

杂,涉及方面众多,尚不完全清楚。吸入麻醉药是临床上广泛应用的麻醉药物,而缺血再灌注损伤也与临床紧密相关,因此研究吸入麻醉药对肝缺血再灌注损伤的保护作用有助于指导临床,改善缺血再灌注患者的肝预后,有重要的研究价值。

参考文献

- Imaj M, Kon S, Inaba H. Effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on ischemia – reperfusion injury in the perfused liver of fasted rats. *Acta Anaesthesiol Scand*,1996,40(10):1242 – 1248
- Kon S, Imai M, Inaba H. Isoflurane attenuates early neutrophil – independent hypoxia – reoxygenation injuries in the reperfused liver in fasted rat. *Anesthesiology*,1997,86(1):128 – 136
- 张建,叶敏,彭章龙,等. 安氟醚和异氟醚对肝脏缺血 – 再灌注损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*,2000,20(4):223 – 225
- 鲁开智,杜津,陶国才,等. 地氟醚预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *第三军医大学学报*,2003,25(23):2109 – 2111
- Zwacka RM, Zhou W, Zhang Y, *et al.* Redox gene therapy for ischemic/reperfusion injury of the liver reduces AP1 and NF – kappaB activation. *Nat Med*,1998,4:696 – 704
- Connor HD, Gao W, Nukina S, *et al.* Evidence that free radicals are involved in graft failure following orthotopic liver transplantation in the rat: an electron paramagnetic resonance spin trapping study [J]. *Transplantation*,1992,54(2):199 – 204
- Jaeschke H. Reactive oxygen and ischemic/reperfusion injury of the liver. *Chem Biol Interact*,1991,79:115 – 136
- Farmer DG, Amersi F, Kupiec – Weglinski, *et al.* Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver. *Transplant Rev*,2000,14:106 – 126
- Shibuya H, Ohkohchi N, Tsukamoto S, *et al.* Tumor necrosis factor induced, superoxide – mediated neutrophil accumulation in cold ischemic/reperfused rat liver. *Hepatology*,1997,26:113 – 120
- 徐钧,解军,鲍民生,等. 核因子 – κ B/I – κ B 传导通路在肝脏缺血再灌注损伤中的作用[J]. *中华实验外科杂志*,2003,20(7):614 – 615

- Zhu B, Xue Z G, Jing H, *et al.* The in vitro effect of desflurane preconditioning on endothelial adhesion molecules and mRNA expression [J]. *Anesth Analg*,2005,100(4):1007 – 1013
- Banga N R, Homer – Vanniasinkam S, Graham A, *et al.* Ischaemic preconditioning in transplantation and major resection of the liver[J]. *Br J Surg*,2005,92(5):528 – 538
- Miller CD, Fitch W, Thomson IA. Effect of isoflurane on the canine hepatic circulation and hepatic oxygen balance. *Br J Anaesth*,1990,65:698 – 703
- Bedirli N, Ofluoglu E, Kerem M, *et al.* Hepatic Energy Metabolism and the Differential Protective Effects of Sevoflurane and Isoflurane Anesthesia in a Rat Hepatic Ischemia – Reperfusion Injury Model. *Anesth Analg*,2008,106(3):830 – 837
- Samuta T, Becker GL, Pohorecki R, *et al.* Effects of isoflurane dose, duration of anoxia, and reoxygenation on isoflurane’s preservation of energy balance in anoxic isolated hepatocytes. *Anesth Analg*,1993,77(1):38 – 43
- 俞卫峰,李泉,曹云飞,等. 异氟烷保护缺氧肝细胞的能量平衡[J]. *第二军医大学学报*,2002,23(6):614 – 616
- 孙备,秦嵩,许军,等. 肝脏缺血 – 再灌注损伤与药物处理的研究进展[J]. *哈尔滨医科大学学报*,2003,37(1):85 – 87
- Schulz R, Gres P, Heusch G. Activation of ATP – dependent potassium channels is a trigger but not a mediator of ischaemic preconditioning in pigs[J]. *Br J Pharmacol*,2003,139(1):65272
- Ishida H, Kadota Y, Sameshima T, *et al.* Comparison between sevoflurane and isoflurane anesthesia in pig hepatic ischemia – reperfusion injury[J]. *J Anesth*,2002,16(1):44250
- KupiecWeglinski JW, Busuttill RW. Ischemia and reperfusion injury in liver transplantation [J]. *Transplant Proc*,2005,37(4):1653 – 1656

