·综 述·

ERK1/2 对巨核细胞增殖分化和血小板生成的调控作用及研究进展

Advance and regulation of ERK1/2 on megakaryocytes differentiation and thrombocytopoiesis

张 舟,王军平 (第三军医大学军事预防医学院全军复合伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400038)

[关键词] ERK1/2;巨核细胞;分化;血小板
[中图分类号] R331.143 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)05-0532-04

血小板由骨髓巨核细胞经过一系列的增殖、分化和成熟过程而最终生成,在此过程中巨核细胞受到不同细胞因子及信号途径的有序调控。属促分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)家族的细胞外信号调节激酶 ERK1/2(也称 p44/p42)是一类在细胞增殖和分化等重要生命活动中发挥重要作用的信号传导分子。大量研究表明,ERK1/2 与巨核细胞的增殖、分化和血小板生成密切相关[1-3]。本文主要从 ERK1/2 对巨核细胞的增殖、分化、血小板生成以及与其他信号转导途径的协同作用 3 个方面进行了综述,以期对血小板生成的调节机制提供更深刻的认识,也为相关药物的研发提供依据和参考。

1 背景

巨核细胞增殖、分化并最终生成血小板需经历一系列连续而又相对独立的过程:造血干细胞增殖、分化形成巨核系祖细胞,然后经过原始巨核细胞和前巨核细胞的转变而分化为成熟巨核细胞,成熟巨核细胞最终生成并释放血小板。

促分裂原活化蛋白激酶(MAPKS)属于苏氨酸、丝氨酸激酶,主要参与调控真核生物细胞内有关增殖、迁移、分化和凋亡的细胞应答[4]。MAPK 家族不同成员的活化依赖苏氨酸和酪氨酸残基组成的特定模体(Thr-Xaa-Tyr)的磷酸化[5],而 MAPK 的活化受上游二元特异性激酶-促分裂原活化蛋白激酶激酶(MAPKKs 或 MEKs)的调控。MAPK 可被广泛刺激物所激活,现普遍认为巨核细胞内 MAPK 短暂、强度高的活化能够促使细胞周期的递进和细胞增殖,而当它处于持续激活状态,刺激信号传递至细胞核,则使细胞生长停滞,巨核细胞成熟表面标记物表达增高,促进分化[6]。作为 MAPK 家族成员之一,细胞外信号调节激酶(ERK1/2 或 p44/p42)属于丝氨酸/苏氨酸残基的蛋白激酶,是细胞信号转导的重要途径之一。活化的 ERK 分子能将多种细胞外信号(如生长因子、细胞因子、肿瘤启动因子等)通过磷酸化形式逐级传递至细胞核,激活 c-Jun、c-Fos、ATF、ELK1 等转录因子,并连同与细胞增殖和细胞外基质(ECM)积聚有关的生长因子、纤维连接蛋白、层粘连蛋白 B、胶原蛋白酶基因及细胞周期素 D1,调控细胞增殖分裂及分化。有研究显示,ERK 对巨核细胞分化抗原 GPIIb(CD41)的转录起主要调节作用,ERK 启动的转录活性依赖 GPIIb 基因最邻近的启动子,该启动子位于其转录起始位点上游 114 bp 范围内[7]。在此区域中球蛋白转录因子 1(globin transcription factor 1,GATA-1),Ets 和 Sp1 转录因子的共有序列为 ERK 启动转录所必须,巨核细胞活化因子 B(MafB)受 ERK 激活,协同增强该邻近启动子的转录活性。

