

药物基因组学在麻醉药物个体化用药中的应用： 研究进展与临床前景

高梦洁 白栓成*

内蒙古医科大学包头临床医学院 包头 014040

摘要：随着精准医疗的发展，药物基因组学（pharmacogenomics）在麻醉药物使用中的研究日益深入。个体间对常用麻醉药物如丙泊酚、芬太尼、咪达唑仑等的药效及不良反应存在显著差异，部分可由遗传因素解释。本文综述了与麻醉药物代谢、转运及作用相关的关键基因（如 CYP2B6、OPRM1、ABCB1、CYP3A5），分析其基因多态性对药物代谢、临床反应及不良事件的影响。同时，探讨术前基因检测在临床中的应用模式与挑战，并展望人工智能辅助的个体化麻醉给药策略。药物基因组学的推广有望显著提升麻醉的安全性与精准性。

关键词：药物基因组学；麻醉；丙泊酚；芬太尼；个体化用药

引言：

麻醉药物广泛应用于外科、急诊、内镜、分娩镇痛等临床情境，个体间药物反应差异显著。部分患者对常规剂量麻醉药物反应迟钝，需加量才能达到预期镇静；另一些患者则表现为过度抑制、苏醒延迟甚至严重不良反应，如呼吸抑制、术后谵妄、恶性高热等。这些差异受多因素影响，其中遗传因素对药代动力学和药效学影响逐渐被证实^[1]。药物基因组学通过研究个体基因变异对药物反应的影响，为实现“量身定制”的个体化麻醉提供了理论与实践基础。本文将聚焦与麻醉药物密切相关的基因位点，分析其临床应用价值，并探讨未来发展的可行路径。

1 主要麻醉药物相关基因及其作用机制

1.1 丙泊酚（Propofol）与 CYP2B6

Propofol 是目前临床最常用于麻醉诱导与维持的静脉麻醉药，具有起效快、代谢快、恢复快等特点，广泛应用于手术、ICU 镇静及无痛操作中。其主要代谢途径为肝脏的氧化代谢，其中 CYP2B6 酶是最关键的代谢酶之一。CYP2B6 基因存在多个常见的功能性多态性变异，其中以 CYP2B6*6 型最为研究广泛，其主要由 516G>T 突变位点构成。这一等位基因型的出现会导致 CYP2B6 酶活性下降或表达量减少，从而降低 Propofol 的代谢速度，使药物在体内的清除延迟，血药浓度升高，导致临床上表现为镇静作用增强或持续时间延长^[2]。已有研究表明，CYP2B6 携带者（包括杂合子和纯合子）在接受标准剂量的 Propofol 维持麻醉时，更易出现术后苏醒延迟、镇静过深等现象^[3]。因此，在此类人群中，应考虑术前进行基因分型，合理调整 Propofol 的维持剂量或采用个体化输注方案，以优化麻醉效果并降低不良反应风险。

1.2 芬太尼（Fentanyl）与 OPRM1、ABCB1

Fentanyl 是一种高效的合成 μ -阿片受体激动剂，广泛用于术中镇痛、术后镇痛以及重症监护镇静等场景。其主要通过作用于中枢神经系统内的 μ -阿片受体（OPRM1）发挥镇痛作用。OPRM1 基因的常见多态性之一为 A118G 变异（rs1799971），该位点的碱基由腺嘌呤（A）变为鸟嘌呤（G），导致编码的受体结构发生改变，影响 Fentanyl 与受体的结合能力，从而降低其镇痛效应。携带 G 等位基因的个体往往对常规剂量的 Fentanyl 反应较差，表现为镇痛不足或需更高剂量才能达到同等效果^[4]。此外，ABCB1 基因编码的 P-糖蛋白（P-gp）是血脑屏障中的重要转运蛋白，能主动将多种药物从中枢神经系统排出，其 3435C>T 多态性会影响 P-gp 的表达水平，从而改变 Fentanyl 在脑组织的浓度分布。研究表明，该位点变异与 Fentanyl 镇痛效果、起效时间及不良反应的个体差异密切相关^[5]，提示术前基因检测在精准镇痛策略中具有潜在价值。