(收稿:2009 – 10 – 20)

(修回:2009 – 12 – 18)

常用抗血小板药物临床应用中值得关注的问题

王宇玫

抗血小板药物应用是心血管疾病防治的重要手段,有效的抗血小板治疗使各种心血管疾病病死率下降了 25%^[1,2]。各种动脉粥样硬化疾病的防治指南均把阿司匹林作为 I 级预防的推荐,而氯吡格雷的出现,更进一步完善了冠脉介入 (PCI) 治疗,显著地降低了介入的并发症和病死率。目前,联合使用阿司匹

林和氯吡格雷 (clopidogrel) 已作为冠脉介入后的标准治疗。此两种药物是目前临床上应用最广泛的抗血小板制剂。虽然抗血小板治疗已被广泛采用,但临床应用中仍存在不少问题。首先,药物的作用存在个体差异,即不同人群对抗血小板药物的反应不一,即使同一个体在不同的状态下对药物的反应也有所差别,表现为即使在规律足量使用抗血小板药物情况下,仍无法完全避免血栓事件的发生;血小板功能检测显示

存在着血小板功能抑制不全,这种现象称为抗血小板药物抵抗。阿司匹林和氯吡格雷均存在这样的药物抵抗现象。其次,不良反应限制抗血小板药物的使用,如阿司匹林的胃肠道反应发生率较高,严重者可出现消化性溃疡和消化道出血,而不得不中断抗血小板治疗,增加了心血管事件的风险。再次,抗血小板药物还与其他药物存在着药物之间相互作用,这在氯吡格雷尤其突出,不仅直接影响抗血小板疗效,也影响其他药物的效果。因此,只有全面和深入了解抗血小板药物的作用机制及其代谢的各个环节,才能既达到充分的抗血小板、防止血栓的目的,又最大限度地减少药物的不良反应和相互作用,这对于临床医生十分必要。

一、阿司匹林应用中的问题

1 阿司匹林抵抗:阿司匹林是一种环氧化酶抑制剂,早期作为抗炎和抗风湿类药物,20 世纪 70 年代发现并确定了它有抑制血小板作用,从此在临床上逐渐广泛使用^[3]。随后,人们逐渐发现口服常规剂量阿司匹林(75 ~ 325mg/d)情况下仍有一部分病人发生血栓并发症,血小板功能检测显示其功能并未被完全抑制,此种现象被定义为阿司匹林抵抗。阿司匹林抵抗的发生率在 5% ~ 45% 之间,阿司匹林抵抗者中各种心血管事件的发生率明显增高^[4,5]。发生阿司匹林抵抗原因众多,包括药代动力学和药效学因素。各种原因所致的服药不足、服药受限、患者的机体状态(如吸烟、肥胖、胰岛素抵抗)等均可导致阿司匹林疗效不佳;临床上常见的合并用药也可通过药物和代谢的相互作用而影响阿司匹林疗效;个体自身的药物代谢包括细胞代谢异常和遗传异常也会影响阿司匹林的效果,最终引起阿司匹林抵抗^[6]。如何克服阿司匹林抵抗?有人增加阿司匹林的剂量,但效果并不满意;后来加用另一类抗血小板药物,即噻吩吡啶类(抵克立得或氯吡格雷),患者血栓事件发生率明显降低,这一结果在 CURE 和 CAPRIE 试验中得到证实^[7,8]。由此可见,解决阿司匹林抵抗的方法并不能依赖和局限在阿司匹林本身,通过阻断其他的血小板激活途径,以补充阿司匹林作用的缺陷,才能达到克服单药使用带来的不足和缺陷。

2. 阿司匹林与胃肠道反应:阿司匹林有较高的胃肠反应发生率,轻者仅有胃肠不适的症状,重者可发生消化性溃疡,甚至严重的消化道出血。抗血小板剂量的阿司匹林引起的胃肠反应并非水杨酸对胃肠道黏膜的直接刺激,而是缘于其对前列腺素合成的抑制

