

- 版权声明 本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经 本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用 本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究 其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请 联系010-68479567。

中国罕见病的现在和未来

应艳琴

华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科

罕见病认识



国际罕见病日

Rare Disease Day

- 你所知道的罕见病有哪些？
- 你知道常见罕见病在中国的发病率是多少？
- 哪些罕见病是目前可以治疗的？
- 哪些罕见病是国际上可以治疗而中国不能治疗的？
- 你所知道的罕见病治疗费用是多少？
- 你经治的罕见病还继续随访超过5年的有多少？



国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病不罕见，临床需求大



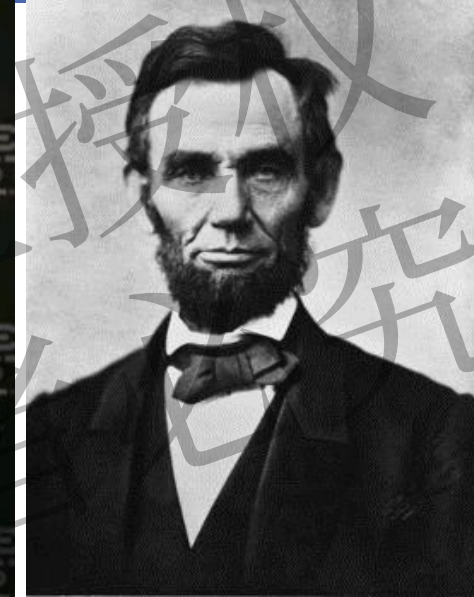
渐冻症



肾上腺脑白质营养不良



地中海贫血



马凡综合征



普通人眼中的罕见，确是患者人生的全部



国际罕见病日

Rare Disease Day

- 罕见病发展中心（CORD）主任黄方如
- 假性软骨发育不全症

缺陷DNA，不是少数人的“原罪”



罕见病定义



国际罕见病日

Rare Disease Day

关于各国/地区罕见病定义：

美国2002年通过的《罕见病法案》将罕见病定义为在美国患病人数低于20万人，或患病率低于1/1500的疾病或病变。

日本对于罕见病的法律定义为在日本患病人数低于5万人，或患病率低于1/2500的疾病。

欧盟对罕见病的定义是危及生命或慢性渐进性疾病等患病率低于1/2000，需要特殊手段干预的疾病。

韩国将患病人口低于2万人的疾病定义为罕见病。

台湾地区2000年通过《罕见疾病防治及药物法》将罕见疾病定义为盛行率在万分之一以下、遗传性及诊治的困难性的疾病。

目前中国大陆尚无罕见病官方定义。

罕见病概况



国际罕见病日

Rare Disease Day

- 世界范围内有**7000**余种罕见病，全球超过**3亿**罕见病患者
- 中国罕见病患者超过**1644万**，相当于**100个人中有一个**罕见病患者
- 估计我国每一种罕见病的人数约为**2740人**
- 大部分病因不明确，多为先天性疾病
- 患病人群分散，疾病进行性发展，确诊困难

罕见病概况



国际罕见病日

Rare Disease Day

7000

国际确认的罕见病
有近7000种

80%

约80%的罕见病为遗传性疾病

50%

约50%的罕见病在出生时或儿童期发病

30%

约30%的罕见病儿童寿命不超过15岁

5%

目前只有不到5%的罕见病有治疗方法

仅供交流，请勿使用，未经授权，违者必究

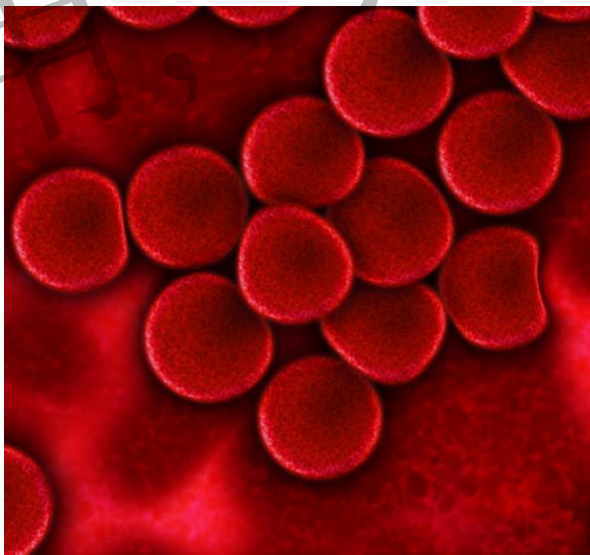


国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病，见证了科技发展

- 1645年，双拇指病是第一个有记录的孟德尔遗传病
- 1952年，G6PD是第一个被证实为酶缺陷的遗传病
- 1959年，唐氏综合征是第一个被证实的染色体异常病
- 1983年，第一个基因被定位的疾病是亨廷顿舞蹈病





国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病，见证了科技发展

- 1953年，饮食疗法第一次用于治疗苯丙酮尿症
- 1963年，细菌抑制法（BIA）检测PKU，揭开了新生儿筛查的序幕
- 1990年代，串联质谱应用使遗传病筛查范围扩大
- 2009年，NGS应用罕见病研究，罕见病诊断大爆炸时代



