

希望不罕至：十大罕见病有新进展

■黄啸君 曹立

今年迎来四年一次的2月29日，也是第十七个国际罕见病日。罕见病又称“孤儿病”，根据世卫组织定义，罕见病指患病人数占总人口0.65%至1%之间的疾病。目前，全球罕见病约有7000多种。

我国分别于2018年和2023年发布两批罕见病目录，囊括了207种罕见病种。据统计，国内罕见病患者约2000万人，每年新增患者超过20万人。近年，越来越多新型药物的出现给罕见病患者群体带来了新希望。这里就来盘点值得关注的十大罕见病治疗进展，爱与希望不罕至。

遗传性耳聋 全球首个基因治疗获重大突破

许多疾病虽然被称为罕见病，但面对我国庞大的人口基数，罕见病并不罕见，耳聋就是其中的一种，非综合征性耳聋在我国第一批罕见病目录里。

全球先天性耳聋患者高达2600万人，其中60%与基因缺陷有关，虽然已经明确了150种基因，但没有任何治疗方法。2024年1月，《柳叶刀》发表了复旦大学团队针对OTOF基因突变患者进行基因治疗的临床结果，6名受试者中，5名患儿听力恢复。

目前，治疗时间最长的患儿已经可以进行日常对话。这是全球第一个取得疗效的耳聋基因治疗临床试验，开启了耳聋基因治疗新时代。

法布雷病 中国原研基因疗法启新篇

法布雷病是一种罕见的溶酶体蓄积病，GLA基因突变使代谢底物和相关糖脂在神经、胃肠道、皮肤、眼、耳等全身多器官沉积，导致多脏器、多系统受累。2024年伊始，针对法布雷病的基因治疗原研药物取得重要进展。华西医院的ZS805药物于1月31日获得国家药品监督管理局(NMPA)的临床试验默示许可，即将开展临床I/II期试验。该基因药物有望实现法布雷病一针治疗，长期乃至终身有效，为饱受折磨的法布雷病患者带来治愈新希望。

庞贝病 多项基因治疗临床试验中

庞贝病是一种由于GAA基因缺陷所致的罕见遗传性肌肉疾病，可引起躯干、四肢肌肉及呼吸肌无力，最终因呼吸衰竭而死亡。2023年6月，婴儿型庞贝病的基因治疗药物GC301腺相关病毒(AAV)注射液I/II期临床试验在北京协和医院启动，这是我国自主研发、全球首个获得临床试验许可、用于治疗婴儿型庞贝病的基因治疗药物。今年年初，中国首个针对成



人晚发型庞贝病的AAV基因治疗药物的临床试验。在上海华山医院完成首例受试者给药。

戈谢病 基因治疗有望获得新突破

戈谢病是由GBA1基因突变导致的溶酶体贮积病，体内葡萄糖脑苷脂酶活性缺乏，造成异常代谢物在多脏器中沉积引发疾病。2024年1月16日，由我国自主研发的针对I型和III型戈谢病的基因治疗药物LY-M001注射液顺利获得NMPA的默示许可。该产品以期通过单次静脉输注给药后即可表达患者所需的关键酶，并可以在体内长期稳定表达，从而达到长期治疗戈谢病的目标。由浙江大学医学院附属第一医院牵头发起的相关临床研究项目已正式启动。更早前，首个自主研发针对II型戈谢病的基因治疗药物VGN-R08b注射液相关早期药物试验已在上海新华医院开展。

ALSP 异基因造血干细胞移植治疗初显成效

成人起病的脑白质病伴轴索球样变和色素胶质细胞(ALSP)主要是由CSF1R基因突变引起，是一种具有严重致残性和致死性的神经系统脑白质病，从发病到死亡平均病程在3—6.8年，尚无任何手段可治疗或延缓疾病发展。近年来，上海交通大学医学院附属第六人民医院和瑞金医院开展的针对ALSP的造血干细胞移植治疗的临床研究获初步结果。AAV基因治疗药物临床前研究计划在2024年开展。

A型血友病 基因治疗完成临床首例受试者给药

血友病A是一种由于FVIII基因突变引起凝血因子VIII缺乏的出血性疾病。既往预防和按需使用凝血因子替代疗法是血友病的标准临床治疗，患者需要反复注射血浆源性或重组凝血因子以维持凝血功能。2024年1月3日，由我国自主研发和生产的用于治疗A型血友病的基因治疗药物BBM-H803注射液注册临床研究已获NMPA批准并在中国顺利完成首例受试者给药。