作用。前列腺素对胃肠道黏膜的保护作用十分重要,可通过增加胃肠道黏膜的血流供应、刺激胃肠道碳酸氢盐的合成、促进胃肠上皮细胞再生等一系列机制促进胃肠道组织的自我保护和修复^[9]。前列腺素合成降低可直接导致胃肠道保护和修复能力的破坏,使之容易受到酸、胃蛋白酶及胆汁等因素的损伤;如果同时存在幽门螺杆菌感染,很容易发生消化道的溃疡、出血等并发症。阿司匹林引起消化道反应是导致停药的重要原因,也是阻碍充分抗血小板治疗的重要因素。

3. 对于阿司匹林使用指南的新看法:随着阿司匹林的普遍应用,阿司匹林引起的消化道反应,特别是出血问题越来越突出。在美国,抗血小板药物相关的消化道事件占了消化道住院及死亡的 30%,我国虽然无具体的数字,但估计不会低于此。消化道反应发生的高危人群包括老年人、高危血栓倾向者、联合抗血小板治疗者。因此 2008 年 ACCF/ACG/AHA 联合公布的指南^[10]建议在使用阿司匹林的同时合并使用质子泵抑制剂(PPI),以降低抗血小板药物使用者的消化道反应发生率。由于阿司匹林的上述问题,最近有人提出重新评价其在心血管疾病一级预防中的地位^[11,12]。持这种观点的学者认为,对于中等或低度风险的病人,权衡阿司匹林带来的出血风险与心血管益处,净收益十分有限。而有效降压和他汀类药物产生的一级预防的效果并不亚于阿司匹林,且用药安全性要好很多,因此可以考虑不必使用阿司匹林作为一级预防用药。但对于心血管疾病的二级预防,阿司匹林的地位无可动摇,其抗栓的获益远远超过其出血风险。另外,在临床应用中,那些心血管病的高危人群同样也是阿司匹林引起出血的高危患者。基于上述原因,临床应用阿司匹林必须个体化,尽量全面评估获益与风险,以期在最小的风险下获得最大的治疗效果。

二、氯吡格雷应用中的问题

1. 氯吡格雷抵抗:氯吡格雷是一种噻吩吡啶类衍生物,通过不可逆地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体(P2Y₁₂)结合而抑制血小板的聚集,它同时还能抑制 ADP 介导的糖蛋白 GP II b / III a 复合物的活化、阻断由 ADP 引起的血小板活化的扩展、抑制其他激活剂诱导的血小板聚集。CAPRIE、CURE、CREDO 研究充分证明了氯吡格雷在治疗缺血性心血管疾病中的有效性、安全性和耐受性。氯吡格雷的抗血小板效果同样存在着较大的个体差异。氯吡格雷本是一种

无活性的前体药,摄入体内后需经过肝脏细胞色素 P450 (CYP) 酶系氧化,才能转化为具有抗血小板活性的代谢产物。因此,氯吡格雷的抗血小板作用受代谢影响较大,有效转化率是最终决定其抗血小板效果的重要因素。氯吡格雷的平均转化率约为 15%,标准剂量下能够抑制 ADP 诱导的血小板聚集的 50% ~ 60%。在不同的机体状态下和药物的相互作用中,氯吡格雷的抗血小板作用也不完全相同,即也存在着药物抵抗现象,其发生率在 5% ~ 45% 之间。影响氯吡格雷效果的原因众多:①某些机体状态如急性冠脉综合征、肥胖、糖尿病(特别是胰岛素依赖型),氯吡格雷抵抗发生率相对较高;②血小板基础活性高,机体处于高凝状态,本身就需要高强度的抗血小板治疗;③药物的吸收异常使进入体内的药物减少,血药浓度减低;④肝细胞细胞色素 P450 酶的异常、代谢能力降低等,最终都会影响抗血小板的效果;⑤需要特别强调的是肝脏的转化环节还受到遗传因素的控制,今年连续发表的临床荟萃分析和队列研究发现 CYP2C19 的基因多态性影响活性氯吡格雷的代谢^[13],含有 CYP2C19 失活基因患者的心血管事件风险增加 1.98 ~ 3.58 倍^[14,15];⑥与氯吡格雷通过共同 CYP3A4 途径代谢的药物也可能会影响氯吡格雷的抗血小板效果。为了克服氯吡格雷抵抗,人们也曾尝试增加负荷剂量或者日用药剂量,但效果不肯定,且无法持久,长期服用大剂量的氯吡格雷还会明显增加出血并发症^[16]。人们正在考虑开发新型抗血小板药物来补充或替代氯吡格雷,如新的 ADP 抑制剂或 P2Y₁₂ 受体阻滞剂,已经获得较理想的效果。

