

大数据时代下我国的创伤精准医学

程少文 吕传柱 彭磊 袁伟 陈晓松

摘要 创伤是一个全球性的重大挑战难题,全球每年大约有 500 万人死于创伤,创伤是导致 45 岁以下人群死亡的首位原因,给社会和个人带来了巨大的经济和社会损伤。我国的创伤救治水平已经取得了明显的进步,但是与发达国家相比仍存在一定的差距,因此研究如何提高创伤救治成功率,降低创伤病死率和致残率意义重大。本文就创伤流行病学、创伤大数据、创伤救治精准医学及其三者之间的密切关联做了一个阐述。

关键词 大数据 创伤 精准医学

中图分类号 R6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.002

创伤是一个全球性的重大挑战难题,全球每年大约有 500 万人死于创伤,创伤主要见于青壮年人群,其导致的死亡人数在 45 岁以下人群死因中居首位,所造成实际经济和社会损失居各种疾病之首^[1,2]。在创伤中仍以交通事故伤害最为多见,全球每年有 120 万人死于交通事故伤害,平均每天死亡 3200 余人,死亡人数占全部死亡人数的 2.1%,为第 11 位死因^[3]。而在我国,创伤已成为除脑卒中和冠心病之后的第三大死亡原因^[4]。经历几十年的发展,我国的创伤救治水平已经取得了明显的进步,但是与发达国家相比还是有一定的差距,特别在严重创伤患者的救治上,其病死率及致残率仍高于世界发达国家水平^[5]。

一、创伤流行病学

任何致伤因素作用于机体,在造成局部组织破坏的同时都要不同程度地引发机体的全身反应,还引发基因、分子、细胞不同层次上的一系列反应,因此创伤类疾病的生理过程复杂多变,但各种创伤的发生又存在一定的流行病学规律。如国内某大型创伤中心对其近些年 6889 例住院创伤患者的流行病学特征进行了统计分析^[6]。结果显示,创伤事件最高发于 21~60 岁年龄组,每日创伤事件的发生时间主要集中在

8~11 时及 13~20 时这两段时间,这一时间特征基本与社会生产活动的时间相符合。道路交通伤及高处坠落伤是最常见的受伤机制,分别占创伤总人数的 54.03%、16.35%。就诊创伤患者中,有 44.75% 在入院后接受急诊手术,25.46% 的患者接受择期手术,多以确定性骨科手术为主。创伤患者伤后并发症发生率仍较高,最常见的并发症为 SIRS, 创伤病死率为 4.24%。

通过对创伤流行病学的研究显示,创伤具有可预防性,根据不同创伤机制及流行病学特征,制定有针对性的创伤预防措施,从而可以减少创伤病死率,还可以为提高创伤救治水平及公共卫生政策的制定提供客观依据。

二、大数据时代与精准医学

大数据(big data, BD)时代背景下,数据已经成为人们生活中不可或缺的一部分,医学是除 IT 行业外最为关注的大数据研究领域之一。医疗大数据具有典型的 3H 和 3V 特点,3H 即高维度 (high dimension)、高复杂性 (high complexity)、高度不确定性 (high uncertainty);3V 即数据量 (volume of data) 大、对数据的处理速度 (velocity of processing the data) 要求高、数据源多变 (variability of data sources)^[7]。美国学者埃里克托·托普在新著《颠覆医疗:大数据时代的个人健康革命》中称:医疗保健的数字化已经势不可挡。大数据不仅将临床治疗推向新时代,发挥着对医改的科技支撑作用,而且将医疗保健和疾病预防变得更加个性化、精准化,这种变化是一种从未有过爆炸性革命。

2015 年 1 月,美国总统奥巴马提出了“精准医学计划”(precision medicine initiative, PMI),引起了世界

基金项目:国家自然科学基金资助项目(71263014);海南省卫生厅重点项目(琼卫 2013 重点-06);海南省卫生厅项目(2011-036);海口市重点科技计划项目(2014-61)

作者单位:570102 海口,海南医学院第一附属医院创伤中心(程少文、彭磊、袁伟);571199 海口,海南医学院(吕传柱、陈晓松)

