

浙江省2007—2017年罕见病住院病例特征分析

温馨¹ 王杉杉³ 蔡剑² 任建萍³ 顾华¹

¹浙江省医学科技教育发展中心,杭州 310002; ²浙江省疾病预防控制中心,杭州 310051; ³杭州师范大学 310018

通信作者:顾华, Email: kjzxhgu@163.com

【摘要】 目的 分析2007—2017年浙江省24 388例罕见病住院病例特征,为制定罕见病防控策略提供依据。方法 收集2007—2017年浙江省10家三级甲等(三甲)医院罕见病住院病例资料和各年度住院数,进行描述性统计分析。结果 罕见病病例共24 388例,占住院总例数的2.69%(24 388/9 054 201),病例数居前3位的疾病类型依次为“血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常”(占32.81%,8 001/24 388)、“先天性畸形、变形和染色体异常”(占24.87%,6 065/24 388)和“神经系统疾病”(占19.01%,4 635/24 388);2007—2017年罕见病病例数呈逐年增长趋势,年均增幅19.69%,而罕见病例数占同期住院总例数比例仅在2016—2017年明显上升,各类型罕见病时间分布呈不同特征;罕见病的病例数男女性别比为1.35:1(13 990/10 398),男女性别比最高的3类疾病依次为“消化系统疾病”(4.45:1,1 180/265)、“损伤、中毒和外因的某些其他后果”(3.51:1,281/80)和“神经系统疾病”(2.26:1,3 213/1 422);各年龄段罕见病类型、各类型罕见病年龄分布均呈不同特征;病例数居前10位的疾病占全部罕见病例数的53.55%(13 060/24 388),其中前3位疾病分别为成人粒细胞缺乏症(14.41%,3 515/24 388)、皮质基底核退化症(7.60%,1 854/24 388)和亨诺克-舍恩莱因紫癜(6.01%,1 466/24 388)。结论 本研究分析的浙江省2007—2017年24 388例罕见病住院病例的特征资料,是推动我国罕见病的研究、监测或登记数据库构建、制定防控策略的参考依据。

【关键词】 罕见疾病;住院病例;病例特征

基金项目:浙江省公益性技术应用研究计划(2015C33145)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.023

Characteristics of rare diseases in Zhejiang province, 2007–2017

Wen Xin¹, Wang Shanshan³, Cai Jian², Ren Jianping³, Gu Hua¹

¹Zhejiang Provincial Center for Medical Science Technology and Education, Hangzhou 310002, China;

²Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; ³Hangzhou Normal University, Hangzhou 310018, China

Corresponding author: Gu Hua, Email: kjzxhgu@163.com

【Abstract】 **Objective** To understand the characteristics of 24 388 inpatients with rare diseases in Zhejiang province during 2007–2017 and provide evidence for rare disease prevention and control. **Methods** Inpatient data of rare diseases and the number of hospitalization in each year were collected in 10 hospitals of class III (A) in Zhejiang province from 2007 to 2017, and descriptive statistical analysis was used. **Results** A total of 24 388 cases of rare diseases were found, accounting for 2.69% (24 388/9 054 201) of total hospitalized cases. The top 3 types of rare diseases were “diseases of blood and blood-forming organs and certain disorders involving immune mechanism” (32.81%, 8 001/24 388), “congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities” (24.87%, 6 065/24 388) and “diseases of the nervous system” (19.01%, 4 635/24 388). The number of rare disease cases increased year by year from 2007 to 2017 with an average annual growth of 19.69%, however, the proportion of rare disease cases in the annual number of hospitalized cases only showed upward trend during 2016–2017, the time distribution of different types of rare diseases had different characteristics. The male to female ratio of rare diseases cases was 1.35:1 (13 990/10 398), “diseases of the digestive system” (4.45:1, 1 180/265), “consequences of injury, poisoning and other external causes” (3.51:1, 281/80) and “diseases of the nervous system” (2.26:1, 3 213/1 422) had

the highest male to female ratio. The distributions of rare disease types and diseases of different types in different age groups varied. The top 10 rare diseases accounted for 53.55% (13 060/24 388) of the total cases, and the top 3 diseases were adult idiopathic neutropenia (14.41%, 3 515/24 388), corticobasal degeneration (7.60%, 1 854/24 388) and henock-schoenlein purpura (6.01%, 1 466/24 388). **Conclusion** The analysis on the characteristics of 24 388 rare disease cases in Zhejiang during 2007–2017 provided reference evidence for the promotion of rare disease research, monitoring, building registration database, and development of the prevention and control strategy for rare diseases in China.

