

DRD3 基因多态性、术前焦虑与汉族术后疼痛患者阿片需求量的相关性研究

柯雪茹 雷波 巩瑞瑞 曹兴华

摘要 **目的** 探讨多巴胺受体 D3 基因 (DRD3) Ser9Gly 多态性、术前焦虑及汉族术后疼痛患者阿片需求量三者之间的相关性。**方法** 选择实施择期上腹部手术的汉族患者 150 例,术前 1 天对患者进行 STAI 评估,抽取患者外周静脉血通过聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 技术检测 DRD3 基因多态性,术后记录患者阿片药物镇痛使用量及不良反应发生率。**结果** 150 例患者中, Ser/Ser、Ser/Gly、Gly/Gly 基因型患者分布频率分别为 39.3%、48.7%、12.0%, Ser、Gly 等位基因的分布频率分别为 63.7%、36.3%; Ser/Gly、Gly/Gly 型患者 24h 和 48h 阿片药物使用量均显著低于 Ser/Ser 型 ($P < 0.05$), Ser/Ser、Ser/Gly 和 Gly/Gly 不同基因型术前焦虑水平及术后不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术前不同焦虑水平的患者术后 24h 阿片药物的用量不同 ($P < 0.05$)。**结论** 不同术前焦虑水平的患者术后所需阿片药物剂量不同, DRD3 Ser9Gly 基因型与术前焦虑水平及术后不良反应无相关性,但可影响我国汉族术后疼痛患者阿片药物需求量,该基因多态性可成为阿片类药物使用剂量的参考指标。

关键词 DRD3 基因多态性 术后疼痛 阿片类药物 剂量 汉族人群

中图分类号 R971.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.015

Correlation between DRD3 Polymorphisms, Preoperative Anxiety and Postoperative Opioids Requirements in Chinese Han Population Postoperative Pain Patients. Ke Xueru, Lei Bo, Gong Ruirui, et al. Operative Anesthesiology Department, Xinjiang Uygur Autonomous Region Traditional Chinese Medicine Hospital, Xinjiang 830000, China

Abstract Objective To investigate the association between DRD3 polymorphisms, preoperative anxiety and postoperative opioids requirements in Chinese Han population postoperative pain patients. **Methods** Totally 150 Chinese Han population patients scheduled to undergo upper abdominal surgery completed the STAI. The DRD3 gene polymorphism was detected by collecting venous blood and polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The postoperative analgesic requirement of opioids and the adverse reaction were recorded after operation. **Results** Among 150 patients, distribution frequency of Ser/Ser, Ser/Gly and Gly/Gly genotype were 39.3%, 48.7% and 12.0%, respectively. Those of Ser and Gly allele were 63.7% and 36.3%. The 24h and 48h analgesic requirement of patients with Ser/Gly and Gly/Gly types was remarkably lower than that of patients with Ser/Ser ($P < 0.05$). There was no association between DRD3 genetic polymorphism and different anxiety levels of patients or postoperative adverse reaction ($P > 0.05$). For patients with different anxiety levels, the mean postoperative opioids doses were significantly different ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with different preoperative anxiety levels need different postoperative dosage of opioids. DRD3 genotype can influence the dosage of opioids in Chinese Han Population postoperative pain patients, and gene polymorphism can be used as an indicator for dosage of opioids.

Key words DRD3; Gene polymorphism; Postoperative pain; Opioids; Dosage; Han population

术后疼痛程度和阿片类药物需求在个体间存在较大的差异,导致术后镇痛效果不尽人意,寻找稳定、可靠的指标去预测个体术后疼痛和阿片类的反应,指导术后镇痛治疗一直是临床关注的焦点^[1,2]。

尽管以往的研究表明术前的心理状态、手术方式、性别等都可能影响术后疼痛和阿片类药物反应的因素,但这些已知的因素仍然不能很好地指导术后镇痛治疗。近年来研究表明一些基因多态性能显著影响人群疼痛敏感度和镇痛反应^[3,4]。中枢多巴胺能通路是目前已知的影响疼痛感知、传导、调控及阿片类药物作用的主要通路,多巴胺能通路基因多态性是否影响到术后急性疼痛程度和阿片类药物消耗尚未见报道。本研究探讨汉族人群术后急性疼痛

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C171)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区中医医院手术麻醉科

