

浅谈精准医学发展及其在小儿外科的应用

王维林

精准医学 (precision medicine) 是在大数据背景下,以基因组学为基础、个性化治疗为目标的临床决策体系。即根据病人特征,在整合病人遗传、分子或细胞学信息的基础上,对疾病诊治进行个体化的制定,包括基因筛查:(测序)、建立数据库(建库)、云计算分析(分析)、制定个体化方案(方案)等步骤,最终实现“在正确的时机将正确的治疗施予适合的个体”(delivering the right treatment at right time to the right person)。

一、精准医学的起源与发展

2015 年 1 月,美国总统奥巴马在国情咨文演讲中宣布启动精准医学计划。2016 年国家卫生与计划生育委员会表示,我国正在制定精准医疗战略规划,精准医学研究列入 2016 年国家重点科技专项优先项目,成为“十三五”国家战略计划的重要部分。此前,2015 年 3 月科技部召开国家精准医学战略专家会议宣布,到 2030 年前精准医疗领域将投入 600 亿元。同年,国家卫生与计划生育委员会发布第一批肿瘤诊断与治疗项目“高通量基因测序技术临床试点单位”名单。专家们预测,精准医疗将改变现有的诊断与治疗模式,为医学发展带来变革。

精准医疗的理念是“个体化医疗”的延伸,是在生物分子基础上的、因人因病而异的、更加精确的个体化医疗。开展精准医学的条件有:①高通量技术和基因组测序成本下降。例如,上世纪 90 年代人类基因组计划,多国科学家花费 30 亿美元,耗时 10 年时间,完成一个人基因图谱序列;2007 年一个人基因图谱序列需要花费 3 000 万人民币,目前基因图谱序列仅需数千元人民币,可以预测,未来可能只需数百元人民币。②超级计算机的发展,为大数据的采集、存储和运算分析提供了有力支撑,使海量的个体基因组数据和临床队列数据能够科学有效地整合,通过云计算和建模寻找致病基因与干预策略,实现临床个体化精准医疗方案的设计和应用。

大数据背景下的精准医学,将会对现有医学模式产生重要影响。医学研究从传统的“假设驱动”向“数据驱动”过渡。从传统的回顾性临床病例分析(Meta 分析)和目前被认为金标准的前瞻性随机对照研究(RCT)向以大数据为导向的超大规模人群队列研究过渡;从以往的因果关系分析过渡到大数据下的相关关系研究;例如,目前许多小儿先天性畸形(肛门直肠畸形、先天性巨结肠、胆道闭锁等)的研究模式,以构建动物模型进行实验研究。但是致畸动物模型跟人体畸形无论致畸因素、发生机制和胚胎病理改变往往都有不同差别,即便在动物模型上进行成功实验,到人体上往往难以重复。而精准医学在测序基因组的同时,搜集所有可能的表型信息,并将基因和表型结合起来。在拥有了大规模的基因组数据,即百万人群队列以上的基因组数据以后,如果想研究某一畸形,即便是人群发病率仅 0.1% 的疾病,也有可能发现 100 例病人,将他们的基因和表型数据结合在一起,通过云计算、科学建模和分析统计,寻找可能的致病基因。因此,这种以大样本(至少在百万级以上人群)、前瞻性、多学科、多因素和信息共享为特点的研究模式,将在不久的将来,在大规模基因组信息的基础上,计算机将可能模拟整个生命过程,预判我们可能生哪些疾病,早期发现、早期诊断、早期治疗,使“上医治未病”成为可能。

二、精准医学在小儿外科的应用探讨

精准外科是精准医学在外科领域的具体体现,要求对患者进行精准手术,在结合患者基因、表型分析和临床特点的基础上,选择最适合的外科治疗方案。其原则是以高度的确定性为基础,以安全、高效、微创或无创为目标,强调病灶的准确和彻底清除、兼顾脏器保护和损伤控制的外科实践。小儿是一个机体解剖、器官和系统功能均处于不断发育成熟的个体,实施精准外科治疗无疑具有重要意义。小儿外科的精准医学主要体现在以下方面:

