

精准医学与小儿外科



倪鑫 谭李红 舒强 陈方 高亚 文建国 崔华雷 李索林 汤绍涛

编者按 随着大数据时代的到来,大数据背景下的精准医学已经进入医学领域的各个专业,小儿外科临床医生如何理解精准医学并在实践中应用精准医学理念开展工作,本刊特邀部分小儿外科界的医疗和管理专家,就精准医学在小儿外科的临床应用发表笔谈,以飨读者。

倪鑫(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿科研究所)二代测序、蛋白质谱技术的发展和人类基因组信息的不断完善,极大促进了精准医学发展。精准医学被提出来后,医学界都在关注相关行业发展并付诸行动。当前国家对于儿科疾病给予充分重视,强调预防与治疗并重,正好契合精准医学理念。小儿外科疾病以先天性畸形和病变为主,这些疾病多与遗传因素相关,精准医学在儿科领域有更广泛的应用前景。

精准医学实质上是个性化医疗,其在小儿外科的应用包括以精准诊断、个性化药物治疗,并配合精准个性化外科治疗来治疗儿童疾病。如儿童肿瘤外科针对不同病例,采取化疗前细针穿刺并结合分子病理诊断,以对患儿病情进行精准评估;采用靶向药物基因测序确定个性化化疗方案。小儿外科手术中,针对儿童个体较小、手术操作难度大,通过术前 3D 模拟技术,确定个性化手术路径,术中采用纳米碳示踪、神经监测等导航监测确保精准化外科治疗。另外,儿童外科疾病中罕见病和遗传病占比较大,且诊断困难,通过建立罕见病和遗传病数据库,对儿科罕见病的精准诊断和治疗起重要推动作用。

目前已有研究证实小儿先天性心血管畸形、泌尿生殖系畸形、消化道畸形、儿童肿瘤等疾病的部分致病因素和致病基因,这些前期工作为精准医学实施创造了良好条件。但国内小儿外科医师主要精力还是在于临床规范化、个体化治疗上,在精准医学领域的工作还需进一步加强。随着国家儿童医学中心成立,各地医联体兴起,为整合医疗资源创造了良好条件。未来,在国家不同层面鼓励机制下,通过利用现代精准医学研究技术,将推动针对儿童队列的研究和儿科领域的大数据分析;精准医学研究成果通过对儿科疾病制定精准预防方案和治疗方案,必将

提高小儿外科整体发展水平。

谭李红(湖南省儿童医院,南华大学儿科学院)精准医学(precision medicine)是一种考虑人群基因、环境、生活方式、个体差异的促进健康和治疗疾病的新型医疗模式。就广义而言,是指根据患者个体差异实施个性化预防与治疗方案,要求医生根据每一位患者的特点调整治疗措施。但精准医学并不意味着为每一位患者生产独特的药物或者医疗设备,而是指根据患者特定疾病的易感性不同、所患疾病生物学基础和预后不同,以及对某种特定治疗的反应不同,将患者分为不同亚群,并找到最适合的药物或治疗手段。从这个意义上来说,精准医学是基于个人基因组信息差异的、为患者量身定制的最佳诊疗方案,其目标是从分子水平上定位病因,并在分子层面,施以精准治疗。

精准医学无疑是医学科技发展的革命性进步,但精准医学如何落实到临床诊疗与健康管理中,还面临很多问题。首先,中国目前的临床诊疗规范是较为粗糙的,很多标准可能是多年前的标准,也可能是没有经过大数据验证的标准,只能说可以适应大部分患者的治疗,谈不上精准。倡导精准医学首先需要医学大数据支撑,我国人口基数大、发病人群众多、病种全,特别小儿外科有极其丰富的临床资源为精准医学研究提供了良好的基础,因此,提升标准化大数据的采集、挖掘和共享能力迫在眉睫。其次,精准医学需要医疗与科研团队来执行,每一个患者的基因都是独一无二的,他们的患病情况也各有特点,当前医务人员、医疗资源的匮乏,使临床医学研究难以落到实处,也影响到精准医学的落地。另外,经济基础也决定着精准医疗能否实施,当前凭借国家对于大病医保的支持,少部分先天畸形、癌症患者可以享受到精准医疗服务,得以改善他们的治疗预后和生活质量。相信随着国家医疗卫生体制改革的深入,在资源优势、公众需求、政府重视、社会关注等

众多有利因素的作用下,精准医学必将在小儿外科领域蓬勃发展。

舒强(浙江大学医学院附属儿童医院)精准医学实际上是基于每个个体的基因差异而进行的个体化、精准化治疗,包括“精确、准时、共享和个体化”四个要素。涵盖了疾病预防、诊断、治疗及康复的各个环节。随着基础学科,包括分子生物学、遗传学及生物信息学与大数据科学等学科的发展,精准医学在各临床学科的应用越来越广泛。

