DOI:10.16016/j.2097-0927.202501002

CYP3A酶突变类型与舒芬太尼代谢的性别差异研究

蒋 颖[1],秦志刚[1,2],冯力元[2],刘冠磊[1],黎洁钰[1],刘先哲[1],李勇帅[1],陈妍[1],李鹏[2],顾健腾[1] 陆军军医大学(第三军医大学):[1]第一附属医院麻醉科,[2]药学与检验医学系生药学与中药学教研室,重庆

[**摘要**] **目的** 基于细胞色素P450 3A(cytochrome P450 3A,CYP3A)酶突变类型,探究舒芬太尼在中国患者体内药物代谢的性别差异。**方法** 将中国人群细胞色素P450 3A4基因*1G位点(cytochrome P450 3A4 gene*1G locus,*CYP3A4**1G)和细胞色素P450 3A5基因*3位点(cytochrome P450 3A5 gene*3 locus,*CYP3A5**3)突变组合可能导致的影响程度赋予不同权重,依据CYP3A酶突变程度将患者分为3类:Ⅰ类人群,CYP3A4*1G/*1G基因型或CYP3A4*1/*1G+CYP3A5*3/*3基因型;Ⅱ类人群,CYP3A4*1/*1G+CYP3A5*1/*3基因型;Ⅲ类人群,CYP3A4*1/*1基因型或CYP3A4*1/*1G+CYP3A5*1/*1基因型。研究采用单剂量、双盲、分层随机抽样设计,共纳入陆军军医大学第一附属医院255名腔镜手术患者,独立的统计学家根据术前基因检测结果将患者分类,采用分层随机抽样的方式从每类各抽取30人构成研究队列(每组男女比例1∶1),并随机命名各组为A、B或C组。临床研究人员和受试者对分组结果、基因检测结果双盲。90名患者入室后接受单剂量舒芬太尼诱导,于给药前2 min和给药后2~120 min内共10个时间点采集血样。术后测定血浆药物浓度,计算药代动力学参数,比较同一群体内不同性别患者的药物代谢差异并揭盲。**结果** 队列符合二房室药代动力学模型,揭盲A、B、C组分别对应Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类人群。在不同CYP3A酶突变程度的患者群体内,女性各时间点的血药浓度-时间曲线均低于男性,女性的总清除率更高($P\leqslant0.01$),0~∞时的药时曲线下面积更小($P<0.05$)。此外,Ⅰ类人群中女性的中央室消除速率和药物自中央室的分布速率较男性更大($P<0.05$),男性的药物分布半衰期($P<0.05$)和消除半衰期($P<0.01$)更长。Ⅱ、Ⅲ类人群中男性的药时曲线下总面积均大于女性($P<0.05$)。**结论** 舒芬太尼在中国患者体内的药物代谢具有性别差异,女性体内舒芬太尼分布与消除均快于男性,男性患者体内的药物暴露程度更高。术前CYP3A酶基因分型及术中个体化用药对于保障临床用药安全具有重要意义。

[**关键词**] 性别差异;CYP3A;舒芬太尼;药物代谢;基因突变

[**中图法分类号**] R394.6;R969.1;R971.1 [**文献标志码**] A

Mutation types of CYP3A enzymes and sex differences in sufentanil metabolism

JIANG Ying[1], QIN Zhigang[1,2], FENG Liyuan[2], LIU Guanlei[1], LI Jieyu[1], LIU Xianzhe[1], LI Yongshuai[1], CHEN Yan[1], LI Peng[2], GU Jianteng[1] [1]Department of Anaesthesiology, First Affiliated Hospital, [2]Department of Pharmacognosy and Traditional Chinese Pharmacy, Faculty of Pharmacy and Laboratory Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the sex differences in drug metabolism of sufentanil in Chinese

[**基金项目**] 重庆英才项目基金(CQYC20220303588)

[**通信作者**] 顾健腾,E-mail:jiantenggu@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2025,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:蒋 颖,秦志刚,冯力元,等. CYP3A酶突变类型与舒芬太尼代谢的性别差异研究[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(06):581-590. DOI:10.16016/j.2097-0927.202501002.

Citation:JIANG Y,QIN Z G,FENG L Y,*et al*. Mutation types of CYP3A enzymes and sex differences in sufentanil metabolism[J]. J Army Med Univ,2025,47(06):581-590. DOI:10.16016/j.2097-0927.202501002.

