

## 中国国家罕见病注册系统建设及应用

郭健<sup>1,2,3</sup>, 刘鹏<sup>1,3</sup>, 荆志成<sup>2</sup>, 刘建民<sup>6</sup>, 程惊秋<sup>7</sup>, 丁洁<sup>8</sup>, 顾卫红<sup>1</sup>,  
陈丽萌<sup>1,4</sup>, 朱以诚<sup>1,5</sup>, 张抒扬<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 中国国家罕见病注册系统 (NRDRS) 平台管理组, 北京 100730

中国医学科学院北京协和医院 疑难重症及罕见病国家重点实验室 <sup>2</sup> 心内科 <sup>3</sup> 医学科学研究中心

<sup>4</sup> 肾内科 <sup>5</sup> 神经科, 北京 100730

<sup>6</sup> 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025

<sup>7</sup> 四川大学华西医院, 四川 610044

<sup>8</sup> 北京大学第一医院, 北京 100034

通信作者: 张抒扬, E-mail: shuyangzhang103@163.com

**【摘要】** 罕见病已成为中国面临的重大临床医学与公共卫生挑战, 积极开展罕见病研究是应对罕见病疾病负担的最有效措施之一。然而, 罕见病病种繁多、对疾病相关知识的认识不足、单病种患者数较少且居住分散的特点极大地限制了中国罕见病研究的发展。近年来, 越来越多的学者认识到患者注册登记是了解罕见病自然史、积累罕见病病例、采集疾病信息最有效、最方便的措施。目前, 世界主要发达国家和地区已经通过开展罕见病患者注册登记研究来支持罕见病的临床研究和新药临床试验。2016年, 北京协和医院牵头建立了中国第一个国家级罕见病注册登记系统 (National Rare Diseases Registry System of China, NRDRS), 经过五年多的建设与发展, NRDRS 已覆盖 29 个省、自治区和直辖市, 纳入 101 家协作单位, 涉及 171 种/类罕见病, 建立 188 个队列, 注册罕见病患者 68 137 例。目前, NRDRS 已初步完成资源的积累, 如何基于 NRDRS 开展罕见病相关临床研究和临床试验是平台下一阶段发展的重点方向。本文将介绍 NRDRS 的建设过程, 对开展罕见病相关临床研究和临床试验的潜在支持, 以及可能遇到的挑战。

**【关键词】** 罕见病; 注册登记; 临床试验

**【中图分类号】** R188. 2; R19 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2022)01-0007-06

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.01.002

## Construction and Application of National Rare Diseases Registry System of China

GUO Jian<sup>1,2,3</sup>, LIU Peng<sup>1,3</sup>, JING Zhicheng<sup>2</sup>, LIU Jianmin<sup>4</sup>, CHENG Jingqiu<sup>5</sup>, DING Jie<sup>6</sup>,  
GU Weihong<sup>1</sup>, CHEN Limeng<sup>1,4</sup>, ZHU Yicheng<sup>1,5</sup>, ZHANG Shuyang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>The administrative group of National Rare Diseases Registry System of China, Beijing 100730, China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, <sup>3</sup>Medical Research Center, <sup>4</sup>Department of Nephrology, <sup>5</sup>Department of Neurology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

<sup>6</sup>Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200025, China

<sup>7</sup>West China Hospital, Sichuan University, Sichuan 610044, China,

<sup>8</sup>Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: ZHANG Shuyang, E-mail: shuyangzhang103@163.com

**【Abstract】** Rare diseases have been a major challenge for clinical medicine and public health challenge

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-I2M-1-003); 国家重点研发计划 (2016YFC0901500)

引用本文: 郭健, 刘鹏, 荆志成, 等. 中国国家罕见病注册系统建设及应用 [J]. 罕见病研究, 2022, 1 (1): 7-12. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.01.002.

