

# 浅谈精准医学时代的肝胆胰外科

卢实春

**【提要】** 二十一世纪的肝胆胰外科正在发生一些重大变化。这种变化基于精准、微创、数字化、信息化、个体化及集成化的理念,通过新的手术器械和设备、影像及三维重建技术、数字信息化技术乃至人工智能、机器视觉和再生医学来实现。它使精准医学时代的肝胆胰外科技术更注重精准、微创、修复与再生和个体化,目标上更强调病患整体生存和生活质量的提高。

**【关键词】** 肝胆胰外科; 精准医学; 微创; 个体化; 信息化; 集成医疗

**基金项目:**国家自然科学基金(81670590);国家重点研发计划(2017YFA0103003);国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项(201502014)

**A brief analysis of hepatobiliary and pancreatic surgery in the era of precise medicine** Lu Shichun. Department of Hepatobiliary Surgery, PLA General Hospital, Beijing 100853, China Corresponding author: Lu Shichun, Email: lsc620213@aliyun.com

**【Abstract】** Hepatobiliary and pancreatic surgery in the 21st century is undergoing major changes based on the concepts of precision surgery, minimally invasive treatment, information technology, and individualized and integrated management. These changes have been brought about by new developments in electrosurgical instruments and surgical equipments, advances in medical imaging and 3D reconstruction technique, digital technology, artificial intelligence, machine vision, and regeneration medicine. All these new advances make hepatobiliary surgery in the era of precision medicine to focus on the development of precision surgery, minimally invasive treatment, repair and regenerative medicine, and individualized treatment, with the ultimate aims to improve patient survival and quality of life.

**【Key words】** Hepatobiliary and pancreatic surgery; Precision surgery; Minimally invasive treatment; Informatization; Individualization; Integration

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81670590); National Key Research and Development Plan of China (2017YFA0103003); Public Welfare Industry Research Project of National Health and Family Planning Commission (201502014)

纵观近代外科学发展史能总结出两大特点:一是同其他自然科学分支发展密不可分,即每一次巨大的飞跃,都依赖于核心技术及新理念的出现;其次

是无论怎么发展,外科的使命亘古不变,亦即病变组织器官的切除以及结构与功能的重建。回顾现代外科的发展可清楚展示其发展脉络。从 18 世纪到 20 世纪初,随着人体解剖学知识的传播,止血和输血技术的发明,麻醉学和感染理念的建立以及无菌技术的推广,早期外科学得以迅速发展、普及。此期的手术以切除病变组织器官为主并建立了普通外科学,为现代外科专科的发展奠定了坚实的基础<sup>[1]</sup>。进入 20 世纪中叶后,随着重症医学理念的出现,体外循环技术的发明,移植学技术的兴起,微创外科理念的启蒙,以及对外科安全的共同追求,使专科建立显得尤为必要。此期以外科专科化为特征,病变组织器官的切除与重建并举。与前二次发展一样,21 世纪外科学的发展正处于巨大飞跃的前夜。仅以肝胆胰外科而论,由于新的理念、新的技术广泛融入肝胆胰外科的日常医疗活动并不断改变着学科的面貌,我们有理由相信外科学尤其肝胆外科学正迎来又一次巨大的飞跃<sup>[2]</sup>。其原因可归纳如下:(1)六大理念引领:即精准、微创、数字化、信息化、个体化及集成化;(2)五大技术融入:即基因技术与基因工程、微创技术、数字信息化技术、纳米技术、定向能技术;(3)五大治疗手段参与:即手术、放疗、免疫治疗、靶向治疗与再生医疗。此期治疗更注重精准、微创、修复与再生,强调患者整体生活质量的提高。不管我们主观意识如何,与其他专科一样,肝胆胰外科正在发生革命性的变化,我们正面临着肝胆胰外科学的又一次飞跃。本文谨以二十一世纪肝胆胰外科的革命性变化为题展望肝胆胰外科未来发展之路。