先天性结构畸形和肿瘤是小儿外科常见的两类疾病,而精准医学恰恰是治疗这两类疾病的最佳模式。在母孕期间对胎儿进行基因检测,获得易感基因或突变基因,在胎儿期进行干预,预防先天性结构畸形与肿瘤患者的出生;3D 打印技术是实现精准化、个体化治疗的有效手段,通过现代影像技术检查,可获得精确全面的术前诊断,制定细致、周全、个体化的治疗策略;手术中通过三维立体的导航定位系统,精确去除病灶,保护脏器功能及避免组织损伤;术后肿瘤病人的靶向治疗及针对性的康复训练等,都是精准医学重要举措积极利用精准医学为小儿外科服务,将从根本上改变目前的就医模式,发展可量化、可视化和可控化的精确现代外科技术,精准医学在小儿外科领域将具有广阔的应用前景。

陈方(上海市儿童医院)精准医学的提出是基于人类遗传信息研究的革命性发展,使得获得的个体基因信息更加深刻、全面、准确,使其与肿瘤发生、发展以及治疗效应的关系更为直接,而推动治疗的个体化。小儿泌尿外科面对的主要是先天性泌尿生殖系统畸形,其形成与遗传关系密切,但个体发育的复杂使得绝大多数畸形的致病原因包括基因改变特点还不明确。继续探索,实现预防畸形、采用分子生物学手段治疗仍然是艰巨的任务。在以开放的心态迎接精准医学到来的同时,作为一个外科医师首先应该实现外科技术和技术实施的精准!我国是人口大国,治疗的泌尿生殖系统畸形数量全球第一,但无论是诊疗技术创新,还是准确、真实、完整的全程病例资料库的建设,我们离世界先进水平还有差距。以尿道下裂为例,我们发表的绝大多数文章是回顾性分析,基本是病例数量的堆积,内容集中于介绍手术过程和大致的手术效果,以年代长、例数多取胜,缺乏以解决尿道下裂治疗中某一缺陷为目标而进行前瞻性、有设计、有对照的研究。

因此,我们的研究无法理直气壮地回答“为什么应该这样”的问题。例如,美国的 Snodgrass 医师

提出阴茎头直径小于 14 mm 的尿道下裂并发症明显增多;尿道开口下缘到冠状沟的距离需要 4 mm。为什么是 14 mm 和 4 mm?这是 Snodgrass 医师在将尿道下裂与正常儿童阴茎头进行比较的基础上再对尿道下裂进行分组对照研究后发现的规律,精确地提供了尿道下裂手术时机选择和目标实现的标准。这项研究并不复杂,也不需要特别的技术手段,需要的仅仅是认真、持之以恒地收集数据和随访病人!但临床前瞻对照研究的数据完整和准确恰恰是最难实现的,而这正是精准医学的基础。

临床研究尤其外科研究很多是观察性的,如何提高其客观性和透明度,使得研究之间方便对比?加拿大多伦多儿童医院泌尿外科的 Pippi Salle 医师根据 von Elm 提出的“加强流行病学观察性研究报告能力 [Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)]”的原则对尿道下裂的临床研究报告提出了标准,从题目、摘要、前言到讨论、资助等文章各个部分、各个方面都进行了规范,以尽可能使不同文章之间的可比性提高,为编制临床指南提供证据。个人认为这个规范非常清楚地界定了“什么是一篇符合科学标准的尿道下裂文章”,我们应按照这个标准撰写和评审有关尿道下裂的科研论文。

精准医学的基础是信息,信息有用的基础是真实,依靠真实的信息才能正确和准确。临床外科医师需要沉下心来为临床信息的精准而努力。

高亚(西安交通大学第二附属医院)随着数据技术的成熟和卫生信息化建设进程的加快,医疗卫生领域进入了大数据时代。大数据对医学模式的最显著影响是以云计算、人工智能为基础,根据遗传、病理、生理和心理特征,以及社会生活环境进行个体化疾病预防、保健、诊断和治疗。Javier Andreu-Perez 等提出健康大数据需满足 6 个“V”的特点:规模性 (volume),高速性 (velocity),多样性 (variety),价值性 (value),真实性 (veracity) 和变异性 (variability)。价值性 (value) 是大数据最重要的特点,需要通过机器学习为主导的数据挖掘技术,对临床大数据的潜在规律和价值进行分析。

目前大数据已运用在医学研究领域,以心血管和肿瘤领域最为广泛。多位儿科专家于今年 5 月撰文指出未来儿科学发展需要通过基因组学及全生命周期大数据分析来推动儿科疾病的早期预防和干预。国外已成立了多种模式的儿科研究协作组,通过队列研究进行数据整合及更深层次的分析。有研