1. 对小儿常见先天性畸形的发病机制、胚胎病理演变过程的调控机制进行精准研究,在基因组学基础上提供精确变异位点和有效调控手段,以终止畸形发生,或在胎儿期或围产期进行精准有效的外科修复。
2. 建立小儿常见先天畸形的大数据存储和云计算平台,实现数据存储和共享,构建常见畸形的个体化临床决策体系。
3. 依托大数据平台和现代精准外科技术与设备,实现小儿外科手术的精准确定目标,如利用计算机辅助设计和导航,通过机器人精准操作完成复杂畸形的精准微创或微创外科手术。
4. 开展 3D 打印技术修复小儿常见畸形,特别对整形外科、脊柱外科以及组织器官的替代和修复可提供仿真模型。目前已有以细胞、生长因子等为基础设计的具有生物活性的人工器官、细胞的 3D 结构模型。
5. 对小儿常见实体肿瘤在大数据平台上,通过云计算和建模分析,完成个体化靶向治疗的临床决策。
6. 构建小儿外科术后功能重建的临床综合评估和远期生活质量预测与健康指导的平台。

三、我国小儿外科精准医疗起步

目前,我国小儿外科在精准医学道路上已经起步,例如广州市妇女儿童医疗中心构建的大型生物样本库,复旦大学附属儿科医院推出的胆道闭锁筛查手机 APP,中国医科大学附属盛京医院关于肛门直肠畸形的长达 30 余年的胚胎发育研究,青岛大学附属医院董蓓等创建的 3D 可视化肝脏外科手术导航系统,华中科技大学附属协和医院开展的盆底 MRI 三维成像技术,西安交通大学附属第二医院关于先天性巨结肠诊疗的多中心问卷调查等,都迈出可喜的一步。本期特别推出精准医学在小儿外科的应用专题,旨在通过专家笔谈和来自几个儿童医疗中心的临床研究,探讨精准医学在我国小儿外科领域的应用,为未来与发展献计献策,以促进大数据时代中国小儿外科精准医疗的进步。

应当指出,大数据和精准医学无论在时间上还是发展程度上仍然处于起步阶段,无论在心理准备上还是在实践中,仍然存在诸多问题,如数据孤岛、基因库建设和数据共享以及信息安全等。但其未来发展仍然令人鼓舞,机遇与挑战并存,让我们共同期待精准医学的美好明天。

参考文献

- 1 周雪晴,罗亚玲. 信息化建设中医大医疗大数据现状[J]. 中华医学图书情报杂志,2015,(24)11:48-51. DOI:10.3969/j.issn.1671-3982.2015.11.012.
Zhou XQ,Luo YL. Medical big data in an era information construction[J]. Chinese Journal of Medical Library & Information Science,2015,(24)11:48-51. DOI:10.3969/j.issn.1671-3982.2015.11.012.
- 2 Felice F,Rosalind R. Big data: distilling meaning from data[J]. Nature,2008,455(7209):30.
- 3 Jameson JL,Long DL. Precision medicine-personalized, problematic, and promising[J]. N Engl J Med,2015,372(23):2229-2234.
- 4 张振,梅甜,周毅,等. 超算中心及其在医学信息计算分析中的应用[J]. 中国数字医学,2014,9(8):93-96. DOI:10.3969/j.issn.1673-7571.2014.08.031.
Zhang Z,Mei T,Zhou Y, et al. Supercomputing center and its application in medical information[J]. China Digital Medicine, 2014,9(8):93-96. DOI:10.3969/j.issn.1673-7571.2014.08.031.
- 5 杨德君,傅红兵,张鑫,等. 精准外科理念在外科住院医师规范化培训中的应用[J]. 中国高等医学教育,2016,5:7-8. DOI:10.3969/j.issn.1002-1701.2016.05.004.
Yang DJ,Fu HB,Zhang X,et al. Application of precision surgical concepts in standardized training of surgical residents[J]. China Higher Medical Education,2016,5:7-8. DOI:10.3969/j.issn.1002-1701.2016.05.004.
- 6 Nouraei SAR,Hudovsky A,Frampton AE,et al. A study of clinical coding accuracy in surgery[J]. Ann Surg,2015,261(6):1096-1107.

(收稿日期:2017-07-08)

(本文编辑:王爱莲)

本文引用格式:王维林. 浅谈精准医学发展及其在小儿外科的应用[J]. 临床小儿外科杂志,2017,16(4):313-314. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.001

Citing this article as: Developments and applications of precision medicine in pediatric surgery[J]. J Clin Ped Sur,2017,16(4):313-304. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.001