patients based on the mutation classification of cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes. **Methods** According to the possible effects of combined cytochrome P450 3A4 gene*1G locus (*CYP3A4**1G) and cytochrome P450 3A5 gene*3 locus (*CYP3A5**3) mutation groups on Chinese population, we added different weights to *CYP3A4**1G and *CYP3A5**3 polymorphisms and classified patients into 3 groups: Group Ⅰ, patients carried either the *CYP3A4**1G/*1G allele or both *CYP3A4**1/*1G allele and *CYP3A5**3/*3 allele; Group Ⅱ, patients with both *CYP3A4**1/*1G allele and *CYP3A5**1/*3 allele; Group Ⅲ, patients with either the *CYP3A4**1/*1 allele or both *CYP3A4**1/*1G allele and *CYP3A5**1/*1 allele. A single-dose, double-blind, stratified random sampling was performed, and 255 patients undergoing endoscopic surgery in the First Affiliated Hospital of Army Medical University were finally subjected. According to the results of genetic testing, an independent statistician, before operation, randomly selected 30 patients from each stratified group to form a study cohort (male-female ratio of 1∶1) and named each group A, B or C. Clinical investigators and subjects kept double-blind to the results of grouping and genetic testing. After entering the operating room, the subjected 90 patients received a single dose of sufentanil followed by collection of blood samples at 10 time points including 2 min before and from 2 to 120 min after administration. After the surgery, we determined the plasma drug concentration, calculated the pharmacokinetic parameters, and compared the metabolic differences between different genders in each group and unblinded the study. **Results** The cohort best fitted the two-compartment pharmacokinetic model, and groups A, B and C corresponded to group Ⅰ, Ⅱ and Ⅲ, respectively. In different patient groups based on mutatron types of CYP3A enzymes the females had lower plasma drug concentration-time curves at each time point, higher systemic clearance ($P\leqslant 0.01$) and smaller area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity ($P<0.05$) when compared with the males. In addition, in group Ⅰ, the elimination rate of central compartment and movement rate of drug from central compartment to peripheral compartment were obviously greater in the females than the males ($P<0.05$), while the distribution half-life ($P<0.05$) and elimination half-life ($P<0.01$) were notably longer in the males than the females. In both group Ⅱ and group Ⅲ, the males obtained larger total area under the plasma concentration-time curve than the females ($P<0.05$). **Conclusion** There are sex differences in the drug metabolism of sufentanil in Chinese patients. Women show faster distribution and higher clearance of sufentanil while men present greater drug exposure. Preoperative CYP3A genotyping and intraoperative personalized medication are of great significance to ensure the safety in clinical practice.

[**Key words**] sex differences; CYP3A; sufentanil; drug metabolism; mutation

Supported by the Chongqing Talent Program (CQYC20220303588). Corresponding author: GU Jianteng, E-mail: jiantenggu@tmmu.edu.cn

舒芬太尼作为芬太尼衍生物,是目前临床麻醉最常用的镇痛药之一。个性化麻醉与镇痛是当前精准麻醉医疗发展的重要组成部分,然而目前舒芬太尼临床所使用剂量主要依据体质量测算,缺乏个性化决策指标,其主要原因在于舒芬太尼体内代谢环节影响因素众多,导致个体异质性显著,不良反应(adverse drug reactions, ADRs)广泛发生,例如呕吐、呼吸抑制、痛觉过敏及药物耐受,甚至死亡[1-3]。

性别是人体内药理反应的重要影响因素[4]。男性和女性在生理方面的差异及对药物代谢的潜在影响,近年来受到越来越多的关注,并逐渐定位于基因等分子水平[5-6]。研究表明,对于大多数美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的药物,不同性别之间具有的代谢水平差异与ADRs的性别差异密切相关,并且该差异不能依靠男女间的体质量差异来解释[7]。舒芬太尼在体内由细胞色素P450 3A (cytochrome P450 3A, CYP3A)酶家族代谢[8],多种由CYP3A酶代谢的药物被报道存在性别差异[9-10],因此本研究推测性别因素可能与舒芬太尼的广泛个体代谢异质性有关,目前这一作用仍不明确。然而,CYP3A酶基因在人体内具有高度遗传变异性,在亚洲人群中,细胞色素P450 3A4基因*1G位点(cytochrome P450 3A4 gene*1G locus, *CYP3A4**1G)和细胞色素P450 3A5基因*3位点(cytochrome P450 3A5 gene*3 locus, *CYP3A5**3)是CYP3A酶最常见的单核苷酸多态性,突变频率分别高达23.81%[11]和72.86%[9],基

因多态性可对CYP3A酶家族活性产生影响[12],已被证实与多种药物的体内代谢差异性相关[13-15]。既往研究表明,舒芬太尼在体内由CYP3A4代谢[16-17],*CYP3A4**1G等位基因与药物消耗量个体差异显著相关[18-19],而CYP3A5酶在不同*CYP3A5*基因型间的活性差异虽鲜有报道,但最新研究表明*CYP3A5**3和*CYP3A4**1基因具有高度连锁不平衡[20],携带*CYP3A4**1G等位基因的患者,*CYP3A5**3突变基因携带者较*CYP3A5*基因野生型患者芬太尼消耗量减低[21]。然而,关于中国人群中的*CYP3A4*和*CYP3A5*的基因多态性分布研究甚少,性别因素对舒芬太尼药代动力学的影响仍缺乏相关共识,基于单一性别因素的简单药代数据不能成为判断性别差异对CYP底物代谢影响的准确依据。

因此,本研究将基于药物基因组学和药代动力学理论,针对相同CYP3A酶突变程度的中国患者,探索不同性别对舒芬太尼血药浓度及分布变化的影响,为临床上实现舒芬太尼围术期精准麻醉用药提供决策依据。

1 材料与方法

1.1 药品、试剂与仪器

枸橼酸舒芬太尼注射液(规格:1 mL:50 μg,批准文号:国药准字H20054171)由宜昌人福药业有限公司生产;口腔拭子、唾液保存液,唾液脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)提取试剂盒、人类*CYP3A4*和*CYP3A5*基因多态性检测试剂盒均由浙江鼎创医疗科技有限公司生产。

TL988实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)扩增仪,西安天隆科技有限公司产品;Auto-pure 20A核酸提取仪,杭州奥盛仪器有限公司产品;Legend RT+EASY离心机,美国赛默飞世尔科技公司产品;Triple Quad™ 6500+液相质谱仪,美国AB SCIEX公司产品;LC-30AD色谱仪,日本岛津公司产品;Agilent Eclipse Plus C18分析柱:4.6 mm×50.0 mm,3.5 μm,美国Agilent公司产品。

