

综述

## 罕见疾病及孤儿药物研究现状及进展

江静雯<sup>1,2</sup>, 李晶<sup>2</sup>, 刘文军<sup>2</sup>

1 中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027

2 中国科学院微生物研究所 中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

**摘要:** 文中简述了罕见疾病的定义、发病原因、分类, 总结了国内外罕见疾病研究和孤儿药物研究的现状, 分析了生物技术的研究手段在罕见疾病药物研发方面的应用, 进一步阐述了罕见疾病研究和孤儿药物开发的必要性和紧迫性, 对推动科学技术的进步和人类健康事业的发展具有深远的意义。

**关键词:** 罕见疾病, 孤儿药物, 治疗, 研发

## Current views on rare diseases research and orphan drugs development

Jingwen Jiang<sup>1,2</sup>, Jing Li<sup>2</sup>, and Wenjun Liu<sup>2</sup>

1 School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

2 CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

**Abstract:** Interest in rare diseases research and orphan drugs development has been increased distinctly in recent years. The number of affected people with rare diseases is considerable around the world and the formulation of national and international incentive policies to accelerate orphan drugs development, aiming at offering facilities and necessary conditions for patient access to treatment, gains favorable results. In particular, more measures should be taken to catalyze further progress due to behindhand level in this field in China. Additionally, therapeutic methods of rare diseases were also discussed.

**Keywords:** rare diseases, orphan drugs, therapy, research and development

### 1 罕见疾病的现状

#### 1.1 定义

罕见疾病, 用于表示某些不常见的、发生率极低的疾病。世界卫生组织将罕见疾病定义为患病人数

数占总人口的 0.65%~1% 的疾病或病变<sup>[1-2]</sup>。目前各个国家并没有统一的概念, 均依据某种疾病在该国家的发生率来定义, 如美国 2002 年通过的《罕见疾病法案》中规定“在美国范围内, 患病人数少于 20 万人的疾病 (约占总人口的 0.75%)”; 日本法律将其

定义为“在日本范围内, 患病人数少于 5 万人的疾病 (约占总人口的 0.4‰)”; 在欧盟, 则定义为患病率低于 0.5‰的疾病<sup>[3]</sup>。我国尚未对罕见疾病作出官方定义, 按照世界卫生组织定义的发生率计算, 我国罕见疾病患者已逾千万。

## 1.2 发病原因

美国国立卫生研究院 (NIH) 公布的罕见疾病种类约有 6 800 种<sup>[4]</sup>。据统计, 约有 80% 的罕见疾病是由遗传缺陷引起的<sup>[5]</sup>, 如庞贝氏症 (Pompe disease), 即糖原累积症 II 型 (Glycogen storage disease type II), 是一种常染色体隐性代谢病, 属于罕见病范畴, 由于患者第 17 号染色体发生病变——第 17 号染色体长臂上编码酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 (Acid  $\alpha$ -glucosidase) 的基因发生了突变, 导致体内缺乏酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶, 不能分解肝糖原, 从而出现肌肉无力、肝脏和心脏扩大等症状, 患者通常因呼吸衰竭而死亡, 在婴儿中发病迅速致死。罕见疾病其他原因包括细菌或病毒感染、过敏、环境因素的变化, 或是归结于退行性和增殖性原因<sup>[6-7]</sup>。

## 1.3 疾病的分类

约 80% 罕见疾病由遗传缺陷引起, 又称罕见性遗传病。遗传性疾病主要分为以下几类: 1) 染色体病, 染色体数目或结构异常所致的疾病, 主要分为常染色体病、性染色体病、携带者三大类; 2) 单基因遗传病, 由一对等位基因控制的遗传性疾病, 按照传递方式分为常染色体显、隐性遗传疾病和性连锁遗传性疾病; 3) 多基因遗传病, 该疾病的发生是由两对或两对以上的等位基因所控制, 同时疾病的形成有可能受环境因子的影响; 4) 线粒体病, 线粒体 DNA 异常, 如突变等引起的疾病, 属母系遗传; 5) 体细胞遗传病, 由体细胞数个基因突变的累积作用而引起的遗传病。与一般遗传性疾病一样, 罕见性遗传病主要基于疾病的症状及发生机制<sup>[8]</sup>来进行临床分类。遗传性先天性代谢缺陷、神经系统发育及功能异常、先天性畸形和染色体异常等是相对常

