

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01359

• 综述 •

高迁移率族蛋白 B1 肿瘤免疫调节作用及其机制

王瀚锋, 徐晓东*

第二军医大学长海医院普通外科, 上海 200433

[摘要] 危险信号相关模式分子(DAMPs)是指能被模式识别受体识别的危险信号分子,从细胞内释放到胞外的高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是经典的 DAMPs, HMGB1 的释放提示机体已经受到损伤。已有大量的研究证明 HMGB1 参与了肿瘤血管形成、凋亡抵抗、生长刺激以及侵袭转移,表明 HMGB1 能够促进肿瘤的发生进展。而新近有研究报道指出 HMGB1 具有佐剂样作用,能够增强获得性抗肿瘤免疫反应。种种研究显示 HMGB1 具有双向的肿瘤免疫调节作用。因此,本文主要对 HMGB1 的肿瘤免疫调节作用及其机制的研究进展作一综述。

[关键词] 高迁移率族蛋白 B1; 免疫识别; 肿瘤免疫; 免疫调节

[中图分类号] R 730.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)12-1359-04

Immune regulatory role of high-mobility group box 1 protein in tumor and the related mechanisms: recent progress

WANG Han-feng, XU Xiao-dong*

Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Danger associated molecular pattern(DAMPs) is defined as the danger signal molecules that can be recognized by pattern recognition receptors (PRRs). High-mobility group box 1 protein (HMGB1) belongs to DAMPs and the release of HMGB1 indicates the damage of tissues. Many researches have showed that HMGB1 participates in tumor angiogenesis, evasion of apoptosis, self-sufficiency in growth signals and invasion and metastasis, indicating HMGB1 can promote tumor development and progression. More recent findings indicate that HMGB1 can be used as an adjuvant to enhance the efficiency of the antitumor immune response. Various reports have suggested that HMGB1 plays a double phase action in tumor immunological regulation. This papers is aimed to review the role of HMGB1 in tumor immunological regulation and the related mechanisms.

[Key words] high-mobility group box 1 protein; immunological recognition; tumor immunity; immune regulation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(12):1359-1362]

Goodwin 等^[1]于 1973 年发现了一组与染色质相关的蛋白,因其在凝胶电泳时具有高移动性,故被命名为高迁移率族蛋白(high-mobility group, HMG)。这类蛋白根据结构分为 3 个超家族:HMGB、HMGN 和 HMGA。HMGB1 (high-mobility group box 1) 在结构上有 2 个 DNA 功能域(A-box、B-box)和一个带负电的羧基端,其主要聚集在细胞核内,可无序列特异性地与 DNA 结合,促进转录因子 p53、NF- κ B 以及类固醇类激素受体等转录因子的基因转录调控^[2]。HMGB1 除了发挥胞内效应外,还可通过主动分泌,从凋亡/坏死细胞里扩散出来释放到胞外,进而发挥免疫调节效应^[3]。HMGB1 是危险信号识别模式受体的家族成员,从胞内释放的 HMGB1 可被表达模式识别受体的免疫细胞识别,如晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、TLR (Toll-like receptor) 2、TLR4、TLR9 等,启动免疫反应^[2]。

1 HMGB1 与肿瘤的发生和进展

HMGB1 与肿瘤的发生、进展密切相关,许多研究表明 HMGB1 在多种类型的肿瘤中表达增强。在结直肠癌患者中, HMGB1 基因呈过度表达,同时发现 HMGB1 受体 RAGE 的表达主要集中在具有侵袭性的肿瘤组织边缘, HMGB1 和其受体 RAGE 的共表达与肿瘤的侵袭深度及淋巴结转移密切相关^[4]。Duke B 期和 C 期的患者中, HMGB1 和 RAGE 共表达的患者预后更差^[5]。而用重组蛋白筛选方法比较 43 例结直肠癌患者和 40 名正常人血清样本发现,结直肠癌患者中 HMGB1、p53、TCF3 等基因表达显著增强^[6]。在肝癌中, HMGB1 与肝癌的分期分级都密切相关,从肝炎、肝硬化到肝癌,患者血清 HMGB1 水平随病程进展呈阶梯式上升^[7]。而在非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清中, HMGB1 水平是慢阻肺患者的 2 倍、正常人的 10 倍; TNM 分期从 I 期到 IV 期血清 HMGB1 水平逐渐升高,手术治疗切除 NSCLC 后,血清

[收稿日期] 2010-06-13

[接受日期] 2010-09-21

[作者简介] 王瀚锋,第二军医大学临床医学专业五年制 2006 级学员, E-mail: 13671884892@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873352, E-mail: xiao_dong214@126.com

