

让罕见病更早被“看见”

◎本报记者 华凌

2月29日是国际罕见病日。“瓷娃娃”“月亮天使”“黏宝宝”“不食人间烟火的孩子”……这些看似美丽的名字背后，却对应着成骨不全症、白化病、黏多糖贮积症、苯丙酮尿症等疾病。这些疾病的患病人数仅占全球总人口的0.65%—1%，因此被统称为罕见病。

罕见病为何难以预防？早期筛查和诊断罕见病有何手段？哪些新技术和前沿研究有望助力罕见病的诊疗？在第17个国际罕见病日到来之际，记者采访了相关专家。

多数罕见病难以预防

世界各国对罕见病的定义各不相同。《中国罕见病定义研究报告2021》提出，符合“新生儿发病率低于1/10000，患病率低于1/10000，患病人数低于14万”这三个条件中一个的疾病，即为罕见病。

目前，我国的罕见病管理工作仍处于起步阶段，罕见病流行病学数据相对缺乏，主要通过罕见病目录的形式进行管理。2018年5月和2023年9月，国家卫生健康委等部委联合发布《第一批罕见病目录》和《第二批罕见病目录》，分别收录121和86种(类)罕见病。罕见病目录作为相关政策制定的重要参考依据，还在持续动态修订增补中。

虽然罕见病的单病种发病率和患病率较低，但患者的绝对数量不少。据统计，全球范围内的罕见病患者比例占总人口数的6%—8%，约有3亿—4亿人受到罕见病的影响。

“我在门诊中遇到的患者，有不少患有罕见病。每次看到家长怀中抱着那些头发枯黄、目光呆滞、不会开口说话，或者肝脾肿大、骨骼畸形的孩子，我的心情就特别沉重，这些孩子很多都错过了最佳诊疗时期。”罕见病专家、上海市儿科医学研究所所长顾学范教授说。

全球最大的罕见病数据库Orphanet在2019年对6172种罕见病统计后发现，71.9%的罕见病与基因有关，69.9%的罕见病在患者儿童期发病，有近1/3的患儿在5岁前因无法获得有效治疗而死亡。顾学范介绍，目前已被发现的多数罕见病都是由遗传性因素导致的。因此，这些罕见病



医护人员为患有罕见病脊髓肌萎缩的患儿进行治疗。

可能无法通过传统意义上的“预防”措施来避免。

新技术提升筛查和诊疗水平

“尽管罕见病难以‘预防’，但是通过早期筛查和诊断，仍然可以靠干预改善患者预后，提高患者生活质量。”顾学范说。目前，罕见病筛查的常见方法包括新生儿代谢筛查、遗传咨询和靶向筛查等。新生儿代谢筛查是在新生儿产出后进行血液及尿液检测。这种方法可以对苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能低下、甲基丙二酸血症等常见遗传代谢性疾病进行早期诊断，以早期治疗干预，改善预后。对于有罕见病家族史的家庭，在计划怀孕前或孕期，可以通过遗传检测评估罕见病遗传风险。靶向筛查则是面向特定人群，有针对性地进行相应的酶活性检测，进而实现早期诊断。

在基因缺陷导致的罕见病中，神经系统、眼科、代谢类疾病所占比例较大。顾学范介绍，其中，质谱技术在遗传代谢病诊断中处于核心地位。这项技术对一些遗传代谢病的诊断、治疗、随访和新生儿遗传代谢病筛查等至关重要，是较为可靠且应用广泛的罕见病流行病学调查方法。此前，顾学范所在的新华医院团队在国内首次将串联质谱技术应用到临床，只需一滴血即可诊断40多种遗传疾病。现在，全国约60%的新生儿筛查中心都应用串联质谱法进行多种遗传代谢病的筛

查和检测。利用质谱技术进行的多项遗传代谢病筛查结合基因筛查，是今后罕见病筛查的发展方向。

在罕见病诊疗新技术应用方面，北京锦蓝基因科技联合创始人、总经理董小岩博士介绍，对于传统方式无法治疗的罕见病来说，基因与基因治疗有望提供新的治疗途径。通过基因替代、基因编辑、基因修饰干细胞治疗等策略，让人体基因正常表达，以达到治疗效果。目前，该企业自主研发的用于治疗脊髓肌萎缩症及庞贝病的两种基因治疗药物，已在多家医院进行一、二期临床试验阶段取得重大突破，获得显著疗效和进展，有望通过单次治疗提高患者的生存率及运动能力。

“我们要关注罕见病患者群体。”顾学范建议，首先，需构建出生缺陷三级预防体系，对相应疾病的诊疗给予政策支持。其次，医学院校、相关医学中心需加强罕见病知识的教育和培训，不断提升医护人员对罕见病的认知度。此外，要完善三级转诊制度，各层级医疗机构明确职责，通过罕见病诊疗网络，打造多学科、多平台联合的罕见病诊疗中心。

