

- [11] Lally S, Tan CY, Owens D, et al. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of niemann-pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(5):1008-1016.
- [12] Katsura T, Katakami N, Irie Y, et al. The usefulness of a cholesterol absorption inhibitor in Japanese type 2 diabetes patients with dyslipidemia[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(6):427-434.
- [13] Grenier E, Maillhot G, Dion D. Role of the apical and basolateral domains of the enterocyte in the regulation of cholesterol transport by a high glucose concentration[J]. *Biochem Cell Biol*, 2013, 91(6):476-486.
- [14] Mignarri A, Magni A, Puppo M, et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2006, 39(1):75-83.
- [15] Wu WF, Wang QH, Zhang T, et al. Gas chromatography analysis of serum cholesterol synthesis and absorption markers used to predict the efficacy of simvastatin in patients with coronary heart disease [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(12):993-998.
- [16] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2004;350(15):1495-1504.
- [17] Federici M. Effect of ezetimibe on cholesterol absorption and lipoprotein composition in diabetes and metabolic syndrome[J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 17(17):17-22.
- [18] Okada K, Yagyu H, Kotani K, et al. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr J*, 2010, 57(10):903-908.
- [19] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients; results of the GRAVITY randomized study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1):86-93.
- [20] Watanabe E, Yamaguchi J, Arashi H, et al. Effects of statin versus the combination of ezetimibe plus statin on serum lipid absorption markers in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Lipids*, 2015, 2015:109158.
- [21] Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2011, 8(2):160-172.
- [22] Kusters DM, Caceres M, Coll M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia [J]. *J Pediatr*, 2015, 166(6):1377-1384.
- [23] Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes [J]. *J Med Invest*, 2011, 58(1/2):86-94.
- [24] Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4):291-299.
- [25] Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH, et al. Cholesterol and glucose metabolism and recurrent cardiovascular events among the elderly: a prospective study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 15;48(4):708-714.
- [26] Kleber ME, Renner W, Grammer TB, et al. Association of the singlenucleotide polymorphism rs599839 in the vicinity of the sortilin 1 gene with LDL and triglyceride metabolism, coronary heart disease and myocardial infarction. The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(2):492-497.

(收稿日期:2016-08-02 修回日期:2016-10-08)

• 综 述 •

关于氯吡格雷 CYP2C19 基因多态性的综述

周 红 综述, 白文伟[△] 审校

(昆明医科大学第二附属医院心内科一病区 650000)

关键词: 氯吡格雷; CYP2C19 基因多态性; 抗血小板

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.057 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)02-0293-05

随着人们生活水平的不断提高, 心血管疾病成为威胁现代中老年人健康最常见的一类疾病, 其中冠状动脉粥样硬化性心

脏病是心血管病中最为常见的一种, 其发生是由于冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞导致血流不畅, 使得相应心肌供血

[△] 通信作者, E-mail: bwwzhanghui@126.com。

出现障碍,简称冠心病(CHD)。临床上将 CHD 分为 2 种类型,即急性冠状动脉综合征(ACS)和慢性冠状动脉病(CAD),前者由于起病急,在临床上较为凶险,如不及时治疗会导致生命危险。ACS 发病机制主要包括各种诱因导致的冠状动脉脂质斑块破裂出血,血管痉挛收缩,血小板黏附、聚集,血栓形成等几个环节^[1]。可见血小板聚集在 ACS 的发病过程中具有非常重要的作用,临床上常用氯吡格雷联合阿司匹林的标准双联抗血小板治疗方案,以降低 ACS 患者再次发生缺血事件的风险。氯吡格雷通过与血小板的强效致聚剂二磷酸腺苷(ADP)竞争受体从而达到抗血小板作用。然而,许多已经进行上述标准治疗的 ACS 患者仍会发生不同程度的血栓事件,这是由于氯吡格雷抵抗导致的。氯吡格雷是一种无活性的物质,需要由肝脏细胞色素 P450(CYP)系统代谢活化才能发挥其药理作用^[2-3],该系统中的 CYP2C19 在这个活化过程中起到关键作用。CYP2C19 不同的基因型能够增强或减弱氯吡格雷的抗血小板作用,其中功能缺失等位基因 CYP2C19 * 2 与氯吡格雷抵抗有关^[4-6],可导致不良心血管事件发生率显著增加。目前关于这种基因多态性的讨论越来越多,本文主要针对氯吡格雷 CYP2C19 基因多态性作一综述,以期为我国个体化抗血小板治疗提供参考。

