

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.054

曲马多代谢相关基因多态性研究进展

谢 茜¹ 阿罗那² 葛卫红^{1△}

(1 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 江苏 南京 210008; 2 中国药科大学 江苏 南京 210008)

摘要: 盐酸曲马多是临床中常用的弱阿片类药物,用于治疗中度疼痛,其镇痛效果介于弱罂粟碱和吗啡之间,临床中用于术后疼痛、牙痛、和其他疼痛,镇痛效果明显,安全性好。但是由于曲马多各基因型对其药物代谢行为的影响,在临床使用中,曲马多的镇痛效果和不良反应个体差异大。为了研究对比不同种族之间曲马多代谢等位基因的分布情况,作者通过检索,对不同的人种 CYP2D6 的不同活性,不同人种决定该酶活性的等位基因频率,不同基因型对曲马多代谢行为的影响进行综述。

关键词: 曲马多;基因多样性;代谢;等位基因;CYP2D6

中图分类号: R969 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)19-3797-04

Advanced Research on Tramadol's Polymorphism

XIE Han¹, Kora Magazi Mama Aroun², GE Wei-hong^{1△}

(1 Drum Tower Hospital, Nanjing University, Department of Pharmacy, Jiangsu, Nanjing, 210008, China;

2 China Pharmaceutical University, Department of Clinical Pharmacy, Jiangsu, Nanjing, 210008, China)

ABSTRACT: Tramadol hydrochloride is a weak opioids commonly used in clinical for the treatment of moderate pain. The analgesic effect of killing pain is between papaverine and morphine used for postoperative pain, dental pain, and other pain, town pain with good security. However, due to the impact of genotypes, tramadol metabolic behavior of its drugs, analgesia effect and adverse reactions have individual differences in clinical. In order to study the different alleles distribution of different ethnic for tramadol metabolism, the author retrieved different CYP2D6 activity against different races and different ethnic decided enzyme activity allele frequencies of different genotypes on song affect the metabolic behavior of tramadol.

Key words: Tramadol; Polymorphism; Metabolise; Alleles frequencies; CYP2D6

Chinese Library Classification(CLC): R969 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)19-3797-04

前言

盐酸曲马多是临床中常用的弱阿片类镇痛药物,其镇痛效果介于弱罂粟碱和吗啡之间^[12],临床中广泛用于术后疼痛、牙痛、和其他疼痛,镇痛效果明显,安全性好^[34]。曲马多属于双通道镇痛药物,可以与 μ -阿片受体和 δ -阿片受体结合发挥镇痛作用,并能够抑制下游神经通路中对于单胺 5-羟色胺和去甲肾上腺素在突触处再释放,从而干扰着二乙基溴乙酰胺的释放和 5-羟色胺和去甲肾上腺素的释放,起到镇痛作用^[56]。曲马多能迅速的缓解疼痛,而且滥用风险比阿片类镇痛药要小的多^[7]。曲马多的初始剂量一般是 50 mg,每天一次或两次,并随需要逐渐增量,所需的最大剂量可达 400 mg/d;老年患者和肝肾功能不全的病人更易于产生曲马多药物的蓄积,应当维持较低剂量治疗^[8]。

曲马多主要在肝脏中代谢,主要的代谢物是 O-去甲基曲马多(M1)和 N-去甲基曲马多(M2),还有少量的 NN-双去甲基曲马多(M3),NO-双去甲基曲马多(M5)^[9]。CYP2D6 在曲马多的代谢中扮演着重要的角色,其在不同的人种中的活性存在差异。曲马多在 CYP2D6 催化下通过去甲基作用转变成活性形式 M1,再由 CYP2B6 和 CYP3A4 催化代谢为 M2。M1 是其主要的代谢物质,其与受体的结合能力是母体药物的 300 倍^[10]。由于不同人种 CYP2D6 的含量不同,使得 M1 的含量亦有所不同,因此曲马多对不同患者的镇痛效果及不良反应也有差异^[11]。

