

儿童罕见病管理现状、进展与前景

刘 薇, 张碧丽, 黄金月

天津大学儿童医院 (天津市儿童医院), 天津 300134

通信作者: 刘 薇, E-mail: lance1971@163.com

【摘要】 儿童罕见病, 并无标准定义, 可以被理解为儿童时期发病的罕见病, 亦或罕见病患者的儿童时期。具有患病率低、临床罕见、种类繁多、难诊难治的特点。近年来, 随着医学事业的高速发展, 罕见病管理体系的建立及推广, 罕见病的诊断技术和治疗手段取得较大进步, 罕见病管理保障得到逐步拓展与完善, 但仍面临着挑战与机遇。中国幅员辽阔, 各层级医疗资源不对称, 对许多罕见病的发病机制认识受限, 检测手段参差不齐, 诊疗能力存在差异, 大多数罕见病仍被误诊或长期漏诊。因此, 从罕见病层级管理手段入手, 进行合理分流、危险分层、早期诊断、科学救治, 着眼整合区域诊疗管理体制建设尤为重要。有多项研究证实罕见病发生存在一定遗传异质性, 半数以上于出生时或儿童期发病, 死亡率高, 存活患者多有功能残障等。因此, 儿童期发病的罕见病更应引起医药卫生领域的高度重视, 儿童罕见病的规范化、制度化、法制化管理亟待推进。本文主要探讨儿童罕见病管理现状, 总结目前儿童罕见病的临床进展, 并对未来前景做出展望, 以期儿童罕见病的管理提供一定的参考意见。

【关键词】 儿童; 罕见病; 管理

【中图分类号】 R720.5; R729 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2022)01-0020-008

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.01.004

Management of Rare Diseases in Children: Status Quo, Progress and Prospects

LIU Wei, ZHANG Bili, HUANG Jinyue

Children's Hospital, Tianjin University, Tianjin 300134, China

Corresponding author: LIU Wei, E-mail: lance1971@163.com

【Abstract】 There is uniformed definition of rare diseases in children, which can be viewed as rare diseases that develop in childhood, or the childhood of patients with rare diseases. Rare diseases are rarely seen in clinical setting, various in types and difficult to diagnose and treat. In the past few years, with the rapid development of medical technology and the establishment and wide application of rare disease management systems, great progress has been made in the diagnosis and treatment of rare diseases. Although the management of rare diseases is being gradually expanded and enhanced, there are still challenges, or opportunities for further improvement. China is a vast country with imbalanced distribution of medical resources. In many places, people have limited knowledge about the pathogenesis of many rare diseases. Capacities vary in the detection, diagnosis, and treatment of rare disease in different places. As a result, most rare diseases are either misdiagnosed or not diagnosed at all. Therefore, it is of great significance to establish a hierarchical system for the management

基金项目: 天津市卫生健康委员会课题 (ZC20123)

引用本文: 刘薇, 张碧丽, 黄金月. 儿童罕见病管理现状、进展与前景 [J]. 罕见病研究, 2022, 1 (1): 20-27. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.01.004.

of rare diseases, i. e., appropriate triage, risk stratification, early diagnosis and scientific treatment, and integrate regional resources into rare disease management. Studies have confirmed the existence of heterogeneity of rare diseases, with more than half of them occurring at birth or in childhood and that they are associated with a high mortality rate and a high incidence of functional disabilities in survivors. Therefore, rare diseases in children deserve more attention. Standardized, protocol-based, law-based management of rare diseases in children is in urgent need. The article aims to discuss the status quo of the management of rare diseases in children, to summarize the clinical progress of rare diseases in children and to explore its prospects in the future, in the hope to provide some reference for the management of rare diseases in children.

【Key words】 children; rare diseases; management

Funding: Project of Tianjin Health Commission (ZC20123)

J Rare Dis, 2022,1(1):20-27

众所周知, 罕见病又称“孤儿病”, 它不是一个疾病的名称, 不同国家、地区和组织对其定义不同。目前已知的罕见病约有 7000 多种, 约占人类疾病的 10%^[1]。尽管单病种发病例数仅占总人口的极小比例, 但由于疾病种类繁多, 罕见病患者约占总人口数的 3%~7%^[1]。近期有国内专家提出: “新生儿发病率小于 1/万、患病率小于 1/万、患病人数小于 14 万的疾病, 符合其中一项的疾病, 即可为罕见病”。鉴于中国人口基数大, 罕见病的患病人数确实不可小觑^[2]。