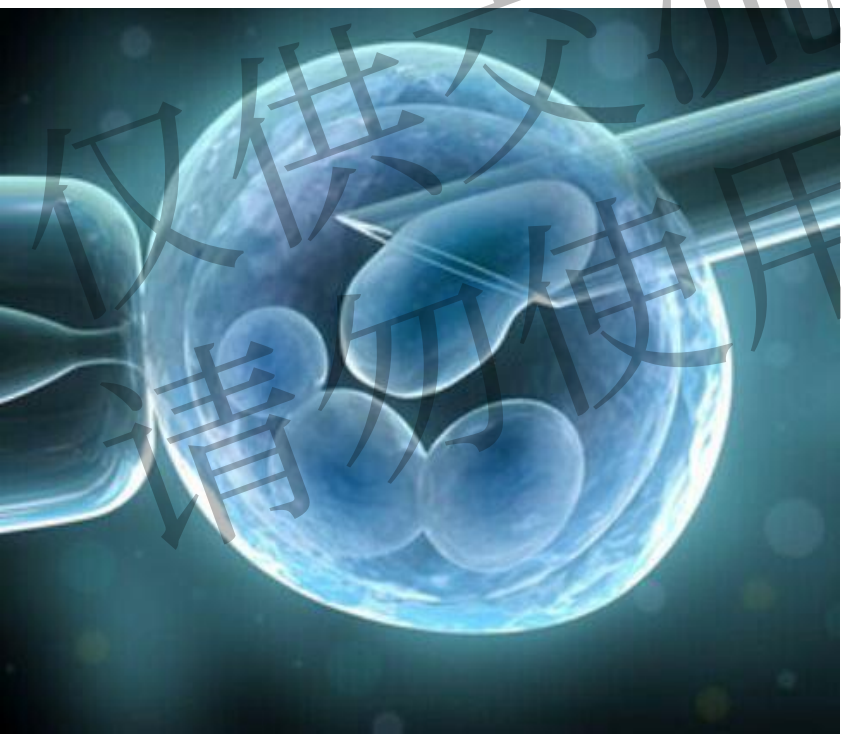


国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病，见证了科技发展

- 骨髓移植，使某些遗传病的治愈成为可能
- 1990年，腺苷氨酶（ADA）的4岁女孩进行了第一次基因治疗
- 基因编辑技术（CRISP），基因水平直接修复突变基因
- PGD,NIPT技术，一级预防成为可能



罕见病，见证了科技发展



国际罕见病日

Rare Disease Day

nature
International journal of science

Subscribe



CRISPR-baby scientist fails to satisfy critics

He Jiankui gives talk about
controversial genome-edited baby
claim, but ethical questions remain.



罕见病治疗，力不从心



国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病缺乏有效的诊断方法和根本治疗是世界范围内不争的事实

- **对症治疗**：针对患者每个阶段出现的症状给予的治疗
- **替代治疗**：补充缺失基因编辑蛋白或抑制异常基因表达的蛋白
- **骨髓移植**：有望根治治疗



国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病药物研发与应用

- 患者人群少，市场需求相对低，研发成本高，很少有制药企业关注此类疾病的研发
- 开发和上市一个孤儿药在欧洲的成功率为1/4，317，美国1/6，155
- 终身治疗，药品昂贵，家庭负担不实际



国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病药物研发与政策进展

- **1977年**，澳大利亚出台了第一部针对孤儿药开发的政策法案《**罕见病药物纲要**》
- **1983年**，美国通过**孤儿药法案**，美国FDA已经批准约350种孤儿药
- 2012年FDA共批准了39种新药，其中孤儿药为13种，占了**33%**，近年来FDA批准的孤儿药所占比例为**35%**左右。





国际罕见病日

Rare Disease Day

各国及地区孤儿药的界定标准

项目	美国	欧盟	日本	澳大利亚	中国台湾
一般标准	用于治疗，诊断和预防本国所定义罕见病的药物				
流行病学标准	患病人数<20万	患病率<0.5‰	患病人数<5万	患病人数<2000	患病率<0.1‰
其他标准	经济学标准：无商业回报	经济学标准：无商业回报	医疗需求，研发可能	经济学标准，各国审批	未明确
品种范围	药品、生物制品，医用食品、注射用营养品，医疗器械	药品，生物制品	药品、生物制品，医疗器械	药品、疫苗及体内诊断制剂	药品生物制品及营养品

孤儿药研发激励政策



国际罕见病日

Rare Disease Day

	FDA	EMA
减免新药申请费用	申请费用可以免除	申请费减免政策，中小企业可或更多减免优惠
专项研发基金资助	OOPD三个基金资助计划 孤儿药临床试验计划 自然病史资助计划 儿科设备联盟基金资助计划	专项研究基金资助，且欧盟企业在美国、日本的孤儿药研发也可享受该基金支持
快速审评政策	优先审评 加速审批 快通道项目	有条件的上市审批 特殊情况上市审批
税费优惠政策	孤儿药在临床研发期间，药物临床试验费用的50%可作为税收抵减费额，并且可向前延伸3年，向后延伸15年；而且剩余50%的费用仍可减免，税费减免总额最高可达到临床研究总费用的70%	减税补助优惠政策