1.2 研究对象

本试验经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理审批编号:KY2020124),所有受试者签署知情同意书,并于2020年8月28日在中国临床试验注册中心网站注册(注册号:ChiCTR2000037436)。本研究于2020年11月至2021年9月招募陆军军医大学第一附属医院在全身麻醉下行腔镜手术的中国患者,并根据术前无创基因检测结果分层随机抽样选入90名患者参与整个临床试验。

纳入标准:①年龄18~59岁;②美国麻醉医师协会(America Society of Anesthesiologist, ASA)分级为Ⅰ~Ⅲ级;肝功能Child-Pugh分级为A级;③体质量指数(body mass index,BMI)18~28 kg/m^2;④拟全麻下采用腹腔镜行胃肠、泌尿系手术,或采用胸腔镜行食管、肺脏手术以及神经外科手术,且麻醉手术时长预计>120 min;⑤对研究方案具有良好依从性。

排除标准:①术前合并严重心肺血管疾病、糖尿病或严重肝肾功能障碍;②术前慢性疼痛病史、精神病史;③术前低血容量症或低血压;④芬太尼类药物过敏史及药物滥用史;⑤酗酒、吸毒或者长期使用止痛药;⑥孕妇、哺乳期妇女;⑦术前1周内服用过可抑制或诱导CYP3A酶表达的药物或食物;⑧术前2周内用过单胺氧化酶抑制剂。

1.3 分组、抽样与盲法

本研究方案采用单剂量、双盲、分层随机抽样试验设计。基于以上背景,我们依据现有报道的关于CYP3A酶家族对舒芬太尼药物代谢的参与贡献大小以及位点突变潜在的影响程度,将*CYP3A4**1G和*CYP3A5**3等位基因突变各赋予不同分值:*CYP3A4**1G计2分,*CYP3A5**3计1分,无突变基因计0分。按照此种逻辑,将中国受试者依据突变基因数目分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ共3类人群,见表1。前期预试验随机对392名患者*CYP3A4**1G和*CYP3A5**3等位基因分布频率进行检测,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类人群所占群体比例分别约为10%、30%、60%,结果见表2。本次试验,一位独立的统计学家从实验室得到参与研究的255名中国受试者基因检测结果,并按Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类人群对受试者分类,随后采用随机信封的方法,从Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类受试者群体分别按照1/1,1/3,1/6的概率以及各组男女1∶1的比例抽选各30人入组,每组达30人后停止入组,随机命名各组为A组、B组或C组。临床研究人员以及受试者对基因检测结果、分组结果以及各组对应人群双盲。待临床数据收集完成,对A、B、C组人群进行药物代谢相关指标分析完成后,对各组对应人群、所有受试者基因分型结果及分组结果进行揭盲。

表1 根据*CYP3A4*和*CYP3A5*突变基因数目对392名中国患者进行分类(分)

分组	突变程度得分	基因型
Ⅰ类	4~6	*CYP3A4**1G/*1G或*CYP3A4**1/*1G+*CYP3A5**3*3
Ⅱ类	3	*CYP3A4**1/*1G+*CYP3A5**1/*3
Ⅲ类	0~2	*CYP3A4**1/*1或*CYP3A4**1/*1G+*CYP3A5**1*1

表2 392名中国患者*CYP3A4*和*CYP3A5*基因型分布频率(%)

分型	*CYP3A5* *1/*1	*CYP3A5* *1/*3	*CYP3A5* *3/*3	合计
*CYP3A4**1/*1	0.51	7.65	48.98	57.14
*CYP3A4**1/*1G	3.06	29.08	4.85	36.99
*CYP3A4**1G/*1G	3.57	2.04	0.26	5.87
合计	7.14	38.77	54.09	100

Ⅰ类人群所占群体比率为10.72%;Ⅱ类人群所占群体比率为29.08%;Ⅲ类人群所占群体比率为60.2%。

1.4 麻醉方法与样本采集

在术前访视阶段,对255名中国患者分别使用口腔拭子采集2份样本,用于CytoTech CYP3A检测试剂盒快速检测及备份。

分层随机抽样入组的90名受试者,术前禁食禁饮,术中接受统一的麻醉诱导与麻醉维持方案。患者入室后,建立外周静脉通路,于1%利多卡因局麻下行桡动脉穿刺置管、深静脉穿刺置管术,监测生命体征、连续有创动脉血压、中心静脉压、脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)及呼气末CO_2浓度(end-tidal carbon dioxide, $EtCO_2$)。患者接受枸橼酸舒芬太尼注射液0.5 μg/kg+咪达唑仑注射液0.05 mg/kg+依托咪酯0.2 mg/kg+顺式阿曲库铵0.15 mg/kg麻醉诱导,气管插管后接呼吸机辅助通气。术中麻醉维持用药为1%七氟烷吸入+丙泊酚靶控输注(target-controlled infusion, TCI)2~3 μg/(mL·kg)+瑞芬太尼TCI 1~3 ng/(mL·kg)+顺式阿曲库铵0.30~0.45 mg/(kg·h),术中维持血压波动不超过基线值20%,麻醉深度维持BIS值45~55。

分别于给药前5 min及给药后2、5、10、20、30、45、60、90、120 min共10个采血点各采集患者外周静脉血约3 mL,置于含EDTA抗凝剂的采血管中,在4 ℃以下以875 ×*g*离心10 min,提取各个时间点的上清液以-80 ℃超低温冰箱储存,以专业生物医药冷链物流送至苏州方达生物技术有限公司进行血浆药物浓度检测。