和罕见病一样, 儿童罕见病目前也没有明确定义, 可以被理解为儿童时期发病的罕见病, 亦或罕见病患者的儿童时期。由于罕见病中约 80% 为遗传病, 50%~75% 的患者在出生时或儿童期便可发病, 35% 的罕见病患者在 1 岁前起病^[3]。此外, 罕见病的病情常常进展迅速, 可涉及多系统、多脏器, 病程多不一致, 死亡率高, 存活患者多有功能残障。可见儿童罕见病本身就具有患病率低、临床罕见、种类繁多、难诊难治的特点。加之与其他成人专业相比, 儿科从业人员相对较少, 治疗药物及手段更加有限, 这就进一步增加了儿童罕见病管理的困难。因此, 儿童罕见病更应引起医药卫生领域的高度重视。

另一方面, 中国地域辽阔, 人口众多, 各地医疗水平参差不齐, 在儿童罕见病的临床诊疗管理中仍存在诸多问题, 如对儿童罕见病的早期诊断难、药物供应难、缺乏明确的导向作为治疗决策、后期随访数据管理缺失等。儿童罕见病给家庭和社会带来巨大影响和沉重负担, 延误确诊、救治无效, 势必引起更为严重的后果, 故需儿科临床和科研单位及防控部门高度重视, 儿童罕见病的管理亟待规范化。本文主要探讨儿童罕见病管理现状, 总结目前儿童罕见病的临床进展, 并对未来前景做出展望,

以期儿童罕见病的管理提供一定的参考意见。

1 儿童罕见病管理保障的现状

1.1 中国罕见病管理保障的逐步拓展与完善

2010 年 5 月, 中华医学会医学遗传学分会召开了“中国罕见病定义专家研讨会”, 邀请了中华医学会医学遗传学分会专家及罕见病研究领域的资深权威临床专家, 对中国罕见病定义达成共识 (简称 2010 定义), 作为中国的首次罕见病定义, 明确了其概念和具体划分方法^[4]。2015 年为了探索和促进罕见病诊疗与保障机制, 国家卫生健康委员会组建了首届罕见病诊疗与保障专家委员会。2016 年中共中央国务院颁布的《“健康中国 2030”规划纲要》这一纲领性文件, 促使了多项与罕见病有关政策的出台^[5]。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、国家中医药管理局五部门联合公布《第一批罕见病目录》, 以目录准入的方式明确列举 121 种罕见病, 这是中国罕见病领域里程碑式的文件, 文件中指出其中 49 种疾病的主导科室为儿科^[6]。

2019 年 2 月 15 日, 国家卫生健康委员会发出通知, 建立全国罕见病诊疗协作网, 将通过在全国范围内遴选 324 家 (包括 1 家国家级牵头医院、32 家省级牵头医院和 291 家成员) 医院组建罕见病诊疗协作网, 建立协作机制, 目标为实现罕见病患者相对集中诊疗和双向转诊^[7]。诊疗协作网在整合优势资源、完善双向转诊、开展专业人员培训及信息注册登记等方面发挥了重要作用。其后, 由国家卫生健康委员会牵头编写的国内首部《罕见病诊疗指南 (2019 年版)》发布。研究表明, 在 121 种罕见病中, 遗传

导致的发病疾病有 93 种, 占 76.86% (93/121); 新生儿期发病有 26 种疾病, 约 21.49% (26/121), 进一步强调关注儿童罕见病的必要性, 也为罕见病诊疗提供了对应建议^[8-10]。

同时, 国务院在保障罕见病患者用药需求上对约 17.34% 的罕见病药品实行减税优惠^[5,10]。对罕见病用药上市注册予以优先审评审批, 审评时限约为 70 个工作日。以减轻罕见病患者的医疗花费为目标, 逐步将《第一批罕见病目录》的 121 种疾病中的 40 多种药品纳入国家医保药品目录^[5]。地方政府通过大病医疗保险、医疗救助、财政专项、商业健康保险及慈善救助等多种途径, 积极探索特殊罕见病用药保障机制, 成为建立中国特色多层次医疗保障体系的组成部分, 中国罕见病诊疗与保障事业逐步融入 2030 健康中国进程。

1.2 全球罕见病管理保障面临的挑战与机遇

首先, 罕见病肯定是医学科学问题。同时, 罕见病也是公共治理问题。如何保障公民平等的健康权利, 促进医学研究对罕见病群体的关注, 如何克服公共卫生支付困境, 在治疗药品价格高昂的情况下, 保障治疗药物的可及与可负担, 同时平衡保障基金的可持续发展, 是不得不思考的难题^[5]。更为重要的是, 罕见病的经济学问题, 涉及由此引发的文化、教育、就业、保障对国民经济的挑战。以英国政府 2015 至 2016 年支出为例, 占据首位的是社会保障 (2310 亿英镑), 其后为健康事业 (1410 亿英镑), 第三位为教育 (990 亿英镑), 其他如个人社会服务 (300 亿英镑), 就业 (240 亿英镑) 等^[11]。罕见病关联到社会效率、科学发展、产业创新等多种问题, 已逐渐上升至国家层面, 需制定对应的国家战略或国家计划^[12-17]。

