

行业观察

探索罕见病诊疗“中国路径”

□本报记者 王潇雨

“我认为,解决罕见病问题的最大任务是开发药物,我将与团队合作推动药物研发。”在近日召开的2023年中国罕见病大会开幕式上,肌萎缩侧索硬化(渐冻症)患者蔡磊发来他为大会录制的视频。视频里,蔡磊坚毅的目光令人动容。

2019年,41岁的蔡磊被确诊患有渐冻症。这种神经系统罕见病会使患者逐渐失去运动能力,最终在呼吸衰竭中离世。但蔡磊并没有放弃,他寻求科学家支持、搭建数据库、建立规模达数亿元的基金推动药物研发,为渐冻症患者提供支持。他还尝试直播带货、撰写自传,并联合1000多位病友志愿身后捐献脑组织和脊髓组织供医学研究使用。

推进全链条式科研转化

由于患病人数相对较少,罕见病也被称为孤儿病。中国罕见病联盟发布的《2020中国罕见病综合社会调研》显示,在参加调研的2万余名患者中,95%的患者缺乏明确的治疗药物。

“紧紧关注新的靶点和机制,面向下一代疗法布局研究。其中,基因治疗和小分子药物是应该着力的两个方向。”中国工程院院士、中国科学院大学药学院院长丁健说。

80%的罕见病由基因突变导致,通过基因测序可以准确地找出病因,开发出更有效的治疗方法。因此,基因治疗,特别是对于单基因突变而发病的患者来说,具有重要意义。随着遗传学及各种分子机制研究不断获得进展,仅针对单一治疗靶点的药物研发正在加速。

“罕见病也是认识常见病的突破口。”中国工程院院士、哈尔滨医科大学党委书记张学表示,研究致病基因对认识罕见病的发病机制,实现罕见病的精准诊疗很重要,而且通过研究极端表现类型的罕见病也可以进一步

认识常见病。

2016年,北京协和医院院长张抒扬和张学作为项目负责人,牵头科技部“十三五”国家重点研发计划的精准医学研究重点专项,同步启动罕见病临床队列研究与中国人重要罕见病的精准诊疗技术与临床规范研究等课题。自此,北京协和医院联手百余家国内医院展开相关研究。目前,已遴选320余家医院组建全国罕见病诊疗协作网,初步建成3个国家级罕见病数据平台——国家罕见病注册平台、国家罕见病直报系统、国家罕见病质控平台。在此基础上,构建标准化、规范化的国家级罕见病生物样本库,并建立中文罕见病知识库和数据共享机制,加速开展“产、学、研、用”全链条式的转化研究。

“依托诊疗和研究基础平台,北京协和医院共开展罕见病相关临床试验87项,涉及13个临床与医技科室。”张抒扬介绍。

以脊柱畸形为例,中国工程院院士邱贵兴团队揭示了TBX6变异是先天性脊柱侧凸最重要的遗传学病因,定义了新的疾病亚型,并开启遗传学界对“同一基因中常见变异联合罕见突变共同致病”这一全新遗传机制的认识。在此基础上,团队牵头建立全球30多个中心参与的系统解析脊柱畸形及相关合并症研究协作组,促进了脊柱畸形筛查预防、诊疗的标准化。

多学科协作加速明确诊断

目前全球有超过7000种罕见病。确诊难、反复就诊多科是罕见病患者面临的难题。《2020中国罕见病综合社会调研》显示:72.97%的患者有被误诊的经历,平均获得确诊时长为4.3年。在获得确诊前,患者平均要先经历2.97家医院问诊。实现属地早期诊断仍是我国罕见病防治的一大难题。根据国家罕见病直报系统统计数据,患者平均确诊距离达1577公里,随诊距离达423公里。

不久前,走过近11年曲折就医路的普拉德-威利综合征患者小林来到北京协和医院罕见病联合门诊,在一周内就完成在儿科、呼吸与危重症医学科、神经内科等多个科室的全部就诊,病情得到了改善。

北京协和医院罕见病联合门诊于今年4月开诊。由于罕见病发病症多,患者需要就诊的科室多,罕见病联合门诊40余位医生覆盖18个科室。通过增加出诊单元、增设专职导医和志愿者等,院内转诊不断提速。患者可以在联合门诊就诊当日或最近日期直接转诊,也可以转诊至未在罕见病联合门诊设置出诊单元的专科。

