

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.022

OPRM1(A118G)基因多态性与肺癌癌痛患者镇痛效果的相关性*

伊力亚尔·努尔如拉 张 仑 吴 戈 贾春丽 沙 娅 张 华[△]

(新疆医科大学第一附属医院肿瘤二科 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要 目的:探讨阿片样物质受体(μ 1 opioid receptor, OPRM1)(A118G)基因多态性与肺癌癌痛患者镇痛效果的相关性。**方法:**选取本院 2017 年 3 月至 2019 年 10 月收治的 360 例肺癌患者作为研究对象,判断患者阿片耐受与不良反应发生情况。收集患者血液指标,检测 OPRM1(A118G)基因多态性情况并进行相关性分析。**结果:**在 360 例患者中,阿片耐受 78 例(耐受组),耐受率为 21.7%;耐受组的性别、年龄、体重指数、肿瘤最大直径等与非耐受组对比差异无统计学意义($P>0.05$),两组临床分期与淋巴结转移等对比差异有统计学意义($P<0.05$)。OPRM1(A118G)基因共有 AA、AG、GG 三种基因型,两组人群的 OPRM1(A118G)基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律;两组 OPRM1(A118G)基因型分布差异具有统计学意义,耐受组的 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型比例显著高于非耐受组($P<0.05$),等位基因 G 频率显著高于非耐受组($P<0.05$);耐受组的呼吸抑制、恶心呕吐、头晕、皮肤瘙痒等不良反应发生率为 35.9%,显著高于非耐受组的 2.8% ($P<0.05$)。直线相关性分析显示 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型与阿片耐受、淋巴结转移、临床分期都呈现相关性($P<0.05$);二分类变量 Logistic 回归分析显示 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型、临床分期、淋巴结转移为影响阿片耐受的主要因素($P<0.05$)。**结论:**肺癌癌痛患者在镇痛中存在阿片耐受情况,与患者的 OPRM1(A118G)基因多态性与治疗不良反应显著相关,OPRM1(A118G)基因 GG 基因型、临床分期、淋巴结转移为影响阿片耐受的主要因素。

关键词:阿片样物质受体;基因多态性;肺癌;癌痛;镇痛

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)15-2910-05

Correlation between OPRM1 (A118G) Gene Polymorphism and Analgesic Effect in Patients with Lung Cancer Cancer Pain*

YILIYAER·Nu-er-ru-la, ZHANG Lun, WU Ge, JIA Chun-li, SHA Ya, ZHANG Hua[△]

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between the opioid receptor (OPRM1) (A118G) gene polymorphism and the analgesic effect of patients with lung cancer and cancer pain. **Methods:** From March 2017 to October 2019, A total of 360 cases of patients with lung cancer treated in our hospital were selected as the research subjects, and were to determine the incidence of opioid tolerance and adverse reactions. The blood indexes of patients were collected, and the polymorphism of OPRM1 (A118G) gene were detected and the correlation analysis were performed. **Results:** In the 360 cases, there were 78 cases were tolerated by opioids (tolerated group), with the tolerance rates were 21.7 %, the gender, age, body mass index, and tumor diameter of the tolerated group were not different compared to the non-tolerated group ($P>0.05$), and the clinical stage and lymph node metastasis were significantly different compared between the two groups ($P<0.05$). The OPRM1 (A118G) gene were three genotypes of AA, AG, and GG. The OPRM1 (A118G) genotype distribution of the two groups of populations conforms to Hardy-Weinberg equilibrium law, the compared difference in the OPRM1 (A118G) genotype distribution of the two groups were statistically significant. The ratio of GG genotype of OPRM1 (A118G) gene in the tolerated group were significantly higher than that in the non-tolerated group ($P<0.05$), and the allele G frequency were significantly higher than that in the non-tolerated group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions such as nausea, vomiting, dizziness, and itching of the skin in the tolerated group were 35.9 %, which were significantly higher than the non-tolerated group of 2.8 % ($P<0.05$). Linear correlation analysis showed that the GG genotype of OPRM1 (A118G) gene were correlated with opioid tolerance, lymph node metastasis, and clinical stage ($P<0.05$). Logistic regression analysis of the binary classification variable showed that GG OPRM1 (A118G) gene genotype, clinical staging and lymph node metastasis were the main factors affected opioid tolerance ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with lung cancer and cancer pain have opioid tolerance during analgesia, which are significantly related to the patient's OPRM1 (A118G) gene polymorphism and adverse treatment response. The OPRM1 (A118G) gene GG genotype, clinical stage, and lymph node metastasis are the the main factor for opioid tolerance.

