

以矮小症为例看罕见疾病诊断思维教学的特点

陈 适¹, 白 皙¹, 王诗蕊², 潘 慧^{3*}, 朱惠娟¹

(中国医学科学院 北京协和医学院 1. 北京协和医院 内分泌科 卫生部内分泌重点实验室; 2. 临床医学八年制;
3. 北京协和医院 医务处, 北京 100730)

摘要: 建立正确的临床思维是提升临床能力的核心和根本,是医学教育的重点和难点。与常见病不同,罕见疾病的临床思维有其独特的特点。本文以矮小症为例,从资料搜集、逻辑推理、循证教学、多学科讨论、分子生物学研究和人工智能等方面总结了罕见病诊断思维的特点,有利于提高医师的工作效率,并为针对罕见病的临床思维训练提供经验。

关键词: 诊断思维; 罕见疾病; 矮小症; 医学教育

中图分类号: C64 文献标志码: A

Training on diagnostic reasoning for rare disease: dwarfism case based clinical teaching

CHEN Shi¹, BAI Xi¹, WANG Shi-ru², PAN Hui^{3*}, ZHU Hui-juan¹

(1. Department of Endocrinology, Endocrine Key Laboratory of Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital;
2. Eight-year Program of Clinical Medicine; 3. Department of Medical Affairs, Peking Union Medical College Hospital,
CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Establishing correct clinical thinking is the core and foundation of improving doctors' clinical ability as well as the key and difficult point of medical education. Different from common diseases, the clinical thinking of rare diseases has its unique characteristics. Taking dwarfism as an example, this paper summarizes the characteristics of diagnosis reasoning for rare diseases in the aspects of data collection, logical reasoning, evidence-based teaching, multiple disciplinary team, molecular biology research and artificial intelligence, which is conducive to improving the efficiency of physicians and providing experience for clinical thinking training of rare diseases.

Key words: diagnosis thinking; rare diseases; dwarfism; medical education

中国现代医学的先驱——张孝骞教授曾说：“临床思维是对疾病现象进行调查、分析、综合、判断和推理等一系列的思维活动,以认识疾病的本质。它既是重要的诊断方法,也适用于疾病的治疗”,这句话指出了临床思维训练的内涵和意义^[1]。提升医师临床能力的核心和根本就是建立正确的临床思

维,这是医生成长过程中必不可少的一步,也是医学教育的难点和重点。随着循证医学和临床流行病学的发展和进步,包括糖尿病、高血压、肿瘤和感染等疾病在内的多数常见疾病,均已建立了基于循证医学证据和临床科学逻辑的思维模式,这些模式的建立有利于提高医师工作效率,并在保障患者医疗安

收稿日期: 2019-11-28 修回日期: 2020-01-15

基金项目: 北京协和医学院优秀青年教师培训项目(2014zlgc0721); 北京协和医学院教学改革项目(2014zlgc0141)

* 通信作者 (corresponding author): panhui20111111@ 163.com

全方面起到了积极的作用。但是,与常见疾病相比,罕见疾病(rare diseases)患病率低(小于7/10 000),其在知识储备、分析思路、模式视角、方法应用方面都有独特的特点,针对罕见疾病的临床思维训练经验较为缺乏,临床思维建立困难^[2]。矮小症(dwarfism)是儿童生长发育中的常见问题,同时,有200~300种罕见疾病存在身材矮小表现,故矮小症既具有普遍性,又可作为研究罕见病临床思维训练方法和特点的良好范本。本文以矮小症为例,从资料搜集、逻辑推理、循证教学、辩证解析、分子研究和人工智能等多方面总结了罕见疾病诊断思维的特点。

正确临床诊断思维的建立以全面、准确的资料搜集为前提和基础。相较于常见疾病,罕见疾病病种复杂,所以,更需要建立疾病相关知识储备,并重视家族史资料搜集和临床表现归纳^[3]。矮小症患者具有身材矮小的共同特点,且多有遗传家族史,所以,家族史采集应做到完整、全面,至少应记录祖、父、子三代的家族疾病情况。此外,在建立相关疾病知识储备时,可将身材矮小作为一类疾病进行归纳整理。例如,总结学习200余种矮小相关临床综合征后,可将其临床表现总结为头型、眼、鼻、人中、嘴、体型、颈、指、掌纹和外生殖器几大类,之后,若再遇到类似患者,临床医师则可根据临床症状,按图索骥,寻找答案。