同时,罕见病多学科会诊的经验在推广。每周四中午12时,北京协和医院门诊楼四层疑难病会诊中心都会有数十位来自不同科室的专家教授,共同为罕见病患者进行多学科会诊。31个学科团队近3年来共同开展多学科会诊4511次。会诊的现场情况会向协作网医院直播,向全国100余家医院4万余名医生开展远程教学。

值得期待的是,一项名为多模态大模型、人工智能工具辅助基层医院识别罕见病的研究已取得一定进展。

建立多元化保障机制

罕见病药物少、费用高,要解决这些难题,需要在多方支持下推动国内的罕见病相关医药产业不断发展,研发与引进更多罕见病患者急需的药物,同时完善保障体系,才能让罕见病患者“有药可治、有药可及”。

近年来,我国政府和社会各界对罕见病的关注度和支持力度不断增加:多部门联合发布两批《罕见病目录》,共收录207种疾病;建立全国罕见病诊疗协作网和罕见病例信息登记制度;成立国家罕见病医疗质量控制中心;发布《罕见病医学中心设置标准》;批准上市的进口和国产罕见病药物达到了101个;医保目录已包含60

余种罕见病用药……给罕见病患者带来了更多希望。

“我国的罕见病防治保障事业已取得一定成效。但总体来说,仍处于起步阶段,需要解决的问题仍然很多。”张抒扬介绍,北京协和医院作为中国罕见病联盟发起单位将继续推进多方合作,持续升级我国罕见病诊疗研究体系。

就罕见病药物研发而言,有制药企业负责人直言困难:由于患者数量少,临床试验的招募困难,导致研究进展缓慢。同时,由于市场需求小,药品研发的经济回报低,药企往往不愿意投入资源进行研发。

对此,工业和信息化部消费品工业司司长何亚琼在2023年中国罕见病大会开幕式上提到,今年8月国务院常务会议审议通过的《医药工业高质量发展行动计划(2023—2025年)》提出,将罕见病用药开发作为重点发展领域,强化政策协同,加大项目支持力度,尽最大努力落实税费等优惠政策;从加快产品创新和产业化的技术突破、增强医药工业产业链韧性和现代化水平、探索中医药创新治疗罕见病、持续做好罕见病药物生产监测和用药保障4个方面为治疗罕见病提供更好更强大的物质和技术支撑。

关于罕见病医疗保障工作,北京大学医学部卫生政策与技术评估中心陶立波等的研究认为,以国家基本医疗保险为基石建立多元保障体系,是完善中国罕见病医疗保障的重要途径。对于暂不能纳入国家基本医疗保险的罕见病医药产品,应建立罕见病专项保障机制予以保障,同时结合救助和慈善机制为经济状况较差的罕见病患者兜底。

让基因检测带来更多助力

基因检测正在罕见病诊断中得到越来越多的应用。但在临床工作中,费用高、检测报告不够规范等问题正成为医生使用这项技术的主要顾虑。在2023年中国罕见病大会医学基因

组交流会上,业界专家提出,要进一步完善医学基因组学行业规范,推动学科发展,培养更多医学遗传学人才,让基因检测在罕见病诊疗中更好地发挥作用。

根据中国罕见病联盟完成的《2022年中国罕见病临床诊疗现状调研报告》,在诊疗过罕见病的2万余名医学工作者中,75.6%的医生应用过基因检测诊断罕见病。在2019年同期调查报告中,这一数字仅为48.6%。可见,在罕见病诊断中,基因检测筛查得到了更广泛的应用。

但同时,73.6%的受访者觉得价格太高,这是医学工作者使用基因检测的首要顾虑。其次,他们对检测结果质控过程不放心。对此,《报告》建议,给予一定保障政策来适当降低基因检测价格,提高检测可及性;加强对基因检测公司的监管管理、加强质控和规范基因检测的报告标准。

《报告》还指出,临床医生关于基因检测的意义、基因检测报告的解读以及遗传咨询方面的培训还有待加强。《报告》显示,“不了解基因检测的意义,或者不了解其适用范围”“收到报告后,不知道如何向患者进行遗传咨询”“看不懂检测报告”的医学工作者分别占31.8%、30.2%和20.6%。

对此,张学呼吁,应加速推动临床遗传学成为独立学科,并形成完善的组织管理体系、培训体系。“医学遗传学是医学与遗传学的交叉学科,人才培养需要多方面参与;但一定要规范,使用相同路径和标准。”张学认为。