通讯作者:陈晓松,教授、主任医师、硕士生导师,电子信箱:2009cxs@163.com

各国的关注^[8]。2015年3月,我国科技部首次召开PM战略专家会议,计划启动PM计划,已被列为国家“十三五”健康保障发展问题研究的重大专项之一。精准医学是指通过基因组、蛋白质组等现代分子诊断技术对一种疾病进行基因组测序,再进行大数据分析,从而精确寻找到疾病产生的基因位点和治疗的靶点,最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精确治疗的目的,从而提高诊治效率,改善患者预后^[9]。我国数字医学的发展已经迎来了从信息化、大数据、到精准医学的跨越式之路。大数据进入精准医学的关键,在于把数据整合起来;而大数据的第一个应用领域——分子诊断,实际上是精准医学的“眼睛”。而解决精准医学如何发展的问题,关键在于怎样利用大数据,来找到更精准的救治方法,精准医学项目的完成离不开其对生物信息学大数据的获取和高效地挖掘^[10]。大数据时代的到来和精准医学时代雏形的出现,是人类社会发展历程的产物,这也必将给创伤救治带来革命性的推动。

三、大数据与创伤救治

我国人口众多,灾难频发,其中以创伤患者为主。大量涌现的创伤病例,在救治过程中会产生大量的数据信息,创伤急救中的数据信息量大、时效性强、来源繁杂。创伤患者的数据信息包括个人基本信息;受伤-入院情况如受伤机制、受伤部位、生命体征等信息、院前时间及急诊室救治时间等;创伤与监护室各类评分;急诊-院内救治情况包含院前处置、转运方式、住院时间、ICU治疗情况、手术情况等;疾病预后包括患者转归、死亡原因和死亡时间等。

国外很早就已经关注各类创伤数据的收集,建立各类创伤数据库。1982年美国外科医生协会建立了国家创伤数据库(National Trauma Data Bank, NT-DB),此数据库是目前世界上最大的创伤登记系统,到2013年收录了美国和加拿大805家医疗机构的500多创伤病例,其开放的网站允许用户在线分析数据并可生成用户报告^[11]。利用这些数据他们可以进行各类创伤疾病流行病学研究,评价不同医疗机构的创伤救治水平,为相关部门制定防治方针、合理分配公共卫生资源提供依据。我国创伤数据库的建立起步晚,目前仅限于部分地区的小型数据库,基础数据匮乏,覆盖范围狭小,缺乏科学性及规范性,随着大数据时代的到来,我国创伤数据库也将不断扩大与充实,尽快建立能够成为我国国家创伤登录标准的创伤数据库,这也将会对我国创伤救治带来革

命性的突破。

四、精准医学与创伤救治

创伤是一种以局部损伤为特征的系统性疾病,创伤医学是一个涉及范围极为广泛的交叉学科。精准医学通过基因组学等前沿技术深入研究创伤修复及其并发症发生、发展过程中的细胞分子机制,挖掘其中关键的调控环节或分子基因,从而可以应用于创伤预后判断、并发症早期诊断以及指导药物开发和疗效分析等。同一类的创伤患者,具有相同的病理生理改变,采用相同的干预方式,临床结局却大相径庭。基于精准医学的理念,针对各类创伤并发症的发生及创伤患者的预后,目前已经筛选出了多种创伤后并发症相关细胞因子的易感基因多态性位点,比如白细胞介素1L-1β-1470G/C、1L-1β-511C/T(rs16944)、1L-1β-31C/T、1L-4-589T/C、1L-6-174G/C(rs1800795)、IL-10-1082G/A, toll样受体1、2和4(toll-like receptor, TLR), microRNA等^[12~15]。这些基因多态性位点与创伤后脓毒血症及多器官衰竭有着密切关联。

目前国内也进行了多项创伤脓毒症易感基因的研究,顾玮等^[16]对308例严重创伤患者进行基因多态性的检测,发现IL-1α-889C/T、1L-1β-1470G/C、1L-1β-511C/T(rs16944)、1L-1β-31C/T、1L-4-589T/C、1L-6-572C/G、1L-8-252T/A、1L-10-819T/C多态性位点中高反应性基因型的数量越多,则其脓毒症发生率越高,这对于判断严重创伤患者并发脓毒症风险性具有重要意义。刘毓刚等^[17]收集223例严重创伤患者及对照个体进行研究发现,A20蛋白基因启动子区rs5029924位点多态性与脓毒症易感性相关。郝江翁等^[18]对中国昆明市156例严重创伤后并发脓毒症的患者进行基因位点检测,结果提示这些患者中IL-8-251T/A多态性与严重创伤患者脓毒症的发生密切相关,AA基因型是创伤脓毒症的保护性基因型,表明该位点可作为中国创伤患者脓毒症发生的生物学标志物。而这些创伤后并发症易感基因型的筛查与验证可为创伤患者并发症风险性的预测、预后判定以及临床个体化治疗提供理论依据,对创伤患者实现精准治疗具有重要的指导意义。

