

罕见病领域研究现状与趋势分析

贺彩红^{1,3}, 蒋琬姿², 张丽雯¹, 阮梅花¹, 周红文², 于建荣^{1,3}

1. 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031
2. 南京医科大学第一附属医院内分泌科, 南京 210029
3. 中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 罕见病是指发病率极低的疾病。目前全球约有 8000 多种罕见病。罕见病的有效防治是建设“健康中国”的重要组成部分。本文分析了全球罕见病领域研究态势及药物研发概况。结果表明, 受政策和技术推动, 罕见病领域研究呈快速增长趋势; 研究热点主要包括罕见病突变基因的鉴定与治疗; 技术开发重点主要包括罕见病药物研发、基因治疗病毒载体开发、罕见病诊断与管理系统构建; 以肌萎缩性侧索硬化和多系统萎缩为代表的神经系统罕见病及以镰状细胞病为代表的血液系统罕见病是重要的研究对象; 药物研发方面, 截至 2020 年 12 月 28 日, 已有 880 个药物上市, 还有大量药物处于临床前阶段。往往一项罕见病技术和药物的开发可推广至多种疾病甚至常见病的治疗。随着政策支持和基因编辑等新兴技术的发展, 将有越来越多的罕见病可以实现早诊断、早干预甚至被治愈, 患者生活质量有望得到提升。

关键词: 罕见病; 研究现状; 药物研发

Current status and future perspectives of rare disease research

Caihong He^{1,3}, Wanzi Jiang², Liwen Zhang¹, Meihua Ruan¹, Hongwen Zhou², Jianrong Yu^{1,3}

1. Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China
2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
3. Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Rare diseases refer to diseases with low incidence. Currently, there are over 8000 rare diseases in the world. Effective prevention and treatment of rare diseases is an important part of ‘healthy China’. In this paper, status and drug

收稿日期: 2021-01-25; 修回日期: 2021-03-01

基金项目: 国家重点研发计划蛋白质机器与生命过程调控重点专项(编号: 2018YFA0506904), 国家自然科学基金专项项目(编号: L1924031) 资助[Supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFA0506904) and the National Natural Science Foundation of China (No. L1924031)]

作者简介: 贺彩红, 在读硕士研究生, 专业方向: 生物情报学。E-mail: hecaihong2019@sibs.ac.cn

蒋琬姿, 在读硕士研究生, 专业方向: 肥胖、脂代谢和罕见代谢病。E-mail: 1995jwz@sina.com

贺彩红和蒋琬姿并列第一作者。

通讯作者: 周红文, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 肥胖、脂代谢和罕见代谢病。E-mail: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

于建荣, 硕士, 研究员, 研究方向: 科技情报。E-mail: yujianrong@sibs.ac.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.21-030

网络出版时间: 2021-4-21 15:11:00

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210420.1037.002.html>

development of rare diseases were reported. These results indicate that research on rare diseases is growing rapidly driven by technology and policy. The hotspots include the identification of gene mutations, the development of therapies, and the key points of technology include the development of drugs for rare diseases, the development of viral vectors for gene therapy, and the diagnosis and management system for rare diseases. In terms of drug development, 880 drugs have been launched by December 28, 2020, and a large number of drugs are in the pre-clinical stage. Generally, a new technology or drug is applicable to various diseases. In the future, with policy support and the development of emerging technologies such as gene editing, more and more rare diseases will be diagnosed and intervened early, even be cured, and the quality of life of patients is expected to be improved.

Keywords: rare diseases; research status; drug development

罕见病是指发病率极低、很少见的疾病。世界各国对罕见病的定义不尽相同,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将罕见病定义为患病人数占总人口的 0.65%~1%的疾病或病变^[1]。目前全球约有 8000 多种罕见疾病的记录^[2]。罕见病病种多、患者少、市场需求少、研发成本高,导致较少制药企业关注罕见病治疗药物的研发^[3],因此治疗罕见病的药物被称为孤儿药(orphan drug)。

据 WHO 预测,我国罕见病目前总患病人数约为 2000 万^[4]。罕见病具有病情严重、诊断困难、误诊率高、可治愈率低等特点,是国家需要重视及亟待攻克领域之一,近年来逐渐受到社会的认识 and 关注,获得我国政府一系列政策支持。2019 年,中国《罕见病诊疗指南(2019 年版)》《消除罕见病患者诊断壁垒调查结果和建议报告》相继发布,为 121 种罕见病诊疗提供依据;同年,国家卫生健康委员会宣布建立全国罕见病诊疗协作网,加强我国罕见病管理,提高罕见病诊疗水平^[5]。本文从研究论文、专利、药物研发 3 个方面分析我国罕见病的总体研究现状,为我国罕见病的研究与治疗等提供咨询参考。

1 罕见病研究论文发表现状

1.1 全球罕见病研究论文持续增长

Web of Science 数据库收录的罕见病领域的论文为 346,818 篇¹。该数据库收录的罕见病研究论文始于 1900 年,最早的几篇论文是关于多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)^[6]和进行性肌营养不良症

(progressive muscular dystrophy, PMD)^[7]的研究,但之后论文发表增长速度较缓慢。到 20 世纪 70 年代,每年论文量才增长到 500 多篇,80 年代中后期,每年的论文量增长到 1000 多篇。这段时间可称为罕见病研究的萌芽期。

1990~2002 年,罕见病领域进入快速发展 I 期。罕见病领域发文量增长较快,论文数量从 1990 年的 1556 篇增长到 2002 年的 7784 篇,与各国相继出台罕见病相关法律、支持政策密切相关。早在 1982 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)就设立孤儿药研发办公室(Office of Orphan Products Development, OOPD)以统筹安排全国范围的孤儿药研发认定等工作,并于 1983 年出台《孤儿药法案》(Orphan Drug Act, ODA),标志着美国罕见病及孤儿药制度体系正式形成^[8]。20 世纪 90 年代,新加坡、日本、澳大利亚等都相继出台并实施了罕见病及其用药政策^[9,10]。2000 年,欧盟也正式形成孤儿药审评体系,欧洲医药局(European Medicines Agency, EMA)设立孤儿药委员会(Committee for Orphan Medicinal Products, COMP)对申报的孤儿药进行初审,已认定的孤儿药统一由欧盟人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)采取集中式审评程序进行上市审评审批,不需每个成员国都参与评估^[11](主要国家和地区出台的罕见病及孤儿药相关法规见表 1)。

2003 年以后,人类基因组计划的完成推动基因

¹ 检索日期:2020-12-31,数据库更新日期:2020-12-30, Web of Science 核心合集,文献类型:Article+Review,在主题中检索,检索式见期刊网站(www.chinagene.cn)电子版附加材料。

表 1 主要国家和地区出台的罕见病及孤儿药相关法规

Table 1 Regulations on rare diseases and orphan drugs issued by major countries

| 时间 | 出台的政策法案 |
|--------|--|
| 1982 年 | 美国食品药品监督管理局(FDA)设立孤儿药研发办公室 |
| 1983 年 | 美国颁布《孤儿药法案》，并于 1984 年、1985 年、1988 年、2007 年进行了修订 |
| 1983 年 | 美国国立卫生研究院成立罕见病研究办公室 |
| 1991 年 | 新加坡颁布《罕见病药物特许令》 |
| 1993 年 | 日本修改药事法，增加孤儿药的认定标准和受理当局，厚生劳务省制定相关法规，出台《罕见病用药管理制度》 |
| 1998 年 | 澳大利亚颁布了《罕见病药物纲要》 |
| 1999 年 | 欧盟颁布《欧洲联盟罕见疾病行动方案》 |
| 2000 年 | 欧洲医药局(EMA)实施孤儿药法规（Regulation(EC) No 141/2000），鼓励制药企业开展孤儿药的研究、开发和上市，为欧洲各国孤儿药法规的制定提供关键性的法律框架 |
| 2000 年 | EMA 设立孤儿药委员会，对孤儿药采取集中式审评程序进行上市审评审批 |
| 2002 年 | 美国《罕见病法案》(Rare Diseases Act)出台 |

组测序等技术的发展，随着这些技术不断应用到罕见病研究中，推动罕见病研究进入快速发展Ⅱ期，论文数量从 2003 年的 8208 篇增加到 2020 年的 19,699 篇。二代基因组测序技术等可以促进揭示罕见病发病机制、发现和鉴定致病基因，推动各类罕见病药物研发。近年来，随着基因编辑技术的发展，大数据与人工智能在生物与医学中的应用，有望实现治愈遗传性罕见病，推动该领域持续发展(图 1)。

1.2 美国引领罕见病研究

2015~2019 年，罕见病领域 TOP10 国家/地区发文量排名由高到低依次是：美国、中国、意大利、德国、英国、法国、日本、加拿大、西班牙、荷兰(图 2)。TOP10 国家/地区共发文 70,828 篇，占 5 年发文

总量的 78.01%。美国发文量位居第一，且遥遥领先于其他国家。

从年度趋势看，2015~2019 年中国的论文发表量呈较快增长趋势，并在 2017 年居第二位。美国的论文发表量在 2019 年稍有下降(图 3)。

1.3 美英法等国研究机构发文量表现突出

2015~2019 年，罕见病领域 TOP10 国际机构发文量由高到低依次是：哈佛医学院(美国)、伦敦大学学院(英国)、宾夕法尼亚大学(美国)、梅奥诊所医学中心(美国)、多伦多大学(加拿大)、约翰斯·霍普金斯大学(美国)、加利福尼亚大学旧金山分校(美国)、