2022年11月,中央专项彩票公益金支持罕见病诊疗能力提升项目在中国罕见病联盟综合云服务平台启动。该项目由北京协和医院牵头。

“资金已在全国309家医院应用,资助了2万多个罕见病家庭进行免费遗传检测,并有1800多名医生参与相关培训。”张抒扬介绍。

2023年中国罕见病大会期间,中国罕见病联盟、北京罕见病诊疗与保障学会共同牵头成立医学基因组委员会,旨在普及与应用基因检测技术,助力罕见病早诊和精准诊疗。

浙江:六大行动促进“精康融合”

本报讯(记者郑纯胜)近日,浙江省民政厅、财政厅、卫生健康委和残疾人联合会等4部门联合印发《浙江省“精康融合行动”实施方案(2023—2025年)》,提出用3年左右时间,基本形成布局健全合理、服务主体组成多元、形式方法多样灵活、转介衔接顺畅有序、管理机制专业规范的精神障碍社区康复服务体系,全省80%以上的县(市、区)开展精康服务,登记康复对象接受规范服务率达60%以上。

《实施方案》提出六大行动:开展精康服务体系布局优化行动,鼓励有条件的县(市、区),以综合服务能力强的精康服务机构为中心,按照“中心+站点”的布局架构,开展以城乡社区为范围的精康服务;

畅通精神障碍诊疗与康复双向转介行动,依托全国转介平台,县(市、区)推进辖区内精神卫生医疗机构、基层医疗卫生机构、精康服务机构及康复对象需求信息的收集、整合和共享,为康复对象提供及时、高效、便捷的转介服务;

实施精康服务供给能力提升行动,加大政府购买服务力度,逐步建立健全服务购买机制,鼓励符合条件的社会服务机构和企业承接运营精康服务机构,鼓励提供精康服务的社会服务机构和企业规模化、特色化、专业化发展;

开展高素质专业人才培养行动,力争到2025年年底,精康服务机构中具有精神卫生、社会工作、心理健康相关专业学历的从业人员占30%以上;

推进精康服务可持续发展保障行动,促进社会资本与中小精康服务企业对接,落实企业税收优惠政策,提高其可持续发展能力;

实施精康服务支撑体系优化行动,注重保护服务对象隐私和合法权益,保障数据信息安全,引导精康服务机构采取信息化、电子化方式记录服务过程。

《实施方案》还提出,将精康服务纳入心理健康和精神卫生防治体系建设,促进精神障碍预防、治疗、康复衔接。落实好最低生活保障、城乡居民医疗保险、困难群众医疗救助、困难残疾人生活补贴和重度残疾人护理补贴、严重精神障碍患者监护补助和看护补贴、符合条件的精神残疾人门诊免费服用基本抗精神病药物等政策。

辽宁:全方位加强学生心理健康工作

本报讯(记者邹欣苒)近日,辽宁省教育厅等18部门联合印发《全面加强和改进新时代学生心理健康工作专项行动计划实施方案(2023—2025年)》,提出到2025年要实现“四个全覆盖”,即学校配备专(兼)职心理健康教育教师达到全覆盖,各级教研机构配备心理教师达到全覆盖,心理健康教育专(兼)职教师培训达到全覆盖,心理健康教育课程达到全覆盖。

《实施方案》要求,学校每学期至少召开1次以心理健康教育为主题的班会和专题活动,每学期面向家长至少开展1次心理健康教育活动。班主任、辅导员每学期对重点关注学生至少开展1次家访。小学、初中阶段每学期心理健康教育课程或专题活动时间不得低于6课时;普通高中阶段每学期不得低于8课时;中职学校一年级第二学期安排心理健康与职业生涯规划课程36课时。普通高校要开设心理健康必修课,原则上应设置2个学分(32~36学时)。每学年面向小学高年级、初中、高中、中职学校、高校学生至少开展1次心理健康测评,并将抑郁症筛查纳入学生健康体检内容,有条件的高校合理增加频次和范围。

《实施方案》明确,建立“一生一策”心理健康档案,分类制订心理健康教育方案,对评估结果异常的学生予以重点关注。辅导员、班主任要定期开展谈心谈话,将不能解决心理问题的学生转介到专业心理咨询机构,将有精神障碍的学生及时转介到医疗机构。

