

( 内部资料 免费交流 )

# 醫學信息

YIXUE XINXI

2011 年第 4 期

( 总第 470 期 罕见病专刊 )

MEDICAL INFORMATION



上海市医学科学技术情报研究所

## 编者按

罕见疾病简称“罕见病”，是指患病率很低、很少见的疾病。根据世界卫生组织的定义，罕见病为患病人数占总人口的0.65%~1%的疾病。目前，世界卫生组织已确认的罕见病有5000~6000种，大约占人类疾病种类的10%。多数罕见病是慢性严重性疾病，通常会危及生命。约有80%的罕见病是由遗传缺陷引起的。由于多数罕见性遗传病尚无药可治，对这些疾病的早期诊断和早期干预，减少疾病后遗症的发生非常重要。

由于发病率极低，罕见病在我国一直没有被卫生机构、医药企业及社会各界所重视。对罕见病的研究较少、罕见病检测能力低下、诊断方法欠缺、治疗方法极少、治疗药物依靠进口、预防效率低下等，这使得许多罕见病患者无法得到及时的诊断和有效的治疗。

近年来，随着生物技术的发展，以及陆续出台的一些相关法律保护下，国际上已研制出一些罕见病的诊断方法和治疗药物，有为数不少的国家积累了很多罕见病的药品研发与防治经验，使许多以往无法医治的罕见病得到了治疗和控制。世界各国的罕见病患者正在接受这些药物治疗，其病情及生活质量得到了大大的改善。

近年来，罕见病在中国大陆地区受到了越来越多的关注，相信随着对罕见病关注度的提高，中国在罕见病的研究和防治上会取得更多的成果。本期《医学信息》将就罕见病相关领域进行专题介绍，包括部分罕见性遗传病介绍、罕见性遗传病的检测方法、罕见病当前国际政策介绍、我国罕见病政策发展方向的探讨等。

# 醫學信息

## MEDICAL INFORMATION

1976年创刊 2011年第4期(总第470期) 2011年5月30日出版

### 主 管

上海市卫生局

### 主 办

上海市医学科学技术  
情报研究所

### 编辑出版

《医学信息》编辑部  
上海市建国西路602号  
邮编: 200031

电话: 021-64456795

传真: 021-64456795

### E-mail:

qbsyxxx@yahoo.cn

### 网 址:

www.shdrc.org

### 刊名题字:

王道民

### 主 编:

徐建光

### 常务副主编:

张 勘

### 副主编:

丁汉升 王剑萍

### 编辑部主任:

任建琳

### 责任编辑:

杨晓娟

### 编 辑:

吴家琳 胡苑之

上海市连续性内部资料

准印证(K)0663号

## 目 次

中国罕见病防治的机遇与挑战 .....	( 1 )
1 罕见病定义 .....	( 1 )
2 罕见病研究面临的主要问题 .....	( 1 )
3 罕见病防治建议 .....	( 2 )
罕见病当前国际政策及现状介绍 .....	( 3 )
1 不同国家和地区关于罕见病的政策概况 .....	( 3 )
2 美国对罕见病的政策 .....	( 4 )
3 欧盟对罕见病的政策 .....	( 4 )
4 我国台湾地区对罕见病的政策 .....	( 5 )
5 我国对罕见病的研究及政策 .....	( 5 )
我国罕见病政策发展方向的探讨: 基于 EUROPLAN 项目 .....	( 7 )
1 EUROPLAN项目的背景 .....	( 7 )
2 EUROPLAN项目的优先领域 .....	( 7 )
3 对我国制定罕见病相关政策的建议 .....	( 9 )
罕见性遗传病的检测方法及疾病筛查 .....	( 11 )
1 遗传性代谢病的诊断方法 .....	( 11 )
2 细胞分子生物学技术的应用 .....	( 12 )
3 新生儿疾病筛查 .....	( 13 )
4 高危人群的产前筛查和产前诊断 .....	( 14 )

<b>部分罕见性遗传病介绍</b> .....	( 15 )
1 重型地中海贫血(thalassemia major) .....	( 15 )
2 戈谢病(Gaucher's disease) .....	( 15 )
3 粘多糖贮积症(mucopolysaccharidosis, MPS) .....	( 16 )
4 糖原贮积症(glycogen storage disease, GSD) .....	( 16 )
5 庞贝病(Pompe disease) .....	( 16 )
6 法布雷病(Fabry disease) .....	( 17 )
7 异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy, MLD) .....	( 17 )
8 苯丙酮尿症(phenylketonurics, PKU) .....	( 17 )
9 肝豆状核变性(威尔森氏病, Wilson Disease, WD) .....	( 18 )
10 假肥大性肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD) .....	( 19 )
11 脊髓性肌肉萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA) .....	( 19 )
12 Lowe综合征 (Lowe syndrome) .....	( 19 )
13 亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease) .....	( 20 )
14 线粒体病(mitochondrial defect).....	( 20 )
15 成骨不全症(osteogenesis imperfecta, OI) .....	( 20 )
16 爱伯特综合征(Apert syndrome) .....	( 21 )
17 遗传性表皮松解性水疱症(hereditary epidermolysis bullosa) .....	( 21 )
<b>中国大陆近年来罕见病防治工作大事记</b> .....	( 22 )
<b>动态</b> .....	封三
上海市医学会科研管理专委会青年学组成立.....	封三
第四届上海职工科技节闭幕.....	封三

**本期特约审稿专家:** 上海交通大学医学院附属新华医院李定国教授

# 中国罕见病防治的机遇与挑战

马端<sup>1</sup> 李定国<sup>2</sup> 张学<sup>3</sup> 贺林<sup>1</sup> (1. 复旦大学出生缺陷研究中心; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院; 3. 中国协和医科大学基础医学研究所)

## 1 罕见病定义

罕见病的定义在不同国家是有差别的。美国定义为每年患病人数少于20万人(或发病人口比例 $< 1/5\ 000$ )的疾病<sup>[1]</sup>; 欧洲定义为发病人口比例 $< 5/10\ 000$ <sup>[2]</sup>的疾病; 日本定义为患病人数少于5万(或发病人口比例 $< 1/2\ 500$ )的疾病<sup>[3]</sup>; 澳大利亚定义为患病人数少于2 000例的疾病<sup>[4]</sup>。

按照美国对罕见病的定义, 根据美国国立卫生院(NIH)的统计, 目前已有近7 000种疾病被确定为罕见病, 约占人类疾病的10%<sup>[1]</sup>。在已经发表的文献中, 有近8 000种疾病被称作罕见病<sup>[2]</sup>。按照欧洲的定义, 约有6%的人口罹患罕见病, 也就是说, 在欧洲27个国家的5亿常住人口中, 约有3 000万罕见病患者<sup>[2]</sup>。

在学术和政策制定的双重需求下, 2010年5月17日, 中华医学会医学遗传学分会在上海组织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以及在罕见病研究领域涉猎较深的权威临床专家20余名, 与会专家经过热烈讨论, 对中国的罕见病定义达成以下共识: 患病率 $< 1/500\ 000$ , 或新生儿发病率 $< 1/10\ 000$ 的疾病可以称为中国的罕见病。

按照这个定义, 以中国约14亿人口为基数计算, 每种罕见病的患病人数约为2 800人。以目前国际上公认的约6 000种罕见病为计算基数, 则中国罕见病总患病人口为1 680万。相对于欧洲约3 000万人的罕见病患者, 这个估算数字是很保守的, 但符合中国的实际情况。需要说明的是, 如果按照患病率为 $1/500\ 000$ 进行统计, 中国罕见病的数量也许少于6 000种, 因此中国罕见病实际患病人数可能是少于1 680万。

各国罕见病的定义之所以不同, 可能存在至少3个方面的原因: 一是由于同一种疾病在不同的国家和地区有不同的发病率; 二是某些疾病的发生率在不断地发生变化; 三是文化和经济水平也可能对罕见病的定义有所影响。

## 2 罕见病研究面临的主要问题

目前, 中国在罕见病领域存在的学术问题主要有: (1) 发病率不明确: 由于中国未开展罕见病全国流行病学调查, 因此各种罕见病的发病率均不确切。(2) 病因未知: 罕见病可以粗略地分为遗传性罕见病和非遗传性罕见病。部分单基因遗传性罕见病的病因是明确的, 但大多数多基因遗传性罕见病的病因未明。许多非遗传性罕见病是由后天环境改变所致, 真正的发病原因也不清楚。(3) 发病机制不清楚: 即使已知病因的罕见病, 对其发病机制仍然不清楚, 使得防治的难度很大。对于病因未知的罕见病, 对其发病机制的了解更是无从谈起。(4) 诊断方法

欠缺: 美国对遗传性罕见病的检测已超过 1 000 种, 而中国在临床上已经应用的罕见病诊断项目仅有 20 种左右。凡是已经明确病因的罕见病, 特别是单基因遗传性罕见病, 都可以用目前的诊断技术进行筛查或诊断。问题是 中国对疾病诊断方法进入临床使用的控制甚严, 需要通过繁复的申报程序才能得到许可, 极大地滞后了对罕见病的诊断时间。(5) 治疗方法极少: 罕见病种类繁多, 发病率不一, 只有很少的罕见病有治疗药物。迄今美国 FDA 共批准了 360 余种罕见病治疗药物, 欧洲批准了 60 余种, 其他国家批准的药物很少。罕见病治疗药物的数量并不对等于可以治疗的罕见病数量, 多种药物是治疗同一种罕见病的。中国目前尚没有一种针对罕见病治疗的研发药物上市。对于那些在海外上市的罕见病治疗药物, 由于政策和价格因素, 也极少能够进入中国临床使用。(6) 预防效率低下: 罕见病与出生缺陷病一样, 都应实施三级预防。一级预防针对孕前, 二级预防针对孕期, 三级预防针对新生儿。预防成效与诊断水平、遗传咨询水平和干预水平密切相关。由于中国在这三级预防水平都不高, 所以罕见病的预防效率不尽如人意。