通讯作者:曹兴华,电子邮箱:millionaireme@163.com

程度和阿片类药物消耗与多巴胺 D3 受体基因多态性的关系,从遗传角度去寻找预测术后疼痛和镇痛的实验室指标,为术后镇痛个体化治疗提供依据和理论基础。

对象与方法

1. 病例选择:本研究选取 2018 年 1~8 月在新疆维吾尔自治区中医医院行择期上腹部手术的汉族患者 150 例,其中,男性 82 例(54.7%),女性 68 例(45.3%),患者年龄 20~60 岁,平均年龄 46.1 ± 7.9 岁,平均体重 61.2 ± 8.6 kg。本研究通过笔者医院伦理学委员会批准,所有入组患者或其家属均已签署知情同意书。纳入标准:①ASA I~II 级;②年龄 20~60 岁;③择期上腹部手术,主要包括肝段切除术、胃癌根治术、Whipple 手术等;④性别不限;⑤汉族。排除标准:①长期服药史;②慢性疼痛患者;③不合作者;④手术后因并发症 3 个月内再次手术者;⑤严重肝脏、肾脏功能障碍;⑥严重心脏、肺功能障碍;⑦抑郁症患者;⑧其他精神神经功能障碍。

2. 仪器与试剂:PCR 仪和台式高速离心机购自美国 Eppendorf 公司,核酸纯化试剂盒购自上海生工生物工程有限公司、Taq DNA 聚合酶和限制性内切酶均购自宝日医生物技术(北京)有限公司。

3. 术前焦虑的评估:以行胃癌根治术或结直肠癌根治术的汉族患者为研究对象,采用状态/特质焦虑问卷(state-trait anxiety inventory, STAI),于术前 1 天对患者进行心理评估^[5]。STAI 是一份自我评价问卷,可直接反映焦虑患者的主观感受,问卷中含有 40 个项目,能将状态焦虑和素质焦虑的不同症状区分开来评估,评估结束后可将粗分根据相应公式转换成标准分。状态焦虑和素质焦虑水平的划分按照以下方法进行:先将所得分数除以 80 计算焦虑指数,再按焦虑指数进行焦虑等级分组, < 0.50 为正常, 0.50~0.59 为轻度, 0.60~0.69 为中度, > 0.69 为重度。

4. 术后镇痛:所有患者均采用气管内静吸复合全身麻醉,术后将患者送入麻醉恢复室,拔出气管插管,视觉模拟评分(visual analoguescale, VAS)为 3 分以上的患者给予自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA):舒芬太尼 $0.4 \mu\text{g/ml}$ 和盐酸昂丹司琼 8mg 溶解于 250ml 0.9% 氯化钠注射液中,再正确接入静脉输注管线,按要求安装好输注装置。在设置参数前清除该泵的所有历史记录并校准时间,设置负荷量为 5ml,背景输注速度为 1ml/h ,PCA 单次剂量为 0.5ml,锁定时间为 15min,记录每个患者所用电子泵的序列

号以备查验。

5. 资料收集及不良反应记录:记录患者年龄、性别、手术时间、切口长度、体重、身高等基本信息。术后镇痛不良反应包括恶心、呕吐、抽搐、呼吸困难、腹胀和头晕等,分别记录 24、48h 发生的不良反应。

6. 基因型检测方法:患者入手术室完成静脉置管后采集所有静脉血 8ml 加入 EDTA 抗凝的无菌真空管,标记编号后储存于 -20°C 冰箱保存,用于外周血基因组 DNA 及进行 SNP 分析。采用聚合酶链式反应(PCR)分析 DRD3 Ser9Gly 基因多态性。具体实验步骤:外周血 DNA 提取、纯化和保存 DNA、DNA 浓度测定、PCR 扩增-琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物、酶切和基因分型、琼脂糖凝胶电泳检测酶切产物、结果分析和统计。

7. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,用 Hardy-Weinberg 平衡检验样本群体代表性,各组基因型和等位基因频率差异比较采用 χ^2 检验。采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)及频率的形式对所有变量进行统计描述,组间人口学特征如年龄、体重指数(BMI)比较采用独立样本的 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基因型检测结果:150 例患者中,不同基因型患者年龄、性别、体重等比较,组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。DRD3 Ser9Gly 中 Ser、Gly 等位基因的分布频率分别为 63.7%、36.3%,150 例患者中 Ser/Ser 基因型患者 59 例(39.3%),Ser/Gly 基因型患者 73 例(48.7%),Gly/Gly 基因型患者 18 例(12.0%),样本分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡法则($\chi^2 = 0.251, P = 0.882$),说明所选样本人群具有一定代表性,处于 Hardy-Weinberg 平衡状态(表 1)。