1 氯吡格雷代谢

氯吡格雷化学结构属噻吩吡啶类衍生物,为活性产物的前体,口服吸收迅速。进入人体后约 85% 被存在于肝脏的羧酸酯酶 1(CES1)水解成无活性的酸性代谢物质。剩下约 15% 由各种各样的细胞色素 P450 酶催化为二氧氯吡格雷,并且在肠道中经过不同的生化作用转化代谢为直接作用因子,产生相应的药理作用。不同的基因参与不同的生化过程, CYP1A2 (35.8%)、CYP2B6(19.4%)、CYP2C19(44.9%) 参与中间代谢产物二氧氯吡格雷的形成, CYP2B6 (32.9%)、CYP2C9 (6.79%)、CYP2C19(20.6%) 和 CYP3A4/5(39.8%) 参与随后的活性代谢产物的形成^[7]。从上述数据可见, CYP2C19(共大于 50.0%) 是促进氯吡格雷活性代谢产物形成的主要细胞色素。另外,约 50.0% 的二氧氯吡格雷被 CES1 代谢为无活性的复合物,从而进一步限制了可用于抗血小板治疗的活性代谢产物的数量。

2 氯吡格雷 CYP2C19 基因多态性

前面已经提到,氯吡格雷形成活性代谢产物的 2 步独立的氧化过程需要依靠多种细胞色素酶,而编码这些酶的基因具有多态性。CYP2C19 是促进氯吡格雷活性代谢产物形成的主要细胞色素,对于编码 CYP2C19 的基因而言,最常见的、并且能够有效地将氯吡格雷转化为活性物质成分的基因是 CYP2C19 * 1,导致转化功能下降的基因有 CYP2C19 * 2 * 8。在白人和非洲人中发生 CYP2C19 * 2 变异最常见,而 CYP2C19 * 3 * 8 由于其发生变异的概率较低(<1%),引起的临床影响非常轻微。但在亚洲人中,发生 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 功能缺失等位基因变异的概率更高一些(CYP2C19 * 2 为 27%, CYP2C19 * 3 为 9%)。CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 变异原因是由于基因相应位点的碱基发生点突变(鸟嘌呤变为腺嘌呤),转录时丢失了一段碱基对片段或变为终止密码子,导致表达的酶没有活性或不表达。

3 氯吡格雷临床基因改变的后果

氯吡格雷的药效减弱与活性代谢产物在全身的生物利用

度减低有关。有证据显示,与未携带功能缺失等位基因的患者相比,携带一个 CYP2C19 * 2 功能缺失等位基因的患者,可以减少氯吡格雷在血浆中大约 32.4% 的活性代谢产物^[8]。CYP2C19 * 2 纯合子相比其他基因类型,显著阻碍氯吡格雷活化过程,使其不能完全发挥药效而导致心血管事件风险增加^[9]。研究证实^[10],行经皮冠状动脉介入治疗的患者若携带 CYP2C19 * 2 / * 3,其发生不良心血管事件(支架内血栓、再发心肌梗死、卒中、心血管死亡)的风险较未携带者升高,严重影响患者的生命质量。一项荟萃分析证实了这种关联,这项分析包含了 9 685 例心脏病患者,其中约 91% 的患者行了经皮冠状动脉介入手术(PCI),对其进行的基因分析发现,携带一个以上功能缺失等位基因,如 CYP2C19 * 2 / * 1、CYP2C19 * 3 / * 1、CYP2C19 * 2 / * 3、CYP2C19 * 2 / * 2、CYP2C19 * 3 / * 3),主要不良心血管事件的风险,特别是 PCI 术后冠状动脉支架内再发生血栓的风险随之增加^[11]。

