

精准医学背景下先天性巨结肠的研究进展



王 阳^{1,2,3} 蔡 威^{1,2,3}

先天性巨结肠 (Hirschsprung disease, HSCR) 是常见小儿消化道畸形,源自胚胎期神经嵴细胞 (neural crest cells) 发育障碍引起的远端肠段肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 缺失,全球发病率约 1/5 000,以亚洲人群发病率最高 (2.8/10 000)^[1]。HSCR 属于一类致命性出生缺陷,其自然转归预后差,患儿表现为顽固性便秘,腹胀,生长发育迟缓,30% 的患儿合并多种其他畸形 (如先天性心脏病、中枢神经系统功能异常等),6 个月内死亡率达 50%~70%^[2]。HSCR 发病率呈逐年上升趋势,严重危害新生儿健康。而在大数据的时代背景下,精准医学将有助于我们在 HSCR 这类多基因复杂遗传疾病的早期诊断及临床干预中获得实质性成果。将精准医学与先天性巨结肠研究相结合得益于近些年来技术层面的突破性进展,其中涵盖了大数据科学、系统生物学、基因组学、生物标记物以及 4P (Prediction, Prevention, Participation, Personalization) 医学等诸多领域。倘若依照不同目标人群,将 HSCR 解构为多重遗传学及生物学意义上的子集,那么便有可能形成一种行之有效的精准医学分析策略,即根据个体生物学组成的不同而实现其治疗方案的最优化。在经历了漫长而艰辛的临床试验历程,在大数据时代的映衬下,精准医学带给我们的是生物医学研究领域的一种崭新模式,机遇与挑战并存。

一、HSCR 精准医学模式

2015 年 1 月 20 日,美国总统奥巴马宣布斥资 2.15 亿美元启动精准医学计划 (Precision Medicine Initiative),旨在通过对 100 万名志愿者基因组信息进行系统分析,探索遗传变异对人类健康及复杂疾病发病机制的影响,该计划始于癌症研究领域,后期

逐步扩展至其他相关疾病范畴^[3]。事实上,将精准医学应用于复杂疾病治疗,即依据个体差异制定临床干预方案,这一概念本身并不稀奇,一个多世纪以来,血型检测一直被用来指导病人输血,这也可以说是精准医学的体现。时至今日,继 4P 医学模式之后出现的精准医学,其核心目标是依据患病个体遗传背景、病理生理及临床特征的不同而调整治疗方案,即根据个体的特定生物学组成 (biological make-up) 制定相应的疾病干预措施^[4]。

鉴于先天性巨结肠本身的高度复杂性,期望以一种治疗方案惠及所有患者的可能性非常小,而在诸如癌症、心血管疾病、神经退行性疾病等研究领域也面临着同样的问题。因此目前的关键是如何将精准医学付诸实践,其首要任务是搭建起方法学框架,即利用系统生物学以整合探索性、多层次、多学科的体系方法^[5]。对于精准医学而言,基因组测序技术无疑是最具影响力的方法学及技术层面的进步,其已经催生出多项肿瘤领域体外诊断 (in vitro diagnostics, IVDs) 标准^[6]。此外,随着全基因组测序,全外显子组测序,个体序列、拷贝数变异及结构重组扫描等方面的不断进步,在未来 5~10 年,这些均有可能成为临床检测的常规化步骤^[7]。

同样得益于基因组测序技术的不断革新,先天性巨结肠研究领域也在经历着由基因组医学向精准医学的转变,人们逐渐认识到其在遗传学意义上的复杂性。作为一类经典的多因素遗传模型,先天性巨结肠具有与其他复杂疾病相类似的遗传特点,其中 20% 为家族性病例,其余为散发病例,先天性巨结肠同胞之间的患病风险高达 33%^[8,9]。HSCR 家族性病例常表现为孟德尔遗传模式,即具有显、隐性遗传特点,加之降低的外显率,而对于散发病例而言,其遗传模式则更为复杂,通常为非孟德尔式遗传,且具有多基因相互作用模式、m 性别依赖性低外显率等特点^[10]。以往 HSCR 相关性研究侧重点主要围绕着罕见家系样本,而近期研究人员更多关注 HSCR 散发病例,同时结合 case-control 分析策略以寻找 HSCR 的主效致病基因^[11,12]。到目前为止,