2. 氯吡格雷的胃肠道反应:氯吡格雷对消化道黏膜无直接损害,但其抗血小板的作用会抑制消化道损伤的修复过程。血小板聚集过程中常常释放出一些血小板衍生的生长因子,包括血管生长因子、内皮生长因子等,这些生长因子能促进局部血管生成和组织修复,在促进消化道损伤的愈合中起重要作用。噻吩吡啶类药物阻断血小板释放和聚集的同时也抑制了这些生长因子的释放,因此也就抑制了消化道损伤的修复和愈合。氯吡格雷的使用常常使消化道的损伤持续存在,愈合困难,并发症的发生率也明显增加,尤其在与阿司匹林合用时,这个问题更加突出,临床医生在联合用药时应高度重视。

3. 临床合并用药对氯吡格雷的影响:氯吡格雷是通过细胞色素 P450 酶的代谢才可获得抗血小板活性,因此,凡是通过细胞色素 P450 酶代谢、或者影响

此酶活性的药物理论上都有可能影响氯吡格雷的代谢,从而影响其抗血小板效果。下面分别介绍:(1) 质子泵抑制剂(PPI):大多数 PPI 通过 CYP450 代谢。目前临床常用的最强有力的 CYP2C19 抑制剂是 PPI 中的 omeprazole(奥美拉唑)。近期一些研究提示氯吡格雷与质子泵抑制剂合用而增加心血管事件。有报告显示同时服用 omeprazole 和氯吡格雷,可减小冠心病病人的抗血小板聚集作用。此外,奥美拉唑既是 CYP2C19 的抑制剂又是它的底物,因此携带 CYP2C19 不良等位基因者,不但氯吡格雷代谢受阻,而且 omeprazole 达到的最高浓度也受到抑制^[17]。一项急性心肌梗死患者的病历对照研究中,氯吡格雷联合 PPI 与单用氯吡格雷的患者比较,90 天再梗死的相对危险增加 27%,但泮托拉唑没有影响。2009 年 5 月美国公布一项大型回顾性研究的结果,观察 16690 例 PCI 后至少 1 年的患者的缺血事件,结果显示冠脉支架患者平均接受 PPI 治疗 9 个月,氯吡格雷与 PPI 联用后,增加了因心肌梗死、卒中、不稳定性心绞痛或接受血运重建术而再入院的联合终点事件发生率明显增加。该研究涉及的 PPI 包括:泮托拉唑(29.2%)、埃索美拉唑(24.9%)、奥美拉唑(25.1%)和兰索拉唑(24.3%)。但目前的相关研究多为回顾性队列分析,其说服力欠佳,因果关系的说服力也不强大。但是这个问题值得临床医生严密关注。(2) 他汀类药物:他汀类药物和氯吡格雷是心血管病患者的常用联合用药,尤其在严重动脉粥样硬化者和急性冠脉综合征病人。大部分脂溶性他汀类药物(如洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀)都是 CYP 家族的底物,主要经过 CYP3A4 代谢。因此,这类他汀药物可通过竞争性抑制氯吡格雷的代谢而干扰后者的抗血小板疗效。有研究报道阿托伐他汀可减低氯吡格雷抗血小板聚集的效力,且具有剂量依赖性;而水溶性的普伐他汀不经 CYP3A4 代谢,故不影响其抗血小板活性;氟伐他汀主要经 CYP2C9 代谢,rosuvastatin(瑞舒伐他汀)也不经 CYP3A4 代谢,因此这些他汀药对氯吡格雷的影响较小。但新近的几项针对阿托伐他汀与氯吡格雷的相互作用的临床研究似并未发现二者之间相互影响。这个问题还需进一步更多的研究以澄清。(3) 其他药物:一些大环内酯内抗生素如红霉素作为 CYP3A4 的抑制剂可削弱氯吡格雷抗血小板聚集的能力;而利福平(CYP3A4 诱导剂)则增强了氯吡格雷的作用。吡格类抗真菌药如伊曲康唑、选择性免疫抑制剂如环孢菌素、蛋白酶抑制剂、二氢