2 ERK1/2 与巨核细胞增殖、分化

促血小板生成素(TPO)是迄今为止发现的在巨核细胞生长、分化过程中最主要且作用最强的细胞因子。近年来有研究表明,TPO 不但对巨核细胞增殖、分化及血小板生成起主要调控作用,它还能促进造血干细胞的增殖[8]。对于 TPO 激活 ERK 的作用机制,有研究表明 TPO 通过结合其受体 c-Mpl,启动下游的 Ras/Raf1 和 Rap1/B-Raf,从而激活 ERK,而且 Rap1/B-Raf 对 ERK 信号通路的活化起到维持作用[1,9]。而 TPO 能否激发细胞强度高且持续时间长的 ERK 信号,则取决于受体 c-Mpl 一些特定的胞浆区结构域,这些结构域中的 71 到 94 残基是 TPO 促进巨核细胞成熟所必须,因此这些结构域和下游的信号通路可能与活化的 ERK 分子强度的改变有关[2]。在 Rojnuckarin 等[3]的研究中,TPO 作用后可迅速上调 BAF3 细胞(一种依赖细胞因子并表达 TPO 受体 c-Mpl 的细胞系)以及小鼠原代巨核细胞内 ERK 的磷酸化,而且 BAF3 细胞内 ERK 的活化既不依赖 Box2 远端的细胞质信号结构域,也与上游的细胞衔接蛋白 SHC 无关。当 ERK 活性受抑制时,BAF3/Mpl 细胞依赖 TPO 的增殖活性大幅降低,平均多倍体数量也急剧减少。而之前的研究[8]显示,ERK 与 TPO 诱导巨核细胞的分化作用密切相关,而与其促增殖效应无明显关联,因为将 MEK 抑制剂 PD98059 分别作用于 TPO 处理培养的 UT7 细胞(一种成巨核细胞系),通过与 GM-CSF 培养的同种细胞比较后发现,GM-CSF 组无明显变化,而 TPO 处理组细胞胞核内平均多倍体数量显著下降,但增殖活性不受影响。所以 ERK 的促增殖作用在不同种类或发育时期的巨核细胞中可能存在差异。关于 ERK

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201305032
[基金项目] 国家自然科学基金(NO.31071025);全军"十二"后勤科研重点项目(NO. BWS11J009);创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室专项基金(NO. SKLZZ201115)
[通讯作者] 王军平,电话:(023)68752283,E-mail:wangjunping@tmmu.edu.cn
[收稿日期] 2013-06-13 [修回日期] 2013-06-28

对造血干细胞的调节作用,有实验观察到人 CD34 + 细胞在 TPO 作用下,CD41 的上调和多倍体程度增高都与 ERK 的磷酸化强度密切相关[10]。以上研究表明 ERK 信号转导途径是 TPO 发挥促进巨核细胞增殖、分化作用的一个关键因素。

佛波醇(PMA)是蛋白激酶 C(PKC)的激动剂,具有诱导巨核细胞分化的作用。在 PMA 作用下人红系白血病细胞 K562 向巨核细胞分化程度增高,出现生长停滞及形态学改变,细胞间、细胞与基质间粘附性增强。期间 Western blot 检测到细胞内 ERK1/2 蛋白表达量大幅上升且强度持续 2 h,并在 24 h 内逐渐恢复至基态水平。而通过抑制 MEK-ERK1/2 的活性可以逆转细胞的上述改变。值得注意的是,抑制剂不是阻断 PMA 诱导的下游 BCR-ABL 激酶和早期整合蛋白信号途径,而是通过抑制细胞表面 gpIIb/IIIa(CD41)的表达,从而抑制细胞分化。另一方面,由于 PMA 诱导的下游信号通路是由 PKC 的活化所启动,而此活化过程也依赖于 ERK1/2 对细胞周期停滞的调控[11]。另外,有实验尝试将变构活化的突变体促分裂原活化蛋白激酶激酶(MKK)转染入 K562 细胞中以持续激活胞内 ERK,加入 PMA 刺激作用后细胞粘附能力及伸展性随即增高,血小板特有的整合蛋白 αIIbβ3 的表达上调。而抑制 MKK-ERK1/2 或野生型 MKK 由于无法激活下游 ERK 均不能使细胞产生以上变化[12]。值得注意的是,ERK 活化的同时还抑制了红细胞标记物 α 球蛋白的表达,所以 ERK1/2 可能在促进造血祖细胞向巨核细胞分化的同时,抑制向旁系分化所必须的细胞内应答。12-O-十四烷酰佛波醇-13-醋酸酯(TPA)同样具有激活 PKC 的作用,是一种很强的促巨核细胞分化的诱导剂。虽然 TPA 作用 1 h 即可上调胞内 ERK 磷酸化表达量,但只在作用 24 h 后(ERK 持续活化 24 h)流式细胞仪才能检测出胞膜表面 CD41 的表达增高。在 TPA 作用细胞后的 18 h 内任何时间点,通过抑制 ERK 活性可以完全阻断 TPA 的促分化作用;而在作用 24 h 后抑制剂则不能逆转细胞分化,并且用 TPA 和抑制剂共同作用后的细胞液重新培养未处理的细胞,仍可以促进细胞分化[13]。提示 ERK 可能介导细胞的自分泌信号回路,即 ERK 的持续激活可能诱导细胞自分泌其它促分化因子从而启动分化程序。但造成这一结果的原因也可能只是由于经过连续培养后微环境中细胞代谢物的积聚或者营养成分耗竭导致细胞停止增殖转为分化。总之该现象引发了对 ERK 与巨核细胞分化的启动和作用机制新的猜想,有待于进一步验证。