* 基金项目:新疆维吾尔自治区省部共建科研基金项目(1SKL-HIDCA-2019-33);中华医学会临床医学科研专项资金 - 扬子江镇痛研究与发展项目(19010020771)

作者简介:伊力亚尔·努尔如拉(1989-),男,硕士研究生,住院医师,研究方向:肿瘤学,电话:15899263262, E-mail: ylye0211@163.com

[△] 通讯作者:张华(1976-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:肿瘤学,电话:13699962069, E-mail: zhh4401@163.com

(收稿日期:2020-02-23 接受日期:2020-03-19)

Key words: Opioid receptor; Genetic polymorphism; Lung cancer; Cancer pain; Analgesia**Chinese Library Classification(CLC):** R734.2 **Document code:** A**Article ID:**1673-6273(2020)15-2910-05

前言

肺癌为最常见恶性肿瘤之一,多由肺炎、肺部结节等发展而来。随着医学技术的发展,部分肺癌患者经过手术切除后具有很好的预后,但是5年生存率一直比较低^[1]。癌痛是肺癌患者最常见症状之一,正在进行抗肿瘤治疗的肺癌患者中其癌痛的发生率为60%左右,而到肿瘤终末期,其发病率在80%以上^[2]。80%左右的肺癌癌痛患者是因为疾患肿瘤浸润、压迫神经或组织器官导致,也有20%左右的癌痛是由于肿瘤放化疗治疗所致^[3]。阿片药物是世界卫生组织推荐的癌痛药物治疗的主要药物之一,具有持续时间长、镇痛效应强、起效快、副作用小、易于使用等特点^[4]。但是随着用药时间的延长,许多患者出现药物依赖性,只有不断增加剂量才能维持止痛效果,甚或部分患者增加药物镇痛药物剂量也无法达到目标镇痛效果,这种现象称之为阿片耐受^[5,6]。阿片耐受可严重影响患者的癌痛治疗药物,也会影响患者的预后。阿片样物质受体(μ 1 opioid receptor, OPRM1)是 μ 阿片受体的编码基因,在恶性肿瘤的痛觉敏感性和内源性镇痛等功能中发挥重要调节作用^[7,8]。OPRM1基因位于人类6号染色体6q24-q25位置编码 μ 阿片受体,包括4个外显子和3个内含子,长度为96.31 kb^[9]。OPRM1 A118G是常见的突变位点,为1号外显子的118 bp的A突变为G,可使N-末端第40位天冬酰胺变为天冬氨酸^[10,11]。有研究发现,OPRM1(A118G)基因多态性与癌痛有一定的相关性,可能是引起阿片耐受的一种遗传因素^[12-14],但在肺癌中的报道比较少。本研究具体探讨了OPRM1(A118G)基因多态性与肺癌癌痛患者镇痛效果的相关性,希望为临床制订个体化的镇痛治疗方案提供理论依据。具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经医院伦理委员会审核批准与所有患者的知情同意。选取本院2017年3月至2019年10月收治的360例肺癌患者,纳入标准:①符合非小细胞肺癌的诊断标准,临床分期为III期-IV期;②初治患者,年龄在30~70岁;③无严重的自身免疫系统、血液系统疾病;无严重的心脑血管、肝肾等器官组织疾病;④临床与病理资料完整;⑤中、重度癌痛。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②伴有遗传代谢性疾病;③伴有其他基因疾病患者;④肝肾功能不全者。

1.2 OPRM1(A118G)基因多态性检测

清晨空腹静脉抽取所有患者镇痛治疗前和药物滴定后镇痛治疗8 d后的外周静脉血2 mL,3000 rpm离心10 min,将中层白细胞分离后,取出转移至1.5 mL离心管,加入600 μ L细胞核裂解液进行裂解。提取基因组DNA(上海生工公司提供),放置于-20 $^{\circ}$ C低温箱保存备用。Taqman探针由大连TAKARA公司合成与提供,上游引物序列:5'-ACATTGCTCAGGAAGC-TAAAAGGTG-3',下游引物序列:5'-TGACCTAGGCTTGAT-GATTCTAAA-3'。采用Bio-Rad CFX manager软件对OPRM1(A118G)基因的基因型PCR扩增结果进行分析。