罕见病患者受基础疾病影响的身体条件与疾病诊疗、管理等已成为全球公共卫生关注的问题。研究表明, 中国罕见病患者的医疗服务利用可及性、医疗费用可负担性及健康状况普遍较差。中国罕见病用药被列为有条件批准的药品, 特点等同于优先审评药品, 仅优先配置审评资源, 样品检验和质量标准复核方面缺乏明确规定; 仅在检查、核查工作时间做了片面规定, 在整体技术审评时长方面未规定整体注册时限。中国的新药审评审批制度是在仿制药审评审批制度基础上建立, 审核以“一致性”为核心, 并非“科学性”。创新药物的开发是一个始于未知, 基于未被满足的临床需求筛选。不同研究阶段应设置对应的审评

量度, 避免过度开发, 节省资源成本。然而, 中国药品监管的法律、法规、技术指南由于发布时间的差异, 还存在矛盾和断节。与国际人用药品注册技术协调会 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 及其他国际相关指南相比, 存在更新落后, 细化不足、不一致等问题^[18]。有研究对 2016 年中国罕见病进行可负担性评价, 筛选出特发性肺纤维化和肺动脉高压等 7 种罕见疾病导致中国近 46 万人陷入贫困^[19]。Gong 等^[20]对中国罕见病用药以医院药房价格为基准进行可获得性和可负担性研究, 发现美国、欧盟和日本批准的孤儿药在中国的可及性分别为 37.8%、24.6% 和 52.4%。中国大多数居民负担不起血友病等 14 种罕见病的 22 种孤儿药品费用。在 5% 的自费条件下, 中等收入居民只能负担得起 3 种仿制药, 城市高收入居民可负担 7 种仿制药。多项数据证明, 中国目前罕见病管理在药物监管、审批、可及性、可负担性等方面存在不足。此外, 罕见病也是社会文明问题, 其折射出的是公平与效率之间的矛盾、少数与多数之间的矛盾。在党中央、国务院高度关注民生、关注公平的大背景下, 罕见病也在一定程度上反映出, 社会多方保障机制运营效率仍有提升的空间, 其推进力度也体现了社会的价值取向和文明进程。

近年来, 国家罕见病政策陆续出台。2019 年 10 月 19 日, 由中国罕见病联盟主办, 中国医院协会、中国医药创新促进会、北京协和医院、中国研究型医院学会联合承办的“2019 年中国罕见病大会”在北京举行。紧密围绕罕见病患者, 关注诊疗和保障等重点内容, 为推动罕见病防治事业发展、健康中国建设提供新动能。2020 年 10 月 24 日, “2020 年中国罕见病大会”在北京举行。会议分别就“罕见病研究的体会”“中国罕见病诊疗和研究协作体系建设与展望”“中国人类遗传资源管理政策解读”和“单细胞水平诊断助力罕见病遗传阻断”给予主题报告。2021 年 2 月 28 日是第 14 个国际罕见病日, 该年的主题是“Rare is many. Rare is strong. Rare is proud.” (罕见并不孤单、罕见即强大、因罕见而骄傲)。针对罕见病的政策和科学研究的推进, 有助于提高医务人员、科研工作者、管理人员对疾病表型及动态演化过程的逐步认识, 为日后精准预防研究打下坚实基础^[21]。与此同时, 美国、欧盟、日本等国家和地区在孤儿药方面也都做了多项积极的努力。

2 儿童罕见病临床诊治层次现状

有研究进行国内临床诊治率调查发现，三级医院受访临床医生诊疗罕见病患者的概率比二级医院受访临床医生高 1.5 倍；随着文化程度、职称和行医年数的增加，临床医生诊疗罕见病患者的概率分别显著增加 67.8%、19.0% 和 14.9%；随着年门诊和住院诊疗量的递增，临床医生诊疗罕见病患者的概率上升 16.9%；尤其值得注意的是，不同临床科室的医生存在罕见病诊疗经历的差异，由于罕见病多在出生时或儿童期发病，受访儿科医生诊疗罕见病患者的概率较高，超过 50%^[22]。由此可见，罕见病诊治知识和技术操作的推行至关重要，建立产前诊断和新生儿期筛查的罕见病防治体系^[23]，更有利于罕见病患者生命早期的认知，提高罕见病患者的确诊率，解决罕见病患者的诊治困境。

目前提倡的“精准医疗”，在临床应用中有了更多的先进的检测手段，临床医务人员选取有针对性的优化诊疗方式，有利于提高疾病诊断的时效。随着多重学科如遗传咨询、辅助生殖、妇产科学、新生儿学等与大数据应用相结合，疾病体系的明确指日可待^[24]。且更好的应用于儿童罕见病的诊断，便于罕见病的早期干预。