罕·见
RARE BUT REAL

罕·见
RARE BUT REAL

罕·见
RARE BUT REAL

罕见病在中国



小胖威利罕见病关爱中心
PRADER-WILLI SYNDROME CARE&SUPPORT CENTER



中国尼曼匹克关爱中心
China Niemann-Pick Disease Association





国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病不罕见，罕见病看不见

- 中国罕见病总患病人口约1644万，是26年来HIV感染患者的43.6倍
- 中国尚缺乏罕见病发病的相关数据，如每种罕见病发病率，高发人群，地域特点等
- 罕见病治疗的成本效益





国际罕见病日

Rare Disease Day

关注和宣传落后，防治研究困难重重

- 公众认知度低，甚至包括很多医务人员

- 政策法规法规欠缺

- 对罕见病的医疗保障体系欠缺

- 罕见病患者需要终身治疗，一生都需要昂贵的药物治疗

- 目前我国尚未将罕见药列入国家医疗保健目录

- 许多患者终因药物昂贵，没有保障而放弃治疗



国际罕见病日

Rare Disease Day

我国第一批罕见病目录

- **2018年5月**，由国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局和国家中医药管理局联合发布，包括**121种罕见病**
- 住院人群诊治**罕见病种类最多的5个省/直辖市**分别为**北京、上海、山东、广东和湖北**
- 被收治的**住院罕见病最多的前5个省/直辖市**为**北京、上海、广东、山东和湖北**

初步探索了我国罕见病的分布，为进一步建立全国范围内罕见病数据和政策制定提供依据

表1 目录中88种罕见病在病案首页数据库中的例次分布

目录编码	疾病名称	总例次	目录编码	疾病名称	总例次
54	特发性肺动脉高压	9 536	109	脊髓肌萎缩症(肯尼迪病)	101
60	朗格汉斯组织细胞增生症	7 657	120	X-连锁肾上腺脑白质营养不良	93
4	肌萎缩侧索硬化	4 057	92	卟啉病	92
55	特发性肺纤维化	3 764	101	囊性纤维化	87
112	系统性硬化症	3 252	15	原发性肉碱缺乏症	86
37	肝豆状核变性	3 000	82	尼曼匹克病	86
102	视网膜色素变性症	1 852	51	低血磷性佝偻病	85
68	马凡综合征	1 751	27	法布雷病	69
46	纯合子家族性高胆固醇血症	1 714	99	丙酸血症	58
23	先天性脊柱侧弯	1 394	18	瓜氨酸血症	55
88	阵发性睡眠性血红蛋白尿	1 337	64	淋巴管肌瘤病	47
91	POEMS 综合征	1 213	5	Angelman 综合征	42
35	糖原累积病(I 型、II 型)	1 178	20	先天性高胰岛素性低血糖血症	40
25	先天性纯红细胞再生障碍性贫血	1 113	67	枫糖尿症	40
114	结节性硬化症	1 064	28	家族性地中海热	32
98	进行性肌营养不良	926	94	原发性联合免疫缺陷	31
53	特发性低促性腺激素性腺功能减退症	904	95	原发性遗传性肌张力不全	27
56	IgG4 相关性疾病	900	117	威廉姆斯综合征	20
8	非典型性溶血尿毒综合征	532	62	Leber 遗传性视神经病变	19
73	黏多糖贮积症	507	26	Erdheim-Chester 病	18
71	甲基丙二酸血症	470	22	先天性肌强直(非营养不良性肌强直综合征)	17
86	成骨不全症(脆骨病)	469	38	遗传性血管性水肿	15
110	脊髓性肌萎缩症	389	52	特发性心肌病	15
29	范可尼贫血	350	84	Noonan 综合征	15
2	白化病	333	6	精氨酸酶缺乏症	14
87	帕金森病(青年型、早发型)	315	115	原发性酪氨酸血症	14
16	Castleman 病	301	107	Silver-Russell 综合征	13
43	遗传性痉挛性截瘫	298	121	X-连锁淋巴增生症	12
33	Gitelman 综合征	266	21	先天性肌无力综合征	10
17	腓骨肌萎缩症	264	30	半乳糖血症	10
3	Alport 综合征	250	104	重症先天性粒细胞缺乏症	8
90	苯丙酮尿症	246	13	生物素酶缺乏症	7
111	脊髓小脑性共济失调	168	19	先天性肾上腺发育不良	7
59	卡尔曼综合征	152	50	低碱性磷酸酶血症	7
89	黑板息肉综合征	149	61	莱伦氏综合征	7
74	多灶性运动神经病	139	118	湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征	5
69	McCune-Albright 综合征	136	97	进行性家族性肝内胆汁淤积症	4
49	高苯丙氨酸血症	126	75	多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	2
78	肌强直性营养不良	125	34	戊二酸血症 I 型	1
31	戈谢病	123	39	遗传性大疱性表皮松懈症	1
47	亨廷顿舞蹈症	117	40	遗传性果糖不耐受症	1
119	X-连锁无丙种球蛋白血症	109	41	遗传性低镁血症	1
105	婴儿严重肌阵挛癫痫(Dravet 综合征)	104	58	异戊酸血症	1
93	Prader-Willi 综合征	102	85	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	1

