

# 吗啡基因多态性研究文献计量学分析

李康琪<sup>1</sup> 杨洋<sup>2</sup> 陆丛笑<sup>1</sup> 程丽艳<sup>1</sup> 丁焯之<sup>2</sup> 祝伟伟<sup>1</sup>

(1. 烟台毓璜顶医院药物临床试验机构管理办公室 山东烟台 264000; 2. 烟台大学药学院)

**摘要 目的:**对吗啡基因多态性的研究现状进行分析,为今后有关吗啡基因多态性的研究及临床个体化用药提供参考。**方法:**以 Web of Science 核心合集、中国知网(CNKI)为检索平台,搜集有关吗啡基因多态性研究的文献,检索时限均从建库至 2019 年 10 月 14 日。以文献计量学的方法分析相关文献在国家/地区、作者、来源出版物、年发文量、年引文量、机构及引用排名前十的情况;采用 HistCite、CiteSpace 等软件分别对检索到的英文文献及中文文献进行分析,生成引证关系图和关键词共现时区图。**结果:**在 Web of Science 核心合集中共检索到英文文献 3 414 篇,其中年发文量以 2010 年最多,占总数的 5.15%;年引文数以 2012 年最多,占总数的 7.64%,h-index 为 146;发文最多的作者共发表了 59 篇文章;发文最多的国家为美国,占总数的 44.25%;发文最多的机构为明尼苏达大学(111 篇);在 CNKI 中检索到中文文献共 667 篇,其中 2005 年发文最多为 53 篇。**结论:**有关吗啡基因多态性的相关研究进展迅速,我国对于吗啡基因多态性的研究虽然起步较早,但前期进展缓慢,近年发展迅速且成果显著。

**关键词** 吗啡;基因多态性;文献计量学

**中图分类号:**R968 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)08-0570-06

## Bibliometric Analysis on the Study of Morphine Gene Polymorphisms

Li Kangqi<sup>1</sup>, Yang Yang<sup>2</sup>, Lu Congxiao<sup>1</sup>, Cheng Liyan<sup>1</sup>, Ding Dazhi<sup>2</sup>, Zhu Weiwei<sup>1</sup>

1. Office of Drug Clinical Trial Institution Administration, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong, China; 2. School of Pharmacy, Yantai University

**ABSTRACT Objective:**To analyze the research status of morphine gene polymorphisms, which provides a reference for the future research of morphine gene polymorphisms. **Methods:**The SCI database Web of Science and China Knowledge Network (CNKI) were searched to collect each of literature on morphine gene polymorphisms from inception to October 14, 2019. The relevant literature was analyzed by the method of bibliometrics in countries/regions, authors, source publications, annual publications and annual citations, organization and the top ten cited documents. Using the visual citation analysis software HistCite and CiteSpace to analyze the English and Chinese documents respectively, and generate the citation map and the keyword co-occurrence area view. **Results:**A total of 3 414 English documents were retrieved in the SCI database Web of Science, with the largest number of annual publications in 2010, accounting for 5.15% of the total; the number of annual citations was the highest in 2012, accounting for 7.64% of the total, and h-index was 146. The most published author had published 59 articles. The countries with the largest number of publications are the United States accounting for 44.25% of the total, the institutions with the largest number of publications were the University of Minnesota (111). 667 Chinese documents were retrieved in CNKI. The maximum number of articles issued in 2005 was 53. **Conclusion:**The research on morphine gene polymorphisms is progressing rapidly. Although the research on morphine gene polymorphisms in China started earlier, the progress in the early stage is slow, but it has developed rapidly and achieved remarkable results in recent years.

**KEY WORDS** Morphine; Gene polymorphism; Bibliometrics

有效的术后镇痛手段是加速患者术后康复的重要因素。阿片类药物作为一种强效镇痛药,常用于非甾体类抗炎药无效的中度疼痛、癌症疼痛、烧伤或手术等引起的严重疼痛。吗啡是最重要的,且在临床中广泛使用的一种阿片类药物,手术前应用吗啡可以缓解患者紧张焦虑情绪。但值得重视的是,患者对该药的个体因素差异会严重影响其临床应用的