### 3 罕见病防治建议

针对以上问题, 可在以下几个层面展开协作研究: (1) 开展全国或区域性罕见病流行病学调查: 最佳的方法是, 在人口普查时加上疾病信息的项目, 会使许多疾病的发病率得以显现。此外, 还可进行专项罕见病调查。(2) 加强病因学和发病机制研究, 中国是人口大国, 罕见病的绝对病例数较多, 病例资源的共享、人力和物力的多中心协作, 可以弥补整体研究起步较晚和研究水平较低的不足。(3) 提高诊断水平: 由于发病率低, 许多临床医生并不熟悉罕见病的症状和体征, 特别是早期诊断更困难。政府主管部门可考虑在不同地域建立罕见病诊断中心, 有条件的医院可建立遗传学科或罕见病学科, 由专职医生或遗传咨询师对罕见病患者实施检查; 国家应考虑降低诊断技术进入临床的门槛, 使基因检测和分子检测尽快为罕见病的诊断服务。(4) 积极研制新的治疗药物: 借鉴发达国家的成熟经验, 在法规上保证孤儿药研发企业能够享受到有充分回报率的优惠政策。(5) 完善罕见病三级预防体系: 中国出生缺陷(包括罕见病)的一级预防归人口与计划生育委员会负责, 二级和三级预防为卫生部门主管负责, 虽然分工职责明确, 但三级预防的连续性有所脱节, 如何使三级预防能够顺利衔接, 是政府部门应该考虑的另外一个重要问题。

#### 参考文献

- 1 <http://raredisease.info.nih.gov/RareDiseaseList.aspx?PageID=1>
- 2 <http://www.eurordis.org/about-rare-disease>
- 3 [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?Ing=EN&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTPHANDRUGS\\_JAP](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?Ing=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTPHANDRUGS_JAP)
- 4 [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?Ing=EN&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTPHANDRUGS\\_AUS](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?Ing=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTPHANDRUGS_AUS)

\* 本文选编自中国循证儿科杂志, 2011, 6(2): 81-82.

(编辑: 杨晓娟)

## 罕见病当前国际政策及现状介绍

魏珉<sup>1</sup> 张瑞丽<sup>2</sup> 赵志刚<sup>3</sup> (1. 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院儿科; 2. 中国中医科学院望京医院药剂科; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院药剂科)

罕见疾病简称“罕见病”,顾名思义是指患病率很低、很少见的疾病。罕见药也称“孤儿药”,主要是指用于治疗、诊断、预防罕见疾病或罕见状态的药物、疫苗、诊断试剂等。约有80%的罕见病是由遗传缺陷引起,因此罕见病一般是指“罕见性遗传病”。据WHO报道<sup>[1]</sup>,目前已确认的罕见病有5000多种,大约占人类疾病种类的10%;约有50%的罕见病在出生时或者儿童期即可发病,病情常进展迅速,死亡率很高,多数尚无有效的治疗方法,给患者家庭造成的痛苦巨大。

### 1 不同国家和地区关于罕见病的政策概况

罕见病是个相对、动态、变化的概念,世界不同国家和地区对罕见病的界定和划分没有一个统一的标准,各国对罕见病的不同定义,与其人口、经济发展水平及罕见病药物研发的激励政策和对罕见病诊疗费用的覆盖范围有关。表1概括了主要国家和地区对罕见病的界定及用药范围的规定<sup>[2-4]</sup>。

表1 不同国家和地区对罕见病及其用药的规定

项目	美国	欧盟	澳大利亚	日本	韩国	台湾地区
人口数(万)	30 500	50 000	2 100	12 700	4 800	2 300
法规政策及颁布时间(年)	孤儿药法案 1983	EC 141/2000 规章 2000	罕见病用药 方针 1998	罕见病用药管 理制度 1993	罕见病用药 指导 2003	罕见病防治及 药物法 2000
认定为罕见病的患病人数	7.5/万人	5/万人	1.1/万人	4/万人	4/万人	1/万人
估计影响人群	< 200 000	0.05%	< 2 000	< 50 000	< 20 000	< 2 300
适用范围	药品、生物制品、医用器械、医用食品、注射用营养品	药品、生物制品(包括疫苗和体内诊断试剂)	药品、生物制品(包括疫苗和体内诊断试剂)	药品、生物制品和医用器械	药品、生物制品和医用器械	药品、生物制品
市场独占期	7年	10年	5年	10年	6年	10年
税金减免	临床研究费用的10%	鼓励各成员国给予优惠	无	药物开发的6%+不超过公司税的10%	无	无
研究资助	临床试验	有	有	整个研究过程	无	无
快速审评程序	有(中央审批)	有	有	无	有	有
再审查	有	上市后6年	每12个月	有	无相关资料	每12个月
申请资料准备的技术支持	有	有	无	有	无	有
医疗保障制度	政府医疗保健计划、商业保险	27成员国政策不一	救生药品基金计划	国家健康保险,药物价格优惠10%	医保报销2/3	药物及维持生命所需特殊营养品费用全额报销

下面以美国、欧盟和我国台湾地区为例,就目前国际上罕见病相关政策法规及用药情况做一简单介绍。

## 2 美国对罕见病的政策<sup>[5-7]</sup>

### 2.1 孤儿药法案的产生

1981年,制药企业协会建立了罕见病药物委员会。1983年美国罕见疾病组织(NORD)成立,同年通过了《孤儿药法案》。同时成立相应机构,在美国FDA内组建了“罕见病产品开发办公室(OOPD)”,在国立卫生研究院内成立了“地方罕见病研究中心”,以促进罕见药物的开发、协调和管理。

### 2.2 孤儿药的认定标准及激励措施

该法案提出孤儿药的认定标准:即在提出孤儿药认定申请之时,美国国内发病人数少于20万例的疾病,或美国国内发病人数超过20万例,但该药品在美国的销售额根本不可能抵偿该药品研发和上市的成本。并采取直接激励的措施:如给予7年市场排他性期间;临床试验减税,减免金额的上限为与该药品相关的临床试验费用的50%;免除申请费用(但仍需要支付产品费用和企业费用);必要时可以申请联邦研究补助金。间接激励的措施包括:帮助完成临床试验计划书;加速审评:美国FDA可在6个月以内优先审评孤儿药;要求的临床试验在数量和规模上可能也有别于对其他申请人的一般要求;激励降低营销成本。

### 2.3 孤儿药法案对药物研发产生的影响

20年后美国对这一立法效果进行了评估,得出结论:《孤儿药法案》极大地促进了各公司投身于罕见药开发,刺激了美国生物科技行业的发展。与该法案制定前20年相比,在通过该法案的20年后针对罕见病所批准的药品数量增长了大约4倍,生产的罕见病药品为1100多万名罕见病患者提供治疗,如无这些药品,这些患者的生命则会受到严重威胁且无适当的治疗手段。

## 3 欧盟对罕见病的政策<sup>[7]</sup>

### 3.1 EC 141/2000的产生

1994年欧盟成立欧洲药品评价管理局(EMA),为所有新药提供注册审查。EMA中有孤儿药品委员会(COMP),包括每个成员国1位医学专家,3位由欧盟委员会指定的成员及3位由欧盟委员会建议参与的患者代表。其职责包括:评审孤儿药认定申请,为欧盟委员会与欧盟孤儿药政策相关的事务提供援助;建立罕见病专家数据库;开展国际合作(WHO、日本、北美)等。欧盟委员会于1996年开始制定孤儿药品条例EC 141/2000,该条例由欧洲议会审核通过并于2000年4月实行。

### 3.2 对孤儿药的认定标准及相关激励措施

EC 141/2000规定了孤儿药的认定标准:

(1) 该药品将用于诊断、预防或者治疗某种危及生命或慢性消耗性的病症,在提出申请之

日该病症的感染者在欧盟范围内不超过万分之五；或将用于诊断、预防或者治疗某种危及生命的严重病症或严重的慢性病的药品，如果不提供激励，该药品在欧盟上市产生的回报不足以证明必要投资的合理性；

(2) 尚无得到欧盟许可的用于诊断、预防或者治疗该病症的令人满意的方法，或者尽管存在这样的方法，但这种药品对于该病症的感染者具有重大益处。

同时该规章采取了10年市场排他性期、如需援助可通过协议方式获得、减免申报费用、建立研究资金等激励措施。

欧盟各成员国关于罕见病的立法进展不一，法国、比利时、卢森堡、葡萄牙等国对罕见药开发申报可减免税费；意大利则对罕见药物研发提供资助；丹麦、芬兰、拉脱维亚、西班牙、瑞典、立陶宛、英国等国仅有特别预算和补贴；其他各国尚未立法。

### 3.3 欧盟立法效果

截至2009年2月，欧盟委员会已经认可了619个罕见病药物产品，其中47个已获得欧盟的上市授权。欧洲罕见病药品委员会工作组（COMP WGIP）自2001年成立以来，成为欧洲罕见病药品委员会、欧洲医药评价署（EMA）以及患者、学术团体和行业等各方就罕见病药物产品问题进行对话的唯一平台。该工作组的经验已经转化为一些成功项目。