in China. One of the effective measures is to conduct proactive research on rare diseases to deal with the disease burden of the diseases. However, low prevalence, disperse distribution of patients, lack of knowledge about the disease course, and phenotype heterogeneity hamper the development of research for rare diseases. Recently, it has been found that patients registry is effective in understanding the course of the disease and accumulating the cases and data of clinical research or clinical trial design. At present, most of developed countries or regions in the world have promoted clinical research and clinical trials of new medications on rare diseases by using the registration of rare disease. In 2016, Peking Union Medical College Hospital established China's first registry system at the national level-National Rare Disease Registry System of China (NRDRS). NRDRS has accumulated 68 137 cases data registered by the researchers from China's 101 collaborating hospitals in 29 provinces/municipalities/autonomous regions, covering 171 different, and forming 188 cohorts. To date, NRDRS complete the initial stage of resources buildup. Nex stage will be focused on clinical research and clinical trials related to rare diseases based on NRDRS. This article is on the process of building NRDRS, the potential support for conducting clinical research and clinical trials related to rare diseases, and the challenges will be faced.

**【Key words】** rare diseases; registry; clinical trial

**Funding:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003); National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901500)

*J Rare Dis*, 2022,1(1):7-12

罕见病是一组发病率或患病率极低, 却严重威胁人类健康的疾病<sup>[1-3]</sup>。与欧美国家相比, 我国罕见病研究工作起步较晚, 尚缺乏对疾病负担的精确评估<sup>[4]</sup>。虽然已有研究报道的不同罕见病病种的患病率差异极大<sup>[3,5]</sup>, 但即使是患病率极低的病种, 考虑中国庞大的人口基数后, 其疾病负担也十分沉重。2016年以来, 我国政府密集出台了一系列系统化的策略和措施, 以推动罕见病防治工作的开展和相关新型诊疗技术的探索<sup>[6-9]</sup>。然而, 高昂的研究成本、复杂的疾病类型, 以及各研究之间的信息和数据孤岛, 使目前的研究只能聚焦少数罕见病病种或亚型, 且仅限于经济发达地区的具有较高诊疗研究水平的三级医疗机构开展。因此, 建立一个覆盖全国范围的、多机构联合的、纳入多病种的罕见病临床研究平台十分必要。

患者注册登记研究 (Registry Study), 是以临床治疗或卫生政策制定为研究目的, 针对患有某种疾病、或暴露于某种因素的患者, 采用观察性研究方法收集患者的数据, 并对其特定结局进行评价的组织系统<sup>[10]</sup>, 包括如下4种类型: (1) 公共卫生和流行病学注册登记研究; (2) 临床注册登记研究; (3) 医疗产品注册登记研究; (4) 疾病自然史注册登记研究<sup>[11]</sup>。鉴于罕见病病种繁多、单病种患者数较少且分散的特点, 为实现病例数量的快速积累, 我们基于医院开展罕见病临床注册登记研究。

## 1 罕见病注册系统建设及成果

### 1.1 罕见病注册系统和数据库

2016年, 中国医学科学院北京协和医院联合国内19家具有较高罕见病诊疗研究水平的医疗机构和高校共同组成研究团队 (表1), 建立中国国家罕见病注册系统 (National Rare Diseases Registry System of China, NRDRS)。截至2021年12月, NRDRS已覆盖我国29个省、自治区和直辖市的101家协作单位 (图1); 针对171种/类罕见病, 建立了188个研究队列, 完成68 137例罕见病患者的注册登记工作; 其中16 987例患者注册了生物样本信息, 19 845例患者注册了生存状态和/或随访信息。研究团队基于NRDRS平台也产出了大量的研究成果, 截至2021年12月, 共发表中英文学术论文345篇, 其中包括论著229篇, 罕见病例报告24篇, 罕见病诊疗指南和专家共识或述评92篇。