【Key words】 Rare disease; Inpatient; Case characteristic

Fund program: Zhejiang Public Welfare Technology Application Research Program (2015C33145)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.023

罕见病,WHO将其定义为患病人数占总人口0.65‰~1‰的疾病^[1],国际上公布的罕见病已超过7 000种,约占人类疾病的10%^[2]。各国对罕见病的认定标准存在差异,欧盟将其定义为患病率<0.5‰且导致人体衰弱甚至危及生命的疾病^[3],美国定义为患病人数少于20万人,或高于20万人但药物研制和生产无商业回报的疾病^[4],我国尚无罕见病官方定义。由于罕见病发病率低,临床资料分散,一般的病例调查难以获取有效的信息资料,美国、日本、韩国、欧盟地区和国家通过建立罕见病数据库或罕见病登记进行病例监测、获取足够临床研究样本^[5-6],并在此基础上进行罕见病流行病学分析、遗传学研究和药物研发。目前中国罕见病研究仅限于个案病例报道,鲜有大样本病例特征数据,从而限制了疾病预防、诊疗、药物研发和政策制定^[7],导致罕见病研究远远滞后于医学的发展和社会的需要。本研究分析2007—2017年浙江省10家三级甲等(三甲)医院24 388例罕见病住院病例特征,为罕见病研究和制定防控方案提供参考。

资料与方法

1. 资料来源:由于罕见病患者率低,本研究采取典型抽样法,抽取浙江省综合实力强、住院病例多的10家三甲医院,涵盖7家省级综合医院、1家省级儿童医院和2家市级综合医院,分别为浙江大学医学院附属第一医院、浙江大学医学院附属第二医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、温州医科大学附属第一医院、温州医科大学附属第二医院、浙江医院、浙江省人民医院、浙江省儿童医院、嘉兴市第一医院和丽水市人民医院。

2. 相关定义:由于我国尚无罕见病的明确定义,本研究采用Orphanet网站2012年公布的“欧盟国家罕见疾病目录”(http://www.orpha.net)作为罕见疾病筛选依据。

3. 研究方法:按目录中罕见病ICD码,筛选、收集10家医院2007—2017年罕见病住院电子病历信

息,包括性别、出生日期、入院日期、出院日期和疾病诊断,以及各医院年度住院病例数。对有疑问的信息和不完全的数据进行二次核对,确保资料的准确性。未收集病例姓名、住址等隐私信息,并与各医院签署保密协议。

4. 统计学分析:利用SPSS 24.0软件对罕见病例年龄、性别、疾病种类等进行描述性分析,罕见病基本情况等分类资料采用例数、比例、构成比(%)和秩次描述其人群、时间和疾病分布特点。

结 果

1. 基本情况:本研究累计收集罕见病住院病例24 388例,占全部住院病例的2.69‰,涉及17个疾病类型、275个病种。各系统罕见病数量分布不均,“血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常”病例共8 001例,远超其他系统疾病数量,占全部罕见病例的32.81%,占住院总病例数的比例为88.37/10万;其次是“先天性畸形、变形和染色体异常”,共6 065例,占罕见病总数的24.87%,占住院总病例的比例为66.99/10万;“神经系统疾病”数量居第三位,为4 635例,占罕见病例的19.01%,3类疾病数量占罕见病例总数的76.68%。见表1。