有效性<sup>[1]</sup>。吗啡在起镇痛作用同时还有多种药理作用及不良反应等,如镇静、镇咳、呼吸抑制、缩瞳、催吐、调节体温、便秘等<sup>[2]</sup>,难以达到单纯的镇痛效果,甚至部分患者使用吗啡后全无镇痛效果。因此需要根据患者个体差异调整吗啡剂量<sup>[3]</sup>。

20 世纪 90 年代兴起的药物基因组学(pharmacogenomics)研究提示,编码  $\mu$  阿片受体(OPRM1)

的基因多态性是影响阿片类药物药效的主要候选基因,但对于此观点仍存在许多争议。药物基因组学主要研究与药物代谢、转运及作用受体有关的基因多态性对药物疗效的影响<sup>[4]</sup>。通过研究吗啡的基因多态性,可以阐明吗啡产生不同药效的原因,区别处理不同人的耐受情况及不良反应情况,有助于为临床医生针对不同患者以基因多态性特点指定个体化用药,了解患者的临床表型,选取更具有针对性的镇痛药物,在镇痛效果和不良反应之间取得平衡,降低药品不良反应风险<sup>[5]</sup>。

本文采用文献计量学方法研究吗啡的基因多态性,旨在全方位地了解该领域国内外研究情况,包括各个国家/地区的研究能力、发文较多的作者、刊文最多的杂志、研究机构及被引频次较多的文章等信息<sup>[6,7]</sup>。有助于把握该方向的研究热点、预测学科发展方向、寻求科研合作等<sup>[8]</sup>,为相关人员寻找有关吗啡基因多态性的研究方向提供参考,为临床科学使用吗啡提供理论支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

以 Web of Science 核心合集、中国知网(CNKI)为检索平台,搜集有关吗啡基因多态性研究的文献,检索时限均从建库至 2019 年 10 月 14 日。在 Web of Science 核心合集中采取高级检索方式,以“morphine”“gene polymorphisms”OR“genetic polymorphisms”为主题词进行检索,在 CNKI 中以检索式“(SU=基因 or SU=基因多态性) and SU=吗啡”专业检索所有有关中文文献。

### 1.2 研究方法与研究内容

对搜索得到的所有文献进行文献计量学分析。采用 Web of Science 数据库核心集中的文献分析功能分析相关国家/地区、发文机构、作者、来源出版物、文献总被引、年均被引、h-index 及被引频次前十的文献进行分析;对在 CNKI 检索到的文献分析发文机构、来源出版物、作者及被引排名前十的文章。采用 HistCite、CiteSpace 等软件分别对检索到的英文文献及中文文献进行分析,生成引证关系图和关键词共现时区图,分析吗啡基因多态性相关研究的前沿动态及研究趋势<sup>[9]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 英文文献计量分析

#### 2.1.1 英文文献数量与年发文量

在 Web of Science 中检索到英文文献共 3 414 篇,其中期刊论文 2 941 篇,其余为会议摘要等非期刊论文。英文文献出版年份始于 1990 年且发文量逐年增加(见图 1),其原因可能与 Mikus 等<sup>[10]</sup>于 1991 年发表的 Codeine o-demethylation-rat strain differences and the effects of inhibitors 一文有关,该文通过使用高效液相色谱法研究 20 余种药物在不同种类、不同性别的大鼠中药物清除速率差异,提示药物多样性、CYP450 多态性与镇痛效果有关,并提示同种小鼠对同一药物镇痛效果差异可能与基因多态性有关;随后相关研究发文量逐年增加,至 2010 年达到高峰(176 篇),占总数的 5.15%,此后发文热度稍有下降。