3 儿童罕见病诊疗管理模式的探索与前景

天津大学儿童医院（天津市儿童医院）梳理了近 30 年病历发现，在国家首批 121 种罕见病目录中，医院曾接诊超过其中的 106 种罕见病^[25]，这更证明，罕见病患者 50%~75% 在儿童时期发病^[3]，如果在儿童时期没有尽早发现、尽早干预，将会为日后的诊疗管理增加更大的难度。此外，罕见病作为一类散落在各个疾病系统的病种群，有其特殊的共性。如何使罕见病在儿童时期能够得到早期诊断、及时治疗及全方位的管理便是令人深思的问题。在此，笔者提出儿童罕见病多层次诊疗与管理的模式探索，从其组成、功能、定位及作用等方面探讨儿童罕见病多层次诊疗管理模式的发展应用前景。

3.1 以信息建设为基础，对罕见病患者管理各司其职、分层管理

以社区卫生服务中心为终端，以国家罕见病中心为核心，建设罕见病患者数据库和信息联动系统，做到社区卫生服务中心、一级和二级医院，县域龙头医院及三级医院、国家罕见病中心医院等各个层级医疗机构之间患者信息共享。在此基础上，推进面对罕见病患者，各个医疗机构各司其职、分层管理（图 1）。

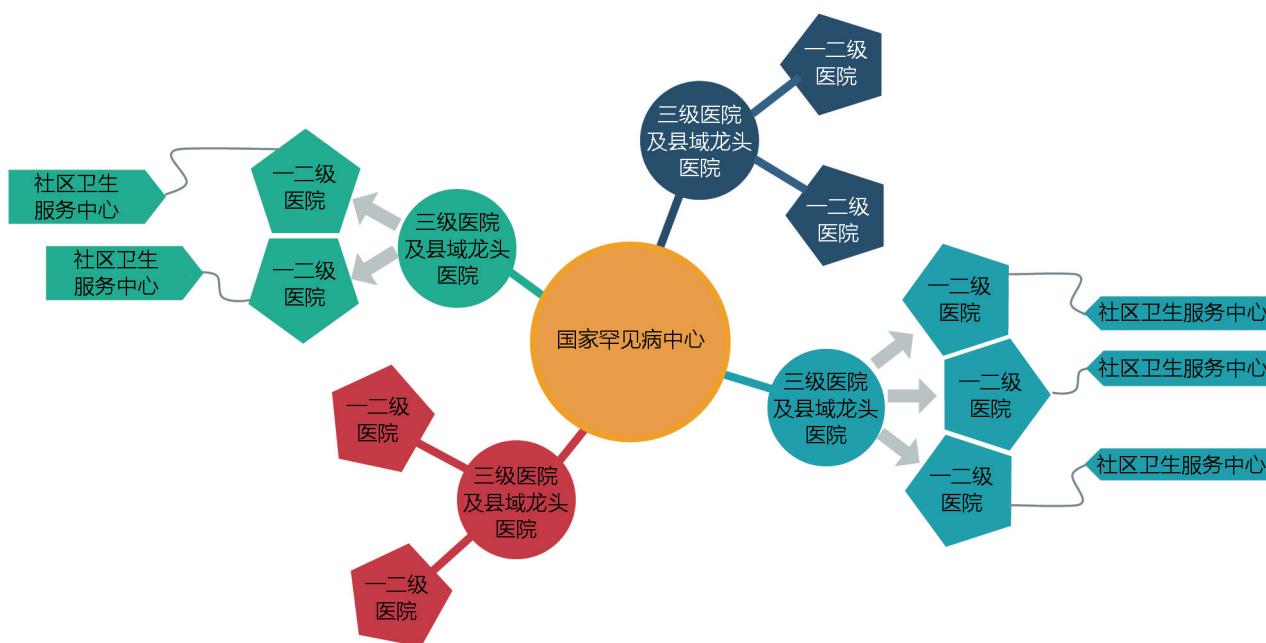


图 1 以信息建设为基础，对罕见病患者管理各司其职、分层管理

社区卫生服务 (community health service, CHS) 是社区建设的主要内容,由政府负责,卫生机构引导,下级卫生机构参与,执行人员多具有全科医学知识,充分应用社区匹配的条件,保障人员健康,满足需求导向,聚焦社区重点问题,将提前预防、医疗保障、康复预后等融合的高效、便捷、实际、全程的基层卫生服务。中心工作人员应掌握罕见病的基础知识,开展社区罕见病情况调查,构建辖区内罕见病患者的线上初级信息库。面对儿童罕见病,社区卫生服务中心是“地基基石”,可以提供360度全方位的基础服务^[25]。