2. 时间分布:2007—2017年罕见病例数逐年增加,由2007年的958例增长至2017年的5 434例,年均增幅19.69%,其中2015、2016年罕见病例明显增加,增幅分别达36.65%和50.20%。哨点医院年住院总病例数不断增加,2007—2015年罕见病例数占当年住院总数的比例在20.75/万~27.58/万之间,未呈现与罕见病例数一致的逐年增长趋势,仅2016、2017年该比例明显上升。见图1。

各类型罕见病时间分布呈现不同特征,其中“血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常”病例数在2011—2012年出现第1个小高峰,2015—2017年出现第2个高峰,年均增幅达106.35%,病例数明显增长;“先天性畸形、变形和染色体异常”病例数在2013—2016年明显增加,年均增幅达103.70%;

表1 浙江省罕见病类型分布

ICD 编码	疾病类型	病例数	病例数/罕见病例总数 (%)	病例数/住院总数 (/10万)	秩次
D50 ~ D89	血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常	8 001	32.81	88.37	1
Q00 ~ Q99	先天性畸形、变形和染色体异常	6 065	24.87	66.99	2
G00 ~ G99	神经系统疾病	4 635	19.01	51.19	3
E00 ~ E90	内分泌、营养和代谢疾病	1 580	6.48	17.45	4
K00 ~ K99	消化系统疾病	1 445	5.93	15.96	5
M00 ~ M99	肌肉骨骼系统和结缔组织疾病	669	2.74	7.39	6
I00 ~ I99	循环系统疾病	480	1.97	5.30	7
H00 ~ H59	眼和附器疾病	436	1.79	4.82	8
T00 ~ T99	损伤、中毒和外因的某些其他后果	361	1.48	3.99	9
H60 ~ H99	耳和乳突疾病	179	0.73	1.98	10
O00 ~ O99	妊娠、分娩和产褥期	179	0.73	1.98	11
P00 ~ P96	起源于围生期的某些疾病	132	0.54	1.46	12
L00 ~ L99	皮肤和皮下组织疾病	118	0.48	1.30	13
N00 ~ N99	泌尿生殖系统疾病	64	0.26	0.71	14
J00 ~ J99	呼吸系统疾病	32	0.13	0.35	15
F00 ~ F99	精神和行为障碍	11	0.05	0.12	16
Z00 ~ Z99	影响健康状态与保健机构接触的因素	1	0.00	0.01	17

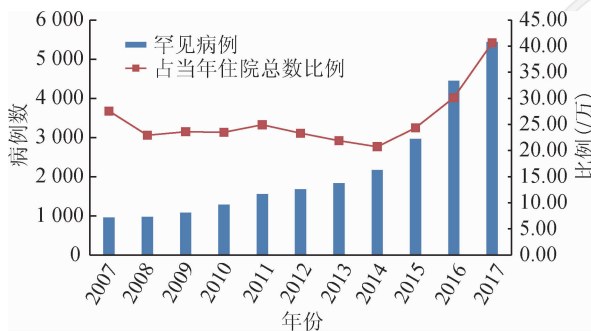


图1 2007—2017年浙江省罕见病例数及占当年住院总数比例

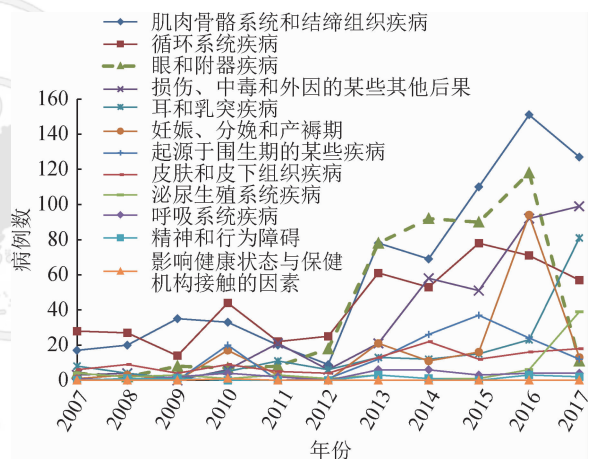


图3 2007—2017年浙江省的年均病例数<100例的罕见病类型变化趋势

“神经系统疾病”病例数呈现稳步增长态势,年均增幅15.21%;“消化系统疾病”在2015—2017年出现小高峰。其他类型罕见病限于数量,变化趋势不明显。见图2,3。