“罕见病患者就像一个搁浅在海滩上的海星，渴望命运能够发生改变。希望专家学者及社会各界能够伸出援手，帮他们改变命运。即使我们的孩子不能被治愈，但是也希望您能看到罕见病、研究它、了解它的致病机理及表达方式，让更多的罕见病患者在不远的未来有被治愈的可能。”一位CACNA1F基因遗传眼病患儿的父亲对记者说。

延伸阅读

多项政策促进罕见病药物研发

◎本报记者 张佳星

随着全国罕见病诊疗协作网的建立，罕见病的诊疗水平正在不断提高。

近年来，国家相继出台一系列罕见病相关政策，鼓励罕见病药物的引进、研发和生产，并加快罕见病药物的注册审评审批，罕见病药物在国内的上市数量逐年提升。根据《2024中国罕见病行业趋势报告》，截至2023年底，中国已有165种罕见病药物上市，涉及92种罕见病。

然而，由于罕见病患者数量少，相关临床试验研究相对困难，治疗罕见病的药物往往价格高昂。此外，由于难以达到常见病用药的销售量，企业研发罕见病用药的积极性普遍不高。如何进一步解决罕见病用药难题，让更多罕见病有药可医？

“不少罕见病药物确实非常昂贵，很多患者根本无法承担。一些罕见病治疗难以依靠手术进行，因此用药是治疗关键。”香港大学深圳医院骨科医学中心主任、罕见病医学中心(筹)副主任杜启峻教授告诉科技日报记者，近年来，将罕见病药物纳入医保、创新机制引入罕见病用药等举措，大幅改善了罕见病患者的用药情况。

以深圳为例，去年推出的惠民保将7种罕见病高价自费特效药纳入保障范围，保障额度可达50万元，对罕见病治疗给予了很大力度的支持。“脊髓肌萎缩症患者治疗用药的费用可能一年需要几百万元。药物纳入医保后价格大幅降低，叠加报销后的价格让更多患者可以负担得起药费。”杜启峻说。

罕见病创新药物的缺乏，也是患者有效治疗受限的重要原因之一。杜启峻坦言，与糖尿病、高血压等常见病有很多药物可以选择不同，已经上市的罕见病药物“能数得出来”，治疗效果往往也达不到最理想的状态。罕见病药物研发仍存在研发周期长、经费投入高、临床研究开展难等问题。

为此，相关部门支持医疗机构开展罕见病中心建设，跨区域开展医疗团队间协作，共同推进罕见病诊疗、科研和教学等工作。在机制创新方面，新的机制试点让罕见病患者进一步获得创新药物的诊疗机会。

如“港澳药械通”政策，通过打通进口审批、境外采购、进口通关、贮存配送、临床使用等多个环节，进一步推进急需药械在指定医疗机构中的临床应用。杜启峻介绍，这一政策不仅让患者用上了内地暂时没有上市的急需药物，也能助力相关临床试验研究的推进，帮助更多罕见病药物研发和上市。

基因治疗有助攻克罕见病

◎魏路 本报记者 王春

当前，全球超80%的罕见病由基因突变导致。基因治疗作为具有有一次性治愈潜力的新型疗法，通过修复、替换或抑制突变基因来治疗疾病，可最大程度针对病因，纠正潜在的遗传缺陷，实现更精准有效的治疗。

我国基因治疗行业在历经40年起伏波折后，进入了黄金时代。2015—2020年，国内累计开展约250项细胞和基因治疗临床试验，在产品管线开发上居世界前列。

2022年1月，辉大(上海)生物科技有限公司(以下简称辉大基因)自主研发了我国首个CRISPR-Cas13 RNA编辑系统。2023年5月，辉大基因自主开发的新型DNA编辑系统，实现了中国首个CRISPR-Cas12i系统底层专利的海外布局突破。辉大基因联合创始人、总裁兼大中华区总经理姚璇博士说，RNA编辑技术和DNA编辑技术取得突破，为中国未来基因编辑技术的产品落地和商业化解决了关键问题。

不同于细胞治疗已有产品在国内获批上市，基因治疗领域急需一款国内自主研发的基因编辑治疗产品获批，给予基因治疗企业和罕见病患者一定信心。多位专家预测，我国的基因治疗产业在未来三到五年内，或将迎来第一款上市产品。

医线传真

人工智能辅助识别眼底病 可提高医生诊断能力

科技日报讯(实习记者聂慧敏)2月27日，记者从北京协和医院获悉，该院眼科教授陈有信团队论证了AI对低年资医师识别眼底多病种的辅助作用，及其在临床应用中的有效性。该研究为AI技术在这一领域从概念化研究向临床应用转化提供了新依据。相关成果近日发表于《Npj数字医学》。

