

NICU 面临的新挑战:多组学驱动精准医疗如何落地临床

肖慧 杨琳 周文浩

(复旦大学附属儿科医院新生儿科,国家儿童医学中心,上海 201102)

[摘要] 精准医学是当代医学发展的主流趋势,新生儿重症监护病房(NICU)也已是当前精准医学的重要应用场景之一。然而,目前对疾病基因组的临床解读水平仍有不足,精准医学在 NICU 中的临床转化效果仍未达到令人满意的程度。本文结合了当前精准医疗在婴幼儿人群的应用情况,从重视遗传病的早期筛查与诊断、构建多组学融合平台、应用机器学习技术等三方面对精准医疗应如何在 NICU 的临床转化中取得最优效果展开述评。

[关键词] 重症监护病房,新生儿;精准医学;基因组学;遗传性疾病,先天性;机器学习

[中图分类号] R722;R319 **[文献标志码]** A

NEW CHALLENGES FOR THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: HOW TO IMPLEMENT MULTI-OMICS-DRIVEN PRECISION MEDICINE IN CLINICAL PRACTICE XIAO Hui, YANG Lin, ZHOU Wenhao (Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China)

[ABSTRACT] Precision medicine is the mainstream trend of contemporary medical development, and the neonatal intensive care unit (NICU) has become one of the important application scenarios of precision medicine. However, there is still an insufficient level of the clinical interpretation of disease genomes, and the bench-to-bedside translation of precision medicine in the NICU has not reached a satisfactory level. With reference to the current application of precision medicine in infants and young children, this article discusses how to achieve optimal results in the bench-to-bedside translation of precision medicine from the three aspects of emphasizing the early screening and diagnosis of genetic diseases, establishing a multi-omics integration platform, and applying machine learning techniques.

[KEY WORDS] Intensive care units, neonatal; Precision medicine; Genomics; Genetic diseases, inborn; Machine learning

周文浩,教授,复旦大学附属儿科医院新生儿科主任医师,博士生导师,副院长。一直聚焦于新生儿危重症及遗传性疾病的临床评估及诊疗等临床及研究工作。

现任中华医学会儿科学分会新生儿学组组长,中国医师协会新生儿科医师分会常务委员,中国医院协会模拟医学专委会副主任委员,《健康中国观察》“儿童生长发育健康促进专家委员会”首届副主任委员,以及《中国临床案例成果数据库》第一届学术委员会副主任委员,世界

奖一等奖等。并获得上海市卫生局新百人、教育部新世纪优秀人才计划、上海市优秀学术带头人、上海市领军人才等人才项目资助。最近 10 年中先后主持国家级和省部级基金项目 20 余项,包括科技部 973 国家重点项目、国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金重点国际合作项目、国家自然科学基金重大项目培育计划、卫生部行业专项课题等。在国内外期刊发表学术论文 350 余篇,其中作为第一作者或通讯作者的论文 200 余篇,SCI 收录 130 余篇。作为主编和副主编出版学术专著 7 部。培养研究生 52 人,其中已毕业 33 人,在读 19 人,博士 30 人,硕士 22 人。

随着人类对自身基因组及疾病相关基因探索的深入,从基因、分子层面对疾病进行预防、诊断及治疗已经成为现实。精准医疗正是基于个体遗传背景的新型医学模式,将分子水平的检测手段和生物信息学分析与大数据科学相结合,对疾病的预防、监控及治疗提出个体化的解决方案。近年来,精准医疗已经成为医学发展的主流,在心血管疾病、肿瘤、精神类疾病和遗传病等疾病的临床管理中都取得了不错的成效。新生儿重症监护病房(NICU)作为精准医学实施的主要临床场景之一,已经报道了许多经典案例。本文将结合当前精准医学在婴幼儿人群的



中联优生优育专业委员会第二届理事会副会长,上海市医学会罕见病专科分会第三届委员会副主任委员,《中华新生儿科杂志》副总编辑,《中国当代儿科杂志》副主编,《中国循证儿科杂志》执行副主编,《儿科人文与医患沟通》主编等。