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.003

基金项目:1. 国家自然科学基金 (81670469,81200259),2. 上海市小儿消化与营养重点实验室 (17DZ2272000),3. 上海交通大学 SMC-晨星优秀青年教师奖励计划,上海市科学技术委员会课题 (14411950405)

作者单位:1. 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科,2. 上海市小儿消化与营养重点实验室,3. 上海市儿科医学研究所 (上海市,200092)

通信作者:蔡威,Email:caiw204@sjtu.edu.cn

已有包括 RET、GDNF、NRG1 等在内的 15 个基因被证实与先天性巨结肠的发病相关,然而即便如此,这些基因也仅能解释约 30% 的 HSCR 病例,提示可能有其他基因与 HSCR 的致病风险相关^[13]。我们在以往的研究中发现,PTCH1 (Patched1) 基因的常见变异可能与中国汉族人群中 HSCR 患病风险的改变相关,并进一步证实遗传多态性位点 rs357565 的 C 等位基因以及 rs2236405 的 A 等位基因均为先天性巨结肠的风险因子^[14]。此外,PTCH1 作为 Hedgehog 的结合受体,可能参与调控肠神经嵴细胞 (enteric neural crest cells, ENCCs) 的增殖及分化过程^[15]。目前有关先天性巨结肠的分子遗传学研究,更多集中在单个基因及其相应的单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 对 HSCR 发病风险的影响。然而考虑到 HSCR 本质上属于多基因复杂遗传疾病,深入挖掘其相关基因互作网络,也许可以帮助我们更全面剖析先天性巨结肠的遗传特质。我们近期的研究第 1 次在中国汉族人群中证实 GABRG2、RELN 及 PTCH1 之间存在复杂的相互作用关系,且 GABRG2 - RELN - PTCH1 互作网络可能进一步影响 HSCR 的遗传易感性,提示基因互作网络可能在 HSCR 的发病机制中发挥重要作用^[16]。

随着越来越多常见变异及易感位点被证实与 HSCR 发病风险相关,如何构建相应的多基因风险评估模型并将其应用于 HSCR 遗传风险预测,是目前亟待解决的难题。从精准医学角度考虑,HSCR 研究中需要根据患病个体的特定类型寻找相应的遗传标记物,从而使其最终能够受益于临床靶向治疗。

二、精准医学助推 HSCR 分子诊断进程

1886 年,丹麦儿科医生 Harald Hirschsprung 首次描述了先天性巨结肠这一疾病,自此先天性巨结肠逐渐成为大量临床及基础研究的实验对象。随后 Swenson 和 Bill 于 1948 年第 1 次采用手术治疗先天性巨结肠,这对于我们理解 HSCR 发病机制具有里程碑式的意义^[17]。将手术技术引入先天性巨结肠的治疗,一方面极大提高了 HSCR 患者的存活率,另一方面,创造了条件,使得研究人员可以发现 HSCR 家族传播的特性及其复杂遗传疾病的本质。此后,HSCR 小鼠模型及家系研究均证实 RET 为先天性巨结肠发病的主要易感基因,而这与先天性巨结肠被发现已相隔一个多世纪,自此,大量遗传突变被证实与先天性巨结肠的发病风险相关^[18-20]。