五、展望

我国大数据时代下的精准医学尚处于起步阶段,特别是在创伤医学领域,可谓机遇与挑战并存。因此,目前需要加强创伤大数据的挖掘、存储、分析与利

用;完善创伤分级救治体系,实施创伤一体化救治;加强创伤疾病的发生与发展机制研究,努力实现创伤精准救治,提高创伤救治水平。

参考文献

- 1 Holcomb JB. Optimal use of blood products in severely injured trauma patients [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 2010: 465 - 469
- 2 Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, et al. Epidemiology of urban trauma deaths: A comprehensive reassessment 10 years later [J]. World J Surg, 2007, 31(7): 1507 - 1511
- 3 Stocchetti N. Traumatic brain injury: problems and opportunities[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(1): 14 - 16
- 4 王正国. 创伤医学发展的思路[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, 1(1): 2 - 3
- 5 姜保国. 我国严重创伤救治的现状和救治规范的建立[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 577 - 578
- 6 李辉. 单创伤中心6889例患者的流行病学特征、救治与结局分析[D]. 武汉:华中科技大学, 2015
- 7 宁康,陈挺. 生物医学大数据的现状与展望[J]. 科学通报, 2015, Z1: 534 - 546
- 8 The White House Office of the Press Secretary. Remarks by the president in State of the Union. (201 - 01 - 20). <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/20/remarks-president-state-union-address-january-20-2015>
- 9 赵晓宇,刁天喜,高云华,等. 美国“精准医学计划”解读与思考[J]. 军事医学, 2015, 39(4): 241 - 243
- 10 陈晓松,程少文,詹何庆,等. 大数据时代我国灾害与院前急救的精准医学[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(9): 105 - 107
- 11 NTDB. Natioanl trauma data bank 2013 Annual report [EB/OL]. [2013 - 12 - 20]. <http://www.facs.org>
- 12 Thompson CM, Holden TD, Rona G, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms and associated outcomes in sepsis after traumatic injury: a candidate gene association study [J]. Ann Surg, 2013, 259(1): 179 - 185
- 13 Bronkhorst MWGA, Boye ND, Lomax MAZ, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(3): 862 - 870
- 14 Shalhub S, Junker CE, Imahara SD, et al. Variation in the TLR4 gene influences the risk of organ failure and shock posttrauma: a cohort study[J]. J Trauma, 2009, 66(1): 115 - 122
- 15 Zhang AQ, Gu W, Zeng L, et al. Genetic variants of microRNA sequences and susceptibility to sepsis in patients with major blunt trauma [J]. Ann Surg, 2015, 261(1): 189 - 196
- 16 Gu W, Zeng L, Zhou J, et al. Clinical relevance of 13 cytokine gene polymorphisms in Chinese major trauma patients. Intensive Care Med, 2010, 36(7): 1261 - 1265
- 17 刘毓刚,吴丽娟. A20启动子区rs5029924多态性与创伤后脓毒症易感性的相关性[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(7): 661 - 666
- 18 郝江,翁奇,罗积慎,等. IL-8/-251基因多态性与严重创伤患者脓毒症发生风险的相关性[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(12): 1220 - 1223

(收稿日期:2016-10-21)

(修回日期:2016-10-30)

3D生物打印技术在人工器官中的应用

罗 涛 杨亚冬 唐 靓 张文元

摘要 3D生物打印技术是一种能够在数字三维模型驱动下,按照增材制造原理定位装配生物材料及细胞单元,制造医疗器械、工程化组织、人工器官等制品。它的出现,有可能解决移植器官来源紧缺的问题,从而延续患者的生命,提高其生活质量。本文主要简述3D生物打印技术在人工骨与软骨、人工血管、人工肝脏制造中的应用及其局限性和挑战。

关键词 3D生物打印 人工器官 细胞 生物材料

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.003

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY17H280008);浙江省科技计划公益技术研究社会发展项目(2015C33109);浙江省医疗卫生科技计划项目(2015ZDA011, 2015KYB092, 2016KYB071, 2017KY299, 2017KY307);浙江省中医药科技计划项目(2015ZA045, 2016ZA044)

作者单位:310013 杭州,浙江省医学科学院生物工程研究所(罗涛、杨亚冬、张文元);浙江省医学科学院保健食品研究所(唐靓)

通讯作者:张文元,研究员,电子信箱:zhangwy61@163.com

3D打印(3DP)即快速成型技术的一种,它是一种以数字模型文件为基础,运用粉末状金属或塑料等可黏合材料,通过逐层打印的方式来构造物体的技术。三维生物打印是在快速成形技术发展的基础上,结合细胞生物学、工程学、计算机辅助设计和生物材料学等多个领域的研究成果发展而来的一种新型的组织工程技术,通过层层叠加的方式沉积细胞、生物