

- [J]. Purinergic Signal, 2013, 9(3): 307-324.
- [22] Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease[J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31(5): 377-406.
- [23] Anccasi RM, Ornelas IM, Cossenza M, et al. ATP induces the death of developing avian retinal neurons in culture via activation of P2X7 and glutamate receptors[J]. Purinergic Signal, 2013, 9(1): 15-29.
- [24] 马建芳, 杨中汉, 宋志宏, 等. 大剂量葡萄糖诱导人视网膜内皮细胞凋亡[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(5): 435-438.
- [25] Sugiyama T. Role of P2X7 receptors in the development of diabetic retinopathy[J]. World J Diabetes, 2014, 5(2): 141-145.
- [26] Sugiyama T, Oku H, Komori A, et al. Effect of P2X7 receptor activation on the retinal blood velocity of diabetic rabbits[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(8): 1143-1149.
- [27] Seyedarabi A, Cheng L, Zachary I, et al. Production of soluble human vascular endothelial growth factor VEGF-A165-heparin binding domain in Escherichia coli [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55690.
- [28] Hubbell MC, Semotiuk AJ, Thorpe RB, et al. Chronic hypoxia and VEGF differentially modulate abundance and organization of myosin heavy chain isoforms in fetal and adult ovine arteries[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2012, 303(10): C1090-1103.
- [29] Hirano T, Iesato Y, Murata T. Multicolor pattern scan laser for diabetic retinopathy with cataract[J]. Int J Ophthalmol, 2014, 7(4): 673-676.
- [30] Han XX, Guo CM, Li Y, et al. Effects of bevacizumab on the neovascular membrane of proliferative diabetic retinopathy: reduction of endothelial cells and expressions of VEGF and HIF-1 α [J]. Mol Vis, 2012, 18: 1-9.
- (收稿日期: 2015-11-15 修回日期: 2016-02-27)
- 综 述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.041

血流动力学监测的研究进展与临床应用*

丁佳慧, 王中林 综述, 彭明清 Δ 审校

(重庆医科大学附属永川医院麻醉科, 重庆 402160)

[关键词] 血流动力学; 血管; 目标导向液体治疗; 监测方法; 综述

[中图分类号] R614

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1989-04

自 1988 年, Shoemaker 首先提出围术期理想循环状态的概念以来, 目标导向治疗(goal-directed fluid therapy, GDFT)的理念后随即被引入到许多围术期液体管理的基础和临床研究中。尽管有证据表明^[1], GDFT 在维持有效血容量、减少术后并发症的发生率和病死率等方面有较大的贡献, 但最有效、最合适的监测方法方面尚未达成共识。因此, 越来越多的液体管理监测技术相继涌现, 从有创到微创再到无创, 人们尝试着用更准确、更无创、更便捷、成本更低的监测技术来指导液体治疗。本文从以上 3 个方面对国内外最新监测技术的研究进展作一概述, 为临床上合理选择血流动力学监测方法提供参考。

1 有创监测方法

肺动脉导管(pulmonary arterial catheters, PAC)即 Swan-Ganz 气囊漂浮导管, 可经外周或中心静脉插入右心系统和肺动脉, 进行心脏和肺血管的压力及心输出量(CO)等多项指标的测定, 从而了解危重患者的血流动力学状态和机体组织的氧合功能。20 世纪 70 年代, PAC 的使用证实了热稀释法测定心排血量的可行性和可靠性, 此后肺动脉漂浮导管的热稀释法即成为了目前公认的测定 CO 的“金标准”。虽然早期研究结果令人满意, 但近年研究表明^[2], 肺动脉楔压(PWAP)和中心静脉压(CVP)并不能灵敏、准确地反映心脏的容量负荷状态, 易受到心内膜功能、血管壁及心室顺应性、胸腔腔内压的变化, 以及 PAC 气囊嵌顿位置等影响, 然而 PAC 监测得到的 PAWP

和 CVP 是通过压力指标来间接反映心脏前负荷状况, 故其监测血流动力学的准确度受到了质疑, 同时由于导管价格昂贵、操作复杂, 创伤性较大, 易出现如心律失常、导管感染、气胸、血栓形成或栓塞等并发症, 对术后转归产生不良影响。此外, 其对监测技术要求较高, 需要经过专门训练的人员进行置管和监测数据^[3], 与它监测功能和精度相似的微创及无创监测技术日益增多, 因此, PAC 的应用已逐渐被取代, 目前仅在心脏手术及危重患者中还有应用。近年有研究提示^[3], 临床应用 PAC 并不能改善成年 ICU 患者的预后, 故 PAC 不应该在 ICU 患者中常规应用。