此外,一些学者在研究其他物质对巨核细胞分化,血小板生成的影响时,通过观察这些化合物作用后 ERK 激活与细胞分化的联系,也间接证明了 ERK 的促分化作用。例如,Meshkini 等[14]在研究可促进白血病细胞分化或凋亡的天然植物药物时,发现从狼毒属瑞香科植物中提取的一种瑞香类双萜 3-hydrogenkwadaphnin(3-HK)具有强烈的诱导 K562 细胞向巨核细胞分化的作用,还可使细胞周期蛋白 D1 和 p21Cip/WAF1 表达增高,而 3-HK 的促分化作用同样依赖于 ERK 的持续激活。还有研究[15]证实纤维连接蛋白(FN)对人成巨核细胞 CHRF-288 和人 UT-7/TPO 细胞均具有促增殖、分化的作用。Melemed 等[16]观察到干细胞因子(SCF)作用 CMK 细胞后也能够促进细胞 CD41、CD61 的表达及巨核细胞的形态学改变,而 SCF 的诱导作用同样可被 PD98059 所拮抗,说明 ERK/MAPK 可能是多种细胞因子促进巨核细胞分化的共同细胞信号转导途径。

3 ERK1/2 与血小板生成

纤维连接蛋白(FN)是骨髓细胞外基质的主要成分[17],有研究显示 FN 与 PMA 对巨核细胞 ERK 的激活存在某种协同作用[18],可能共同参与调节血小板前体的产生。因为相比单独作用,将 FN 与 PMA 联用时可显著上调 ERK 磷酸化蛋白水平。加入 MEK 和 PKC 抑制剂 PD98059 和 GF109203X 后,血小板前体生成受阻,但细胞粘附功能和胞体的形态学改变不受影响。此外,该实验还证实同属于 MAPK 家族的 JNK1 和 p38MAPK 途径与 FN/PMA 刺激 CHRF-288 细胞分化及类血小板前体的形成无关。骨髓基质细胞衍生因子 1α(SDF1α)是促进巨核细胞从骨内膜龛迁移至血管窦内皮细胞,进而释放血小板的主要趋化因子[19]。实验证实 MEK-ERK1/2 在介导 C57BL6 小鼠骨髓来源的巨核细胞对 SDF1α 浓度梯度的迁移运动以及血小板前体的生成起主要作用[20]。而胚胎鼠肝脏来源的巨核细胞虽然在 SDF1α 受体 CXCR4 的基因水平与前者无明显差别,但只表达极少的 CXCR4,因而无法产生对 SDF1α 浓度梯度的迁移运动。此外,虽然两种细胞在 TPO 作用后 ERK1/2 磷酸化的强度相当,但胚胎鼠肝脏来源的巨核细胞生成血小板前体的数量几乎为骨髓源巨核细胞的 3 倍,此现象一方面提示 ERK1/2 对不同器官来源的巨核细胞血小板前体生成的调节可能存在不同的作用阈值,另一方面则说明两种不同发育时期、不同脏器来源的巨核细胞在血小板前体形成阶段,细胞内应答的调节机制也存在差异。

另外,现已证实细胞微管系统在血小板前体形成中发挥重要作用[21],微管相关蛋白是其主要动力来源,提供血小板前体运动和释放需要的动能,并调节微管网络的形成,而编码这些蛋白的相关基因大多为 MAPKs 作用的靶点[22],所以这也说明 ERK1/2 在血小板前体形成和释放过程中发挥重要作用。

4 与其他信号转导途径对巨核细胞的协同调节作用

Guerriero 等[23]通过在 TPO 诱导 CD34 + 细胞分化成的终末巨核细胞中重复低剂量加入抑制剂 PD98059,发现随 ERK 磷酸化水平降低培养体系中胞质增大的巨核细胞数量反而增多,胞核内 DNA 含量上升,多倍体程度升高。与此同时,AKT 磷酸化水平显著上调。深入研究发现 PI3K-AKT-mTOR-p70S6K 信号级联通路参与调控细胞周期递进,核内有丝分裂,多倍体形成等巨核细胞终末分化的过程,并与细胞周期蛋白 D3 向胞核的定位密切相关。所以 ERK1/2 与 AKT 可能存在交叉作用,并呈反向关联,即巨核细胞的早期增殖、分化依赖于 ERK1/2 的持续激活,而 AKT 的活化则处于较低水平;当细胞处于终末分化阶段,核内有丝分裂、多倍体形成需要 AKT 磷酸化的高表达,同时 ERK1/2 的低度活化或抑制。