1.5 基因分型

按照口腔拭子提取试剂盒的使用说明,从患者口腔拭子提取基因组DNA。根据PCR-荧光探针法,运用基因多态性检测试剂盒类对人类*CYP3A4**1G、*CYP3A5**3 2个多态性位点分别进行检测。以基因组DNA为模板扩增目标基因片段,加入上下游引物及2×TaqMan qPCR Master Mix,PCR反应体系为10 μL(*CYP3A4**1G上游引物序列:5′-CAGAGCCTTCCTACATAGAG-3′,下游引物序列:5′-GGCCCAATCAATTATCTTTA-3′;*CYP3A5**3上游引物序列:5′-AGAGTGGCATAGGAGATACC-3′,下游引物序列:5′-GTGTGACACACAGCAAGAGT-3′),于实时PCR扩增仪进行反应,扩增条件:50 ℃除污染3 min,95 ℃变性5 min,95 ℃变性15 s,60 ℃退火40 s、60 ℃延伸40 s,40个循环。反应时仪器实时采集记录荧光探针经酶切后释放的荧光信号强度,反应结束后通过综合分析各检测通道到达阈值的循环数(Ct值)进行基因型判定。

对于术中各时间点采集的新鲜血样,首先在4 ℃下以875 ×*g*离心10 min,取红细胞沉淀加入细胞裂解液于室温下裂解10~15 min,吸弃上清液,留取沉淀物于4 ℃下以14 014×*g*离心5 min,重复以上动作直至红细胞裂解完全,最终提取基因组DNA,采用Sanger测序法对*CYP3A4**1G和*CYP3A5**3位点进行检测,以Sanger基因测序结果作为CYP3A酶基因分型的金标准及复核第一次无创基因检测准确性。

1.6 统计学分析

用GraphPad Prism 10.0软件绘制药物浓度-时间曲线图。对受试者2 h内采集的血浆药物浓度,使用Phoenix WinNonlin 8.1软件(Certara Inc., WinNonlin version 8.1, Princeton, New Jersey, USA)拟合患者最佳房室模型,计算药代动力学(pharmacokinettcs, PK)参数。运用SPSS 27.0软件(IBM corp.,Armonk,NY,USA)进行数据分析。正态计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,非正态计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示。对*CYP3A4*和*CYP3A5*基因型和等位基因分布是否符合Hardy-Weinberg平衡分别进行χ^2检验。对相同CYP3A酶突变程度分组的不同性别群体符合正态分布的PK参数进行独立样本*t*检验,不符合正态分布的PK参数进行Mann-Whitney *U*检验。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共招募了于2020年11月至2021年9月于陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全身麻醉下行腔镜手术的中国患者255名,并在术前访视中对所有招募者进行了第一次基因检测。统计学家将90名患者分层随机抽样入组,完成了术中血液样本采集和第二次基因检测,其中男性受试者45名,女性受试者45名,所有患者平均年龄52(47,55)岁,身高(160.55±7.37) cm,体质量指数23.70(21.60,25.65) kg/m^2。Sanger基因检测结果与CYP试剂盒检测结果100%一致。术后揭盲,A组、B组、C组分别对应为Ⅰ类人群、Ⅱ类人群、Ⅲ类人群。不同性别群体的年龄、BMI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),男性

的身高、体质量数值较女性更高(P<0.001),见表3。其中8名患者因在部分采样时间点检测到污染血液样本,因此不纳入最后的药代分析,1名患者因手术时长不足2 h,仅采集到8个时间点的血液样本。最终对来自42名男性、40名女性的共818份血液样本进行药物代谢动力学分析。术中所有患者均无不良事件发生。

2.2　*CYP3A4*与*CYP3A5*基因多态性分布

在255例中国患者中,总等位基因数=总人数×2,计算突变基因频率=(杂合突变基因频数+纯合突变基因频数×2)/总等位基因数。其中129例患者基因型为*CYP3A4**1/*1,96例为*CYP3A4**1/*1G,30例为*CYP3A4**1G/*1G,计算得*CYP3A4**1G的突变频率为(96+30×2)/510=30.6%,见表4;30例患者基因型为*CYP3A5**1/*1,111例*CYP3A5**1/*3,114例*CYP3A5**3/*3,计算得*CYP3A5**3的突变频率为(111+114×2)/510=66.5%,见表5。采用Hardy-Weinberg遗传平衡定律对*CYP3A4**1G和*CYP3A5**3等位基因频率分别进行检验,基因多态性分布符合Hardy-Weinberg平衡P>0.05,表明本研究人群具有群体代表性。

2.3　平均血药浓度-时间曲线

3类不同CYP3A酶突变程度得分的受试者在接受单剂量舒芬太尼诱导给药后,进行了血浆药物浓度检测,并分组绘制不同性别患者的平均血浆药物浓度-时间曲线,见图1。各组人群中,女性患者各时间点的血药浓度均值曲线较男性患者更低。其中,Ⅱ类人群的女性在给药后的5 min(P<0.01)、30 min(P<0.05)血药浓度显著低于男性,Ⅲ类人群中男性的血浆药物浓度峰值(the peak plasma drug concentration, Cmax)较女性更高(P<0.05),差异均具有统计学意义,见图1。