1.3 癌痛量化评估与药物等量转换

癌痛量化评估采用面部表情疼痛评分量表法,无痛为0分,轻度疼痛1~3分,中度疼痛4~6分,重度疼痛7~10分;评估 ≤ 3 分为治疗效果满意。根据《麻醉药品临床应用指导原则》、世界卫生组织(WHO)三阶梯止痛原则及《癌症疼痛诊疗规范(2011年版)》实施癌痛个体化治疗,阿片类药物的剂量等量转换参照《癌症疼痛诊疗规范(2011年版)》中的阿片类药物剂量换算表^[15]。阿片耐受定义:口服吗啡日剂量 ≥ 60 mg/日,或口服羟考酮 ≥ 30 mg/日,或其它剂量相当的阿片类药物,至少一周或更长时间。同时记录所有患者在治疗中出现的呼吸抑制、恶心呕吐、头晕和皮肤瘙痒等不良反应情况。

1.4 临床特征调查

调查所有肺癌患者的临床资料,包括年龄、性别、体重指数、肿瘤最大直径、临床分期与淋巴结转移情况等。统计OPRM1A118G基因类型、阿片类药物使用剂量、给药途径等。

1.5 统计方法

采用SPSS 22.00统计学软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数数据以%表示,计量数据与计数数据的对比采用t检验与 χ^2 检验等,相关性分析采用直线相关分析与二分类变量Logistic回归分析(选入变量与剔除变量P值分别为0.05和0.1),统计结果以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿片耐受情况

在360例患者中,阿片耐受78例(耐受组),耐受率为21.7%。耐受组的性别、年龄、体重指数、肿瘤最大直径等与非耐受组对比差异无统计学意义($P > 0.05$),两组临床分期与淋巴结转移等对比差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of two groups of general information

Groups	n	Gender (Male/ Female)	Age (Year)	BMI (kg/m ²)	Max tumor diameter (cm)	Clinical stages (III/IV)	Lymphatic metastasis (n)
Tolerance group	78	40/38	56.22 $\pm$ 0.25	22.52 $\pm$ 1.49	5.10 $\pm$ 0.11	22/56*	61(78.2)*
Non-tolerance group	282	142/140	56.87 $\pm$ 1.11	22.98 $\pm$ 1.34	5.00 $\pm$ 0.13	140/142	78(27.7)

Note: Compared with the non-tolerance group, * $P < 0.05$.

2.2 OPRM1(A118G)基因多态性对比

OPRM1(A118G)基因共有 AA、AG、GG 三种基因型,两组人群的 OPRM1(A118G)基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。两组 OPRM1(A118G)基因型分布差异具有统计学意

义,耐受组的 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型比例显著高于非耐受组($P<0.05$),等位基因 G 频率显著高于非耐受组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 OPRM1(A118G)基因型和等位基因分布比较[例(%)]

Table 2 Comparison of genotype and allele distribution of OPRM1 (A118G) between two groups [n(%)]

Groups	Genotype			Allele distribution	
	GG	GA	AA	G	A
Tolerance group(n=78)	67(85.9)*	11(14.1)	0(0.0)*	72(92.3)*	6(7.7)*
Non-tolerance group (n=282)	82(29.1)	33(11.7)	167(59.2)	204(72.3)	78(27.7)

Note: Compared with the non-tolerance group, * $P<0.05$.

2.3 不良反应对比

耐受组的呼吸抑制、恶心呕吐、头晕、皮肤瘙痒等不良反应

发生率为 35.9%,显著高于非耐受组的 2.8%($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组不良反应情况对比[例(%)]

Table 3 Comparison of adverse reactions between the two groups [n (%)]

Groups	n	Respiratory depression	Nausea and vomit	Dizzy	Itch of skin	Total
Tolerance group	78	3	7	12	6	28(35.9)*
Non-tolerance group	282	0	2	4	2	8(2.8)

Note: Compared with the non-tolerance group, * $P<0.05$.

2.4 相关性分析

在 360 例患者中,直线相关性分析显示 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型与阿片耐受、淋巴结转移、临床分期都呈现相关

性 ($P<0.05$)。二分类变量 Logistic 回归分析显示 OPRM1 (A118G)基因 GG 基因型、临床分期、淋巴结转移为影响阿片耐受的主要因素($P<0.05$)。见表 4 与表 5。

表 4 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型与肺癌患者阿片耐受的相关性(n=360)

Table 4 Correlation between GG genotype of OPRM1 (A118G) gene and opioid tolerance in patients with lung cancer (n=360)

Index	Opioid tolerance	Clinical stage	Lymph node metastasis
r	0.563	0.488	0.724
P	0.001	0.008	0.000