注:目录编码为目录中的疾病编码

住院率前10的罕见病

表 3 目录中重复住院率前 10 位罕见病

目录编码	疾病名称	重返例次	总例次	重复住院率(%)
60	朗格汉斯组织细胞增生症	4 968	7 657	64.9
6	精氨酸酶缺乏症	9	14	64.3
119	X-连锁无丙种球蛋白血症	44	109	40.4
118	湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征	2	5	40.0
8	非典型溶血性尿毒症	205	532	38.5
16	Castleman 病	111	301	36.9
25	先天性纯红细胞再生障碍性贫血	365	1 113	32.8
101	肺囊性纤维化	28	87	32.2
91	POEMS 综合征	390	1 213	32.2
88	阵发性睡眠性血红蛋白尿	380	1 337	28.4

注：目录编码为目录中的疾病编码



国际罕见病日

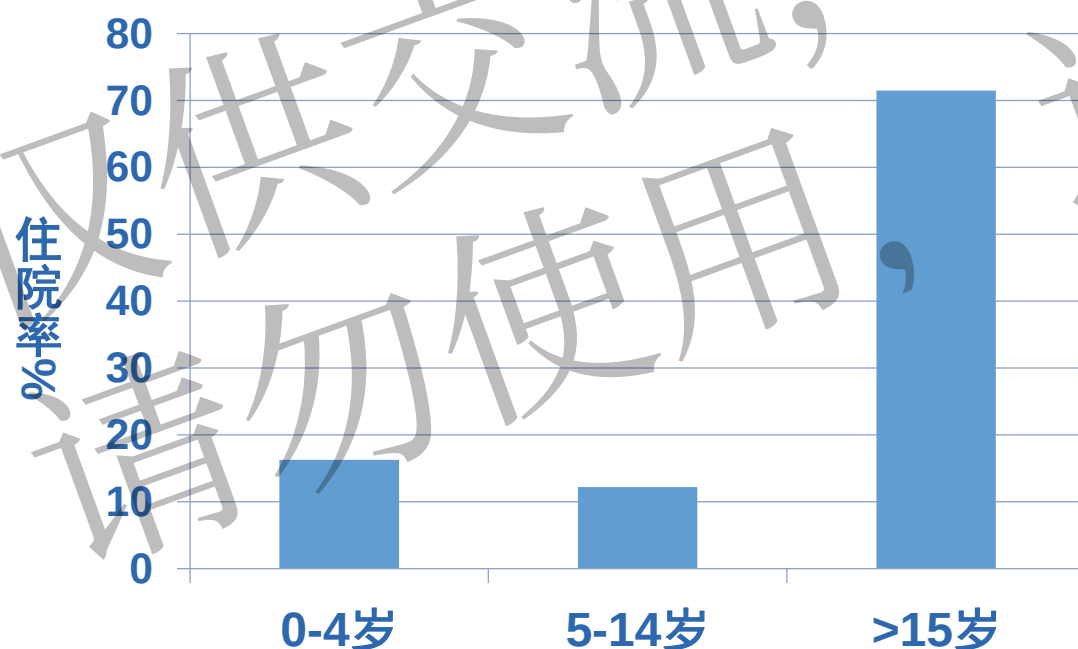
Rare Disease Day

我国罕见病年龄分布

表2 目录中88种罕见病在病案首页数据库中总例次的年龄分布(例)

年份	总例次	0~4岁	5~14岁	15~24岁	25~34岁	35~44岁	45~54岁	55~64岁	65~74岁	75~84岁	>85岁
2014	26 475	4 158	3 075	2 189	2 672	2 688	3 379	3 807	2 655	1 529	284
2015	27 993	4 717	3 577	2 183	2 626	2 618	3 506	3 626	2 775	1 846	470
合计	54 468	8 875	6 652	4 372	5 298	5 306	6 885	7 433	5 430	3 375	754