究通过收集 3 677 名重症患儿的心率、血压等床旁生理监测指标,建立样本指标分布的百分位数曲线并描述指标分布的峰度和偏度等性质,从而指导临床重症患儿的治疗和预后评估。美国曾通过电子病历系统收集了 20 多万低收入家庭新生儿及儿童,针对早期肥胖的风险因素进行研究。

队列研究虽然为数据整合提供了便利,但针对多源、异构的多态医学数据挖掘有价值的风险预测指标或建立风险模型仍需要统计学、数学、计算机学等学科的技术支持。例如,在一项针对极低体重儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的研究中通过建立回归模型,发现酰肉碱、胎龄、出生体重和肠外营养的使用可以预测极低体重儿 NEC 的发生,且在外部数据集中成功进行了验证,证实了预测模型的普遍性和特异性。有团队通过提取胚胎时期颅面特征以诊断唐氏综合征患儿,也是机器学习法则从刑侦、商业领域向医学转化的范例。目前提出的分子病理流行病学更是将分子病理特征和疾病异质性等暴露因素与其它队列研究变量进行整合,这将进一步促进小兒外科疾病数据的质量,并为早期诊断和防治提供新的研究方向与发展思路。

崔华雷(天津市儿童医院)精准医学概念是小兒外科诊疗规范的必要补充,精准医学是生物技术和信息技术交叉融合应用在临床实践中的新型医学模式,已被列为国家优先启动的重点专项之一。其主要研究任务是在新一代临床用生命组学技术研发的基础上,通过构建健康和疾病队列,建立知识库体系和大数据共享平台,形成精准化疾病防、诊、治方案,建设精准医学集成应用示范体系。

精准医学的发展促进了很多重要的新发现和个体化新疗法,根据病人的分子检测结果设计个体化治疗方案,既能提高疗效,又能减少不良影响。事实上,早在奥巴马宣布“精准医疗计划”之前,就已经有“精准外科”、“精准微创科”等概念,但这些名词中的“精准”最初主要强调手术技术的“精细”和“准确”,虽然也属于广义的精准医学,却有着不尽相同的含义。小兒身体器官脆弱,尚待生长成熟,规避手术损伤(包括:解剖复原、病变根除,周围正常组织无损和功能无损),是小兒外科技术的发展目标。引入“精准医学”概念将使上述“精准小兒外科”、“精准微创小兒外科”的内涵更加丰富,也将推动目前仍基于解剖学和影像学的小兒外科学迈向基于分子水平与病因病理学的小兒外科学。随着小兒外科健康和疾病队列的构建,逐步形成小兒外科疾病的风

险评估、预测预警、早期筛查、分型分类、个体化治疗、疗效和安全性预测及监控等精准防、诊、治方案和临床决策系统。这将极大丰富近年来小兒外科领域已经初步统一的诊疗规范和质量控制标准。

建议广大小兒外科医生在掌握和精进操作技术的同时,特别关注以下几方面的进展:①新一代临床用生命组学技术;②大规模人群队列研究;③精准医学大数据的资源整合、存储、利用与共享平台及精准医学知识库构建;④疾病防治方案的精准化研究;⑤药物个性化应用评价与临床应用研究;⑥疾病诊疗规范及应用方案的精准化研究;⑦个体化治疗靶标的发现与新技术研发。

文建国(郑州大学第一附属医院小兒尿动力中心)精准医学的概念是指通过基因组学、蛋白质组学和一系列医学前沿技术,精确寻找疾病病因与治疗靶点,最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗的目的。但是,不能把精准医疗仅仅理解为测序。精准医疗应该包括两方面,即精准诊断和精准治疗。

精准医学理念现已深入到医学各个领域,小兒泌尿外科精准诊断和治疗越来越受到重视。例如国际尿控协会定义膀胱过度活动症(OAB)为一种以尿急为特征的症候群,常伴有尿频和尿急,伴或不伴急迫性尿失禁。然而这个概念较笼统,不够精准。多项研究表明该病变不仅涉及膀胱功能障碍,还与尿道括约肌功能相关。因此,需进行更精确的诊断,即搞清楚是逼尿肌还是括约肌功能障碍引起的OAB,然后进行更准确的治疗。最近,我们通过对 126 例 OAB 患儿进行同步膀胱尿道测压,发现仅膀胱逼尿肌过度活动(DO)者占 51.6%,仅尿道不稳定(URI)者占 32.5%,而 DO 与 URI 同时存在的 OAB 患儿占 14.3%。针对不同病因,给予不同治疗方案,结果显示精准治疗显著提高了 OAB 的治愈率。另一个精准医学的临床应用,是小兒遗尿病因的精准诊断和治疗。遗尿病因复杂,有遗传因素、膀胱功能障碍、觉醒障碍、内分泌因素及神经因素等。通过询问病史、记录排尿日记、尿动力学检查等明确病因,再根据病因制定个体化治疗方案等,显著提高了遗尿的治愈率,避免了过度治疗。