见的罕见性遗传疾病。为规范国际罕见疾病分类方法, 世界卫生组织已成立了罕见疾病分类顾问小组, 并已开始修改罕见疾病的分类方法。新的分类方法将根据疾病的病因进行分类, 并将于 2014 年公布使用<sup>[9]</sup>。

## 2 罕见疾病治疗药物的研发进展

### 2.1 罕见疾病诊断的复杂性

罕见疾病种类繁多, 病因复杂, 目前在全世界范围内没有相应治疗对策的罕见疾病约在 4 000~5 000 种左右<sup>[6]</sup>, 要阐明具体罕见疾病的发病机理在人力、财力、物力及技术手段上均存在一定的限制。不同的罕见病有不同的症状, 部分罕见疾病症状出现于患者儿童期, 而另一部分罕见疾病症状则在患者成年以后才表现出来。即使为同一种罕见疾病, 由于患者个体差异都会表现出不同的症状, 罕见疾病的多样性及其症状的多样性对罕见疾病的诊断造成一定的困难。另外, 罕见疾病若与其他疾病症状相似就可能造成误诊, 如“瓷娃娃” (成骨不全症, Osteogenesis imperfecta) 可能被误诊为缺钙、小儿麻痹, “渐冻人” (肌萎缩性脊髓侧索硬化症, Amyotrophic lateral sclerosis) 可能被误诊为脑瘫。

### 2.2 罕见疾病药物的开发

由于人们对罕见疾病缺乏了解, 对其关注度不够高, 展开的研究也相当缺乏, 这些罕见疾病就像是孤立无援的“孤儿”, 因而又被称为“孤儿疾病”。用于治疗孤儿疾病的药物称为孤儿药。孤儿药的开发面临着重重的困难: 任何一种新药在投入市场前都要经过临床实验, 而针对某种罕见疾病的孤儿药找不到一定数量的患者进行相应的临床实验研究来验证该药的疗效和安全性; 开展罕见疾病的研究需要大量的经费, 孤儿药上市后, 会面临市场需求量小的问题, 造成投入与回报的巨大差异, 因此很少有制药商从事孤儿药开发项目, 而那些从事孤儿药开发的制药商为收回成本, 相应提高药品价格, 对

于发展中国家和贫困地区而言,无疑增加了患者的经济负担。为了鼓励制药商进行特效药的研发,很多国家和地区出台了一系列的优惠政策,并对孤儿药进行立法,收到了良好的效果。美国在罕见疾病研究和孤儿药开发领域是世界的领跑者,一系列机构设置和政策法规的出台大大激活了罕见疾病研究和孤儿药的发展,带动了世界范围的产业革新。1982年,Dr. Jesse Thoene和Dr. George J Brewer组织并召开了首届孤儿疾病会议,并于1983年成立了美国罕见疾病组织;同年,美国国会通过了《孤儿药法案》,美国食品药品监督管理局(FDA)孤儿产品开发办公室开始拨款用于孤儿药的研究与开发;1993年,美国国立卫生研究院成立了孤儿疾病办公室<sup>[4]</sup>。《孤儿药法案》的出台是送给罕见疾病患者的一响礼炮,也给了罕见疾病研究和孤儿药研发停滞不前的局面一支“强心剂”。该法案中,规定了罕见疾病的认定(患者人数少于20万或无预期投资盈利的疾病)、对孤儿药研发的方案性援助、临床研究的税务抵免、市场独占期期限、生物技术产品的专利授予等等<sup>[6]</sup>。法案出台前,10年中只有10种获得美国食品药品监督管理局批准的孤儿药,而在法案出台后,已有超过2 250种药物被认定为孤儿药<sup>[10]</sup>,批准上市超过了300种<sup>[4,11]</sup>。越来越多的制药公司将投身孤儿药研究,积极参与到孤儿药研发的浪潮中来。事实证明,随着一系列激励政策的颁布,效果立竿见影。然而,从总体上来看,相对于约6 800种罕见病来说,区区300余种孤儿药只是杯水车薪<sup>[4]</sup>。幸运的是,越来越多的国家和地区已经“觉醒”,认识到罕见疾病的研究和孤儿药开发对于国家和地区的长远发展具有重大的意义,以积极的姿态投身于孤儿药研发运动中来。欧盟、日本、韩国、澳大利亚、新加坡、台湾等国家和地区相继制定相应激励政策,以鼓励本国、本地区制药企业、研究机构加大对孤儿药的研发力度<sup>[6]</sup>。