近年来，随着我国居民平均年龄的增长和生活方式的转变，眼底病等多种不可逆致盲性眼病的患病率呈逐年递增趋势。数据显示，目前我国主要致盲性眼底病筛查率较低，常规的筛查和就医流程难以满足现有需求。眼底照相是眼科常用的检查手段之一，行业普遍推荐将眼底照相用于眼底病变的筛查，配合利用AI技术可以缩短诊断时间，提高筛查效率，弥补医疗资源的不足。

该研究设置了3个对照组，分别为AI辅助低年资医生阅片组(试验组)、低年资医生独立阅片组(对照组)和AI阅片组(AI组)。AI软件和医生首先分别对眼底照进行独立标注，形成AI组和对照组。一周后，医生再对同一批由AI标注过的眼底照进行再次标注，并可参考AI的辅助诊断建议，确定最终的诊断标签，形成试验组。研究人员将3组标注结果与“金标准”进行一致性比较，同时计算各对照组对不同病种的诊断灵敏度、特异度等评价指标。

结果显示，试验组、对照组和AI组与“金标准”的诊断一致率分别为84.9%、72.9%和85.5%。这表明在AI辅助下，低年资医师的读图诊断能力可提高约12%。对13个病种的结果分析也显示，试验组的诊断灵敏度和特异度均显著高于对照组。

该研究提出了现阶段AI应用于眼底多病种识别的有效性和可行模式，为AI技术在临床落地应用，进一步助力眼底病筛查及提速增效提供了新方向。

椎间盘退变精准治疗 有了新策略

科技日报讯(记者张强 通讯员王泽峰)椎间盘退变是引起慢性腰痛的主要原因之一。数据显示，中国慢性腰痛整体患病率为27.6%且有年轻化趋势。2月27日，记者从海军军医大学获悉，该校第二附属医院(上海长征医院)骨科教授史建刚团队联合上海大学教授陈雨团队，在椎间盘退变治疗领域取得突破性进展。研究揭示了氧化还原稳态失衡在椎间盘退变关键机制中的作用，并创新性提出了一种利用碳点纳米酶(MCDs)重塑椎间盘氧化还原微环境的新方法。研究成果日前在线发表于国际期刊《先进材料》。

团队在前期研究中发现，退变的椎间盘髓核组织会产生过量氧自由基，远远超过细胞内还原能力，极易造成髓核细胞线粒体等细胞器的氧化性损伤。氧化损伤的线粒体DNA和呼吸酶进一步加剧线粒体功能障碍，并形成恶性循环，最终导致髓核细胞焦亡。因此，精准重塑椎间盘氧化还原微环境稳态，抑制髓核细胞焦亡的发生，是治疗椎间盘退变的新思路。

对此，史建刚团队创新研发出掺锰MCDs这种新型材料。在体外实验中，研究人员发现，与不含金属的碳点相比，该新型材料中锰的存在显著增强了MCDs清除活性氧(ROS)酶的模拟活性。MCDs表现出良好的线粒体靶向能力，显著保护了线粒体的呼吸功能，避免氧化应激损伤，并维持了髓核细胞外基质的代谢平衡。在生物机制方面，体内外实验均印证了MCDs能抑制氧化应激状态下髓核细胞的焦亡，显著延缓椎间盘退变的进展。

据悉，该团队长期致力于脊柱退变相关疾病，特别是弓弦病的的基础与临床研究。这一创新治疗方法，有望为椎间盘退变的精准靶向治疗提供新方案。



椎间盘退变是引起慢性腰痛的主要原因之一。

AI联袂蛋白质分析：有望提前15年预测痴呆风险

◎本报记者 刘霞

一个人患上痴呆的风险有多大？现在一项最新研究显示，依靠血液检测或许能提前15年给出预测结果。日前，复旦大学附属华山医院神经内科教授郁金泰团队、复旦大学类脑智能科学与技术研究院教授冯建峰、研究员程炜团队与英国华威大学的科学家合作，利用AI算法，对1463种血液蛋白展开分析，识别出几种标志物，并借此提前15年预测一个人罹患痴呆的风险。相关论文发表在《自然·衰老》杂志上。

郁金泰和冯建峰在接受科技日报记者采访时强调，最新研究结果对痴呆高危人群的筛查和早期干预意义重大。这一研究有望催生新的血液测试方法，尽早检测出阿尔茨海默病和其他形式的痴呆。此外，AI与蛋白质分析的“强强联手”，对推动精准医疗的发展也具有重要意义。

靠机器学习找出标志物

世界卫生组织的数据显示，全球每

年罹患痴呆的人数超过5500万人。这种疾病非常“狡猾”，患者被确诊时或许已经患病很多年。“痴呆的病程长，在发病前数年甚至数十年就会出现病理改变。到确诊时，往往已经错过最佳治疗时间窗口。因此，急需寻找痴呆的早期预测方法，识别痴呆高风险人群。”郁金泰解释。