注:88例次患者年龄数据缺失



罕见病的高发人群在儿童

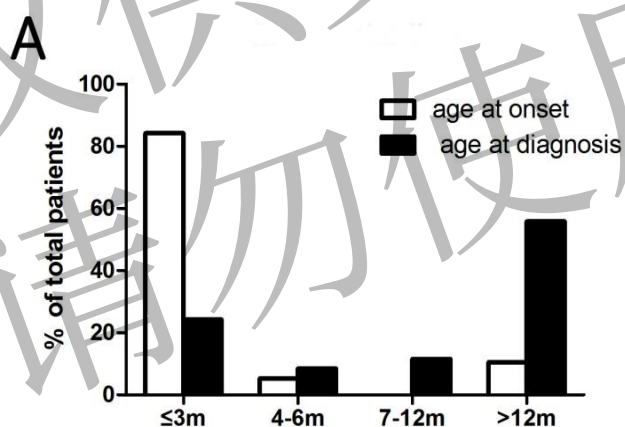


国际罕见病日

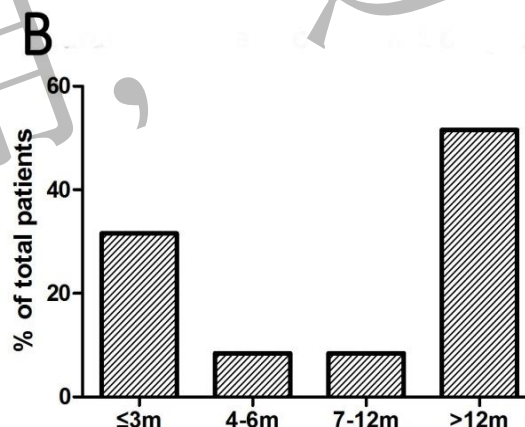
Rare Disease Day

诊疗困难，误诊漏诊率高

- 30%以上的罕见病患者经过5-10位医生的诊治才可能得以诊断
- 48.3%的患者被误诊为其他疾病，误诊时间长达5-30年
- 疾病分散，专业医生相对较少，确诊后随访困难



A: Age at onset and diagnosis



B: Time lag from onset to diagnosis



国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病种类繁多，涉及各个系统

+ 不正常细胞增生（瘤） Abnormal cell proliferati

- vhl综合征
- 朗格汉斯组织细胞增多症
- 淋巴管平滑肌增生症
- 视网膜母细胞瘤

+ 脑部或神经系统病变 Brain / Nervous System Diseases

- Aicardi-Goutieres综合征
- Charcot Maïre Tooth 氏症
- Joubert氏综合征
- 下丘脑功能障碍综合征
- 亚历山大症

+ 消化系统病变 Digestive System Diseases

+ 先天性代谢异常 Congenital Metabolic Disorders

- 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症
- 高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸血症候群
- 氨基酸代谢疾病
- 高胱氨酸血症
- 高甲硫氨酸血症

+ 呼吸循环系统病变 Respiratory / Circulatory System Disease

- Andersen氏综合征
- Holt-Oram氏综合征
- 原发性肺血铁质沉积症
- 囊性纤维化症
- 特发性婴儿动脉硬化症

+ 肾脏泌尿系统病变 Renal / Urinary System Diseases



国际罕见病日

Rare Disease Day

罕见病种类繁多，涉及各个系统

+ 内分泌疾病 Endocrine System Diseases

- 生长激素缺乏症
- 肢端肥大症
- 高脂蛋白血症I型
- 卡尔曼综合征
- 先天性肾上腺发育不全

+ 染色体异常 Chromosome Diseases

- Kleeftstra综合征
- 特纳综合征
- 天使综合征
- Prader-Willi氏综合征
- Von Hippel-Lindau 综合症

+ 先天畸形综合征 Congenital Malformation

- 科-斯二氏综合征
- 纳赫尔综合征
- 小脸裂综合征
- 克斯提洛氏弹性蛋白缺陷症
- 歌舞伎综合征

+ 其他未分类或不明原因 Other Unclassified

- Stargardt's氏症
- 布加综合征
- 克-特二氏综合征
- 先天性虹膜缺损



国际罕见病日

Rare Disease Day

临床诊治压力大，需要多学科合作

- 罕见病不是一个系统疾病，往往涉及多个系统，需要多学科合作
- 每个学科的专家在全国分布不平衡，MDT有难度
- 罕见病大部分病因不明，机制不清，确诊困难

中国罕见病患者的**明确诊断率不足40%**，超过6成患者至今没有得到科学诊断





国际罕见病日

Rare Disease Day

临床医生参与，依赖特殊检查

不同于其他疾病，主要依靠辅助检查

主要检查手段

- ✓ 生化检查和影像
- ✓ 代谢产物检查：串联质谱，血尿有机酸和氨基酸分析，血极长链脂肪酸分析
- ✓ 缺陷酶活性测定：只能做有限的几种
- ✓ 组织穿刺活检：病理诊断
- ✓ 一代，二代基因测序：新突变的困惑