渐冻症 SOD1相关亚型或迎治疗曙光

肌萎缩侧索硬化症(ALS)俗称渐冻症，该神经退行性疾病以其无情的发展逐步剥夺患者的运动功能，直至呼吸肌受累，严重影响患者的生活质量和预期寿命。据NMPA官网显示，针对携带有SOD1基因突变所致的肌萎缩侧索硬化症药物Tofersen在2023年7月14日已获NMPA的上市申请受理。Tofersen是全球首个获批用于SOD1基因突变所致的ALS的靶向治疗药物，期待不久中国SOD1突变患者即可使用该药物。

遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 国内首个非病毒载体的基因编辑药物出现

遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性(hATTR)是一种罕见的遗传性疾病，淀粉样蛋白原纤维在心脏、周围神经和眼睛等组织和器官中的沉积可导致相应器官功能障碍。2023年10月，由我国自主研发的，针对hATTR基因治疗药物——ART001注射液相关试验于苏州市独墅湖医院完成了7例受试者给药，为疾病治愈带来新的希望。

β-地中海贫血 首例基于CRISPR基因编辑疗法获成功

β-地中海贫血是一种遗传性溶血性疾病，由于血液资源有限且铁整合剂成本高昂，中国患者的存活率远低于发达国家。2022年8月，中南大学和华东师范大学团队在《自然医学》上发表了基于CRISPR技术的基因编辑疗法治疗该

求医问药

你有医学健康疑问，我们邀请医学专家来解答。

tangwj@whb.cn

问 寒天泡脚如何才算“泡对”？

答 杨晓伟 盛锋

上海中医药大学附属龙华医院推拿科医生

泡脚就是足浴，属于中医足疗，是一种常用的外治法。俗话说得好：“养树需护根，养人需护脚”，脚是人体的第二心脏，正确的泡脚可促进身体血液循环，降低肌肉张力，有养生防病、助长寿的功效。

中医认为人的双脚存在着与各脏腑器官相对应的反射区和经络分布，当用温水泡脚时，可以刺激这些反射区，促进人体血液循环，调理内分泌系统，增强人体器官机能，取得防病治病的保健效果。同时，在水中加些中药，还可以起到其他作用。

关于泡脚的时间

晚上7—11时是肝肾经气血较衰弱时，这时泡脚能更好改善全身血液循环，达到滋养器官目的。再加上泡脚可以缓解疲劳，减少寒意，有助提高睡眠质量。泡脚时间不宜过长，15—30分钟即可。时间过长可能引起脑部供血不足，增加心脏负担。另外，过饱或过饥时都不宜泡脚，易导致胃部疾病。

关于泡脚的温度

泡脚最佳水温在38℃—43℃之间，不宜过热或过凉，中途可适当加温水保持水温，以双脚能忍受为度，才能起到刺激穴位、治病、养生的作用。泡脚水温不是越热越好，水温太高，一方面会破坏足部皮肤表面的皮脂膜，

让角质层干燥；另一方面会让血管过度扩张，易引起心、脑、肾等重要器官供血不足。

泡脚时可适当按摩

泡脚后可对足底和小腿进行按摩，可采用足底按摩球，按摩涌泉穴(位于足底部前凹陷处)、太溪、昆仑(跟腱两侧凹陷处)3—5分钟，起到活血、促代谢、安眠的作用。

泡脚后勾脚尖，拍打腿肚，可松懈小腿后部肌肉，促进血液回流。

如何确认泡脚效果

怎样算是泡好脚了呢？就是泡到全身都有暖意，或者额头微微出汗，就算是好了。但是注意，千万不要出大汗，因为出汗太多会伤“心”，只要出汗即可，说明经络上下贯通了。

哪些情况不适合泡脚

■患有糖尿病、静脉曲张、静脉曲张、动脉血管闭塞、严重心脑血管疾病、各种严重出血患者以及足部皮肤问题(如疱疹)等，不建议泡脚。

■儿童不宜用过热的水长时间泡脚。■女性经期期别乱用中药泡脚。女性经期出现的问题比较复杂，如果不能辨清原因就用中药泡脚，不但不会起到舒缓的作用，还可能会加重痛经等症状。