表 1 DRD3 不同基因型人口学资料及临床特征比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	Ser/Ser	Ser/Gly	Gly/Gly
<i>n</i>	59	73	18
年龄(岁)	45.3 ± 8.7	46.8 ± 7.9	45.9 ± 8.4
性别			
男性	32(54.2)	40(54.8)	10(55.6)
女性	27(45.8)	33(45.2)	8(44.4)
体重指数(kg/m^2)	22.4 ± 2.7	23.6 ± 2.6	23.5 ± 2.6
手术时间(min)	182.4 ± 55.7	180.7 ± 51.9	176.5 ± 52.3
切口长度(cm)	11.6 ± 1.4	11.9 ± 1.7	11.3 ± 1.5

2. 术前不同焦虑水平与 DRD3 基因型的关系: 分析不同术前焦虑水平与 DRD3 Ser9Gly 基因型分布之间的关系, 可以发现各基因型患者术前焦虑水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

表 2 术前焦虑不同水平与 DRD3 Ser9Gly 基因型的关系 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	Ser/Ser (n = 59)	Ser/Gly (n = 73)	Gly/Gly (n = 18)
状态焦虑评分	36.5 ± 7.8	37.2 ± 6.7	38.2 ± 8.4
素质焦虑评分	38.2 ± 7.0	39.1 ± 8.5	38.8 ± 6.9

3. 术前不同焦虑水平与术后阿片用量的关系: 术前不同状态焦虑和素质焦虑水平的病例, 术后 24h 阿片用量比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但术后 48h 阿片用量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表 3 术前不同焦虑水平与术后阿片用量的关系 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	24h 阿片体重剂量 (mg/kg)	48h 阿片体重剂量 (mg/kg)
状态焦虑 (n = 150)			
正常	94	0.010 ± 0.004	0.021 ± 0.007
轻度	37	0.015 ± 0.005 *	0.023 ± 0.008
中重度	19	0.017 ± 0.005 *	0.025 ± 0.010
素质焦虑 (n = 150)			
正常	92	0.010 ± 0.004	0.022 ± 0.009
轻度	33	0.014 ± 0.006 *	0.024 ± 0.010
中重度	25	0.019 ± 0.005 *	0.027 ± 0.011

与正常比较, * $P < 0.05$

4. 基因型与阿片类药物使用剂量的关系: 记录并比较各基因型患者术后镇痛的阿片用量。术后 24h 内, Ser/Ser 基因型患者阿片镇痛用量 ($0.016 \pm 0.006\text{mg/kg}$) 最高, 其次是 Ser/Gly 基因型患者 ($0.011 \pm 0.004\text{mg/kg}$), Gly/Gly 基因型患者阿片镇痛用量 ($0.009 \pm 0.004\text{mg/kg}$) 最低。Gly/Gly 和 Ser/Gly 型患者与 Ser/Ser 型患者比较, 阿片镇痛用量显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后 48h 内, Gly/Gly 和 Ser/Gly 型患者的阿片镇痛用量同样低于 Ser/Ser 型 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 DRD3 Ser9Gly 与患者术后阿片用量的关系 ($\bar{x} \pm s$)

基因型	n	24h 阿片体重剂量 (mg/kg)	48h 阿片体重剂量 (mg/kg)
Ser/Ser	59	0.016 ± 0.006	0.024 ± 0.010
Ser/Gly	73	0.011 ± 0.004 *	0.017 ± 0.005 *
Gly/Gly	18	0.009 ± 0.004 *	0.015 ± 0.006 *

与 Ser/Ser 基因型比较, * $P < 0.05$

5. 术后患者不良反应发生率: 患者在术后镇痛过程中会出现不同程度的恶心、呕吐、呼吸抑制等情况, 经 PCA 处理后均能耐受。DRD3 Ser9Gly 各基因型相应总不良反应发生率, Ser/Ser 型为 28.8%, Ser/Gly 型为 24.7%, Gly/Gly 型为 27.8%, 各组基因型间不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 5。此外, 不同术前焦虑水平与不良反应发生率比较差异也无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 6)。

表 5 术后 48h 内 DRD3 Ser9Gly 与患者不良反应发生率 [n(%)]