表 5 影响肺癌患者阿片耐受的多因素分析(n=360)

Table 5 Multivariate analysis affecting opioid tolerance in patients with lung cancer (n = 360)

Index	B	SE	P	OR	95%CI
GG genotype	0.273	0.854	0.036	2.788	1.176-3.998
Clinical stage	1.382	0.653	0.011	3.811	1.892-8.996
Lymph node metastasis	1.375	1.109	0.001	3.984	1.774-10.742

3 讨论

疼痛敏感性在个体间存在着显著的差异,主要表现在不同机体接受相同的疼痛刺激下,产生明显不同的疼痛感受^[6]。影响机体疼痛感受不一致的因素比较多,包括性别、年龄、心理、遗传等因素,其中遗传因素是导致镇痛药物效应个体差异的重要原因^[7]。阿片药物具有镇痛效应强、持续时间短等特点,是目前较为理想的癌痛治疗用药^[8]。阿片耐受当前在临床上比较多见,不过其具体机制仍然不明。在 360 例患者中,阿片耐受 78 例(耐受组),耐受率为 21.7%;耐受组的性别、年龄、体重指

数、肿瘤最大直径等与非耐受组对比差异无统计学意义,两组临床分期与淋巴结转移等对比差异有统计学意义,表明阿片耐受在肺癌癌痛镇痛治疗下比较常见。有研究显示阿片受体脱敏是阿片耐受的重要原因之一。由于阿片药物的长期作用,可使得 G 蛋白偶联受体激酶解偶联,从而使其脱敏,引起钙离子内流增加,导致细胞膜兴奋性增加,从而对疼痛的敏感性降低^[19,20]。

当前随着人类基因组计划的深入开展,基因多态性逐渐成为研究热点,其研究重点主要集中在启动子区的多态性对基因表达的影响,可能关系到疾病易感性^[21]。编码区域的非同义突变是指位于编码区可造成翻译后相应氨基酸序列改变的单核

苷酸突变,能改变蛋白质结构及功能,被普遍认为是增加疾病易感性的主要原因^[22]。阿片药物发挥镇痛效应主要作用于中枢神经系统的 μ 阿片受体, μ 阿片受体由 OPRM1 进行编码,其也是发挥依赖、镇痛、耐受等效应的重要因素^[23]。OPRM1 基因已被证实有多个位点发生突变,也有多种基因单核苷酸多态性(SNP)。当前人群中发生率较高的是 A118G 基因多态性,A118G 是位于 1 号外显子第 118 位氨基酸由天冬酰胺变为天冬氨酸,可能与阿片药物效应有关^[24,25]。本研究显示 OPRM1 (A118G)基因共有 AA、AG、GG 三种基因型,两组人群的 OPRM1(A118G)基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律;两组 OPRM1(A118G)基因型分布差异具有统计学意义,耐受组的 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型比例显著高于非耐受组,等位基因 G 频率显著高于非耐受组;耐受组的呼吸抑制、恶心呕吐、头晕、皮肤瘙痒等不良反应发生率为 35.9%,显著高于非耐受组的 2.8%。与 Ren ZY^[26]等学者的研究一致,通过 Meta 分析显示,OPRM1(A118G)基因多态性与癌痛患者阿片类药物的用量发现,术后 24 h 内 G 等位基因携带者阿片类药物用量明显高于 AA 患者,耐受性高。Baber M^[27]等学者关于不良反应的研究与本研究一致,发现 G 等位基因的携带者患者术后恶心呕吐的发生率低于 A 等位基因携带者,但是 Zhang W^[28]等与本研究的結果不同,该学者发现 OPRM1(A118G)基因多态性与阿片类药物引起的不良反应无显著关系。关于 OPRM1(A118G)基因多态性中 G 等位基因与不良反应的关系存在争议。本研究结果从机制上分析,PRM1 是一类有 7 个跨膜结构的 G 蛋白偶联受体,在调控神经系统产生镇痛效应方面具有重要作用,也广泛分布在中枢神经系统和外周组织中^[29]。A118G 突变降低了阿片药物的临床疗效,可影响阿片药物的转运、与受体的结合,从而导致阿片耐受^[30]。