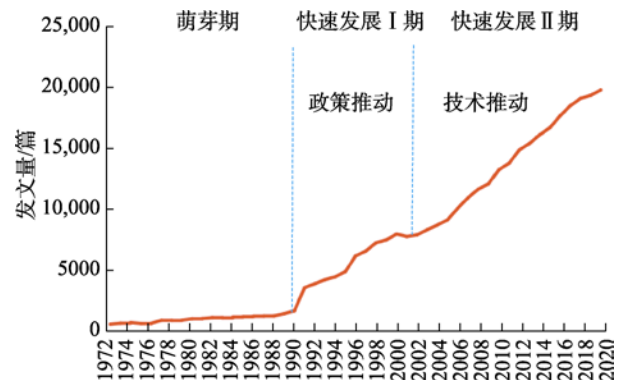


图 1 罕见病领域论文量趋势
Fig. 1 Trend of publications in the field of rare diseases

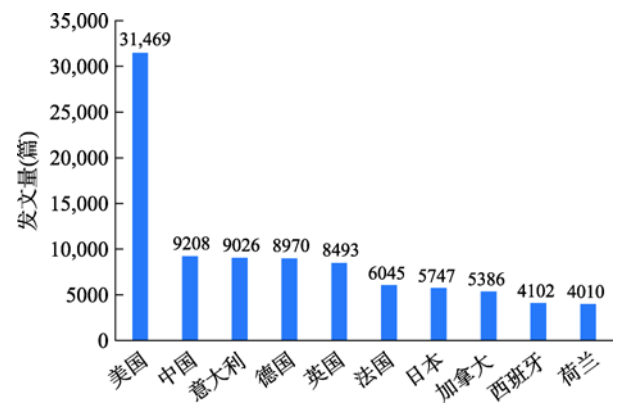


图 2 2015~2019 年罕见病领域发文量排名前 10 位的国家
Fig. 2 Top 10 countries by publication volume in the field of rare diseases, 2015~2019

表 2 2015~2019 年罕见病领域发文量排名前 10 位的国际机构与中国机构

Table 2 Top 10 international and Chinese institutions in the field of rare diseases by publication volume, 2015–2019

| 国际 Top 10 机构发文情况 | | 中国 Top 10 机构发文情况 | |
|------------------|-------|------------------|-------|
| 机构 | 发文量/篇 | 机构 | 发文量/篇 |
| 哈佛医学院 | 1267 | 中国医学科学院北京协和医学院 | 685 |
| 伦敦大学学院 | 1374 | 上海交通大学 | 559 |
| 宾夕法尼亚大学 | 1314 | 首都医科大学 | 545 |
| 梅奥诊所医学中心 | 1288 | 中国科学院 | 502 |
| 多伦多大学 | 1236 | 复旦大学 | 447 |
| 约翰斯·霍普金斯大学 | 1202 | 中南大学 | 440 |
| 加利福尼亚大学旧金山分校 | 1162 | 中山大学 | 407 |
| 密歇根大学 | 967 | 浙江大学 | 381 |
| 华盛顿大学 | 943 | 四川大学 | 372 |
| 米兰大学 | 920 | 北京大学 | 354 |

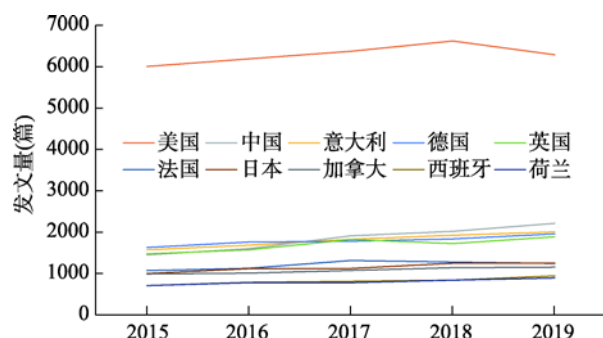


图 3 2015~2019 年罕见病领域发文前 10 位国家的年度发文量趋势

Fig. 3 Trends of annual publications for top 10 countries in the field of rare diseases, 2015–2019

密歇根大学(美国)、华盛顿大学(美国)、米兰大学(意大利);国内 TOP10 机构发文量由高到低依次是:中国医学科学院北京协和医院、上海交通大学、首都医科大学、中国科学院、复旦大学、中南大学、中山大学、浙江大学、四川大学、北京大学。

1.4 罕见病突变基因的鉴定与治疗为领域研究热点

对 2018~2020 年罕见病领域的论文利用 VOSviewer 软件²进行关键词聚类分析,获得该领域

的研究热点,包括:相关突变基因的鉴定、流行病学研究、临床特征鉴定与预后、罕见病免疫治疗等治疗方法研究(图 4)。从疾病类型看,罕见的神经疾病如多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等成为研究重点。

(1)罕见病突变基因鉴定(红色):主要包括基因表达对罕见病的影响、罕见病发生机制与潜在治疗策略、小鼠模型在罕见病发生与治疗中的关键作用等。如 Nahm 等^[12]发现,在肌萎缩侧索硬化症中, *ANXA11* 突变可引起钙稳态和应激颗粒动力学的失调, Gómez 等^[13]发现肌萎缩侧索硬化症患者在言语中表现出特异性构音障碍可作为早期症状的检测; Lew 等^[14]发现 *MerTK* 基因突变可以引起青少年的色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa, RP), 等等。

(2)流行病学研究(绿色):主要对罕见病发病率、病因、危险因素等进行研究。如 Appiah 等^[15]研究了儿童金黄色葡萄球菌携带情况,包括患病率、危险因素和抗生素耐药性; Moccia 等^[16]使用传统医疗数据评估意大利坎帕尼亚地区多发性硬化症的患病率; Odashima 等^[17]对特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者慢性肺部感染(chronic pulmonary infection, CPI)的发生率和病因进行研究,发现结核分枝杆菌、曲霉菌和诺卡菌是 IPF 患者 CPI 最常见的 3 种致病因子。

(3)临床特征鉴定与预后研究(蓝色):主要包括肝血管瘤、视网膜母细胞瘤、迟发性视神经脊髓

² VOSviewer 软件是由荷兰雷登大 Nees Jan van Eck 和 Ludo Waltman 开的 款可视化分析软件 通 关键词共现进行聚类 不同的聚类用不同颜色可视化呈现,易于解 。

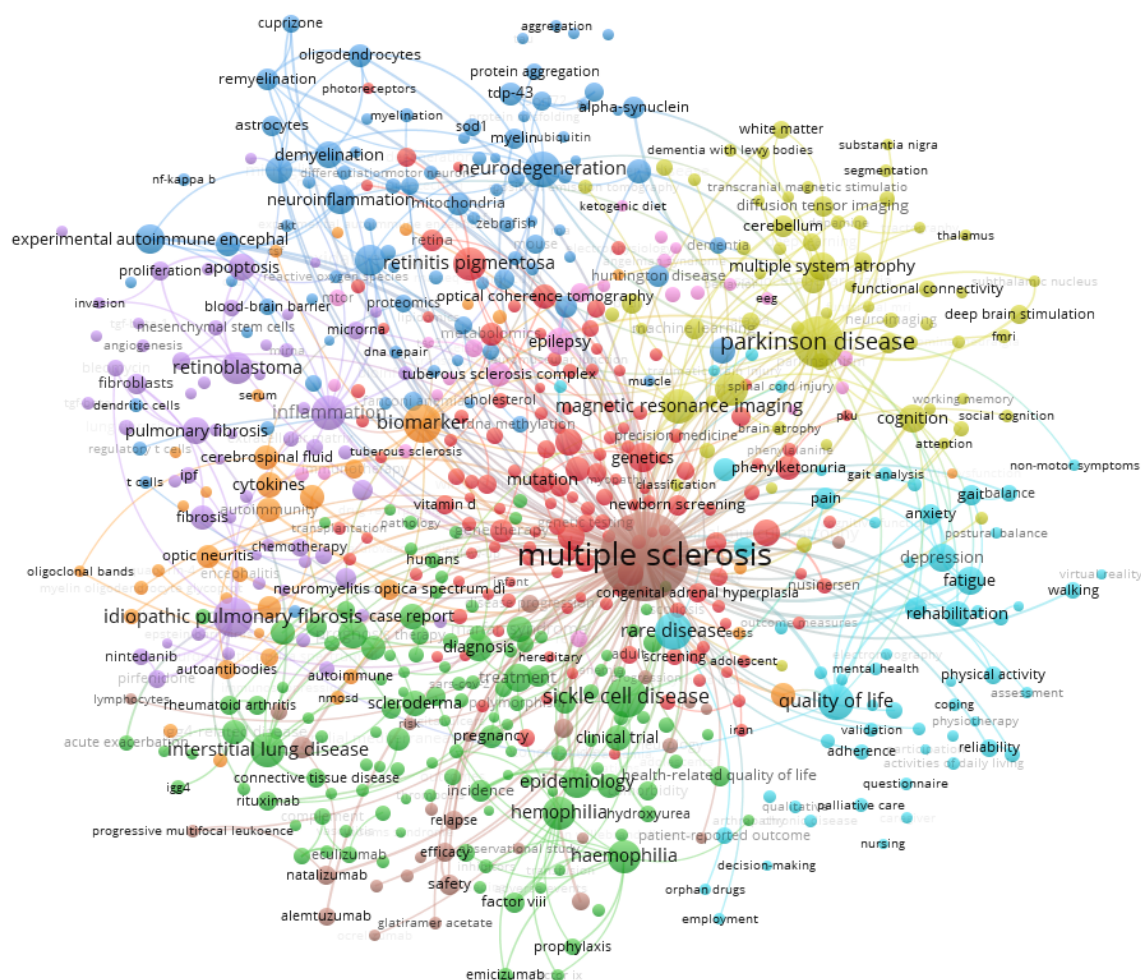


图4 2018~2020年罕见病领域研究热点

Fig. 4 Research hotspots in the field of rare diseases, 2018~2020

炎等罕见病的临床特征与预后研究。如 Jung^[18]等通过肝血管肉瘤 *ROS1* 基因重排的临床病理研究,发现 *ROS1* 融合基因可能是新的治疗靶点; Carnero Contentti 等^[19]研究了拉丁美洲队列中迟发性视神经脊髓炎的临床和预后特征; Jong 等^[20]通过临床研究发现视网膜母细胞瘤患者的风险松果体 TRb 的诊断年龄独立于视网膜母细胞瘤的诊断年龄。

