



吗啡镇痛个体差异的遗传药理学进展

杨 银, 孟爱民*

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 卫计委人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 吗啡是广泛使用的一种阿片类镇痛药, 不同个体间对吗啡镇痛的敏感性有较大差异, 长期使用吗啡会导致镇痛效果降低而产生耐受, 耐受的易感性在个体间也有较大差异, 这些都给吗啡在临床的优化应用带来很多困扰。遗传因素通过控制蛋白质编码从药代动力学和药效动力学两方面影响个体对吗啡镇痛的反应。P-糖蛋白编码基因 *ABCB1* 的多样性影响吗啡的转运和分布, 编码 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的基因 *UGT2B7* 的多样性则控制吗啡代谢转化。吗啡的主要作用靶点 μ -阿片受体的编码基因 *OPRM1* 和儿茶酚-O-甲基转移酶的编码基因 *COMT* 的多样性引起的下游信号通路反应性差异影响吗啡镇痛药效学。未来对吗啡镇痛个体差异的遗传学研究需要使用遗传多样性更复杂的个体, 采用更系统全面的分析方法从更广的范围筛选关键基因。阐明遗传多样性与个体间对吗啡镇痛反应差异的关系, 将有助于理解吗啡镇痛的遗传药理学调控机制, 为临床吗啡镇痛使用实现个人化、精确化甚至联合基因治疗改善吗啡镇痛提供依据。

【关键词】 吗啡镇痛; 个体差异; 遗传药理学; 药代动力学; 药效动力学

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 10-0107-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.10.021

Genetic pharmacology of individual differences in morphine analgesia

YANG Yin, MENG Ai-min*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC), Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health and Family Planning Commission of P.R. C, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Morphine is a widely used opioid analgesic, but great individual differences in response to morphine such as sensitivity to analgesia and susceptibility to tolerance, which due to chronic morphine treatment, are great challenges for clinicians to optimize treatment strategy. Genetic factors play an important role in individual variability to morphine treatment. Individual responses to morphine are influenced by various gene-encoded-proteins implied in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Variants of P-glycoprotein encoding gene *ABCB1* regulate transportation and distribution of morphine and affect analgesic effect. Diversity in UDP-glucuronosyl transferase encoding gene *UGT2B7*, whose encoding product catalyzing morphine to glycosylated metabolites contribute to different response to morphine in a pharmacokinetic way. Nevertheless, variants in μ -opioid receptor encoding gene *OPRM1* and catechol-O-methyltransferase encoding gene *COMT* regulate morphine-induced downstream signaling and influence morphine analgesia in a pharmacodynamic way. It is necessary to employ individuals with more complex genetic diversity and screen in a larger scope through a more comprehensive system to find the key genes involved in individual differences of morphine analgesia in future research. Elucidating the association between genetic variability and individual differences will help to figure out the

[基金项目] 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(2016ZX310044)。

[作者简介] 杨银(1988-), 男, 博士, 研究方向: 神经生物学。E-mail: yangyin987654@163.com

[通讯作者] 孟爱民(1963-), 女, 研究员, 研究方向: 组织干细胞损伤。E-mail: ai_min_meng@126.com

mechanism of pharmacogenetic regulation in morphine analgesia. It will provide basis for personalized and accurate utility of morphine or even combining with gene therapy to improve the analgesic effect.

【Key words】 Morphine analgesia; Individual differences; Pharmacogenetics; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics

吗啡是目前治疗中重度疼痛使用最广泛的镇痛药,但其镇痛效果在不同个体之间具有很大差异。上世纪九十年代就有文献报道不同患者个体术后镇痛时对吗啡的需求量明显不同^[1],有的患者使用吗啡甚至没有镇痛效果,一项 122 例口服吗啡治疗癌痛的临床实验发现对吗啡镇痛不敏感的患者比例高达 11.5%^[2]。吗啡长期使用会导致镇痛效果降低,即产生耐受,个体间对吗啡镇痛产生耐受的几率和程度也存在较大差异,一些患者使用吗啡镇痛时,随着病程迁延和疼痛的增加吗啡用量也快速增加,而另一些患者在稳定的吗啡用量下持续数月还能得到充分的疼痛缓解^[3]。此外,种族差异对吗啡镇痛效果也有较大影响^[4]。这些研究结果都提示遗传因素在吗啡镇痛的个体差异产生中起到重要影响,因此,理清基因变异性与吗啡镇痛效果的关系将对改善吗啡使用和推进疼痛个体化治疗起到关键的作用。