逻辑规律是无数临床经验的总结、积累,在临床思维中占据重要地位。罕见疾病的临床诊断思维与常见病类似,也可使用演绎逻辑、溯因推理和归纳逻辑等方法。演绎逻辑常用于分析病情,这时应抓住重点,分清主次,形成初步诊断方向。例如,一例矮小症患者合并智力低下,同时伴有皮肤干燥、颜面水肿等临床表现,根据该病史,初步考虑该患者患有甲状腺功能减退症。继之,可采用溯因推理。溯因推理的目的是提出诊断假设,即为演绎逻辑获得的临床表现寻找合适的解释,实际上就是病情分析后的综合归纳^[4]。例如,若上述甲状腺功能减退患者,查体发现甲状腺增大,且甲状腺自身抗体水平增高,则应考虑自身免疫性甲状腺疾病。初步诊断之后,有时还需应用归纳逻辑进一步修正诊断结果。例如,一例先天性肾上腺皮质增生症的矮小症性早熟患者,此前诊断为周围性性早熟。但是,若使用糖皮质激素治疗后,该患者雄激素仍升高,且伴有促性腺

激素也升高,则应考虑其从周围性性早熟进展为中枢性性早熟。但是,共性之外,罕见疾病的诊疗思路也有自己的特点。与常见病不同,罕见疾病诊断中常用多次类比推理和综合思考的方法。多次类比推理是指,将患者存在的多种临床表现在知识储备中进行检索,其交集即为可能疾病。比如,若患者存在高血压、低钾血症、女性男性化和性早熟,其中高血压、低钾血症可见于先天性肾上腺皮质增多症和原发性醛固酮增多症等疾病,而女性男性化、性早熟也可见于先天性肾上腺皮质增生症、多囊卵巢综合征等。两种疾病特征的交集则为先天性肾上腺皮质增生症,所以,患者可考虑初步诊断为先天性肾上腺皮质增生症。

近年来,循证医学的思想和理念已经渗透到医疗卫生的各个方面,同样,在罕见疾病的诊治方面,若条件允许,循证医学也可起重要的作用。小于胎龄儿是引起身材矮小的常见原因之一。从2003年至今,国际小于胎龄儿发展建议会议、美国Lawson Wilkins儿科内分泌学会和欧洲儿科内分泌学会制定了多份关于小于胎龄儿的诊疗共识。从诊断时机、生长激素治疗时机、疗程、疗效评估等多方面进行循证证据梳理,提出了一系列适用于小于胎龄儿的指导意见,大大促进了对该领域疾病的认识^[5]。

由于医师对疾病的理解受其背景、年资影响存在天然差异,所以,不同医师对于罕见疾病的诊治思维也存在不同。通常情况下,罕见疾病诊治中也存在着多学科讨论(multiple disciplinary team, MDT)、专科医师和全科医师等多种不同视角。按照目前医学分科习惯,临床诊断场景通常以专科医师视角为主。专科医师往往能够深入、透彻了解患者病情,且容易形成诊断逻辑,但是,也容易犯“只见树木,不见森林”的错误。而MDT视角更易把握患者的各方面情况,可以从整体考虑患者疾病的转归,与专科视角相比,更加全面、系统、完整。但是,全科视角与MDT视角或专科视角均有很大不同^[6]。全科医师视角下,罕见疾病的诊治应围绕重点、识别紧急状况、关注患者护理。比如,一例矮小症患者,从三甲医院的专科医师或者MDT视角出发,应注意患者存在生长激素缺乏症等罕见疾病的可能,但是以基层的全科视角观察,则更应注意除外垂体肿瘤等需要紧急处理的疾病,同时需要关注是否合并其他内科、