## 一、精准医疗理念的深度融入与扩展

新的技术和理念对肝胆胰外科的影响很大。手术切除是既往治疗肝癌的最主要手段。但是,对小于 3 cm 肝癌,现在可以达到等同效果的手段还有热消融治疗、放疗、移植治疗等,它们甚至能够达到治愈的效果。当然还有许多其他新的技术和理念与肝胆胰外科的革命性变化息息相关。例如基于外显子测序的肿瘤靶向治疗、腹腔镜和机器人辅助的腹腔镜技术、精准放射治疗、精准免疫治疗、纳米刀等都在持

续改变着肝胆外科技术的面貌<sup>[3]</sup>。另一方面,治疗理念也发生了很大的变化。

以延长患者的生存期为目的,由以前仅重在切除病灶变为更重结构与功能的恢复;由“不可治”的病变努力转变为“可治”的病变,“可治”的病变努力转变为可以治愈。

如前所述,既往所用消除肝脏肿瘤的方法无非就是外科切除、肝移植、局部消融、放化疗等等。而精准医疗理念出现以后,就需要站在更高的层面思考这些问题,因为肿瘤发生在不同的人身上会有不同的突变基因与不同的通路(异质性)。以前切掉肝肿瘤连同周边一厘米的癌旁肝组织就算根治肿瘤了。现在从精准医疗的角度出发,可能要重新定义根治的内涵。无疑,治疗选择会变得更加多样化,疗效评价亦更微观化。例如,如果患者做了全外显子测序,那么医生首先要确定肿瘤关键基因突变的位点或突变的状态、所涉及的信号通路、核酸与氨基酸改变以及突变频率等几个主要的关节点,然后再根据患者的病情,选择最适合的初始治疗与联合治疗手段,从而达到治疗更加精细化、个体化<sup>[4]</sup>的目的。这必然会大大改变肝胆胰肿瘤的治疗面貌与实践。这种从基因、分子水平确定肿瘤发生发展关键位点,进而决定所用的治疗药物和手段与患病器官或系统无关。在某种意义上,此亦可谓异病同治、同病异治传统医学哲学理念的回归。随着精准医学理念的扩展,不久的将来在肝胆胰肿瘤治疗实践中技术上将更多依赖机器视觉而不是肉眼发现更微小的转移灶及确定肿瘤边界;更多依靠液体活检以更早判断转移与复发,从而使外科治疗可能取得比现在更好的近远期效果。这将引发肝胆胰肿瘤治疗领域革命性变化,后者更是精准医学理念在外科扩展的体现<sup>[5]</sup>。

## 二、手术微创化、创伤最小化是最显著的变化趋势

在现代肝胆胰肿瘤治疗领域发生革命性变化的同时,肝胆胰外科技术本身也在迅速发展。常规的外科基本技术主要是切开、缝合、打结、止血,使用的则是手术刀、剪刀、止血钳、缝针等简单工具。然而,现在手术器械则从常规手术器械演变成多功能集成的电外科器械,手术入路已从切口演变成针孔或自然腔道,手术视野已经从宏观进步到微观,视觉体验已从二维拓展到三维<sup>[1]</sup>。以 3D 腹腔镜及机器人辅助的腹腔镜技术为例来说明微创化手术带来了更多的便利:手术景物在放大下操作,使组织结构更加清晰;机器视觉使组织细胞甚至分子水平的术中识别

变得可能;三维场景使重要结构的毗邻关系层次感立体感更强;电外科器械使操作更加便利化;多维度的手关节功能使设备操作更灵活;防震颤功能使手术操作更加精确稳定。此外,杂交化的手术室还使多模式集成一站式手术成为可能<sup>[6]</sup>。而且最重要的是组织损伤小、创伤反应小、术后恢复快、住院时间短。