NRDRS取代了之前国内众多小型、单中心、单病种的罕见病注册登记研究, 形成国内首个覆盖全国范围的、联合多中心的、涵盖多病种的罕见病注册登记研究平台, 联接了国内从事罕见病诊疗和研究工作的医生与科研人员, 优化了资源配置, 形成了研究合力。同时, NRDRS打破了以往针对疾病大类的研究

表 1 “罕见病临床队列研究”项目内容和参与机构

项目内容	参与机构	
国家罕见病注册系统平台建设	1. 中国医学科学院北京协和医院	
	心、肺、肾罕见病	1. 中国医学科学院阜外医院*
		2. 上海长征医院
		3. 中国人民解放军总医院
内分泌代谢与血液系统罕见病	4. 广州医科大学附属第一医院	
	1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院*	
	2. 中国医学科学院血液病医院	
	3. 山东省立医院	
	4. 山东省医学科学院	
神经、骨骼与皮肤罕见病	5. 浙江大学医学院附属第一医院	
	1. 四川大学华西医院*	
	2. 中南大学湘雅医院	
	3. 复旦大学	
	4. 中国医科大学附属第一医院	
儿童罕见病	5. 温州医科大学	
	1. 北京大学第一医院*	
	2. 上海交通大学医学院附属新华医院	
	3. 首都儿科研究所	
	4. 首都医科大学附属北京儿童医院	
	5. 中日友好医院	

\* 各子项目的负责单位

模式，聚焦单个疾病，细化了研究路径，明确了研究突破口。NRDRS 同时采集注册病例的临床诊疗信息和生物样本信息，分别形成多中心的临床数据库和临床生物样本库，成为目前全球以研究为目的、同时拥有病例完善的临床数据和生物样本资源的最大的罕见

病数据平台。最重要的是，NRDRS 的建设极大地改善了国内罕见病研究的现状，形成了罕见病注册登记研究的中国方案。

### 1.2 信息采集表单设计与管理

NRDRS 在信息表单设计与管理工作中，从多个方面兼顾了罕见病种间的同质性和异质性。

首先，建立通用信息采集表单，包括：(1) 基础信息；(2) 生物样本信息；(3) 基因检测报告/数据；(4) 生存状态登记信息；(5) 中文人类表型标准用语 (Chinese Human Phenotype Ontology, CHPO)。与研究者设计的个性化信息采集表单共同组成完整的表单。在当前阶段，通用信息采集表单可认为是 NRDRS 所有病例信息采集表单的一个“最小数据集”，基于“最小数据集”，可以对不同病种进行整合，进而实现对罕见病整体特征和疾病负担的描述与估算。

第二，NRDRS 采用模块化管理模式，将所有由研究者自行设计的罕见病个性化信息采集表单的内容按照不同模块进行分类管理，包括“基本信息”、“病史”、“查体”、“辅助检查”、“治疗干预”、“评估量表”、“混合（同时属于上述 2 个及以上类别的信息）”和“其他（不属于以上任一类别）”八大模块。模块化管理使 NRDRS 具备足够的灵活性和扩展性，确保病例信息采集表单能够随着医学发展和知识更新而不断优化；也为病种间异质性较大的多病种注册登记系统的建设提供了管理范式。