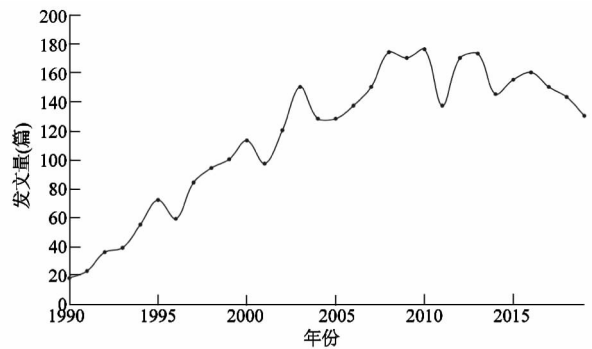


图 1 吗啡基因多态性相关研究英文文献年出版量曲线图

#### 2.1.2 英文文献被引情况

英文文献的年引文数也在逐年增加,其中 2012 年引文量最多为 7 880 篇,见图 2。被引频次与施引文献情况汇总见表 1。

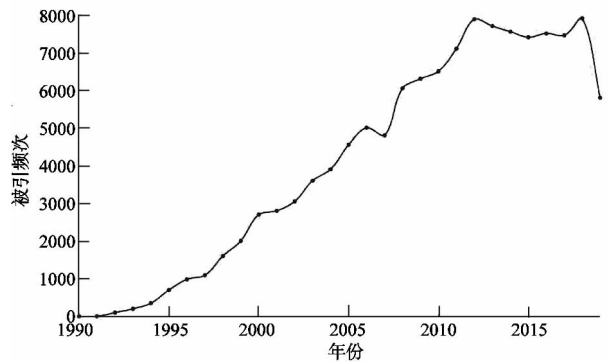


图 2 英文文献的年引文频次曲线图

#### 2.1.3 英文文献出版排名前十的期刊

英文文献出版排名前十的期刊见表 2,其中 *Eur J Pharmacol* 收录有关文献篇数最多,为 107 篇,占总数的 3.13%;总引用频次最高的期刊为 *Neurosci Lett*,总被引 5 498 次;论文质量最高的文献为 *J Neurosci*,h-index 为 44。

#### 2.1.4 英文文献发文量排名前十的作者

在 Web of Science 数据库中中英文文献发文数数排前十的作

表 1 被引频次与施引文献情况汇总

项目	定义	记录数
检索到的文献数	-	3414
被引频次总计	检索到的文献集内全部项目的总被引用频次(引用参考文献),是所有年份施引文献总数全部相加后的总和	121707
去除自引的总被引频次	全部项目的被引用频次总数(引用参考文献),减去由此文献集内的文献进行的一切引用	103138
施引文献	又叫来源文献,是引用引文的文献,即附有参考文献的原始文献	63737
去除自引的施引文献	施引文献总数,但不包括出现在“引文报告”检索结果集中的任何文献	60886
每项平均引用次数	“被引频次”计数总和除以查找到的结果数量	35.65
h-index	将论文依被引频次从高到低进行排序,h-index 第“h”个论文的施引文献数≥“h”	146

者及其发文数量、被引用数见表 3。其中发文最多的作者为新加坡的 Loh HH,共发表 59 篇相关论文,占总量的 1.73%,平均每篇被引频次最高的作者为 Nestler EJ,其参与的论文平均每篇均被引用 141 次。

2.1.5 英文文献发文数排名前十的国家/地区、机构情况 发文最多的国家为美国,共发表文章 1 511 篇,占总量的 44.26%;排名第二的是中国,发文数为 353 篇,占比 10.34%,见表 4;发文最多的机构为美国明尼苏达大学,共发表相关文章 111 篇占发表总数的 2.25%,见表 5。

2.1.6 英文文献引文编年图 利用 HistCite 软件对检索到的被引频次最高的 30 篇文献生成引文编年图见图 3,图中共有节点 10 个代表被引频次最高的 10 篇文献,其中最少被引频次为 56,最高被引频次为 303 次。图中圆圈大小为被引频次的多少,数字代表该文献在文献集内的顺序号。

其中,本地被引频次最高的文献为 Matthes 等<sup>[11]</sup>于 1996 年发表的 Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene(编号 270),该研究主要研

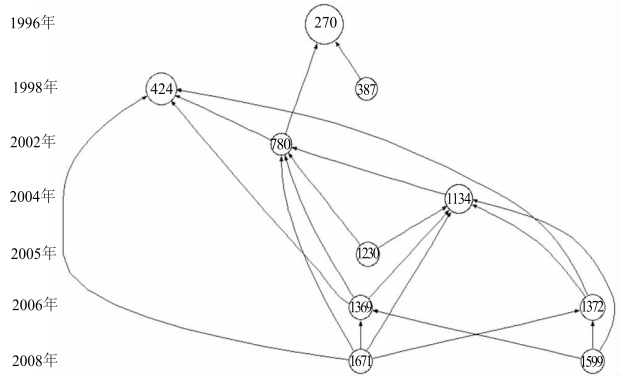


图 3 吗啡基因多态性研究的英文文献引文编年图

表 3 英文文献发文数排前十位的作者

排名	作者 (署名作者均统计)	发文数 (篇)	比例 (%)	总被引用 频次(次)
1	Loh HH	59	1.73	2210
2	Kieffer BL	55	1.61	5402
3	Pasternak GW	49	1.44	2651
4	Nestler EJ	48	1.41	6787
5	Milanes MV	42	1.23	692
6	Stefano GB	41	1.20	989
7	Laorden ML	40	1.17	672
8	Uhl GR	37	1.08	2032
9	Mogil JS	36	1.05	3102
9	Przewlocki R	36	1.05	1204