HMGB1水平显著降低^[8]。有意思的是,在 mRNA水平检测发现 NSCLC 患者肿瘤组织的 HMGB1 表达较正常组织降低^[9]。HMGB1 的异常表达还与前列腺癌^[10]、宫颈癌^[11]、胃癌^[12]和白血病^[13]的进展密切相关。

大量研究表明 HMGB1 主要通过参与肿瘤的血管形成、凋亡抵抗、生长刺激、侵袭转移而促进肿瘤的发生发展。随着研究的深入, HMGB1 在肿瘤免疫中的作用愈发受到重视。通常情况下,肿瘤细胞主动分泌和细胞缺氧死亡诱导的 HMGB1 持续释放,促进肿瘤免疫抑制微环境的形成。但是,使用化疗药物治疗杀死肿瘤细胞,瞬时大量释放的 HMGB1 有助于诱导机体抗肿瘤免疫应答。

2 HMGB1 促进肿瘤免疫抑制微环境的形成

肿瘤免疫微环境是指肿瘤细胞通过募集或诱导免疫抑制性细胞聚集在肿瘤的周围,形成一个免疫耐受状态,从而逃避机体的免疫清除。肿瘤免疫微环境中主要由调节性 T 细胞、抑制性巨噬细胞、骨髓来源的抑制性细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞等组成^[14]。

代谢旺盛的肿瘤细胞和组织产生的大量代谢中间产物,以及因肿瘤组织快速生长所致肿瘤组织中心缺氧引发组织损伤和坏死而释放的大量组织细胞碎片和蛋白质等,均可使组织局部堆积大量损伤相关模式分子(damage associated molecular patterns, DAMPs),如 HMGB1、小分子透明质酸、HSP27、HSP60/70、HSP90、尿酸和 ATP 等。HMGB1 是肿瘤凋亡/坏死后释放的重要的 DAMP 分子。HMGB1 作为许多模式识别受体(RACE、TLR2、TLR4)的内源性配体,激活或抑制肿瘤细胞、肿瘤组织基质细胞和浸润到肿瘤组织内的免疫细胞的相应模式识别受体,诱导肿瘤免疫耐受,从而抑制宿主产生抗肿瘤免疫^[2]。HMGB1 诱导肿瘤免疫耐受的机制主要是通过诱导肿瘤浸润细胞炎症因子的持续产生,形成一个慢性炎症状态^[15],促进免疫抑制微环境的形成^[16]。已有报道肿瘤细胞释放的 HMGB1 可募集巨噬细胞、内皮细胞在肿瘤周围的聚集,同时促进炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的释放,并维持肿瘤免疫抑制微环境的状态^[17]。

此外,体外和体内研究证明 HMGB1 可直接诱导和增强免疫抑制性细胞活性。Huang 等^[18]发现,在皮肤烧伤模型中, HMGB1 可促进调节性 T 细胞(Treg)表达 Foxp3、CTLA-4 和 IL-10,促进 T 细胞由 Th1 型向 Th2 型细胞转变,进而抑制 CD8⁺ T 细胞的活性^[19]。Kusume 等^[20]发现结肠癌肿瘤释放的 HMGB1 可通过抑制树突状细胞(DCs),促进肿瘤的淋巴结扩散。

基于 HMGB1 的促肿瘤生长效应,以 HMGB1 为靶点的抗肿瘤治疗受到重视。抗 HMGB1 抗体^[21]、可溶性 RAGE^[22]、HMGB1 抑制剂^[23]等已被证明可有效抑制肿瘤的生长。

3 HMGB1 增强获得性抗肿瘤免疫反应

早有临床和实验研究证明化疗和放疗可显著增强机体的抗肿瘤免疫应答^[24-26],但其机制一直不是很明确。体外实验表明,蒽环类抗生素诱导的肿瘤细胞凋亡,促进了特异性