表3　不同性别受试者一般情况比较 [n=90,$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

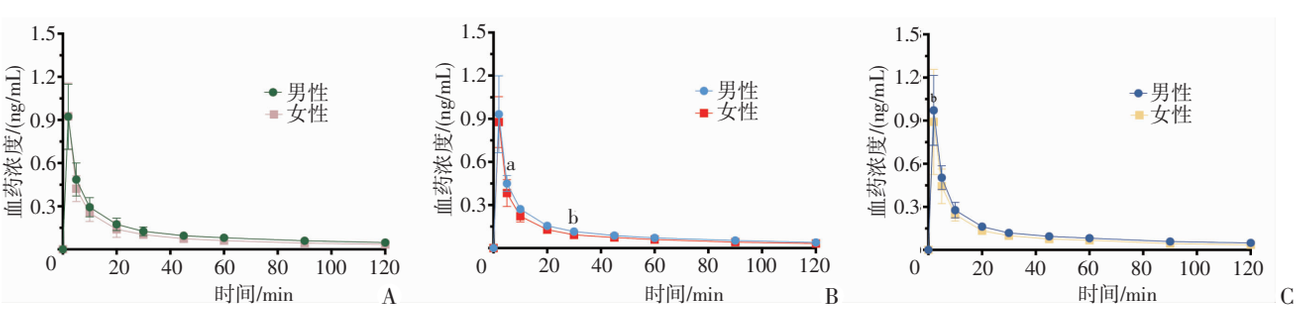
项目	男性(n=45)	女性(n=45)	z	F	P
年龄/岁	52(45.5,54.5)	51(46.5,55.5)	−1.1		0.916
身高/cm	160(156,165.3)	156(151.5,158.3)	−7.1		<0.001
体质量/kg	65(59.5,70.0)	57(50.0,62.5)	−4.1		<0.001
BMI/(kg/m^2)	23.7±2.4	23.3±2.8		1.6	0.559

表4　*CYP3A4*基因型和等位基因频率分布

项目	基因型				等位基因		
	*CYP3A4**1/*1	*CYP3A4**1/*1G	*CYP3A4**1G/*1G	合计	*CYP3A4**1	*CYP3A4**1G	合计
例数/例	129	96	30	255	354	156	510
频率/%	50.6	37.6	11.8	100.0	69.4	30.6	100.0

表5　*CYP3A5*基因型和等位基因频率分布

项目	基因型				等位基因		
	*CYP3A5**1/*1	*CYP3A5**1/*3	*CYP3A5**3/*3	合计	*CYP3A5**1	*CYP3A5**3	合计
例数/例	30	111	114	255	171	339	510
频率/%	11.8	43.5	44.7	100.0	33.5	66.5	100.0



a:P<0.01,b:P<0.05

A:Ⅰ类人群不同性别患者的平均血药浓度-时间曲线;B:Ⅱ类人群不同性别患者的平均血药浓度-时间曲线;C:Ⅲ类人群不同性别患者的平均血药浓度-时间曲线

图1　不同性别患者接受单剂量舒芬太尼0.5 μg/kg给药后的平均血浆药物浓度-时间曲线图

2.4 不同CYP3A酶基因突变人群内舒芬太尼药代动力学的性别差异

对Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类人群内不同性别患者接受单剂量舒芬太尼0.5 μg/kg诱导后的药物代谢差异进行比较。其中,药物总清除率(systemic clearance, Cl_1)、0~∞时的药时曲线下面积(area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity, $AUC_{0\sim\infty}$)在3类不同CYP3A基因突变人群内均具有性别差异(P<0.05,表6~8),中央室分布容积(the volume of central compartment, V_1)、周边室分布容积(the volume of equilibrating compartment, V_2)、药物自周边室至中央室的转运速率(movement rate of drug from peripheral compartment to central compartment, K_{21})、周边室清除率(elimination clearance of peripheral compartment, Cl_2)均无性别差异(P>0.05)。此外,Ⅰ类人群的药物分布半衰期(distribution half-life, $t_{1/2\alpha}$)、消除半衰期(elimination half-life, $t_{1/2\beta}$)、中央室消除速率(elimination rate of central compartment, K_{10})、药物自中央室到至周边室的分布速率(movement rate of drug from central compartment to peripheral compartment, K_{12})在男女性别间差异均具有统计学意义(P<0.05,表6);Ⅱ类人群的药时曲线下总面积(total area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{0\sim t}$)在男女性别间差异具有统计学意义(P<0.01,表7);Ⅲ类人群的$AUC_{0\sim t}$在男女性别间差异具有统计学意义(P<0.05,表8)。

3 讨论

3.1 CYP3A基因多态性分层下的舒芬太尼代谢性别差异

舒芬太尼是一种强效芬太尼类衍生物,广泛应用于外科手术围术期镇痛,其代谢主要依赖肝脏中CYP3A酶家族介导的N-脱烷基化途径。多项研究已证实CYP酶基因多态性在中国人的多种药物代谢中发挥重要作用,其中*CYP3A4**1G突变基因与芬太尼药物代谢差异显著相关[22-23]。最新研究表明,CYP酶活性在体内试验与体外肝组织样本中均检测到性别差异[9]。临床研究显示,在相同药物剂量下,CYP3A底物的重要药代动力学特征存在显著性别差异[24]。因此,想要相对独立地探究性别对舒芬太尼给药后体内分布及代谢的影响,就需要对CYP3A酶家族突变的混杂因素进行排除。基于以上背景,本研究创新地依据CYP3A酶家族基因多态性对中国人群分层,独立探讨性别因素对舒芬太尼药物代谢的影响。

CYP3A亚家族是人肝脏中最主要的CYP酶,其中*CYP3A4*和*CYP3A5*是舒芬太尼代谢最重要的同工酶,二者的基因高度突变性被广泛报道[25]。本研究创新性地采用了无创基因检测试剂盒,对255名中国患者*CYP3A4**1G和*CYP3A5**3基因位点进行检测,该检测结果得到第二次基因检测(Sanger基因测序法)证实,与CYP试剂盒检测结果100%一致。本研究统计并描述了中国人群*CYP3A4*和*CYP3A5*存在基因多态性分