基因型	n	恶心、呕吐	抽搐	呼吸困难	腹胀	头晕	总发生率
Ser/Ser	59	9(15.2)	0(0)	2(3.4)	3(5.1)	3(5.1)	17(28.8)
Ser/Gly	73	10(13.7)	1(1.4)	1(1.4)	2(2.7)	4(5.5)	18(24.7)
Gly/Gly	18	3(16.7)	0(0)	0(0)	1(5.6)	1(5.6)	5(27.8)

表 6 术前焦虑不同水平与患者不良反应发生率 [n(%)]

项目	n	恶心、呕吐	抽搐	呼吸困难	腹胀	头晕	总发生率
状态焦虑 (n = 150)							
正常	94	16(17.0)	1(1.1)	3(3.2)	3(3.2)	3(3.2)	26(27.7)
轻度	37	5(13.5)	0(0)	0(0)	1(2.7)	3(8.1)	9(24.3)
中重度	19	1(5.3)	0(0)	0(0)	2(10.5)	2(10.5)	5(26.3)
素质焦虑 (n = 150)							
正常	92	15(16.3)	1(1.1)	3(3.3)	3(3.3)	2(2.2)	24(26.1)
轻度	33	4(12.1)	0(0)	0(0)	2(6.1)	3(9.1)	9(27.3)
中重度	25	3(12.0)	0(0)	0(0)	1(4.0)	3(12.0)	7(28.0)

讨 论

多巴胺能通路是临床急性疼痛中启动的生理应

激系统。动物实验和临床研究发现中脑的多巴胺通过内源性疼痛调制系统影响到疼痛的感知、传导及调

控过程,边缘系统的多巴胺通过奖赏环路参与阿片类药物镇痛、成瘾及依赖^[6-8]。多巴胺能系统在人体发挥作用主要是通过多巴胺受体和多巴胺转运体实现。多巴胺受体3(DRD3)主要位于边缘系统,多巴胺可通过激活中枢不同部位的多巴胺受体来影响疼痛信号的处理和阿片类药物的作用^[9,10]。

多巴胺受体3(DRD3)处于基因组3q13.3区域,DRD3 Ser9Gly基因多态性可引起第9个密码子丝氨酸和甘氨酸互换,Ser9Gly多态性属于编码区的非同义突变,以往对于DRD3基因多态性的研究主要集中在Ser9Gly位点^[11,12]。本研究结果显示,150例患者中,各基因型的分布频率为39.3%(Ser/Ser基因型)、48.7%(Ser/Gly基因型)、12.0%(Gly/Gly基因型),Ser、Gly等位基因的分布频率分别为63.7%和36.3%,样本分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡法则($\chi^2=0.251, P=0.882$),说明所选择样本人群具有一定代表性,处于Hardy-Weinberg平衡状态。由于受试者地域、性别和样本数量的不同,相关基因型的分布频率与文献比较会存在一定差异。

Jhun等^[13]研究发现,DRD3基因多态性与镰状细胞贫血的急性疼痛发作有关,携带杂合子的患者不太容易出现急性疼痛危象。Potvin等^[14]研究发现,DRD3基因多态性能够影响慢性疼痛患者如纤维肌痛综合征,偏头痛患者的痛阈和下行疼痛抑制功能,导致痛觉过敏和疼痛扩散,与临床前研究结果相似,Gly/Gly基因型患者的多巴胺受体活性较高,导致更高的热痛阈值,从而降低痛觉过敏,而Ser/Ser基因型患者则需要加强疼痛护理。

本研究使用阿片类药物的150例患者中,Gly/Gly基因型(18例)和Ser/Gly基因型(73例)患者阿片药物剂量低于Ser/Ser基因型(59例),差异有统计学意义($P<0.05$),表明携带Ser等位基因的患者,其疼痛较Gly基因型难以控制。上述结果与文献报道基本一致,Gly/Gly基因型患者阿片镇痛用量<Ser/Gly基因型患者<Ser/Ser基因型患者,说明DRD3 Ser9Gly基因型可影响术后疼痛患者阿片药物需求量。DRD3 Ser9Gly对不良反应的发生率无明显影响,不同基因型患者均会产生不同程度的不良反应,但差异无统计学意义($P>0.05$)。术后镇痛药物可透过血-脑脊液屏障对孤束核、中枢呼吸化学感受器等部位进行刺激,使人体产生不良反应包括恶心、呕吐、呼吸困难等,胃肠道刺激或内分泌调节也会导致不良反应,其发生机制比较复杂^[15]。此外,由于受样