表 4 英文文献发文数排名前十位的国家/地区

排名	国家/地区	发文数(篇)	比例(%)
1	美国	1511	44.26
2	中国	353	10.34
3	日本	256	7.50
4	德国	240	7.03
5	法国	233	6.83
6	加拿大	196	5.74
7	西班牙	162	4.75
8	英国	145	4.25
9	意大利	134	3.93
10	伊朗	109	3.19

究利用基因敲除及染色体重组技术分别敲除小鼠胚胎干细胞中的  $\mu$ 、 $\sigma$ 、 $\kappa$  三个阿片受体后,通过观察缺少相关基因的小鼠行为对镇痛效应的影响,发现敲除  $\mu$  阿片受体的小鼠在给与吗啡类药物后镇痛效果最差,提示  $\mu$  受体可能是吗啡起作用的关键靶点。

表 2 英文文献出版排名前十位的期刊

排名	期刊	影响因子(2018 年)	发文数(篇)	占总文献比例(%)	总被引用频次(次)	h-index
1	<i>Eur J Pharmacol</i>	3.17	107	3.13	2908	26
2	<i>Neuroscience</i>	3.24	101	2.96	3517	34
3	<i>Brain Research</i>	2.93	96	2.81	2916	30
4	<i>Pain</i>	6.03	74	2.17	5466	42
5	<i>J Neurosci</i>	6.07	72	2.11	5498	44
6	<i>Neurosci Lett</i>	2.17	67	1.96	1260	22
7	<i>Brit J Pharmacol</i>	6.58	52	1.52	1550	27
8	<i>Molecular Brain Research</i>	4.05	52	1.52	1941	24
9	<i>PLoS One</i>	2.78	52	1.52	769	17
10	<i>J Neurochem</i>	4.88	51	1.49	1786	26

表5 英文文献发文数排名前十位的机构

排名	机构	所属国家/地区	文献数(篇)	比例(%)
1	明尼苏达大学	美国	111	3.25
2	麦吉尔大学	加拿大	67	1.96
3	纪念斯隆-凯特琳癌症中心	美国	56	1.64
4	耶鲁大学	美国	56	1.64
5	卡林斯卡学院	瑞典	51	1.49
6	波兰科学院	波兰	51	1.49
7	霍华德潘恩大学	美国	51	1.49
8	美国国家药物滥用研究所	美国	50	1.47
9	北京大学	中国	47	1.38
10	哈佛大学	美国	45	1.32

2.2 中文文献计量分析

2.2.1 中文文献数量与年发文量 在CNKI中检索到中文文献共667篇,年发文量其中以2005年发文最多,为53篇,见图4。

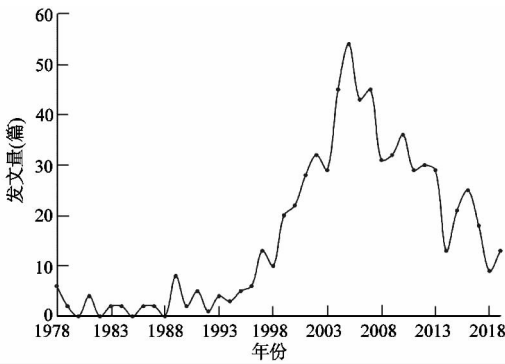


图4 中文文献年发文量曲线图

2.2.2 中文文献发文数排名前十位的机构、作者 发文最多的机构为吉林大学,共发表相关文章48篇,占发表总数的7.20%,见表6。在相关研究中以作者洪敏发文最多为25篇。