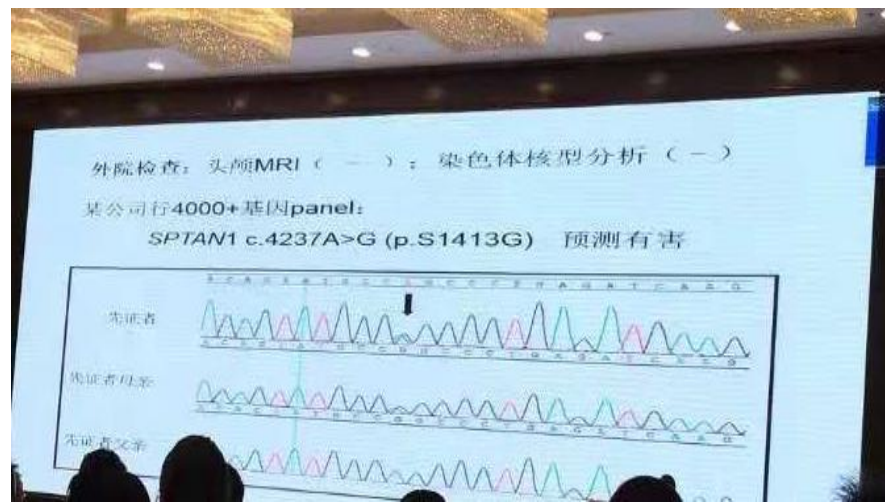
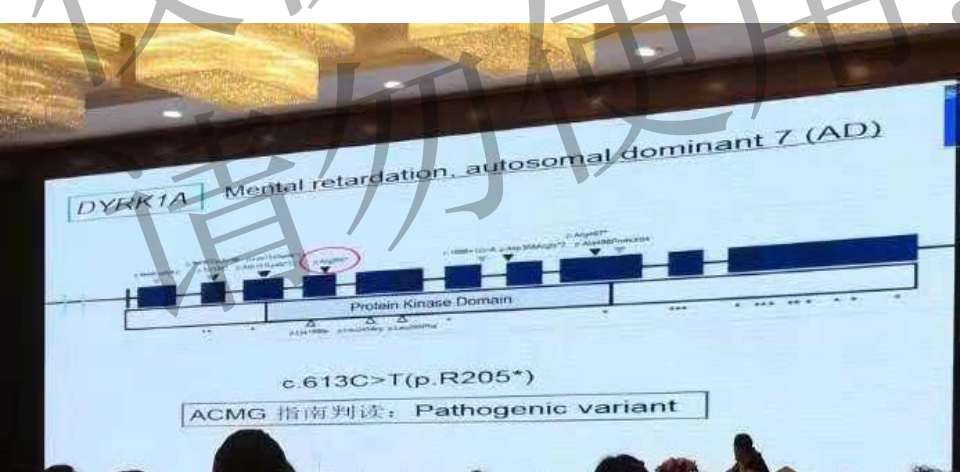
检测机构多，缺乏质量控制