遗传基因通过控制蛋白质编码从药代动力学和药效动力学两方面对吗啡镇痛产生影响,影响吗啡药代动力学的蛋白包括参与吗啡吸收、分布、催化代谢和排泄的酶和转运体等,而影响吗啡药效动力学的蛋白包括吗啡的靶点受体和受体激活后下游的信号转导元件等。本文对这些遗传因素在调控吗啡镇痛敏感性和耐受易感性个体差异中的作用进行了总结和讨论。

1 遗传因素对吗啡的药代动力学影响

1.1 吗啡镇痛敏感性差异

吗啡镇痛的量效关系个体间差异非常大,背后机制目前尚未完全阐明。大量研究表明在吗啡进入机体后对其进行吸收转运的蛋白及进一步催化代谢的酶共同作用,从药代动力学方面对吗啡镇痛产生影响。负责多种药物转运的主动外排泵 P-糖蛋白(P-glycoprotein)位于构成血脑屏障的毛细血管内皮细胞腔表面和肠上皮细胞表面,可阻止药物进入脑或抑制口服药物的肠吸收过程,降低其生物利用率^[5,6]。皮下注射给予吗啡 30 min 后,P-糖蛋白缺失小鼠脑内吗啡浓度较野生型小鼠显著升高,同时吗啡镇痛效果也有所增高,此外,使用 P-糖蛋白的抑制剂环孢霉素(cyclosporine)对动物进行预处

理发现可显著提高野生型小鼠的吗啡镇痛效果,而在 P-糖蛋白缺失的小鼠中则无影响^[7]。另一项在受试者中使用 P-糖蛋白的另一种抑制剂奎尼丁(quinidine)的研究结果表明口服吗啡的肠吸收得到了提高,血药浓度显著增加,药效相应增强,但血药浓度和药效的比例关系并未受到影响,提示 P-糖蛋白可能在控制吗啡进入人脑方面没有明显作用^[8]。P-糖蛋白的编码基因 *ABCB1* 具有 C3435T 单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphism, SNP),该位点碱基为 T 的患者对吗啡的需求量有增高的趋势^[9],可能也与吗啡敏感性差异的产生相关。

吗啡-6-葡萄糖苷酸(morphine-6-O-glucuronide, M6G)和吗啡-3-葡萄糖苷酸(morphine-3-O-glucuronide, M3G)是人体内吗啡的主要代谢产物,由肝脏、脑和肾脏中的 UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGTs)的一种亚型 UGT2B7 催化形成,其中 M6G 具有较强的镇痛效果,可能是吗啡给药后镇痛效果的主要贡献者,而 M3G 不具镇痛效果^[10]。有报道表明美洲原住民使用吗啡后 M6G 代谢产物要低于高加索白种人,提示吗啡的葡萄糖苷酸化代谢存在种族差异^[11],可能作为吗啡镇痛个体差异的一种机制。UGT2B7 基因的多样性已经有研究阐明,有 UGT2B7*1 和*2 两种基因型由 C802T 的 SNP 所引起,两种基因型频率分别为 51.1% 和 48.9%,所编码的 UGT2B7 在第 268 位组氨酸(His)位点上替换为了酪氨酸(Tyr),但分别由 UGT2B7*1 和*2 两种基因型编码的 UGT2B7 介导的对吗啡的葡萄糖醛酸化作用并无差别,患者使用吗啡后血液中吗啡-葡萄糖苷酸与吗啡的比例也没有改变^[12],其他 UGT2B7 的多样性也对其催化吗啡葡萄糖苷酸化并无影响^[13-15]。有临床病例报告通过对两位吗啡镇痛效果差异巨大的癌症患者进行研究发现,这两位患者的 UGT2B7 蛋白即存在 His268Tyr 的突变,同时对吗啡镇痛不敏感的患者其 μ 阿片受体(μ -opioid receptor, MOR)的编码基因 *OPRM1* 第 118 位也较吗啡镇痛效果较好的患者不同,由纯合的 A/A 变为 A/G,此变异导致 μ 阿片受体第 40 位天冬酰胺(Asn)变为天冬氨酸(Asp)^[16],对 UGT2B7 多样性对其功能影响的研究提示此病例中两位患者对吗啡反应的差异性可能由 μ 阿片受体的 Asn40Asp 变