(4)综合症状及康复治疗(黄色): 主要包括罕见病的综合症状、康复治疗手段以及对生活产生的影响。抑郁症在多发硬化症中很常见^[21], Kahraman 等^[22]发现与不吸烟者相比,患有多发硬化症的吸烟者疲劳和抑郁症状严重程度明显更高;在康复治疗研究中, Chan 等^[23]指出虚拟现实(virtual reality, VR)技术与增强现实(augmented reality, AR)技术已成为康复治疗的重要手段。

(5)罕见神经退行性疾病的认知和成像研究(紫色): 包括对肌萎缩侧索硬化症、帕金森病(parkinson's disease, PD)、多发性硬化症、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)等神经退行性疾病的认知和成像研究。如 Lillo^[24]比较了肌萎缩侧索硬化症和行为变异性额颞叶痴呆(behavior variant frontotemporal dementia, bvFTD)患者的社会认知表现,揭示了肌萎缩侧索硬化症的认知异质性; Grothe 等^[25]对多发性硬化症患者可能出现社会认知障碍进行了评估; Del Campo 等^[26]发现多系统萎缩患者存在大脑白质损伤,发现大脑白质异常与临床症状相关; Bao 等^[27]指出通过观察胎儿朗格汉斯组织细胞增多症(langerhans cell histiocytosis, LCH)的磁共振成像,可提高产前对该疾病的诊断率。

(6)罕见病免疫疗法(淡蓝): 这部分的研究主要

探索了免疫系统在治疗罕见病中的潜在作用。如 Iba 等^[28]发现浸润的适应性免疫细胞在神经炎症和退行性神经病变中发挥重要作用,调节外周血 T 细胞是一种可行的治疗帕金森病、路易体痴呆(Dementia with Lewy bodies, DLB)等神经退行性疾病的策略; Lee 等^[29]发现肌萎缩侧索硬化症的发病与先天免疫系统的组成部分晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end products, AGEs)相关; Hauptmann 等^[30]发现促炎细胞因子白介素 1 (IL-1)在多发性硬化症及自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的发病机制中起关键作用,血脑屏障中 IL-11 的缺失可以显著改善疾病的严重程度。

(7)神经退行性疾病与氧化应激(橙色):氧化应激是由氧化还原系统的不平衡引起的,涉及活性氧过量产生或抗氧化防御系统功能障碍,是神经退行性变的常见病因之一。这部分主要研究了帕金森病、肌萎缩侧索硬化症和亨廷顿舞蹈病(huntington disease, HD)等神经退行性疾病相关的氧化应激生物标记物。如 Mehrpour 等^[31]发现呼吸链酶核黄素激酶(RFK)、黄素腺嘌呤二核苷酸合成酶(FAD)、琥珀酸脱氢酶 B 亚基(SDHB)和细胞色素 C1 (CYC1)等是潜在的神经退行性疾病线粒体遗传易感性标记物。

(8)多发性硬化症及其治疗(藕粉色):多发性硬化症是一类发生在人类中枢神经系统的自身免疫疾病,是中年人致残的主要原因之一^[32]。治疗药物有利妥昔单抗和芬戈莫德,利妥昔单抗是一种抗 CD20 单克隆抗体,在许多自身免疫性疾病中显示出了疗效^[33,34];芬戈莫德是一种免疫抑制剂,被批准用于多发性硬化症,可增强神经元前体细胞(neuronal progenitor cells, NPCs)的增殖和分化,且不会出现认知功能障碍等副作用^[35]。

2 罕见病专利技术开发现状

利用incoPat专利数据库检索获得 2015~2019 年罕见病领域专利申请量,共 15,462 件³,进一步从申请-公开趋势、发明人所在国、专利技术重点等角

度进行分析。

2.1 专利申请量稍有下降,专利公开量持续增长

2015~2019 年,罕见病领域专利申请量稍有下降;而专利公开量持续增长,由 2015 年的 659 件,上升到 2019 年的 3556 件,表明该领域有越来越多的专利通过评审后公开(图 5)。

2.2 美国申请专利量最多

从发明来源国角度看,美国专利量最多,达 5884 件,远高于其他国家;排名第二的是德国,为 618 件;排名第三的是英国,为 574 件。发明专利量较多的其他国家有瑞士、日本、法国、韩国、以色列、西班牙。中国发明人申请的专利量排名第 7,共申请了 302 件专利(图 6)。

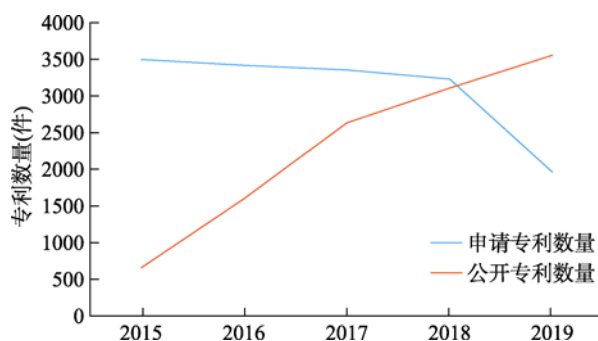


图 5 2015~2019 年罕见病领域专利申请与公开量趋势
Fig. 5 Trend of patent application and disclosure in the field of rare diseases, 2015-2019

由于专利申请后评审需要 18 月后才能公开,才能被数据库录入并被检索到,因此,2019 年的专利量不全,仅供参考,下同。

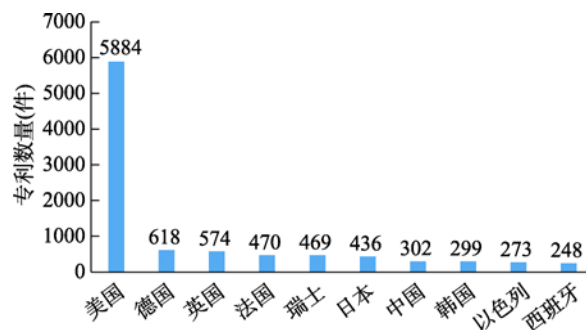


图 6 2015~2019 年罕见病领域专利量排名前 10 的专利发明来源国
Fig. 6 Top 10 original countries of patented inventions in the field of rare diseases, 2015-2019

³ 检索日期: 2021-02-25, 数据库更新日期: 2021-02-24, 同论文检索式, 在标题/摘要中检索。

2.3 药物活性成分研发、病毒载体开发是专利技术重点

利用 incoPat 数据库的专利主题词聚类功能,并结合专利内容解读,获得罕见病领域专利重点(图 7)。

(1)卤代烷基/嘧啶/苯磺酰胺衍生物、嘧啶等化合物开发,治疗多发性硬化症等神经系统罕见病。研究人员开发出治疗罕见病的各类化合物,如卤代烷基/嘧啶/苯磺酰胺衍生物、嘧啶等。卤代烷基化合物方面,例如作为干扰素抑制剂的三嗪衍生物,具有 1~4 个碳原子的卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧——可用于治疗/控制多发性硬化症等罕见病(EP3307273B1)。嘧啶化合物方面,如用于治疗脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)的 7-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)-2-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮药物组合物(WO2020249577A1);作为 P2X3 抑制剂的吡啶并嘧啶衍生物,用于治疗 IPF 等;PDE9 抑制剂及其用于

治疗良性前列腺增生和镰状细胞疾病(CN112010-861A);替代的吡咯并[1,2-a]嘧啶和相关的有机化合物,用于治疗戈谢病(gaucher disease, GD)等(AU2020244605A1);替代结晶的环己基吡唑并[1,5-a]嘧啶基羧酰胺化合物,用于治疗戈谢病、多系统萎缩等(US20200339587A1)。苯磺酰胺衍生物方面,如 3-(苄基氨基)-4-(环己基氨基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯磺酰胺衍生物和相关的抑铁素-1 (FER-1)类似物,用于治疗肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化症等(EP3749645A1);包含 EB 病毒核抗原 1 (EBNA1)抑制剂,用于治疗 EBNA1 活性引起的多发性硬化症等疾病(JP2020196723A);N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体调节剂,用于治疗肌萎缩侧索硬化症等(US20200385363A1)等。此外,还有新型喹唑啉等化合物。例如,作为 P2X 嘌呤受体 3 抑制剂的氨基喹唑啉衍生物,用于治疗与 P2X3 受体机制相关的许多病症,包括 IPF 等(WO2020239951A1);苯并二氮杂衍生物,用于治疗认知障碍(US10815242B2)等。