表6 Ⅰ类人群不同性别患者接受单剂量舒芬太尼诱导给药后的药代动力学参数比较 [$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75})$]

参数	男性(n=14)	女性(n=13)	F	A	P
表观分布容积/(L/kg)					
V_1	0.32(0.28,0.43)	0.30(0.23,0.39)		−9.71	0.332
V_2	0.91±0.20	0.90±0.30	3.702		0.967
清除率/[L/(min·kg)]					
Cl_1	0.03(0.02,0.03)	0.03(0.03,0.04)		−2.572	0.010
Cl_2	0.06±0.02	0.06±0.02	0.833		0.345
半衰期/min					
$t_{1/2\alpha}$	2.49±0.66	1.88±0.45	3.306		0.011
$t_{1/2\beta}$	40.64±8.10	31.22±6.49	0.506		0.003
药时曲线下面积/(min·μg/L)					
$AUC_{0\sim t}$	16.90±3.31	14.43±2.98	0.259		0.053
$AUC_{0\sim\infty}$	21.64±4.51	17.56±3.10	1.178		0.012
消除速率常数/min					
K_{10}	0.09±0.04	0.13±0.04	0.005		0.015
K_{12}	0.16±0.05	0.21±0.05	0.294		0.023
K_{21}	0.06(0.05,0.07)	0.07(0.06,0.08)	0.335		0.141

表7 Ⅱ类人群不同性别患者接受单剂量舒芬太尼诱导给药后的药代动力学参数比较 [$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

参数	男性（n=14）	女性（n=13）	F	Z	P
表观分布容积/(L/kg)					
V_1	0.35±0.14	0.31±0.12	1.388		0.479
V_2	0.85±0.24	1.05±0.29	0.079		0.064
清除率/[L/(min•kg)]					
Cl_1	0.03(0.03,0.03)	0.04(0.03,0.04)		−2.62	0.009
Cl_2	0.05(0.05,0.07)	0.05(0.05,0.08)		−1.02	0.308
半衰期/min					
$t_{1/2\alpha}$	2.20±0.72	1.87±0.59	1.473		0.208
$t_{1/2\beta}$	35.52±11.54	35.92±8.42	1.541		0.918
药时曲线下面积/(min•μg/L)					
$AUC_{0\sim t}$	16.38(14.83,19.71)	14.11(12.04,15.00)		−3.15	0.002
$AUC_{0\sim\infty}$	20.97(18.45,25.90)	17.11(15.22,18.22)		−3.20	0.001
消除速率常数/min					
K_{10}	0.09(0.06,0.17)	0.11(0.10,0.14)		−1.02	0.308
K_{12}	0.15(0.15,0.26)	0.20(0.17,0.26)		−1.21	0.225
K_{21}	0.07±0.02	0.06±0.01	0.362		0.185

表8 Ⅲ类人群不同性别患者接受单剂量舒芬太尼诱导给药后的药代动力学参数比较 [$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

参数	男性（n=14）	女性（n=14）	F	Z	P
表观分布容积/(L/kg)					
V_1	0.34±0.10	0.42±0.23	5.023		0.248
V_2	1.11±0.34	1.16±0.36	0.003		0.748
清除率/[L/(min·kg)]					
Cl_1	0.03±0.00	0.03±0.01	3.826		0.010
Cl_2	0.05±0.01	0.06±0.02	9.147		0.589
半衰期/min					
$t_{1/2\alpha}$	2.46(2.24,2.78)	2.30(1.98,3.07)		−0.32	0.748
$t_{1/2\beta}$	49.19(42.15,57.44)	40.09(34.47,54.66)		−0.78	0.435
药时曲线下面积/(min·μg/L)					
$AUC_{0\sim t}$	16.92±2.78	14.23±3.65	1.072		0.038
$AUC_{0\sim\infty}$	22.55±5.06	18.13±4.33	0.596		0.020
消除速率常数/min					
K_{10}	0.08(0.07,0.10)	0.09(0.07,0.11)		−0.46	0.646
K_{12}	0.17±0.04	0.16±0.06	3.209		0.843
K_{21}	0.05±0.02	0.05 ±0.02	0.376		0.865

布的特点，*CYP3A4**1G的基因突变频率为30.6%，*CYP3A5**3的基因突变频率为66.5%，这与既往文献关于中国人的报道基本一致[26-27]。本研究所使用的人类*CYP3A4*和*CYP3A5*基因多态性检测试剂盒对突变位点进行无创快速检测的技术，增加了临床对CYP3A酶基因检测运用的便利与可操作性。

结果表明，在单剂量给药后，各相同CYP3A酶基因突变评分的患者群体内，女性的Cl_1均大于男性，$AUC_{0\sim\infty}$均小于男性，表明女性对舒芬太尼的药物清除能力强于男性，男性在体内药物暴露量大于女性，这一结论与既往关于女性较男性表达更高活性的*CYP3A4*信使RNA（mRNA）的研究报道一致[28]。其中，在Ⅰ类人群中，舒芬太尼的$t_{1/2\alpha}$（P<0.05）、$t_{1/2\beta}$（P<0.01）均显著小于男性，这表明对于携带较高CYP3A4和