细胞核因子-kB(NF-kB)已被证实参与 TPO 及 PMA 诱导的巨核细胞分化[24]。作为 ERK1/2 的下游效应分子,P90 核糖

体 S6 激酶(RSK)在 PMA 诱导细胞分化的过程中,其活化强度与 PMA 作用时间、剂量呈正比关系。野生型 RSK1 的过度表达在协同 PMA 诱导促分化的同时可增强 NF-kB 活性。而 IkBa 激酶的显性抑制突变体 S32A/S36A 的过表达,均可抑制 PMA 和 RSK1 的促分化作用。抑制 ERK 活性、阻断细胞分化的同时,也显著下调 RSK 和 NF-kB 的活化水平,提示 NF-kB 介导的促巨核细胞分化的信号可能是 P90 核糖体 S6 激酶(RSK1)通路的下游组成成分,并且可能存在从 ERK 到 RSK1,再传递至 NF-kB 的细胞内信号级联反应在细胞分化过程中发挥作用。

Leger 等[25]在研究薯蓣皂苷配基 diosgenin 对人巨核母细胞系 HEL 的促分化作用时也证实 ERK 的激活为必要因素,并且在此过程中伴随 p38/MAPK 途径的抑制,而且在分化程度高的 HEL 细胞中 ERK 活性较强的同时 NF-κB, Akt and Bcl-x 受到持续抑制。有实验分别运用 RNA 干扰技术和 p38 抑制剂 SB203580 抑制 p38αMAPK 后均可显著增强 PMA 的促分化效应[26]。精氨酸蛋白甲基转移酶 1(PRMT1)对巨核细胞分化具有明显抑制作用,然而在 p38 抑制的细胞中,PRMT1 对细胞分化的负向调节作用消失,将基因正常表达后则可重建 PRMT1 的抑制作用。说明 p38α 途径与精氨酸蛋白甲基转移酶 1 对巨核细胞分化的抑制作用密切相关。而且还发现 PRMT1 并非直接抑制 ERK 活性,而是通过增强 p38αMAPK 的活性从而逆向调节巨核细胞的分化,以上结果表明 MAPK 家族的另一成员-p38αMAPK 具有抑制巨核细胞分化的作用。

5 结语

以往的研究证据已充分证明 ERK/MAPK 信号传导途径对巨核细胞增殖分化具有重要调控作用,并与其他信号转导途径如 JAK-2-STAT5, NF-kB, PI3K-AKT-mTOR 等可能存在级联或协同效应,共同调节从幼稚巨核细胞到成熟巨核细胞的发育过程。但有关 ERK 参与调节血小板前体形成及释放的相关研究相对缺乏,原因可能在于以现有实验技术条件难以很好维持状态稳定的终末期巨核细胞以供研究之用,而通常作为研究对象的大多是具备无限增殖潜能的血液系肿瘤细胞,这些细胞模型之间、与正常人体或动物巨核细胞之间,在生理特性,对刺激敏感性等方面存在差异,所以尚需更多的围绕正常人体或动物原代巨核细胞的研究证据以进一步阐明。

综上所述,细胞外信号调节激酶(ERK1/2)在巨核细胞分化、成熟过程中发挥重要的促进作用,今后如能进一步揭示其在晚期巨核细胞终末分化,血小板生成、释放等方面的作用机制,将有助于我们全面了解 ERK/MAPK 信号分子对原始巨核细胞到血小板生成过程的调节作用,从而对相关血液系统疾病如原发性血小板减少/增多症或因临床放化疗,急性辐射损伤造成的血小板减少等病因机制获得更深入的认识,为临床诊疗及药物研发提供理论基础和新思路。

[参考文献]

[1] Garcia J, de Gunzburg, Eychene A, et al. Thrombopoietin-mediated sustained activation of extracellular signal-regulated kinase in UT7-Mpl cells requires both Ras-Raf-1- and Rap1-B-Raf dependent pathways [J]. Mol Cell Biol, 2010, 21(8): 2659 – 2670.

[2] Rouyez MC, Boucheron C, Gisselbrecht S, et al. Control of thrombopoietin-induced megakaryocytic differentiation by the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Mol Cell Biol, 1997, 17(9): 4991 – 5000.