的 T 淋巴细胞反应,需要 caspase 活化和持久的抗肿瘤反应^[27],并且抗肿瘤免疫反应需要凋亡的肿瘤细胞内化和将肿瘤抗原交叉递呈给 T 细胞的信号^[28]。而近来 Apetoh 等^[29]研究证明,肿瘤化疗后,细胞释放的 HMGB1 可增强抗肿瘤免疫。细胞死亡大量释放的 HMGB1 与 DCs 上的 TLR4 结合,促进肿瘤抗原交叉递呈 DC 细胞,激活肿瘤抗原特异性的 T 细胞免疫;同时 TLR4 功能缺陷的小鼠 DC,其与 HMGB1 的结合降低,不能有效地诱导抗肿瘤 T 细胞免疫。流行病学统计发现,TLR4 功能缺陷的乳腺癌患者经多柔比星化疗后相对于 TLR4 功能正常肿瘤患者,其肿瘤更容易复发,提示 HMGB1 与 TLR4 受体的相互作用对化疗药物治疗肿瘤至关重要^[29]。后续又有 Curtin 等^[30]报道腺病毒 Tk 基因转染杀死的脑胶质细胞瘤释放的 HMGB1 可通过激活 DC 表面 TLR2 受体,激发持续的抗肿瘤 T 细胞免疫。近来又有研究报道, HMGB1 可作为免疫佐剂增强抗肿瘤免疫效应。Faham 等^[31]将黑色素瘤 B16 肿瘤膜囊泡锚定 HMGB1 来源的蛋白多肽 pHMGB-89 和 pHMGB-106,结果发现可诱导抗原特异性的抗肿瘤免疫,有效抑制 B16 的转移,延长荷瘤小鼠的生存期。

HMGB1 诱导的抗肿瘤免疫可能与以下机制有关。HMGB1 通过与免疫细胞受体结合,提醒免疫系统机体已经受损。HMGB1 诱导未成熟 DC 成熟,改变其表面分子的表达,促进细胞因子的分泌。有研究报道 HMGB1 刺激可促进 DC 的成熟和迁移,诱导 T 细胞的 Th1 偏移,增强抗 T 细胞免疫应答^[32-33]。

4 HMGB1 双面性的原因

为何 HMGB1 介导不同的肿瘤免疫效应,笔者认为可能与 HMGB1 释放的量、释放的方式以及 HMGB1 蛋白的修饰有关。持续少量的 HMGB1 释放诱导机体的免疫耐受,而放疗引起的肿瘤细胞大量死亡导致 HMGB1 的大量释放,则有效地诱导了抗肿瘤免疫反应。在肿瘤正常生长情况下,肿瘤细胞的 HMGB1 可能更多的以自分泌^[34]和缺氧凋亡^[35]的方式释放,自分泌释放 HMGB1 通常被乙酰化修饰^[36],而凋亡细胞释放的 HMGB1,其 B-box 上 106 位半胱氨酸被氧化,使 HMGB1 免疫失活,诱导机体的免疫耐受状态^[37]。笔者认为可能正是 HMGB1 的乙酰化和氧化修饰导致机体的免疫耐受状态。

Scaffidi 等^[38]通过体外实验证明凋亡细胞只释放少量 HMGB1,大部分还是与 DNA 结合存在于细胞核内,此时的凋亡细胞并不能诱导炎症反应。而凋亡细胞继发坏死之后,显著诱导炎症反应。体内研究证明细胞凋亡后,细胞膜内的成分外翻,启动“eat me”信号后,被巨噬细胞吞噬清除,不促发炎症反应,但是当这种清除机制不能有效发挥作用时就会引起自身免疫,表现出系统性红斑狼疮(SLE)症状^[39]。化疗和放疗药物早期诱导肿瘤细胞的大量凋亡,其不能被机体有效地吞噬清除,从而转化为坏死的死亡方式^[40],此时细胞核内大量的 HMGB1 与结合染色体脱离后释放到细胞外,诱导了免疫应答。这可能是放疗治疗协同增强免疫清除肿瘤的机制之一。

5 小结与展望

以上, 我们认识了肿瘤细胞中广泛表达的危险信号相关模式分子 HMGB1 在肿瘤免疫上的双向性调节效应, HMGB1 的大量胞外释放可能是引导肿瘤免疫耐受向抗肿瘤免疫转化的关键。我们相信进一步研究 HMGB1 的胞外释放, 以及如何激活宿主细胞抗肿瘤免疫反应的机制, 增强其免疫诱导效应, 将对提高肿瘤免疫治疗有重要的帮助。

[参考文献]