2 微创监测方法

2.1 脉搏指数连续心输出量(pulse indicated continuous cardiac output, PiCCO) PiCCO 是一种新型的微创血流动力学监测技术, 它无须置管到肺动脉及肺小动脉, 仅需留置 1 根特殊的股动脉热稀释导管及 1 根颈内静脉或锁骨下静脉导管, 通过 PiCCO 心肺容量监护仪, 经热稀释法测得单次心排血量, 采用动脉脉搏波型曲线分析技术可测得连续心排血量, 不仅可以全面反映血流动力学参数与心脏舒缩功能的变化, 还可以精确地监测肺部的生理变化, 并与目前其他同类监测技术相关性好^[4]。

PiCCO 所监测的指标除了每搏输出量变异度(SVV)、脉压变异(PVV)、CO、全心射血分数(GEF)、心脏功能指数

* 基金项目: 重庆市卫计委 2012 年课题(2012-8-187)。 作者简介: 丁佳慧(1989-), 在读硕士, 主要从事目标导向液体治疗研究。

Δ 通讯作者, E-mail: 315747391@qq.com。

(CFI)、体循环阻力(SVR)等外,还有两个方面:(1)引入了监测指标胸腔内血容量(ITBV)和全心舒张末期容积(GEDV);(2)拥有肺水监测的两个特有参数[血管外肺水(EVLW)与肺血通透性指数(PVPI)]。ITBV 和 GEDV 能直接反应心肺前负荷指标,从而避免了以右心代全心、以压力代容积,且避免了胸腔内压力、机械通气、儿茶酚胺、心血管顺应性等因素对监测结果的影响,因此更准确反映心脏容量前负荷的真实情况,从而实施最佳的液体管理^[2]。EVLW 能够在床边反映并量化肺水含量,及能早期、直观、灵敏地预测肺水肿的发生并指导治疗及评估预后^[2]。有研究提示,EVLW 不仅可以预测感染性休克患者的预后及转归,且能有效地指导其治疗^[5]。PVPI 可提示 EVLW 升高的原因,它可鉴别由肺血管通透性增加或容量超负荷、左心衰竭静水压增高所致的肺水肿。此外,PiCCO 还可以通过监测心肌收缩力的改变,早期反映心功能不全,指导改善心功能,有效维持血流动力学稳定,减轻肺水肿。第 2 代 PiCCO 系统还引入了 CeVOX 光纤技术监测中心静脉氧饱和度($ScvO_2$),能够实时反映患者氧供、氧耗情况,且不易受外界因素影响。

PiCCO 技术仍存在一些弊端:(1)测得的数据需定时经过低温盐水的校正,使其在低体温、出血量较大手术中的使用受到了限制。最近有研究表明一种新的校准脉冲波分析方法 VolumeView™/EV1000™ 可能使这种情况得到改善,该技术与 PiCCO 技术准确度相似,目前还处以研究阶段^[6]; (2)其监测需股动脉穿刺并置管,可能会引起血肿或对手术范围造成影响;(3)它对存在主动脉狭窄、主动脉瘤等病变的患者不能准确监测,限制了其在心胸外科手术中的使用等。与 PAC 相比较,PiCCO 有置管简便、创伤小、受干扰小、并发症少,以及可以持续监测等独特优势,近年来得到了广泛的研究。

2.2 FloTrac/Vigileo 系统 FloTrac/Vigileo 系统,是一项通过采集动脉波形并结合患者的基本信息(年龄、性别、身高、体质量等)来分析计算 CO 的技术,仅需一根动脉导管,可以连续、及时地计算 CO、每搏输出量(SV)、SVV、心排指数(CI)、 SvO_2 、SVR 及 CO 指数(SVRi)等血流动力学指标,自动进行持续校正,从而进行个体化监测,指导临床液体治疗。FloTrac/Vigileo 系统历经了 3 代改进与更新,通过更新软件、改进计算方法适当地提高了 FloTrac/Vigileo 系统监测的准确度。Terada 等^[7]研究表明动脉波形心输出量(APCO)与间断热稀释法(ICO)及持续心排量监测法(CCO)具有高度一致性,提示 APCO 可以更好地反映患者血流动力学变化。因此,APCO 作为一种微创、操作简单、准确性高的监测方法,对指导液体治疗有着重要作用。有研究提示,APCO 技术目前对产科患者、单肺通气患者、行早期切痂术的大面积烧伤患者、心功能不全患者等危重及心血管手术患者的血流动力学监测有重要的意义^[8-10]。