4 功能获得性等位基因

随着分子技术的提高,越来越多的 CYP2C19 基因型被发现(如 CYP2C19 * 17),因其被证实可促进氯吡格雷的转化,故称功能获得性等位基因。该基因多是由于高速的转录速度导致活性代谢产物表达增加,催化活性增强,从而进一步增强氯吡格雷的抗血小板效应,它的变异是由于第 5 号染色体第 806 位碱基 C 突变为碱基 T。但与此同时,由于过度抑制血小板,临床中出血的风险随之升高。有研究提出 CYP2C19 * 17 等位基因与氯吡格雷治疗的血小板低活性有关^[12]。并且一个大型的队列研究和 PLATO 实验均观察到 CYP2C19 * 17 等位基因与出血风险的关系^[13-14]。有 2 个荟萃分析证实,携带 CYP2C19 * 17 功能获得性等位基因的患者发生心血管事件的风险减低,但是出血风险增加^[15-16]。另外, Sanford 等^[17]的一项研究发现, CYP2C19 * 17 能让 CYP2C19 在肝脏中的表达增强 2 倍,并且有可能补偿 CYP2C19 * 2 丢失的等位基因的功能。该研究指出,杂合 CYP2C19 * 2 / * 17 调控的代谢速度可能与 CYP2C19 * 1 / * 1 的代谢速度相当。

5 氯吡格雷基因多态性在临床的应用建议

由于大量可靠实验数据证明, PCI 术后服用氯吡格雷治疗的患者,对于不同的基因携带者有不同的临床预后,假设患者基因型为 CYP2C19 * 2 或者 CYP2C19 * 3,就会导致患者缺血风险增加。2010 年美国食品及药物管理局(FDA)对氯吡格雷的使用提出警告,告知患者可进行基因诊断,并且建议不能将氯吡格雷转化为活性代谢产物形式的慢代谢型患者可以换用其他抗血小板药物,如新研制的替格瑞洛等。ACCF/AHA 也支持 FDA 给出的黑框警告,但 ACCF/AHA 和 FDA 均未强制要求进行这种基因型检测,对于必须使用氯吡格雷的患者而言,可与医生共同协商决定是否检测该基因型^[18]。黑框警告的提出让我们不得不思考,对于出现氯吡格雷治疗后血小板高反应性的患者,是否可以通过增加氯吡格雷的剂量或者换用新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂来克服。

6 增加氯吡格雷剂量

有报告显示^[19],对于实施 PCI 治疗的患者,术前给予患者大剂量(600 mg)氯吡格雷能够明显抑制血小板活性,相比给予 300 mg 负荷剂量的患者可以减少约 4 倍的无反应者,并且显著降低心血管死亡或非致命性心肌梗死的发生率。但也有不同意见指出 CYP2C19 * 2 基因变异性导致的氯吡格雷低抗

血小板效应并不能通过增加剂量来克服。另外,有观点认为提高氯吡格雷负荷剂量和(或)维持剂量的策略,可以显著增强中间代谢型患者对血小板的抑制作用,但是对于慢代谢型基因而言,这种作用微乎其微,可以忽略不计。还有研究提出,慢代谢型患者的氯吡格雷代谢受到体质量的影响较大^[20]。该研究指出将正常体质量[体质量指数(BMI)=25 kg/m²]的慢代谢患者氯吡格雷维持剂量从 75 mg 提高到 300 mg,其形成的氯吡格雷活性产物数量相当于快代谢型患者给予 75 mg 维持剂量形成的活性产物数量。该研究还指出,BMI>40 kg/m²的慢代谢型患者可能需要提高维持剂量至 600 mg 才能达到理想的氯吡格雷活性产物水平。在现代医学中,增加氯吡格雷剂量在出血风险以及确切疗效方面还没有明确的定论。

7 其他 P2Y₁₂ 抑制剂

抗血小板药物的种类繁多,但目前经过权威机构认证并推荐用于临床的只有替格瑞洛和普拉格雷,其中只有替格瑞洛被批准在中国应用于 ACS/PCI 患者的抗血小板治疗,故本文主要阐述替格瑞洛。