[3] Rojnuckarin P, Drachman JG, Kaushansky K. Thrombopoietin-induced activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in normal megakaryocytes: role in endomitosis[J]. Blood, 1999, 94(4): 1273 – 1282.

[4] Roux PP, Blenis J. ERK and p38MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions[J]. Microbiol-MolBiol Rev, 2004, 68(2): 320 – 344.

[5] Anderson NG, Maller JL, Tonks NK, et al. Requirement for integration of signals from two distinct phosphorylation pathways for activation of MAP kinase[J]. Nature, 1990, 343(6259): 651 – 653.

[6] Marshall CJ. Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation[J]. Cell, 1995, 80(2): 179 – 85.

[7] Sevinsky JR, Whalen AM, Ahn NG, et al. Extracellular signal-regulated kinase induces the megakaryocyte GPIIb/CD41gene through MafB/Kreisler[J]. Mol Cell Biol, 2010, 24(10): 4534 – 4545.

[8] Ku H, Yonemura, Kaushansky K, et al. Thrombopoietin, the ligand for the Mpl receptor, synergizes with steel factor and otherearly acting cytokines in supporting proliferation of primitive hematopoietic progenitors of mice[J]. Blood, 1996, 87(11): 4544 – 4551.

[9] Matsumura I, Nakajima K, Wakao H, et al. Involvement of prolonged Ras activation in thrombopoietin-induced megakaryocytic differentiation of a human factor-dependent hematopoietic cell line[J]. Mol Cell Biol, 2011, 18(7): 4282 – 4290.

[10] Miyazaki RH, Ogata, Kobayashi Y. Requirement of thrombopoietin-induced activation of ERK for megakaryocyte differentiation and of p38 for erythroid differentiation[J]. Ann Hematol, 2010, 80(5): 284 – 291.

[11] Herrera R, Hubbell S, Decker S, et al. A role for the MEK MAPK pathway in PMA-induced cell cycle arrest modulation of megakaryocytic differentiation of K562 cells[J]. Exp Cell Res, 1998, 238(2): 407 – 414.

[12] Whalen AM, Galasinski SC, Shapiro PS, etal. Megakaryocytic differentiation induced by constitutive activation of mitogen-activated protein kinase kinase[J]. Mol Cell Biol, 1997, 17(4): 1947 – 1958.

[13] Racke FK, Lewandowska K, Goueli S, et al. Sustained activation of the extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase pathway is required for megakaryocytic differentiation of K562 cells [J]. J Biol Chem, 1997, 272(37): 23366 – 23370.

[14] Meshkini A, Yazdanparast R. Involvement of ERK/MAPK pathway in megakaryocytic differentiation of K562 cells induced by 3-hydrogenkwadaphnin[J]. Toxicol In Vitro, 2008, 22(6): 1503 – 1510.

[15] Kawaguchi T, Hatano R, Yamaguchi K, et al. Fibronectin promotes proplatelet formation in the human megakaryocytic cell line UT-7/TPO [J]. Cell Biol Int, 2012, 36(1): 39 – 45.

[16] Melemed AS, Ryder JW, Vik TA. Activation of the mitogen-activated protein kinase pathway is involved in and sufficient for megakaryocytic differentiation of CMK cells[J]. Blood, 1997, 90(9): 3462 – 3470.