吡啶类钙离子拮抗剂、葡萄汁都是潜在的 CYP3A4 抑制剂,可能会影响氯吡格雷的代谢而影响其抗血小板活性,而 CYP3A4 诱导剂则可能存在增强作用。这些药物仅在个别的情况下才有可能与氯吡格雷合用,其确切的作用也无法通过大规模临床研究证实,但在临床的工作中,还需引起足够的重视。

三、新的抗血小板药物

prasugrel (CS - 747) 属第 3 代噻吩吡啶类抗血小板药,可以直接阻断 P2Y₁₂ 受体,具有较强的抗血小板活性,是氯吡格雷的 10 ~ 100 倍,且受代谢影响较小。前不久结束的 TRITON - TIMI38 对 13608 急性冠脉综合征行 PCI 的病人进行了与氯吡格雷的对比研究,结果显示 prasugrel 比氯吡格雷具有更好的抗血小板效果,尤其是那些对后者反应不佳的患者,服用此药后疗效也很可靠,且人群差异较小^[18]。今年 7 月,美国 FDA 已经批准将此药用于急性心肌梗死和不稳定性心绞痛进行介入治疗的病人。但是 prasugrel 的出血事件明显高于氯吡格雷,特别是老年、低体重和既往缺血性脑血管发作的患者,而且还可增加冠脉搭桥术 (CABG) 后病人的出血风险。ticagrelor (AZD6140) 是一种环戊三唑吡啶类药物,能够直接作用于 ADP 受体,不需经过肝脏代谢,不受体内代谢影响,其疗效优于氯吡格雷;而且其对 ADP 受体为可逆性,故不增加出血风险。新近公布的 PLATO 研究对 18624 例急性冠脉综合征病人进行了 ticagrelor 与氯吡格雷的对比研究,结果显示 ticagrelor 抗血小板疗效肯定,能够降低各种心血管事件的发生率和病死率,且不伴有出血事件的增加。prasugrel 和 ticagrelor 都是口服制剂。另外一种新药 cangrelor 为静脉注射抗血小板药物,也是 P2Y₁₂ 受体直接阻断剂, cangrelor 结构与 ATP 类似,能够有效阻断 ADP 诱导的血小板聚集。目前正在进行两项 III 期大规模临床研究 (CHAMPION PCI and CHAMPION PLATFORM) 进行对比观察^[19]。

四、血小板功能监测在心血管疾病应用及其意义

血小板功能测定无论在心血管事件的预后判定还是评估抗血小板药物抵抗方面都是不可或缺的手段,但目前尚无一种真正可靠的方法来定义和确切评估血小板功能。为预测心血管事件的发生,目前多用测定血小板聚集的功能来评价抗血小板药物的效果,临床上还可根据药物的作用特点增加一些相应的特异指标,通过几个指标相互补充来争取尽量准确的反映体内的血小板功能状况。目前这些指标仅能用于

科研,但尚不具备简便、可靠、重复性稳定的临床评估的要求。目前常用的评价血小板功能方法有:流式细胞技术、血管扩张剂刺激的磷蛋白测定 (VASP - assay)、光比浊法聚集测定 (LTA)、ADP 诱导的血小板聚集等。LTA 曾作为血小板功能的标准测定方法,是判定血小板功能的金标准,但其费时、费血 (样本量要求大) 和成本高昂,无法作为随时监测的手段;ADP 诱导的方法受标本的储存时间和血浆纤维蛋白含量影响较大,结果不稳定;Verify Now 和 MEA 简单、迅速,只需少量标本,可作为血小板功能常规检查,但对识别高危病人意义尚不足。

总之,正因为抗血小板药物在临床上得到广泛的认可并应用,因此正确把握用药的剂量和效果、规避用药风险、合理地进行联合用药等一系列问题才显得尤为重要。对这些问题的不断深入和全面的认识,乃至有效解决,是近些年抗血小板治疗观念和相关药物飞速进展的原因和动力。相比之下,血小板功能的检测手段尚无法满足临床和科研需要。作为临床医生,更应该对此类问题有全面和深入了解和把握,才能合理恰当地把握抗血小板治疗,最终达到降低心血管事件和各种死亡的最终目标。