1 基因多态性对曲马多药物代谢的影响

曲马多通过肝脏代谢,其初级代谢产物是 O-去甲基曲马多(M1)和 N-去甲基曲马多(M2),也可能进一步代谢为三种二级代谢产物,包括 NN-双去甲基曲马多(M3),NNO-三去甲基曲马多(M4)和 NO-双去甲基曲马多(M5)(图 1),但这些代谢产物中仅有 M1 有药理学活性。在 II 相反应中,曲马多的 O-去甲基化代谢产物与葡萄糖醛酸和硫酸反应之后通过尿液排泄^[12]。

CYP450 是一种最重要的药物代谢酶,有许多种遗传性变异,从而导致了个体之间对药物反应的不同。大部分肝脏对药物的清除是通过肝药酶氧化代谢机制,主要参与的亚型 CYP3A4/5 (37%),CYP2C9 (17%),CYP2D6 (15%),CYP2C19 (10%),CYP1A2 (9%)参与其中。可以将不同个体分为四个表现

作者简介:谢茜(1988-),女,硕士,临床药师,主要研究方向:临床药学,E-mail:hanqing_214@163.com;

阿罗那(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向:临床药学,

电话:13815440100

△通讯作者:葛卫红(1962-),女,主任药师,硕士生导师,研究方向:临床药学,E-mail:6221230@sina.com

(收稿日期:2014-10-24 接受日期:2014-11-18)

型:弱代谢型(PM),中度代谢型(IM),强代谢型(EM)和超强代谢型(UM)^[13]。带有两个野生型等位基因的个体有着正常的代谢酶活力。弱代谢型有两个惰性等位基因,它们缺乏脱甲基作用,导致了将可待因转变成吗啡和将曲马多转变成去甲基曲马多能力的不足,从而使止痛效果不佳^[15]。中度代谢型携带一个或者两个基因缺陷的杂合子,导致酶的活力下降。超高速代谢型带有多于两个的有效基因对,由这样的基因重复,导致酶数量的增多,从而使曲马多的代谢加快,这种超高速代谢型也有可能带来严重不良反应。相对于杂合或者野生型基因类型,为使弱代谢者在术后或者临床环境中达到充足的止痛效果,患者需要加大曲马多的用药剂量^[16]。大部分高加索人中,CYP2D6含量不足,因此曲马多对高加索人镇痛效果弱。5-10%欧洲人的CYP2D6基因是纯和突变型(即携带有两个惰性等位基因),因此这部分患者对曲马多的代谢能力较弱^[17]。

目前研究发现 CYP2D6 等位功能基因的数量和血液中 M1 外旋曲马多的数量相关^[18],曲马多通过去甲基作用代谢为 M1,该生物转化只能通过 CYP2D6 酶催化完成^[18],因此,这一代谢途径可以作为该同工酶开发探针药物的参考^[27]。(一)-M1

和 (+)-M1 之间的比例也可以用于外旋曲马多单次口腔给药之后对 CYP2D6 快代谢型(EMs)和慢代谢型(PMs)的分离。在一项研究中,选取 CYP2D6 一般代谢型和弱代谢型实验者各 10 人,分别静脉注射曲马多进行镇痛。在 9 个一般代谢者的血清内都可以检测到 (+)-M1,但是所有弱代谢者的体内的(+)-M1 血清含量全低于标准值^[20]。(一)-M1 的类鸦片效果可以增强曲马多的镇痛效果,曲马多的单胺能效果也有同样的镇痛效果。在一项使用阿片类药物进行急救的研究中,PMs 对阿片类药物的需求比 EMs 多^[21]。

Thomas P 等^[22]的研究也证明了曲马多在不同基因型人群中的镇痛效果,研究结果显示,2mg/kg 曲马多给药 10h 后对受试者进行疼痛评估,发现低代谢人群的镇痛作用弱于高代谢人群。证明了由于曲马多的初级代谢产物 (-)-M1 也具有镇痛作用,但这一过程在低代谢人群中不能发生,所以相同剂量的曲马多的镇痛作用在 CYP2D6 的高代谢人群和低代谢人群中的镇痛效果作用不同。