阿片耐受的机制复杂,基因多态性可能是导致阿片耐受的重要因素之一,不同种类的人群通过不同的基因多态性影响阿片耐受^[31]。已有研究显示,阿片受体亚型除了 μ 阿片受体, α 阿片受体和 κ 阿片受体也与阿片耐受相关,其机制有可能是多种阿片受体亚型的共同作用的结果^[32]。由 OPRM1 基因编码的 μ 阿片受体是多数阿片药物的主要作用靶点,除了 OPRM1 外显子点突变,OPRM1 基因内含子区域的甲基化状态也是调节 OPRM1 基因功能的重要机制^[33]。本研究直线相关性分析显示 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型与肺癌癌痛患者阿片耐受、淋巴结转移、临床分期都呈现相关性;二分类变量 Logistic 回归分析显示 OPRM1(A118G)基因 GG 基因型、临床分期、淋巴结转移为影响阿片耐受的主要因素。当前有研究显示,阿片药物镇痛剂量的遗传影响是受多个基因,而非是单个基因控制的,并且存在遗传关联性^[34]。还有研究显示,OPRM1(A118G)多态性可促进炎症因子的释放,增强免疫反应,从而提高炎性相关疾病的易感性^[35,36]。本研究初步了解基因多态性与肺癌癌痛疗效的相关性,能够从基因多态性解释癌痛患者对阿片类药物反应的差异性。鉴于新疆是多民族聚居特点,今后能否通过检测不同民族癌痛患者上述基因多态性去了解民族间可能存在的表达差异,以有助于实现精准癌痛管理还有待于探讨。本研究也存在一定的不足,没有发现 OPRM1(A118G)基因多态性调控

肺癌的具体调控机制,且纳入病例数量较少,需要后续进一步研究证实。而且后续应该加大样本量进行 OPRM1(A118G)基因多态性中 G 等位基因与不良反应的研究,为阿片类药物治疗癌痛提供更多的思路。

综上所述,肺癌癌痛患者在镇痛中存在阿片耐受情况,与患者的 OPRM1(A118G)基因多态性与治疗不良反应显著相关,OPRM1(A118G)基因 GG 基因型、临床分期、淋巴结转移为影响阿片耐受的主要因素。

参考文献(References)

- [1] Zhang X, Liang Y, Zhang N, et al. The Relevance of the OPRM1 118A>G Genetic Variant for Opioid Requirement in Pain Treatment: A Meta-Analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 22(4): 331-340
- [2] Fritsche LG, Beesley LJ. Exploring various polygenic risk scores for skin cancer in the phenomes of the Michigan genomics initiative and the UK Biobank with a visual catalog: PRSWeb [J]. PLoS Genet, 2019, 15(6): e1008202
- [3] Gallia GL, Zhang M, Ning Y, et al. Genomic analysis identifies frequent deletions of Dystrophin in olfactory neuroblastoma [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): e5410
- [4] Gamerith G, Bartosova O, Polanecky O, et al. Epidural analgesia with sufentanil in relation to OPRM1 and ABCB1 polymorphisms[J]. Eur J Clin Invest, 2019, 68(Suppl 1): S59-s64
- [5] George B, Minello C, Allano G, et al. Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook [J]. Support Care Cancer, 2019, 27(8): 3105-3118
- [6] Zhao ZL, Xia L, Zhao C, et al. ATM rs189037 (G>A) polymorphism increased the risk of cancer: an updated meta-analysis [J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): e28
- [7] Ayappa VS, Salem Yehya AH, Oon CE. Molecular Basis of Cancer Pain Management: An Updated Review[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(9): 99-103
- [8] Auttajaroon J, Chotivitayatarakorn P, Yamaoka Y, et al. CYP2C19 Genotype, CagA Genotype and Antibiotic Resistant Strain of Helicobacter pylori Infection [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(4): 1243-1247
- [9] Barbosa TC, Lopes BA, Blunck CB, et al. A novel PAX5 rearrangement in TCF3-PBX1 acute lymphoblastic leukemia: a case report[J]. BMC Med Genomics, 2018, 11(1): e122
- [10] Bortsov AV, Devor M, Kaunisto MA, et al. CACNG2 polymorphisms associate with chronic pain after mastectomy [J]. Pain, 2019, 160(3): 561-568
- [11] Cardia L, Calapai G, Quattrone D, et al. Preclinical and Clinical Pharmacology of Hydrocodone for Chronic Pain: A Mini Review[J]. Front Pharmacol, 2018, 9(14): e1122
- [12] Chen Y, Wang D, Song Y, et al. Functional polymorphisms in circadian positive feedback loop genes predict postsurgical prognosis of gastric cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(4): 1919-1929
- [13] Feller L, Khammissa RG, Bouckaert M, et al. Pain: Persistent postsurgery and bone cancer-related pain [J]. J Int Med Res, 2019, 47(2): 528-543
- [14] Gomez-Acevedo H, Patterson JD, Sardar S, et al. SMARCB1 deficient sinonasal carcinoma metastasis to the brain with next

