



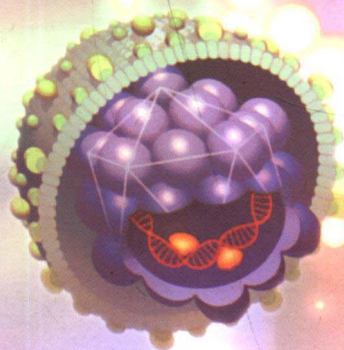
中国科协学会学术部 编

新

观点新学说学术沙龙文集

50

我国罕见疾病研究 关键问题与对策



中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS



我國罕見疾病研究

关键问题与对策

中国疾病预防控制中心 编

新观点新学说学术沙龙文集⑤⑩

我国罕见疾病研究关键 问题与对策

中国科协学会学术部 编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

我国罕见疾病研究关键问题与对策/中国科协学会
学术部编. —北京:中国科学技术出版社,2012.5
(新观点新学说学术沙龙文集;50)
ISBN 978-7-5046-6094-7

I. ①我… II. ①中… III. ①疑难病-诊疗-
中国-文集 IV. ①R4-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 085169 号

选题策划 赵 晖
责任编辑 赵 晖 夏凤金
封面设计 照 心
责任校对 孟华英
责任印制 张建农

出 版 中国科学技术出版社
发 行 科学普及出版社发行部
地 址 北京市海淀区中关村南大街 16 号
邮 编 100081
发行电话 010-62173865
传 真 010-62179148
投稿电话 010-62103182
网 址 <http://www.cspbooks.com.cn>

开 本 787mm × 1092mm 1/16
字 数 200 千字
印 张 9
印 数 1—2000 册
版 次 2012 年 6 月第 1 版
印 次 2012 年 6 月第 1 次印刷
印 刷 北京金信诺印刷有限公司

书 号 ISBN 978-7-5046-6094-7/R · 1585
定 价 18.00 元

(凡购买本社图书,如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换)
本社图书贴有防伪标志,未贴为盗版

倡导自由探究

鼓励学术争鸣

活跃学术氛围

促进原始创新

序

罕见疾病(Rare Disease)又称“孤儿病”(Orphan Disease),是指患病率很低、罕见的疾病。世界卫生组织(WHO)将罕见疾病定义为患病人数占总人口的0.65%~1%之间的疾病或病变,是一个涵盖了6000种疾病的概念。据此推断,中国罕见疾病人数达到千万以上。维护这些特殊疾病患者的健康权和基本医疗权,是提高国民健康素质,促进和谐社会建设的重要内容。由于发病率极低,罕见疾病一直为我国卫生机构、医药企业和社会各界所忽视。目前,我国大陆地区尚无对罕见疾病的官方定义。开展罕见疾病防治研究的关键问题是什么,采取什么样的发展对策,这是我国开展罕见疾病防治研究面临的主要课题之一。

为了更好地推动罕见疾病研究,提高我国罕见疾病的整体防治水平,由中国科协主办,山东省科协、山东省医学科学院、山东省罕见疾病防治协会共同承办的中国科协第50期新观点新学说学术沙龙于2011年6月3日在济南市举行。沙龙的主题为“我国罕见疾病研究关键问题与对策”,全国政协副主席、九三学社中央副主席、中国科学院院士、中国科学院生物物理研究所研究员王志珍和山东省副省长王随莲以及中国工程院院士王正国等亲临会议,来自全国各地的医学、法学、伦理学领域的30余位专家学者参加了讨论。沙龙就我国罕见疾病研究现状与挑战、罕见疾病关键学术问题分析、我国罕见疾病研究发展对策等议题,展开了讨论。专家们各抒己见、积极争论,在宽松、自由、平等的环境下进行了广泛而深入的讨论。本次学术沙龙依托中国科协搭建的学术交流平台,取得了预期的效果,在许多方面达成了共识,也在一些方面产生了新的思想,为推动我国罕见疾病研究提供了新的思路和有价值的建议。诚然,本次沙

龙不可能解决我国罕见疾病存在的所有问题,但是通过讨论,大家的思路放开了,达成了必须全方位推进罕见疾病防治研究的共识,达成了全国一盘棋进行合作研究的共识,这为我们下一步长期深入的研究提供了一个良好的开端。这也是召开本次沙龙的主旨。

在文集出版之际,作为本期学术沙龙的领衔科学家之一,我衷心地感谢各位专家、代表的积极参与,感谢中国科协主办学术沙龙这样一个良好的学术活动,感谢山东省科协、山东省医学科学院、山东省罕见疾病防治协会在承办过程中所付出的艰辛努力。