与传统的血流动力学监测手段相比,动脉压力波分析技术有其优越性,但它也存在局限性。其监测结果易受多种因素影响,如患者手臂的移动和放置位置、主动脉瓣膜病变、主动脉球囊反搏(intra-aortic balloon pumps, IABP)、心律失常、血管病变及大剂量应用血管活性药物等^[11-12];对右心功能的评价有限制性,成本较高等缺陷使其在临床某些领域的应用受到限制。Kusaka 等^[13]研究发现,在血管张力变化较大时,该技术所获数据不是很确切。Teng 等^[14]研究表明,FloTrac/Vigileo 系统还不能应用于儿童手术的监测。尽管如此,但由于其微创、操作简便、无需人工校准、安全、动态等优势,FloTrac/Vigileo 系

统有良好的应用前景。

2.3 经食道超声多普勒(TEE) TEE 是监测血流动力学的一种微创技术,其基本原理是将同时配有 M 型超声和多普勒超声探头的导管放置于食管近降主动脉平行处,调整探头位置以获取最佳的信号,通过血液流动造成的多普勒效应可以连续、实时地测量 CO 及反映心脏前、后负荷的参数。研究表明,TEE 法与经 PAC 热稀释法测量的结果具有很好的相关性,且对患者的损伤程度远低于有创方法^[15],因此目前广泛应用于指导早期目标导向治疗(EGDT)。但其应用也具有一定的局限性:超声探头定位困难、易受手术操作和体位变化的影响,稳定性欠佳;不适用于食管病变、主动脉病变及神志清醒的患者;专业技术要求高,获得的数据易受主观因素的影响;有可能出现心律失常、食管损伤或穿孔等并发症;设备比较昂贵等^[16]。

2.4 LiDCO 系统 LiDCO 系统^[17],采用锂基染料稀释技术及校准脉冲轮廓分析技术,以氯化锂为指示剂监测 CO,准确性较高。但是由于该系统操作复杂,需要每 8 小时人工校正 1 次,且锂迅速从室温转移到血中,可引起血压波动,需等到血压稳定后测量结果才可可靠,故目前临床上使用较少。

3 无创监测方法

3.1 胸阻抗法(thoracic electrical bioimpedance, TEB) TEB 是一种简便、无创的血流动力学监测方法,其原理是随着心脏舒缩,血管内血流量发生变化,电流通过胸部的阻抗也产生相应的变化,从而通过计算测得 CO、CI、SV、SVR 等参数。有研究提示,该技术与有创血流动力学测定仪一样,能准确地判断心脏功能,反应心脏血流动力学变化。但在临床实际应用中,它易受很多因素影响如特殊体型(肥胖、消瘦等)、严重心律失常、患者体位的变动、皮肤导电性(环境湿度、温度等)等^[18]。此外,有研究表明,该技术与热稀释法等其他监测方法的一致性较差^[19]。

近年来,一种采用生物电抗技术的新型无创 CO 监测仪(NICOM)提高了检测的抗干扰能力和准确性,它是对 TEB 的一种改进,可精确、无创地监测 CO、SV、SVV 等参数,且电极放置位置灵活、便于携带,可用非机械通气患者。多项研究证实,该技术与 PAC 技术、TEE 技术、PiCCO 技术、Vigileo 技术均有较好的一致性^[16,20]。但最近一项研究显示,该技术不能准确评估 ICU 患者的液体反应性,可能与其监测受升压药物及肺水影响有关^[21]。