- generation sequencing data: a case report of perineural invasion progressing to leptomeningeal invasion[J]. *Medicina* (Kaunas), 2019, 19(1): e827
- [15] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范 (2011 年版)[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2012, 17(1): 153-158
- [16] Yang GS, Kumar S, Dorsey SG, et al. Systematic review of genetic polymorphisms associated with psychoneurological symptoms in breast cancer survivors[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(2): 351-371
- [17] Yokoshima Y, Sumitani M. Gamma-aminobutyric acid transaminase genetic polymorphism is a candidate locus for responsiveness to opioid analgesics in patients with cancer pain: An exploratory study [J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2018, 38(4): 175-181
- [18] Han CJ, Jarrett ME, Cain KC, et al. Association of Fatigue With TPH2 Genetic Polymorphisms in Women With Irritable Bowel Syndrome[J]. *J Neurosci*, 2019, 21(1): 72-79
- [19] Hnatyszyn A, Szalata M, Skrzypczak-Zielinska M, et al. DNA variants in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, dysplasia and gastric cancer [J]. *BMC Med Genomics*, 2019, 64(1): 79-84
- [20] Ishengoma DS, Mandara CI, Francis F, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria and prevalence of Pfk13 and Pfmdr1 polymorphisms after a decade of using artemisinin-based combination therapy in mainland Tanzania [J]. *Malar J*, 2019, 18(1): e88
- [21] Jun HH, Kwack K, Lee KH, et al. Association between TP53 genetic polymorphisms and the methylation and expression of miR-34a, 34b/c in colorectal cancer tissues [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17 (5): 4726-4734
- [22] Kato R, Hozumi J, Abe H, et al. A Functional riboSNitch in the 3' Untranslated Region of FKBP5 Alters MicroRNA-320a Binding Efficiency and Mediates Vulnerability to Chronic Post-Traumatic Pain[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2018, 38(39): 8407-8420
- [23] Mafu TS, September AV, Shamley D. KDR inferred haplotype is associated with upper limb dysfunction in breast cancer survivors of mixed ancestry[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 11(9): 3829-3845
- [24] Margarit C, Ballester P, Inda MD, et al. OPRM1 Gene Interaction with Sleep in Chronic Pain Patients Treated with Opioids[J]. *BMC Cancer*, 2019, 22(1): 97-107
- [25] Ninagawa J, Sumitani M, Nishizawa D, et al. Adiponectin receptor 1 gene is potentially associated with severity of postoperative pain but not cancer pain[J]. *Medicine* (Baltimore), 2020, 99(5): e18924
- [26] Ren ZY, Xu XQ, Bao YP, et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pain Physician*, 2015, 18(2): 131-152
- [27] Baber M, Bapat P, Nichol G, et al. The pharmacogenetics of opioid therapy in the management of postpartum pain: A systematic review [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(1): 75-93
- [28] Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, et al. Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2011, 77(1): 33-39
- [29] Ning M, Tao Y, Hu X, et al. Roles of UGT2B7 C802T gene polymorphism on the efficacy of morphine treatment on cancer pain among the Chinese han population [J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22 (10): 1319-1323
- [30] Paula DP, Do Brasil Costa VI, Jorge RV, et al. Impact of protocol change on individual factors related to course of adverse reactions to chemotherapy for breast cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(1): 395-403
- [31] Pu J, Wang N, Huang ZK, et al. Correlation between gene polymorphism and opioid efficacy in patients with gastric or intestinal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9393-9410
- [32] Qu F, Ma J, Li W, et al. Correlation of P2RX7 gene rs1718125 polymorphism with postoperative fentanyl analgesia in patients with lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 98(7): e14445
- [33] Vieira C MP, Fragoso RM, Pereira D, et al. Pain polymorphisms and opioids: An evidence based review [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3): 1423-1434
- [34] Kheterpal S, Abecasis GR, Gruber SB, et al. Defining the genetic control of human blood plasma N-glycome using genome-wide association study[J]. *PLoS Genet*, 2019, 28(12): 2062-2077
- [35] Kong Y, Yan T, Gong S, et al. Opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) and postoperative nausea and vomiting[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(9): 2764-2780
- [36] Liu J, Tang X, Shi F, et al. Genetic polymorphism contributes to (131)I radiotherapy-induced toxicities in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(17): 1335-1344