表6 中文文献发文数排前十位的机构

排名	机构	发文数	占总数的比例(%)
1	吉林大学	48	7.20
2	中南大学	35	5.25
3	浙江省宁波市微循环与萜类药研究所	24	3.60
4	河北医科大学	23	3.45
5	复旦大学	20	3.00
6	北京医科大学	15	2.25
7	北京大学	14	2.10
7	浙江大学	14	2.10
8	四川大学	13	1.95
9	军事医学科学院	12	1.93

2.2.3 中文文献出版排名前十位的期刊 发文最多的期刊为《中国药物依赖性杂志》,共刊登相关文章28篇,见表7。

表7 中文文献出版排名前十位的期刊

排名	期刊	发文数	占总数的比例(%)
1	中国药物依赖性杂志	28	10.61
2	吉林大学学报(医学版)	13	4.92
3	中国药理学通报	10	3.79
4	中国药物滥用防治杂志	9	3.41
4	中国疼痛医学杂志	9	3.41
5	中国信息报	8	3.03
6	生理学报	7	2.65
6	中国组织工程与研究	7	2.65
7	中国临床药理学与治疗学	6	2.27
7	中华麻醉学杂志	6	2.27

2.2.4 中文文献被引排名前十的文献 被引频次前十排名的文章见表8。被引频次最高的文献为王晓民等<sup>[12]</sup>于1991年发表在《生理科学进展》的《原癌基因与痛觉调制》一文,其通过分析诸多关于原癌基因c-fos、c-jun及伤害性刺激信号等对小鼠脑内阿片肽表达的影响,得出原癌基因中c-fos与c-jun与小鼠脑内阿片相关基因的表达有密切关系的结论,但并未阐明不同外界刺激是否均能唤起这一表达过程,提示研究者从基因表达水平研究吗啡类药物镇痛效应的差异。

表8 被引频次排前十位的中文文献

排名	文章题目	作者	出版年	被引用次数
1	原癌基因与痛觉调制	王晓民	1991	37
2	吗啡对C6胶质瘤细胞嘌呤核苷酸代谢相关酶基因表达的影响	刘剑凯	2003	35
3	阿片受体功能研究进展	孟爱民	2002	34
4	多次电针刺激抑制大鼠吗啡戒断症状的累加效应及长时程后效应	吴璠楨	2001	30
5	细胞色素P4502D6的研究进展	付良青	2000	26
5	银染mRNA差异显示方法的建立和吗啡诱导基因的克隆	徐国恒	1998	26
6	褪黑激素对小鼠吗啡戒断反应及血清单胺类递质的抑制作用	邱芸	1998	25
7	cAMP反应元件结合蛋白与吗啡依赖	梁建辉	2000	23
8	电针和福尔马林诱发大鼠脑c-fos基因表达研究	王成天	1999	21
9	吗啡依赖及戒断大鼠脊髓和脑中一氧化氮合酶基因的表达	周文华	2000	20

2.2.5 中文文献关键词共现时区图 使用CiteSpace软件对所得中文文献吗啡基因多态性研究的演变作出关键词共现时区视图,见图5。对该领域各时期的研究热点进行分析<sup>[13]</sup>。按照年份将研究历程分为3个阶段:①起始阶段(1977~1997年):此阶段的关键词有抑制作用、基因互作、基因表达、吗啡耐受、吗啡依赖等,表明我国学者对于阿