### 2.3 目前治疗基本策略

依据不同疾病的发病机理,研究人员采取不同的策略来治疗疾病。约有80%的罕见疾病是由遗传缺陷引起,那么针对罕见性遗传病的治疗,主要有以下几种方法:

1) 饮食治疗:日常饮食中的某些因素通常与某些疾病相关联,通过控制饮食从而控制疾病的发生和发展。苯丙酮尿症(Phenylketonuria)是由于患者体内缺乏苯丙氨酸羟化酶(Phenylalanine hydroxylase),导致苯丙氨酸和苯丙酮酸堆积,患者出现智力低下,惊厥等。患者在早期诊断后应采用低苯丙氨酸饮食,可有效控制病情发展。又如遗传性葡萄糖6-磷酸脱氢酶缺乏症(Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)患者对蚕豆及蚕豆粗制品敏感,进食后可引起急性溶血性贫血,俗称“蚕豆病”,此类患者应禁食蚕豆及其粗制品<sup>[12]</sup>。

2) 药物治疗:主要以生物制药为主,特别是重组蛋白、单克隆抗体形式的蛋白质类药物等。药物治疗一般遵循的原则是“补其所缺,去其所余”<sup>[12]</sup>。法布雷氏病(Fabry disease),又称弥漫性躯体血管角质瘤(Angiokeratoma corporis diffusum),是由于先天性缺乏 $\alpha$ -半乳糖苷酶( $\alpha$ -galactosidase),导致其代谢底物酰基鞘氨醇三己糖苷和酰基鞘氨醇二己糖苷的末端半乳糖酰基不能被裂解而在体内蓄积,目前应用通过哺乳动物细胞表达的重组人 $\alpha$ -半乳糖苷酶进行酶替代治疗<sup>[13]</sup>,实现“补其所缺”。对由于遗传性代谢障碍导致体内毒素堆积引起的疾病,则可采用相应药物将毒素去除,如螯合剂、促排泄药物等<sup>[12]</sup>。

3) 基因治疗:多数罕见性遗传病由基因缺陷引起,如基因突变、缺失、倒位、倍增等,将正常基因导入基因缺陷的细胞中,正常基因的表达则扭转细胞结构或功能性缺失的局面。2009年11月,美国《科学》杂志刊登法国研究人员的研究成果,他们通过向X连锁肾上腺脑白质营养不良(X-linked

adrenoleukodystrophy) 患者的造血细胞中导入“治疗”基因, 使患者在两年内病情没有进一步恶化。基因疗法可能是根治某些疾病的方法, 但是基因疗法往往面临着技术上的难题, 目前还尚处于研究和探索阶段。