一级医院一般是指为社区提供预防、治疗、保健、康复服务的基层医院、卫生院。其主要功能是直面社区人群,提供一级预防,管理多发常见病现症患者,并对疑难重症完成正确转诊,协助高层级医院做好中间或院后服务,合理分流患者。二级医院是可以覆盖多个社区,并提供对应医疗服务的地区性医院,是该区域医疗预防的技术中心。其主要功能是监测高危人群,承接一级医院的转诊,并指导其业务工作。面对儿童罕见病,一级、二级医院是“四梁八柱”,要确保双向转诊通路的畅通。

三级医院是跨地区、省、市以及向全国提供医疗卫生服务的医院,具备高层次的医疗及科研能力,是省、市级医疗预防技术中心。其主要功能是提供专科(包括特殊专科)的医疗服务,应对急重症、疑难病症,接受二级医院转诊,指导下级医院,定期培训专业人才,可承担省及省级以上科研任务;参与和指导一级、二级预防工作。其中,三级甲等医院(简称三甲医院)是依照中国现行《医院分级管理办法》等的规定划分的医疗机构级别,是中国对医院实行“三级六等”的划分等级中的最高级别的医疗机构。全国所有的三甲医院都应开展远程医疗服务,并覆盖所有对应的县医院。远程医疗服务应向基层延伸,提升基层医院的医疗水平,使医院诊疗技术提升,患儿就医更便捷。面对儿童罕见病,三级甲等医院是“中坚力量”,以诊疗救治为核心^[25]。

国家罕见病医疗中心的主要定位是:在罕见病疑难危重症诊断与治疗、高层次医学人才培养、基础医学研究与临床研究成果转化具备国内顶级水平,为罕见病重大卫生政策决策提供专业支撑,在罕见病层级管理等方面发挥牵头作用,具有国际竞争力。国家区域罕见病医疗中心的主要定位是:在罕见病诊疗医学人员梯队建设、临床应用、疾病预防、层级管理等方面具有顶级水平。协同国家罕见病医学中心带动区域

罕见病医疗、预防和保健服务水平提升,努力实现区域间医疗服务规范统一化。面对儿童罕见病,国家及区域医疗中心是“顶层设计”,注重体系建设与权威指导。

3.2 以能力提升为根本,对罕见病患者诊疗上下协调、序贯衔接

以社区卫生服务中心为基础,以国家罕见病中心为顶层,全面提升对罕见病患者发现、诊断、救治、管理、服务的能力,做到社区卫生服务中心、一级和二级医院,县域龙头医院及三级医院、国家罕见病中心医院等各个层级医疗机构,面对罕见病患者,上下协调,序贯衔接(图2)。

社区卫生服务中心的工作人员应了解儿童罕见病的诊疗常识,在上级卫生行政部门及医联体上级机构指导下,完成对罕见病患者的日常基础护理。如对有皮肤损害患者进行伤口护理、感染控制;对有神经肌肉骨骼病变患者进行止痛、理疗、康复及功能训练等。应具备基础的认知,如了解一些罕见病患者的特殊面容、特殊步态等^[25]。此外,中心工作人员应具有罕见病的基本救治能力。在罕见病患者经上级医院确诊后回归社区卫生服务中心随访的过程中,可配合使用一些基础药物、完善常规检测等;当罕见病患者出现呼吸道感染、腹泻等常见疾病或症状时应能及时予以处置;可及时解释药物的不良反应,必要时可适当调整药物剂量^[25]。

一级、二级医院的工作人员应逐步培养可精细识别儿童罕见病的能力,熟练掌握罕见病的基础知识,能完成儿童罕见病的初诊筛查工作。知悉上级医院擅长诊治的儿童罕见病,具备将疑诊的罕见病患者精确对接转到上级医院的能力。例如,当发现肝脾大同时伴有血小板减少患者,能够联系三级甲等儿童专科医院血液科医师判断其是否为戈谢病(Gaucher disease, GD)高危患者等,可指导罕见病患者及时转到上级医院诊治^[25]。一级、二级医院的工作人员应具有针对罕见病危急重症的紧急救治能力,一旦出现突发危重状态,能及时给予生命支持,待生命体征平稳,第一时间精准、安全地转至具有救治能力的上级医院。县域龙头医院应具备接近于三级医院的罕见病诊疗能力,指导本区域内下级医疗机构完成对罕见病患者的日常健康干预。