HSCR 提供了一个非常好的模型用以研究精准

医学背景下分子诊断在临床中应用的优势及局限性。随着第二代测序技术 (NGS, next generation sequencing) 的不断革新,复杂疾病分子诊断过程中鉴别出大量的致病基因及突变,然而这些基因的突变表型可能远比我们之前认为的要复杂。事实上,究竟有多少基因影响 HSCR 的发病进程 (或者改变 HSCR 的发病风险),目前仍不得而知。另一方面,已报道 HSCR 相关基因突变还可能通过相互作用而影响一个或多个信号通路,或者可能通过多重生物学机制影响疾病表型。迄今为止,绝大多数与先天性巨结肠发病进程相关的易感基因大致可划分为三类: ① 与 RET 活化信号通路相关 (RET, GDNF, PSPN 等); ② 与 EDNRB 信号通路相关 (EDNRB, EDN3, ECE-1 等); ③ 作用于 RET 或 EDNRB 信号通路的转录因子 (SOX10, PHOX2B, ZFXH1B 等)^[21,22]。相信在 NGS 的推动下,HSCR 易感基因及其突变位点将会呈指数倍的增长,而其中有多少比例的遗传突变真正具有临床意义现在还是未知数。此外,对于大多数致病性遗传突变而言,目前的研究还无法完全解析其相关表型的复杂性。

NGS 应用于临床诊断无疑将加速先天性巨结肠走向分子诊断的进程。近期 Luzón-Toro 等^[23]借助 RET 等 26 个 HSCR 易感基因构成的 panel,对 11 位 HSCR 患者进行 NGS 靶向测序,其中 13 个编码区突变位点及 11 个调控区突变位点均被证实 HSCR 相关,Luzón-Toro 等认为该 NGS panel 可作为一种快速、有效的方法来鉴别 HSCR 患者遗传背景。另外,一项基于全外显子测序 (whole genome sequencing, WES) 的研究进一步发现在先天性巨结肠家系样本中存在高度遗传异质性^[24]。当前基因座位异质性及等位基因异质性已不再是精准医学研究的障碍,而真正的挑战来自于海量数据中的序列变异检测和数据解读。缺乏序列变异检测和数据解读的标准化方法已经成为精准医学的主要难题。此外,以往单基因研究中确定的表型/基因型相关性以及一个基因/一种表型的传统观点,也在被不断出现的研究成果所挑战,尽管环境因子及相关暴露因子可能在其中发挥一定作用,然而问题的关键可能在于修饰基因对临床表型的影响^[21]。例如 L1cam 作为 E3 及 Ednrb 的修饰基因可影响 HSCR 中肠神经节细胞缺乏的严重性^[25]。更为复杂的是,同一基因的不同遗传突变还可能导致多种临床表型,如 PHOX2B 基因遗传变异与先天性巨结肠及先天性中枢性肺换气不足综合征均存在相关性^[26]。

NGS 检测自出现以来就不断刷新着我们对于基因突变导致临床表型多样性的认知,这也预示着将精准引入复杂疾病分子诊断注定是一个漫长的过程。从真正意义上发挥精准医学的作用,我们需要进一步深入挖掘基因之间复杂的相互作用关系及其遗传突变位点,以便在个体具有临床表型之前,精准预测相关疾病的发病、严重程度及遗传表型等,而实现这一目标,我们需要的不仅仅是选择性检测某些致病基因,还需要系统地分析更加广泛且完整的大样本量遗传数据。相信基因组学、分子诊断及临床诊断的相互结合将会使先天性巨结肠的临床防治变得更精准。

三、从系统理论到精准医学第二代测序技术的发展使得我们在针对某些疾

病的检测及治疗中应首先考虑个体遗传背景的差异(例如孟德尔遗传病),而对于多因素复杂疾病(包括先天性巨结肠、糖尿病及癌症等)而言,则需要借助基于系统生物学的方法来制定更为有效的临床干预方案。借助精准医学深入分析先天性巨结肠等复杂疾病的病理生理机制,首先要明确复杂疾病的多因素本质,其中涵盖遗传、表观遗传及环境等因素。对于复杂疾病而言,引入基于系统水平的研究方法是必要的,这也是系统生物学模式的优势,旨在从基因组、表观基因组、蛋白质组、代谢组、转录组、microRNA 组、微生物组、互作组及细胞信号网络相关环境因子等水平解析基因型-表型相互关系及其相应的分子机制^[27]。