## 4 我国台湾地区对罕见病的政策<sup>[9, 10]</sup>

### 4.1 我国台湾地区相关法规对罕见病的定义

我国台湾地区于2000年通过了“罕见疾病防治及药物法”，提出的罕见病认定标准为：

(1) 罕见病意味着患病率在万分之一以下，且经罕见疾病及药物审议委员会认定的疾病，或在特殊情况下经卫生署认定并公告的疾病。

(2) 特殊情况，是指疾病患病率超过万分之一，或难以计算，而其诊断治疗所需的方法或药物取得确有困难，经罕见疾病及药物审议委员会认定者。

### 4.2 医疗补助范围及孤儿药研发激励措施

医疗补助范围：对罕见疾病治疗方式或遗传咨询建议有重大影响的诊断费用；以及国内外研究证实具有相当疗效，经普遍采用或已进入多中心临床试验的治疗、药物及维持生命所需的特殊营养食品费用。补助额度以实际发生数的70%为限，但低收入患者的医疗费用、罕见遗传病患者使用的药物及维持生命所需的特殊营养食品费用，可以获得全额补助。

在我国台湾地区对研发孤儿药的激励措施有：10年市场排他期；对生产和研发者给予奖金奖励，所需经费由卫生署编列预算支出，也可接受团体、单位或个人的捐助。

## 5 我国对罕见病的研究及政策<sup>[11]</sup>

我国1999年版的《药品注册管理办法》就提到罕见病和治疗罕见病新药。2009年1月9日，新药注册特殊审批管理规定正式颁布实施，并将罕见病用药审批列入特殊审批范围。2010年5月17日，中华医学会医学遗传学分会在上海召开相关专家会议，对中国罕见病定义达成共识：

即考虑到我国人口基数较大,参照香港和台湾等地区及周边国家如日本等的罕见病发病率,将罕见病定义为患病率低于五十万分之一;在新生儿中发病率低于万分之一的遗传病可定义为罕见遗传病。会议呼吁共同关注罕见遗传病,首先关注那些已有特效治疗药物和方法、且危及生命的严重疾病或严重的慢性消耗性疾病,强调对这类疾病一定要早期诊断,及早治疗,防止病程不可逆转。

虽然罕见病在我国发病率极低,诊断和治疗手段有限,但罕见病患者同样应与常见病患者一样分享我国改革开放的成果。然而,至今我国仍无自主研发生产的罕见病药物上市,患者只能期待国外药品公司在中国尽快获得罕见病药物的注册。我国可以针对国情适当借鉴其他国家和地区的措施及相关政策,制定相应的鼓励政策和优惠措施,鼓励医药企业和科研机构针对此类疾病的药物研究和开发,使孤儿药用以改善患者的生存质量,减轻国家、社会和家庭的负担。

#### 参考文献

- 1 凌寒,刘鼎.罕见病患者亟待关注中华慈善总会罕见病救助计划在京启动.中国医药导报,2009,6(24):4.
- 2 张延军,王静波,郭剑非.美国孤儿药法案及其对新药研发的影响.中国药物经济学,2010,27(1):27-34.
- 3 许关煜,李敏华.国外罕见病用药研究开发动态.上海医药,2004,25(1):33-35.
- 4 罕见病政策与法规[OL].中国罕见病网.<http://www.Chinararedisease.cn/5-1.html>.
- 5 FDA. Cumulative List Designated Approved Orphan Products[OL].<http://www.rarediseases.ore/> 2009-05-05.
- 6 王海英.美国药品申报与法规管理.北京:中国医药科技出版社,2005.69-70.
- 7 FDA. Tax Credit for Testing Expenses for Drugs for Rare Diseases or Conditions[OL].<http://fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/Incentives/default.htm>
- 8 EMEA. Regulation(EC)No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products[OL].全球法规网<http://policy.mofcom.gov.cn/PDFView?id=fe1787ee-5965-4de1-88de-7ed81830bece&libcode=flaw>. [2000-1-22].
- 9 林禹鸿.台湾罕见疾病防治与药物法的启示.2009年中国药学会药事管理专业委员会年会暨“国家药物政策与《药品管理法》修订研究”论坛论文集,2009:117-124.
- 10 台湾罕见疾病个案特殊营养品与罕见疾病药物流中心[OL].<http://www.rfdlmc.tw/>. [2009.6.24].
- 11 杨俊坚.保障体系奠定罕见病用药市场基础[OL].医药经济报.[http://www.yyjjb.com/html/2010-11/22/content\\_129815.htm](http://www.yyjjb.com/html/2010-11/22/content_129815.htm). [2010-11-22].

\* 本文选编自药品评价,2010,7(22):48-51

(编辑:杨晓娟)

# 我国罕见病政策发展方向的探讨：基于 EUROPLAN 项目

何江江<sup>1</sup> 张崖冰 李振红<sup>2</sup> 王晓峰<sup>3</sup>

1. 上海市卫生发展研究中心; 2. 上海市闸北区卫生科技与信息中心; 3. 北京大学公共卫生学院

## 1 EUROPLAN 项目的背景<sup>[1]</sup>

欧洲罕见病国家计划发展项目 (EUROPLAN) 为期三年 (2008 ~ 2011 年), 是欧洲委员会公共卫生领域 (2003 ~ 2008 年) 的社区行动项目。在意大利国家卫生研究所罕见病国家中心的协调下, 30 个来自不同国家的合作方和欧洲罕见病组织 (EURORDIS) 均加入了这一项目, 各利益相关者 (包括卫生行政部门、卫生专业人员、研究人员和罕见病患者等) 也积极参与该项目。

EUROPLAN 项目的主要职能是制定罕见病的国家计划和战略, 执行相关文件, 尤其是欧盟理事会制定的相关准则。它的另一项重要功能是“工具箱”, 为指导各国在国家层面上开展罕见病的相关工作提供一套“工具与例子”, 使之与欧洲共同战略相统一, 并为将来可能进行的罕见病医疗卫生服务协作打下基础, 改善欧盟成员国对罕见病患者提供的医疗卫生服务。

## 2 EUROPLAN 项目的优先领域<sup>[1]</sup>

### 2.1 罕见病领域的计划和战略

由于欧洲各国罕见病领域的经验水平不同, 各国罕见病领域计划和战略的制定程序存在一定的差异, 但各国均在此过程中采取下列共同措施: (1) 评估患者需求和卫生系统资源; (2) 建立国家计划和战略的支持机制; (3) 起草计划和战略; (4) 在倡议和行动层面取得共识; (5) 确保可持续性发展; (6) 监督执行情况, 评估结果, 修订计划, 建立涉及不同利益相关者的管理机制。

在计划和战略中, 制定有限数量的优先行动 (5-10 个)。目前各国的罕见病国家计划和战略有以下共同优先领域: (1) 罕见病特异性的识别; (2) 向患者和社会提供疾病信息; (3) 让患者更好的获得医疗服务; (4) 及时和适当的诊断; (5) 提高治疗和所需药品 (如孤儿药) 的可及性; (6) 罕见病领域的研究; (7) 专业人员培训; (8) 患者权力维护; (9) 医疗服务和专门社会服务的改善。

现有国家计划和战略的有效期不是固定的, 平均有效期为 3 ~ 5 年, 为了提高其可持续性和权威性, 各国提出了相关改进措施。欧洲各国认为, 在某些情况下, 罕见病国家计划和战略应扩大到改善其他疾病的医疗服务方面; 同时加强信息传播, 以确保其对罕见病患者的行为和卫生系统绩效产生有效影响; 将罕见病计划纳入到现有卫生体系的总体框架之中, 设计为循环的政策制定过程; 并建立一套监测评价机制, 定期监测各项措施的进展情况, 评价取得的成果。

## 2.2 罕见病的合理定义、编码和目录

疾病编码是欧洲罕见病倡议的中心议题之一。罕见病规划在制定中遇到的主要问题包括诊断困难、错误分类和缺乏相应编码等,致使大部分罕见病的疾病经济负担无法得到准确计算。由于存在编码、分类以及诊断恰当性等问题,流行病学评估难以开展,导致卫生系统跟踪罕见病非常困难。人们期待ICD11(预计2014年出版)的应用能够使罕见病的有关编码问题得到解决。

特定疾病或罕见病组登记通常是现有罕见病资料的唯一来源,应明确和落实相应措施,以确保疾病登记的可持续性和数据质量,加强与罕见病研究、公共卫生和社会支持的协作。而且,登记对卫生规划、评估药品效果和控制服务质量等方面也有重要作用。

同时,罕见病的登记对及早发现个体健康因素或环境因素的变化有着重要作用,如先天性畸形、儿童癌症以及职业因素导致的罕见肿瘤等。对卫生行政部门来说,其中任何一种疾病发病率的增加都可能是一个危险信号。

## 2.3 罕见病的研究

由于罕见病存在患病人数少、种类多、大多数罕见病缺乏合适实验模型、终点定义不清以及资源有限等问题,相关研究工作难以开展。因此,在罕见病的研究领域,开展国家、欧洲、国际层面的合作项目是非常必要的。

临床试验是罕见病新疗法研究过程中非常重要但常常受到限制的一个步骤。临床试验的国际合作可以积累一定的患者数量,从统计学上增强研究的说服力,从而提高罕见病治疗效果的评估能力。