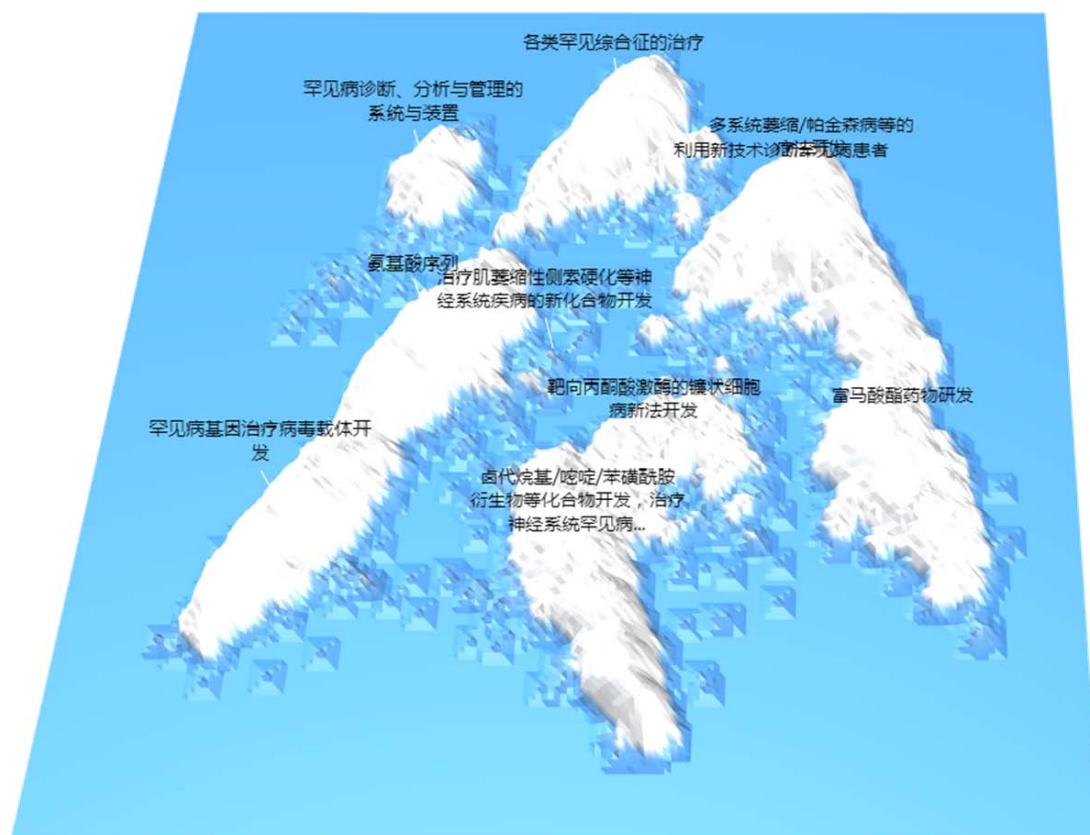


图 7 2015~2019 年罕见病领域专利技术重点

Fig. 7 Global technological focuses in the field of rare diseases, 2015–2019

(2)治疗肌萎缩侧索硬化症等神经系统疾病的新化合物开发。肌萎缩侧索硬化症是申请专利较多的神经系统罕见病。一般来说,用于治疗肌萎缩侧索硬化症的新化合物,还可用于治疗其他多种神经疾病。例如,具有 MAGL 抑制作用的化合物(IN202017-012612A)、包含 c-Abl 抑制剂和 NFB 活化抑制剂的化合物、吲哚啉-2-酮衍生物(RU2727179C2)、针对 EphA4 和 EphA4-结合片段的抗体(RU2719158C2)、NMDA 受体调节剂(FR3055331B1)、C9ORF72 寡核苷酸组合物及其制备方法(WO2020227691A3)等。

(3)早发型帕金森病/多系统萎缩的新疗法开发。多系统萎缩和早发型帕金森症也是被研究较多的神经系统罕见病。例如,通过降低细胞或动物中 SNCA mRNA 的含量或活性,甚至降低突触核蛋白累积量的化合物,可以改善神经变性疾病的功能障碍、突触核蛋白聚集、神经变性、认知衰退中的至少一种症状,进而治疗多系统萎缩、戈谢病等(US20200392494A1);特异性结合人-突触核蛋白的单克隆抗体,用于治疗特发性和遗传性帕金森病、多系统萎缩(EA36499B1);抑制蛋白质累积的杂芳基酰胺,用于治疗与蛋白累积相关的疾病,包括帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩侧索硬化症和多系统萎缩等;CCR5 拮抗剂组合物,治疗帕金森病、多系统萎缩(US20200338052A1)。

(4)靶向丙酮酸激酶的镰状细胞病新疗法开发。镰状细胞病是被研究较多的血液系统罕见病。研究人员相继开发出这类疾病的新疗法,尤其是靶向丙酮酸激酶的新药和新方法,例如,通过转录因子 SETBP1 调节胚胎和胎儿血红蛋白的抑制,诱导血红蛋白表达(WO2020247654A1);作为丙酮酸激酶(PKR)活化剂的吡咯并吡咯组合物等(AU2019206013B2)等。

(5)各类罕见综合征的治疗。研究人员开发了多种技术和新产品来治疗各类罕见综合征。例如:Alport 综合征治疗的核苷酸序列(EP3564373A4);通过在抑制性神经元中挽救电压门纳通道功能来治疗 Dravet 综合征(AU2019253700A2);USH2A 寡核苷酸及其组合物,用于预防/治疗 Usher 综合征(WO2020219981A3)等;调节激素前体转化酶(PC1)治疗 Prader-Willi 综合征(PWS)(US10842775B2)等。

(6)用基因编辑等新技术诊断与治疗罕见病患者。

近年来,研究人员开始使用基因编辑等新技术开发新型诊断和治疗方法。例如,等位基因特异性 tal-核酸酶和通过同源重组在原代细胞中操作等位基因特异性基因修复的方法可用于罕见遗传病如镰状细胞贫血病(EP3749762A1)的治疗;用于视网膜母细胞瘤基因突变筛查的探针组,覆盖视网膜母细胞瘤相关的 31 个基因的 CDS 区域并覆盖 420 个基因突变位置检测(CN112063713A);可抑制半乳糖苷酶 A 突变的方法,可用于治疗法布雷病(US10857141B2);通过基因编辑技术调节编码 SCN1A 蛋白质加工的 mRNA 的水平,调节 SCN1A 基因突变,从而治疗 SCN1A 引起的疾病(JP2020534802A,JP2020189874A);靶向受试者中的丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin)超家族成员 SerpinC1 iRNA 如双链核糖核酸(dsRNA)的基因组合物,用于治疗血友病(JP2020530442A)等。

(7)罕见病基因治疗的病毒载体开发。罕见病基因治疗需要将基因片段通过载体运送到靶标,因此,新型载体开发是罕见病基因治疗的重要技术开发之一。例如,甲型、乙型血友病是单基因 X 连锁隐性遗传病,其中甲型(又称为 A 型)血友病缺乏凝血因子 VIII(FVIII),乙型(又称为 B 型)血友病缺乏凝血因子 IX(FIX),研究人员开发了表达凝血因子 VIII 的慢病毒载体(EP3746136A1)、运输 FVIII 蛋白基因的具有线性和连续结构的 CEDNA 载体(WO2020186207A3)、表达重组 FIX 的病毒载体(US10842853B2);多种可用于肌萎缩侧索硬化症和脊髓性肌萎缩症基因治疗的载体,如包含衣壳蛋白变体的腺相关病毒(AAV)载体(CN112011571A)、含 9 型血清或 Rh10AAV 衣壳的重组腺相关病毒(rAAV)载体(US20200370069A1)。另外还有一些可用于其他罕见病治疗的载体,如新型慢病毒载体系统能产生用于上调苯丙酮尿症(PKU)患者细胞中苯丙氨酸羟化酶(PAH)表达的慢病毒颗粒(WO2020245169A1),具有髓磷脂蛋白零启动子的 AAV 载体及其用于治疗 Schwann 细胞相关疾病(WO2020245169A1)。

(8)罕见病诊断、分析与管理的系统与装置。近年来,研究人员逐渐将大数据和人工智能技术应用于罕见病领域,优化罕见病的诊断与管理,开发出各类智能系统和装置。例如,整合罕见病患者日常行为日志、患者特征的基于人工智能的罕见病辅助

分析方法,并建立罕见病知识数据库,解决了罕见病患者多元异构数据存储及自动分析的问题(CN112071385A);采用 ICD-11 国际分类标准的罕见病亚病种管理和智能登记方法(CN111081333A);基于罕见病知识库的专家协同诊断系统,包括专家管理模块、患者管理模块、疾病知识管理模块、协作医院管理模块、协作中心管理模块和统计报表模块(CN111028958A);以及罕见病研究群组管理方法、存储介质及计算机程序(CN111009329A)、罕见病研究系统(CN110838369A)、基于互联网的罕见病医疗数据集成系统(CN110993120A)等。