3.2 部分 CO₂ 重复吸入技术 部分 CO₂ 重复吸入技术是以弥散能力强的 CO₂ 为指示剂,通过气动控制阀让气流进入环形管死腔完成部分 CO₂ 重复吸入,根据 Fick 原理测定 CO。所采用的 NICO 监测系统由脉搏血氧仪、红外线吸收 CO₂ 传感器及气流传感器组成,它通过输入患者身高、体质量等一般情况结合呼吸血气分析结果即可测量并显示 CO。其监测需行气管插管机械通气,且肺内分流、胸部外伤、血流动力学不稳定可能使其监测准确度受影响。有研究提示,该技术监测准确度不如 PAC 法,尤其是在心脏手术的患者。但对于非心脏手术,该技术较 PAC 法能更迅速地检测快速血流动力学变化^[22]。因此,部分 CO₂ 重复吸入技术的临床应用价值有待更进一步的研究。

3.3 连续多普勒超声心排量监测仪(USCOM) USCOM 是一种采用连续多普勒超声波技术,精确监测 CO 的新型 CO 测定仪。其探头通过经胸测量肺动脉血流量、主动脉血流速度,从而监测 CO、SV、SVV 等血流动力学参数。该技术操作简单,且其准确性及可重复性已经得到证实,并与 PAC、PiCCO

等监测方法所得结果无明显差异,因此,无创、方便、连续的 USCOM 技术对准确评估血流动力学状态,及时处理并评价治疗效果有着重要的临床指导意义^[23]。USCOM 的局限性在于测量结果易受诸多因素如心律失常、肺部疾患等影响,且适用人群的年龄受限。

3.4 其他 Nexfin 技术是一种新型、无创的监测方法,它利用光体积描记技术,通过手指袖带持续获得动脉压力波形,进行手指动脉脉搏轮廓分析持续监测 CO,有研究认为该技术在未来目标导向液体治疗的实践中有良好的应用前景^[24]。esCCO 技术是用脉冲波运输时间的方法监测 CO。这些新的无创监测方法的可行性和准确性还有待进一步论证。

4 结 语

血流动力学的监测技术方法多种多样,为临床医生提供了更多的选择。每一种监测技术都有其自身的优势及局限性,有创或微创监测均会给患者带来一定的创伤,增加并发症的发生率,且费用昂贵,不适用于长期监测,但可迅速准确监测多种临床价值高的血流动力学指标;而无创监测避免了损伤,但其测得值与真实值之间仍然存在误差,对于动态变化的反映灵敏度相对较差,故其临床实用性还有待进一步验证。目前关于目标导向液体治疗监测方法的研究中,更支持需要行机械通气的有创的监测方法,但临床上需要接受液体治疗的大部分患者是清醒、无机械通气的,此人群并不适合这些有创的监测方法,因此对无创监测方法的不断研究并改善是十分必要的。对于危重患者来说,只有合理地选择监测方法并灵活联合应用监测指标,才能准确评估血流动力学状况,并及时、正确地指导液体治疗,从而改善患者的预后。