异介导。采用病人自控给药镇痛 (patient-controlled analgesia) 的研究显示, UGT2B7 编码基因 802 位点为 C 的患者子宫切除术后对吗啡镇痛的敏感性较该位点为 T 的患者显著增强^[17]。

1.2 吗啡耐受易感性差异

药代动力学范围内吗啡耐受主要表现为长期使用吗啡时其进入体内后一系列的代谢过程发生了改变, 吗啡成为一些代谢酶或转运蛋白系统的活化剂或抑制剂, 阻止了吗啡镇痛活性代谢物的产生和向神经系统转运, 导致到达受体的吗啡及其镇痛活性代谢物随时间逐渐降低。

长期给予吗啡可引起大鼠脑中 P-糖蛋白表达增高约两倍, 可能会增强血脑屏障对吗啡的外排作用, 阻止吗啡入脑, 是潜在的产生吗啡耐受的机制^[18]。此结果与前述 P-糖蛋白只参与胃肠对口服吗啡的吸收而在吗啡进入脑中无明显作用的研究结果有差别, 还有待更深的研究证实。个体间因遗传差异导致吗啡药代动力学差异从而表现出不同吗啡耐受易感性的研究还比较少, 未来此方面研究将有助于推动从基因层面调控改善吗啡药代、提高生物利用率。

2 遗传因素对吗啡的药效动力学影响

2.1 吗啡镇痛敏感性差异

对吗啡镇痛药效动力学影响的分子机制研究主要集中在阿片受体及其下游信号通路激活的调控方面。阿片受体分为 μ 阿片受体 (μ -opioid receptor, MOR)、 δ 阿片受体 (δ -opioid receptor, DOR)、 κ 阿片受体 (κ -opioid receptor, KOR) 和孤儿受体 (orphanin FQ receptor, OFQR/ORL-1R) 四种。 μ 阿片受体是吗啡镇痛的主要作用靶点, 因此 μ 阿片受体基因 *OPRM1* 的遗传变异性是通过影响吗啡的药效动力学从而参与介导吗啡镇痛个体间差异的主要因素。T802C 的 SNP 使 μ 阿片受体第 268 位氨基酸存在丝氨酸 (Ser) 或脯氨酸 (Pro) 两种类型, 该变异位于受体的第三胞内环, 对吗啡与受体的亲和力无影响, 但脯氨酸型的受体被激动剂激活后与 G 蛋白偶联的下游信号有所降低, 导致吗啡的效力降低, 由于 T802C 变异的发生频率远小于 1%, 因而临床研究也较为缺乏^[19,20]。*OPRM1* 基因 A118G 的突变使其编码的 μ 阿片受体在位于 N 端胞外第 40 位氨基酸位点处出现由天冬酰胺 (Asn) 向天冬氨酸 (Asp) 的变异, 导致受体丧失一个潜在

的 N-糖基化位点。在癌症病人中, *OPRM1* 基因 118 位点为 G 的纯合子变异较为 A 的野生型对吗啡镇痛的药物需求量有明显提高^[21], 手术后使用吗啡进行急性疼痛的治疗研究也表明, *OPRM1* 基因 118 位为 G 的个体对吗啡的需求量较大^[22,23]。国内的一项研究通过对 112 例使用包括吗啡在内的阿片类镇痛药镇痛的癌症患者进行研究, 也发现 A118G 多态性位点为 G 时对阿片类物质的需求量显著增加, 患者对阿片镇痛表现出较差的敏感性^[9]。另一项样本量更大的研究结果显示, 973 例子宫切除术后吗啡镇痛的病人中 *OPRM1* 基因 118 位为 G 的患者疼痛评分更高且吗啡需求量更大, 且 A118G 多态性在华裔患者和亚裔印度族患者中的影响无差异^[24]。也有研究对 88 个扁桃腺切除术后使用吗啡镇痛的儿童进行分析发现, *ORPM1* 基因 118 位点的 G 使个体对吗啡镇痛敏感性较差, 痛评分较高, 而该位点为 A 则对吗啡镇痛敏感性较高^[25]。

