

COMT V158M 基因多态性对术后患者舒芬太尼镇痛效果的影响

张洁 张雪莹 夏婧 梁永新 褚海辰

(青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛 266003)

[摘要] 目的 评价儿茶酚氧位甲基转移酶 COMT V158M 基因多态性对术后患者舒芬太尼镇痛效果的影响。方法 选择 2017 年 11 月—2018 年 10 月拟行全身麻醉下胸腔镜肺叶切除术患者 100 例, 年龄 18~60 岁, ASA 分级 II 或 III 级, 术前对基因突变性进行检测, 并按照基因型分为野生型纯合子组(VV 组)、突变型杂合子组(VM 组)和突变型纯合子组(MM 组)。术后使用舒芬太尼患者自控静脉镇痛(PCIA)。记录患者术后 24 与 48 h 时视觉模拟评分法(VAS)评分、术后舒芬太尼用量和术后 24 h 睡眠质量评分和状态特质焦虑量评分。结果 与 VV 及 VM 组相比, MM 组术后 24、48 h 时 VAS 评分和舒芬太尼用量明显减低或减少($F=4.099\sim7.722, P<0.05$); 三组睡眠质量评分及状态特质焦虑量表评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 COMT V158M 基因多态性可能是舒芬太尼术后患者镇痛效果不同的机制之一。

[关键词] 多态性; 单核苷酸; 儿茶酚 O-甲基转移酶; 舒芬太尼; 镇痛

[中图分类号] R394.3; R614 **[文献标志码]** A

INFLUENCE OF COMT V158M POLYMORPHISM ON THE ANALGESIC EFFECT OF SUFENTANIL IN POSTOPERATIVE PATIENTS ZHANG Jie, ZHANG Xueying, XIA Jing, LIANG Yongxin, CHU Haichen (Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the influence of catechol-O-methyl transferase COMT V158M polymorphism on the analgesic effect of sufentanil in postoperative patients. **Methods** This study included 100 American Society of Anesthesiologists physical status II or III patient aged 18—60 years, who planned to undergo thoracoscopic lobectomy under general anesthesia from November 2017 to October 2018. According to the results of gene mutation detection conducted before operation, these patients were divided into wild-type homozygote group (VV group), mutant heterozygote (VM group), and mutant homozygote group (MM group). Sufentanil was used for patient-controlled intravenous analgesia postoperatively. Visual Analogue Scale (VAS) scores at 24 and 48 h after operation, postoperative sufentanil dose, and sleep quality score and State-Trait Anxiety score at 24 h after operation were recorded. **Results** Compared with the VV group and VM group, the MM group had significantly reduced VAS scores at 24 and 48 h after operation and postoperative sufentanil dose ($F=4.099-7.722, P<0.05$). There were no significant differences in sleep quality score and State-Trait Anxiety score between the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** COMT V158M polymorphism may be one of the factors that account for the difference in the analgesic effect of sufentanil in postoperative patients.

[KEY WORDS] Polymorphism, single nucleotide; Catechol O-methyltransferase; Sufentanil; Analgesia

由于个体对疼痛和阿片类药物的敏感度存在明显差异, 不同患者应用相同的镇痛方案术后镇痛效果也会存在明显差异^[1], 基因多态性可能是重要影响因素之一^[1-2]。制定个体化镇痛方案对胸外科肺叶切除术患者术后镇痛具有重要的意义^[3]。儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)是体内儿茶酚胺的主要代谢酶, 同时参与了阿片药物的代谢^[4]。COMT 基因 158 号密码子的单核苷酸多态性可使蛋氨酸替代原有缬氨酸, 从而降低 COMT 的热稳定性及生物活性^[4], 导致机体对痛觉敏感度以及吗啡的需要量不同^[5], 因此 COMT V158M 基因不同基因型可能

是影响疼痛敏感度的原因之一^[6]。本研究拟评价 COMT V158M 基因多态性对肺叶切除术术后患者镇痛效果的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 11 月—2018 年 10 月拟行全身麻醉下胸腔镜肺叶切除术患者 100 例, 年龄 18~60 岁, ASA 分级 II 或 III 级。纳入标准: 病变全部局限于肺叶内, 尚未出现癌性痛; 无严重心脏疾病; 无肝、肾衰竭; 在患者诊断及治疗期间未接受其他阿片类药物。术前对患者基因突变性进行检测, 即采集患者外周静脉血样 2 mL, 使用聚合酶链式反应(PCR)扩增目的片段后通过 TaqMan SNP 基因分

型技术检测基因型。并按照基因型分为野生型纯合子组(VV 组)、突变型杂合子组(VM 组)和突变型纯合子组(MM 组)。VV 组患者 54 例,其中男 31 例,女 23 例,年龄(47.7 ± 5.9)岁,BMI(21.5 ± 2.4) kg/m²;VM 组 36 例,其中男 20 例,女 16 例,年龄(46.5 ± 6.5)岁,BMI(22.1 ± 3.5) kg/m²;MM 组 10 例,其中男 4 例,女 6 例,年龄(49.2 ± 5.6)岁,BMI(23.5 ± 1.9) kg/m²;COMT V158 突变为 M 的频率为 28.00%,其分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。3 组患者性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,患者自愿签署知情协议书。