罕见病医疗质量的提高和治疗用药及方法的创新是罕见病治疗的重要内容,因此加强卫生系统研究机构和组织的合作是非常重要的,尤其是罕见病专业中心之间的合作。

## 2.4 罕见病专业中心和参考资料网

国家或区域专业中心及其网络是提高罕见病服务能力和水平的有效措施。国家专业中心网络的设立及维护是国家计划和战略的优先工作之一。然而,由于现有专业中心的组织结构及其在国家卫生体系中的地位、工作重点和资金来源等都有显著的差异,目前欧洲多数国家并未设立罕见病专业中心,也不知道专业中心如何设立。国家专业中心网络之间的建立及在此基础上的国际合作是解决上述问题的有效措施。网上服务和远程医疗设施能通过多种方式支持网络建设。

诊断延误是罕见病治疗中的常见现象,常常会导致严重后果。诊断是患者获得合理治疗的基础,但是目前罕见病的诊断存在如下问题:(1)鉴别诊断困难;(2)相应转诊体系缺乏;(3)可用诊断测试稀缺。在网络提供罕见病服务的背景下,诊疗指南是提高罕见病治疗质量和水平的重要工具之一,但是目前罕见病领域的诊疗指南相当缺失,因此,开发、共享和使用罕见病的诊疗指南非常必要,能提高医生的诊断能力和加强优质临床实践的传播。

疾病登记和专业人员培训对罕见病诊断和治疗等方面起着极其重要的作用。为获得合理的诊断检测和有效的治疗,将某些罕见病纳入到疾病筛查项目中是一个有效的罕见病发现机制。各成员国之间的合作有利于筛查项目的开展,为患者制定科学的康复程序,使其达到并维持最

高水平的身体、感官、智力、心理和社会功能。

## 2.5 收集罕见病的相关专业知识

为使患者获得及时、合理的诊断和高质量的治疗,非常有必要开展专业人员培训、最佳临床实践的开发交流与教育。根据专业人员在罕见病服务中的不同作用,相关机构可以利用不同方式对他们进行培训和教育,使所有卫生专业人员都知道罕见病的基本知识、诊断难点及专业的卫生服务机构。

目前,由于基因检测技术的快速发展,开展罕见病的新生儿或目标人群筛查项目已成为可能,而此项措施是预防罕见病的最好方法。在此过程中我们还要认识到某些疾病的地理分布特点,以及不同国家的公共卫生问题和社会问题的差异。

通过国际网络的合作,促进临床研究资源的整合,加快不同欧盟成员国临床指南的使用,可以在一定程度上解决罕见病领域循证临床指南缺乏的问题。欧盟和国际层面罕见病专业知识的汇集有益于新疗法的研发。目前,大多数罕见病的治疗都是利用现有药品进行复合治疗,而制药企业往往不愿意支持这种药品的新适应症开发。因此,这些研究往往是上述网络中的学者合作开展的。

## 2.6 对患者组织的授权

作为对罕见病患者组织授权的结果,在许多情况下,罕见病患者对研究项目的确定和卫生政策的制定发挥了积极有效的作用。此外,授权也可以促进患者自身进行更好的日常需求管理,提高其治疗依从性,解决其心理问题,提高其社会融入感。患者组织在疾病信息提供、研究经费资助和医疗服务改善等领域发挥着积极作用。

罕见病患者协会创建的特定疾病网站往往是患者非常重要的信息来源。电话求助热线对提供一般和特定的罕见病信息也起到重要作用。这些求助热线及其他互动式信息和支持服务应列入罕见病国家计划和战略。

针对罕见病患者开展的各项社会服务,如入学服务、就业服务和临时性照顾等措施,可以有效地改善这类人群的福利状况,进而提高罕见病患者及其家属的生活质量。

## 2.7 可持续性发展

在评估罕见病患者服务提供和改善方面的投入时,应该考虑卫生服务的可及性、公平性以及平等、团结等首要社会价值观体系,同时与罕见病患者因健康改善而节省的社会成本相均衡。如果各成员国能够在罕见病领域国际合作中的决策和责任达成一致,这将极大促进罕见病服务的全程提供和可持续性发展。

# 3 对我国制定罕见病相关政策的建议

## 3.1 注重综合性和全面性

罕见病国家计划和战略是在国家层面开展和实施的,并在特定时间内完成的,是关于罕见病的一系列综合、全面的卫生政策与社会政策。人力、财力、基础设施等资源的合理分配对于国家计划和战略的开展与实施有着特殊作用。EUROPLAN项目的7个优先领域表明,罕见病

政策的制定应强调以下两点：一是综合性，即相关战略能够进行最大限度的协同互补，避免重复；二是全面性，即充分考虑大部分罕见病患者的需求（如医疗服务和社会服务等）。我国有必要制定专门的罕见病国家计划和战略，为罕见病患者提供综合、全面的卫生服务和社会照顾，并加强国际和国内各地区的合作。

### 3.2 注重地区差异性

对于大多数国家来说，罕见病是一项新的挑战和问题。当面对明确病因和临床特征的疾病时，这些国家通常可以从公共卫生的角度讨论共性问题，最终制定有针对性的具体措施。但是在罕见病领域，目前各国在卫生与社会组织体系、人口规模、罕见病专业知识与治疗水平、可用资源等方面各不相同，使得罕见病患者服务提供及其可行性方面存在较大的差异。我国各地之间也存在同样差异，这决定了各地在罕见病患者应得到怎样诊断和治疗的问题上也有很大分歧。由于各地政策的制定和实施条件不一样，我国在制定罕见病政策时应在具备条件的地区先行试点，进而形成成熟的国家计划，以确保不同地区之间在罕见病治疗服务和药品等方面的可及性和公平性。

#### 参考文献

- 1 European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN). RECOMMENDATIONS FOR THE DEVELOPMENT OF NATIONAL PLANS FOR RARE (GUIDDISEASESANCE DOCUMENT) [EB/OL]. [http://www.europlanproject.eu/ContenutoPage/123/en-GB/project/latest-documents.aspx.\(2010-07-13\) \[2010-10-20\].](http://www.europlanproject.eu/ContenutoPage/123/en-GB/project/latest-documents.aspx.(2010-07-13) [2010-10-20].)

\*本文选编自卫生政策研究进展，2010，3(10): 29-35

(编辑：杨晓娟)

# 罕见性遗传病的检测方法及疾病筛查

杨晓娟 上海市医学科学技术情报研究所医学科学情报研究部

约 80% 的罕见病由遗传缺陷引起。遗传性代谢病、神经系统发育及功能异常、先天性畸形和染色体异常等是较常见的罕见性遗传疾病。对罕见性遗传疾病全面、正确的诊断是有效防治疾病的前提。随着医学技术的发展,目前已经形成了不少用于罕见性遗传病的诊断方法。同时,新生儿疾病筛查、产前诊断和产前筛查的开展对预防罕见性遗传病的发生起到了积极的作用。

## 1 遗传性代谢病的诊断方法<sup>[1]</sup>

遗传性代谢病 (inherited metabolic diseases, IMD) 发病机理复杂,临床表现多样且缺乏特异性,涉及机体各系统组织器官。一些 IMD (如溶酶体贮积病) 已有相对特效治疗方法,早期诊断、早期治疗对降低病死率、减少远期神经系统后遗症意义重大。

IMD 的诊断必须依靠实验室检查。常规的实验室检查可提供诊断的线索,确诊试验包括异常代谢产物的检测、酶活性的测定以及基因突变分析。

近年,检出的代谢病病种随着诊断技术的提高逐年增多,目前可以诊断的 IMD 达到 100 余种。常用的检测方法包括以下几类:

### 1.1 尿显色分析

这是一组简易筛查几种常见 IMD 的方法。

- (1) 三氯化铁试验: 用于典型苯丙酮尿症、组氨酸血症和羟基犬尿酸尿症的筛查。
- (2) 2',4'-二硝基苯肼反应: 用于苯丙酮尿症、枫糖尿症、组氨酸血症的筛查。
- (3) 偶氮对硝基苯胺试验: 甲基丙二酸血症呈阳性。
- (4) 氰化硝普钠试验: 胱氨酸尿症、同型胱氨酸尿症呈阳性。
- (5) 十六烷基溴化铵反应、甲苯胺兰试验: 黏多糖贮积症呈阳性。

### 1.2 枯草杆菌抑制试验

上世纪 60 年代后期,美国学者 Cuthrie 建立了干血滤纸片测定血苯丙氨酸水平,并将此方法用于新生儿苯丙酮尿症筛查。而后应用该原理开展了枫糖尿症、组氨酸血症、酪氨酸血症等代谢病的筛查。

### 1.3 酶活性测定

酶活性测定是最常用的可靠诊断方法。应用酶活性测定能够诊断戈谢病、法布雷病、黏多糖症 (I、V、VI、VIII 型)、糖原贮积症 II 型 (庞贝病)、球型细胞脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、岩藻糖贮积症、黏脂贮积症等 20 几种 IMD。另外,利用经培养的羊水细胞或绒毛,经酶活性测定还可作出产前诊断。溶酶体贮积症是目前用酶活性测定方法进行产前诊断最多的一组疾病。

### 1.4 气相色谱-质谱联用技术 (GC-MS)

自 1966 年 Tanaka 运用 GC-MS 发现首例异戊酸血症以来,GC-MS 在 IMD 的筛查与诊断中广泛应用,并成为有机酸尿症的主要诊断方法。既往对 IMD 的诊断方法多为一次检查一种