第三，为提升研究工作的一致性，建立罕见病病例快速积累的组织基础，NRDRS 平台管理组鼓励研究同一种/类罕见病的研究者组成“研究群组”，使用

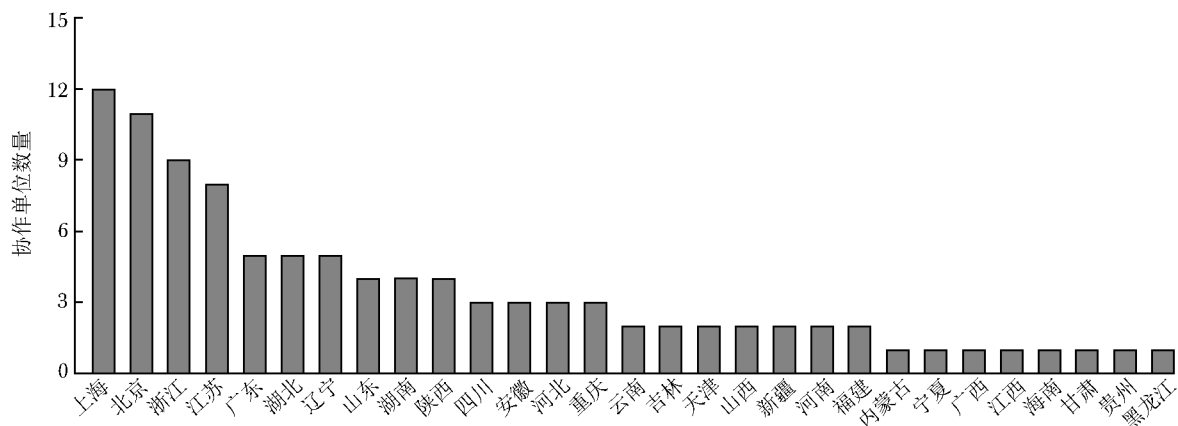


图 1 NRDRS 各协作单位的地区分布

注：协作单位数量相同的各省级行政区之间的排名不分先后

统一的信息采集表单，并由在相应领域具有较高研究资质的研究者作为群组长，负责群组的建设和管理。

### 1.3 病例注册流程

结合罕见病真实的临床诊疗和研究场景，NRDRS 将疾病信息采集表单的内容分为“必填项目”和“非必填项目”两部分。“必填项目”是指研究者在注册一个病例时必须完整录入的内容，由平台和研究者根据具体的研究目的制定。“非必填项目”为必填项目之外的，研究者可通过查阅既往病历资料、随访或以其他方式进行逐步录入和完善的内容。

### 1.4 标准化管理模式

NRDRS 已建立起标准化管理模式，分为“用户管理”、“表单管理”和“群组管理”三个部分。用户管理包括“新增用户流程”、“已注册用户管理流程”和“用户层级与权限管理”。表单管理包括“新建表单流程”、“修改表单流程”、“疾病基线信息表单升级管理流程”和“表单档案更新管理流程”。群组管理包括“新建群组流程”和“群组管理规范”。

## 2 NRDRS 的主要应用

注册登记研究已成为快速积累病例数量，全面采集疾病相关信息，搭建医药产业、医生（研究者）和患者之间沟通桥梁的最有效方式<sup>[12]</sup>。NRDRS 作为中国罕见病临床诊疗与科学研究的重要基础设施，能解决多种罕见病相关的科学问题，本文将结合 NRDRS 的建设经验和优势，重点介绍在罕见病临床研究或临床试验中的应用。

### 2.1 支持罕见病临床研究和自然史研究

罕见病注册登记能为罕见病临床研究的开展提供基础信息<sup>[13]</sup>，如利用注册登记研究获得的疾病特征参数，准确估算临床研究所需的样本量，以最小的样本量实现研究效力的最大化。通过注册登记研究，还可对患者进行多次测量，了解不同时期的病程进展。我们以疾病“家族性转甲状腺素蛋白相关淀粉样变”为例进行说明。该表单共设计 396 个字段，涵盖人口学信息、既往病史信息、家族史信息、体格检查、实验室检查，以及辅助诊断信息，全面记录了病例从出现症状、就医到确诊全过程中的信息数据。由于“家族性转甲状腺素蛋白相关淀粉样变”是遗传相关疾病，因此，在研究中对基因检测信息进行了重点采集，包括突变基因、突变位点、突变方式、突变与表型的相关性等。此外，我们还详细记录了病例的治疗

情况，包括针对病因的靶向治疗和其他对症治疗，通过随访评价治疗效果和病例的转归。由于这些信息都是在真实临床诊疗过程中产生的，确保了数据的真实性，极大地控制了信息偏倚。