4) 手术治疗: 对于罕见性遗传病引起的组织或器官异常, 可以通过手术进行矫正来缓解病情。戈谢氏病 (Gaucher's disease) 的发病机理是 1 号染色体长臂上葡萄糖脑苷脂酶 (Glucocerebrosidase) 基因突变, 导致此酶缺乏, 细胞内脂类分子无法正常代谢而在溶酶体中堆积, 部分患者临床表现之一为脾脏肿大, 手术部分切除脾脏, 可缓解病情, 但不能作为唯一的治疗方案, 需加以其他手段, 如酶替代疗法。

5) 干细胞治疗: 近年来, 诱导性多能干细胞 (Induced pluripotent stem cell) 在治疗人类疾病的舞台上崭露头角, 诱导性多能干细胞技术也为罕见病的治疗提供了一条新的思路。

6) 骨髓移植治疗: 将正常骨髓输入患者体内, 取代病变骨髓, 可以用来治疗造血功能异常、免疫功能缺陷、血液系统恶性肿瘤等疾病, 在异染性脑白质营养不良 (Metachromatic leukodystrophy) 和粘多糖贮积症 (Mucopolysaccharidosis) 的治疗中均有应用。

## 2.4 我国孤儿药研发现状

中国是拥有 13 亿人口的大国, 医疗卫生基础相对薄弱, 许多罕见病都是威胁人民生命健康的严重疾病<sup>[14-15]</sup>。按照世界卫生组织定义的发生率计算, 我国罕见疾病患者已逾千万。这一惊人的数字已向人类发出警告, 若不重视罕见病, 不展开研究去解决这些疑难杂症, 将会对人类造成巨大的威胁, 因此, 展开对罕见病的实验和临床研究、开发孤儿药迫在眉睫。1985 年, 林贵教授、王成林教授等在国内首先提出并开始罕见疾病的专题研究工作<sup>[16]</sup>, 之后我们国家陆续出版了一系列的有关罕见疾病的专著, 1994 年 11 月 15 日我国创办了罕见疾病的专业

期刊《中国罕见疾病杂志》(现在更名为《罕见疾病杂志》)<sup>[17]</sup>。2009 年 1 月 9 日, 我国《新药注册特殊审批管理规定》正式颁布实施, 并将孤儿药审批列入特殊审批范围的“绿色通道”, 简化其审批程序。全球一些著名的生物技术制药公司或医药企业, 如美国 Genzyme 公司、德国 Merck 公司等, 利用成熟的生物技术手段, 大力研发用于治疗罕见疾病的孤儿药, 而我国孤儿药制药产业却面临着空白的危险。该产业的落后, 一定程度上与国家缺失这种扶持性的产业政策有关<sup>[18]</sup>, 如缺乏对于罕见疾病研究和孤儿药开发的激励和优惠政策、将更多的公共卫生资源投入到常见病研究与药物开发。我们应当汲取国外的成功经验, 并且结合我国的实际情况来制定符合我国国情的政策, 如基金资助、减免税务、优先快速审批、市场垄断权、鼓励申请专利、定价的高附加值体现等<sup>[16]</sup>。

## 3 问题与建议

与发达国家相比, 我国有关罕见病种类的调查、发病率的数据统计、发病机理的研究以及孤儿药物的开发均处于落后阶段, 导致这种现象发生的原因主要有以下几点: 1) 人民的生活水平有限, 即使患病, 也不就诊; 多数罕见疾病病因复杂, 即使就诊, 也不能及时、准确地查出病因, 从而导致有记录的罕见疾病少之又少。2) 我国医疗卫生体系的重心在于发病率较高的疾病的诊断和治疗, 如糖尿病、常见肿瘤等, 未对罕见疾病提出规范的诊断标准和治疗方案。3) 罕见疾病发病率低, 潜在的药物市场购买力小, 利润问题成为企业投资的障碍。4) 现有医疗器械的局限性, 使罕见疾病的诊断与治疗遭遇技术瓶颈。