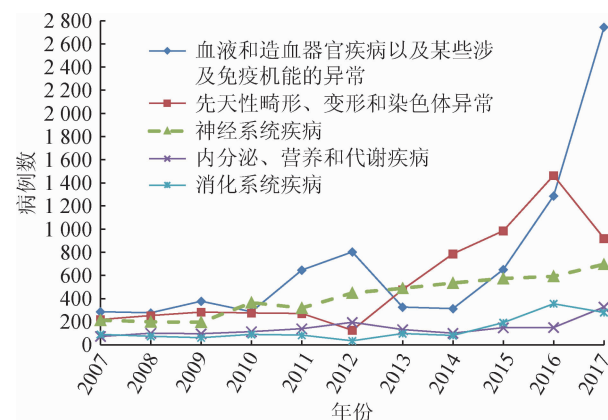


图2 2007—2017年浙江省的年均病例数≥100例的罕见病类型变化趋势

3. 人群分布:

(1)性别分布:罕见疾病住院病例中,男性病例13 990例(57.36%),占住院总病例的1.55‰;女性病例10 398例(42.64%),占住院总病例的1.15‰,男性病例数高于女性。12类疾病男性病例数居多,其中“消化系统疾病”“损伤、中毒和外因的某些其他后果”和“神经系统疾病”男性病例数明显高于女性,男女比例分别达4.45、3.51和2.26,“妊娠、分娩和产褥期”病例全部为女性,“耳和乳突疾病”“泌尿生殖系统疾病”和“精神和行为障碍”疾病女性病例数居多。见表2。

(2)年龄分布:将罕见病例按住院年龄分组,发现0~9岁病例数量最多,共5 343例,占全部罕见病例数的21.91%。根据各年龄组罕见病例数秩次发

现:0~9岁年龄段病例数最多的为“先天畸形、变形和染色体异常”,10~69岁病例数最多的为“血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常”,≥70岁病例数最多的为“神经系统疾病”。见表3。

各系统罕见疾病的年龄分布呈现不同特点,“先天畸形、变形和染色体异常”和“血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常”病例分布高峰出现在幼年时期(0~9岁),随后趋于平稳,40~59岁出现小高峰后下降;“神经系统疾病”10岁以后病例数逐渐上升,40岁之后增幅明显升高,至70~79岁达到高峰;“内分泌、营养和代谢疾病”10~39岁为患病高峰期,之后逐渐下降;“妊娠、分娩和产褥期”

相关疾病在20~29岁生育期出现高峰,随后逐渐下降。见图4,5。

4. 疾病分布:病例数居前10位的疾病占全部罕见病例数的53.55%,其中前3位依次为成人粒细胞缺乏症、皮质基底核退化症和亨诺克-舍恩莱因紫癜,分别占罕见病总病例数的14.41%、7.60%和6.01%。见表4。其中男女病例数居前10位的疾病与总体情况稍有差别,如男性病例数居前3位的疾病依次为成人粒细胞缺乏症、皮质基底核退化症和肛痿,分别占男性罕见病总病例数的11.90%、10.90%和8.35%;女性病例数居前3位的疾病依次为成人粒细胞缺乏症、亨诺克-舍恩莱因紫癜和动脉导