1.3 咪达唑仑与 CYP3A5

咪达唑仑是一种常用的苯二氮草类镇静催眠药，广泛应用于麻醉诱导、术中镇静以及 ICU 重症镇静管理

中。其主要经肝脏 CYP3A 酶系代谢，尤其是 CYP3A5 在其代谢过程中发挥关键作用。CYP3A5 基因存在显著的遗传多态性，其中 CYP3A51 为功能性等位基因，表现为酶活性较高，而 CYP3A53 为非功能性变异型。携带 CYP3A53/3 基因型的个体几乎不表达 CYP3A5 酶，研究显示，这类人群咪达唑仑代谢速度显著减慢，血药浓度升高，临床上可能表现为镇静时间延长、术后嗜睡加重、恢复时间推迟等现象^[6]。因此，对于 CYP3A5*3/*3 携带者，临床使用咪达唑仑时应考虑适当减量，并加强术后监护，以避免药物蓄积带来的不良反应。

2 药物基因组学在个体化麻醉中的应用

2.1 剂量优化

研究表明，应用 CYP2B6 基因分型指导丙泊酚给药方案具有重要的临床意义。对于携带 CYP2B6*6 等位基因的患者，通过调整丙泊酚的维持剂量，可使药物更符合个体代谢能力，从而显著缩短患者的术后苏醒时间。同时，不良反应如术后恶心、呕吐及短期认知功能障碍的发生率也明显下降，提升了围术期安全性和患者舒适度^[3]。类似地， μ -阿片受体基因 OPRM1 的 A118G 突变影响 Fentanyl 的药效。G 等位基因携带者对 Fentanyl 的镇痛反应减弱，常需更高剂量方能达到同等镇痛效果^[4]。为避免镇痛不足，这类患者在术中及术后应考虑适当增加 Fentanyl 剂量，或联合使用其他镇痛药物以增强疗效。这些发现提示，围术期麻醉药物剂量的个体化调整，有赖于药物基因组学在临床麻醉实践中的深入应用。

2.2 不良反应预防

CYP3A5 非表达型个体（通常为 CYP3A53/*3 基因型）由于缺乏 CYP3A5 酶活性，咪达唑仑代谢显著减慢，血药浓度持续升高，极易导致术中或术后出现过度镇静、苏醒延迟，甚至发生昏迷或术后谵妄等中枢神经系统不良反应。在这类患者中通过调整咪达唑仑的给药频率与剂量，例如采用低剂量间断注射或持续输注模式，可有效控制药物浓度波动，降低术后镇静相关并发症的风险。此外，遗传因素在麻醉并发症中的作用也日益受到关注。RYR1 与 CACNA1S 基因突变是恶性高热的主要遗传学标志，突变携带者在接受挥发性吸入麻醉剂或琥珀胆碱类肌松药后，可能触发快速升温、肌强直和代谢性酸中毒等恶性高热反应^[7]。因此，术前对这些基因突变的筛

查对于高风险人群具有重要意义，可帮助麻醉医师避免使用相关诱发药物，从而有效预防此类严重并发症。

2.3 麻醉风险人群识别

儿童、老年人及肥胖患者在药物代谢酶活性、药物分布体积及中枢神经系统敏感性等方面与普通成人存在显著差异，常导致对麻醉药物反应的个体差异加大。此类特殊人群更易因标准剂量治疗引发不良反应或疗效不足。术前开展药物基因组检测，能够识别如 CYP450、OPRM1、ABCB1 等关键基因的变异情况，提前判断其对 Propofol、Fentanyl、咪达唑仑等常用麻醉药物的代谢能力及敏感性，有助于制定更为精准、个体化的麻醉方案，从而显著降低术中并发症和术后恢复延迟的风险，保障围术期的用药安全与治疗效果。

3 术前基因检测的现状

3.1 常用检测方法

目前常用检测方法包括实时 PCR、基因芯片和高通量测序。PCR 适用于已知 SNP 的快速检测，成本低（10 - 50 美元）；芯片可检测多个位点，适用于研究；高通量测序则用于全面筛查，但费用较高（ ≥ 600 美元）。