问 什么药不能与牛奶一起吃？

答 张宁萍

复旦大学附属中山医院消化科医生

不少人听说过“头孢配酒，说走就走”，知道抗生素不能与酒同服，较少人知道的是，有些药也不能与牛奶同时吃。

【抗菌药】

牛奶中的金属离子可与喹诺酮类、四环素、土霉素、红霉素类、甲硝唑等抗菌药结合形成不溶性螯合物，影响吸收，降低抗菌作用，使药物疗效降低，甚至完全失效。

米诺环素、多西环素可与食品、牛奶或含碳酸盐饮料同服。

【钙剂制剂】

牛奶中的蛋白质可与乳酸钙、葡萄糖酸钙、氢氧化铝等钙剂制剂形成凝块，降低吸收，还会加重胃肠的负担。

【铁剂药】

缺铁性贫血是妇女、儿童的常见病。牛奶中的钙离子可与铁剂在十二指肠吸收部位发生竞争，降低疗效，服用含铁药物时不能同时服用牛奶。

【抗癌药】

枸橼酸铀钾、复方铝酸铀、碳酸氢钠等抗癌药与牛奶同服可导致乳—碱综合征。

【抗抑郁药】

牛奶不能与抗抑郁药中的单胺氧化酶抑制剂同时服用，因为牛奶中含有丰富酪胺，当这种酪胺被抑制时，酪胺就会大量蓄积，引起血压骤升，严重者可导致脑出血甚至死亡。

问 发现甲状腺结节后怎么做？

答 狄忠民

上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科医生

甲状腺是人体内的一个器官，位于人体颈部甲状软骨下方，气管两旁，因其形状似盾而得名“甲状腺”。作为人体内最大的内分泌腺体，甲状腺的职责就是生产甲状腺激素，帮助组织和器官中每个细胞各尽其职，如保持体温、保证心脏等器官正常运转等。

为什么会得甲状腺结节

当甲状腺细胞异常增生、出现团块样表现，就会形成甲状腺结节。结节内部或是实体组织，或充盈着液体，其性质以增生、囊肿、腺瘤、炎症和肿瘤为主，多数情况下没有症状。极少数情况下，甲状腺结节可因结核或梅毒等疾病引起。

常见的甲状腺良性结节有：增生性结节性甲状腺肿、甲状腺良性肿瘤(腺瘤等)、甲状腺囊肿、慢性淋巴细胞性甲状腺炎等。

甲状腺恶性结节包括甲状腺乳头状癌、滤泡细胞癌、髓样癌、未分化癌等。

甲状腺结节的发生主要与生活方式、环境因素有一定关系。自身免疫性因素、遗传因素、食物中的碘缺乏或高碘饮食、环境污染(包括环境中辐射强度增加)、体内一些酶的缺乏、压力过大及长期焦虑或抑郁、机体代谢异常都可导致甲状腺结节。

甲状腺结节都是癌吗

尽管甲状腺结节检出率很高，但只有5%的甲状腺结节是甲状腺癌，辨别其良恶性最常用也是首选的是甲状腺超声检查。很多患者也是因为超声检查发现了结节，再进一步做其他检查明确诊断的。

甲状腺超声报告怎么看

结节的大小并不是判断良恶性的标准。超声检查报告中的描述若包含以下几点，提示恶性的可能性较大：

- ①微小钙化(砂砾状钙化、针尖样或簇状分布的钙化等)；
- ②边缘不规则(边界模糊/微分叶)；
- ③纵横比>1；
- ④实质性、低回声或极低回声结节；
- ⑤结节内或周边血流丰富(TSH正常情况下)；
- ⑥有颈部淋巴结异常等。

如果超声报告上同时打有TI-RADS分类，那么我们可以从这个分类判断结节

的性质。TI-RADS分类按0—6类对甲状腺结节进行分类，如果分级在4类以上，说明恶性可能性大，要及时与医生沟通。

除了超声还要做什么检查

确诊甲状腺结节后均推荐检查这几项：

甲状腺激素：包含T3、T4、FT3、FT4以及TSH检测。其中TSH检测最为重要，如果TSH水平降低，恶性结节的可能性也较低。

甲状腺自身抗体：TgAb、TPOAb和TRAb等，这些抗体的出现往往与自身免疫性甲状腺疾病相关。

甲状腺癌肿瘤标志物：包括甲状腺球蛋白(TG)、降钙素(CT)和癌胚抗原(CEA)等，肿瘤标志物升高并不意味着甲状腺结节一定是恶性，但可以帮助医生综合分析病情。

细针穿刺抽吸活检(FNAB)：这是评估甲状腺结节的金标准，也是最精确且性价比最高的方法。有这些情况，建议考虑FNAB：

- ①结节直径>1cm；
- ②具有恶性超声征象；
- ③伴颈部淋巴结可疑恶性征象；
- ④童年时期有颈部放射线照射史或辐射污染接触史；
- ⑤有甲状腺癌或甲状腺癌综合征病史或家族史；
- ⑥降钙素>100ng/L。