### 2.2 支持罕见病流行病学研究

开展罕见病注册登记研究能够了解不同地区罕见病患者的分布和患者常见的就诊路径，为罕见病流行病学研究理想研究现场的选择提供依据。注册登记研究数据采集流程和质量控制措施更加严格，最大程度降低了错分偏倚、回忆偏倚等，为流行病学研究高质量证据的产生提供了保障。

受到数据来源的限制，长期以来对中国罕见病的疾病负担缺乏有效评估。NRDRS 经过 5 年建设，纳入 171 种/类罕见病的确诊病例，罕见病病例数量积累已初具规模。如将 NRDRS 数据库与国家大型监测数据库进行对接（国家医保数据库、病案首页数据库等），以加密匹配的方式找出其中已确诊的罕见病病例，利用小样本抽样与估算的流行病与统计学方法，即可对当前部分已积累病例数量较多的罕见病的疾病别负担进行估算。然而，全球已发现的罕见病病种多达 10 000 种<sup>[2]</sup>，与之相比，NRDRS 纳入的病种数和病例数量仍十分有限，未来 NRDRS 需进一步扩大覆盖面，提高纳入的病种数量，为中国整体罕见病疾病负担研究提供数据保障。

### 2.3 开展基于注册登记的临床试验

基于注册登记的临床试验是指以注册登记系统作为病例记录、数据收集、随机化和随访的平台，从注册登记数据库中选择符合临床试验纳入标准的罕见病患者，并随机分配到干预组和对照组，注册数据库中已经收集的病例基线数据和随访数据可被临床试验直接使用。与传统随机对照试验相比，基于注册登记的随机对照试验具有更多优势，例如低水平的资源消耗、高效的研究对象招募、更全面的基线数据和研究结论更好的外推性。基于注册登记的临床试验在常见病研究领域已被广泛应用，在一定程度上达到了节约研究资源、提高研究效率的目的<sup>[14]</sup>。此外，罕见病注册登记也可以作为临床研究的预试验，为正式试验的开展节约时间成本和经济成本。对于一些极端罕见病病种，注册登记研究纳入的研究对象和采集的信息可直接作为正式临床研究项目的一部分<sup>[15]</sup>。

### 2.4 基于注册登记设置科学对照

在罕见病临床试验中设置同期对照存在较大困

难。首先，有限的患者数量使对照组难以达到预期的样本量；其次，大多数罕见病缺乏有效的治疗药物，在对可能改善疾病预后的药物进行临床试验时，不给予对照组相应的治疗措施有违伦理道德准则。此时，采用无有效治疗干预措施时的历史对照或以当前临床使用的治疗干预措施作为常规疗法对照开展非劣效试验是较好的替代选择。NRDRS 是基于医院开展的罕见病注册登记研究，依托真实临床诊疗场景采集病例信息，真实完整地记录了注册病例的临床表型和治疗干预措施，并通过随访了解治疗干预的效果（采集信息的详略和侧重点在不同疾病队列之间略有差异）。因此，NRDRS 采集的患者详细的临床诊疗流程信息将为罕见病临床试验的开展提供充足的历史对照和正常干预对照。同时，NRDRS 在纳入新确诊病例的同时，也鼓励研究者将长期研究过程中积累的既往存量病例进行注册，扩大病例数量。

### 2.5 支持医疗产品的上市后监测

临床试验拥有严格的纳入和排除标准，选择的试验对象都是拥有明显适应症的罕见病患者。为进一步评估医疗产品在更广大患者群体中应用的有效性和安全性，以及疗效的长期性，在医疗产品上市后，通常会继续对产品的使用情况进行追踪。NRDRS 采集患者在真实临床诊疗过程中产生的各类数据，并开展长期随访，对于接受新兴治疗干预措施的患者，能够实现对其远期结局得追踪。同时，NRDRS 正在设计开发罕见病药物注册登记模块，充分采集罕见病治疗药物的可及性、有效性和安全性相关的数据，进而在更广泛的患者群体中对相关干预措施或治疗药物进行评价。