(9)富马酸酯药物研发。富马酸单甲酯、富马酸二甲酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯等富马酸酯类药物的研发,用于治疗多发性硬化症等罕见病。例如,含亚乙基二醇的富马酸单甲酯衍生物,可用于治疗和/或预防系统性疾病、自身免疫性疾病、炎症疾病(HUE050165T2);富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯组合,用于治疗进行性多灶性白质脑病(JP6786486B2);一种或多种 C3~C8 羧酸与多种富马酸酯的组合法,用于预防和/或治疗免疫介导的慢性炎症和自身免疫疾病,如牛皮癣和多发性硬化症等(US20200323-802A1);二甲双胍与富马酸二甲酯组合用于治疗多发性硬化症等中枢神经系统疾病(CN111617255A)等。

(10)新型氨基酸序列发现,用作罕见病的活性治疗物。研究人员开发出许多含新型氨基酸序列的蛋白质、肽等,用作各类罕见病的活性治疗物质,例如:抗 AQP4 的小分子抗体,可用于预防、诊断和治疗视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)(US20200392226A1);结合粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的单克隆抗体及其抗原结合部位,可治疗多发性硬化症等自身免疫性疾病(CN107840885B);鉴定出含二氨基酸重复序列的组合物,可用于治疗肌萎缩侧索硬化症或额颞痴呆(US20200341012A1);含特定氨基酸序列的 EGF 重组蛋白,用于治疗 IPF(KR102161892B1);新的瘦素肽片段,通过认知保护或增强来治疗多系统萎缩等神经疾病(US20200255492A1)等。

2.4 制药企业是罕见病领域专利申请主体

2015~2019 年,罕见病领域申请专利量最多的

是瑞士诺华公司(Novartis),申请了 195 件专利;排名第二的是美国渤健公司(Biogen Idec),为 185 件;排名第三的是瑞士罗氏(Roche)公司,为 158 件。申请专利量较多其他机构有美国亚力兄制药公司(Alexion Pharmaceuticals, Inc.)、美国伊奥尼斯制药公司(Ionis Pharmaceuticals, Inc.)、美国爱美医疗公司(Amicus Therapeutics)、英国葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline, GSK)、美国奥维德治疗公司(Ovid Therapeutics, Inc.)、美国宾夕法尼亚大学、以色列梯瓦制药工业有限公司(Teva Pharmaceutical Industries Limited)。专利申请量排名前 10 位的机构中,9 个是企业,只有 1 个大学,即美国宾夕法尼亚大学(图 8)。

进一步分析专利量排名前 5 位专利权人的技术重点,可以看出,诺华公司在各个方向都部署了相关技术,其技术开发重点在卤代烷基化合物开发、智能化的诊断与分析系统开发、富马酸酯药物开发、多系统萎缩和镰状细胞病的药物开发、新型氨基酸序列鉴定与开发、用新型方法/新技术诊断治疗罕见病患者;渤健公司的重点在富马酸酯药物开发、基因治疗病毒载体开发;罗氏公司的技术研发重点在卤代烷基等化合物开发、肌萎缩侧索硬化症与多系统萎缩等神经系统疾病的药物开发、基因治疗载体开发;亚力兄制药公司的重点在相关氨基酸序列鉴定与开发、罕见病诊断与管理系统的开发等;伊奥尼斯制药公司主要在用新型方法/新技术诊断治疗罕见病患者、病毒载体开发、镰状细胞病和多系统萎缩疾病的治疗药物开发(图 9)。

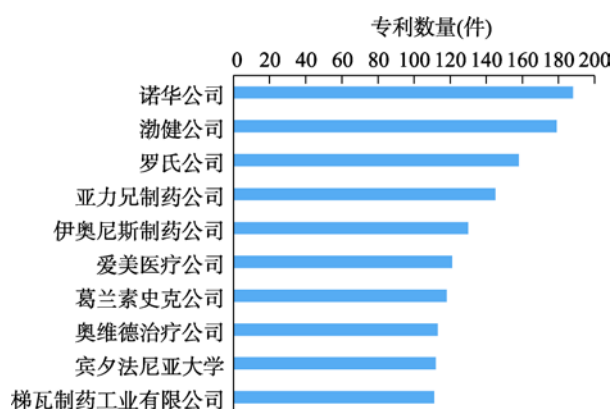


图 8 2015~2019 年专利申请量排名前 10 位的机构
Fig. 8 Top 10 institutions for patent applications, 2015~2019

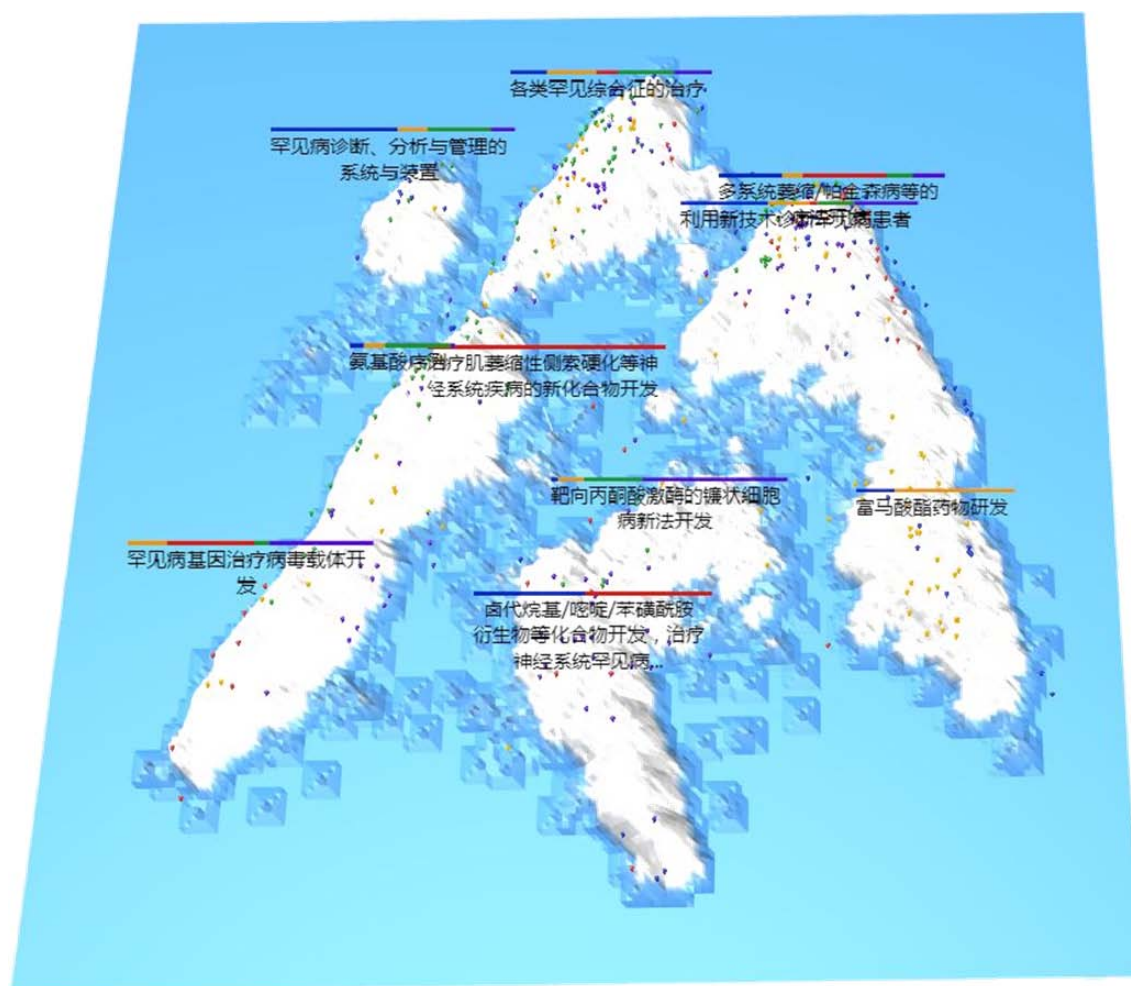


图 9 罕见病领域专利量排名前 5 位的专利权人技术重点

Fig. 9 Technological focuses of the top five patentees in the field of rare diseases

蓝色：诺华公司；橙色：勃健公司；红色：罗氏公司；绿色：亚力兄制药公司；深紫色：伊奥尼斯制药公司。

3 罕见病药物研发现状

FDA、EMA 等都对孤儿药开辟了快速审批等特殊通道，使孤儿药具有研发成功率高、临床试验周期短、成本低、审批快、市场价格高的优势，能够有效弥补目标患者少的缺陷；另一方面，由于迄今大部分罕见病尚无有效的治疗药物，且需求急迫，因而孤儿药的开发空间大，市场竞争小，激发了制药企业的积极性。先开发孤儿药，再扩展适应症，已逐渐成为当前大型制药企业研发药物的重要策略之一。

目前常见的孤儿药主要用于治疗肿瘤或血液病的亚型。世界最畅销的 10 大孤儿药(如利妥昔单抗、来那度胺、依库珠单抗等)就是用于治疗此类疾病，

美国批准的孤儿药中 30%~40% 也为抗肿瘤药物^[6]。据估算，到 2020 年，孤儿药的全球销售额将达到 1780 亿美元^[36]。而我国罕见病药物仍较多依赖进口，孤儿药的可及性相对较低。