为了鉴别出可揭示痴呆“蛛丝马迹”的蛋白质，团队利用了英国生物银行数据库在2006年至2010年间采集并冷冻的52645名健康参与者的血液样本。在约15年的随访时间里，这些人中有1417人罹患痴呆。冯建峰介绍：“在痴呆患者的血液中，某些特定蛋白质的水平会发生变化。我们利用机器学习方法分析了1463种蛋白，发现其中GFAP、NEFL和GDF15的水平升高与痴呆有关。我们使用机器学习算法，将上述生物标志物与受试者的年龄、性别、教育和家族史等人口统计学因素相结合。结果显示，在不同验证策略下，该模型预测包括阿尔茨海默病在内的3种痴呆亚型发病率的准确率约为90%。”

GFAP能够为星形胶质细胞提供结构支持，此前已被科学家提议作为诊断阿尔茨海默病的生物标志物。郁金泰补充说，最新研究发现，血液中GFAP水平高的人，罹患阿尔茨海默病的可能性是正常水平的人的2.91倍。

“与以往的确诊时间相比，我们可以相当可靠地提前15年预测这类疾病的风险。”冯建峰说。

或将催生新血液检测方法

郁金泰认为，这一发现可用于开发新型血液检测方法，以尽早识别出有痴呆风险的人群。通过简单的验血来检查血液中是否存在疾病标志物，这种方法相对于其他具有侵入性或更高成本的检测方法(如腰椎穿刺、影像学检查等)来说更加经济、易于实施。这也表明蛋白质组学在未来痴呆早期筛查领域具有广阔的应用前景。

郁金泰进一步解释：“我们的研究采用了迄今为止最大的血液蛋白质组学和社区人群队列，大样本、长时间的纵向随

访保证了研究发现的可靠性和研发模型的稳定性。更重要的是，我们的数据源于社区队列，这使研究结果更贴近痴呆早期筛查的实际应用情况。这一点对于未来模型的应用至关重要。”冯建峰也说，希望未来能开发出新药，与研究中确定的蛋白相互作用。

尽管上述研究结果让人们人们对痴呆的早期诊断和尽早治疗燃起新的希望，但也有研究人员强调，新发现的这些标志物还需进一步验证，才能作为临床筛查工具。“尽管基于血液学检测的痴呆预测从科学研究到临床应用的过渡已成为趋势，但它仍处于研究阶段且存在一些挑战和限制。”郁金泰介绍，首先是要解决标准化问题。目前科学家尚未建立统一的血液蛋白标志物评估标准，不同研究可能使用的方法和标准不同。

冯建峰也认为，血液蛋白水平受多种因素影响，包括年龄、性别、健康状况、药物使用等，因此需要充分考虑这些因素的影响。目前，仍需大规模和长期的研究，来验证血液蛋白标志物在痴呆预测中的准确性和可靠性。

研究人员发现可导致 肿瘤细胞铁死亡的关键酶

科技日报讯(记者王春)2月27日记者获悉，同济大学医学院、同济大学附属第十人民医院教授王平团队，揭示了胆固醇合成通路关键酶能通过调控中间代谢物7-脱氢胆固醇的水平，调控与肿瘤、缺血再灌注器官损伤等多种疾病密切相关的铁死亡敏感性。这一重要发现为治疗肿瘤及缺血再灌注器官损伤提供了潜在靶点和策略。相关研究成果日前发表于国际学术期刊《自然》。

程序性细胞死亡与肿瘤、心脑血管等重大疾病的发生发展密切相关。铁死亡是近年来鉴定的一种由铁依赖的磷脂过氧化引起的新型细胞死亡形式。为全面解析铁死亡的具体调控机制，研究团队通过全基因组CRISPR筛选技术，发现远端胆固醇合成通路关键酶能够差异调控铁死亡敏感性，并通过一系列实验确定了远端胆固醇合成通路中的中间代谢物7-脱氢胆固醇的水平能直接影响细胞对铁死亡的敏感性。

在肿瘤治疗方面，研究团队发现，一些肿瘤细胞系的生存依赖于7-脱氢胆固醇，而抑制这类肿瘤细胞中7-脱氢胆固醇的产生，能够直接诱导肿瘤细胞铁死亡的发生，从而抑制肿瘤生长。在器官损伤治疗方面，研究表明，通过药理学靶向抑制7-脱氢胆固醇还原酶，可以有效在小鼠体内积累7-脱氢胆固醇，并治疗小鼠的缺血再灌注损伤。因此，研究团队认为，通过靶向抑制远端胆固醇合成中的关键酶来调控7-脱氢胆固醇的水平，可能成为临床治疗肿瘤或器官损伤的新靶点。

本版图片由视觉中国提供