CYP3A5酶突变基因权重,即携带*CYP3A4**1G/*1G基因型或者同时携带*CYP3A4**1G等位基因与*CYP3A5**3/*3基因型的患者,女性体内舒芬太尼的分布及消除速率均快于男性,提示性别对于CYP3A酶底物在体内的组织分布及代谢具有重要作用。在Ⅲ类人群中,男性的C_{max}、$AUC_{0\sim t}$、$AUC_{0\sim\infty}$均大于女性,这表明对于携带较低CYP3A4和CYP3A5酶突变基因权重,即不携带*CYP3A4**1G等基因或者仅*CYP3A4**1/*1G杂合突变的患者,在各个时间点的男性体内舒芬太尼暴露量均高于女性,推测该基因分型的男性患者相较女性发生药效延长、ADRs的风险性增加,建议根据不同性别针对性调整该群体舒芬太尼的用药剂量。此外,本研究对Ⅱ类人群,即携带相同*CYP3A4**1G/*1G+*CYP3A5**1/*3双杂合突变基因型的患者,分析体内舒芬太尼代谢的性别差异,避免了不同突变位点的混杂因素干扰,进一步证实了性别因素对于药物清除率个体差异的作用[29]。舒芬太尼血浆药物浓度-时间曲线显示,在Ⅱ类人群中,女性在给药后的2~60 min内血药浓度显著下降,其中在5 min($P<0.01$)、30 min($P<0.05$)明显低于男性,表明短时间内给药后女性对舒芬太尼的清除能力显著优于男性,可以推测,性别通过影响CYP3A酶活性影响中国患者体内的药物分布及代谢,进而导致舒芬太尼的个体需求量差异[30]。

3.2 舒芬太尼代谢性别差异的潜在机制

多种CYP3A底物在不同性别之间显示出药物清除率的差异性,然而对于性别因素对CYP3A酶活性的作用机制仍缺乏共识。对人体内肝脏中CYP3A酶的表达水平进行分析,可以观察到女性体内的平均CYP3A4、CYP3A5蛋白水平均高于男性。既往关于利福平性别差异的研究表明,CYP3A酶活性在肝脏与肠道中存在性别差异,女性在肝脏中的CYP3A酶活性增强,男性在肠道中的CYP3A酶活性增强[31],这与舒芬太尼在体内主要经肝脏代谢的特点一致。此外,体内调节*CYP3A4*表达的内源性激素为生长激素,女性以连续性分泌为特点,男性以脉冲式分泌为特点,提示性别对CYP3A酶活性的影响可能与内源性激素水平差异也有关联。

3.3 研究局限性与临床启示

本研究为单剂量给药方案,避免了多次输注给药后血浆药物浓度上升、代谢酶数量相对不足等混杂因素干扰。然而,本研究也存在不足之处。首先,该研究依据中国患者的*CYP3A4*和*CYP3A5*基因型分布特点进行受试者分类,并探索*CYP3A4*与*CYP3A5*双基因联合作用对体内舒芬太尼药物代谢的影响,但未对单个基因的作用进行分析,对此,将在后续实验中补充。其次,尽管本研究观察到舒芬太尼存在性别代谢差异,但未能对差异进行定量化,建议监测舒芬太尼血浆代谢物水平进行更详细的分析。最后,本研究只检测了细胞色素氧化酶最主要的亚家族CYP3A,对于其他同源酶如CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1等未进行检测,本研究结果并不能排除以上酶系突变形式的影响[32]。

综上所述,女性体内的舒芬太尼代谢能力优于男性,男性患者体内的药物暴露程度更高,该差异在不同CYP3A酶基因分型下均显著,证实了性别差异对舒芬太尼药物代谢个体异质性的重要作用。女性患者表现出更高的CYP3A酶活性,意味着男性患者在使用舒芬太尼时,出现药物相关不良反应的风险在理论上有所增加,或者在相同剂量下,药物作用时间可能更长。因此,临床上运用舒芬太尼对中国人群进行围术期镇痛时,建议术前CYP3A酶基因分型,对不同性别患者个体化用药,这对于实施精准化麻醉、减少患者围术期药物不良反应的发生具有重要意义。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] MADARIAGA-MAZÓN A, MARMOLEJO-VALENCIA A F, LI Y M, *et al*. Mu-Opioid receptor biased ligands: a safer and painless discovery of analgesics? [J]. Drug Discov Today, 2017, 22(11): 1719-1729. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.07.002.

[2] FAWCETT W J, JONES C N. Bespoke intra-operative anaesthesia-the end of the formulaic approach? [J]. Anaesthesia, 2018, 73(9): 1062-1066. DOI: 10.1111/anae.14253.

[3] ARMENIAN P, VO K T, BARR-WALKER J, *et al*. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: a comprehensive review [J]. Neuropharmacology, 2018, 134(Pt A): 121-132. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016.

[4] GANDHI M, AWEEKA F, GREENBLATT R M, *et al*. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2004, 44: 499-523. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453.

[5] WATSON S, CASTER O, ROCHON P A, *et al*. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century [J]. EClinicalMedicine, 2019, 17: 100188. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001.

[6] COTREAU M M, VON MOLTKE L L, GREENBLATT D J. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome

P450 3A substrates[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(1): 33-60. DOI: 10.2165/00003088-200544010-00002.

[7] ZUCKER I, PRENDERGAST B J. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women[J]. Biol Sex Differ, 2020, 11(1): 32. DOI: 10.1186/s13293-020-00308-5.

[8] ZHAI Q L, VAN DER LEE M, VAN GELDER T, *et al*. Why we need to take a closer look at genetic contributions to CYP3A activity[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 912618. DOI: 10.3389/fphar.2022.912618.