1.2 麻醉及术后镇痛方法

入手术室后开放上肢静脉通路,行桡动脉穿刺置管术,采集血标本并监测有创血压;监测心电图、血氧饱和度(SpO₂)和脑电双频指数(BIS)值。麻醉诱导:依次静脉注射舒芬太尼 0.2~0.3 μg/kg、丙泊酚 2 mg/kg 和维库溴铵 0.1 mg/kg。经口插入双腔支气管导管,经纤维支气管镜确认位置无误后再进行机械通气,设置呼吸机参数为吸呼比 1:2、通气频率 12 min⁻¹、潮气量 6~8 mL/kg。麻醉维持:静脉输注丙泊酚 0.1 mg/(kg·min);切皮时给予患者舒芬太尼 0.3 μg/kg,术中每 0.5 h 给予患者舒芬太尼 0.2 μg/kg;肌松药物使用顺苯磺酸阿曲库铵 0.1 mg/(kg·h)。术后自控静脉镇痛(PCIA)药物:舒芬太尼(批号:H200411,宜昌人福有限公司)100 μg 和昂丹司琼(批号:H10970064,齐鲁制药有限公司)16 mg,用生理盐水配成 100 mL。手术结束前连接并打开 PCIA 镇痛泵开关,背景输注流量为 2 mL/h,PCIA 剂量 0.5 mL,锁定时间 15 min。VV 组平均手术时长为(121.5 ± 17.2) min,VM 组为(130.5 ± 11.4) min,MM 组为(126.0 ± 14.3) min,三组患者手术时长无明显差异($P > 0.05$)。

1.3 观察指标

记录各组患者术后 24、48 h 时视觉模拟评分法(VAS)评分,术后 48 h 舒芬太尼用量,术后 24 h 睡眠质量评分和状态特质焦虑量表评分^[7-9]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

与 VV 组和 VM 组比较,MM 组术后 24、48 h

时 VAS 评分降低($F = 4.099 \sim 7.722, P < 0.05$),三组睡眠质量评分及状态特质焦虑量表评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组患者 VAS 评分、舒芬太尼用量、睡眠质量和状态特质焦虑量表评分比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	术后 24 h VAS 评分	术后 48 h VAS 评分	舒芬太尼 用量 (<i>m</i> /μg)	睡眠 质量 评分	状态特质 焦虑量表 评分
VV 组	54	3.6±0.6	3.2±0.5	89.1±8.8	2.8±0.4	41.1±8.4
VM 组	36	3.4±0.7	2.8±0.7	87.3±5.8	2.5±0.5	38.5±7.9
MM 组	10	3.0±0.5	2.6±0.5	81.1±11.5	2.8±0.5	43.0±9.7

3 讨 论

术后疼痛是胸外科肺叶切除术后患者常见的并发症,严重影响患者术后恢复和生活质量,目前临床经常使用的是以舒芬太尼为主的 PCIA^[10]。但是由于个体对于疼痛和镇痛药物的敏感度存在明显的差异,患者对于镇痛药的需要量和痛觉感受有很大不同。在基因测序技术成熟和在临床广泛应用后^[11],研究发现与疼痛的相关基因突变逐渐增多^[12]。与疼痛相关的基因多态性可能是造成这种个体差异的重要原因^[13-14]。

本研究通过基因型检测方法可快速、准确地对受试者基因型进行分析,由专业的统计学人员根据试验设计计算后,将样本量确定为 100 例。基因检测结果显示 COMT V158M 基因分布与 HapMap 计划发布的 CHB 基因分布特征基本一致,分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,具有群体代表性^[15]。

本试验结果显示,MM 组患者术后 VAS 评分明显低于 VV 组及 VM 组,术后舒芬太尼使用量明显减少,提示 COMT V158M 基因多态性可能是术后镇痛个体差异的机制之一。COMT 作为体内儿茶酚胺的主要代谢酶,也同时参与了阿片药物的代谢,在多巴胺能、肾上腺素能、去甲肾上腺素能和血清素的神经传递过程中起到重要作用。研究显示 COMT 通过 β-儿茶酚胺受体依赖和多巴胺能途径影响体内药物的代谢,从而可能参与疼痛的发生发展过程^[16];提高体内多巴胺浓度可以抑制内源性阿片肽的形成^[17]。COMT V158M 可能是通过改变 COMT 的活性从而影响上述通路的。并且最新的研究发现 COMT V158M 参与了内源性阿片受体通路导致的痛觉减退过程^[18]。对于 COMT V158M 而言,不止与疼痛存在密切的关系,该基因的突变可能与焦虑等情绪也有一定的关系^[19-20]。但本研究并

未发现 *COMT V158M* 与术后患者的焦虑及睡眠质量有关,这种关系有待后续进一步的试验证实。最近的研究还发现 *COMT V158M* 与另外一个被广泛研究的阿片受体基因 *OPRM1 A118G* 具有联合作用^[21],也需要再进一步研究证实。