三级甲等综合性医院儿科具备硬件及软件设施齐全、技术人才充足等特点;三级甲等儿童专科医院更具有儿科学专业细分,可多学科诊疗(multi-discip-

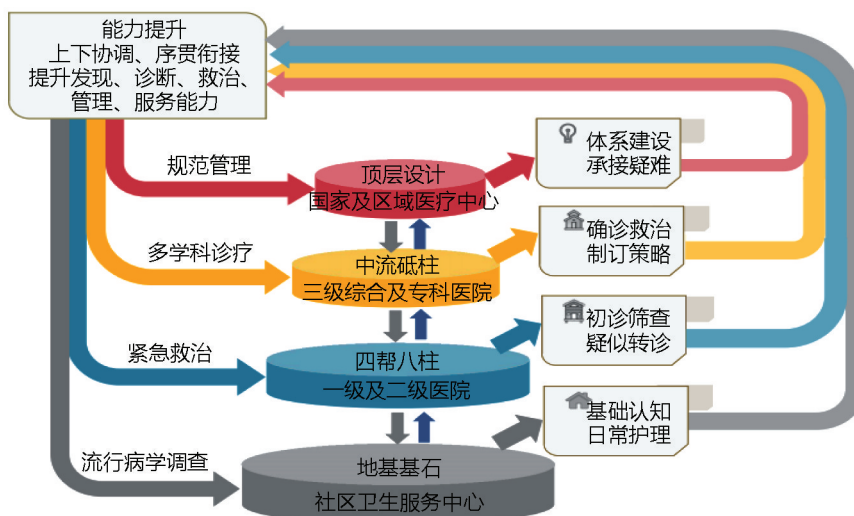


图 2 以能力提升为根本，对罕见病患儿诊疗上下协调、序贯衔接

linary treatment, MDT) 等优势，并结合罕见病患儿的历史（包括家族史）、临床表现及相关检查项目（血液、尿液代谢物分析及基因分析等）进行综合评估，为及时明确儿童罕见病的诊断提供保障^[25]。因此，诊断与治疗儿童罕见病是三级甲等医院肩负的首要任务之一。由于儿童罕见病病情复杂、症状严重，诊断，特别是早期诊断是临床上的难点，常常存在易误诊、易漏诊等情况。目前，大型公立医院罕见病诊治服务体系正在逐步建立与完善，罕见病诊疗中心在三级甲等医院相继成立。在儿童罕见病多层次诊疗与管理的工作中，应充分利用三级甲等医院的优质资源服务于罕见病患者，为罕见病患者制订个体化的疾病或相关风险的管理策略，针对不同的罕见病患者予以特殊饮食、药物治疗、手术矫正、干细胞移植及基因治疗等，更好地改善罕见病患者的就医现状^[25]。

国家及区域罕见病医疗中心在罕见病诊疗救治中处于顶层，具备精准医学、分子生物学、基因学技术、信息学及人工智能等先进技术。应充分依托中国的体制优势，通过开展地方流行病学调查、建立多学科诊疗模式、研究临床诊疗规范、完善注册登记管理、推动基础医学研究，为有关部门统筹资金解决罕见病医疗保障问题贡献专业力量，为制订全国罕见病医疗社会保障整体规划做好政策建议。上通下达——承接疑难病患，指导各级医疗机构准确、顺利完成罕见病患者的诊疗与救治。

3.3 以人文情怀为核心，对罕见病患者提供全方位、全周期生命呵护

以社区卫生服务中心为前置，以国家罕见病中心

为依托，探索罕见病患者预防、保健、甄别、诊疗、康复、养护相结合的一揽子关怀模式，做到社区卫生服务中心、一级和二级医院，县域龙头医院及三级医院、国家罕见病中心医院等各个层级医疗机构，面对罕见病患者提供全方位、全周期生命呵护（图 3）。

社区卫生服务中心的工作人员应通过多方面的努力，体现医学理念要从“以患儿为中心”向“以家庭为中心”发展，让罕见病患者及其家庭切实感受到虽然罕见病“罕见”，但全社会对于罕见病患者的关爱并不“罕见”。中心工作人员应切实提高罕见病的健康指导水平，知晓罕见病患者对食物的特殊要求，亦可为患儿提供特殊成分含量的食物，设立罕见病患者营养咨询平台。

一级、二级医院的工作人员应利用多种形式，大力宣传、普及罕见病的基础知识。对上级医院已确诊的罕见病患者家庭，可在其家庭生育计划、家族预防和遗传咨询上给出建议^[25]。定期主动至上级医院学习罕见病诊疗规范和最新进展，能对下级医疗机构进行培训，为患者家属提供罕见病相关的技术支持。

三级甲等综合性医院儿科和三级甲等儿童专科医院应注意横向联合，牵头多家医院或学术团体，组织多学科、多专业罕见病专家共同探讨，分别制订、细化各个儿童罕见病诊断与治疗的相关工作标准，修订参考方案、专家共识、标准指南等，使各级医疗单位针对儿童罕见病能够有章可循，促进对儿童罕见病的进一步规范管理。同时注重纵向联合，关注罕见病儿童成长，乃至对接三级甲等综合性医院成人科室的持续诊疗管理模式^[25]。