物质, GC-MS 分析技术的应用实现了一次检测多种物质的正确性与定量, 大大提高了诊断效率。与传统的有机酸萃取法相比, 该方法诊断的疾病范围增加了近 80 种, 诊断的疾病不仅包括有机酸血症, 还包括氨基酸、单糖、二糖、糖醇、卟啉、嘧啶、核酸类等多种成分的代谢性疾病。

尿液 GC-MS 分析对 IMD 检测有其优点, 但不足之处为标本处理成本高, 分析时间较长, 不适合大规模常规筛查。

### 1.5 串联质谱联用技术 (MS/MS)

MS/MS 技术近年来发展较快, 只需数滴血, 就能在 2 ~ 3 min 对一个标本进行几十种代谢产物分析, 可协助诊断 30 余种 IMD。它的价值在于能够在无症状或症状前期发现疾病, 从而及时治疗。随着技术的完善, 其应用价值日益突出。

目前, 这项技术已在许多国家广泛应用, 对氨基酸代谢障碍、有机酸代谢障碍, 尿素循环障碍及脂肪酸氧化障碍等疾病的防治起到了重要的作用。研究显示, MS/MS 进行新生儿筛查亦具有较高的成本效益比。但 MS/MS 技术应用也有一定的限制, 对于有些疾病仍需进行 GC-MS、DNA 突变、酶等分析来确定。

### 1.6 其他

细胞遗传学技术也可用于某些遗传代谢病的诊断。部分 IMD 必须通过突变基因检测才能诊断或分型, 如甲基丙二酸尿症。肝豆状核变性由于基因序列分析具有较高的疾病检出率和精确性, 有学者推荐其为此类疾病的首选筛查手段。

## 2 细胞分子生物学技术的应用<sup>[2]</sup>

罕见性遗传病的遗传学检测通常需要多种细胞分子生物学技术的综合运用。对染色体异常的检测通常采用染色体核型分析、染色体荧光原位杂交 (fluorescence in site hybridization, FISH)、比较基因组杂交芯片 (comparative genomic hybridization, CGH)、光谱染色体核型分析 (Spectral karyotyping, SKY) 等一系列技术的组合。用于单基因缺陷检测的分子生物学技术包括 PCR、DNA 测序、核酸分子杂交、限制性酶切等, 多种方法的联合使用理论上能检测出所有已知的致病基因突变。

### 2.1 染色体异常的检测

(1) 染色体核型分析: 羊水细胞培养及染色体核型分析是产前诊断染色体病的主要手段, 通过分析可在全套染色体水平筛查发现染色体数目或结构的改变。

(2) FISH 技术: 上世纪九十年代后发展起来的 FISH 技术极大地提高了染色体检测的灵敏度, 然而 FISH 检测无法用于对全套染色体高通量的筛查, 目前临床上主要用于快速诊断染色体数目异常及特定部位的染色体缺失或易位。

(3) CGH 技术: CGH 技术是在 FISH 技术的基础上发展起来的, 一次实验就可检出待测标本整个基因组拷贝数的增减, 目前已被广泛应用于辅助核型分析。

(4) SKY 技术: 该技术只需一次杂交既可展示所有染色体的核型图谱, 可以较方便、全面地分析鉴定染色体的异常。

### 2.2 单基因缺陷检测

随着基因克隆技术的发展, 致病性的突变基因不断被分离和发现, 越来越多的单基因遗传

病可以通过产前基因诊断避免患儿的出生。目前致病基因明确且能进行产前基因诊断的单基因遗传病已达2400余种,较为常见且研究较多的有血友病、进行性肌营养不良(DMD)、苯丙酮尿症(PKU)、肝豆状核变性、地中海贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷等。

#### (1) 对已知点突变的分析技术

聚合酶链-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)是检测基因突变的一种经典方法,适于基因突变类型单一的遗传病诊断,在镰形细胞贫血、地中海贫血等基因突变检测中已得到广泛应用。等位基因特异性PCR检测技术(AS-PCR)也是已经广泛应用于临床的一种重要的基因突变检测技术,它可辨别正常等位基因、突变等位基因杂合子和突变等位基因纯合子。

另外一种在临床上被广泛应用的是PCR-斑点杂交技术,它将PCR技术的高灵敏度与核酸杂交检测的高特异性相结合,被认为是目前除测序之外最准确可靠的突变检测手段之一。

基因芯片(DNA Chip)技术在高通量检测方面具有无比优越性,可有效解决筛查范围局限、突变位置不确定等问题,目前已成功应用于囊性纤维化基因、P53基因、珠蛋白基因、酪氨酸酶基因等多种基因突变的检测。但由于其费用过高,以及芯片本身还存在待完善的问题尚未形成大规模的应用。

#### (2) 对未知点突变的检测技术

PCR-单链构象多态性(PCR-SSCP)技术,它与DNA测序技术相结合,可有效检测遗传病致病基因的未知基因突变。经过多年的发展,该技术已经成为临床基因突变筛查的最主要方法之一。

另外一种操作简单、敏感性高的检测技术是异源双链分析(heteroduplex analysis, HA)技术,该方法结合SSCP技术可以检出近100%的突变,适用于高比例小规模缺失的突变检测。

变性梯度凝胶电泳(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE),该技术具有较高的灵敏度和较好的重复性,但它也只能确定突变的存在,不能确定突变位置。

蛋白质截短实验(protein truncation test, PTT),该技术则是从蛋白质水平检测基因的突变,目前已用于DMD等基因点突变的检测。

变性高效液相色谱层析(Denaturing high performance liquid chromatography, DHPLC)是在SSCP和DGGE基础上建立起来的新的杂合双链突变检测技术,其优点:灵敏、准确、分析速度快、容易实现自动化操作,适用于较大样本中基因突变的筛选。

#### (3) 动态突变检测技术:

动态突变是近年来发现的一种较新的基因突变形式,表现为致病基因内及其两侧序列中一些三核苷酸重复序列重复次数的异常增加,这些重复位点在传代的过程中呈现一种不稳定的状况,一旦重复次数增加超过一定范围就会导致发病。基因动态突变疾病主要见于一些神经系统的遗传病,对该类疾病的基因诊断是一个较新的领域,目前检测方法主要包括Southern杂交和TP-PCR(triplet repeat PCR)等。

### 3 新生儿疾病筛查<sup>[3, 4]</sup>

新生儿疾病筛查是指在新生儿群体中,用快速、简便、敏感的检验方法,对一些危害儿童生命、导致儿童体格及智能发育障碍的先天性、遗传性疾病进行筛检,作出早期诊断,在患儿临床症状出现之前,给予及时治疗,避免患儿机体各器官受到不可逆损害的一项系统保健服务。

新生儿疾病筛查是现代预防医学的一项重要内容,对优生优育、提高人口素质具有深远而积极的意义,也是从根本上降低出生缺陷,提高人口质量的重要措施之一

### 3.1 国际新生儿疾病筛查开展概况

自1961年开创PKU筛查以来,国际新生儿疾病筛查已有近50年发展历史。随着医学科学技术的发展,符合进行新生儿疾病筛查标准的疾病也在不断增加,无论在新生儿疾病筛查的病种,还是在新生儿疾病筛查的技术方法上,都有了非常显著的进步。美国、日本、澳大利亚、加拿大及一些欧洲国家发展较早,筛查病种逐步增多至10余种或已开展了串联质谱技术的筛查服务。在亚洲,日本和韩国发展较快,截至到2001年均已筛查6种疾病,并开展了串联质谱筛查。

### 3.2 国内新生儿疾病筛查开展概况

我国新生儿疾病筛查起步于20世纪80年代初,现全国已有180余家新生儿筛查实验室,主要筛查先天性甲状腺功能低下症(CH)和PKU两种疾病,广东省及广西壮族自治区根据当地疾病谱的特点增加了葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G6PDD)的筛查,南京和上海部分地区增加了先天性肾上腺皮质增生症(CAH)的筛查,上海在2007年将G6PDD也纳入筛查项目,共测定4种疾病。目前,上海、浙江、广州等新生儿疾病筛查中心已逐步开始应用MS/MS开展群体新生儿疾病筛查。

中国的新生儿疾病筛查中心以三级妇幼保健网为基础,与各医疗单位的产科、儿童保健科建立起系统的筛查网络,并承担病人的诊治、随访与评估等,同时也承担新生儿疾病筛查管理工作。从2000年开始,卫生部邀请全国新生儿疾病筛查专家,已先后制定了《新生儿疾病筛查管理办法》、《全国新生儿疾病筛查工作规划》、《全国新生儿疾病筛查技术规范》、《苯丙酮尿症和先天性甲低诊治技术规范》等,有力地推动与规范了全国新生儿疾病筛查工作。

## 4 高危人群的产前筛查和产前诊断<sup>[5]</sup>

对罕见性遗传病的高危人群进行产前筛查和产前诊断正在探索中,我国目前规定的产前筛查疾病只包括21-三体综合征(或称唐氏综合征、先天愚型)和神经管缺陷。国内外运用羊水有机酸测定、胎盘绒毛或羊水细胞的酶学分析与基因诊断技术,在甲基丙二酸血症、丙酸血症、戊二酸血症I型、异戊酸血症等疾病的产前诊断方面取得了成功的经验,但伦理学和法律学问题应特别关注。