获得的主要奖项:中华医学科技奖二等奖,教育部科学技术进步二等奖,上海市医学科技二等奖,第七届宋庆龄儿科医学奖,第七届中国儿科卓越贡献医师,上海市杰出专科医师奖,上海市级教学成果

[收稿日期] 2022-11-19; **[修订日期]** 2022-12-29

[基金项目] 上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助项目(SHDC2020CR6028-002);上海市 2020 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20Z11900600)

[通讯作者] 周文浩,Email:zhouwenhao@fudan.edu.cn

应用情况,对精准医疗应如何在 NICU 的临床转化中取得最优效果展开述评。

1 重视早期遗传病的筛查与诊断,针对遗传结果开展精准治疗

基因组计划对生物医学研究和临床实践产生了重大影响,当今世界范围内发表的基因组计划中,对新生儿人群的研究一直是重点,例如由英国卫生和社会保健部设立的 Genomics England 公司实施的英国十万新生儿基因组计划、法国国家生命科学与健康联盟启动的“法国基因组医学计划 2025”项目(PFMG2025)、中国遗传学会遗传咨询分会联合复旦大学附属儿科医院发起的中国新生儿基因组项目(CNGP)^[1]和美国国立儿童健康与人类发育研究所(NICHHD)的新生儿测序(NSIGHT)^[2]等。这是因为大多数遗传疾病都是婴幼儿发病,遗传病是婴幼儿致残和致死的重要原因之一,严重影响国家出生人口质量。根据 2012 年原卫生部发布的《中国出生缺陷防治报告(2012)》统计,中国的出生缺陷发生率约为 5.6%,即每 100 个新生儿中就有近 6 个缺陷儿。出生缺陷与遗传因素密切相关,目前全球范围内已确认的遗传性疾病约有 7 000 种,约 50%在新生儿期或婴儿期发病,因遗传疾病而死亡的患儿成为 5 岁以下儿童死亡的主要原因^[3],因此在 NICU 开展遗传病早期筛查有助于优化临床决策。

目前可以治疗的遗传病超过 500 种,以新生儿期惊厥为例,该病发生率为 2‰~4‰,早期诊断和治疗能够遏制常见的严重癫痫综合征及其并发症的发生。复旦大学附属儿科医院应用新一代测序技术(NGS)对婴幼儿癫痫综合征的分子基础进行大规模研究,发现了许多以前不为人知的癫痫病因,其中新生儿和婴儿期早发性癫痫综合征患儿出现率最高。该研究根据遗传检测结果对应的潜在机制和途径,将婴幼儿癫痫综合征分成若干类型,包括突触病、通道病、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)病等。遗传检测结果可为新生儿惊厥提供个性化和有针对性的治疗措施。例如吡多醇缺乏引起的惊厥只需要补充大剂量的维生素 B6 治疗即可^[4],由 SCN1A 基因变异引起惊厥的患者应避免使用钠通道阻滞剂治疗^[5],而 DEPDC5 基因变异相关癫痫则可以应用 mTOR 通路抑制剂雷帕霉素及其类似药物进行治疗^[6],果糖-1,6 二磷酸酶缺乏症患者明确诊断后可以制定控制果糖摄入量等严格的饮食控制计划,而无需服用抗癫痫药物治疗等^[7]。

原发性免疫缺陷病(PID)也是 NICU 中的常见疾病之一,PID 患儿易发感染,延迟诊断将会导致严重的并发症和病死率增高等。重症联合免疫缺陷(SCID)更是 PID 最严重形式之一,患儿常常在出生 1 年内死亡,需要在出现严重感染和其他并发症前行造血干细胞移植才能有效改善患儿的预后^[8],目前只有通过新生儿筛查项目及早发现 SCID 患儿才能实现这一目标。美国一项针对超过 300 万例婴儿筛查研究中,发现 SCID 发病率为 1/58 000,远高于预估的 1/100 000^[9]。至今已有超过 300 种不同基因变异导致的 PID 被报道^[10],鉴于 PID 疾病群体数量庞大、疾病异质性高,因此新生儿筛查将有助于早期发现潜在患儿,并及时开展干预。