韩金祥

2011年8月

目 录

努力提高罕见疾病诊治水平	王正国(2)
我国罕见疾病的防治现状与对策设想	韩金祥(5)
重视和推动罕见疾病的研究	王志珍(14)
罕见疾病政策的现状和上海工作的汇报	李定国(19)
罕见疾病政策的伦理学视角	翟晓梅(24)
罕见疾病的二级干预——产前筛查产前诊断	廖世秀(32)
加强我国罕见疾病研究的重要性	王成林(40)
吴阶平医学基金会在罕见疾病防治方面的工作	徐 亮(43)
干细胞在罕见疾病治疗中的作用	韩忠朝(46)
罕见疾病研究现状及展望	李 胜(54)
罕见疾病与影像学	龚洪翰(62)
上海市罕见疾病立法相关问题研究	练育强(67)
罕见疾病和“孤儿药”的历史和发展趋势	施 维(77)
重视罕见疾病研究	姜国胜(84)
罕见疾病成骨不全症治疗误区	任秀智(88)
新生儿疾病筛查与罕见疾病	邹 卉(90)
专家简介	(100)
部分媒体报道	(112)



会议时间

2011 年 6 月 3 ~ 4 日

会议地点

山东大厦多媒体会议室

主持人

韩金祥 王正国 王成林

韩金祥:

尊敬的各位领导、各位专家,大家上午好。今天由中国科协主办,山东省科协、山东省医学科学院、山东省罕见疾病防治协会承办的中国科协第 50 期新观点新学说学术沙龙在这里召开。

参加此次沙龙的专家包括:全国政协副主席、九三学社中央副主席王志珍院士,山东省副省长王随莲博士,中国科协学会学术部刘兴平副部长。这次沙龙的召集人是第三军医大学王正国院士,北京大学深圳医院王成林主任医师。



努力提高罕见疾病诊治水平

◎王正国

这次我有幸应邀参加中国科协第 50 期新观点新学说沙龙,感到非常荣幸。这次会议的主题是“罕见疾病、少见病的现状和发展”。我个人对这方面的知识了解太少。但我是一个热心于罕见疾病、少见病发展的人。

1994 年王成林教授就创办了《中国罕见病杂志》,1999 年正式审批暂时取消了“中国”二字。2003 年由相关院士应邀到深圳进一步讨论罕见疾病、少见病研究事业的发展,并签名希望尽快地成立中华罕见疾病学会。经过很多年的操作、努力,现在越来越接近解决这个问题。今天用很短的时间谈谈自己很粗浅的看法,算是抛砖引玉,题目是《努力提高罕见疾病诊治水平》。

罕见疾病是指临床上很少见或者比较少见的疾病,国外学者甚至作过这样的界定:即在一定的群体内,某一疾病的发生率少于 1% 的时候,称为罕见疾病 (Rare Disease),病变的出现率为 2% ~ 8% 时为少见病。罕见疾病是一个相对的概念,随着地点、时间、检查技术、性别、年龄等因素不同而有所差异。例如,某一地方流行病在当地是常见病、多发病,在另一地区出现可能是罕见疾病。

在生活困苦的地区,肥胖病等营养过剩性疾病极为罕见,而在经济发达的国家或地区,则称为常见病。一些传染病过去为常见病,由于防治工作的进步,已成为罕见疾病,以至现在医学院学生实习时,典型的这种传染病标本或者病例已经找不到了。

由于诊断设备和检查技术的进步,过去诊断不出来的所谓“罕见疾病”,现在有可能较容易明确地诊断,而且发生率也许并不低;不同年龄、性别发生的常见病,如发生在另外的年龄段(如小儿发生成人原发性肺结核)或性别(如女性发生膀胱精原细胞瘤)也称为“罕见疾病”。

对于工作十几年以上的专科医生来说,常见病和多发病一般都会处理,难



点在于对“罕见疾病”的诊断,因为他们对这些疾病可能过去没有见过,甚至没有听过,更不用说如何处理了。

因此,诊治罕见疾病的能力在很大程度上代表着一个医生或者医疗单位的技术水平。为什么病人在患有一般医院诊断不清的疾病时,自己或家人花很多的钱、很多的时间去大医院求医?原因之一就是大医院对罕见疾病的诊治水平是比较高的。

记得几十年前,北京某一个医院有一个病例请许多专家会诊,大家都说不清楚是什么病,当时有“医圣”之称的协和医院著名内科专家张孝骞教授却明确诊断为“肺动脉栓塞”。后来证明该病的诊断是正确的,当时对这个病很少有人认识,但是张教授诊断出来了,这就是医术高明的表现。