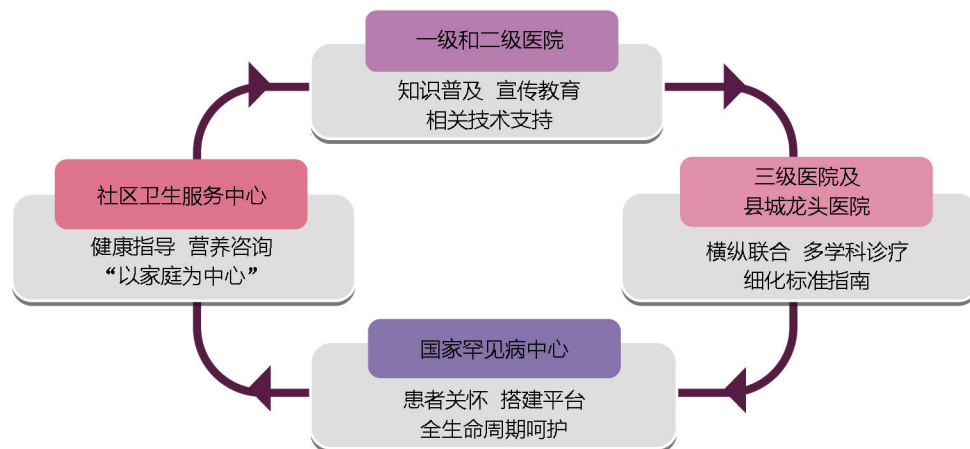


图 3 以人文情怀为核心，对罕见病患者提供全方位、全周期生命呵护

国家及区域罕见病医疗中心亦应致力于加强全社会对罕见病患者的关爱，引导并帮助罕见病患者组织在民政部门注册登记，促进患者组织更为健康、规范地发展，提倡广泛开展关于罕见病的科普宣传、义诊咨询等活动。一方面增加民众对罕见病知识的了解，重视患者的利益诉求。另一方面搭建健康讲堂平台，鼓励临床专家与患者组织、慈善机构等多方合作，从单一医疗救治走向全生命周期呵护。

3.4 以跨界互动为契机，对罕见病诊疗管理携手互助、共创未来

截至目前，罕见病的概念依旧是相对的、动态的和变化的，大数据时代的到来提供了疾病更多的信息及诊疗手段有利于更多罕见病的发现。将地理信息系统（geographic information system, GIS）时空聚集分析及可视化技术应用于罕见病领域，结合空间地理信息，实现罕见病信息的可视化，构建罕见病智能知识服务平台，为卫生行政部门在罕见病监测预警和资源分配等方面提供科学参考依据^[26]。

将罕见病专题地图与知识服务平台等相关联，应用数据信息探寻病因及发病机制，甄别罕见病的利弊因素。可有利于所处区域居民对应罕见病的普及教育；医务人员可利用 GIS 做好差异防控。从而在促进罕见病早期发现的同时，也为罕见病地域分布的客观统计提供全面、多维和动态的数据，增强罕见病地域特色规范治疗的可及性和可行性，同时推进罕见病诊疗所揭示的疾病危险因素及其在不同地区的分布差异可进行差异化的危险因素干预与管理，并与国际协作，直面全球罕见病的研究挑战，加强罕见病发展的国际经验交流，走符合中国国情的儿童罕见病诊疗管

理的发展之路。

同时，现如今是精准医疗的时代，个体化治疗备受推崇，国际上先进的医疗及科研机构、企业也纷纷将目光投向罕见病领域。罕见病领域已成为全球新药研发主战场，而中国罕见病药物行业尚处于早期阶段。国家及区域罕见病医疗中心的融入可以更好地优化资源配置，以真正地鼓励临床需求迫切的罕见病领域的药物研发。

十年树木，百年树人。国家及区域罕见病医疗中心要与教育部门联手，在医学教科书中增设罕见病相关章节和专有实习课程，从源头抓起，并持续跟进。从本科教育开始，直至研究生系列教育，全方位努力培养能应对罕见病诊疗的顶级医师。同时，应关注精准医学、分子生物学、基因学技术、信息学及人工智能技术等在现代罕见病诊疗方面的突破，促进跨界、跨学科相关科研课题的立项，建立罕见病管理体系，合理地地为各级医院的医疗、教学和科研服务，更好地为罕见病患者服务。