系统生物学试图解决两个关键性问题:①什么使得复杂的系统及网络得以维持?②系统及网络状态的变化如何导致复杂疾病的发生?深入分析功能正常及失调状态下的系统及网络有助于进一步揭示精准医学模式下的特征性分子标记物及临床干预候选靶点^[28]。另一方面,基于系统生物学的方法本身(包括第二代分子、高通量组学方法以及计算生物学方法)也在不断推陈出新。综合性的系统生物学实验最初在酵母上完成,包括分析转录组、蛋白组、代谢组及其相互作用模式,同时该“真核细胞模型”中采用的绝大多数实验方法均被编撰成标准实验方案和数据库^[29]。这种基于系统水平的研究模式由酵母逐步推广至其他有机体,并最终应用于人类。近期 Chen 等^[30]利用一体化个体组学谱(iPOP, integrative personal omics profile, 包括个体的基因组学谱、转录组学谱、蛋白组学谱、代谢组学谱及自身抗体谱)对单个个体进行了为期 14 个月的纵向研究,结

果显示纵向 iPOP 可通过分析生物标记物及信号通过动态变化来监测个体的健康状态,这也进一步说明了系统生物学方法在精准医学中的关键性作用。另一方面,大数据时代的精准医学领域中,预测研究让病例选择更科学,更符合伦理学原则^[31]。基于系统生物学方法的纵向研究(longitudinal investigations)可以帮助我们更全面分析先天性巨结肠等多基因复杂疾病的分子病理生理特征。因此,针对特定个体的个性化临床干预方案还需考虑某一特定时间点系统水平的变化情况,也就是说,对于特定患者的有效治疗方案应随时间改变进行必要的调整。

精准医学本质上属于生物标记物导向医学。根据美国食品药品监督管理局(FDA)及国立卫生研究院(NIH)的标准^[32],生物标记物包括以下几个类别:①易感/风险生物标记物;②监测生物标记物;③诊断生物标记物;④预测生物标记物;⑤预后生物标记物;⑥药效/应答生物标记物;⑦安全性生物标记物。而基于“组学”的系统生物学方法可凭借“精准”筛选与患病个体分子病理生理机制相关的生物标记物而进一步改善个性化临床防治策略。以 HSCR 为例,通过系统生物学方法筛选生物标记物的过程大致包括以下几个阶段:①以连锁分析、全基因组关联分析等遗传分析策略确定 HSCR 相关基因组区域(如 10q11,9q31 等)及潜在易感基因座位^[33,34];②分析 HSCR 易感基因相关的蛋白互作网络,以及受转录因子调控的特定基因,并结合表达谱研究寻找潜在的生物标记物^[35,36];近期一项基于血 microRNA 表达谱的研究结果显示,其中由 5 个 miRNA 构成的生物标记物可能在 HSCR 的早期诊断中具有潜在的应用价值^[37];③以生物信息学方法分析相关“组学”数据,发现潜在的互作模式及受影响的信号通路;④以功能实验结合动物模型对潜在的生物学标记物进行验证。综上所述,基于精准医学的临床干预策略若想在先天性巨结肠等复杂多因素疾病中取得成效,引入系统水平的研究方法是必要的,另一方面,以系统生物学模式挖掘先天性巨结肠相关的生物标记物,也必将极大促进精准医学在先天性巨结肠临床防治中的应用。

四、小结

应用系统生物学方法所带来的海量数据将有助于深度解析 HSCR 等复杂疾病的分子机制,同时还将促进形成安全有效的生物标记物导向的个性化治疗方案。此外,借助系统生物学方法,确定 HSCR 主要遗传诱因可以避免不必要的诊断性检查,相应地