[17] Nilsson SK, Debatis MF, DoonerMS, et al. Immunofluorescence characterization of key extracellularmatrix proteins in murine bone marrow in situ [J]. HistochemCyto-chem, 1998, 46(3): 371 – 377.
[18] Jiang F. Fibronectin- and protein kinase C-mediated activation of ERK/MAPK are essential for proplatelet like formation [J]. Blood, 2002. 99(10): 3579 – 3584.
[19] Hattori K, Heissig B, Rafli S. The regulation of hematopoietic stem cell and progenitor mobilization by chemokine SDF-1 [J]. Leuk Lymphoma, 2003, 44(4): 575 – 582.
[20] Mazharian A, Watson SP, Séverin S. Critical role for ERK1/2 in bone marrow and fetal liver_derived primary megakaryocyte differentiation, motility, and proplatelet formation [J]. Exp Hematol, 2009, 37(10): 1238 – 1249.
[21] Patel SR, Richardson JL, Schulze H, et al. Differential roles of microtubule assembly and sliding in proplatelet formation by megakaryocytes [J]. Blood, 2005, 106(13): 4076 – 4085.
[22] Ray LB, Sturgill TW. Insulin-stimulated microtubule associated protein kinase is detectable by analytical gel chromatography a35-kDa protein in myocytes, adipocytes, and hepatocytes [J]. Arch Bio-chem-Biophys, 1988, 262(1): 307 – 313.
[23] Guerriero R, Parolini I, Testa U, et al. Inhibition of TPO-induced MEK or mTOR activity induces opposite effects on the ploidy of human differentiating megakaryocytes [J]. Journal of Cell Science, 2006, 119(4): 744 – 752.
[24] Kim KW. Extracellular signal-regulated kinase/90-kDa ribosomal S6 kinase/nuclear factor-kappa B pathway mediates phorbol 12-myristate 13-acetate-induced megakaryocytic differentiation of K562 cells [J]. Journal of Biological Chemistry, 2007, 276(16): 13186 – 13191.
[25] Leger DY, Liagre B, Beneytout JL. Role of MAPKs and NF-kappaB in diosgenin-induced megakaryocytic differentiation and subsequent apoptosis in HEL cells [J]. Int J Oncol, 2006, 28(1): 201 – 207.
[26] Chang YI, Hua WK, Yao CL, et al. Protein-arginine methyltransferase 1 suppresses megakaryocytic differentiation via modulation of the p38 MAPK pathway in K562 cells [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(27): 20595 – 20606.

(编辑:周小林)

子宫动脉栓塞术治疗产科出血的进展

Progress of uterine artery embolization in obstetric hemorrhage

朱 静,李幼飞,李 真,杨 鹰 (第三军医大学新桥医院妇产科,重庆 400037)

[关键词] 子宫动脉栓塞术;产科出血;研究进展
[中图分类号] R713 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)05-0535-03

近年来,由于剖宫产以及人工流产率的渐升,产科出血(obstetrics hemorrhage,OH)的发生率亦有相应上升。产科出血是我国孕产妇死亡的首要原因[1-2]。减少产科出血,降低孕产妇死亡率是临床治疗的首要目标。以往保守治疗效果不确切,而外科手术治疗因创伤大、并发症高、甚至使患者丧失生育能力,而不被患者接受。自 1979 年子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization,UAE)首次治疗产科出血并取得成功后[3],UAE 以创伤小、操作灵活、保留子宫等优点得到迅速发展[4]。本文就子宫动脉栓塞术治疗产科出血的现状综述如下。

1 子宫动脉栓塞术临床应用

1.1 子宫动脉栓塞术的理论基础

宫缩乏力、胎盘因素的出血、软产道损失性出血、凝血功能障碍出血是产科出血的常见病因。产科出血因病因不同,其血供来源往往也不同,如剖宫产术后引起的出血常来源于子宫动脉上支;而经阴道分娩引起阴道裂伤性出血常来源于子宫动脉下支。子宫动脉栓塞术能达到止血的目的是因为:造影能快速显示出血部位,在造影引导下准确推注栓塞剂,闭塞动脉管腔,达到止血的目的[5];当栓塞剂注入时,可引起血小板聚集,促进血栓形成,进一步止血;子宫平滑肌纤维由于血供减少缺血缺氧使收缩加强,更加有效控制子宫出血。子宫动脉栓塞术主要阻塞子宫动脉末梢以上的管腔,对毛细血管网无影响[6],通常在术后 3 d 子宫动脉侧支循环建立,10 ~ 14 d 栓塞剂开始逐渐被吸收,大多数血管再通,恢复子宫功能[7]。

1.2 UAE 的适应证与禁忌证

UAE 的适应证并未得到明确阐述,但是治疗产科出血常用的手术指征如下:①经保守治疗无效的顽固性出血患者;②要求保留子宫的患者;③希望避免手术的患者。治疗前,需对患者病情进行全面评价,以明确 UAE 是唯一的治疗方案,同时除外子宫肌瘤(带蒂浆膜下型)、子宫中 – 重脱垂、卵巢(附件)肿块、恶性肿瘤(平滑肌肉瘤、子宫内膜癌)等妇产科疾患[4]。UAE 绝对禁忌证较少,主要的禁忌证包括造影剂过敏、肾功能不全、凝血功能障碍、子宫肌瘤(带蒂浆膜下型)、子宫中重脱垂、卵巢(附件)肿块、恶性肿瘤(平滑肌肉瘤、子宫内膜癌)、压迫性尿失禁和有生育计划的妊娠等[8]。

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201305033
[收稿日期] 2013-03-17 [修回日期] 2013-03-30