- 监测机构多，缺乏质量控制：

目前国家医疗机构和第三方检测公司约超过**200家**

- 基因测序结果的过度解读
- 串联质谱结果的过度解读
- 临床医生对患者症状的不当描述

临床医生需要进行相关的培训，至少会独立解读报告，而非只看结论





国际罕见病日

Rare Disease Day

辅助检查结果解读困难

- 临床、生化和基因结果综合判断
- 对阳性结果解读相对容易
- 对临床符合，基因检测结果阴性者解读困难
- 某些疾病存在外显差异，也给解读带来一定困难

未经授权
仅供交流，违者必究
请勿使用



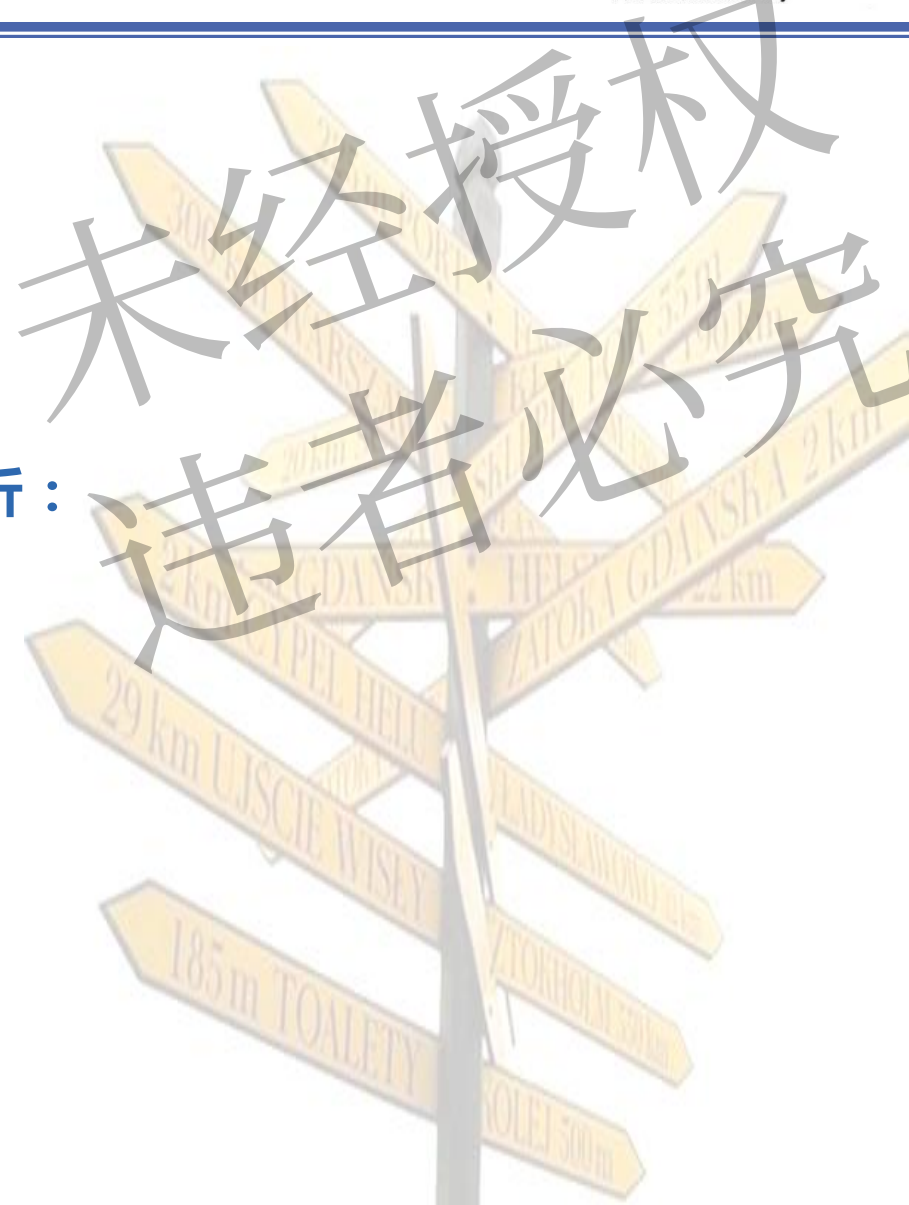
国际罕见病日

Rare Disease Day

如何优化检测手段

- 基因检测：二代测序、MPLA
- 染色体核型分析：
- 酶活性检测：
- 串联质谱，血尿有机酸和氨基酸分析：

仅供交流，
请勿使用，





国际罕见病日

Rare Disease Day

有病无药用，有药无法用

- 患者人群少，市场需求相对低，研发成本高，很少有国内制药企业关注此类疾病的研发
- 罕见病7000种，罕见病药物不足500种
- 大多数罕见病药物，都是国外企业研制，国内市场可以买到的药物非常有限
- 即使药物进入中国市场，价格昂贵

国内药物研发匮乏



国际罕见病日

Rare Disease Day

中国孤儿药进口比例

国家(地区)	上市孤儿药数量(种)	中国进口数量(种)	中国进口比例(%)
欧盟	76	10	13.2
美国	477	82	17.2
澳大利亚	287	50	17.4
日本	293	67	22.9
小计	1,133	209	18.4

数据来源:

陈敏,郎炳辰,张伶俐,张智慧.我国进口孤儿药可及性的调查研究[J].中国药学杂志,2017,52(8):702-705



国际罕见病日

Rare Disease Day

进口药价格昂贵

药品名称	价格/年	治疗疾病
Alprolix（凝血因子IX（重组））	\$ 503,880	血友病
思而赞	\$ 97,580	戈谢病
Glybera	\$ 1,210,000	脂蛋白脂肪酶缺乏
Ravicti（苯丁酸甘油）	\$ 793,632	先天性尿素循环障碍
Lumizyme（ α -葡萄糖苷酶）	\$ 626,400	庞培病（II型糖原贮积症）
Naglazyme（galsulfase）	\$ 485,747	VI型粘多糖贮积症（MPS VI）
Folotyn（氨基蝶呤）	\$ 450,540	外周T细胞淋巴瘤

罕见药政策进展





四大遗传研究中心

- ◆北京麦库西克-张孝骞协和遗传医学中心 (McKusick-Zhang Center for Genetic Medicine)
- ◆湖南国家医学遗传学重点实验室
- ◆上海儿童医院国家医学遗传学重点实验室
- ◆四川大学国家医学遗传学重点实验室

中国学者在单基因遗传病分子研究上的贡献



国际罕见病日

Rare Disease Day

时间	遗传病	OMIM	基因	团队
1998	遗传性耳聋	612644	GJB3	夏家辉
2001	遗传性乳光牙本质	125490	DSPP	沈岩
2003	儿童失神癫痫	611942	KCNE2	吴希茹
2005	先天性白内障		CRYGS	沈岩
2007	V型并指（趾）症	186300	HOXD13	张学
2007	短指并指综合征	186300	HOXD13	张学
2007	X连锁智力低下	300354	CUL4B	龚瑶琴
2008	痉挛性癫痫	612539	SLC33A1	龚瑶琴
2010	X-连锁耳聋	304500	PRPS1	袁慧君
2010	肥厚性心肌病	613876	NEXN	惠汝太
2011	遗传性耳聋	614152	DLABLO	袁慧君
2012	家族性特发性基底节钙化	614540	SLC20A2	刘靖宇



国际罕见病日

Rare Disease Day

我国目前罕见病各学科现状

• 遗传代谢病的诊治指南（共识）不断制定

- 2011年，先天性甲低诊疗共识
- 2011年，中国戈谢病诊治专家共识
- 2013年，糖原贮积病Ⅱ型诊断及治疗专家共识
- 2016年，CAH2 1-羟化酶缺陷诊治共识
- 2016年，染色体基因组芯片在儿科遗传代谢病的临床应用专家共识
- 2017年，G6PD新生儿筛查、诊断和治疗专家共识