也可以节约患者的医疗费用支出。在精准医学的背景下,面对众多的临床治疗试验,人们对于 HSCR 分子诊断及个性化临床干预方案的需求无疑会变得更加强。

参考文献

- 1 Takahashi Y, Sipp D, Enomoto H. Tissue interactions in neural crest cell development and disease[J]. *Science*, 2013, 34 (16148): 860–863. DOI: 10.1126/science.1230717.
- 2 Butler Tjaden NE, Trainor PA. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease[J]. *Transl Res*, 2013, 162(1): 1–15. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.03.001.
- 3 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 793–795. DOI: 10.1056/NEJMp1500523.
- 4 Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC) 2011.
- 5 Lista S, Khachaturian ZS, Rujescu D, et al. Application of systems theory in longitudinal studies on the origin and progression of Alzheimer's disease[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1303: 49–67. DOI: 10.1007/978-1-4939-2627-5-2.
- 6 Dey N, Williams C, Leyland-Jones B, et al. Mutation matters in precision medicine: A future to believe in[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 55: 136–149. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.03.002.
- 7 Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next generation sequencing technologies[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2016, 17(6): 333–351. DOI: 10.1038/nrg.2016.49.
- 8 McKeown SJ, Stamp L, Hao MM, et al. Hirschsprung disease: a developmental disorder of the enteric nervous system[J]. *Wiley interdisciplinary reviews Developmental biology*, 2013, 2(1): 113–129. DOI: 10.1002/wdev.57.
- 9 Garcia-Barcelo MM, Tang CS, Ngan ES, et al. Genome-wide association study identifies NRG1 as a susceptibility locus for Hirschsprung's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(8): 2694–2699. DOI: 10.1073/pnas.0809630105.
- 10 Badner JA, Sieber WK, Garver KL, et al. A genetic study of Hirschsprung disease[J]. *Am J Hum Genet*, 1990, 46(3): 568–580.
- 11 Burzynski GM, Nolte IM, Bronda A, et al. Identifying candidate Hirschsprung disease-associated RET variants[J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(5): 850–858. DOI: 10.1086/429589.
- 12 Pelet A, de Pontual L, Clement-Ziza M, et al. Homozygosity for a frequent and weakly penetrant predisposing allele at the RET locus in sporadic Hirschsprung disease[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(3): e18. DOI: 10.1136/jmg.2004.028746.
- 13 Alves MM, Sribudiani Y, Brouwer RW, et al. Contribution of rare and common variants determine complex diseases-Hirschsprung disease as a mode[J]. *Dev Biol*, 2013, 382(1): 320–329. DOI: 10.1016/j.ydbio.2013.05.019.
- 14 Wang Y, Wang J, Pan W, et al. Common genetic variations in Patched1 (PTCH1) gene and risk of hirschsprung disease in the Han Chinese population[J]. *PloS one*, 2013, 8(9): e75407. DOI: 10.1371/journal.pone.0075407.
- 15 Ngan ES, Garcia-Barcelo MM, Yip BH, et al. Hedgehog/Notch-induced premature gliogenesis represents a new disease mechanism for Hirschsprung disease in mice and humans[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3467–3478. DOI: 10.1172/JCI43737.
- 16 Wang Y, Wang J, Zhou Y, et al. Contribution of common variants in GABRG2, RELN and NRG3 and interaction networks to the risk of hirschsprung disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3–4): 509–526. DOI: 10.1159/000452565.
- 17 Swenson O. Early history of the therapy of Hirschsprung's disease: facts and personal observations over 50 years[J]. *J Pediatr Surg*, 1996, 31(8): 1003–1008.
- 18 Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, et al. RET-deficient mice: an animal model for Hirschsprung's disease and renal agenesis[J]. *J Intern Med*, 1995, 238(4): 327–332.
- 19 Edery P, Lyonnet S, Mulligan LM, et al. Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease[J]. *Nature*, 1994, 367(6461): 378–380.
- 20 Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review[J]. *J Med Genet*, 2008, 45(1): 1–14. DOI: 10.1136/jmg.2007.053959.
- 21 Wallace AS, Anderson RB. Genetic interactions and modifier genes in Hirschsprung's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(45): 4937–4944. DOI: 10.3748/wjg.v17.i45.4937.
- 22 Tam PK, Garcia-Barcelo M. Genetic basis of Hirschsprung's disease[J]. *Pediatric Surgery International*, 2009, 25(7): 543–558.
- 23 Luzon-Toro B, Espino-Paisan L, Fernandez RM, et al. Next-generation-based targeted sequencing as an efficient tool for the study of the genetic background in Hirschsprung patients[J]. *BMC Med Genet*, 2015, 16: 89. DOI: 10.1186/