新生儿遗传性疾病具有特异性低、表型重、病情变化快等特点,当前我国各地的诊治水平也存在地区差异,鉴于我国人口基数大、遗传病患儿数量多,亟需大规模的临床与科学研究深耕于该领域,以持续提升新生儿疾病管理的知识水平。中国新生儿基因组计划于 2016 年启动,拉开了对新生儿期患儿常见的危重遗传性疾病进行早期筛查和诊断的序幕。希望在该项目的推动下,努力建立全国儿童医院新生儿遗传病诊断联盟,进一步推动 NGS 技术应用于全国的 NICU 和儿科重症监护病房(PICU),提升全国新生儿遗传病诊治水平,以造福更多患儿与家庭。

2 构建多组学数据融合平台,推动疾病新机制与新靶点的研究

疾病状态是基因组、转录组、蛋白质、信号网络、表型、治疗效果和预后等方面的整体呈现,并与时间和空间序列密切相关。利用传统医学方式能获得的新生儿疾病表型相对少,且刻画深度不够,导致目前新生儿表型与基因型之间缺乏有效的对应关系。因此,在当今基因组医学迅速发展的形势下,在实现新生儿精准诊疗道路上,建立整合表型组、基因组等多组学数据融合平台,对于新生儿疾病发生发展机制的探索非常重要,同时也可发现严重危害健康的早期标志物,进而实施精准干预治疗奠定基础。

近年来随着医学检验技术的精细化、智能化发展,越来越多的高分辨率、多维度、定量或半定量的疾病表型被明确,进一步改变了我们对检验医学的认知,同时这也成为探索疾病本质的驱动力。新生儿神经系统疾病是临床诊治的一个难点,其中很重要的一方面在于难以通过常规体格检查或临床观察进行准确病灶定位和脑功能状态评估,特别是在患

儿病情危重或使用了镇静止惊药物的情况下。近年来,颅脑成像已经在形态结构评估的基础功能之上不断革新,从高分辨率颅脑成像中可提取一些重要的影像表型特征,通过脑容量、脑结构、神经纤维连接、脑代谢、脑血流对新生儿脑功能进行系统客观的评估。例如磁共振(MRI)质谱成像可提供脑组织的代谢信息,脑 MRI 的生物标志物已经应用于新生儿脑病后的远期神经发育结局预测^[11];轴突取向弥散密度成像,也已通过缺氧缺血性小鼠模型实验实现早期区分轻度、中度、重度脑病^[12]。此外,多个多模态高分辨率 MRI 数据集相继涌现,例如美国婴幼儿脑连接组计划(BCP)探查 0~5 岁婴幼儿脑内神经元网络化连接的图谱^[13],欧洲的发展人脑连接组计划(dHCP)提供了新生儿的时间与空间高分辨率的功能 MRI 数据^[14],推动了基因组学信息对大脑发育和功能影响的探索,可能将孤独症谱系障碍、脑瘫等脑发育障碍与神经心理疾病的诊断时机前推。

新生儿的其他疾病,也可以进行微生物组、代谢组、蛋白质组、免疫组、转录组和神经影像组等多方面的探索,并且也已发现了其他高分辨率表型以及新的生物标志物,例如通过单细胞转录组测序确定了与新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)相关的新炎症单核细胞——CD16⁺ CD163⁺ 单核细胞,其有望进一步成为 NEC 特异性治疗药物开发研究的靶点^[15];一项纳入了 35 项研究针对 2 694 例新生儿的 Meta 分析结果显示,可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(presepsin)是新生儿早发型败血症(EOS)准确性生物标志物^[16];利用代谢组学分析发现,早产儿尿代谢产物中的丙氨酸、甜菜碱、氧化三甲胺、乳酸盐和甘氨酸可能是预测支气管肺发育不良的生物标志物^[17]。随着组学技术成熟和研究成本降低,越来越多高通量数据可与临床信息相融合,提高了复杂表型的分析能力,并进一步指导个体化的治疗方案。