现在局部治疗肿瘤,不但可以使用射频热消融或冷冻坏死技术,还可以使用细胞穿孔技术,如不可逆电穿孔——纳米刀技术。热消融在烧坏组织的时候也会把紧邻组织一块烧掉,但是使用纳米刀就不会产生这样的问题。它让肿瘤组织细胞穿孔凋亡,而血管、胆管等基本完整。这样不但使重要的血管结构、胆道结构得以保存,而且可以由非选择性的破坏变为可选择性的破坏,从而使手术精准度和微创化更进一步,最大限度地减少手术创伤<sup>[7]</sup>。

虽然目前没有详实的肝胆胰肿瘤微创手术后远期生存获益更优的证据,但机体创伤的减轻必然对远期生存获益起到积极作用。

## 三、数字信息化技术在肝胆外科的创新发展中的价值

近 30 年来,以计算机和网络技术为代表的数字信息化技术进展日新月异。近来,迅速进展的以虚拟现实、增强现实、数字化三维重建、大数据技术为代表的新型技术在肝胆外科临床的创新性应用,极大地促进了肝胆外科的发展。

在硬件设备方面,随着微电子技术和设备制造的高速进展,智能可穿戴设备不断发展并用于临床实践。例如:以前在手术中需要一些资料可能还需要现场查阅,但是在不久的将来,只需要一副小小的眼镜就能解决这个问题。而且如果有配套的转播系统,该眼镜还会以佩戴者的第一视角转播出去,使之更直观、逼真。这项技术具有很大的现实意义,不仅可以用来摄像直播,还可以用来教学、会诊等<sup>[8]</sup>。

在软件应用方面,三维重建软件可将二维的 CT 或 MRI 图像进行后处理,转化成直观的三维立体图像。这不但极大提升了外科医生对目标区域立体结构的认识,并且可能实现术中的实时立体导航。3D 打印技术能够把三维重建的立体构件打印出来,使医生能够更加精确计划手术的切除范围使患者更多有功能的器官组织得到保留。这充分体现了精准外科的内涵<sup>[6]</sup>。该技术发展的顶峰是 3D 生物打印。其中器官打印技术将给器官再生医学带来巨大的飞跃,它是数字信息化技术与生物医学、临床医学融合

在肝胆外科应用的标志。非常值得一提的是医疗大数据技术,也就是人工智能(artificial intelligence, AI)方向的发展。基于海量的高质量医疗数据,通过机器学习,能够在诊断、治疗方面形成多种人工智能系统。例如:基于肝切除大数据的肝脏手术安全评估和决策系统。与机器人技术结合,基于手术大数据机器人的深度学习将真正制造出智能手术机器人。

#### 四、多学科综合(集成医疗)治疗是主要治疗模式

很大程度上,现有各种治疗手段既存在互补性也存在协同性。但是,分科过细对于肝胆胰肿瘤的治疗亦存在两个弊端:一个是科室各自为阵的“孤岛现象”,另一个是科室间缺乏协同的“烂尾现象”。这严重影响治疗的远期效果。进入精准医学时代后,各个科室之间的界限会变得越来越模糊。以肿瘤的治疗为例,在这个模式里患者将成为医疗活动的中心。外科、肿瘤内科、放疗科、放射科、超声科、病理科、内镜中心等科室专家集中组成工作组,针对其病情,通过实时会诊形式,提出适合患者的最佳治疗方案,继而由相关学科单独或多学科联合,按一定程序执行该治疗方案,以取得最好的治疗效果,克服“孤岛现象”与“烂尾现象”。此模式即为多学科综合治疗模式<sup>[9]</sup>。国内外实践证实,采用此模式组织治疗(集成医疗),肿瘤患者将有更多的生存获益。该模式要求医疗活动的组织打破现有的科室界限,参与多学科会诊的医生必须掌握多方面的技术及知识才能胜任。这也对 21 世纪学科的组织与外科医生的培养提出了更高的要求。以前的肝胆科医生只要开刀好就是个好医生,但是现在一名合格的外科医生,不但要做好本职工作,还需要一专多能。

#### 五、精准医学时代肝胆外科发展的阶段特征

如前所述,精准医学时代肝胆外科有以下特点:

(1)整合了现代科技新理念新技术,将肝胆外科治疗水平从器官组织水平深入到分子水平;(2)手术视角从肉眼视觉进化到机器视觉;(3)技术手段从物理的能量进化到生物化学的能量;(4)手术目的从病灶切除变为更强调结构与功能的保留与重建,直至恢复健康。

基于上述分析,二十一世纪的肝胆胰外科,相应地就有其不同的发展阶段与划分。根据其标志性技术特征,可将其分为三个阶段。第一阶段(精准肝胆胰外科 1.0 版时代)亦即现代外科发展阶段。该阶段以肉眼视觉为主,以三维可视化手术规划或 3D 模型打印为其特征,手术层面涉及器官组织水平,以

精细切除为主<sup>[10]</sup>。第二阶段(精准肝胆胰外科 2.0 版时代)以机器视觉为标志,外科的操作层面进入组织细胞水平,需借助机器视觉才能实现与感知,以组织细胞清除为主。其更高级阶段则基于分子标志物的多模态显象。借助机器视觉在细胞分子水平手术是 2.0 升级版时代。第三阶段(精准肝胆胰外科 3.0 版时代)以组织器官的修复与再生、功能恢复为主旋律,基于个体化需求的组织器官的定制成为可能;辅以基于基因测序的精准医疗是其核心理念,整合医疗为其主要体现<sup>[2,11]</sup>。这三个阶段的划分可初步反映学科所处发展阶段、学科技术发展水平、未来学科人才建设发展方向及目标,有利于学科人才建设的规划和组织。每个医疗机构既可借此评估所在科室所处发展阶段,也可创造条件使学科发展三个阶段齐头并进超常规发展,占领学科发展制高点。

志谢 孟翔飞、张雯雯二位医师为整理文稿内容提出了宝贵的修改建议,特此志谢!

#### 参 考 文 献

- [1] 黄志强. 半个世纪以来肝、胆、胰外科的发展[J]. 中华外科杂志, 2001, 39(1): 9-16. DOI: 10. 3760/j. issn: 0529-5815. 2001. 01. 003.
- [2] 汤钊猷. 21 世纪初肝脏外科展望[J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11(2): 73-74. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-8118. 2005. 02. 001.
- [3] Takamoto T, Hashimoto T, Inoue K, et al. Applicability of enhanced recovery program for advanced liver surgery[J]. World J Surg, 2014, 38(10): 2676-2682. DOI: 10. 1007/s00268-014-2613-0.
- [4] 叶胜龙. 关注原发性肝癌多学科治疗[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, (5): 1-3.
- [5] 《中华消化外科杂志》编辑部. 现代精准外科与传统经验外科的本质区别[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(6): 421-422. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-9752. 2014. 06. 006.
- [6] 方驰华, 方兆山, 范应方, 等. 三维可视化 3D 打印及 3D 腹腔镜在肝肿瘤外科诊治中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2015, (5): 639-645. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4254. 2015. 05. 04.
- [7] 张雯雯, 王宏光, 史宪杰. 腹腔镜超声引导下肝肿瘤射频消融治疗的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2016, (05): 514-517 + 521.
- [8] Olasky J, Sankaranarayanan G, Seymour NE, et al. Identifying opportunities for virtual reality simulation in surgical education: A review of the proceedings from the Innovation, Design, and Emerging Alliances in Surgery (IDEAS) Conference: VR Surgery[J]. Surg Innov, 2015, 22(5): 514-521. DOI: 10. 1177/1553350615583559.
- [9] 樊嘉, 潘奇, 史颖弘. 美国、亚太和中国肝癌共识比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 346-347, 364.
- [10] 段伟东, 董家鸿. 精准外科理念的哲学思考[J]. 医学与哲学(A), 2016, (08): 19-22.
- [11] 吴孟超. 肝脏外科的回顾、现状及展望[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(1): 5-6. DOI: 10. 3321/j. issn: 1005-2208. 2000. 01. 004.

(收稿日期: 2017-06-06)