我国目前罕见病各学科现状



国际罕见病日

Rare Disease Day

基于网络的儿童罕见病肾脏病登记系统（注册登记2000多例）：
2012年北京大学第一医院牵头

成果

- A multicenter study of chinese children with SRNS
Pediatr Nephrol 2017
- Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome
Pediatr Nephrol 2016
- Large cohort study NPHS2突变或存在地域或人种差异？
Nephrol Dial Transplant 2005



国际罕见病日

Rare Disease Day

北京医学会罕见病分会罕见病调研

共计281种罕见病

- 229种可提取
- 36种无法提取
- 16种不确定

无精确ICD编码

无法精确到具体遗传类型



中国罕见病研究趋势



国际罕见病日

Rare Disease Day

- 技术优势继续超越资源优势
- 研究性检测与诊断性检测将界限模糊
- 诊断与筛查发展不平衡会超乎寻常
- 治疗药物研发亟待加强
- 多中心合作和多学科合作势在必行

遗传代谢病三级防控示范基地建设与推广

华中科技大学同济医学院附属同济医院 罗小平教授

上海交通大学新华医院

博奥生物公司

韩连书教授

二代测序等检测

课题研究主要方法和技术路线



国际罕见病日

Rare Disease Day

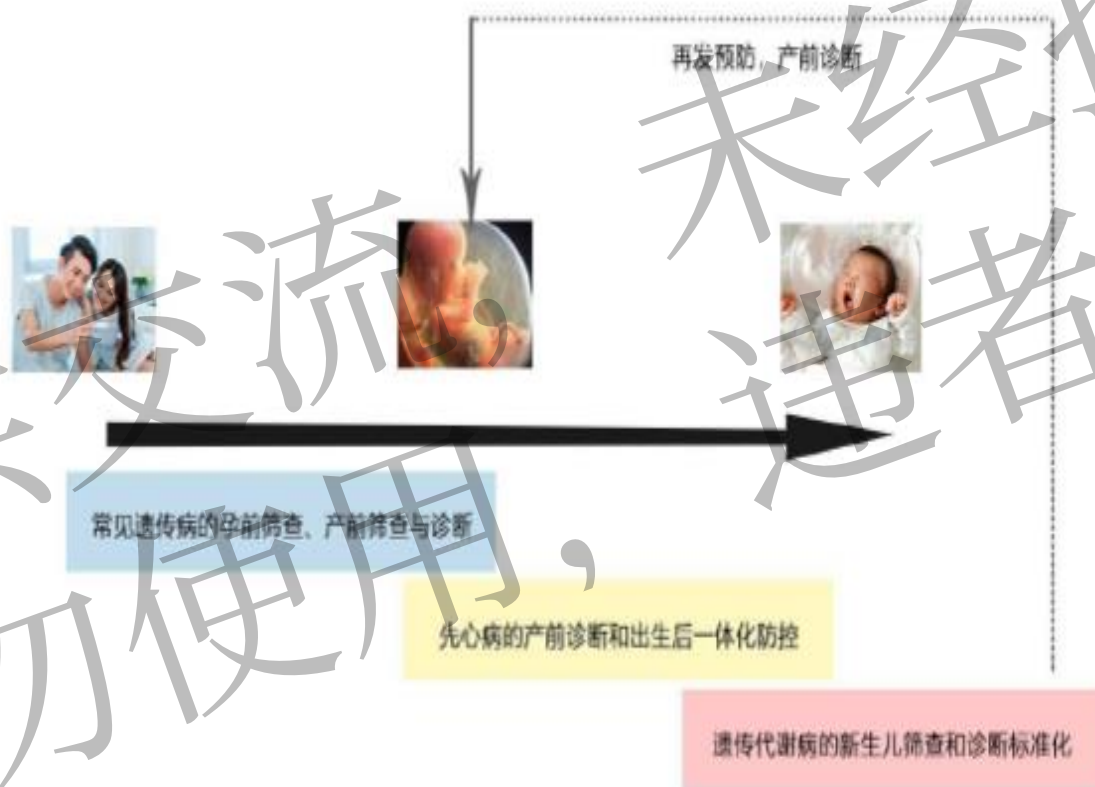


图4 在孕前到出生后的时间轴上布局有重点的差异化干预策略



- **我国遗传代谢病的构成谱和携带情况**

建立多中心合作的罕见病病例登记系统和患者数据库

建立以登记系统为基础的随访和远程诊疗体系

仅供交流，
请勿使用，
未经授权，
违者必究

华中科技大学同济医院介绍



国际罕见病日

Rare Disease Day

- MDT成立
- 辅助检查设备：
- 儿科内分泌遗传代谢实验室：
有机酸、氨基酸和VLCFAs、酶学检测
- 心血管实验室：一代、二代测序



联系方式



国际罕见病日

Rare Disease Day

应艳琴：

18971117656

yingtea0909@126.com



仅供交流，
请勿使用，

感谢聆听

仅供交流，
请勿使用，
未经授权
违者必究