儿茶酚-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 编码基因多样性在吗啡镇痛个体间差异中也起到重要作用。COMT 在体内负责介导多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素的失活, 其编码基因 *COMT* 在群体中存在多样性导致存在第 158 位氨基酸由缬氨酸 (Val) 变异为甲硫氨酸 (Met) 的 Val158Met 多态性。通过对 207 名使用吗啡镇痛的高加索癌症病人进行基因型鉴定, 进而与其吗啡需求量进行关联研究表明, COMT 第 158 位氨基酸为 Val 的个体较该位点为 Met 的个体对吗啡的需求量显著增多^[26]。对 117 名使用吗啡进行心脏术后镇痛的病人 *COMT* 基因型和吗啡镇痛效果关系研究发现, 使用相同吗啡剂量, COMT 第 158 位氨基酸为 Val 的病人疼痛评分显著增高^[27], 提示 Val158Met 变异使对吗啡镇痛敏感性增强。

2.2 吗啡耐受易感性差异

药效动力学范围内吗啡耐受主要表现为随吗啡给药时间的延长 μ 阿片受体系统本身对药物的反应逐渐降低。利用自发高血压 (spontaneously hypertensive, SHR)、Wistar 和 Sprague-Dawley (SD) 三种大鼠连续给予吗啡镇痛进行研究发现, Wistar 大鼠吗啡耐受的发展比率较 SD 和 SHR 大鼠有显著增高^[28]; 同样, 使用 11 个品系的小鼠 (129P3, A, AKR, BALB/C, C3H/HE, C57BL/6, CBA, DBA/2, LP, SJL, SWR) 进行吗啡耐受的对比研究发现, 品系间对吗啡耐受的程度有显著差异, 其中 129P3

和 LP 两种小鼠不表现出对吗啡的耐受^[29], 这些结果提示遗传因素在吗啡耐受发展中具有重要作用。使用不同性别的小鼠对吗啡耐受的发展情况进行研究发现, 随着长时间地给予吗啡, 雌雄小鼠吗啡镇痛量效曲线均发生明显右移, ED₅₀ 值均显著增高, 提示发生药物耐受, 但雌性小鼠较雄性小鼠耐受程度更强^[30], 说明性别的遗传差异对耐受易感性也会产生影响。

另一项使用 SD 大鼠和 Wistar 大鼠进行吗啡耐受的研究也表明, 吗啡连续给药后, Wistar 大鼠产生较强的耐受, 而 SD 大鼠的吗啡抗伤害效果长时间给药没有改变, 并且给药后两种大鼠的血药浓度没有差异, 代谢产物吗啡-3-葡萄糖苷酸及其与吗啡的比例也没有差异^[31], 与前述使用三种大鼠进行研究的结果一致, 提示吗啡耐受易感性在两种大鼠间的差异更倾向于通过药效动力学而非药代动力学途径产生。

分别将吗啡注射到大鼠脑中可介导吗啡镇痛的两个区域——中脑导水管灰质 (periaqueductal gray, PAG) 和延髓头端腹内侧区 (rostral ventromedial medulla, RVM) 进行吗啡镇痛, 长时间给药后发现通过 PAG 给予吗啡镇痛更易发生耐受, 说明 PAG 和 RVM 两个脑区不同神经元对吗啡耐受的抗性不同^[32], 这种直接将吗啡注射到脑区进行镇痛的研究可排除皮下注射等给药方式药物经过复杂代谢过程的影响, 进一步证实药效动力学差异可影响吗啡耐受。

行为学结合遗传学的研究结果提示小鼠第 10 号染色体 *Mop2* 基因座位点在吗啡镇痛中具有重要作用, 该位点内含有 μ 阿片受体的编码基因 *OPRM1*。使用 C57BL/6J (B6) 和 DBA/2J (D2) 培育的同类系小鼠 B6cD2 和 D2cB6, 在上述基因座位点分别引入另一种品系的遗传信息, 对两种同类系小鼠进行吗啡耐受研究结果表明, B6 小鼠的 *Mop2* 基因座所含的遗传信息使小鼠更快产生吗啡耐受^[33]。

3 其他基因的影响

很多研究报道筛选出一些其他基因也可能参与到吗啡镇痛个体差异中, 但其参与机制尚不明确, 无法区分是通过影响吗啡的药代或是药效动力学产生作用, 此部分将进行简要总结。编码 5-羟色胺-1B 受体 (5-hydroxytryptamine-1B, 5-HT_{1B}) 的