综上所述，罕见病在全球研究方兴未艾，儿童罕见病是重中之重。面对儿童罕见病，一方面，应以“社区卫生服务中心”为“地基基础”，以一级及二级医院为“四梁八柱”，以三级综合及专科医院为“中流砥柱”，以国家及区域医疗中心为“顶层设计”；另一方面，要推动医工协作、医药共进、医教同建、医文互补、医养结合，以期逐步建立结构严密、立体交叉、资源共享、互为依托的儿童罕见病多层次诊疗与管理的现代化医学模式。

作者贡献：刘薇主持并设计选题，审阅论文中关键性

理论, 原创图片。刘薇、张碧丽与黄金月共同参与文献检索、分析、撰写及修改论文。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, et al. Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: report of the ISPOR rare Disease special interest group [J]. *Value Health*, 2018, 21: 493-500.
- [2] 张抒扬. 关爱罕见病, 从保障用药开始 [J]. *中国卫生*, 2019, 5: 2.
- [3] Haijes HA, Molema F, Langeveld M, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening? [J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43: 424-437.
- [4] 李定国, 王琳, 许小幸. 从临床流行病学角度思考中国罕见病定义修订 [J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39: 561-564.
- [5] 邵文斌, 李杨阳, 王菲, 等. 中国罕见病药品可及性现状及解决建议 [J]. *中国食品药品监管*, 2019, 2: 8-15.
- [6] 澎湃, 许雯. 首批国家版罕见病目录发布 [J]. *人民周刊*, 2018, 12: 2.
- [7] 国家卫健委网站. 国家卫健委发文建立全国罕见病诊疗协作网, 信息化支撑不可或缺 [J]. *医学信息学杂志*, 2019, 40: 1.
- [8] 国家卫生健康委官网. 国家卫健委: 完成我国首部罕见病诊疗指南发布 [J]. *中华医学信息导报*, 2019, 34: 1.
- [9] 潘锋. 医生是实现移动医疗的关键——访国家老年疾病临床医学研究中心主任陈彪教授 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16: 3.
- [10] 贺彩红, 蒋婉姿, 张丽雯, 等. 罕见病领域研究现状与趋势分析 [J]. *遗传*, 2021, 43: 531-544.
- [11] Colla P, Hellowell M, Vecchi V, et al. Determinants of the cost of capital for privately financed hospital projects in the UK [J]. *Health Policy*, 2015, 119: 1442-1449.
- [12] Benjamin K, Vernon MK, Patrick DL, et al. Patient-reported outcome and observer-reported outcome assessment in rare disease clinical trials: an ISPOR COA emerging good practices task force report [J]. *Value Health*, 2017, 20: 838-855.
- [13] Wolfgang A, Greiser KH, Jakob L, et al. The investigation of health outcomes in the German National Cohort: the most relevant endpoints and their assessment [J]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 2020, 63: 376-384.
- [14] Taruscio D, Gentile AE, Santis M De, et al. EUROPLAN: a project to support the development of national plans on rare diseases in Europe [J]. *Public Health Genomics*, 2013, 16: 278-87.
- [15] Valan AS. Ministry of health and family welfare government of india, national guidelines for infection prevention and control in healthcare facilities [M]. 2020, 25-27.
- [16] Melo DG, de Paula PK, de Araujo Rodrigues S, et al. Genetics in primary health care and the national policy on comprehensive care for people with rare diseases in brazil: opportunities and challenges for professional education [J]. *J Community Genet*, 2015, 3: 231-240.
- [17] Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, et al. A Diagnosis for All Rare Genetic Diseases: The Horizon and the Next Frontiers [J]. *Cell*, 2019, 177: 32-37.
- [18] 任晓星, 史录文. 中美欧新药上市加快审评审批政策研究 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29: 961-971.
- [19] Xin X, Guan X, Shi L. Catastrophic expenditure and impoverishment of patients affected by 7 rare diseases in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11: 74
- [20] Gong S, Wang Y, Pan X, et al. The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11: 20.
- [21] 张抒扬, 赵玉沛. 罕见病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 1-12.
- [22] 尚越, 常精华, 宋海. 唐山市临床医生罕见病诊疗行为影响因素分析 [J]. *医学与社会*, 2021, 34: 57-61.
- [23] 程俊, 高华斌, 何梅. 罕见病医疗保障现状及问题研究——以某医院收治的3个罕见病种为例 [J]. *卫生软科学*, 2021, 35: 21-26.
- [24] 郁婷婷, 傅启华. 罕见病诊治思考与展望 [J]. *检验医学*, 2021, 36: 119-121.
- [25] 刘薇, 李定国, 张碧丽, 等. 儿童罕见病诊疗与管理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 1-5.
- [26] 戴国琳, 刘新遥, 陈荃, 等. 罕见病专题地图的设计 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24: 3643-3647.

(收稿: 2021-12-13 录用: 2021-12-26)

(本文编辑: 纪培丽)