3 应用机器学习(ML)技术,实现基因型-表型关联整合与临床诊疗效率提升

临床医生主要以临床表现为导向进行诊断或治疗,表型是临床决策的关键决定因素。基因组学进步为揭示疾病潜在机制做出巨大贡献,随着临床数据积累,多维度表型和基因型数据整合可进一步完善我们对疾病机制的理解,发现与疾病危重程度相关的新表型或表型组合,探讨不同表型间相互作用,从而更全面认识疾病,并采取最佳诊断决策和治疗干预策略。而要实现基因型-表型的有机结合与深

入分析,则离不开大数据科学,特别是 ML 技术。

ML 依据学习任务的不同,可以分为监督学习、无监督学习、半监督学习、强化学习;常用的 ML 算法包括逻辑回归、线性回归、支持向量机、决策树、朴素贝叶斯、最近邻算法、主成分分析、集成算法、人工神经网络等,ML 技术在新生儿医学领域的临床应用已取得一定成效。典型的实例如基于传统表型构建的新生儿败血症预测模型,由美国加利福尼亚州 Kaiser Permanente 研究中心开发的 EOS 风险计算器,该风险预测模型基于 608 014 例活产儿队列构建,其研究成果对新生儿败血症的精准诊疗、减少不必要的实验室检查以及抗生素的使用有重要指导价值^[18]。此外 ML 还在音频和图像信息处理方面完成了多项临床实践,例如美国研究人员通过交叉验证的监督 ML 方法对新生儿啼哭的声学特征进行分析,用于评估戒断综合征患儿的药物治疗接受情况^[19];还有研究人员通过深度学习神经网络分析 6、12 月龄的高危患儿 MRI 扫描图像,发现患有孤独症谱系障碍的婴儿大脑皮质表面积增长更快,该算法应用于孤独症诊断的阳性预测值为 81%,灵敏度为 88%^[20];中国研究人员通过梯度提升模型监督学习算法开发了新生儿脑电图报告结论自动预测系统,可对患儿脑年龄与脑电图是否异常进行评估,协助临床报告生成并加快临床诊疗进程^[21]。临床诊治过程中,复杂的音频、图像等信息常难以通过人的主观思考来区分,而 ML 依托海量数据驱动,可发现人不易察觉的异常改变,为临床决策提供新思路。

随着材料科学和计算机信息科学进步,可穿戴传感设备已走入临床,为实时动态监测危重新生儿的生理数据、器官功能和内环境稳妥维持提供了技术可能。当前已有可穿戴式脑磁设备用于儿童癫痫评估的案例,ML 算法实现了对异常脑电特征的自动监测。这类设备不仅利于全脑信号自动收集,更有助于对婴幼儿和存在发育障碍等难以保持安静患儿进行脑电图检查。将来,ML 方法不仅是自动实现多组学数据融合、发现潜在异常改变的辅助手段,更是实现高效工作、减少人力损耗的有力帮手。

从经验医学到精准医学,从表型驱动到基因型-表型联合驱动,我们在新生儿疾病中的诊疗方案始终保持着不断革新,并取得了一系列瞩目的成果。但精准医疗在 NICU 的临床转化中仍远未达到令人满意的程度,原因在于临床对疾病基因组解读程度不足,认识不够,即便了解了精准医学概念、掌握了高精度的检测技术,但仍无法在疾病防治中完美