Htr1b 基因参与介导对吗啡镇痛的个体敏感性差异, DBA/2 小鼠和 C57BL/6 小鼠的 *Htr1b* 基因存在多样性差异, 使用 5-羟色胺-1B 受体拮抗剂进行研究发现抑制 5-羟色胺-1B 的功能 DBA 小鼠吗啡镇痛效果显著降低, 但对 C57BL/6 小鼠无影响, 间接证明了 *Htr1b* 基因在其中的作用^[34]。使用全基因组关联分析 (genome-wide association studies, GWAS) 进行更广泛无偏地筛选与吗啡镇痛个体差异相关基因的研究提示, 在 *TAOK3* 数量性状位点 (quantitative trait locus, QTL) 中有影响吗啡镇痛敏感性的单核苷酸多态性位点, 该区域含有编码丝/苏氨酸蛋白激酶 *TAO3* 的基因, 在儿童术后吗啡急性镇痛敏感性个体差异中有重要作用^[35]。近期有研究表明 Yin Yang 1 蛋白在吗啡镇痛敏感性个体差异中也有作用, Yin Yang 1 蛋白为一种广泛表达的核蛋白, 参与到髓鞘形成、神经退行性病变、肿瘤发生和线粒体功能调控中, 其编码基因为 *Yy1*。MOLF/EJ 小鼠 *Yy1* 等位基因较 C57BL/6J 不同, 对吗啡镇痛敏感性较 C57BL/6J 小鼠显著降低^[36]。

有研究利用 23 个品系的近交系小鼠, 采用基因组水平的计算机辅助遗传作图 (genome-wide computational genetic mapping) 结合错误发现率纠错 (correct for the false discovery rate) 的方法对吗啡耐受背后的分子机制进行了探索, 筛选出编码多个 PDZ 结构域包含蛋白 MUPPI (multiple-PDZ containing protein) 的基因 *Mpdz*, 可能参与调控吗啡耐受, 进一步分别对耐受易感的 C57/6J 和不易感的 129S1 小鼠研究, 发现 C57/6J 小鼠脊髓中 *Mpdz* 基因表达较高^[37]。

4 基因之间协同作用参与调控吗啡镇痛个体差异

除单个基因对吗啡镇痛个体差异的影响外, 多个基因间也可能通过相互作用影响吗啡的镇痛效果。最新的研究将 *OPRM1* 和 *ABCB1* 两种基因的基因型与患者年龄、体重和经历的手术时长结合在一起综合分析, 探讨与术后吗啡镇痛的关联, 有助于更准确研究吗啡镇痛个体差异的机制^[38]。对 *ABCB1* 基因 C3435T 和 *OPRM1* 基因 A80G 的多态性与吗啡镇痛效果的关系进行研究, 发现将两种基因型情况结合后与吗啡的镇痛效果的关联性显著增强, 从基因分析层面对吗啡镇痛的强敏感、敏感和不敏感三组的预测可达到 100% 正确率^[39]。在吗啡镇痛敏感性方面, 有研究对术后吗啡镇痛的吗

啡消耗量与 *OPRM1*、*COMT*、*UGT2B7* 和 *ESR1* 基因中的单核苷酸多态位点 (SNPs) 的关系进行了研究, 对 201 个经历腹部手术采用病人自控吗啡镇痛的高加索病人的 20 个 SNPs 进行了研究, *OPRM1* 基因的 7 个 SNPs 对吗啡消耗起到加性效应, 联合包括年龄和 *ESR1*、*OPRM1*、*COMT* 三个基因中共 9 个 SNPs 在内的线性回归模型可对 10.7% 的吗啡消耗量差异进行解释, 为最高比例^[40]。

有研究表明 μ 阿片受体和 δ 阿片受体 (δ -opioid receptor, DOR) 可相互作用参与到对吗啡镇痛敏感性的调节, SD 大鼠对吗啡镇痛的敏感性较 Wistar 大鼠高, 在 SD 大鼠的突触蛋白中, μ 阿片受体和 δ 阿片受体相互作用形成的聚合体也较 Wistar 大鼠具有更高比例^[41]。