本试验具有一定的局限性,首先本试验为单中心、小样本队列研究,所得的结论有待多中心、大样本的随机对照研究进一步证实;其次,本试验对纳入患者的 *COMT* 基因突变类型进行了独立的检测以及统计,而既往有研究证实不同的基因突变的相互关联也可能会对患者疼痛敏感度产生影响^[18,21],本试验没有对各种基因突变的相互关联再进行分析,有待下一步的试验中进行补充。

综上所述,*COMT V158M* 基因多态性可能是舒芬太尼术后患者镇痛效果不同的机制之一。

[参考文献]

- [1] KAYE A D, GARCIA A J, HALL O M, et al. Update on the pharmacogenomics of pain management[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2019,12:125-143.
- [2] YANG G S, BARNES N M, LYON D E, et al. Genetic variants associated with cancer pain and response to opioid analgesics: Implications for precision pain management[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019,35(3):291-299
- [3] 王天佑. 精准医学时代普胸外科展望[J]. *精准医学杂志*, 2018,33(1):15-16.
- [4] LACHMAN H M, PAPOLOS D F, SAITO T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders[J]. *Pharmacogenetics*, 1996,6(3):243-250.
- [5] HENKER R A, LEWIS A, DAI F, et al. The associations between *OPRM1* and *COMT* genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid-induced sedation[J]. *Biol Res Nurs*, 2013,15(3):309-317.
- [6] CHIDAMBARAN V, GANG Y, PILIPENKO V, et al. Systematic review and meta-analysis of genetic risk of developing chronic postsurgical pain[J]. *J Pain*, 2019:S1526-S5900(19)30079-3.
- [7] MACHOY-MOKRZYŃSKA A, STARZYŃSKA-SADURA Z, DZIEDZIEJKO V, et al. Association of *COMT* gene variability with pain intensity in patients after total hip replacement [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019,79(3):202-207.

- [8] LUO Z Y, LI L L, WANG D, et al. Preoperative sleep quality affects postoperative pain and function after total joint arthroplasty: A prospective cohort study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019,14(1):378.
- [9] KÜHLMANN A Y R, DE ROOIJ A, KROESE L F, et al. Meta-analysis evaluating music interventions for anxiety and pain in surgery[J]. *Br J Surg*, 2018,105(7):773-783.
- [10] 曹汉忠,黄文起,彭书峻,等. 智能化 PCA 管理对患者术后镇痛质量的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018,38(9):1077-1081.
- [11] VENTER J, ADAMS M, MYERS E, et al. The sequence of the human genome[J]. *Science*, 2001,291:1304-1351.
- [12] SABA R, KAYE A D, URMAN R D. Pharmacogenomics in pain management[J]. *Anesthesiol Clin*, 2017,35(2):295-304.
- [13] 陆彦霓,汤晓青,沈丽达. *OPRM1(A118G)* 基因多态性对阿片类药物镇痛效应影响的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018,26(9):1477-1480.
- [14] ZHANG X Y, LIANG Y X, YAN Y, et al. Morphine: double-faced roles in the regulation of tumor development[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018,20(7):808-814.
- [15] MAYO O. A century of Hardy-Weinberg equilibrium [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2008,11(3):249-256.
- [16] NACKLEY A G, TAN K S, FECHO K, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors[J]. *Pain*, 2007,128(3):199-208.
- [17] GEORGE S R, KERTESZ M. Met-enkephalin concentrations in striatum respond reciprocally to alterations in dopamine neurotransmission[J]. *Peptides*, 1987,8(3):487-492.
- [18] COLLOCA L, WANG Y, MARTINEZ P E, et al. *OPRM1 rs1799971*, *COMT rs4680*, and *FAAH rs324420* genes interact with placebo procedures to induce hypoalgesia[J]. *Pain*, 2019,160(8):1824-1834.
- [19] OTSUKA Y, KAKEDA S, SUGIMOTO K, et al. *COMT* polymorphism regulates the hippocampal subfield volumes in first-episode, drug-naïve patients with major depressive disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019,15:1537-1545.
- [20] SERRANO J M, BANKS J B, FAGAN T J, et al. The influence of Val158Met *COMT* on physiological stress responsivity[J]. *Stress*, 2019,22(2):276-279.
- [21] HO K W D, WALLACE M R, STAUD R, et al. *OPRM1*, *OPRK1*, and *COMT* genetic polymorphisms associated with opioid effects on experimental pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Pharmacogenomics J*, 2019,11(6). DOI:10.1038/s41397-019-0131-z.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 502 页)

- Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial functions in an Alzheimer's disease model[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1365.
- [29] GRATUZE M, LEYNS C E G, HOLTZMAN D M. New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease[J]. *Mol*

Neurodegener, 2018, 13(1):66.

- [30] PERUGORRIA M J, ESPARZA-BAQUER A, OAKLEY F, et al. Non-parenchymal TREM-2 protects the liver from immune-mediated hepatocellular damage[J]. *Gut*, 2018;gutjnl-gu2017-314107.

(本文编辑 耿波 厉建强)