疑难病也是一个相对的和不确定性的概念,可以认为凡是大多数医务人员对诊治都感到相当困难的疾病,均可称为疑难病,而对于少数因医生经验不足、诊断设备差而未能诊断出的疾病则不能称为疑难病。由此看,疑难病和罕见疾病有很大的相似之处,但前者更倾向于个案。

过去很长一段时间,我们强调把工作的重点放在常见病、多发病的防治上,这无疑是正确的,以后还是应该坚持这一方向。但是罕见疾病、疑难病的病人绝对人数也不见得很少或者说是相当多,何况常见病当中也有疑难病。如果能够解决好这些病的诊治,不仅使病人本身受益,而且推动临床医学的发展。

对怀疑为罕见疾病的病人建议注意以下几点:第一,重视详细询问和记录病史,查阅有关文献,请专家会诊。这里特别提到家族史和遗传性的疾病。第二,主动收集有关病理进行随访,尽可能做到准确诊断。病人如不幸死亡,医生要争取尸检,要做CPC(临床病理讨论会)以确定最后的诊断,提高准确性。第三,在有条件的大医院,开展相关的罕见疾病研究,对某些地区的特有疾病(或称“地方病”),除本地医疗机构进行疾病诊治外,还争取和国内著名的医院或研究单位进行合作,查明病因并研究新的诊疗方法。

我们现在要成立学会,有条件办杂志,有一些群体专门研究,这是非常好的事情。应当强调,从开始就要坚持科学作风和求实态度,仔细记录,切忌浮夸和虚假,由此可推动医学的发展,更好地为病人服务。如果我们发现少见病、罕见疾病拿到国外去鉴证,他们会说记录不完整或者不科学,这样就不好了,所以一



开始就要坚持科学作风。

最后再说一点,关于诊治疾病,仪器只是辅助措施,最终还是要医生来确定。目前出现的罕见疾病或疑难病不仅未因诊断仪器的更新而减少,相反还有增多之势,这说明不少临床医生的功底还不深,技术还不够精湛,甚至责任心还不够强,这些都需要认真改进和提高。



我国罕见疾病的防治现状与对策设想

◎ 韩金祥

作为今天会议主要承办单位的负责人,我非常有感触。大家知道,王志珍院士和王正国院士都不是搞罕见疾病专业的,但是跟他们汇报了这次的主题之后,他们都百忙之中、千方百计来到济南参加这次学术沙龙,这对罕见疾病事业、对从事罕见疾病研究、防治的工作人员都是一个极大的鼓励,我们非常感动。

我今天汇报一下我们国家关于罕见疾病防治的现状以及对策的设想。

罕见疾病种类繁多,整体数量庞大,求医无门,往往误诊。治疗罕见疾病的药物叫做“孤儿药”。罕见疾病 80% 是遗传性疾病,影响整体人口的素质。罕见疾病患者一般丧失劳动能力,并且受到社会的歧视。就目前来讲,罕见疾病是一个典型的民生问题。

罕见疾病患者面临的情况有这么几点:第一,确诊以前 30% 以上的患者要看 5~10 个大夫。为什么? 因为确诊不了。第二,有 44% 的患者被误诊为其他的疾病,因为我们的大夫看这种病的机会很少。症状最初显现到最后诊断短的需要 5 年,最长的 30 年还诊断不出这是什么病。第三,75% 的患者治疗方案不正确、不规范。

对医生来讲,基层医生缺乏相关的指导,对甲等医院的医生缺乏诊断手段和药物的支持。总体上来讲,相关的罕见疾病知识或者信息以及治疗手段都比较缺乏。从医学专业领域来讲,罕见疾病的诊治相对比较独立,而且又需要多所医院的联合。

国际罕见疾病防治研究的主要措施包括:加强罕见疾病的流行病学研究;认识罕见疾病的特殊性;建立罕见疾病患者、医生及公众的信息平台;提高医生对罕见疾病的认知水平;建立罕见疾病的筛选和诊断手段;改善患者的治疗渠



道;鼓励研发“孤儿药”;响应患者群体的其他特殊诊断治疗相关需求;促进罕见疾病学术研究;开展国家和国际合作研究。这是国际罕见疾病防治的措施。

罕见疾病的定义标准:WHO 组织认为 0.65‰~1‰之间的疾病或病变,欧盟认为低于 0.5‰并且危及生命或长期困扰健康的疾病。美国认为患病人数少于 20 万人(约占总人口的 0.65‰)或高于 20 万人但是没有治疗药物的研制和生产。日本将少于 5 万人的疾病作为罕见疾病的定义。