- [1] Goodwin G H, Sanders C, Johns E W. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids[J]. *Eur J Biochem*, 1973, 38:14-19.
- [2] Tang D, Kang R, Zeh H J 3rd, Lotze M T. High-mobility group box 1 and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(1-2): 131-140.
- [3] Rovere-Querini P, Capobianco A, Scaffidi P, Valentini B, Catalanotti F, Giazson M, et al. HMGB1 is an endogenous immune adjuvant released by necrotic cells[J]. *EMBO Rep*, 2004, 5:825-830.
- [4] Völp K, Brezniceanu M L, Bösser S, Brabletz T, Kirchner T, Göttel D, et al. Increased expression of high mobility group box 1 (HMGB1) is associated with an elevated level of the anti-apoptotic c-IAP2 protein in human colon carcinomas[J]. *Gut*, 2006, 55:234-242.
- [5] Kuniyasu H, Sasaki T, Sasahira T, Ohmori H, Takahashi T. Depletion of tumor-infiltrating macrophages is associated with amphoterin expression in colon cancer[J]. *Pathobiology*, 2004, 71: 129-136.
- [6] Kijanka G, Hector S, Kay E W, Murray F, Cummins R, Murphy D, et al. Human IgG antibody profiles differentiate between symptomatic patients with and without colorectal cancer[J]. *Gut*, 2010, 59:69-78.
- [7] Cheng B Q, Jia C Q, Liu C T, Lu X F, Zhong N, Zhang Z L, et al. Serum high mobility group box chromosomal protein 1 is associated with clinicopathologic features in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40:446-452.
- [8] Shang G H, Jia C Q, Tian H, Xiao W, Li Y, Wang A H, et al. Serum high mobility group box protein 1 as a clinical marker for non-small cell lung cancer [J]. *Respir Med*, 2009, 103: 1949-1953.
- [9] Shen X, Hong L, Sun H, Shi M, Song Y. The expression of high-mobility group protein box 1 correlates with the progression of non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22:535-539.
- [10] Ishiguro H, Nakaigawa N, Miyoshi Y, Fujinami K, Kubota Y, Uemura H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligand, amphoterin are overexpressed and associated with prostate cancer development[J]. *Prostate*, 2005, 64: 92-100.
- [11] Sheng X G, Du X L, Zhang X L, Li D P, Lu C H, Li Q S, et al. Clinical value of serum HMGB1 levels in early detection of recurrent squamous cell carcinoma of uterine cervix; comparison with serum SCCA, CYFRA21-1, and CEA levels[J]. *Croat Med J*, 2009, 50:455-464.
- [12] Chung H W, Lee S G, Kim H, Hong D J, Chung J B, Stroncek D, et al. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer[J]. *J Transl Med*, 2009, 28:38.
- [13] 康睿, 唐道林, 曹励之, 俞燕, 张国元, 肖献忠. 急性淋巴细胞性白血病患者血清高迁移率族蛋白 1 检测及其诱导白血病细胞分泌肿瘤坏死因子 α 的实验研究[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45:329-333.
- [14] Balkwill F, Charles K A, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7:211-217.
- [15] Dong Xda E, Ito N, Lotze M T, Demarco R A, Popovic P, Shand S H, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) release from tumor cells after treatment; implications for development of targeted chemoimmunotherapy [J]. *J Immunother*, 2007, 30: 596-606.
- [16] de Visser K E, Coussens L M. The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development[J]. *Contrib Microbiol*, 2006, 13:118-137.
- [17] Ben-Baruch A. Inflammation-associated immune suppression in cancer; the roles played by cytokines, chemokines and additional mediators[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16:38-52.
- [18] Huang L F, Yao Y M, Zhang L T, Dong N, Yu Y, Sheng Z Y. The effect of high-mobility group box 1 protein on activity of regulatory T cells after thermal injury in rats[J]. *Shock*, 2009, 31:322-329.
- [19] Zhang L T, Yao Y M, Dong Y Q, Dong N, Yu Y, Sheng Z Y. Relationship between high-mobility group box 1 protein release and T-cell suppression in rats after thermal injury[J]. *Shock*, 2008, 30:449-455.
- [20] Kusume A, Sasahira T, Luo Y, Isobe M, Nakagawa N, Tatumoto N, et al. Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer [J]. *Pathobiology*, 2009, 76:155-162.
- [21] Taguchi A, Blood D C, del Toro G, Canet A, Lee D C, Qu W, et al. Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases[J]. *Nature*, 2000, 405:354-360.
- [22] Hanford L E, Enghild J J, Valnickova Z, Petersen S V, Schaefer L M, Schaefer T M, et al. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:50019-50024.
- [23] Lim S C, Choi J E, Kim C H, Duong H Q, Jeong G A, Kang H S, et al. Ethyl pyruvate induces necrosis-to-apoptosis switch and inhibits high mobility group box protein 1 release in A549 lung adenocarcinoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2007, 20:187-192.
- [24] Nowak A K, Robinson B W, Lake R A. Synergy between chemotherapy and immunotherapy in the treatment of established murine solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2003, 63:4490-4496.
- [25] Correale P, Cusi M G, Del Vecchio M T, Aquino A, Prete S P, Tsang K Y, et al. Dendritic cell-mediated cross-presentation of antigens derived from colon carcinoma cells exposed to a highly cytotoxic multidrug regimen with gemcitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin, elicits a powerful human antigen-