外科疾病。在不同的视角下,面对同一疾病呈现出不同的关注点和思路,这正是辩证法思辨与实证统一,矛盾对立统一的表现。

随着医学技术,尤其是分子生物学技术的进步和完善,罕见疾病的诊断方法日益创新,越来越多的疾病的诊断不仅依赖于临床医学特点描述,更依赖于基础医学对病因的探索。由于多数罕见疾病均有遗传背景,故对其发病机制的研究可大大推动对罕见疾病的认识,并为罕见疾病的分型、早期诊断及后续精准治疗提供依据^[7]。精准医学是通过分析基因组、暴露组、微生物组、生活习惯等多维度信息以提升个体化诊治水平的方法,是对罕见疾病最理想的诊治模式。以生长激素缺乏性矮小为例,多种原因均可导致该疾病,如生长激素合成和分泌障碍,以及生长激素受体、胰岛素样生长因子受体功能异常等。根据分子生物学特点和发病机制,有些类型可采用生长激素治疗,而有些类型则需要胰岛素样生长因子治疗,这些治疗方案的出现与选择均基于分子诊断和分型技术的进步。罕见疾病的精准治疗是罕见病临床研究与精准医学相结合的产物。所以,分子生物学工具与临床诊断的结合,其本质是基础和临床融合,而精准医学在罕见疾病诊治思维方面的重要体现,就是基于分子生物学方法的罕见疾病诊治思维。

而今,科技飞速发展,以人工智能技术为代表的

计算机技术也被越来越广泛地应用于临床或基础研究。人工智能领域的多方面研究,例如机器人、语音识别、图像识别、自然语言处理和专家系统等,均有与罕见疾病诊治相结合的发展潜质。不远的将来,通过基于人工智能技术的诊疗模型自动学习、分析患者各种病历记录和临床特征,作出诊断并进行验证,可以大大促进罕见疾病诊断技术的发展,甚至促进诊断水平的提高。2019年初,《自然·医学》杂志上发表了一项利用人工智能颜面识别对罕见疾病进行诊断的研究^[8]。美国FDNA公司发布了Deep Gestalt软件,该软件收集了涵盖矮小在内的200余种临床综合征的1.7万多张图像。通过分析面部数据集诊断疾病,该软件取得了超过90%的诊断准确率,高于临床专家,充分展示了人工智能技术在罕见疾病领域的广阔应用前景^[8]。

临床思维是临床医师的行医基础和根本。与常见病不同,罕见疾病的临床思维有其独特特点。但是,万变不离其宗,罕见疾病的临床思维也不能脱离临床思维的共同特点。“两个突出之点,一是全面和辩证,二是发展和变化”,董炳琨教授曾这样概括张孝骞教授的临床思维方法。所以,良好的罕见疾病临床思维的建立同样离不开勤于思考,需要不断磨炼,方能进步。

参考文献:

- [1] 张孝骞. 漫谈临床思维[J]. 医学与哲学, 1984, 2: 1-5.
- [2] Valdez R, Grosse SD, Khoury MJ. The need for a next-generation public health response to rare diseases [J]. Genet Med, 2016, 19: 489-490.
- [3] 冯时, 弓孟春, 张抒扬. 中国国家罕见疾病注册系统及其队列研究: 愿景与实施路线[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32: 977-982.
- [4] 吴东, 潘慧, 高东平, 等. 借鉴逻辑学方法提高临床思维能力[J]. 协和医学杂志, 2015, 6: 158-160.
- [5] 李冉, 陈适, 朱惠娟, 等. 从临床诊疗指南及专家共识角度看小于胎龄儿的诊断和治疗[J]. 基础医学与临床, 2017, 37: 1756-1760.
- [6] Roberts NA, Alexander K, Wyld D. What is needed by staff to implement PROMs into routine oncology care? A qualitative study with the multi-disciplinary team [J]. Eur J Cancer Care, 2019, 28: e13167. doi:10.1111/ecc.13167.
- [7] Yang L, Zhang C, Wang W, et al. Pathogenic gene screening in 91 Chinese patients with short stature of unknown etiology with a targeted next-generation sequencing panel [J]. BMC Med Genet, 2018, 19: 212.
- [8] Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning [J]. Nat Med, 2019, 25: 60-64.