rs1718125 polymorphism is related with postoperative pain and fentanyl intake in esophageal cancer patients [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2020, 13(11): 585-589.
- [22] Ma J, Li W, Chai Q, et al. Correlation of P2RX7 gene rs1718125 polymorphism with postoperative fentanyl analgesia in patients with lung cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(7): e14445.
- [23] Chen ML, Cao H, Chu YX, et al. Role of P2X7 receptor-mediated IL-18/IL-18R signaling in morphine tolerance: multiple glial-neuronal dialogues in the rat spinal cord [J]. *J Pain*, 2012, 13(10): 945-958.
- [24] Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids [J]. *Anesthesiol Clin*, 2011, 29(4): 567-585.
- [25] 严丽,李永胜.新型冠状病毒肺炎重症患者的识别和处理策略 [J]. *新医学*, 2020, 51(3): 161-167.
Yan L, Li YS. Identification and treatment strategy for severe cases of New Coronavirus pneumonia [J]. *J New Med*, 2020, 51(3): 161-167.
- [26] Elkomy MH, Drover DR, Hammer GB, et al. Population pharmacokinetics of ketamine in children with heart disease [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(1): 223-231.

(编辑 祁方昉)