检索 Cortellis 数据库，目前罕见病领域有 5503 个处于不同开发阶段的药物⁴，本文进一步对这些药物进行分析。

3.1 已有一定数量的罕见病药物上市

罕见病领域已有 880 个药物上市，另有注册前药物 78 个，注册阶段药物 42 个。处于临床开发阶

⁴ 从适应症角度检索：rare disease；检索日期：2020-12-28；去除中止、撤回、无进展报道等的药物。

段的药物中, 临床3期 355 个、临床2期 1124 个, 临床1期 774 个, 未指明具体临床阶段的有 65 个。此外, 处于发现阶段的药物 535 个, 处于临床前的有 1650 个(图 10)。

3.2 美国罕见病药物研发数量远高于其他国家

从国家角度分析, 美国罕见病药物研发数量排第一位, 为 3790 个, 远高于其他国家。排名第二的是中国, 为 1297 个; 其他主要国家/地区还有欧洲、加拿大、日本、澳大利亚等。

3.3 大型制药企业是罕见病药物研发主体

罕见病领域药物研发数量最多的是瑞士诺华制

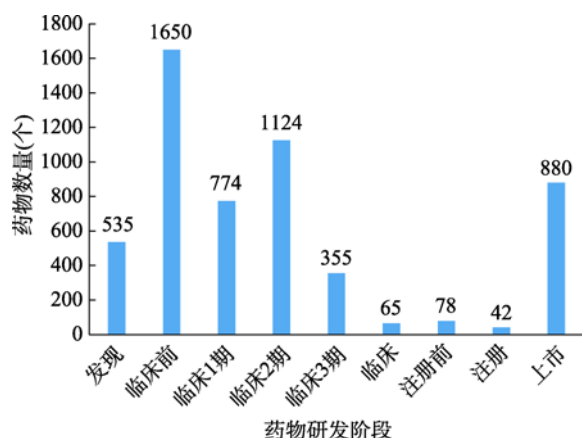


图 10 罕见病药物所处开发阶段分布

Fig. 10 Development status of drugs for rare diseases

临床(clinical)指未指明具体临床阶段的药物, Cortellis 数据库将那些未标明临床几期的药物统一标注为 clinical。

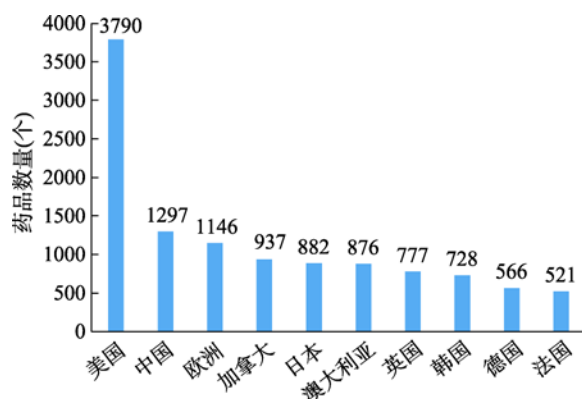


图 11 罕见病药物数量排名前 10 位的国家/地区

Fig. 11 Top 10 countries by number of drugs for rare diseases

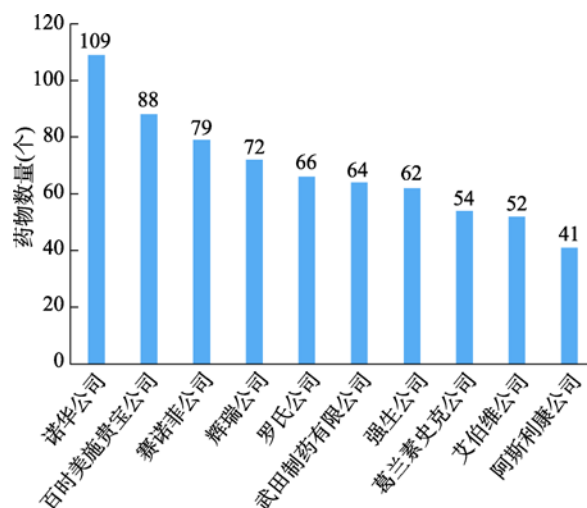


图 12 罕见病药物研发数量排名前 10 位的机构

Fig. 12 Top 10 companies by number of drugs for rare diseases

药(Novartis), 为 109 个; 排名第二的是美国百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb Company), 为 88 个; 排名第三的是法国赛诺菲(Sanofi), 开发了 79 个药物。其他重要机构包括美国辉瑞(Pfizer)、瑞士罗氏(Roche)、日本武田制药(Takeda)、美国强生(Johnson & Johnson)、美国葛兰素史克(GSK)等企业。罕见病领域研发药物数量排名前 10 位的机构主要是各大制药企业。

3.4 CD19、APRIL 受体等为罕见病药物主要靶标

从作用靶标作用机制看, 主要有 B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂、APRIL 受体调节剂、CD3 调节剂、Flt3 酪氨酸激酶抑制剂、程序性细胞死亡蛋白 1 抑制剂、B 淋巴细胞抗原 CD20 抑制剂等(图 13)。

4 结语与展望

从以上分析可以看出, 过去几十年罕见病领域的研究论文量迅速增长。由于美国、欧盟等早在 20 世纪 80 年代就出台罕见病和孤儿药相关政策, 目前这些国家和地区的机构引领罕见病领域的研究、技术开发。罕见病的发病机制(尤其是致病的基因突变鉴定)、诊断与治疗是该领域的研究和技术开发重点。在产品开发方面, 各国/地区出台了各类鼓励政策(如

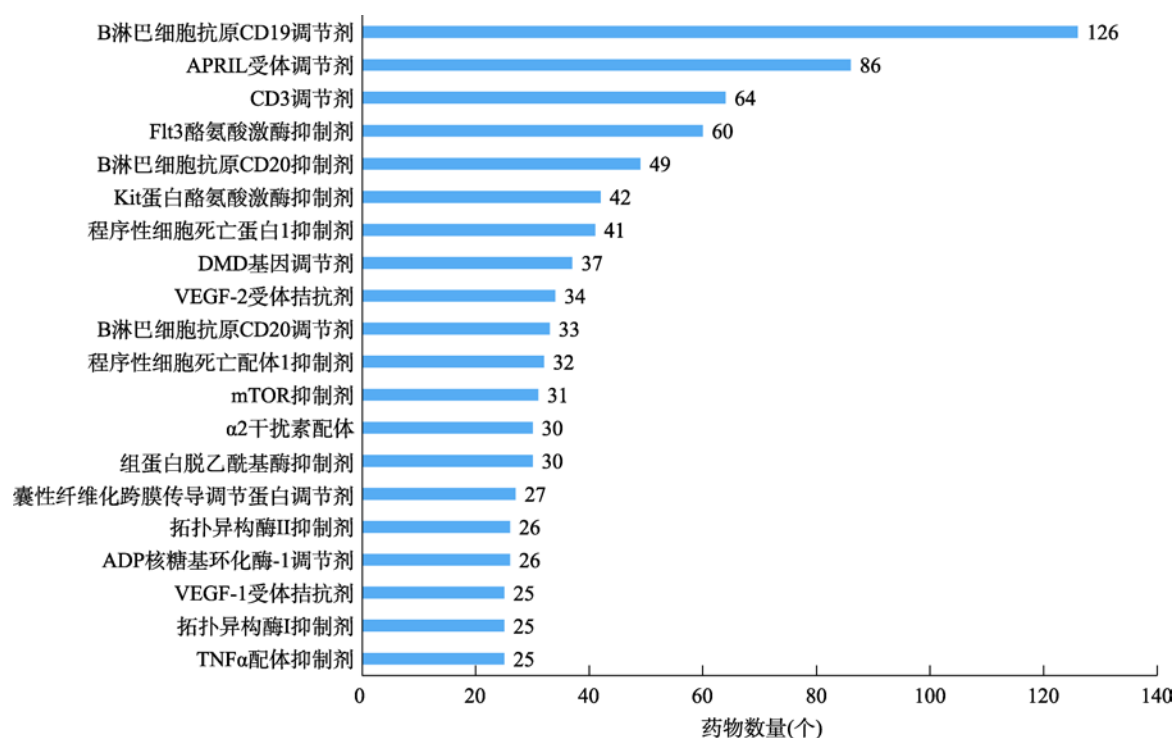


图 13 药物数量排名前 20 位的靶标作用机制

Fig. 13 Top 20 target-based actions for rare diseases

FDA 孤儿药资格认定等)极大地推动了孤儿药研发,目前已经有一定数量的罕见病药物上市,大型制药企业已经成为罕见病药物研发主体。研究发现,相关技术和在研药物,其适应症通常是多种疾病,从而扩大了其适用范围,提高市场回报率。

面对罕见病病种多、研究力量分散、不同疾病可能存在重复研究等问题,国际罕见病研究联盟(International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC)于 2011 年成立。该联盟的初始目标是到 2020 年开发出 200 种新疗法,且所有罕见病能被有效诊断。这两个目标在 2017 年提前完成。在此基础上,针对罕见病基因发现及新疗法开发速度放缓等问题,该联盟又提出新的行动计划,即 IRDiRC Goals 2017~2027。新计划的愿景是:让所有罕见病患者在就医后一年内能获得准确的诊断、护理和有效疗法;目标为:(1)所有疑似罕见病患者,如果其疾病在医学文献中已知,将在一年内被诊断出来,而所有无法诊断的个体将进入全球协调的诊断和研究系统中,具体措施包括罕见病发病机制研究扩展到非编码基因区域、扩大患者获得诊断的机会、建立国际未被诊断患者网络、对医师进行先进技术教育培训并让