总之,随着对罕见性遗传病认识的深入,对筛查、诊断技术的不断改善,越来越多的罕见性遗传病将可在早期得到诊断,使患者得到早期治疗。

### 参考文献

- 1 彭晓音,王立文.遗传代谢病检测技术及治疗研究进展.实用儿科临床杂志,2009,24(20):1607-1610.
- 2 王瑞,余伍忠.分子细胞遗传学技术与产前诊断.中国优生与遗传杂志,2009,17(11):1-4.
- 3 刘伟.串联质谱—新生儿疾病筛查技术的发展趋势.中国妇幼卫生杂志 2011,20(1):42-44.
- 4 赵正言.新生儿疾病筛查在我国的发展.中国儿童保健杂志,2011,19(2):97-101.
- 5 罗小平.中国罕见性遗传病的诊断进展 医师报,2010-3-11

(编辑:胡苑之)

## 部分罕见性遗传病介绍

约有 80% 的罕见病由遗传缺陷引起, 因此罕见病一般是指“罕见性遗传病”。目前, 罕见性遗传病主要基于 2007 年版的国际疾病分类法 (ICD-10) 分类。遗传性先天性代谢缺陷 (属 ICD-10-E 类)、神经系统发育及功能异常 (属 ICD-10-G 类)、先天性畸形和染色体异常 (属 ICD-10-Q 类) 等是较常见的罕见性遗传疾病。

为了对罕见性遗传病有更直观的认识, 现简介部分罕见性遗传病的发病机制、遗传特性、临床表现、诊断和治疗。

### 1 重型地中海贫血 (thalassemia major)

重型地中海贫血是一种严重的溶血性贫血疾病, 主要由于红细胞中血红蛋白的珠蛋白肽链基因缺陷, 导致红细胞变小、容易受到破坏而产生贫血症状。

#### 【临床表现】

(1)  $\alpha$  地中海贫血: 分为水肿胎儿综合征和血红蛋白 H 病。前者在胎儿时期即有症状, 约于子宫内 20 周左右出现严重的溶血、贫血、组织缺氧、胎儿水肿、肝脾肿大、胸腔积水、腹水等现象。后者表现为严重贫血, 血红蛋白电泳分析可检测血红蛋白 H。

(2)  $\beta$  地中海贫血: 此型出生 3 至 6 个月后开始出现贫血、发育不良、生长迟缓等症状, 同时有肝脾肿大、额头或双颊骨突出、牙齿咬合不正、鼻梁凹陷等库理氏 (Cooley's) 脸型等。

【诊断】地中海贫血呈小细胞低色素性贫血, 血红蛋白电泳谱异常。X 线显示掌骨、指骨骨髓腔增宽, 长骨皮质变薄等。基因检测可有珠蛋白链基因部分缺失或突变。

【治疗】 $\alpha$  重型地中海贫血无特效治疗方法。血红蛋白 H 病和  $\beta$  重型地中海贫血的治疗包括: 长期输血以输入浓缩红细胞; 注射或口服排铁剂; 脾脏切除; 骨髓或脐带造血干细胞移植, 是唯一可能治愈的方法。

### 2 戈谢病 (Gaucher's disease)

【临床表现】戈谢病是最常见的一种溶酶体贮积症, 属遗传代谢病, 临床上可分为三型。

I 型 (非神经病变型): 最常见。儿童期或成人发病, 主要表现为肝脾肿大、腹痛、骨病、血小板减少、贫血、生长迟缓、骨痛等, 一般可存活至成人。

II 型 (急性神经病变型): 婴儿期发病, 有迅速进展的癫痫发作、角弓反张等急性神经系统受损表现, 精神运动发育落后, 可有贫血及脏器肿大, 2~4 岁前死亡。

III 型 (慢性神经病变型): 早期表现与 I 型相似, 逐渐出现神经系统表现, 病情进展缓慢, 寿命可较长。患者常有动眼神经受侵、眼球运动障碍, 并有共济失调、头后仰、癫痫、肌阵挛, 伴发育迟缓、智力落后。

【诊断】根据临床表现、骨髓涂片发现戈谢细胞进行初步诊断, 通过患者外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中葡萄糖脑苷脂酶活性检测确诊。患者葡萄糖脑苷脂酶基因突变检测可以从基

因水平做出诊断,并提供患者亲属杂合子携带者的信息。目前,北京协和医院和上海新华医院等医院均可进行戈谢病的确诊。

【治疗】目前治疗 I 型戈谢病最有效的方法是葡糖脑苷脂酶(伊米苷酶注射液)替代疗法,此药已在我国药监局注册并上市。

### 3 粘多糖贮积症 (mucopolysaccharidosis, MPS)

MPS 是一组粘多糖代谢异常的溶酶体贮积症。患者体内细胞缺乏分解粘多糖所需的特定酶,导致粘多糖渐渐堆积在细胞、结缔组织及许多器官中,并引起器官的功能障碍。

【临床表现】临床上 MPS 分为七型。MPS 患者出生时可无异常,但随着粘多糖的日渐堆积,会逐渐出现各种症状如智力低下、骨骼发育异常、面容异常、关节改变、疝等。当婴儿有疝(脐疝、腹股沟斜疝)、背部皮肤大片青记、腰椎后突及反复中耳炎时,应做尿液检查以除外 MPS。

【诊断】根据临床表现及尿中粘多糖检测可诊断 MPS,酶学检测及基因检测可以确定诊断为哪一型。目前,北京协和医院和上海新华医院等医院均可进行 MPS 的诊断。母亲再次妊娠时,应进行产前诊断。

【治疗】目前,已有针对 MPS I、MPS II、MPS VI 型患者的酶替代疗法,并在欧美一些国家正式上市,例如治疗粘多糖贮积症 I 型的 a-L-艾杜糖醛酸酶和治疗粘多糖贮积症 II 型的艾杜糖硫酸酯酶,但在我国尚未注册。骨髓移植或脐带血干细胞移植治疗可部分改善患者症状。

### 4 糖原贮积症 (glycogen storage disease, GSD)

GSD 是一组遗传性糖原代谢病,是由于参与糖原合成或分解的多种酶中的任何一种酶的缺乏所致,以异常量或异常类型的糖原在组织中沉积为特征。

【临床表现】糖原累积病的主要临床表现为:由于肝脏糖原代谢障碍(GSD I、III、IV型),出现肝脏明显肿大、空腹低血糖和生长发育落后等;由于肌肉糖原代谢障碍(GSDII、V和VII型),出现运动后肌肉无力、肌肉痉挛和血红蛋白尿等。

【诊断】进行相关酶活性测定或外周血基因突变分析确诊。

【治疗】目前无根治方法。

### 5 庞贝病 (Pompe disease)

庞贝病为一种溶酶体贮积症,又称酸性  $\alpha$ -葡糖苷酶缺乏症或 II 型糖原贮积症。由于糖原不能正常代谢而贮积在肌肉细胞的溶酶体中,导致严重的神经肌肉病变。

【临床表现】该病可分成婴儿型和晚发型。婴儿型患者在出生后不久即发病,患儿逐渐出现吞咽困难、舌体突出增大,多数患儿因呼吸或心脏并发症在 2 岁前死亡。晚发型庞贝病在婴儿期后发病,表现为进行性肌无力,逐渐出现呼吸肌受累并致呼吸功能衰竭。

【诊断】根据家族史、临床表现进行初步诊断,通过周围血白细胞或皮肤成纤维细胞培养,检测酸性  $\alpha$ -葡糖苷酶活性或基因检测可确诊。可通过孕妇羊水细胞的基因检测进行产前诊断,通过酶学或基因检测进行新生儿筛查。

【治疗】庞贝病的治疗可分为对症治疗、物理疗法及酶替代治疗。早期诊断并早期进行酶替代治疗可降低死亡率并改善患者的生活质量。

## 6 法布雷病 (Fabry disease)

法布雷病是一种溶酶体贮积病。由于患者体内缺乏 $\alpha$ -半乳糖苷酶,导致各种临床症状。

【临床表现】临床症状大多会在儿童或青少年期就开始出现,男女均可发病,男性患者症状较重。主要临床表现包括:

- (1) 手、脚发生间歇性的疼痛或感觉异常。
- (2) 皮肤干燥、少汗、冷热及运动不耐受。
- (3) 下腹、大腿、阴囊、外生殖器常出现红色或紫黑色的血管角质瘤。眼部涡状角膜浑浊为该病的特有表现。
- (4) GL3 堆积在组织中会造成血管阻塞,导致心脏、肾脏及脑血管病变等临床表现。

【诊断】临床诊断需以四肢疼痛、皮肤病变、涡状角膜浑浊,及在尿液或组织检体中发现充满脂质的细胞为基础。 $\alpha$ -半乳糖苷酶检测可以确诊。对有家族史的个体进行酶学和基因检测可早期筛查出患者及携带者。

【治疗】对症及酶替代治疗。早期治疗可致最佳临床效果并预防不可逆性晚期器官损伤。

## 7 异染性脑白质营养不良 (metachromatic leukodystrophy, MLD)

MLD 是一种严重的神经退化性代谢病,为常染色体隐性遗传。是由于硫酸脑苷脂及其他含硫酸的糖脂不能脱硫酸,而沉积在全身组织的溶酶体中。

【临床表现】按发病年龄临床可分为婴儿晚期型、少年型及成人型。

婴儿晚期型:发病年龄在1~2岁。最早表现为走路不稳,易摔跤、足尖着地,动作笨拙,语言不清。常在有感染、发热或麻醉后发生而引起家长注意。

少年型:病程为10~20年,每个患儿表现差异大。少年早期型:发病年龄4~6岁,最早表现为肌肉神经病变,如步态姿势不正常,继之行为异常,出现视神经萎缩,进行性痉挛性四肢瘫痪。少年晚期型:发病年龄6~16岁,最早表现为行为异常,继之语言不清、步态不稳,并有进行性痉挛性四肢瘫。