表2 2007—2017年浙江省罕见病性别分布

ICD编码	疾病类型	男性	女性	男女性别比
D50~D89	血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常	4 113(51.4)	3 888(48.6)	1.06 : 1
Q00~Q99	先天性畸形、变形和染色体异常	3 233(53.3)	2 832(46.7)	1.14 : 1
G00~G99	神经系统疾病	3 213(69.3)	1 422(30.7)	2.26 : 1
E00~E90	内分泌、营养和代谢疾病	778(49.2)	802(50.8)	0.97 : 1
K00~K99	消化系统疾病	1 180(81.7)	265(18.3)	4.45 : 1
M00~M99	肌肉骨骼系统和结缔组织疾病	340(50.8)	329(49.2)	1.03 : 1
I00~I99	循环系统疾病	312(65.0)	168(35.0)	1.86 : 1
H00~H59	眼和附器疾病	281(64.4)	155(35.6)	1.81 : 1
T00~T99	损伤、中毒和外因的某些其他后果	281(77.8)	80(22.2)	3.51 : 1
H60~H99	耳和乳突疾病	48(26.8)	131(73.2)	0.37 : 1
P00~P96	起源于围生期的某些疾病	85(64.4)	47(35.6)	1.81 : 1
L00~L99	皮肤和皮下组织疾病	71(60.2)	47(39.8)	1.51 : 1
N00~N99	泌尿生殖系统疾病	29(45.3)	35(54.7)	0.83 : 1
J00~J99	呼吸系统疾病	20(62.5)	12(37.5)	1.67 : 1
F00~F99	精神和行为障碍	5(45.5)	6(54.5)	0.83 : 1
Z00~Z99	影响健康状况与保健机构接触的因素	1(100.0)	0(0.0)	-
合计		13 990(57.8)	10 219(42.2)	1.37 : 1

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

表3 各类型罕见疾病年龄分布

ICD编码	疾病类型	0~岁	10~岁	20~岁	30~岁	40~岁	50~岁	60~岁	70~岁	≥80岁
D50~D89	血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常	1 995	636	651	711	980	1 093	948	746	241
Q00~Q99	先天性畸形、变形和染色体异常	2 299	476	445	587	743	684	446	276	109
G00~G99	神经系统疾病	296	228	302	413	441	602	832	1 064	457
E00~E90	内分泌、营养和代谢疾病	154	290	301	299	201	156	99	70	10
K00~K99	消化系统疾病	305	114	127	149	179	195	156	121	99
M00~M99	肌肉骨骼系统和结缔组织疾病	34	48	46	83	100	134	97	90	37
I00~I99	循环系统疾病	16	12	9	21	18	52	79	184	89
H00~H59	眼和附器疾病	25	21	33	64	76	98	69	31	19
T00~T99	损伤、中毒和外因的某些其他后果	33	21	55	91	77	41	23	13	7
H60~H99	耳和乳突疾病	1	3	4	17	29	43	37	37	8
O00~O99	妊娠、分娩和产褥期	0	0	129	44	6	0	0	0	0
P00~P96	起源于围生期的某些疾病	130	2	0	0	0	0	0	0	0
L00~L99	皮肤和皮下组织疾病	11	12	16	13	17	17	9	14	9
N00~N99	泌尿生殖系统疾病	41	3	10	3	2	2	3	0	0
J00~J99	呼吸系统疾病	0	1	0	4	6	6	6	6	3
F00~F99	精神和行为障碍	3	0	1	0	2	4	0	0	1
Z00~Z99	影响健康状况与保健机构接触的因素	0	0	0	1	0	0	0	0	0
合计		5 343	1 867	2 129	2 500	2 877	3 127	2 804	2 652	1 089