由于疼痛缓解能够加速术后的痊愈和恢复,并缩短住院时间,所以术后镇痛越来越受到重视。曲马多是通过两种不同作

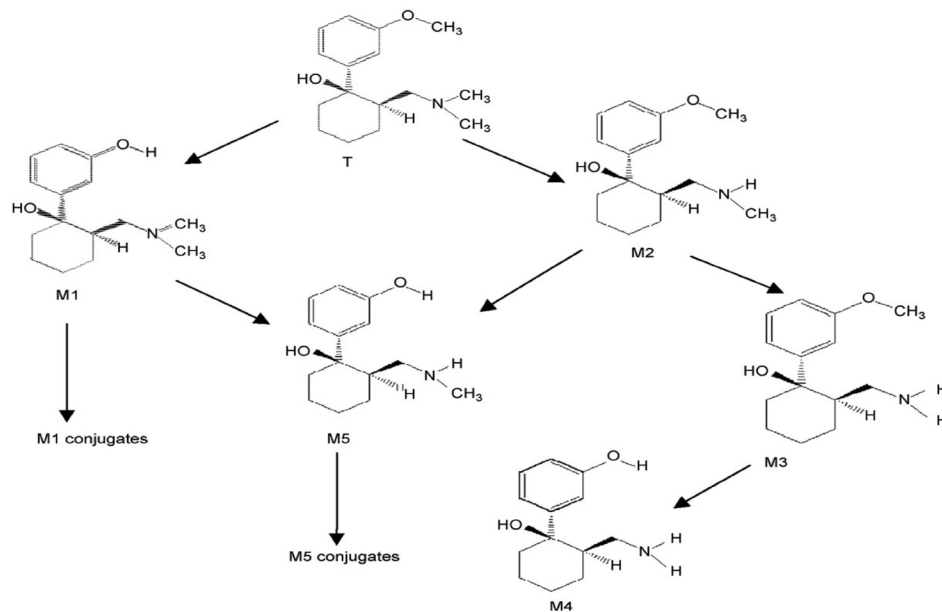


图 1 曲马多的代谢过程

Fig1 The procession of Tramadol metabolic

T:曲马多,M1:O-去甲基曲马多,M2:N-去甲基曲马多,M3:NN-双去甲基曲马多,
M4:NNO-三去甲基曲马多,M5:NO-双去甲基曲马多

用机制发挥中枢镇痛作用,这种互补的作用被认为通过改善了自身耐受性从而提高了镇痛效果。现已证明曲马多对成人术后的中重度急性疼痛的镇痛效果及其耐受性^[22]。现阶段,术后镇痛常使用患者自控镇痛(PCA)装置,在 PCA 中使用曲马多的镇痛效果在许多试验中都获得了阳性结果^[23-25]。在一项随机临床试验中,69 位患者使用患者自控镇痛装置(PCA)镇痛,曲马多和吗啡的联合应用与单用吗啡(1 mg/kg,0.2 mg/kg·h)相比较,显示加入曲马多能改善镇痛作用,并且能减少吗啡的使用剂量而不增加不良反应^[26]。术后通过硬膜外给予曲马多 50 mg,持续给药 12 h 的镇痛效果与 75 mg 给药持续给药 11.5 h 的镇痛效果相比,后者降低疼痛评分的幅度更大^[27]。因此应用曲马

多时,大剂量短时间给药的镇痛效果要优于小剂量长时间给药。

2 不同人种的等位基因频率

由于基因型的差异,不同种族或者不同区域的个体有不同的药物代谢速率^[46],曲马多的药物代谢亦是如此。CYP2C9*2 和 CYP2C9*3 是影响 CYP2C9 活性的重要等位基因,所以不同基因型人群的酶活性不同。

高加索人中 PM 等位基因多为 CYP2D6*2,*3,*5 和 *6,但在人群分布中呈下降趋势,7-10%的高加索人具有这四个等位基因,因而缺乏 CYP2D6,这预示着高加索人中 PMs 型占很