同时,卫生健康部门要加强各级综合医院、儿童医院、精神专科医院、妇幼保健院等开设青少年心理咨询及专科门诊建设;推动80%的二级以上精神专科医院设立儿童青少年心理门诊,40%的二级以上综合医院开设精神(心理)门诊,30%的儿童专科医院、妇幼保健院开设精神(心理)门诊。

北京全面推行伦理审查结果互认

本报讯(记者郭蕾)日前,北京市卫生健康委发布《北京市深化医学伦理审查结果互认有关工作的若干措施》。《措施》提出,全面推行伦理审查结果互认,扩大伦理互认实施范围,医学伦理审查结果互认工作机制的实施范围由63家互认联盟成员单位扩大到全市开展多中心临床研究的医疗卫生机构。

《措施》要求,医疗卫生机构应定期召开伦理审查会议,原则上每两周召开一次,并通过网站、微信公众号、小程序等向研究者、申办者、科研院所及生物医药企业等广泛公布院内承接临床试验的相关资讯。对于受试者有较高风险的干细胞、体细胞、基因治疗、首次人体试验,主要研究者首次承担干预性临床研究,超出临床应用指导原则、临床诊疗指南和说明书的干预性临床研究以及其他具有较高风险的临床研究,参与机构仍可采取会审方式进行伦理审查。



护航马拉松

11月12日,南京马拉松在江苏省南京市鸣枪开跑。南京市急救中心共派出28辆救护车和200多名从南京各医疗机构抽调的骨干医护人员,设立18个固定医疗点和27个移动医疗点,为比赛护航。图为医护人员为运动员提供医疗保障。

通讯员国立生 特约记者程守勤 摄影报道

医学的精彩瞬间

“两步肝切除术”救治肠癌转移患者

□特约记者 杨静 通讯员 生星

直肠癌神经内分泌肿瘤术后未规范化疗,6年后复发转移灶遍布肝脏,正常肝组织仅剩不到1/4……更糟糕的是,由于化疗带来的副作用,患者坚持要通过手术切除转移灶,但切除后剩余的正常肝组织又不足以维持生命。上海市第十人民医院肝胆胰外科

主任李俊提出采用“联合肝脏离断和门静脉结扎的两步肝切除术(ALPPS)”,分两期开展手术,成功化解这一难题。

患者肝内转移瘤体积巨大,累及左右两叶,若一次手术将所有转移灶全部切除,剩余的正常肝组织体积将仅剩240毫升,不到常人肝脏体积的1/4,而以患者的身体情况,至少要有400毫升体积的肝脏才能维持生命。李俊如实告知患者所面临的现实困

境,希望患者能尝试先期化疗等手段,待肿瘤有所控制后再采取外科手术,但过往化疗的副作用使得患者拒绝了这样的治疗方式。

考虑到患者的实际情况和强烈愿望,李俊决定采用高难度的肝肿瘤ALPPS手术。整个手术分为两期,第一期是将肝脏沿着肿瘤和正常组织之间的界限一劈为二,并把包含肿瘤的病变肝脏的门静脉血供离断,使其“陷入饥荒”;与此同时,将被截流的血液

全部供应到要保留的正常肝组织中,由于肝组织的特殊性,一段时间后将部分肝组织会显著增长,而肿瘤侧肝组织则因缺血而萎缩。第二期手术将包含肿瘤的病变肝组织完全切除,此时增生的正常肝组织已经能维持机体的日常功能。

ALPPS手术说起来容易,但执行起来难度很高。李俊表示,这是一种新的肝脏切除手术,需要配合默契的团队、非常精细的术前评估和围手术

期治疗,以及熟练的肝脏手术技巧。

考虑到患者未患过肝炎,肝实质没有肝硬化,且最近未使用伤肝的药物,同时通过精确的肝脏三维重建和体积计算,李俊凭借多年的临床经验,认为手术有望成功。患者也感动于医生的敬业和专业,同意一起挑战。

今年6月1日,患者接受了ALPPS第一期手术,术后没有发生常见的出血和胆漏等并发症。经精细化治疗和护理,4周后,需保留的左肝如愿以偿长到440毫升大小。6月28日,患者接受了第二期手术,巨大转移瘤被成功切除。术后仅1周,患者就顺利出院了。李俊提醒患者:“术后抗复发治疗还是要开展,也要定期复查,不然肿瘤还是有卷土重来的可能。”

近日的复查结果显示,患者情况良好,将根据多学科诊疗团队的指导意见,继续接受术后辅助治疗。