管未闭,分别占女性罕见病总病例数的 17.79%、6.22%和 4.25%。见表 4。

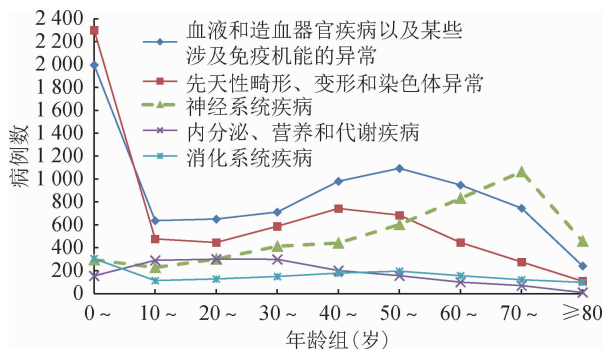


图 4 2007—2017 年浙江省的年均病例数 ≥100 例的罕见病年龄分布

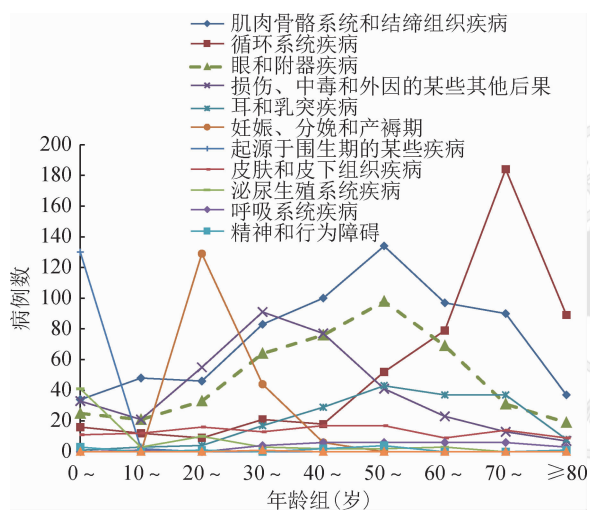


图 5 2007—2017 年浙江省的年均病例数 <100 例的罕见病年龄分布

表 4 2007—2017 年浙江省 24 388 例罕见病住院病例数居前 10 位分布

罕见病名称	合计	男性 (n=13 990)	女性 (n=10 398)
成人粒细胞缺乏症	3 515(14.41)	1 665(11.90)	1 850(17.79)
皮质基底核退化症	1 854(7.60)	1 525(10.90)	329(3.16)
亨诺克-舍恩莱因紫癜	1 466(6.01)	818(5.85)	648(6.23)
肛瘘	1 422(5.83)	1 168(8.35)	-
右心室双出口	1 156(4.74)	791(5.65)	365(3.51)
1 型糖尿病	779(3.19)	416(2.97)	363(3.49)
动脉导管未闭	773(3.17)	331(2.37)	442(4.25)
常染色体显性血小板血	735(3.01)	331(2.37)	404(3.89)
主动脉瓣闭锁	721(2.96)	413(2.95)	308(2.96)
重症肌无力	639(2.62)	-	344(3.31)
合计	13 060(53.55)	7 458(57.23)	5 053(48.59)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)=(某类罕见病例数/罕见病总例数)×100%; -:无数据

讨 论

近年来中国对罕见病群体日益重视,但由于罕

见病种类多、分布零散,且未纳入法定监测范围,大规模、长时间的罕见病数据十分难得,大样本罕见病例特征研究少见。本研究发现,罕见病例数量超过 2 万例,占全部住院病例数的 2.69%,由于更多罕见病患者可能仅在门诊就诊,推测浙江省罕见病病例数量庞大。有文献报道,按照 WHO 罕见病定义估算的中国罕见病人数超过 1 680 万人^[4],中国罕见病并不罕见。

罕见病患病情况根据国家或地区的地理、气候和生活习惯不同,有较大差异^[8]。研究显示,浙江省血液系统疾病(32.81%)、先天畸形类疾病(24.87%)和神经系统疾病(19.01%)病例数较多,这与河南省豫南地区一项罕见病流行病学调查结论一致,但 2 个省排名前 3 位的罕见病类型秩次有差异,其排名前 3 位的疾病类型依次是先天畸形类疾病(28.22%)、血液系统疾病(20.64%)和神经系统疾病(12.98%),这可能与调查对象选取、地区差异有关^[9]。

从时间分布看,虽然 2007—2017 年罕见病例数呈逐年递增趋势,但由于哨点医院每年住院总病例数亦逐年上升,发现 2007—2015 年罕见病例数占同期住院总例数的比例未呈现相应逐年增长趋势,而是在 20.75/万~27.58/万范围波动。而 2016—2017 年罕见病占比明显上升,推测可能与医疗机构诊断能力提高、患者医疗意识改变等有关。