大比例。亚洲人的 PMs 频率低于 1%, 美国黑人中 PMs 的频率在 0 至 8% 之间^[28]。在白人种中, 三个单倍体 *2, *3, 和 *4, 占据着 CYP2C19PM 等位基因的 90%。3-5% 的高加索人缺乏这种酶, 并被归类为 PMs。CYP2C19*2 和 *3 在汉族人中呈多态性, 但 CYP2C19*17 和 *4 却不是这样的。在高加索人中, 前面所提及的单核苷酸多态性的流行率估计分别是 8-20% 和 6-11%, 但中国汉族人中却并非如此^[29,30]。对于汉族人 Y 染色体和线粒体 DNA(mtDNA) 的研究, 显示汉族人有相当高的基因同源性。曾有调查从 CYP450 单核苷酸多态性数据库中选取 50 个单核苷酸多态体, 对 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 和 CYP1A2 基因的 50 个单核苷酸多态体进行分析^[48]。这份调查提供了关于 50 个单核苷酸多态体等位基因频率的基本数据, 为 P450 数据库做了一定的补充, 说明了中国汉族人基因多态性的分布^[31]。

通过 CYP2D6 探针药物研究表型之间的关系, 发现它们的非一致性导致了亚洲人中几种变异体。该研究提供了体内药物代谢机制中 CYP2D6*49 等位基因的效果评价。与带有 CYP2D6*1/*1 (P_{0.019}) 和 CYP2D6*1/*10 (P_{0.02}) 基因型的个体进行比较, 带有 CYP2D6*10/*49 基因型的个体在 CYP2D6 对药物代谢的代谢活力有重要的影响。在 COS-7 表达系统中, CYP2D6*49 所表达的蛋白与野生型相比活力下降, 显示出体内 CYP2D6*10/*49 的活力下降将会使得 CYP2D6*49 的酶活力下降^[32]。另一项研究针对 49 个肝组织样品中的最小 CYP2D6 蛋白, 在 CYP2D6*10/*10, *5/*10, 和 *10/*41 基因型中发现, 并且他们表现出持续的低代谢型。在四个携带 CYP2D6*1/*2 的微粒体中一个表达了最少量蛋白, 其他三个表达量相对较高^[33]。

3 基因多态性对曲马多的不良反应的影响

曲马多的常见不良反应有恶心、呕吐、头晕等, 术后恶心、呕吐和疼痛是主要的不良反应, 对病人健康护理时间、住院时间、再入院频率及医疗成本有显著影响^[34]。研究表明, 术后使用曲马多镇痛时, 恶心和呕吐的发生率显著增加, 尤其是在大剂量静脉快速推注更为明显^[35]。在九种高代谢人群中, 服用曲马多后会发生中等程度的不良反应, 包括恶心、眩晕和疲劳; 而这些不良反应在低代谢人群中的发生率很低。服用阿片类药物后产生中至重度不良事件(例如恶心和眩晕)的原因是血浆中肾上腺素浓度的升高。高代谢人群中, 服药后 1.5 和 3 h 观察到 (+)-M1 出现平均最大血浆浓度, 这个时间与组织血浆肾上腺素浓度高点相一致。这一发现提示血浆肾上腺素水平的提高与单次口服消旋曲马多后引起不良反应的发生是由 (+)-M1 造成的, 而不是化合物中消旋体造成的^[36]。

临床中有很多 CYP450 多态性引起不良反应的相关病例: 因在产后期给一位母亲开具了可待因和扑热息痛后, 出生 13 天的新生儿死于吗啡中毒^[37]。后来经鉴定, 证实该患者为 CYP2D6 底物的 UM 型, 其为携带一种功能性 CPY2D6 基因的额外片段。这一额外 CPY2D6 基因片段增加了可待因的甲基化使其转变为吗啡, 因此吗啡经乳汁进入小儿血液中, 致使吗啡血药浓度过高。虽然可待因仅具有弱镇痛作用和中枢神经系统抑制作用; 然而, 过高的 CYP2D6 活性作用可以使小剂量的可