李索林(河北医科大学第二医院)随着生物学科学技术的发展以及循证医学和人文医学的兴起,外科理念正在由以疾病为中心的传统经验医学模式向以患者个体为中心的现代精准医学模式转化,只有符合人文精神的循证决策和微创化手术才

能代表现代外科模式。单纯追求手术治疗的物理效果已不再是外科手术的终极目标,对手术质量的评价已转向“最小创伤侵袭、最大脏器结构和功能保护以及最大控制医源性损害”的多维度综合考量,以实现安全、高效和微创的多目标优化和患者的最佳康复效果,这一全新的、契合当代社会健康需求和现代科技特征的外科范式就是精准外科。

精准外科涵盖包括病情评估、临床决策、手术规划、手术作业和围术期管理在内,以手术为中心的外科实践全过程,已渗透至小儿外科特别是小儿微创外科领域。内镜外科的微创入路在现代外科领域中扮演着不可或缺的角色,内镜技术已越来越多的在小儿胸、腹、盆腔先天性结构畸形矫治中发挥着重要作用,以实现加速康复外科理念下减轻手术创伤的同时获得更好的手术效果。

如何达到最大脏器结构和功能的保护以及最大控制医源性损害,外科手术必须做到精准,术者必须清楚了解病变的位置,病变部位的详细结构以及预判手术中可能出现的突发状况等。此外,还要考虑手术病患的个性化特征,据此制订个性化手术方案。这一切离不开数字医学技术的帮助,主要有数字医学影像技术诊断与三维图像构建、虚拟现实交互技术、术中三维导航等。比如在腹腔镜胆总管囊肿根治手术中,手术前可通过 CT、MRI、B 超等影像学技术搜集基础二维图像信息,运用数字医学三维可视化技术构建三维胆胰管病变解剖学模型(3D 打印技术),让术者能根据手术需要对模型进行移动、旋转、透明化等操作,任意调整观察角度,更加直观地了解胆管病变类型及与周边重要血管的空间关系,再通过虚拟现实交互技术进行模拟手术,对手术方案进行反复操作并不断修正,使外科手术由以前的“一刀定成败”,变为术前可反复“彩排”,从而降低手术风险,减少术中决策时间,提高手术安全性及成功率,达到最佳手术效果。

汤绍涛(华中科技大学附属协和医院)精准医学在各专业学科的应用正如火如荼,小儿组织器官脆弱,尚待生长成熟,尽量减少手术损伤更有必要。精准医学理念之于小儿外科,是以精确的外科干预实现最彻底的病灶根治、最佳脏器保护和损伤控制,

达到最优治疗效果。数字医学技术、腔镜机器人技术以及基因组测序技术正是实现精准医疗的有效手段。

基于高质量影像资料的三维重建、3D 打印技术可以直观辨别解剖关系、确定相关参数并模拟手术操作。董蓓等采用 3D 可视化技术任意角度观察婴幼儿肝肿瘤与周围脉管结构的解剖关系,对病变进行准确定位和评估;汤绍涛团队应用盆底 MRI 三维成像技术显示先天性肛门直肠畸形直肠盲段位置、瘻管走向、括约肌发育状况等;还有三维成像技术用于漏斗胸病例的胸骨重建,结合人体美学参数,定制个性化的内固定钢板。以上应用实例都使优化后的手术变得更加精准、安全、有效。

腔镜外科是划时代的外科技术革命,以清晰解剖、微创手术技巧提高了手术疗效。而 Da Vinci 机器人采用主从式操作模式,完善的人机交互接口更符合医生操作习惯,高像素三维图像处理系统则提供了真实、放大、高清的视野,能更有效地避免副损伤。目前在小儿泌尿、肝胆、肛肠手术中均已应用。

针对特定表型的靶向治疗多集中在小儿血液病和少部分实体瘤的治疗中,小儿外科其他领域的应用尚未成熟。现有研究表明,中国人先天性巨结肠发病与否、遗传倾向(RET、NRG1、SEMA3 基因等)、病变肠管涉及范围(基因突变数量)、小肠结肠炎倾向(ITGB2 基因)等临床问题,今后都有被预测的可能。通过筛查鉴定某些疾病特定的遗传变异,可能达到辅助诊断、预估手术方案和预测患者预后的目的。

(收稿日期:2017-07-10)

(本文编辑:王爱莲)

本文引用格式:倪鑫,谭李红,舒强,等.精准医学与小儿外科[J].临床小儿外科杂志,2017,16(4):315-318; DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.002.

Citing this article as: Ni X, Tan LH, Shu Q, et al. Precision medicine and pediatric surgery[J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(4): 315-318; DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.002.