建立权威网站及数据库。欧盟组织数据库已经公布了 5781 种罕见疾病,其中 1500 多种已经有统计数据。美国公布了 6800 多种罕见疾病,并且统计出了整个罕见疾病占总人口的数量是 8%~12%,这是一个相当惊人的数据。据我所知,欧洲公布的这个数据在 17 个国家占到 6%。

启动国家层面的研究计划:法国、欧盟、比利时、美国都已经启动了罕见疾病的防治计划,澳大利亚也正在启动这方面的计划。

立法和激励“孤儿药”研发方面:澳大利亚、美国、新加坡、日本、欧盟及我国台湾地区都分别于 1977 年、1983 年、1991 年、1993 年、2000 年颁布了相关的法律,主要的激励措施是优先审批、研发资金支持、设立市场排査期限、减免临床试验费用。立法以来,美国、欧盟上市的孤儿药物分别达到 300 多种和 50 多种,1984 年以前世界上没有一种“孤儿药”,后来,特别是美国、欧洲等国家立法以后,“孤儿药”的数量直线上升。目前,批准“孤儿药”研发的方案达到 2000 多项和 600 多项,在建立有资质的诊疗和机构方面,美国是国家出资资助罕见疾病基因诊断实验室的建立。法国到目前已经建立了 132 个罕见疾病多学科诊疗合作中心。

我国罕见疾病的防治现状:第一,我国目前尚没有官方罕见疾病定义。当然,既要从学术的层面上也应该从政府和政策的层面上来定义。第二,极有限的流行病学统计数据,只有几个单位在进行这方面的调查研究,但都不是很完全。第三,缺乏影响力的研究成果。目前来看,一些研究成果正在逐渐地出现。譬如 2010 年张福仁教授在麻风病的全基因组关联分析,发表在《新英格兰医学杂志》上,应该是不错的。从数量上来说,麻风病应该是罕见疾病。第四,社会各界对罕见疾病的认识不够,存在对罕见疾病患者的歧视。国家、社会公众对罕见疾病不了解,社会存在对罕见疾病患者以及他们的家庭有歧视,使他们的



心理健康受到严重威胁。第五,目前,没有罕见疾病方面的法律法规。在座的李定国教授是全国政协委员,还有安徽的人大代表在人代会、政协会上连续几年呼吁我国在这方面立法。第六,我国还没有自己研发的“孤儿药”上市。

我国罕见疾病防治的对策是这样设想的:第一,我们应该建立几个平台:一是全国诊疗体系平台的建立;二是关于罕见疾病知识普及平台的建立;三是国家层面的学术研究平台。在这个基础上,摸清我国到底有多少种罕见疾病,数量有多大,对这方面进行调查,最后推动我们国家对罕见疾病的立法。

(1)诊疗体系平台的建立。我们认为应该建立这种模式:建立某一种或者某一组疾病的诊疗专家为主体的多个专科诊疗中心,专科中心的顶级专家组建全国范围内有效分布的多学科合作诊疗中心。只有这样,才能集全国之力把全国的为数不多的罕见疾病患者集中在一块儿,对他们做出正确的诊断。

这种诊断体系应该达到的目的:制定《××疾病诊疗最佳方案》手册,开发诊疗的技术和方法,开展相关领域的国际合作。通过诊疗,对患者的一系列信息、临床药物汇集到国家罕见疾病标本资源库,保存患者的信息并提交“全国疾病谱及分布调查”平台。通过诊疗,把一些信息能够集中起来,作为全国的资源。

(2)知识普及平台的建立。我们认为,应建立的模式是:先建立权威门户网站进行科普知识、国内外有关工作动态、开放平台的衔接,病友在线交流、求助热线包括网上授课等工作。另外,还应该建立全国罕见疾病协会或者学会,以这个学会作为全国罕见疾病研究和临床医疗的依托,定期进行培训和交流,不断地充实各种疾病的诊疗指南作为教材。

拟达到的目的:增强医师对罕见疾病的认识,提高诊疗效率。增强公众对罕见疾病的认识,消除社会对患者的歧视,鼓励患者参与疾病谱分布调查及临床试验研究。

(3)全国疾病谱及分布调查。我们认为应该建立这样的模式:构建网络数据库,结构、内容、注册程序将严格遵守国内国际隐私保护法,疾病的编码和分类将参照即将出版的第11版国际疾病分类标准。二是建立统一的病例信息上报制度。根据罕见疾病的特殊性,我们认为应该建立上报制度,每个诊疗中心按照统一的标准将患者信息登记入数据库。三是对重点人群的现场调查,特别