成人型:16岁以后发病,也有至40或50岁后发病的,病程20~30年。患者早期症状为在学校或工作岗位上出现性格行为改变,也有患者神经症状为最早表现,如无力、痉挛、共济失调、智力倒退;晚期有失语、不能自制、癫痫发作、失明。

【诊断】芳基硫酸酯酶 A (E.C.3.1.6.8) 活性测定。

【治疗及预防】对症治疗。患儿母亲再次妊娠时需做产前诊断。

## 8 苯丙酮尿症 (phenylketonurics, PKU)

PKU 是一种常见的遗传性氨基酸代谢病,本病分为经典型和四氢生物蝶呤 (BH4) 缺乏型两类。经典型 PKU 是由于 PAH 基因突变导致肝脏中苯丙氨酸羟化酶缺乏,使得苯丙氨酸不能

转化为酪氨酸,使苯丙氨酸在体内蓄积并从尿中大量排出。BH4 缺乏型除苯丙氨酸代谢异常外,还累及其他酶代谢途径,症状较重。

【临床表现】出生时患儿正常,随着进奶以后,一般在3~6个月时,即可出现症状,1岁时症状明显。

(1) 经典型 PKU 临床表现包括:①神经系统症状:如兴奋不安、多动或嗜睡、萎靡、肌张力增高、腱反射亢进、惊厥、智能发育落后,80%有脑电图异常;②外貌改变,在生后数月毛发、皮肤和虹膜色泽变浅;③尿和汗液中呈特殊的鼠尿臭味。

(2) BH4 缺乏型患者症状更重。

【诊断】根据临床表现、实验室检查进行诊断。新生儿期筛查可检测外周血中苯丙氨酸浓度;较大婴儿和儿童筛查可用尿三氯化铁试验。血浆氨基酸分析和尿液有机酸分析可为本病检测提供生化依据。应用高压液相层析(PHLC)测定尿液中新蝶呤和生物蝶呤的含量,可鉴别该病的型别。血清酶学检测可用于检测 BH4 缺乏,但由于 PAH 仅在肝脏表达,不适于临床诊断。DNA 分析可用于诊断和产前诊断。

【治疗】诊断一旦明确,应尽早给予积极治疗,主要是低苯丙氨酸饮食疗法。BH4 缺乏型 PKU,还需给予 BH4、5-羟色胺和 L-DOPA 药物。

【预防】避免近亲结婚。开展新生儿筛查。对本病家族史的孕妇必须采用 DNA 分析对其胎儿进行产前诊断。基因突变检测可提供直接的产前诊断,还可应用多态性连锁分析进行间接诊断。

## 9 肝豆状核变性(威尔森氏病, Wilson Disease, WD)

WD 为遗传代谢病,患者 13 号染色体上的 *ATP7B* 基因产生突变,导致体内铜代谢时经由胆汁分泌的途径发生故障,使得过多的铜堆积在肝脏,并逐渐波及全身器官,对人体组织产生毒性与破坏。

【临床表现】

(1) 肝脏方面:过量的铜堆积,影响肝脏的功能,造成肝炎、肝硬化。

(2) 神经系统方面:过量的铜会侵害脑部引发神经精神症状;也有患者会出现类似巴金森氏症的行动迟缓或肢体僵硬。

(3) 角膜色素环。

(4) 肾脏损害。

(5) 溶血。

【诊断】患者血清铜总量降低、尿铜排出量增高、青霉胺负荷试验阳性、铜蓝蛋白或铜氧化酶吸光度降低。颅脑 CT 检查:双侧豆状核区可见异常低密度影,尾状核头部、小脑齿状核部位及脑干内也可有密度减低区,大脑皮层和小脑可示萎缩性改变。确诊可行基因突变分析。

【治疗】避免食用含铜量高的食物;禁用高铜药物;终身服用青霉胺、三乙基四胺等药物以加速将铜从体内排除;可使用硫酸锌阻止小肠对铜的吸收。

## 10 假肥大性肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD)

是最常见的一类进行性肌营养不良症,属遗传性肌肉系统疾病。

【临床表现】患儿自1岁以后开始逐渐出现站立和行走困难,首先影响骨盆带肌肉,以后累及肩胛带肌肉。随着病变的进展,臀中肌无力导致行走时呈特殊的鸭步,患儿从仰卧位起立时需先翻转为俯卧,再以双手支持地面和下肢缓慢地站立,称为Gowers征。患儿双侧腓肠肌逐渐呈假性肥大,腱反射减弱或消失。病变呈进行性加重,常到10岁时已不能行走,大多数患儿最终卧床不起,并发痉挛、褥疮、肺炎而在20岁前死亡。

【诊断】根据患者特有的症状和体征,结合血CPK酶学检查和肌电图检查结果,一般不难做出诊断。对于家族性病例或确诊而突变未明确的病例,可用多个STR位点进行连锁分析,进行携带者的检测和产前诊断。

【治疗】目前尚无有效疗法。国外正在进行将正常人类肌纤维母细胞植入患儿的临床试验。对高风险胎儿可进行产前诊断。

## 11 脊髓性肌肉萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA)

SMA因脊髓前角细胞和脑干运动核退变致使神经根和肌肉萎缩,是发生在婴幼儿的一组较为常见的神经源性肌肉疾病。

【临床表现】SMA主要临床特征为躯干和肢体肌肉无力和肌张力降低,受累肌肉逐渐发生萎缩。肌无力呈对称性,下肢明显重于上肢,近端重于远端。咽部、颈部、躯干的肌肉同样受累,患儿表现为肢体绵软。随着病情进展,球麻痹越发明显,舌肌萎缩和震颤也突出。腱反射减弱到消失。

【诊断】根据患者典型的临床症状和肌电图神经源性损害,可进行临床诊断。基因检测可以确诊,95%以上的患者为SMN1基因纯合缺失。有SMA患者生育史的夫妇,应通过SMN1基因缺失检测进行产前诊断。

【治疗】给予神经营养因子、神经保护剂,有规则的锻炼。有文献报道,酪氨酸钠、丙戊酸、丁酸苯酯、羟基脲和SAHA可以改善SMA的临床症状。前4种药物国外已进入I期临床试验,有望对SMA患者进行治疗。

## 12 Lowe综合征 (Lowe syndrome)

Lowe综合征是一种X性连锁隐性遗传的先天性代谢性疾病,主要影响眼睛、脑部与肾脏,故又称为眼脑肾综合症。

【临床表现】疾病的临床症状主要以眼睛、中枢神经系统及肾脏为主。

(1) 眼睛:约半数患者出生时有先天性白内障;50%的男性患者在婴儿期即有青光眼。

(2) 中枢神经系统:出生时肌张力低,颈部无力、吸吮及吞咽困难、惊厥。

(3) 肾脏:肾小管功能异常约1岁时发生,包括钠、钾、氨基酸、有机酸、白蛋白及其他小分子蛋白质、钙、磷等会从尿液中流失。

(4) 其他:身材矮小,易有佝偻病、骨折、脊椎侧弯、关节畸形、智力障碍等。

【诊断】除临床表现外，可检测皮肤切片的 OCRL1 酶缺陷或直接进行 *OCLR1* 基因分析。产前诊断方面，可于怀孕 10 ~ 12 周时进行绒毛膜取样，或在怀孕 14 ~ 18 周进行羊膜穿刺，以获取胎儿细胞进行酶检验或基因检测。

【治疗】目前采取对症治疗。

### 13 亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease)

亨廷顿舞蹈症是一种遗传性神经变性疾病，是由于第 4 号染色体上编码 Huntingtin 蛋白的基因 *IT15* 的 CAG 三核苷酸重复序列数目过多，使其编码 Huntingtin 蛋白功能发生改变，导致脑部神经细胞持续退化。

【临床表现】患者的临床表现不尽相同，成年或典型患者会在 30 ~ 40 岁发病。典型的临床表现有：情绪异常，变得冷漠、易怒或忧郁；手指、腿部、脸或躯干出现不自主动作；智力衰减，判断力、记忆、认知能力减退。

【诊断】诊断主要依据家族史、临床症状及神经检查，CT 及核磁共振检查显示脑部萎缩。基因检测 *IT15* 基因的 CAG 三核苷酸重复序列数目超过 37 次可以确定诊断。

【治疗】目前，药物可控制、减缓情绪或动作的问题，但无法治愈亨廷顿舞蹈症。丁苯喹啶是美国 FDA 批准的用于治疗亨廷顿病患者舞蹈症状的首个药物。

### 14 线粒体病 (mitochondrial defect)

【临床表现】此病由母亲遗传给下一代，发生突变的线粒体 DNA 大约高于 70% 才会造成线粒体疾病，如：肌阵挛癫痫 - 破碎红色肌纤维综合症 (MERRF)、Kearns-Sayre 综合症 (KSS)、Leigh 综合症、Leber 遗传性视神经病、原发性肉碱缺乏综合症、药物敏感性耳聋等。