本量的限制,研究中难以准确观察不同基因型之间不良反应的差异。

随着基因和疼痛机制的研究不断深入,以基因多态性为基础的个体化疼痛治疗已成为可能。通过术前对患者基因型进行检测,将检测结果作为指导镇痛药物用量的依据,选择相关药物类型和剂量,可减少治疗中的盲目性,改善治疗效果^[16,17]。以基因多态性为依据的个性化治疗在临床上完全应用还有困难,但个体化基因镇痛治疗前景良好,给术后疼痛患者的基因治疗带来了希望。

焦虑可以影响疼痛,术前焦虑水平与术后疼痛存在关联,本研究发现术前不同素质焦虑的水平患者术后24h阿片镇痛用量不同。焦虑与疼痛的调控机制或与某些共同基因的神经调节有关,但详细机制尚不清楚,还需要进一步研究。曾武雄^[18]在围术期进行抗焦虑干预后,发现治疗可以有效减轻患者术后的疼痛程度和疼痛次数,从而减少术后哌替啶用量。Guqlielmo等^[19]在一项针对美国成年人的调查中发现,45岁以上的关节炎患者中约1/3出现了焦虑或抑郁,其中焦虑的表现更加普遍,而且焦虑与疼痛的相关性要强于抑郁。Chang等^[20]研究了1316例躁郁症和焦虑症患者以及135例对照,结果发现DRD3 Ser9Gly基因多态性与焦虑症相关。然而,在另一项关于DRD3基因多态性与焦虑人格特质相关性的研究结果显示,DRD3基因多态性与焦虑和抑郁等症状无相关性,该结果与本研究中DRD3基因型与患者术前焦虑水平未能产生相关性的结果一致,可能是样本量太小或遗传背景、种族差异等因素造成^[21]。

综上所述,本研究初步探讨了DRD3基因多态性、术前焦虑与汉族术后疼痛患者阿片需求量的关系,为后续深入开展汉族术后疼痛患者阿片药物个体化用药提供了参考,但本研究未详细探讨DRD3基因多态性影响阿片镇痛用量的分子机制。此外,为更精确获取DRD3基因多态性与阿片用量的关系,还需要加大样本量进行深入研究进一步证实。

参考文献

- 1 Lin HQ, Jia DL. Effect of preemptive ketamine administration on postoperative visceral pain after gynecological laparoscopic surgery [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(4): 584-587
- 2 Porela - Tiihonen S, Kokki M, Kokki H. Sufentanil sublingual formulation for the treatment of acute, moderate to severe postoperative pain in adult patients [J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(2): 101-111
- 3 Patanwala IY, Lamvu G, Ledger WJ, et al. Catechol - O - methyl-