## 3 NRDRS 的发展与挑战

NRDRS 虽已成为中国罕见病临床研究和临床试验的重要基础平台，但仍面临巨大的挑战，需要不断地进行优化和发展。

第一，长期追踪已注册的罕见病患者，随访远期结局，并保持与患者的密切联系是 NRDRS 下一阶段发展的主要方向，更是不断提升 NRDRS 数据库价值的关键。作为患者长期追踪监测的核心内容，采集罕见病患者的纵向数据有助于探索患者在疾病发展进程不同节点时的身体变化和结局发生情况。但纵向数据采集成本非常高，需要巨大的经费支持和高水平的后

勤协调、人员组织作为保障。因此，必须探索一些创新性的方法和措施去维持系统的长久稳定运行。例如，将 NRDRS 数据库与已有的国家医保数据库、国家医院质量监测数据库等常规监测数据库进行对接，利用常规监测的信息对罕见病患者远期结局的数据进行采集和补充。

第二，随着 NRDRS 纳入罕见病病种数的增加，新建立的病例信息采集表单的数量也在快速增长。虽然平台已建立了通用信息采集表单和表单模块化管理的分类标签，但涵盖内容十分有限，绝大部分信息仍由研究者根据研究目的和方案单独设计，造成不同疾病队列数据之间的差别较大，难以对同类别疾病队列的信息进行合并分析。为了优化疾病信息采集表单管理体系，最大程度地统一表单内容，NRDRS 平台计划将纳入的所有病种根据主要侵害的器官或系统；或所属临床科室分为不同的类别，并针对同一类别的病种，在满足研究需求的基础上，设计疾病信息采集的最小数据集，实现同类病种之间信息的融合与互通。但这需要平台对所有疾病的特征进行充分了解，并从中提取疾病的共性特征。

第三，NRDRS 当前仍采用研究者手动录入或批量导入结构化数据的方式进行病例信息的采集。注册登记研究所需的数据大多来自真实临床诊疗过程，将 NRDRS 平台与病历系统进行对接，直接抓取注册病例的相关数据不仅能大幅提高数据采集效率，更是真实世界研究信息采集模式发展的必然趋势。但中国各医院的病历系统均由医院自行设计，不同系统之间架构的差异给 NRDRS 直接与各协作单位的病历数据库统一对接带来了巨大的困难；随着 NRDRS 协作单位数量的不断增加，开发统一的对接端口在短期内也难以实现。

第四，数据共享是进一步提升数据库价值的关键因素。目前，NRDRS 纳入的罕见病病例数据只在群组内部进行共享，并以合作协议的形式对共享各方的权利和义务进行规范。但在不同机构、不同研究者针对同一种/类疾病建立的数据库间尚未实现互通，这极大地限制了罕见病大数据优势的发挥。在 NRDRS 未来发展阶段，有望在保证数据安全和个体隐私的同时，积极探索一种多方共赢的、可持续的数据共享机制和模式，真正实现 NRDRS 数据在更广大范围的实质性融合，将罕见病真实世界“大”数据更好地转化为真实世界“大”证据。

## 4 结语

NRDRS 作为我国首个标准化的超大型、多中心、多病种罕见病注册登记研究平台,其建设和发展不仅实现了中国罕见病注册登记研究的标准化和统一化,也为其他多病种注册登记平台的建设提供了借鉴模式。NRDRS 平台的持续发展,将实现中国罕见病研究工作的弯道超车,大幅度提升中国学者在国际罕见病研究领域的影响力。对增加交流与合作,吸引多渠道、大力度的罕见病科学研究投入大有裨益。NRDRS 也始终致力于罕见病相关科研产出与成果转化,真正将研究成果惠及每一位罕见病患者。