实现“精准”。如何实现精准医疗快速发展,简要说,在科研层面,检测实验室、医疗机构、科研中心三者间应加强合作,对同一疾病,应基于表型和基因型等多种组学研究,不仅需要尽可能全面收集疾病信息形成专病知识库,还需要借力人工智能技术,从海量信息中萃取疾病机制相关信息,在功能实验与临床实践中深入探索和验证这些新发现,构建有层次、多组学、广范围的疾病防治机制研发网络和体系;在应用层面,应建立表型-基因型-临床干预的临床大数据决策系统,不仅可辅助疾病人群常见疾病的临床诊疗,还能及时整合与罕见、危重表型相关的碎片化信息,提升临床对疾病整体认知,实现诊疗思路持续更新优化。即便是相同疾病的不同患者,个体之间也存在不容忽视的遗传背景差异,应有的放矢,改变传统均一化治疗方案,制定针对性诊疗方案,真正让患儿早诊断、让早治疗,让家庭早获益。

作者声明:所有作者共同参与了论文研究设计、写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] XIAO F F, YAN K, WANG H J, et al. Protocol of the China Neonatal Genomes Project: An observational study about genetic testing on 100,000 neonates[J]. *Pediatr Med*, 2021, 4: 28.

[2] PETRIKIN J E, CAKICI J A, CLARK M M, et al. The NSIGHT1-randomized controlled trial: Rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants[J]. *NPJ Genom Med*, 2018, 3:6.

[3] WRIGHT C F, FITZPATRICK D R, FIRTH H V. Paediatric genomics: Diagnosing rare disease in children[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(5):253-268.

[4] PENA I A, ROUSSEL Y, DANIEL K, et al. Pyridoxine-dependent epilepsy in zebrafish caused by Aldh7a1 deficiency[J]. *Genetics*, 2017, 207(4):1501-1518.

[5] BRUNKLAUS A, ELLIS R, REAVEY E, et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 8):2329-2336.

[6] MYERS K A, SCHEFFER I E. DEPDC5 as a potential therapeutic target for epilepsy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(6):591-600.

[7] STEINMANN B, SANTER R. Disorders of fructose metabolism [M]//*Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016:161-168.

[8] PAI S Y, LOGAN B R, GRIFFITH L M, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(5):434-446.

[9] KWAN A, ABRAHAM R S, CURRIER R, et al. Newborn

screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States[J]. *JAMA*, 2014, 312(7): 729-738.

[10] PICARD C, AL-HERZ W, BOUSFIHA A, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015[J]. *J Clin Immunol*, 2015, 35(8):696-726.

[11] THAYYIL S, CHANDRASEKARAN M, TAYLOR A, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: A meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(2):e382-e395.

[12] OHKI A, SAITO S, HATA J, et al. Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluating the severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in rats[J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 62:214-219.

[13] HOWELL B R, STYNER M A, GAO W, et al. The UNC/UMN Baby Connectome Project (BCP): An overview of the study design and protocol development [J]. *NeuroImage*, 2019, 185:891-905.

[14] EYRE M, FITZGIBBON S P, CIARRUSTA J, et al. The Developing Human Connectome Project: Typical and disrupted perinatal functional connectivity[J]. *Brain*, 2021, 144(7): 2199-2213.

[15] OLALOYE O O, LIU P, TOOTHAKER J M, et al. CD16⁺ CD163⁺ monocytes traffic to sites of inflammation during necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9):e20200344.

[16] POGGI C, LUCENTEFORTE E, PETRI D, et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(8): 750-758.

[17] PINTUS M C, LUSSU M, DESSÌ A, et al. Urinary 1H-NMR metabolomics in the first week of life can anticipate BPD diagnosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:7620671.

[18] ESCOBAR G J, PUOPOLO K M, WI S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1):30-36.

[19] MANIGAULT A W, SHEINKOPF S J, SILVERMAN H F, et al. Newborn cry acoustics in the assessment of neonatal opioid withdrawal syndrome using machine learning[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(10):e2238783.

[20] HAZLETT H C, GU H B, MUNSELL B C, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder[J]. *Nature*, 2017, 542(7641):348-351.

[21] DONG X R, KONG Y T, XU Y, et al. Development and validation of Auto-Neo-electroencephalography (EEG) to estimate brain age and predict report conclusion for electroencephalography monitoring data in neonatal intensive care units[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16):1290.