不同类型罕见病时间分布特征不同,大部分类型罕见病由于病例数有限,变化趋势难以确定。其中血液系统病例数在 2014—2017 年明显增加,年均增幅达 106.35%,提示近年来血液系统疾病患病率存在上升趋势。

从性别分布看,男性罕见病例数占 57.36%,高于女性,该研究结论与豫南地区罕见病性别特征一致^[10],除女性生殖系统特异性疾病外,76.47%类型罕见病男性病例数多于女性。但现有资料无法证明男性罕见病患病率高于女性。

从年龄分布看,幼年时期(0~9 岁)罕见病例数最多(5 343 例,占 21.91%),与文献报道的“罕见病的发生与遗传密切相关”,“约 80%罕见病由遗传缺陷引起”,“50%~70%罕见病在出生时或儿童期发病”的结论一致^[10-13],由于本研究的哨点医院为综合医院,推测儿童医院罕见病例比例应更高。各类罕见病的年龄分布呈现不同特点,其中幼儿罕见病(0~9 岁)以先天畸形类疾病居多,≥70 岁老年罕见病以神经系统疾病居多,中老年罕见病例(10~69 岁)以血液系统疾病居多。各类型罕见疾病的年龄分布呈现不

同特点,其年龄特征与常见病相符。

统计显示,浙江省病例数最多的前10位疾病依次是成人粒细胞缺乏症、皮质基底核退化症、亨诺克-舍恩莱因紫癜、肛瘘、右心室双出口、1型糖尿病、动脉导管未闭、常染色体显性巨血小板贫血、主动脉瓣闭锁和重症肌无力;而山东省一项罕见病调查显示,患病最多的疾病依次是骨纤维异常增殖症、先天性甲状腺功能减低症、Pfeiffer热综合征、血友病、苯丙酮尿症、Carpotarsal骨软骨瘤、中枢性尿崩症、I型并指^[14];2011年Orphanet网站公布的欧洲前10位罕见病则是Klippel-Trenaunay-Weber综合征、惠普尔氏病、色素失禁症、Aicardi综合征、显性遗传性脑血管病伴皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)、Li-Fraumeni综合征、不对称身材-矮小-性发育异常综合征、巨淋巴结增生症、毛细血管扩张性大理石样皮肤和默比厄斯氏综合征^[15],提示不同地区、不同时期、不同人群罕见病患者存在较大差异。另外,我国人口基数大,罕见病患者是个庞大的弱势群体,他们游离于医疗体系之外,诊断、治疗可及性差,给患者及其家庭造成较大负担^[16-17]。

本研究存在不足,本研究分析基于医院罕见病住院病例资料,来源于非现场的调查结果,受就诊等诸多因素的影响,不能完全反映出人群罕见病发病、患病情况。

综上所述,浙江省2007—2017年24 388例罕见病住院病例的特征资料,是推动我国罕见病的研究、监测或登记数据库构建、制定防控策略的参考依据。应加强对罕见病患者和患病特征的关注,针对高发疾病类型和重点人群,开展针对性的防控策略研究,提高罕见病防控水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2005 (including the 14th model list of essential medicines) [R]. Geneva: World Health Organization, 2006; 1-119.
- [2] Taruscio D, Vitozzi L. European project for rare diseases national plans development (EUROPLAN) [J]. Orphanet J Rare Dis. 2010, 5 Suppl 1: P2. From 5th European Conference on Rare Diseases (ECRD 2010). (2010-05-13) [2019-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958409/?report=reader>.
- [3] Organization for Economic Co-operation and Development. Health at a glance: Europe 2010 [R]. Paris: OECD, 2010.
- [4] 韩金祥, 崔亚洲, 周小艳, 等. 罕见疾病研究现状及展望 [J]. 罕见病杂志, 2011, 18(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2011.01.001.
- [5] Han JX, Cui YZ, Zhou XY, et al. Current status and prospect of the research on rare diseases [J]. J Rare Uncommon Dis, 2011, 18(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2011.01.001.
- [5] Taruscio D, Vitozzi L, Choquet R, et al. National registries of

rare diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences [J]. Public Health Genom, 2015, 18(1): 20-25. DOI: 10.1159/000365897.