- s12881-015-0235-5.
- 24 Luzon-Toro B, Gui H, Ruiz-Ferrer M, et al. Exome sequencing reveals a high genetic heterogeneity on familial Hirschsprung disease[J]. Sci Rep, 2015, 5: 16473. DOI: 10.1038/srep16473.
- 25 Wallace AS, Tan MX, Schachner M, et al. L1cam acts as a modifier gene for members of the endothelin signalling pathway during enteric nervous system development[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23 (11) : e510 – 522. DOI: 10.1111/j. 1365-2982. 2011. 01692. x.
- 26 Di Zanni E, Adamo A, Belligni E, et al. Common PHOX2B poly-Alanine contractions impair RET gene transcription, predisposing to Hirschsprung disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1863 (7) 1770 – 1777. DOI: 10.1016/j. bbadis. 2017. 04. 017.
- 27 Louridas GE, Lourida KG. Conceptual foundations of systems biology explaining complex cardiac diseases [J]. Healthcare, 2017, 5 (1) : 10. DOI: 10.3390/healthcare501010.
- 28 Kitano H. Systems biology: a brief overview[J]. Science, 2002, 295 (5560) : 1662 – 1664.
- 29 Castrillo JL, Zeef LA, Hoyle DC, et al. Growth control of the eukaryote cell: a systems biology study in yeast[J]. J Biol, 2007, 6 (2) : 4. DOI: 10.1186/jbiol54.
- 30 Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes[J]. Cell, 2012, 148 (6) : 1293-1307. DOI: 10.1016/j. cell. 2012. 02. 009.
- 31 冯杰雄. 利用医学大数据开展先天性巨结肠临床多中心研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37 (04) : 241 – 243. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2016. 04. 001.
Feng JX. Multi-center clinical trials utilizing big medical data for Hirschsprung disease [J]. Chin J Pediatr Surg, June, 2016, 37 (04) : 241 – 243. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2016. 04. 001.
- 32 FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD) : Food and Drug Administration (US) ; 2016 – . Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> Co-published by National Institutes of Health (US) , Bethesda (MD)
- 33 Bolk S, Pelet A, Hofstra RM, et al. A human model for multigenic inheritance: phenotypic expression in Hirschsprung disease requires both the RET gene and a new 9q31 locus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97 (1) : 268 – 273.
- 34 Gabriel SB, Salomon R, Pelet A, et al. Segregation at three loci explains familial and population risk in Hirschsprung disease[J]. Nat Genet, 2002, 31 (1) : 89 – 93. DOI: 10.1038/ng868.
- 35 Heanue TA, Pachnis V. Expression profiling the developing mammalian enteric nervous system identifies marker and candidate Hirschsprung disease genes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (18) : 6919 – 6924. DOI: 10.1073/pnas.0602152103.
- 36 Iwashita T, Kruger GM, Pardal R, et al. Hirschsprung disease is linked to defects in neural crest stem cell function [J]. Science, 2003, 301 (5635) : 972 – 976. DOI: 10.1126/science.1085649.
- 37 Tang W, Li H, Tang J, et al. Specific serum microRNA profile in the molecular diagnosis of Hirschsprung's disease [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18 (8) : 1580 – 1587. DOI: 10.1111/jcmm.12348.

(收稿日期: 2017-07-10)

(本文编辑: 王爱莲)

本文引用格式: 王阳, 蔡威. 精准医学背景下先天性巨结肠的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16 (4) : 319 – 323. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6353. 2017. 04. 003.

Citing this article as: Wang Y, Cai W. Research advances of precision medicine for Hirschsprung disease [J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16 (4) : 319 – 323. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6353. 2017. 04. 003.