要改善这种落后现象, 首先必须认识到罕见疾病的严重性以及治疗的紧迫性。按照世界卫生组织定义的 0.65‰~1‰ 的发病率计算, 我国罕见疾病患者已逾千万, 这无疑是一个庞大的群体。我们应在提高认识的基础上, 参考和借鉴西方国家成功经验,

取其精华,并结合我国实际情况,制定符合我国国情的罕见病的法律法规,鼓励研究机构、制药企业的研究方向转移,为罕见病患者创造良好的治疗条件,给他们带来康复的希望。

具体建议如下:1) 将发病机制清楚、已有有效治疗方案的罕见疾病纳入医疗保障体系,使罕见疾病患者享受医疗保障待遇。2) 政府出台罕见疾病相关法律法规,使罕见疾病研究进入规范化、法制化轨道。3) 走“政府扶持,校企合作”的道路,加大政府资金投入和政策保障,减少企业投资风险,充分发挥高校及相关研究机构的技术和人才优势。4) 鼓励科研人员从事基础研究工作,给予相关研究成果专利保护。5) 完善技术转移体系,加快技术转移,使效益快速化,最大化。

生物技术在医学研究中扮演着越来越重要的角色,对疾病的诊断和治疗有很大的帮助。外显子测序技术用于筛查由于基因突变引起的遗传性罕见疾病,如孟德尔疾病<sup>[19]</sup> (Mendelian disorder)。生物标记技术、突变基因筛查技术、核转移技术等应用于罕见疾病的诊断和防治。由于80%的罕见病由遗传缺陷引起,出生前携带者检查、新生儿筛查、级联筛查(即家族性病史的筛查)可以作为临床罕见疾病遗传检查的手段<sup>[20]</sup>。生物治疗学、综合工程学、生物学、医学几大领域而发展起来的新兴交叉学科,已成为现代科技进步的前沿科学之一,以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程四大工程为主的生物技术开发出来的药物,广泛应用于各类疾病的治疗。随着生物技术手段的不断发展,将会有越来越多的资源向罕见疾病研究和孤儿药开发的方向倾斜,一个个未知的谜将在不久的将来被揭开。

## REFERENCES

- [1] Lavandeira A. Orphan drugs: legal aspects, current situation. *Haemophilia*, 2002, 8(3): 194–198.
- [2] Schieppati A, Henter JI, Daina E, et al. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*, 2008,

371(9629): 2039–2041.

- [3] 罕见病的定义 [EB/OL]. [2011-02-07]. <http://www.chinararedisease.cn/1-5-dingyi.html>.
- [4] Brewer GJ. Drug development for orphan diseases in the context of personalized medicine. *Transl Res*, 2009, 154(6): 314–322.
- [5] February 29 is Rare Disease Day in Europe [EB/OL]. [2011-02-07]. [http://www.novartis.com/newsroom/news/2008-02-28\\_rare-disease-day.shtml](http://www.novartis.com/newsroom/news/2008-02-28_rare-disease-day.shtml).
- [6] Sharma A, Jacob A, Tandon M, et al. Orphan drug: development trends and strategies. *J Pharm Bioallied Sci*, 2010, 2(4): 290–299.
- [7] Villa S, Compagni A, Reich MR. Orphan drug legislation: lessons for neglected tropical diseases. *Int J Health Plann Manage*, 2009, 24(1): 27–42.
- [8] World Health Organization. The international statistical classification of diseases and related health problems. 10th Revision. Geneva: WHO, 1994.
- [9] 罕见病的分类 [EB/OL]. [2011-02-07]. <http://www.chinararedisease.cn/1-5-1.html>.
- [10] Coté TR, Xu K, Pariser AR. Accelerating orphan drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(12): 901–902.
- [11] Haffner ME, Torrent-Farnell J, Maher PD. Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? *Lancet*, 2008, 371(9629): 2041–2044.
- [12] 遗传病的治疗 [EB/OL]. [2011-02-07]. <http://www.chinararedisease.cn/1-3-1.html>.
- [13] Li WG, Chen YP. Clinical application and progress of Fabry disease's therapy within  $\alpha$ -Gal A enzyme. *World Clin Drugs*, 2005, 26(2): 75–78.  
李文歌, 谌贻璞.  $\alpha$ -Gal A 酶替代疗法治疗 Fabry 病的临床应用与进展. *世界临床药物*, 2005, 26(2): 75–78.
- [14] Zhao XC, Xu F, Wang Y. On thought of strategy on establishing administration system of orphan drug. *Med Philos*, 2003, 24(7): 41–43.  
赵晓春, 徐飞, 王勇. 我国建立罕用药管理制度的策略思考. *医学与哲学*, 2003, 24(7): 41–43.
- [15] Haffner ME. Orphan drug development-international program and study design issue. *Drug Inf J*, 1998, 32(1): 93–99.
- [16] Wang CL. Pay attention to rare disease research. *J Rare Uncommon Dis*, 2009, 16(2): 9–10.  
王成林. 请关注罕见病研究. *罕见疾病杂志*, 2009, 16(2): 9–10.