5 总结与展望

现有研究结果提示, P-糖蛋白编码基因 *ABCB1* 的变异性影响吗啡进入小鼠和大鼠脑内的过程, 长时间给予吗啡后大鼠脑内 P-糖蛋白表达升高, 可能与耐受产生相关, 与此相反, 使用抑制剂进行研究的结果表明在人体中 *ABCB1* 差异在控制吗啡入脑过程中无明显作用。吗啡糖基化代谢相关基因 *UGT2B7* 存在 C802T 单核苷酸多态性, 该位点为 C 的个体对吗啡镇痛敏感性较高。 μ 阿片受体编码基因 *OPRM1* 的 T802C 变异使个体对吗啡敏感性降低, A118G 变异也会导致对吗啡敏感性降低。此外, 在人体中儿茶酚-O-甲基转移酶 (*COMT*) 编码基因多态性使 *COMT* 也存在 Val158Met 的变异, 但该变异使个体对吗啡镇痛敏感性增强。

尽管现在已有一些候选基因可为临床吗啡镇痛药物用量优化提供参考, 但多数都只考虑了单基因的作用, 且只能解释总差异中很小比例, 因此基于药物遗传学对个体吗啡镇痛敏感性和耐受易感性的预测仍非常复杂。未来需要使用更多品系的动物进行研究以扩大潜在靶基因的筛选范围, 更好模拟临床情况下不同人之间遗传的多样性, 筛选出更多影响吗啡镇痛个体差异的基因。此外, 注重基因之间的相互作用和调节有助于更好地揭示吗啡镇痛个体差异背后复杂的遗传因素, 为临床改善和提高吗啡镇痛效果提供科学依据。

参考文献:

[1] Tyler DC, Pomietto M, Womack W. Variation in opioid use during PCA in adolescents [J]. Paediatr Anaesth, 1996, 6(1):33

-38.

- [2] Corli O, Floriani I, Roberto A, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids [J]. Ann Oncol, 2016, 27(6):1107-1115.
- [3] Foley K. Changing concepts of tolerance to opioids: what the cancer patient taught us [A]. IASP Refresher Course Syllabus, Seventh World Congress on Pain in Paris [C]. 1993, 331-350.
- [4] Sibille KT, Kindler LL, Glover TL, et al. Individual differences in morphine and butorphanol analgesia: a laboratory pain study [J]. Pain Med, 2011, 12(7):1076-1085.
- [5] Fricker G, Miller DS. Relevance of multidrug resistance proteins for intestinal drug absorption in vitro and in vivo [J]. Pharmacol Toxicol, 2002, 90(1):5-13.
- [6] Fromm MF. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2000, 38(2):69-74.
- [7] Thompson SJ, Koszdin K, Bemards CM. Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein [J]. Anesthesiology, 2000, 92(5):1392-1399.
- [8] Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine [J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 74(6):543-554.
- [9] Gong XD, Wang JY, Liu F, et al. Gene polymorphisms of *OPRM1* A118G and *ABCB1* C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(5):2937-2943.
- [10] Christrup LL. Morphine metabolites [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1997, 41(1 Pt 2):116-122.
- [11] Cepeda MS, Farrar JT, Roa JH, et al. Ethnicity influences morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 70(4):351-361.
- [12] Holthe M, Klestad P, Zahlén K, et al. Morphine glucuronide-to-morphine plasma ratios are unaffected by the *UGT2B7* H268Y and *UGT1A1**28 polymorphisms in cancer patients on chronic morphine therapy [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2002, 58(5):353-356.
- [13] Holthe M, Rakvag TN, Klestad P, et al. Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (*UGT2B7*) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients [J]. Pharmacogenomics J, 2003, 3(1):17-26.
- [14] Bhaskar CR, McKinnon W, Stone A, et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (*UGT2B7*) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance [J]. Pharmacogenetics, 2000, 10(8):679-685.
- [15] Jin C, Miners JO, Lillywhite KJ, et al. Complementary deoxyribonucleic acid cloning and expression of a human liver uridine diphosphate-glucuronosyltransferase glucuronidating carboxylic acid-containing drugs [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1993, 264(1):475-479.