线粒体缺陷疾病视不同综合征可有不同表现，如脑功能异常、不同程度的肌肉病变、心肌肥大、心房室传导异常、眼球肌麻痹、视网膜病变、药物敏感性耳聋、肾小管功能异常、肝功能异常、糖尿病、骨髓功能异常等。

【诊断】主要靠临床症状和辅助检查。最后确认需做线粒体酶定量分析与基因突变检测。

【治疗】目前仍无根治方法。对于有氨基甙类药物致聋的家族，应该进行线粒体突变筛查，阳性者非不得已应避免使用该类药物。

### 15 成骨不全症 (osteogenesis imperfecta, OI)

成骨不全症，又称脆骨病、玻璃娃娃、瓷娃娃，是一种先天遗传性缺陷病，由于患者 I 型胶原蛋白纤维病变，造成骨骼强度耐受力差而容易骨折。

【临床表现】患儿出生时多有蓝色或蓝灰色巩膜，身材无明显矮小，但多次骨折可使肢体变短而呈不同程度的矮小畸形。骨质疏松和骨质软化等因素可致长骨弯曲、扁平椎和脊柱后突、三叶形骨盆、扁颅底；约 1/3 病人有脊柱侧弯、胸廓畸形、头大、两侧颞骨外突和三角脸等。

【诊断】临床诊断依据包括：(1) 骨质疏松且骨脆性增加；(2) 蓝色巩膜；(3) 牙本质发育不全；(4) 早熟性耳硬化。具备以上四项中的二项，特别是前二项，临床诊断即可成立，病

因诊断有赖于 *COL1A1* 和 *COL1A2* 基因的分析。

【治疗】首先要加强保护避免骨折。此外可利用药物治疗提高骨密度、降低骨折和脊椎变形的机会，目前常用的药物主要为双膦酸盐类化合物。

## 16 爱伯特综合征 (Apert syndrome)

爱伯特综合征是颅面部及手足发育异常的先天性疾病。

【临床表现】此综合征的特征为并指（趾），其拇指（趾）较宽大，手指的指节间关节也紧连，但掌-指关节则正常；宽头、凸眼；鼻子较短小且额鼻交界处较凹陷；脸部的凹陷使鼻喉空间减少，鼻呼吸道因而阻塞，导致患者常用口来呼吸，如此又加大口部附近的畸形。由于患者的大脑胼胝体与大脑皮质边缘叶部位畸形，所以会伴随不同程度的智力障碍，但仍有患者智力正常。

【诊断】根据典型的症状、体征可以进行临床诊断。

【治疗】患儿如早期接受治疗，可在出生后三个月到两岁间进行颅缝愈合的切开、眼眶上缘及额骨的前移。但若突眼严重，则可考虑做颅颜整片前移。因颅缝早期闭合限制头骨生长，促使脑压提高，早期进行颅切开手术对减低脑部压力会有帮助。

## 17 遗传性表皮松解性水疱症 (hereditary epidermolysis bullosa)

遗传性表皮松解性水疱症，又称先天性水疱症，或称做先天性大疱表皮松解症、先天性表皮松解性水疱症，俗称“泡泡龙”。

【临床表现】此病可大致分为三大类：单纯型、接合型及营养不良型。营养不良型为此疾病中最严重的型别，主症状包括：

(1) 全身各部位皮肤都有可能起水疱、血疱，较严重者，口腔、食道、肠胃等粘膜部位也有水疱发生。

(2) 手指和脚趾粘连成块，指甲脱落。

(3) 贫血、营养不良、肢体萎缩、关节挛缩，甚至发生皮肤癌，必须截肢。

【诊断】根据家族史、临床表现可进行初步诊断，确诊需进行皮肤切片电子显微镜检查或免疫荧光检查。怀孕早期利用绒毛膜检查或羊膜穿刺取部分胎儿组织做检查，可以达到产前诊断及遗传咨询目的。凡亲属患有先天性水疱症患者，在婚前都需接受遗传咨询。

【治疗】目前尚无法治愈此病，仅能以减少新水疱的产生和避免破皮伤口感染为治疗原则。

\* 本文选编自《罕见性遗传病知识手册》

(编辑：胡苑之)

## 中国大陆近年来罕见病防治工作大事记

2009~2010年,全国政协委员、上海新华医院李定国教授在全国政协会议上分别提交了《关于建立罕见病医疗保障制度》和《建立国家罕见病机构,加强罕见病管理的建议》的提案。

2009年12月,中华慈善总会设立罕见病救助公益基金,美国健赞公司率先捐款200万人民币作为启动基金。

2010年1月,北京协和医学基金会“淋巴管肌瘤病和结节性硬化症(TSC)罕见病专项基金”启动大会召开。

2010年2月,首个罕见病医疗协作组——溶酶体贮积病医疗协作组成立。

2010年2月,中华慈善总会罕见病救助公益基金与中国社会福利教育基金会瓷娃娃罕见病关爱基金联合提出倡议,开展罕见病宣传及罕见病知识普及活动。

2010年4月,中华慈善总会、中国健康教育中心和清华大学在北京主办“2010罕见疾病学术研讨会”。

2010年5月,中华医学会医学遗传学分会在上海组织召开中国罕见病定义专家研讨会,对中国的罕见病定义达成共识。

2010年5月26日,上海市政协科教文卫体委员会和九三学社上海市委共同举办“建立罕见遗传性疾病医疗保障机制专题研讨会”。

2010年5月底,“瓷娃娃关怀协会”主办的科普及患者联谊为主要内容的《中国罕见病》杂志创刊。

2010年7月27日,中央电视台2套“经济半小时”栏目播出“罕见病之痛”专题。

2010年9月,广东医疗保险研究会开始研讨特殊疾病与医疗保障管理机制。

2010年9月,中国小脑萎缩症病友会成立。

2010年9月,召开“上海罕见疾病学术研讨会”。

2010年10月,山东省医学科学院成立中国第一个罕见病防治协会——山东省罕见疾病防治协会。

2010年10月,“2010中国首届罕见病患者联谊会”在北京召开。

2010年11月,上海市专门召开政府专题研讨会,讨论关于建立罕见病商业补充医疗保险的工作思想,提出了上海市在罕见病等方面长期的一揽子解决方案。

2010年11月,“罕见病国际研讨会”在北京举行。

2010年11月,上海市罕见病专科分会筹委会举办上海市第二次罕见病学术研讨会。

2010年11月,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)基础、临床与产业发展暨首届全国LAM大会在北京召开

2010年12月,《中国戈谢病诊治指南(暂行本)》定稿会及《溶酶体贮积病通讯》编委会成立会在北京成立。

2010年12月,上海市提出罕见病的防治和保障的工作计划——四个“要”和完成七个“一”。

2011年2月,上海医学会罕见病专科分会正式成立,这是中国第一个以罕见病防治为己任的专科学会。

感谢健赞公司胡晓老师提供资料(杨晓娟收集整理)

## 上海市医学会科研管理专委会青年学组成立

为了进一步提高上海市医学科研管理队伍的整体水平，促进上海科研管理专业委员会充满活力和持续发展，2011年5月20日在新华医院召开了上海市医学会科研管理专委会青年学组成立大会。上海市医学会科管专委会、青年学组和区县学组成员、上海市卫生系统医疗卫生单位科研管理部门负责人等80余人参加了会议。

会议由上海市医学会科管专委会青年学组王剑萍副组长主持。会上，上海市医学会组织管理部田红部长宣读了上海市医学会成立科研管理专委会青年学组的批复和成员名单，科管专委会张勘主任委员等为青年学组成员颁发了证书。

成立青年学组的宗旨是团结和组织上海医学科研管理专业人员，结合中青年特点开展学术活动，提高上海市医学科研管理学术水平。中青年学组由各级医疗卫生单位推荐的青年科研管理骨干组成，在上海医学会科管专委会领导下开展工作。

大会上，张勘主委、许铁峰副组长和吴宏博士分别就“加强医学科研管理学科和人才建设的思考”、“上海市住院医师规范化培训的实践与探索”、“上海市医学科学研究院建设管理方案探讨”做了专题学术交流报告。

附上海市医学会科研管理专委会青年学组成员名单：

组 长：张 勘

副组长：许铁峰、王剑萍、姜昊文

组 员：徐懿萍、刘厚佳、周 俊、洪 洋、殷佩浩、稽承栋、费 辛、王翔宇、顾翠峰  
张春雁、倪 爽

（市卫生局科教处）

## 第四届上海职工科技节闭幕

第四届上海职工科技节于5月15日至5月27日举行。本届科技节的主题是“立足岗位创新，推动转型发展”。在为期两周的科技节期间，市总工会以区县局（产业）集团工会为单位举办了“2011年上海市职工科技创新成果展”等多项活动，反映了各行各业职工科技创新工作的卓越成效。

在5月27日下午举行的“上海市职工优秀技术创新成果发布会”暨科技节闭幕式上，上海市血液中心发布了《基于多重聚合酶链反应技术的稀有血型基因检测系统的建立及应用研究》的项目成果，得到了与会专家的高度评价。该项目具有快速、高通量、敏感度和特异性高等特点，克服了传统检测方法的不足，可提高输血效率，降低输血不良反应的发生，有助于提高我国稀有血型基因的检测水平，推动稀有血型库的建设，具有较高的社会和经济价值。在闭幕式上，市卫生局科教处张勘处长同时被聘任为2011～2015年度“上海市职工科技创新专家咨询组”成员。

（市卫生局科教处赖雁妮）