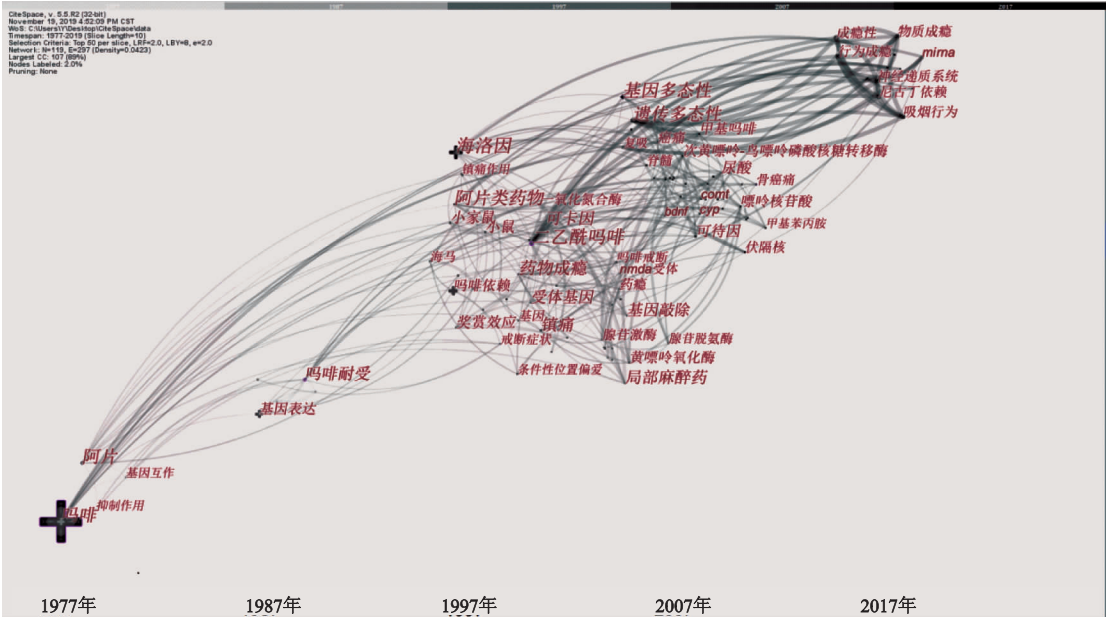


图5 中文文献的关键词共现时区图

片类药物的作用机制等有了初步认识,此外,可能由于在此阶段刚发现阿片类药物的作用部位,并没有出现研究吗啡基因多态性等文章,而是发现吗啡对大鼠海马区、脊髓等中枢部位的基因表达有明显影响;②快速发展阶段(1997~2007年):此阶段的关键词有受体基因、基因敲除、戒断症状、腺苷酸胺酶、氧化氮合酶、基因多态性等,在此阶段的前期主要研究吗啡的成瘾性、戒断症状等,随后在此基础上出现了相关受体研究,并在2007年左右出现了基因多态性的研究,说明我国学者对于吗啡的研究在此阶段发展迅速,发文量快速增长,已经开始从吗啡的基因多态性水平研究镇痛效应的个体差异;③继续发展阶段(2007~2019年):此阶段主要从基因多态性、遗传多态性出发,进一步研究成瘾性、受体、神经递质系统之间的关系,更加深入研究吗啡镇痛效应个体差异的原因。

### 3 讨论

有关吗啡的研究提示其镇痛效果主要与年龄、性别、病理状态、药物剂量、给药方式等因素有关<sup>[14]</sup>。上世纪末兴起的药物基因组学研究表明吗啡的镇痛效果与个体基因多态性密切相关。目前国外已有关于阿片类药物的研究发现,基因多态性与代谢酶系统(CYP450体系)多态性、阿片受体基因多态性及载体蛋白等因素有关,这从基因控制蛋白质表达等方面对吗啡的个体差异及耐受性有了进一步的解释<sup>[15,16]</sup>。

依照药物基因组学思路,从代谢酶、单核苷酸多

态性等研究吗啡的镇痛效应差异,将药物基因组学运用到临床诊治中,有助于制定个体化用药方案,同时可降低因耐受性导致的使用剂量增加、减少除镇痛效外的不良反应发生率,并且对增加疼痛患者生活质量,减少患者经济负担有重要意义<sup>[17~19]</sup>。

本研究发现,英文文献发文量自1990年开始呈上升趋势,这一时期 Donald 等<sup>[20]</sup>首次报道吗啡在年轻女性脊髓手术后镇痛效应不一,但其研究结果并未从基因水平入手,而是觉得这种差异可能与心理状态、手术操作、疼痛耐受性或者疼痛阈值等有关,与药物代谢无关。随后相关研究热度自1990年后逐年增加,且相关研究多集中在药物代谢、吗啡影响脑啡肽基因表达、影响髓内释放降钙素基因相关肽等。至1997年前后出现了阿片受体基因多态性的相关研究,同年首次由巴黎可伯特实验室提出药物基因组学这一概念,提示研究者从基因水平研究不同个体间用药差异原因,随后 Klepstad 等<sup>[21]</sup>于2003年发现阿片类受体基因 OPRM1 受体 118G 等位基因纯合的患者在镇痛时需要更大剂量的吗啡,之后很多研究者均围绕 OPRM1 基因展开并取得很多成果。本文选择 Web of science 核心合集及 CNKI,原因在于这两个数据库可以提供直观的可视化分析,虽然可能不足以收录中外全部有关吗啡基因多态性的研究文献,但能表现出国内外研究的总体研究思路基本一致。