- [16] Hirota T, Ieiri I, Takane H, et al. Sequence variability and candidate gene analysis in two cancer patients with complex clinical outcomes during morphine therapy [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5):677–680.
- [17] Bastami S, Gupta A, Zackrisson AL, et al. Influence of UGT2B7, OPRM1 and ABCB1 gene polymorphisms on postoperative morphine consumption [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115(5):423–431.
- [18] Aquilante CL, Letrent SP, Pollack GM, et al. Increased brain P-glycoprotein in morphine tolerant rats [J]. *Life Sci*, 2000, 66(4):L47–L51.
- [19] Befort K, Filliol D, Decaillot FM, et al. A single nucleotide polymorphic mutation in the human μ -opioid receptor severely impairs receptor signaling [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(5):3130–3137.
- [20] Koch T, Krosiak T, Averbeck M, et al. Allelic variation S268P of the human μ -opioid receptor affects both desensitization and G protein coupling [J]. *Mol Pharmacol*, 2000, 58(2):328–334.
- [21] Klestad P, Rakvag TT, Kaasa S, et al. The 118 A > G polymorphism in the human μ -opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(10):1232–1239.
- [22] Chou WY, Wang CH, Liu PH, et al. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(2):334–337.
- [23] Sia AT, Lim Y, Lim EC, et al. A118G single nucleotide polymorphism of human μ -opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(3):520–526.
- [24] Sia AT, Lim Y, Lim EC, et al. Influence of μ -opioid receptor variant on morphine use and self-rated pain following abdominal hysterectomy [J]. *J Pain*, 2013, 14(10):1045–1052.
- [25] Lee MG, Kim HJ, Lee KH, et al. The influence of genotype polymorphism on morphine analgesic effect for postoperative pain in children [J]. *Korean J Pain*, 2016, 29(1):34–39.
- [26] Rakvag TT, Klestad P, Baar C, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients [J]. *Pain*, 2005, 116(1–2):73–78.
- [27] Ahlers SJ, Elens LL, van Gulik L, et al. The Val158Met polymorphism of the COMT gene is associated with increased pain sensitivity in morphine-treated patients undergoing a painful procedure after cardiac surgery [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(6):1506–1515.
- [28] Hoffmann O, Plesan A, Wiesenfeld-Hallin Z. Genetic differences in morphine sensitivity, tolerance and withdrawal in rats [J]. *Brain Res*, 1998, 806(2):232–237.
- [29] Kest B, Hopkins E, Palmese CA, et al. Genetic variation in morphine analgesic tolerance; a survey of 11 inbred mouse strains [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 73(4):821–828.
- [30] Kest B, Palmese C, Hopkins E. A comparison of morphine analgesic tolerance in male and female mice [J]. *Brain Res*, 2000, 879(1–2):17–22.
- [31] Mas M, Sabater E, Olaso MJ, et al. Genetic variability in morphine sensitivity and tolerance between different strains of rats [J]. *Brain Res*, 2000, 866(1–2):109–115.
- [32] Morgan MM, Clayton CC, Boyer-Quick JS. Differential susceptibility of the PAG and RVM to tolerance to the antinociceptive effect of morphine in the rat [J]. *Pain*, 2005, 113(1–2):91–98.
- [33] Tapocik JD, Letwin N, Mayo CL, et al. Identification of candidate genes and gene networks specifically associated with analgesic tolerance to morphine [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(16):5295–5307.
- [34] Hain HS, Belknap JK, Mogil JS. Pharmacogenetic evidence for the involvement of 5-hydroxytryptamine (serotonin)-1B receptors in the mediation of morphine antinociceptive sensitivity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 291(2):444–449.
- [35] Cook-Sather SD, Li J, Goebel TK, et al. TAOK3, a novel genome-wide association study locus associated with morphine requirement and postoperative pain in a retrospective pediatric day surgery population [J]. *Pain*, 2014, 155(9):1773–1783.
- [36] Sorge RE, LaCroix-Fralish ML, Tuttle AH, et al. The Yin and Yang of pain: variability in formalin test nociception and morphine analgesia produced by the Yin Yang 1 transcription factor gene [J]. *Genes Brain Behav*, 2013, 12(4):405–413.
- [37] Donaldson R, Sun Y, Liang DY, et al. The multiple PDZ domain protein Mpdz/MUPP1 regulates opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1):313.
- [38] Hajj A, Peoc HK, Laplanche JL, et al. Genotyping test with clinical factors: better management of acute postoperative pain? [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3):6298–6311.
- [39] Campa D, Gioia A, Tomei A, et al. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(4):559–566.
- [40] De Gregori M, Diatchenko L, Ingelmo PM, et al. Human genetic variability contributes to postoperative morphine consumption [J]. *J Pain*, 2016, 17(5):628–636.
- [41] Ballesta JJ, Cremades J, Rodríguez-Munoz M, et al. Sensitivity to μ -opioid receptor-mediated anti-nociception is determined by cross-regulation between μ -o and δ -opioid receptors at supraspinal level [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1):309–326.