- [17] Gong SW, Zhang L, Jin S, et al. Management strategy for raising the accessibility to orphan drugs in China. *Chin J Hosp Admin*, 2010, 26(2): 126-130.  
龚时薇, 张亮, 金肆, 等. 提高我国罕见病患者用药可及性的管理策略研究. *中华医院管理杂志*, 2010, 26(2): 126-130.
- [18] Xu B, Luo ZW. On the orphan drug industrial policies of China. *China Ind Economics*, 2009(12): 26-35.  
徐彪, 罗仲伟. 中国罕用药产业政策研究. *中国工业经济*, 2009(12): 26-35.
- [19] Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet*, 2010, 42(1): 30-35.
- [20] Grosse SD, Kalman L, Khoury MJ. Evaluation of the validity and utility of genetic testing for rare diseases. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 686: 115-131.

### 《生物工程学报》对摘要的写作要求

1. 研究报告摘要: 基本要素包括研究目的、方法、结果和结论 (不用单列标题书写)。目的 (Purpose): 主要说明作者写此文章的目的, 或说明本文主要要解决的问题; 方法 (Methods): 重点说明作者的主要工作过程及使用的方法。应用性文章如需要, 可注明条件、使用的主要设备和仪器。结果 (Results): 本文最后得出的结果 (实验数据部分)。结论 (Conclusions): 如系基础研究, 应写明本文的创新之处, 及文章在讨论部分表述的观点; 如系应用性研究, 应尽可能提及本文结果和结论的应用范围和应用情况或应用前景。

2. 综述摘要: 包括论述内容的发展水平、自己的评论及展望, 尤其要注意结合自己的研究工作。

3. 英文摘要的撰写要点: 英文摘要的内容应与中文摘要一致, 但比中文摘要更详尽。英文摘要完成后, 务必请英文较好、且专业知识强的专家审阅定稿后再返回编辑部。凡不符合要求的, 即使学术上可以达到刊出的水平, 本刊也将推迟发表。

(1) 建议使用第一人称, 尽量不使用第三人称和被动语态。

(2) 建议用主动语态, 被动语态表达拖拉模糊尽量不用, 这样可以免好多长句, 以求简单清晰。

(3) 尽量使用清晰简练的短句, 避免很长的句子。注意正确使用英文写作习惯和语法。

(4) 摘要应当使用过去时态, 语法正确, 句子通顺。

(5) 摘要中避免使用缩写语, 除非是那些人人皆知的 (如 DNA、ATP 等), 或者确实是非常长, 而且出现多次的短语才允许用缩写语, 并且在第一次出现时要写出全称。

(6) 在英语摘要中, 不要使用任何汉字字符, 包括标点、括号、温度、希腊字母等。

(7) 句子的开头处最好不要使用数字。