本文采用文献计量学方法及可视化分析软件分析国内外关于吗啡基因多态性的研究,展现吗啡基因多态性的研究历程及研究热点。我国有关吗啡基

因多态性的发文数量排名第二,在 Web of Science 中检索到的我国研究者撰写的英文文献占比 10.34%,虽然较发文量最多的美国(占比 44.26%)相差悬殊,但研究成果显著,此外我国有关吗啡基因多态性的研究开始较早(1978年),这表示我国一直重视吗啡个体差异的研究。WHO 将吗啡列为基本药品示范目录,并将吗啡消耗量作为评价一个国家疼痛控制水平的重要指标,然而据统计我国吗啡使用量虽然不断增长,但仍不足全球吗啡总使用量的 5%,这可能与我国对阿片类药物的监管力度、医生对阿片类药物使用顾虑及经济等因素有关<sup>[22]</sup>。研究吗啡的基因多态性,有助于根据患者情况制定合理的给药方案,消除对与阿片类药物的的偏见,改善疼痛患者的生活质量有积极意义。

### 参 考 文 献

- Campa D, Gioia A, Tomei A. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 4(4): 559-566
- 朱依淳, 殷明. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 536
- Masaru N, Yasuo S, Seiichi T. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(4): 296-304
- 陶兴茹, 邓婕, 宋洪涛. 阿片类药物基因多态性研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(18): 1465-1468
- 李之曦, 侯梅, 曾晓梅. 阿片转换在吗啡不耐受的癌痛患者的临床研究 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(17): 4616-4619
- 章晨焱, 倪昕晔, 贾中芝, 等. 文献计量学的发展及在国内医学领域的应用 [J]. *现代医院*, 2019, 19(7): 1000-1002
- 陈冠初. 文献计量学与非文献计量学在期刊评价中的应用 [J]. *编辑学报*, 2006, 18(6): 472-474
- 周萍. 新兴领域的文献计量学预测方法综述(待续) [J]. *情报科学*, 2013, 31(11): 143-149
- 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能 [J]. *科学学研究*, 2015, 33(2): 242-253
- Mikus G, Somogyi AA, Bochner F. Codeine o-demethylation-rat strain differences and the effects of inhibitors [J]. *Biochem Pharmacol*, 1991, 41(5): 757-762
- Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the  $\mu$ -opioid-receptor gene [J]. *Nature*, 1996, 383(6603): 819-823
- 王晓民, 纪如荣, 韩济生. 原癌基因与痛觉调制 [J]. *生理科学进展*, 1991, 22(4): 7-12
- 孙宁, 陈雅, 杨艺. 全媒体环境下我国网络舆情研究热点、前沿主题及其知识基础 [J]. *情报科学*, 2014, 32(10): 144-149
- 王雅杰, 王宁. 重视吗啡治疗癌痛病人的个体差异 [J]. *药学服务与研究*, 2010, 10(2): 81-84
- 杨银, 孟爱民. 吗啡镇痛个体差异的遗传药理学进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(10): 107-112
- 刘金玉, 刘东, 张程亮, 等. 基因多态性与羟考酮个体差异相关性的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(9): 686-690
- 周宏灏. 基因导向性个体化用药新模式 [J]. *中南药学*, 2003, 1(1): 5-10
- 侯颖, 宋洪涛. 药物基因组学与临床个体化给药研究进展 [J]. *中国药房*, 2009, 20(35): 2782-2784
- 谢广伦. 癌痛患者阿片耐受临床治疗策略及相关基因多态性研究 [D]. 郑州: 郑州大学博士学位论文, 2017
- Tyler DC, Pomietto M, Womack W. Variation in opioid use during PCA in adolescents [J]. *Paediatr Anaesth*, 1996, 6(1): 33-38
- Klepstad P, Ravvag TT, Kaasa S. The 118 A > G polymorphism in the human  $\mu$ -opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease [J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2004, 10(48): 1232-1239
- 支梦佳, 魏兴梅, 高翔, 等. 我国阿片类镇痛药物临床使用现状分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(6): 400-405

(2019-12-05 收稿 2020-04-07 修回)