待因产生严重的吗啡毒性^[38]。

4 小结与展望

综上所述, 曲马多的代谢主要是通过 CYP2D6 代谢, 并且已经知道非洲人、亚洲人、高加索人的 CYP2D6 活性不同, 这是曲马多在不同患者中镇痛效果和不良反应不同的一个原因。在曲马多类鸦片样镇痛效果的药物代谢评价中, 血中肾上腺素是很有价值的参数^[39]。在 CYP2C9 缺陷基因的服药过量的患者中, CYP2C9 的多样性会影响药物毒性反应^[40]。CYP2D6*49 等位基因对于 DMs 的影响是由体内多种基因型决定的。这一点可以应用于基因型为 CYP2D6*10/*49 的个体药物剂量选择中。在对于 CYP2D6*49 以及其他降低活力基因的基因定型对临床检查中预测 CYP2D6 能力有一定的帮助。因此, 不同的种族有不同的等位基因分布频率, 基因型决定了 CPY2D6 活性不同, 影响药物代谢。未来的研究重点可能主要集中于如何根据非洲人、亚洲人和高加索人基因型的不同, 优化曲马多的给药剂量, 使之镇痛效果最佳的同时, 不良反应最小。

参考文献(References)

- [1] Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6 [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1996, 60: 636-644
- [2] P. Dayer, L. Collart, J. Desmeules, The Pharmacology of Tramadol[J]. *Drugs*, 1994, 47: 3-7
- [3] Viitanen H, Annala P. Analgesic efficacy of tramadol 2 mg kg⁻¹ for paediatric day-case adenoidectomy[J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86: 572-5.
- [4] Roelofse JA, Payne KA. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 1999, 16: 441-7
- [5] Mario Giorgi, ChemD, Giuseppe Saccomanni, et al. Pharmacokinetics of Tramadol after Epidural Administration in Horses [J]. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2010, 30: 44-46
- [6] Collart L, Luthy C, Dayer P. Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1993, 35: 73
- [7] Dworkin RH, O' Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations [J]. *Pain*, 2007, 132(3): 237-251
- [8] Robert H. Dworkin. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2010, 85: 3-14
- [9] Frankus E, Friderichs E, Felgenhauer F, et al. Über die Isomerentrennung, Strukturaufklärung und pharmakologische charakterisierung von 1-(m-methoxyphenyl)-2-(dimethylamino-methyl)-cyclohexan-1-ol[J]. *Arzneimittel-Forschung*, 1978, 28: 114-121
- [10] Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260: 275-285
- [11] Gan SH, Ismail R, Wan Adnan WA, et al. Impact of CYP2D6 genetic polymorphism on tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Mol Diagn Ther*, 2007, 11: 171-181
- [12] C. R. Lee, D. McTavish, E. M. Sorkin. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and