替格瑞洛是一种与 P2Y₁₂ 可逆结合的环戊基三唑咪啉类口服制剂,由于其半衰期短,一般临床需每日服用 2 次。虽然替格瑞洛同样可以通过 CYP 系统代谢产生活性产物 AR-C124910。这种存在于血液中的活性产物迅速生成,数量大约等于原型药的 1/3,并且其药代动力学特点与原型化合物相似。也就是说,与需要完全依赖肝脏 CYP 代谢的噻吩并吡啶类衍生物不同的是,替格瑞洛口服后就直接具有活性。因替格瑞洛快速吸收、原型药即有活性的特点使它比氯吡格雷具有更迅速、更有效、更加可预测的药效学效应。由于替格瑞洛的抗血小板效应是可逆转的,并且拥有较短的半衰期,其药物被清除后血小板功能恢复的速度比氯吡格雷要快。因替格瑞洛不用依赖 CYP2C19 系统转化为活性代谢产物,所以其抗血小板的效应不会受到 CYP2C19 基因多态性的太大影响。多项大型试验证实了替格瑞洛抗血小板聚集、抑制血栓形成的作用较氯吡格雷更强,降低不良心血管事件发生风险较氯吡格雷更加有效,并且不会受制于基因分型,方便临床直接用药^[21-22]。

虽然替格瑞洛已成为抗血小板领域的新宠,被多个欧美权威指南推荐^[23-27],但其也有其局限性。有报告显示,CYP3A4 基因变异可以影响替格瑞洛的代谢^[28],但目前尚未发现这种变异对其疗效和安全性的任何影响,需要更多的临床试验来确定。Verdoia 等^[29]的一项研究纳入了 195 例行 PCI 术的 ACS 患者,术后均予替格瑞洛联合阿司匹林的双抗血小板治疗,追踪监测受试者术后 1~3 个月的血小板活性,结果显示,仍有 13% 服用替格瑞洛的患者出现高残留血小板反应活性。并且替格瑞洛可能和某些药物存在相互反应,如 β 受体阻滞剂,而该药为冠心病二级预防的标准用药。

另外,替格瑞洛存在的一些不良反应较氯吡格雷更加突出,如非手术相关的出血、呼吸困难、心动过缓等。有研究发现不管是缺血还是出血并发症都可以增加全因死亡率^[30],PLATO 研究虽然没有得出替格瑞洛这种药物与总体出血事件的直接相关性,但是对于非冠状动脉旁路移植术相关的出血风险更高(4.5% vs. 3.8%),特别是致死性颅内出血风险需要警惕^[22]。且该研究还发现,呼吸系统症状(如呼吸困难)在替格瑞洛组中更容易发生,因此,患有慢性呼吸系统疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺疾病)的患者需慎用替格瑞洛。但我国是心脑血管疾

病和慢性呼吸道疾病大国,慢性病患者数量庞大,慢性呼吸道疾病合并心脑血管疾病患者人数也不少,这些慢性病患者常常需要同时服用多种药物,并且由于替格瑞洛每日需花的费用比氯吡格雷高,使得这些患者在选择药物时不得不考虑其经济问题。另外,2016 年《替格瑞洛临床应用中国专家共识》建议某些缓慢型心律失常(如病窦综合征、二度以上房室传导阻滞或未装起搏器的心源性晕厥)患者,既往尿酸高或有痛风病史的患者需谨慎使用替格瑞洛^[31],进一步缩小了替格瑞洛的使用范围。

8 小结

综上所述,在 ACS/PCI 患者中,评估缺血、出血及其他相关危险因素后,仍有相当一部分患者不适用替格瑞洛。鉴于各种因素,虽然受 CYP2C19 基因多态性的限制,氯吡格雷在 ACS/PCI 患者中仍具有很大的应用价值,并且氯吡格雷是目前唯一一个被推荐用于行 PCI 术的稳定性缺血性心脏病患者的 P2Y₁₂ 受体抑制剂^[27]。但是在应用氯吡格雷时,其 CYP2C19 基因多态性是一个不得不面对且需要认真对待的问题,因携带功能缺失等位基因会减少氯吡格雷活性产物的生成,影响其抗血小板疗效,从而增加冠状动脉支架血栓的形成。虽然目前大多欧美指南并不建议常规行氯吡格雷基因型检测,认为其需耗费较多的医疗资源,但是对于亚洲人而言,功能缺失等位基因突变率远高于白种人群^[32-33],故在中国根据 CYP2C19 基因型及其他相关因素(缺血风险、出血风险、BMI)制订个体化抗血小板治疗是一个比较合理的选择。另外,关于 CYP2C19 * 17 的临床效应仍需更多的探索。希望在未来能够研制出更加有效的、不受基因限制的、减少缺血风险同时不增加出血风险的抗血小板药物。