[9] RODRIGUEZ-ANTONA C, SAVIEO J L, LAUSCHKE V M, *et al*. PharmVar GeneFocus: CYP3A5[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(6): 1159-1171. DOI: 10.1002/cpt.2563.

[10] PETER J U, DIEUDONNÉ P, ZOLK O. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and side effects of midazolam: a review and case example[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(4): 473. DOI: 10.3390/ph17040473.

[11] KUEHL P, ZHANG J, LIN Y, *et al*. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. Nat Genet, 2001, 27(4): 383-391. DOI: 10.1038/86882.

[12] EVANS W E, MCLEOD H L. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 538-549. DOI: 10.1056/NEJMra020526.

[13] 何旭, 解染, 周双, 等. CYP2C9及CYP2C19基因多态性与塞来昔布健康受试者的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(16): 2373-2377. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.16.020.
HE X, XIE R, ZHOU S, *et al*. Influence of *CYP2C9* and CYP2C19 gene polymorphism on the pharmacokinetics of single dose oral celecoxib in healthy Chinese subjects[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(16): 2373-2377. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.16.020.

[14] 吴茂锋, 刘秋兰, 石碧锐, 等. 细胞色素P450 3A5 rs776746位点多态性与培唑帕尼代谢的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 2030-2032. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.14.012.
WU M F, LIU Q L, SHI B R, *et al*. Correlation between polymorphism of cytochrome P450 3A5 rs776746 locus and pazopanib metabolism[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(14): 2030-2032. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.14.012.

[15] ZHAO M Z, MA J S, LI M, *et al*. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12808. DOI: 10.3390/ijms222312808.

[16] LABROO R B, PAINE M F, THUMMEL K E, *et al*. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions[J]. Drug Metab Dispos, 1997, 25(9): 1072-1080.

[17] TATEISHI T, KRIVORUK Y, UENG Y F, *et al*. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation[J]. Anesth Analg, 1996, 82(1): 167-172. DOI: 10.1097/00000539-199601000-00031.

[18] LI Z X, YE F, LI W Y, *et al*. The effect of genetic variation on the sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: an updated meta-analysis[J]. Pain Physician, 2023, 26(5): E467-E485.

[19] REN Z Y, XU X Q, BAO Y P, *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.

[20] COLLINS J M, WANG D X. Regulation of CYP3A4 and CYP3A5 by a lncRNA: a potential underlying mechanism explaining the association between CYP3A4*1G and CYP3A metabolism[J]. Pharmacogenet Genomics, 2022, 32(1): 16-23. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000447.

[21] ZHANG W, YUAN J J, KAN Q C, *et al*. Influence of CYP3A5*3 polymorphism and interaction between CYP3A5*3 and CYP3A4*1G polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(4): 245-250.

[22] 林映雪, 崔海鹏, 姚银辉. CYP3A4*1G基因多态性与舒芬太尼药物代谢的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 31(11): 846-849. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2022.11.009.
LIN Y X, CUI H P, YAO Y H. CYP3A4*1G polymorphisms associated with the metabolic of sufentanil[J]. Chin J Clin Pharm, 2022, 31(11): 846-849. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2022.11.009.

[23] 李碧莲, 王思怡, 白雪, 等. 基因多态性对先天性心脏病儿童舒芬太尼药代动力学的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(1): 124-132. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0.
LI B L, WANG S Y, BAI X, *et al*. Effects of gene polymorphism on the pharmacokinetics of sufentanil in children with congenital heart disease[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2022, 43(1): 124-132. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0.

[24] 周银平, 刘春艳, 刘雪梅, 等. 性别对艾普拉唑的药代动力学和药效学的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 994-998. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.08.016.

ZHOU Y P, LIU C Y, LIU X M, *et al*. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of ilaprazole [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(8): 994-998. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.08.016.

[25] LAMBA J K, LIN Y S, SCHUETZ E G, *et al*. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(10): 1271-1294. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00066-2.

[26] STAATZ C E, GOODMAN L K, TETT S E. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part II[J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(4): 207-221. DOI: 10.2165/11317550-000000000-00000.

[27] LI L, LI C J, ZHENG L, *et al*. Tacrolimus dosing in Chinese renal transplant recipients: a population-based pharmacogenetics study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(8): 787-795. DOI: 10.1007/s00228-011-1010-y.

[28] WOLBOLD R, KLEIN K, BURK O, *et al*. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver [J]. Hepatology, 2003, 38(4): 978-988. DOI: 10.1053/jhep.2003.50393.

[29] PEDERSEN K W, HANSEN J, BANNER J, *et al*. Sex- and lifestyle-related factors are associated with altered hepatic CYP protein levels in people diagnosed with mental disorders [J]. Drug Metab Dispos, 2023, 51(9): 1169-1176. DOI: 10.1124/dmd.122.001125.

[30] YUAN R M, ZHANG X W, DENG Q, *et al*. Impact of CYP3A4*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(9/10): 755-760. DOI: 10.1016/j.cca.2010.12.038.

[31] CHRISTOPHER GORSKI J, VANNAPRASAHT S, HAMMAN M A, *et al*. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 74(3): 275-287. DOI: 10.1016/S0009-9236(03)00187-5.

[32] LU S J, NAND R A, YANG J S, *et al*. Pharmacokinetics of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 substrates in healthy Chinese and European subjects[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(3): 285-296. DOI: 10.1007/s00228-017-2375-3.

(收稿:2025-01-01;修回:2025-01-18)

(编辑 李 玥)