- [6] Choquet R, Maaroufi M, de Carrara A, et al. A methodology for a minimum data set for rare diseases to support national centers of excellence for healthcare and research [J]. J Am Med Inform Assoc, 2015, 22(1): 76-85. DOI: 10.1136/amiajnl-2014-002794.
- [7] 曹立前, 王瑾琪. 建立和完善我国罕见病医疗保障体系的思考 [J]. 人力资源管理, 2013, (11): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8209.2013.11.026.
- [7] Cao LQ, Wang JQ. Thoughts on establishing and perfecting medical security system for rare diseases in China [J]. Hum Resour Manag, 2013, (11): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8209.2013.11.026.
- [8] ORPHANET. 欧盟罕见病药物产品报告 [EB/OL]. (2012-07-20) [2019-04-01]. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.
- [8] ORPHANET. List of orphan drugs in Europe [EB/OL]. (2012-07-20) [2019-04-01]. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.
- [9] 聂伟, 马楠, 车佳, 等. 2003—2013年豫南地区罕见疾病住院患者现况调查 [J]. 河南医学研究, 2016, 25(4): 577-581. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2016.04.001.
- [9] Nie Y, Ma N, Che J, et al. Epidemiological analysis of rare diseases in the southern region of Henan from 2003 to 2013 [J]. Henan Med Res, 2016, 25(4): 577-581. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2016.04.001.
- [10] Bouwman MG, Teunissen QG, Wijburg FA, et al. 'Doctor Google' ending the diagnostic odyssey in lysosomal storage disorders: parents using internet search engines as an efficient diagnostic strategy in rare diseases [J]. Arch Dis Child, 2010, 95(8): 642-644. DOI: 10.1136/adc.2009.171827.
- [11] Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: Recognition, diagnosis, and management [J]. J Allerg Clin Immunol, 2009, 124(6): 1152-1160.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.022.
- [12] Guo ZM, Liu WW, He JH. A retrospective cohort study of nasopharyngeal adenocarcinoma: a rare histological type of nasopharyngeal cancer [J]. Clin Otolaryngol, 2009, 34(4): 322-327. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.01952.x.
- [13] Guo JJ, Luk KD, Karppinen J, et al. Prevalence, distribution, and morphology of ossification of the ligamentum flavum: a population study of one thousand seven hundred thirty-six magnetic resonance imaging scans [J]. Spine, 2010, 35(1): 51-56. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181b3f779.
- [14] Zhao H, Cui YZ, Zhou XY, et al. Study and analysis of the state of rare disease research in Shandong province, China [J]. Intractable Rare Dis Res, 2014, 1(4): 161-166. DOI: 10.5582/irdr.2012.v1.4.161.
- [15] Eurordis. Eurordis Care 2: Survey of diagnostic delays, 8 diseases, Europe (2004) [EB/OL]. [2015-10-25]. <http://www.oalib.com/references/8771101>.
- [16] 李莹. 关于我国罕见病相关政策制定的探讨——基于罕见病群体生活状况调研的分析 [J]. 中国软科学, 2014(2): 77-87. DOI: 10.3969/j.issn.1002-9753.2014.02.008.
- [16] Li Y. Policy recommendations regarding rare diseases in China—an analysis based on a survey of living conditions of the people with rare diseases [J]. Chin Soft Sci, 2014(2): 77-87. DOI: 10.3969/j.issn.1002-9753.2014.02.008.
- [17] 吴诗瑜, 张勤. 中国建立罕见病研究和防治策略的机遇与未来挑战 [J]. 上海医药, 2011, 32(10): 502-504. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2011.10.014.
- [17] Wu SY, Zhang K. Opportunities and future challenges for establishing research and prevention strategies for rare diseases in China [J]. Shanghai Med Pharmaceut J, 2011, 32(10): 502-504. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2011.10.014.

(收稿日期: 2019-05-06)

(本文编辑: 斗智)