参考文献

- [1] 陶贵周,姚书霞. 2010 年我国急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南解读评析[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版),2011,32(12):22-24.
- [2] Hurbin F, Boulenc X, Daskalakis N, et al. Clopidogrel pharmacodynamics and pharmacokinetics in the fed and fasted state: a randomized crossover study of healthy men[J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(10):1506-1515.
- [3] Kelly RP, Close SL, Farid NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics following maintenance doses of prasugrel and clopidogrel in Chinese carriers of CYP2C19 variants[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 73(1):93-105.
- [4] Chen H, Yu G, Sun H, et al. Comparison of adjunctive naoxintong versus clopidogrel in volunteers with the CYP2C19 * 2 gene mutation accompanied with Qi deficiency and blood stasis constitution[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011:207034.
- [5] Cano P, Consuegra-Sanchez L, Conesa P, et al. Relevance of CYP2C19 2 regarding platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel [J]. Med Clin (Barc), 2014, 143(1):6-12.
- [6] Bernlochner I, Mayer K, Morath T, et al. High frequency of CYP2C19 * 2 carriers in PCI-treated patients switched over from clopidogrel to prasugrel based on platelet function monitoring[J]. Platelets, 2013, 24(6):500-502.

- [7] Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1):92-99.
- [8] Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(4):1083.
- [9] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4):363-375.
- [10] Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(10):A63.
- [11] Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 304(16):1821-1830.
- [12] Harmsze AM, Werkum JW, Hackeng CM, et al. The influence of CYP2C19 * 2 and * 17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(3):169-175.
- [13] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19 * 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement[J]. *Circulation*, 2010, 121(4):512-518.
- [14] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the plato trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749):1320-1328.
- [15] Li Y, Tang HL, Hu YF, et al. The gain-of-function variant allele CYP2C19 * 17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(2):199-206.
- [16] Zabalza M, Subirana I, Sala J, et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel[J]. *Heart*, 2012, 98(2):100-108.
- [17] Sanford JC, Guo Y, Sadee W, et al. Regulatory polymorphisms in CYP2C19 affecting hepatic expression[J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2013, 28(1):23-30.
- [18] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3):317-323.
- [19] Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9):1392-1396.
- [20] Jiang XL, Samant S, Lewis JP, et al. Development of a physiology-directed population pharmacokinetic and pharmacodynamic model for characterizing the impact of genetic and demographic factors on clopidogrel response in healthy adults[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 82(1):64-78.
- [21] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study [J]. *Circulation*, 2009, 120(25):2577-2585.
- [22] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361:1045-1057.
- [23] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2012, 13(3):171-228.
- [24] O'gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction; a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4):e78-140.
- [25] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization; the task force on myocardial revascularization of the European society of cardiology (ESC) and the European association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37):2541-2619.
- [26] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 130(25):e344-426.
- [27] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(10):1082-1115.
- [28] Varenhorst C, Eriksson N, Johansson P, et al. Effect of

genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes[J]. Eur Heart J, 2015, 36(29):1901-1912.

[29] Verdoia M, Sartori C, Pergolini P, et al. Prevalence and predictors of high-on treatment platelet reactivity with ticagrelor in ACS patients undergoing stent implantation [J]. Vascul Pharmacol, 2016, 77:48-53.

[30] Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study [J]. Lancet, 2013, 382(9892):614-623.

[31] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会介入学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J].

中华心血管病杂志, 2016, 44(2):112-120.

[32] Liang ZY, Han YL, Zhang XL, et al. The impact of gene polymorphism and high on-treatment platelet reactivity on clinical follow-up: outcomes in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantation[J]. EuroIntervention, 2013, 9(3):316-327.

[33] Jang JS, Cho KI, Jin HY, et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel [J]. Am J Cardiol, 2012, 110(4):502-508.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-10-14)

• 综 述 •

3D 腹腔镜在胃癌根治术中的应用进展

赵 磊¹, 刘 杰¹综述, 姚 健^{2△}审校

(1. 西南医科大学, 四川泸州 646000; 2. 泸州市人民医院, 四川泸州 646000)

关键词: 腹腔镜; 胃癌根治术; 成像, 三维

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.058 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)02-0297-03