患者参与;(2)推进 1000 种罕见病新疗法上市,且其中大部分是治疗目前没有药物的罕见病,具体措施包括拓展研发管线、通过制定标准和共享数据等方式推进新疗法开发,让患者和监管机构充分参与;(3)发展能评估诊断和治疗产品对罕见病患者影响的方法^[37]。

未来,一方面,国际组织和各国将罕见病作为公共卫生优先事项逐步加强合作^[38];另一方面,基因检测与基因编辑技术、精准医学和个性化医疗等持续发展,将推动罕见病领域进一步快速发展^[39]。通过基因诊断实现罕见病的早发现、早诊断,并结合基因编辑个体化医疗,有望治愈越来越多的罕见病患者,大数据与人工智能在医疗中的广泛应用也将大幅度提高罕见病患者的生活质量。

参考文献(References):

- [1] Li TT, Dai G, Zhang F. Comparative analysis on the research progress of rare diseases in domestic and abroad. *Chin Pharm J*, 2017, 52(6): 506–512.
李彤彤,戴罡,张方. 国内外罕见病领域研究进展对比分析. *中国药理学杂志*, 2017, 52(6): 506–512. [DOI]

- [2] Veeramachaneni V. Data analysis in rare disease diagnostics. *J Indian I Sci*, 2020 Oct; 100(4): 733–751. doi:10.1007/s41745-020-00189-y. [DOI]
- [3] 张钟艺. 罕见病的现状分析及相关政策解读. (2017-0-23) [2021-01-15]. https://www.sohu.com/a/199656205_803087. [DOI]
- [4] 人民日报海外版. 应对罕见病, 中国在行动. (2020-11-03) [2021-01-15]. http://www.xinhuanet.com/politics/2020-11/03/c_1126689473.htm. [DOI]
- [5] 人民日报海外版. 罕见病, 你了解多少? (2019-03-09) [2021-01-16]. http://www.xinhuanet.com/politics/2019-03/09/c_1124211779.htm. [DOI]
- [6] Burr CW, McCarthy DJ. An atypical case of multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*, 1900, 27(12): 634–642. doi:10.1097/00005053-190012000-00003. [DOI]
- [7] Bonar AB. A case of primary progressive muscular dystrophy of the facio scapulo humeral type of landouzy and dejerine. *J Nerv Ment Dis*, 1900, 27(10): 547–550. doi:10.1097/00005053-190010000-00009. [DOI]
- [8] Yi BX, Wang GP, Ji HH, Wu XM. Improving Chinese innovation system of new drug according to 30-year history of U.S. Orphan Drug Act. *Chin J New Drug*, 2014, 23(10): 1107–1114.
易八贤, 王广平, 姬海红, 吴晓明. 美国孤儿药法案 30 年历程与我国新药创新制度体系完善. 中国新药杂志, 2014, 23(10): 1107–1114. [DOI]
- [9] Ji XW, Liang JB, Ji SM. Research status in treatment of rare diseases. *Chin J Clin Pharm*, 2019, 35(3): 305–308.
冀希炜, 梁家彬, 季双敏. 罕见病治疗国内外的研究现状. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(3): 305–308. [DOI]
- [10] Mao YS, Gao Y, Du T. Comparative study on orphan drug policies of US, Japan and Europe. *Prog Pharm Sci s*, 2016, 40(6): 429–436.
毛元圣, 高翼, 杜涛. 各国孤儿药政策对比分析. 药学进展, 2016, 40(6): 429–436. [DOI]
- [11] Liu YC, Dong JP. Research on the status quo of management of rare diseases and orphan medicines in the European Union. *Chin Pharm J*, 2012, 47(5): 395–398.
刘玉聪, 董江萍. 欧盟罕见病及孤儿药管理现状的研究. 中国药学杂志, 2012, 47(5): 395–398. [DOI]
- [12] Nahm M, Lim SM, Kim YE, Park J, Noh MY, Lee S, Roh JE, Hwang SM, Park CK, Kim YH, Lim G, Lee J, Oh KW, Ki CS, Kim SH. ANXA11 mutations in ALS cause dysregulation of calcium homeostasis and stress granule dynamics. *Sci Transl Med*, 2020 Oct 21; 12(566): eaax3993. [DOI]
- [13] Gómez P, Londral ARM., Gómez A, Palacios D, Rodellar V (2018). Monitoring ALS from speech articulation kinematics. *Neural Comput Appl*, 2020, 32(20): 15801–15812. doi:10.1007/s00521-018-3538-6. [DOI]
- [14] Lew DS, Mazzoni F, Finnemann SC. Microglia inhibition delays retinal degeneration due to MerTK phagocytosis receptor deficiency. *Front Immunol*, 2020, 11: 1463. doi: 10.3389/fimmu.2020.01463. [DOI]
- [15] Appiah VA, Pesewu GA, Kotey FCN, Boakye AN, Duodu S, Tette EMA, Nyarko MY, Donkor ES. Staphylococcus aureus Nasal colonization among children with sickle cell disease at the children's hospital, Accra: Prevalence, Risk Factors, and Antibiotic Resistance. *Pathogens*, 2020, 9(5): 329. doi: 10.3390/pathogens9050329. [DOI]
- [16] Moccia M, Brescia Morra V, Lanzillo R, Loperto I, Giordana R, Fumo MG, Petruzzio M, Capasso N, Triassi M, Sormani MP, Palladino R. Multiple Sclerosis in the Campania Region (South Italy): Algorithm validation and 2015–2017 prevalence. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(10): 3388. doi: 10.3390/ijerph17103388. [DOI]
- [17] Odashima K, Kagiya N, Kanauchi T, Ishiguro T, Takayanagi N. Incidence and etiology of chronic pulmonary infections in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0230746. doi: 10.1371/journal.pone.0230746. [DOI]
- [18] Jung H, Kim HN, Jang Y, Park CK, Shin SH, Ha SY. Hepatic Angiosarcoma: Clinicopathologic study with a investigation of ROS1 gene rearrangements. *In Vivo*, 2020, 34(3): 1463–1467. doi: 10.21873/in vivo.11930. [DOI]
- [19] Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, Tkachuk V, Ariel B, Castillo MC, Cristiano E, Diégues Serva GB, Dos Santos AC, Finkelsteyn AM, López PA, Patrucco L, Molina O, Pettinicchi JP, Toneguzzo V, Caride A, Rojas JJ. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol*, 2020, 267(5): 1260–1268. doi: 10.1007/s00415-020-09699-2. [DOI]
- [20] de Jong MC, Kors WA, Moll AC, de Graaf P, Castelijns JA, Jansen RW, Gallie B, Soliman SE, Shaikh F, Dimaras H, Kivelä TT. Screening for pineal trilateral retinoblastoma revisited: A Meta-analysis. *Ophthalmology*, 2020, 127(5): 601–607. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.10.040. [DOI]
- [21] Binzer S, McKay KA, Brenner P, Hillert J, Manouchehrinia A. Disability worsening among persons with multiple sclerosis and depression: A Swedish cohort study. *Neurology*, 2019, 93(24): e2216–e2223. doi: 10.1212/WNL.0000000000008617. [DOI]
- [22] Kahraman T, Ozdogar AT, Abasiyanik Z, Ozakbas S, Multiple Sclerosis Research Group. Associations between smoking and walking, fatigue, depression, and health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*, 2020, 28. doi: 10.1007/s13760-020-01341-2. [DOI]
- [23] Chan ZYS, MacPhail AJC, Au IPH, Zhang JH, Lam BMF, Ferber R, Cheung RTH. Walking with head-mounted virtual and augmented reality devices: Effects on position control and gait biomechanics. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225972. doi: 10.1371/journal.pone.0225972. [DOI]