参考文献

- 1 Anplatelet trialists collaborative. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients [J]. BMJ, 1994, 308: 81 - 106
- 2 Antithrombotic trialists' collaborationve. Collaborate meta - analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high - risk patients [J]. BMJ, 2002, 324: 71 - 86
- 3 Mehta J, Mehta P, Burger C, et al. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Effect of aspirin [J]. Atherosclerosis, 1978, 31: 169 - 175
- 4 Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin - resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events [J]. Circulation, 2002, 105: 1650 - 1655
- 5 Gum PA, Kotke - Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 961 - 965
- 6 Bhatt DL. Aspirin resistance: More than just a laboratory curiosity [J]. J Am Coll Cardio, 2004, 43: 1127 - 1129
- 7 Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study [J]. Circulation,

- 2003,108;1682-1687
- 8 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996,348:1329-1339
 - 9 Scheiman JM. NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection [J]. *Gastroenterol Clin North Am*,1996,25:279-298
 - 10 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham JN, *et al.* ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use[J]. *Circulation*, 2008,118:1894-1909
 - 11 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease; collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009,373:1849-1860
 - 12 Algra A and Greving JP. Aspirin in primary prevention: sex and baseline risk matter[J]. *Lancet*, 2009, 373: 1821-1822
 - 13 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al.* Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 354-362
 - 14 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2009,360:363-375
 - 15 Collet JP, Hulot JS, Pena A, *et al.* Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study[J]. *Lancet*, 2009,373: 309-317
 - 16 Pena A, Collet JP, Hulot JS. Can We Override Clopidogrel Resistance? [J]. *Circulation*, 2009,119:2854-2857
 - 17 David N. Juurlink DN, Gomes T, *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel [J]. *CMAJ*, 2009,180:713-718
 - 18 Morrow DA, Wiviott SD, White HD, *et al.* Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38[J]. *Circulation*, 2009,119: 2758-2764
 - 19 Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, *et al.* Variability in individual responsiveness to clopidogrel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007,49:1505-1516

(收稿:2009-11-03)

(修回:2009-11-17)

根治性宫颈根除术的临床进展

王 芳 张友忠

宫颈癌仍然是第 3 大妇女常见的恶性肿瘤,仅次于乳腺癌和结直肠癌^[1~20]。宫颈癌的发病有年轻化的趋势,临床治疗的目的已经不仅限于延长患者的生命,如何提高患者术后的生活质量已成为妇产科专家日益关注的问题^[2],而对于年轻未育患者,首要面临的问题是如何保留生育功能。保留生育功能的根治性子宫切除术应运而生,近 10 余年来发展迅速,充分体现了个体化治疗的原则,是治疗早期宫颈浸润癌保留生育能力上新的里程碑。

一、手术方法及特点

1. LVRT:Dargent 等^[3]首次介绍了 LVRT,包括腹腔镜下盆腔淋巴结切除术(LPL)和阴式根治性宫颈切除术(VRT)。先行腹腔镜下盆腔淋巴结清扫,将淋巴结送快速病理,如病理结果阴性则进行 RT 手术,阳性则改为 RH 手术。RT 手术切除部分阴道、穹隆、主韧带及 80 % 的宫颈组织,切除骶韧带时需打开子宫直肠窝,切除的宫颈组织术中也要进行快

速病理检查,以确保癌灶距离切缘 >5mm,最后对保留的宫颈进行环扎,并将宫颈与阴道缝合衔接,称 Dargent 术式。

2. RAT:1997 年 Smith 等^[4]提出了经腹根治性子宫颈切除术(abdominal radical trachelectomy, ART)及淋巴结清扫术,称 Smith 术式。该手术在完成盆腔淋巴结清扫的同时,行广泛性宫颈及宫旁组织切除。其优点是:所有操作都在开腹直视下进行,打开输尿管隧道宫旁组织切除比 LVRT 更充分,较广泛地切除子宫旁组织,消除了肿瘤播散的潜在部位。与 Dargent 术式相比较:Smith 术式为了充分暴露宫旁组织,手术中要求游离子宫动脉,然后采用显微外科手术吻合子宫动脉断端^[5],因涉及复杂的显微血管技术而难以推广。目前子宫动脉可以游离但不切断,使得 RAT 得到推广。

二、根治性宫颈切除术的临床应用

1. 手术筛选标准:迄今国外文献报道 900 余例各种根治性宫颈切除术中^[6],LVRT 占大多数,目前的手术适应证可归纳为以下几个方面:①有生育要求