**作者贡献:** 郭健负责撰写初稿、修订论文;刘鹏负责检索相关文献、修订论文;荆志成、刘建民、程惊秋、丁洁、陈丽萌、朱以诚对文章进行审阅并提出修改意见;张抒扬、顾卫红提出选题思路、指导论文撰写并终审校对。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** (按姓氏拼音排序): 高兴华 (中国医科大学附属第一医院), 巩纯秀 (首都医科大学附属北京儿童医院), 韩连书 (上海交通大学新华医院), 韩金祥 (山东省医学科学院), 江泓 (中南大学湘雅医院), 刘杰 (广州医科大学附属第一医院), 梅长林 (上海长征医院), 钱文斌 (浙江大学医学院附属第一医院), 商慧芳 (四川大学华西医院), 沈晔 (浙江大学医学院附属第一医院), 宋昉 (首都儿科研究所), 田庄 (北京协和医院), 王延宙 (山东省立医院), 谢院生 (中国人民解放军总医院), 杨仁池 (中国医学科学院血液病医院), 张知新 (中日友好医院), 赵重波 (复旦大学), 周翔天 (温州医科大学)

## 参 考 文 献

- [1] Orphanet. 2016 activity report, orphanet report series, reports collection, July 2017 (V1.1) [EB/OL]. (2017) [2021-12-15]. <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/ActivityReport2016.pdf>.
- [2] Haendel M, Vasilevsky N, Umni D, et al. How many rare diseases are there? [J] *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 77-78.
- [3] Ferreira CR. The burden of rare diseases [J]. *Am J Med* Genet A, 2019, 179: 885-892.
- [4] Zhang S, Chen L, Zhang Z, et al. Orphan drug development in China: progress and challenges [J]. *Lancet*, 2019, 394: 1127-1128.
- [5] Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database [J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28: 165-173.
- [6] 国家卫生计生委办公厅. 国家卫生计生委办公厅关于成立国家卫生计生委罕见病诊疗与保障专家委员会的通知 (国卫办医函[2015]1163号) [EB/OL]. (2015-12-24) [2016-01-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201601/c918591a06154c1ea193fc32ba93c085.shtml>.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发国家卫生健康委第二届罕见病诊疗与保障专家委员会名单的通知 (国卫办医函[2020]718号) [EB/OL]. (2020-08-27) [2020-09-02]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202009/c4cf28e6b54a4d248f0611b50dc023e7.shtml>.
- [8] 国家卫生健康委员会, 科学技术部, 工业和信息化部等. 关于公布第一批罕见病目录的通知 (国卫医发[2018]10号) [EB/OL]. (2018-05-11) [2018-06-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>.
- [9] Chen K, Yao L, Liu Z. Towards government-funded special biomedical research programs to combat rare diseases in China [J]. *Biosci Trends*, 2015, 9: 88-90.
- [10] Lacaze P, Millis N, Fookes M, et al. Rare disease registries: a call to action [J]. *Intern Med J*, 2017, 47: 1075-1079.
- [11] Boulanger V, Schlemmer M, Rossow S, et al. Establishing patient registries for rare diseases: rationale and challenges [J]. *Pharmaceut Med*, 2020, 34: 185-190.
- [12] 郭健, 吕浩涵, 李杰, 等. 中国国家罕见病注册系统架构和数据质量控制及管理流程 [J]. *中国数字医学*, 2021, 16: 17-22.
- [13] Mercier KA, Walsh DM. The initiation, design, and establishment of the Desmoid Tumor Research Foundation Patient Registry and Natural History Study [J]. *Rare tumors*, 2019. doi: 10.1177/2036361319880978.
- [14] Michael S. Lauer, D'Agostino RB. The randomized registry trial-the next disruptive technology in clinical research? [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1577-1579.
- [15] Jansen-van der Weide MC, Gaasterland CMW, Roes KCB, et al. Rare disease registries: potential applications towards impact on development of new drug treatments [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13: 154.

(收稿: 2021-12-20 录用: 2022-01-23)

(本文编辑: 王泽源)