- therapeutic potential in acute and chronic pain states[J]. *Drugs*, 1993, 46: 313-340
- [13] R. Weinshiboum, Inheritance and drug response [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 529-537
- [14] K. Allegaert, J.N. van den Ankerb: How to use drugs for pain management: from pharmacokinetics to pharmacogenomics [J]. *European Journal of Pain Supplements*, 2008, 2: 25-30
- [15] Inger Johansson and Magnus Ingelman-Sundberg: Genetic Polymorphism and Toxicology-With Emphasis on Cytochrome P450 [J]. *Toxicological sciences*, 2011, 120: 1-13
- [16] A. Koski, J. Sistonen, I. Ojanpera, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and amitriptyline metabolite ratios in a series of medicolegal autopsies[J]. *Forensic Sci Int*, 2006, 158: 177-183
- [17] Levo A, Koski A, Ojanpera I, et al. Post-mortem SNP analysis of CYP2D6 gene reveals correlation between genotype and opioid drug (tramadol) metabolite ratios in blood [J]. *Forensic Sci Int*, 2003, 135: 9-15
- [18] Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia[J]. *Pain*, 2003, 105: 231-238
- [19] K. Allegaert, J.N. van den Ankerb. How to use drugs for pain management: from pharmacokinetics to pharmacogenomics [J]. *European Journal of Pain Supplements*, 2008, 2: 25-30
- [20] Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia[J]. *Pain*, 2003, 105: 231-238
- [21] Thomas P. Enggaard. The Analgesic Effect of Tramadol After Intravenous Injection in Healthy Volunteers in Relation to CYP2D6 [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(1): 146-150
- [22] Boström E, Simmonson USH, Hammarlund-Udenaes M. In vivo blood-brain barrier transport of oxycodone in the rat: Indications for active influx and implications for pharmacokinetics/pharmacodynamics[J]. *Drug Metabolism & Disposition*, 2006, 34: 1624-1631
- [23] Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J. Consensus statement with focus on cancer pain management (Polish)[J]. *Onkol Prak Klin*, 2009, 5: 55-68
- [24] S. Prakash, R. Tyagi. Efficacy of three doses of tramadol with bupivacaine for caudal analgesia in paediatric inguinal herniotomy[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2006, 97: 385-388
- [25] Hakki Unlugenc, Mehmet Ali Vardar, Sibel Tetiker. A Comparative Study of the Analgesic Effect of Patient-Controlled Morphine, Pethidine, and Tramadol for Postoperative Pain Management After Abdominal Hysterectomy[J]. 2008, 106: 309-312
- [26] Webb JM, Williams D, Ivory JP, et al. The use of cold compression dressings after total knee replacement: a randomized controlled trial [J]. *Orthopedics*, 1998, 21: 59-61
- [27] Fu YP, Chan KH, Lee TK, et al. Epidural tramadol for postoperative pain relief[J]. *The Journal of Clinical Anesthesiology*, 1991, 29: 648-652
- [28] Bertilsson L, Dahl ML, Dale P, et al. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 53: 111-122
- [29] A.H. Wu, P. Wang, A. Smith, et al. Dosing algorithm for warfarin using CYP2C9 and VKORC1 genotyping from a multi-ethnic population: comparison with other equations [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9: 169-178
- [30] A. Gialeraki, C. Markatos, E. Grouzi, et al. Evaluation of a reverse-hybridization StripAssay for the detection of genetic polymorphisms leading to acenocoumarol sensitivity [J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37: 1693-1697
- [31] B. Wen, H. Li, D. Lu, et al. Genetic evidence supports demic diffusion of Han culture[J]. *Nature*, 2004, 431: 302-305
- [32] Sakuyama K, Sasaki T, Ujiie S, et al. Functional characterization of 17 CYP2D6 allelic variants (CYP2D6.2, 10, 14A-B, 18, 27, 36, 39, 47-51, 53-55, and 57)[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36: 2460-2467
- [33] Su-Jun Lee, Sang Seop Lee, Hyun-Ju Jung, et al. Discovery of Novel Functional Variants and Extensive Evaluation of CYP2D6 Genetic Polymorphisms in Koreans [J]. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2009, 37: 1464-1470
- [34] Neele I. Rauters. Antagonistic Effects of Ondansetron and Tramadol A Randomized Placebo and Active Drug Controlled Study [J]. *The Journal of Pain*, 2010, 11: 1241-1472
- [35] Pang WW, Mok MS, Huang S, et al. Intraoperative loading attenuates nausea and vomiting of tramadol patient-controlled analgesia[J]. *Can J Anaesth*, 2000, 47: 968-973
- [36] Emilio Garc' a-Quetglas, Jos' e Ram' on Azanza, Bel' en S' adaba, et al. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype [J]. *Pharmacological Research*, 2007, 55: 122-130
- [37] Madadi, P., Koren, G., Cairns J, et al. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine[J]. *Can. Fam. Physician*, 2007, 53: 33-35
- [38] Inger Johansson and Magnus Ingelman-Sundberg: Genetic Polymorphism and Toxicology—With Emphasis on Cytochrome P450. *Toxicological sciences* 120 (1), 1-13 (2011). Emilio Garc' a-Quetglas, Jos'e Ram' on Azanza, Bel' en S' adaba, Mar' a Jos'e Munoz, Isabel Gil, Miguel Angel Campanero: Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype [J]. *Pharmacological Research*, 2007, 55: 122-130
- [39] Emilio Garc' a-Quetglas, Jos' e Ram' on Azanza, Bel' en S' adaba, et al. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype [J]. *Pharmacological Research*, 2007, 55: 122-130
- [40] Inger Johansson, Magnus Ingelman-Sundberg. Genetic Polymorphism and Toxicology- With Emphasis on Cytochrome P450 [J]. *Toxicological sciences*, 2011, 120: 1-13