当前, 胃癌是人类高发的恶性肿瘤之一, 其中, 我国胃癌的发病率为 31.28/10 万, 高居第 2 位, 死亡率为 22.04/10 万人, 高居第 3 位^[1]。胃癌二维(2D)腹腔镜根治术仍然是进展期胃癌的标准术式。近年来, 外科手术朝着微创手术方向高速发展, 腹腔镜手术具有小切口、疼痛轻、出血少、胃肠道功能恢复快、住院时间短等优势^[2], 已成为外科最佳的微创手术方式。1991 年, 日本 Kitano 等^[3]完成了首例腹腔镜胃癌根治术。但是传统的 2D 腹腔镜成像系统缺乏立体视觉效果, 只能凭术者的操作经验和技巧来进行空间判断。这必定要求术者具备娴熟的操作技能和丰富的临床经验, 否则将大大降低术中精细操作的准确性, 增加术中副损伤。随着时代的进步, 科技的创新, 技术的发展, 机器人手术操作系统应运而生, 它不但拓展了微创外科治疗手段, 而且可有效缩短腹腔镜手术学习曲线, 使传统腹腔镜下高难度手术或复杂手术相对容易完成。但目前该机器人手术系统每台价格约 200 万美元, 在我国普及率并不高^[4]。因此, 相比较而言, 三维(3D)腹腔镜技术既可以克服传统腹腔镜所带来的技术缺陷, 也可以缩短初学者的学习曲线; 同时在价格上低于机器人手术系统。本文就 3D 腹腔镜在胃癌根治术中的应用进展作一综述。

1 3D 腹腔镜技术的发展

腹腔镜最早应用于腹腔内检查, 1901 年, 俄罗斯彼得堡的学者在腹前壁作一小切口, 插入窥阴器到腹腔内, 用头镜将光线反射进入腹腔, 对腹腔进行检查, 并称这种检查为腹腔镜检查。直到 1987 年, 法国学者才首次将腹腔镜外科手术应用于人体, 成功地进行了第一例腹腔镜胆囊切除术。在国内, 云南省曲靖市第二医院荀祖武于 1991 年完成中国第一例腹腔镜胆

囊切除术, 这也是中国第一例腹腔镜外科手术^[5]。30 多年来, 腹腔镜技术发生着翻天覆地的变化。1992 年, Becker 等^[6]使用第 1 代 3D 腹腔镜系统完成了胆囊切除术。但由于第 1 代 3D 腹腔镜系统光线昏暗、视野模糊, 且采用的是头戴式显示器, 体积庞大, 佩戴笨重, 因此, 第 1 代 3D 腹腔镜系统并未在临床得到较好地推广^[7]。新一代 3D 腹腔镜系统的原理是利用人眼的仿生学原理, 左右两眼的视线采用无偏振眼睛模拟, 术者双眼分别接收左右镜片系统内的横偏和纵偏画面, 通过双眼汇聚将左右像重叠并产生 3D 视觉效果, 从而获得手术视野的纵深感。目前, 最新 3D 腹腔镜系统支持 1080P 全高清视频, 3D 效果较之前更加真实^[8]。

2 3D 腹腔镜的优势

2.1 缩短学习曲线 Qj 等^[9]研究表明, 对初学者来说, 3D 腹腔镜较 2D 腹腔镜更易操作, 从而能缩短学习曲线。因为在 3D 成像系统下, 神经、血管等解剖结构更加清晰, 使初学者可以更快更精确地完成相应的操作, 减少过多无意义的操作, 从而缩短手术时间。在国内, 季福建等^[10]进行了 3D 腹腔镜和 2D 腹腔镜胃癌根治术患者的学习曲线对比研究。发现 3D 腹腔镜组手术时间明显少于 2D 腹腔镜组, 且 2D 腹腔镜组的学习曲线为 30 例, 明显多于 3D 腹腔镜组 15 例。因此, 对于腹腔镜技术的初学者, 3D 腹腔镜是最好的选择, 可以使学习者更快地掌握腹腔镜胃癌根治术的操作技术。当然, 根据近年来的研究, 对于有着丰富腹腔镜操作经验的专家来说, 3D 腹腔镜同样有用^[9-11], 对于专家而言, 需要的是适应 2D 与 3D 视野的纵深差异。

2.2 空间定位准确 由于空间定位的准确, 大大提高了腹腔镜操作的精准度, 减少了手术带来的副损伤。尤其是在腹腔镜

△ 通信作者, E-mail: lzyaojiang@126.com.