参考文献

- [1] Wilms H, Mittal A, Haydock MD, et al. A systematic review of goal directed fluid therapy: rating of evidence for goals and monitoring methods[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(2):204-209.
- [2] 覃雁,覃学美. 脉搏指示连续心排量监测技术的临床应用[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 7(7):176-177.
- [3] 朱波,李志强,席修明. 临床应用肺动脉导管对 ICU 患者死亡率影响的 Meta 分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 8(8):3479-3484.
- [4] Hadian M, Kim HK, Severyn DA, et al. Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6):R212.
- [5] Zhang Z, Xu X, Yao M, et al. Use of the PiCCO system in critically ill patients with septic shock and acute respiratory distress syndrome: a study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14:32.
- [6] Bendjelid K, Marx G, Kiefer N, et al. Performance of a new pulse contour method for continuous cardiac output monitoring: validation in critically ill patients[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(4):573-579.
- [7] Terada T, Maemura Y, Toyoda D, et al. Semi-invasive monitoring of cardiac output in renal transplantation by a new device using arterial pressure waveform analysis compare with intermittent pulmonary thermodilution[J]. *Masui*, 2010, 59(7):897-901.
- [8] Auler JJ, Torres ML, Cardoso MM, et al. Clinical evaluation of the flotrac/vigileo™ system for continuous cardiac output monitoring in patients undergoing regional anesthesia for elective cesarean section: a pilot study[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, 65(8):793-798.
- [9] 卢家凯,朱琛,王义军,等. FloTrac/Vigileo 系统用于冠状动脉搭桥术中血流动力学监测[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(2):101-105.
- [10] 许福生,吴志云,吴财能. FloTrac/Vigileo 系统在大面积烧伤患者早期切痂手术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(3):254-256.
- [11] Mclean AS, Huang SJ, Kot M, et al. Comparison of cardiac output measurements in critically ill patients: FloTrac/Vigileo vs transthoracic Doppler echocardiography[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39(4):590-598.
- [12] Metzelder S, Coburn M, Fries M, et al. Performance of cardiac output measurement derived from arterial pressure waveform analysis in patients requiring high-dose vasopressor therapy[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(6):776-784.
- [13] Kusaka Y, Yoshitani K, Irie T, et al. Clinical comparison of an echocardiograph-derived versus pulse counter-derived cardiac output measurement in abdominal aortic aneurysm surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(2):223-226.
- [14] Teng S, Kaufman J, Pan Z, et al. Continuous arterial pressure waveform monitoring in pediatric cardiac transplant, cardiomyopathy and pulmonary hypertension patients[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(8):1297-1301.
- [15] Priyana A, Amiliana MS, Andang HJ. GW24-e3583 agreement of stroke volume, cardiac output, and systemic vascular resistance between swan-ganz and echocardiography[J]. *Heart*, 2013, 99(Suppl 3):A199.
- [16] Waldron NH, Miller TE, Thacker JK, et al. A prospective comparison of a noninvasive cardiac output monitor versus esophageal Doppler monitor for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery patients[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(5):966-975.
- [17] Bisgaard J, Toft P. Intraoperative goal-directed fluid therapy--which goals should we choose? [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(4):495-496.
- [18] Suehiro K, Joosten A, Alexander B, et al. Guiding goal-directed therapy[J]. *Curr Anesthesiol Rep*, 2014, 4(4):360-375.
- [19] Raue W, Swierzy M, Koplín G, et al. Comparison of electrical velocimetry and transthoracic thermodilution technique for cardiac output assessment in critically ill patients[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(12):1067-1071.
- [20] Thiele RH, Bartels K, Gan TJ. Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(1):177-185.
- [21] Kuperszytch-Hagege E, Teboul JL, Artigas A, et al. Bio-reactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients

[J]. Br J Anaesth, 2013, 111(6): 961-966.

[22] Pugsley J, Lerner AB. Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare? [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2010, 14(4): 274-282.

[23] 段怡, 冯艺. 无创超声心排量监测仪的临床应用进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 7(7): 716-718.

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.042

[24] Ameloot K, Van De Vijver K, Van Regenmortel N, et al. Validation study of Nexfin continuous non-invasive blood pressure monitoring in critically ill adult patients [J]. Minerva Anestesiologica, 2014, 80(12): 1294-1301.

(收稿日期: 2015-11-15 修回日期: 2016-02-25)

高迁移率族蛋白 A2 基因与肿瘤关系的研究进展

傅孝媛¹, 张献全¹综述, 周琪²审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤科, 重庆 400038; 2. 重庆市涪陵中心医院肿瘤科, 重庆 408000)

[关键词] 肿瘤; 基因; HMGA2

[中图分类号] R73-37

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1992-04

高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 基因已被公认为是一种新的癌基因, 是高迁移率族 (high mobility group, HMG) 蛋白超家族成员之一。大量的研究发现 HMGA2 与肿瘤的发生、发展、预后密切相关, 甚至有望成为肿瘤基因治疗的新靶点。HMGA2 在恶性肿瘤发生、发展中的作用正成为癌症研究的一个热点问题。

1 HMGA2 的结构

HMG 蛋白由 HMGA (HMGI/Y)、HMGB (HMGI/HMG2) 和 HMGN (HMGI4/HMGI7) 3 个超家族组成。HMGA 蛋白家族分子较小, 在非结合的溶解状态下, 无规则卷曲约占所有蛋白质构象的 73%, 仅有少量的二级结构。其中, HMGA 家族包括: HMGA1a、HMGA1b、HMGA1c 和 HMGA2^[1]。HMGA2 基因位于人类 12 号染色体的 q15 区, 长 10 kb, 由 5 个外显子和 4 个内含子组成。HMGA2 基因编码含 1×10^9 个氨基酸 (AA) 的完整蛋白产物, 相对分子质量 12×10^3 , 表达定位于细胞核, 属于非组蛋白染色体蛋白。其 AA 组成以富含脯氨酸、碱性氨基酸和酸性氨基酸为特点, 在体内呈高度磷酸化状态, 含 3 个相互独立而又结构相似的 AT 沟和 1 个酸性的 C 末端。由于这 3 个 DNA 结合区域能够特异性地结合至 DNA 序列中富含 AT 的小沟内而形成半月形结构, 因而又被命名为 AT-hooks。HMGA2 可以通过 AT-hooks 与 DNA 结合, 继而改变染色质的结构, 使之发生弯曲、拉伸、卷曲、成环或解链, 从而调节靶基因的转录。而酸性 C 末端可以和 H1 组蛋白结合, 通过磷酸化和乙酰化作用影响核小体的空间构象, 参与活性染色质的形成^[2]。