是对重点家族性、遗传性患者人群及重点发病区域开展问卷调查。

拟达到的目的:统计全国罕见疾病的种类、患者,统计某种疾病的发病率、地域分布,统计某种疾病的遗传倾向和模式,统计某种疾病的自然发生史,统计上市“孤儿药”的应用情况。

(4)开展国家层面的罕见疾病学术研究。应建立的模式:一是建立全国标准化标本资源库。二是建立罕见疾病发病机制研究。三是开展罕见疾病与复杂性常见病的关联研究。

对资源库应该达到标准化、充足化、开放性和独立性的目的。

对开展学术研究拟达到的目的:找到一些遗传性特别是遗传性疾病的致病基因,探讨病理机制,寻找治疗靶点,开发新的诊疗方法及“孤儿药”。

对罕见疾病及一些常见病,复杂病进行关联性研究。罕见疾病往往都是单基因病,而单基因病往往是这种疾病的非常好的模型,现在转基因动物都是为了破解这种疾病的模型。而这种罕见疾病特别是单基因病是研究基因功能比动物更好的一个模型。好多罕见疾病或者好多基因的功能与复杂病相联系,能够诠释共同基因的功能。以罕见疾病的治疗基因为线索,寻找常见病的关联基因。以罕见疾病为模型,进一步了解复杂病、常见病的病理机制。

(5)积极推动政府立法。尽快给出我们国家罕见疾病的官方定义。一是根据我们普查的数据。二是根据我们国家经济发展的实力。三是根据整个社会管理的层面意见。这个定义应该是各个方面集中的体现。

罕见疾病的救助:慈善总会在罕见疾病的救助方面做了很多的工作,应该根据每种罕见疾病的发病率给出具体的救助计划。

研究资助:根据中国的疾病谱及国内外的研究情况,制订具体资助计划。

“孤儿药”研发:这是立法的最最重要的议题,如何激励“孤儿药”这种在市场中不可能拿到更多利润的药物的研发和生产。

我们认为,罕见疾病应该形成诊疗、学术研究、病谱调查、立法和“孤儿药”动态性的、互动式的、良性的循环。如果达到了这种循环,我们相信,中国的罕见疾病诊治事业会有更好的发展。

下面我简单地介绍我们已经开始的部分工作。

第一,2010年我们在全国首先建立了山东省罕见疾病防治协会。第二,



2010年12月份经过山东省医学会的批准成立了罕见疾病专业委员会。第三,成立了山东省罕见疾病重点实验室。重点实验室主要围绕着三个方面进行研究:一是骨骼系统罕见疾病的研究;二是造血系统的罕见疾病的研究;三是免疫相关、自身免疫的研究。

平台建设方面:我们建立了中华罕见疾病学术网站,在这个网站上挂上了罕见疾病临床资料管理系统,这个系统是我们跟一个IT机构联合开发的,这个系统正在使用。我们正在筹建山东省罕见疾病标本资源库。2011年4月份,我们在泰安召开了罕见疾病杂志的编委会,拟提升罕见疾病杂志的办刊水平和质量。这份杂志是王成林教授在20世纪90年代主持的,应该说是目前我们国家唯一的一本罕见疾病杂志。最近,我们也想和日本东京大学联合注册一个国际性的罕见疾病杂志。目前国际上英文刊只有两本,其中一本只在网上发布。我们想在国际上办一个杂志,形成我国和 international 的交流平台。在2011年4月份的编委会上,我们达成了共识,联合全国有关罕见疾病专家写一本书,通过写这本书:第一,把全国有关方面的专家集中起来。第二,通过这种交流能够普及罕见疾病的知识。

罕见疾病研究:对成骨不全的罕见疾病,我们和天津医院任秀智教授一起合作,在我们国家找到了几个成骨不全的五型家族,正在进行全基因组测序工作,测序已经完成,目前正在做数据分析。成骨不全有八种类型,其中第五、第六型的致病基因还不知道。另外,我们同时在开发“孤儿药”,这种“孤儿药”有望在2011年下半年进入临床。

王正国:

韩教授全面地介绍了罕见疾病、少见病国际及国内的认识、概念、现状,特别是下一步的工作,尤其是组织工作、规范的标准、建立实验室、建立相关的资源库等。我特别欣赏的或者印象很深的一个是纵向的研究,一个是横向的研究。横向的研究是不要孤立地看到罕见疾病、少见病本身,还要看到与相关的复杂疾病的关系,这些是相对的,这一点很重要。再就是纵向的研究即基因水平来看,很多疾病出问题都是基因出问题,在这方面有很多的工作要做,需要抓住临床时机,同时也要做更深入的研究,这为我们开拓了很好的思路。