- [24] Lillo P, Caramelli P, Musa G, Parrao T, Hughes R, Aragon A, Valenzuela D, Cea G, Aranguiz R, Guimarães HC, Rousseff L, Gambogi LB, Mariano LI, Teixeira AL, Slachevsky A, de Souza LC. Inside minds, beneath diseases: social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(12): 1279–1282. doi: 10.1136/jnnp-2020-324302. [DOI]
- [25] Grothe M, Opolka M, Berneiser J, Dressel A. Testing social cognition in multiple sclerosis: Difference between emotion recognition and theory of mind and its influence on quality of life. *Brain Behav*, 2021, 11(1): e01925. doi: 10.1002/brb3.1925. [DOI]
- [26] Del Campo N, Phillips O, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Galitzky M, Thalamas C, Narr KL, Joshi S, Singh MK, Péran P, Pavy-LeTraon A, Rascol O. Broad white matter impairment in multiple system atrophy. *Hum Brain Mapp*, 2020, 42(2): 357–366. doi: 10.1002/hbm.25227. [DOI]
- [27] Bao ZK, Deng MX, Zou Y, Wang HZ, Liang JW, Mi YH. Case report of Langerhans cell histiocytosis in a fetus detected by magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(1): 456–462. doi: 10.1111/jog.14559. [DOI]
- [28] Iba M, Kim C, Sallin M, Kwon S, Verma A, Overk C, Rissman RA, Sen R, Sen JM, Masliah E. Neuroinflammation is associated with infiltration of T cells in Lewy body disease and α -synuclein transgenic models. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 214. doi: 10.1186/s12974-020-01888-0. [DOI]
- [29] Lee JD, McDonald TS, Fung JNT, Woodruff TM. Absence of receptor for advanced glycation end product (RAGE) reduces inflammation and extends survival in the hSOD1G93A mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(10): 4143–4155. doi: 10.1007/s12035-020-02019-9. [DOI]
- [30] Hauptmann J, Johann L, Marini F, Kitic M, Colombo E, Mufazalov IA, Krueger M, Karram K, Moos S, Wanke F, Kurschus FC, Klein M, Cardoso S, Strauß J, Bolisetty S, Lühder F, Schwaninger M, Binder H, Bechman I, Bopp T, Agarwal A, Soares MP, Regen T, Waisman A. Interleukin-1 promotes autoimmune neuroinflammation by suppressing endothelial heme oxygenase-1 at the blood-brain barrier. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(4): 549–567. doi: 10.1007/s00401-020-02187-x. [DOI]
- [31] Mehrpour S, Rodrigues CR, Ferreira RC, Briones MRDS, Oliveira ASB. Hardy-Weinberg Equilibrium in different mitochondrial haplogroups of four genes associated with neuroprotection and neurodegeneration. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(5): 269–276. doi: 10.1590/0004-282x20200002. [DOI]
- [32] de Roquemaurel A, Galli P, Landais A, Avendano S, Cabre P. Fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in French West Indies, a real-world study in patients from African ancestry. *J Neurol Sci*, 2019, 402: 180–187. doi: 10.1016/j.jns.2019.05.027. [DOI]
- [33] Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, Repice AM, Hakiki B, Realmuto S, Bonavita S, Curti E, Brambilla L, Mataluni G, Cavalla P, Di Sapio A, Signoriello E, Barone S, Maniscalco GT, Maietta I, Maraffi I, Boffa G, Malucchi S, Nozzolillo A, Coghe G, Mechi C, Salemi G, Gallo A, Sacco R, Cellerino M, Malentacchi M, De Angelis M, Loreface L, Magnani E, Prestipino E, Sperli F, Brescia Morra V, Fenu G, Barilaro A, Abbadessa G, Signori A, Granella F, Amato MP, Uccelli A, Gobbi C, Sormani MP. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler*, 2020, 26(12): 1519–1531. doi: 10.1177/1352458519872889. [DOI]
- [34] Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Miura S, Takahashi T, Sumida H, Asano Y, Sato S. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol*, 2019, 46(11): 1006–1013. doi: 10.1111/1346-8138.15079. [DOI]
- [35] Metzendorf J, Hobloss Z, Schlevogt S, Ayzenberg I, Stahlke S, Pedreituria X, Haupeltshofer S, Gold R, Tönges L, Kleiter I. Fingolimod for irradiation-induced neurodegeneration. *Front Neurosci*, 2019, 13: 699. doi: 10.3389/fnins.2019.00699. [DOI]
- [36] Mariz S, Reese JH, Westermarck K, Greene L, Goto T, Hoshino T, Llinares-Garcia J, Sepodes B. Worldwide collaboration for orphan drug designation. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(6): 440–441. doi: 10.1038/nrd.2016.80. [DOI]
- [37] Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL, Jonker AH, Rath A, Julkowska D, Thomson D, Terry SF, de Montleau B, Ardigò D, Hivert V, Boycott KM, Baynam G, Kaufmann P, Taruscio D, Lochmüller H, Suematsu M, Incerti C, Draghia-Akli R, Norstedt I, Wang L, Dawkins HJS. International rare diseases research consortium (IRDiRC). future of rare diseases research 2017-2027: An IRDiRC Perspective. *Clin Transl Sci*, 2018, 11(1): 21–27. doi: 10.1111/cts.12500. [DOI]
- [38] Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, Valentine J, Davies K, Graft SC, Preti R, Oprea TI, Prunotto M. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(2): 93–111. doi: 10.1038/s41573-019-0049-9. [DOI]
- [39] 曾溢滔. 曾溢滔院士谈罕见病: 基因诊断、个体化医疗是发展趋势. (2015-03-13)[2021-01-18]. <http://www.biotech.org.cn/information/131536>. [DOI]

附加材料

罕见病领域论文检索式

TS=("rare disease*" or "rare genetic disease*" or "rare genomic disease*" or "rare inherited disease*" or "rare congenital disease*" or "orphan disease*" or "orphan genetic disease*" or "rare disorder*" or "rare genetic disorder*" or "rare inherited disorder*" or "rare congenital disorder*" or "rare genetic condition*" or "rare inherited condition*" or "rare congenital condition*" or "rare and heterogeneous disease*" or "21-Hydroxylase Deficiency" OR Albinism OR "Alport Syndrome" OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR "Angelman Syndrome" OR "Arginase Deficiency" OR "Asphyxiating Thoracic Dystrophy" OR "Jeune Syndrome" OR "Atypical Hemolytic Uremic Syndrome" OR "Autoimmune Encephalitis" OR "Autoimmune Hypophysitis" OR "Autoimmune Insulin Receptoropathy" OR "Type B insulin resistance" OR "Beta-ketothiolase Deficiency" OR "Biotinidase Deficiency" OR "Cardiac Ion Channelopathies" OR "Carnitine Deficiency" OR "Castleman Disease" OR "Charcot-Marie-Tooth Disease" OR Citrullinemia OR "Congenital Adrenal Hypoplasia" OR "Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia" OR "Congenital Myasthenic Syndrome" OR "Congenital Myotonia Syndrome" OR "Non-Dystrophic Myotonia" OR "Congenital Scoliosis" OR "Coronary Artery Ectasia" OR "Diamond-Blackfan Anemia" OR "Erdheim-Chester Disease" OR "Fabry Disease" OR "Familial Mediterranean Fever" OR "Fanconi Anemia" OR Galactosemia OR "Gaucher's Disease" OR "Generalized Myasthenia Gravis" OR "Gitelman Syndrome" OR "Glutaric Acidemia Type I" OR "Glycogen Storage Disease Type I" OR "Glycogen Storage Disease Type II" OR Hemophilia OR "Hepatolenticular Degeneration" OR "Wilson Disease" OR "Hereditary Angioedema" OR "Hereditary Epidermolysis Bullosa" OR "Hereditary Fructose Intolerance" OR "Hereditary Hypomagnesemia" OR "Hereditary Multi-infarct Dementia" OR "Hereditary Spastic Paraplegia" OR "Holocarboxylase Synthetase Deficiency" OR Homocysteinemia OR "Homozygous Hypercholesterolemia" OR "Huntington Disease" OR "Hyperornithinaemia-Hyperammonaemia-Homocitrullinuria Syndrome" OR Hyperphenylalaninemia OR Hypophosphatasia OR "Hypophosphatemic Rickets" OR "Idiopathic Cardiomyopathy" OR "Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism" OR "Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension" OR "Idiopathic Pulmonary Fibrosis" OR "IgG4 related Disease" OR "Inborn Errors of Bile Acid Synthesis" OR "Isovaleric Acidemia" OR "Kallmann Syndrome" OR "Langerhans Cell Histiocytosis" OR "Laron Syndrome" OR "Leber Hereditary Optic Neuropathy" OR "Long Chain 3-hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency" OR Lymphangiomyomatosis OR "Lysinuric Protein Intolerance" OR "Lysosomal Acid Lipase Deficiency" OR "Maple Syrup Urine Disease" OR "Marfan Syndrome" OR "McCune-Albright Syndrome" OR "Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency" OR "Methylmalonic Acidemia" OR "Mitochondrial Encephalomyopathy" OR Mucopolysaccharidosis OR "Multifocal Motor Neuropathy" OR "Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency" OR "Multiple Sclerosis" OR "Multiple System Atrophy" OR "Myotonic Dystrophy" OR "N-acetylglutamate Synthase Deficiency" OR "Neonatal Diabetes Mellitus" OR "Neuromyelitis Optica" OR "Niemann-Pick Disease" OR "Non-Syndromic Deafness" OR "Noonan Syndrome" OR "Ornithine Transcarbamylase Deficiency" OR "Osteogenesis Imperfecta" OR "Brittle Bone Disease" OR "Parkinson Disease" OR "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" OR "Peutz-Jeghers Syndrome" OR Phenylketonuria OR "POEMS Syndrome" OR Porphyria OR "Prader-Willi Syndrome" OR "Primary Combined Immune Deficiency" OR "Primary Hereditary Dystonia" OR "Primary Light Chain Amyloidosis" OR "Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis" OR "Progressive Muscular Dystrophy" OR "Propionic Acidemia" OR "Pulmonary Alveolar Proteinosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Retinitis Pigmentosa" OR Retinoblastoma OR "Severe Congenital Neutropenia" OR "Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy" OR "Dravet Syndrome" OR "Sickle Cell Disease" OR "Silver-Russell Syndrome" OR Sitosterolemia OR "Spinal and Bulbar Muscular Atrophy" OR "Kennedy Disease" OR "Spinal Muscular Atrophy" OR "Spinocerebellar Ataxia" OR "Systemic Sclerosis" OR "Tetrahydrobiopterin Deficiency" OR "Tuberous Sclerosis Complex" OR Tyrosinemia OR "Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency" OR "Williams Syndrome" OR "Wiskott-Aldrich Syndrome" OR "X-linked Agammaglobulinemia" OR "X-linked Adrenoleukodystrophy" OR "X-linked Lymphoproliferative Disease")