2 HMGA2 的生物学功能及与肿瘤的相关性

HMGA 是一种广泛参与细胞各种生理活动的蛋白质, 主要生理功能包括诱导基因转录的调控、将逆转录病毒整合到染色体上、诱导转化及促进癌细胞活化等^[3-5]。并且 HMGA2 对维持干细胞分化潜能和自我更新能力也有重要的作用。HMGA2 在胚胎形成早期表达增高, 而在分化成熟的组织中几乎不表达。基于 HMGA2 在胚胎期的高表达, 有人研究了其与干细胞的关系, 发现在胚胎期干细胞中 HMGA2 高表达, 而随着年龄的增长, 其表达逐渐下降^[6]。然而在慢性髓系白血病加速期和急变期 (CML-AP/BP) 患者 HMGA2 转录水平异常增

高, 并且发现 HMGA2 与 let-7b 关系密切, HMGA2 表达受 let-7b 蛋白调节, 两者的表达呈显著负相关^[7-8]。另有研究表明, HMGA2 与某些间叶组织来源的良性肿瘤发生有关, 比如子宫肌瘤^[9]、垂体瘤^[10]、脂肪瘤^[11]等。此外, 近年越来越多的研究发现 HMGA2 蛋白在许多上皮组织源性恶性肿瘤中异常的高表达, 这提示 HMGA2 可能参与了这些肿瘤的发生、发展过程中的某一重要环节。此前已有研究发现, HMGA2 可以结合细胞周期蛋白基因的启动子而上调细胞周期蛋白的表达, 加速细胞周期 G₂/M 期的转化, 促使肿瘤发生^[12]。其次, Morishita 等^[4]发现 HMGA2 可促进上皮细胞间质化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 激活转录生长因子 β (TGF- β) R II, 提高 TGF- β 信号通路, 使得肿瘤细胞更容易侵袭和转移。现已经知道 TGF- β 与丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合后激活细胞内的 Smad 信号通路, 该通路可诱导 EMT。HMGA2 可通过调节该通路中的重要蛋白而促进 EMT 的发生, 使细胞间极性丧失而诱发 EMT, 表明 HMGA2 与肿瘤的侵袭转移密切相关。而 HMGA2 是否与该通路的其他蛋白共同协作参与调节下游基因, 是否参与其他信号通路来调节 EMT 还需要进一步研究。

3 HMGA2 与肿瘤的诊断

HMGA2 在成人正常组织中不表达或低表达, 而在许多肿瘤组织中高表达。学者们进行了大量研究, 发现在甲状腺癌^[13]、卵巢癌^[14]、前列腺癌^[15]、胆囊腺癌^[16]、食管鳞癌^[17]、膀胱癌^[18]和胃癌^[19]等组织中 HMGA2 蛋白高表达, 而在其相应的正常癌旁组织或相应的良性肿瘤中不表达或低表达, 有显著差异, 因此认为 HMGA2 作为分子标志物可能有潜在的恶性肿瘤诊断价值。而目前针对 HMGA2 是否具有肿瘤早期诊断价值的研究很少。Meyer 等^[20]曾在相关研究中提出, 正常癌旁肺组织中通过逆转录 PCR (RT-PCR) 方法也能检测到 HMGA2 表达, 这可能提示在肺癌发生的早期阶段就有 HMGA2 表达。但通过肿瘤组织的相关检测来达到早期诊断的目的, 对于临床应用没有意义。那么, 在循环血液中 HMGA2 是否可用作恶性肿瘤的早期诊断呢? 在 2005 年, Fabjani 等^[21]将健康对照者与乳腺癌患者的外周血进行比较检测, 结果发现健康对照者的外周血中也有 HMGA2 的表达。其相关结果只能推