3.2 临床实践案例

美国一项前瞻性临床试验显示，术前进行 CYP2B6*6 基因分型可有效指导 Propofol 的个体化给药方案。研究表明，携带该基因型的患者在术中给予调整后的维持剂量，术后苏醒时间明显缩短，镇静评分更理想，整体恢复质量显著优于未进行基因分型的对照组^[2]。在 Fentanyl 的围术期使用中，联合检测 OPRM1 (A118G) 和 ABCB1 (3435C>T) 基因位点，可预测患者对镇痛效果的反应程度及发生呼吸抑制等不良反应的风险。OPRM1 G 等位基因与镇痛敏感性下降相关，而 ABCB1 T 等位基因可能增加中枢药物浓度，从而加重呼吸抑制，提示在术中应加强监测并酌情调整剂量^[5]。此外，在儿科麻醉中，CYP3A5 基因型与咪达唑仑代谢速度密切相关。通过术前检测 CYP3A5 表达型，可为患儿制定更合理的维持输注方案，从而降低术后嗜睡及延迟苏醒等风险，提升用药安全性与镇静效果^[6]。

4 未来发展趋势

4.1 多基因模型与 AI 预测

近年来，研究者尝试将多基因信息整合，构建基于 CYP2B6、OPRM1、ABCB1 等多个药物代谢和受体基因

位点的麻醉药物剂量预测模型，以提升临床个体化用药的准确性。随着人工智能技术的发展，越来越多研究引入机器学习方法，如XGBoost、随机森林、神经网络等，对患者的基因型、年龄、体重、生理指标等多维数据进行综合分析。

4.2 与麻醉信息系统集成

未来，药物基因组学与智能信息系统的深度融合有望显著提升临床麻醉的精准化水平。通过将患者的基因检测结果自动导入电子麻醉记录系统（AIMS），可在术前自动生成个体化的药物剂量推荐方案，并提供药物敏感性、代谢速度、潜在不良反应等风险提示。这不仅能辅助麻醉医生快速做出更精准的用药决策，还可减少手工录入错误，提高工作效率。这种智能化、个体化的临床辅助系统代表着未来精准麻醉的发展方向。

4.3 法律法规与伦理规范完善

在开展基因检测前，应严格制定并执行知情同意程序，确保患者充分了解检测的目的、内容、潜在风险及隐私保护措施，防止基因数据被滥用或泄露。同时，建议建立专业的术前基因咨询机制，由遗传咨询师或专业医师为患者详细解读检测结果及其临床意义，帮助患者理性决策，保障其知情权和隐私权，促进基因检测在临床麻醉中的规范应用和伦理合规发展。

4.4 建立本地化数据库

目前，药物基因组学的相关研究大多集中于欧美人群，导致亚洲尤其是中国人群的基因多态性数据较为缺乏。这种局限性制约了基于基因型的个体化麻醉方案在中国的广泛应用。为解决这一问题，亟需开展大规模、多中心的联合研究，建立覆盖中国不同民族和地区的人群基因数据库，提升本地化药物基因组学研究水平，推动精准麻醉的发展，更好地服务于中国患者。

结 语：

药物基因组学正在为麻醉药物使用的精准化和安全性提升提供科学支持。CYP2B6、OPRM1、CYP3A5等基因的研究已初具临床指导意义。随着检测技术进步、数据积累和AI辅助决策的发展，未来药物基因组学有望成为麻醉科常规评估的一部分。但要实现其临床转化，还需在成本控制、数据解读、伦理保障等方面做出努力。

参考文献：

- [1]Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014 Jan 5;722:55–66.
- [2]Mourão AL, de Abreu FG, Fiegenbaum M. Impact of the Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Gene Polymorphism c.516G>T(rs3745274) on Propofol Dose Variability. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016 Oct;41(5):511–5.
- [3]Budic, Ivana, et al. “Clinical importance of potential genetic determinants affecting propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics.” *Frontiers in Medicine* 9(2022):

809393..

- [4]Takemura M, Niki K, Okamoto Y, et al. Comparison of the Effects of OPRM1 A118G Polymorphism Using Different Opioids: A Prospective Study. *J Pain Symptom Manage.* 2024 Jan;67(1):39–49.e5.
- [5]Kumar S, Kesavan R, Sistla SC, et al. Impact of Genetic Variants on Postoperative Pain and Fentanyl Dose Requirement in Patients Undergoing Major Breast Surgery: A Candidate Gene Association Study. *Anesth Analg.* 2023 Aug 1;137(2):409–417.
- [6]Fromm, Martin F., et al. "Impact of the CYP3A5 genotype on midazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics during intensive care sedation." *European Journal of Clinical Pharmacology* 63 (2007):1129–1133.
- [7]Sangkuhl K, Dirksen RT, Alvarellos ML, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CACNA1S. *Pharmacogenet Genomics.* 2020;30(2):34–44.