- transferase gene polymorphism and vulvar pain in women with vulvodynia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(4):e1-395
- 4 Somogyi AA, Sia AT, Tan EC. Ethnicity - dependent influence of innate immune genetic markers on morphine PCA requirements and adverse effects in postoperative pain [J]. *Pain*, 2016, 157(11): 2458-2466
 - 5 Spielberger CD. *Manual for the state - trait anxiety inventory (STAI)* [M]. USA, Palo Alto: Consulting Psychological Press, 1983
 - 6 Darvish - Ghane S, Yamanaka M, Zhuo M. Dopaminergic modulation of excitatory transmission in the anterior cingulate cortex of adult mice [J]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1-14
 - 7 Mitsi V, Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center [J]. *Neuroscience*, 2016, 3(338): 81-92
 - 8 Taylor AM, Becker S, Schweinhardt P, *et al.* Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction [J]. *Pain*, 2016, 157(6): 1194-1198
 - 9 Meyer PJ, Morgan MM, Kozell LB, *et al.* Contribution of dopamine receptors to periaqueductal gray - mediated antinociception [J]. *Psychopharmacology*:Berl, 2009, 204(3): 531-540
 - 10 Blum K, Hauser M, Fratantonio J, *et al.* Molecular genetic testing in pain and addiction: facts, fiction and clinical utility [J]. *Addict Genet*, 2015, 2(1): 1-5
 - 11 徐绍卿, 刘久江, 杨晓东, 等. 多巴胺 D₂ 受体 CA_n - STR 和 D₃ 受体 Ser9Gly 基因多态性与左旋多巴治疗相关性研究 [J]. *内科理论与实践*, 2016, 11(3): 170-175
 - 12 冯国华, 卫芋君, 元静, 等. DRD2 和 DRD3 基因多态性与利培酮治疗精神分裂症疗效的关联性 [J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(5): 50-55
 - 13 Jhun E, He Y, Yao Y, *et al.* Dopamine D3 receptor Ser9Gly and catechol - o - methyltransferase Val158Met polymorphisms and acute pain in sickle cell disease [J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(5): 1201-1207
 - 14 Potvin S, Larouche A, Normand E, *et al.* DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain perception and modulation in chronic widespread pain patients and healthy controls [J]. *J Pain*, 2009, 10(9): 969-975
 - 15 Cao X, White PF, Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting [J]. *J Anesth*, 2017, 31(4): 617-626
 - 16 Yoshida K, Nishizawa D, Ide S, *et al.* A pharmacogenetics approach to pain management [J]. *Neuropsychol Pharmacol*, 2018, 38(1): 2-8
 - 17 李颖, 吴飞雪, 孙立, 等. OPRM1 A118G 多态性对我国汉族癌痛患者阿片类药物使用剂量的影响 [J]. *中国药房*, 2016, 27(20): 2737-2739
 - 18 曾武雄. 围术期抗焦虑治疗对术后疼痛的影响评价 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2007, 13(5): 393-394
 - 19 Guglielmo D, Hootman JM, Boring MA, *et al.* Symptoms of anxiety and depression among adults with arthritis - united states, 2015 - 2017 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(39): 1081-1087
 - 20 Chang YH, Lee SY, Chen SL, *et al.* Genetic variants of the BDNF and DRD3 genes in bipolar disorder comorbid with anxiety disorder [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(3): 967-972
 - 21 Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, *et al.* COMT and DRD3 polymorphisms, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders [J]. *Am J Med Gene*, 2000, 96(1): 102-107
- (收稿日期:2019-06-09)
(修回日期:2019-06-27)
-
- (接第 154 页)
- 12 Chang H, Park JB, Choi BW, *et al.* Posterior sublaminar wiring and/or transarticular screw fixation for reducible atlantoaxial instability secondary to symptomatic os odontoideum: a neglected technique? [J]. *Asian Spine J*, 2019, 13(2): 233
 - 13 Gluf WM, Brockmeyer DL. Atlantoaxial transarticular screw fixation: a review of surgical indications, fusion rate, complications, and lessons learned in 67 pediatric patients [J]. *J Neurosurg - Spine*, 2005, 2(2): 164-169
 - 14 Huang DG, He SM, Pan JW, *et al.* Is the 4 mm height of the vertebral artery groove really a limitation of C1 pedicle screw insertion? [J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(5): 1109-1114
 - 15 吴星火, 郝勇, 李帅, 等. 儿童齿状突游离小骨继发寰枢关节脱位的术式选择及疗效观察 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2015, 6(25): 6
 - 16 Ma X, Yin Q, Xia H, *et al.* The application of atlantoaxial screw and rod fixation in revision operations for postoperative re - dislocation in children [J]. *Arch Orthopaed Trauma Surg*, 2015, 135(3): 313-319
 - 17 Zhang YH, Shao J, Chou D, *et al.* C1 - C2 pedicle screw fixation for atlantoaxial dislocation in pediatric patients younger than 5 years: a case series of 15 patients [J]. *World Neurosurg*, 2017, 108: 498-505
 - 18 Dubouset J, Herring JA, Shufflebarger H. The crankshaft phenomenon [J]. *J Pediat Orthoped*, 1989, 9(5): 541-550
 - 19 Kennedy BC, D'Amico RS, Youngerman BE, *et al.* Long - term growth and alignment after occipitocervical and atlantoaxial fusion with rigid internal fixation in young children [J]. *J Neurosurg. Pediatr*, 2016, 17(1): 94-102
 - 20 Wu Z, Xu J, Wang Z, *et al.* Transoral approach for revision surgery of os odontoideum with atlantoaxial dislocation [J]. *Orthopedics*, 2014, 37(9): e851-855
 - 21 Yin YH, Qiao GY, Yu XG, *et al.* Posterior realignment of irreducible atlantoaxial dislocation with C1 - C2 screw and rod system: a technique of direct reduction and fixation [J]. *Spine J*, 2013, 13(12): 1864-1871
 - 22 Salunke P, Sahoo S, Khandelwal NK, *et al.* Technique for direct posterior reduction in irreducible atlantoaxial dislocation: multi - planar realignment of C1 - 2 [J]. *Clinical Neurol Neurosurg*, 2015, 131: 47-53
- (收稿日期:2019-05-23)
(修回日期:2019-06-13)