- specific CTL response with antitumor activity *in vitro* [J]. *J Immunol*, 2005, 175: 820-828.
- [26] Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, Kepp O, Martins I, Ghiringhelli F, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin [J]. *Oncogene*, 2010, 29: 482-491.
- [27] Casares N, Pequignot M O, Tesniere A, Ghiringhelli F, Roux S, Chapu N, et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death [J]. *J Exp Med*, 2005, 202: 1691-1701.
- [28] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia G M, Apetoh L, Perfettini J L, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death [J]. *Nat Med*, 2007, 13: 54-61.
- [29] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Nat Med*, 2007, 13: 1050-1059.
- [30] Curtin J F, Liu N, Candolfi M, Xiong W, Assi H, Yagiz K, et al. HMGB1 mediates endogenous TLR2 activation and brain tumor regression [J]. *PLoS Med*, 2009, 6: e10.
- [31] Faham A, Bennett D, Altin J G. Liposomal Ag engrafted with peptides of sequence derived from HMGB1 induce potent Ag-specific and anti-tumour immunity [J]. *Vaccine*, 2009, 27: 5846-5854.
- [32] Messmer D, Yang H, Telusma G, Knoll F, Li J, Messmer B, et al. High mobility group box protein 1: an endogenous signal for dendritic cell maturation and Th1 polarization [J]. *J Immunol*, 2004, 173: 307-313.
- [33] Dumitriu I E, Bianchi M E, Bacci M, Manfredi A A, Rovere-Querini P. The secretion of HMGB1 is required for the migration of maturing dendritic cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81: 84-91.
- [34] Wähämaa H, Vallerskog T, Qin S, Lunderius C, LaRosa G, Andersson U, et al. HMGB1-secreting capacity of multiple cell lineages revealed by a novel HMGB1 ELISPOT assay [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81: 129-136.
- [35] Bell C W, Jiang W, Reich C F 3rd, Pisetsky D S. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291: C1318-C1325.
- [36] Ulloa L, Messmer D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17: 189-201.
- [37] Kazama H, Ricci J E, Herndon J M, Hoppe G, Green D R, Ferguson T A. Induction of immunological tolerance by apoptotic cells requires caspase-dependent oxidation of high-mobility group box-1 protein [J]. *Immunity*, 2008, 29: 21-32.
- [38] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi M E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation [J]. *Nature*, 2002, 418: 191-195.
- [39] Herrmann M, Voll R E, Zoller O M, Hagenhofer M, Ponner B B, Kalden J R. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 1241-1250.
- [40] Asano K, Miwa M, Miwa K, Hanayama R, Nagase H, Nagata S, et al. Masking of phosphatidylserine inhibits apoptotic cell engulfment and induces autoantibody production in mice [J]. *J Exp Med*, 2004, 200: 459-467.

[本文编辑] 商素芳

· 消 息 ·

第二军医大学长征医院成功举办 2010 年全国介入性超声新技术应用创新研讨会

日前,由第二军医大学长征医院主办、荆州市第一人民医院承办的“2010年全国介入性超声暨三维、造影、弹性超声新技术应用创新研讨会及临床培训班”在湖北荆州拉开序幕。荆州市张文政副市长、长江大学张昌明校长、长征医院赵铮民副院长、荆州第一人民医院李梦雄院长等代表出席了开幕式并讲话,分别从不同层面对此次学术会议的隆重召开给予高度评价和热烈祝贺,并围绕超声新技术的临床应用以及介入性超声微创治疗的不同角度阐述学术思想,探讨合作共进的方案。

此次会议邀请了中国介入超声学会会长、解放军总医院董宝玮教授,湖北省超声医学会主任委员谢明星教授等多位国内外知名专家以及近 400 名来自全国各地医院的专家教授围绕超声新技术的临床应用以及介入性超声微创治疗的不同角度阐述学术思想,探讨合作共进的方案,并就当今超声医学的前沿和热点进行深入的探讨。与会专家提出应打破传统的学科界限,创立以疾病为中心的诊治综合化的一体化框架,充分体现了临床与医技之间的高度相互制约和相互依赖性。会议对促进现代超声和介入超声医学的发展及造福广大患者起到推动作用。

近年来,长征医院超声诊疗科将介入性超声诊治技术作为学科建设的主线,融超声诊断与介入技术于一体,发挥了超声影像技术的独特优势,形成了一批具有领先优势的特色技术和方法,不仅切实地保障了医院临床诊治工作的日常需求,也将医院超声诊疗技术学术影响力迅速地提升到国内前列。