经FNAB仍不能确定良恶性的甲状腺结节，可对穿刺标本进行分子标记物检测(最常用的是BRAF突变)，有助于提高诊断率。

良性甲状腺结节多久复查一次

良性甲状腺结节一般每隔6—12个月复查一次，具体听从医生建议。如果医生告知甲状腺结节良性可能大，只要保持随访复查即可，别过度紧张。

甲状腺良性结节与甲状腺癌是两种不同疾病，良性结节虽然不会自行消退，但是恶变几率非常小，进行随访是因为可能会有新的结节产生。

如果确诊甲状腺癌，一般建议手术治疗。不过，甲状腺癌的恶性程度较低，也就是说其生长速度慢，不易发生远处转移，手术治疗效果好。因此不必过分忧虑。

重新认识那些被认为“搞怪”的同学

■黄啸君 曹立

在学校里，有没有遇到过这样的同学：他们无法应对老师的突然提问，站立的瞬间会不受控制地手舞足蹈或手足僵硬、面部扭曲，甚至不能顺利吐词；亦或者在50米测试时，跑出两三步后，出现手脚不受控制甚至摔倒的情况。

这种情况往往被周边人认为是“搞怪”或心理问题。至医院就诊，各项检查诸如脑电图、磁共振等结果常常都很正常。有少部分人被怀疑是癫痫，进行抗癫痫药物治疗，症状确实也得到控制，因此被诊断为癫痫。然而近年来，医生逐渐认识到，这种奇怪的病并非癫痫，而是一种名为发作性运动诱发性运动障碍(PKD)的罕见病。

为什么称此病为“不一样的癫痫”？

PKD是一种神经系统罕见疾病，多在儿童期或青春早期起病，主要特点是突然运动诱发的肢体不自主动作，包括舞蹈症和肌张力障碍等，部分患者在1岁左右时会有良性惊厥的情况。

虽然PKD和癫痫一样有反复发作的特点，但两者有区别。首先，在症状上，PKD在发作时患者意识始终清晰，绝大部分类型的癫痫在发作时会意识丧失或模糊，这是PKD与癫痫最突出的区别。

其次，在辅助检查上，除小部分患者外，绝大部分PKD患者脑电图均无典型的癫痫异常放电表现。

最后，PKD与癫痫的预后显著不同，原发性PKD是一种良性疾病，具有自愈倾向，即随着年龄增长，多数患者的临床症状趋向于减轻或完全缓解，并且极低剂量的抗癫痫药物能完全控制发作的出现。而癫痫则是以反复癫痫

发作为特征的慢性脑部疾病，病程长，对神经系统正常功能影响大，通常需要更大剂量的抗癫痫药物才可控制发作，部分患者甚至对药物反应欠佳。因此，从临床表现、治疗效果以及疾病转归上讲，PKD与癫痫有本质区别。但在致病机制上，癫痫与PKD又有着千丝万缕的联系，有些基因既可以出现癫痫的表现，又可以出现PKD的表现，具有高度的遗传异质性和临床异质性。

如何合理使用治疗PKD的抗癫痫药？

对PKD的治疗，极低剂量的钠离子通道阻滞剂(卡马西平或奥卡西平)即可有效控制临床发作。部分患者比较敏感，在白天服用时，可能出现上课打瞌睡、镇静的副作用。因此建议患者在睡前服用，既能助眠，还能避免上课瞌睡的情况。

对一些患者担心的副作用问题，应该这样说，部分抗癫痫药物存在潜在影响肝肾肾功能可能，不过，由于治疗PKD所应用剂量微小，临床上引起肝肾肾功能异常的概率很低。

值得注意的是，中国人对卡马西平或奥卡西平存在易过敏的特点，因此在用药前仍建议完善药物基因筛查，一旦出现皮疹等过敏情况，立即停药。此外，抗癫痫药物尤其卡马西平还具有潜在生育毒性，建议女性在备孕及孕期、哺乳期不服药。

PKD是具有自愈倾向的良性神经系统疾病，其药物治疗原则为按需治疗以及个体化治疗。

会遗传吗？怀疑患PKD, 该怎么办？

从病因上，PKD可分为原发性和



继发性。继发性PKD多与部分神经系统疾病或全身性疾病相关，例如多发性硬化、头部外伤、脑钙沉积、甲状腺功能亢进等，原发性PKD多与遗传性因素相关。目前已知的与PKD相关的基因包括PRRT2、TMEM151A、KCNJ11等。

原发性PKD存在家族性和散发性病例。家族性患者呈常染色体显性遗传，但存在外显不全的现象，即携带基因突变的患者并非一定会出现临床症状，例如携带PRRT2基因突变的患者约有75%的概率表现出临床症状。

虽然PKD存在遗传性，但由于其良好的疾病转归(症状可自愈，其对神经系统与生长发育无任何不利影响)，出于伦理考量，不推荐对未出生婴儿进行产前诊断。

怀疑患PKD, 该怎么办？

首先，如若儿童或青少年向家长描述其在运动后出现肢体异常活动，或家长发现子女在动作启动环节存在迟疑、停顿或掩饰等情况，都需要提高警惕。

对怀疑PKD的，可以完善常规血液

关注儿童青少年 PKD 患者心理健康

相较于生理症状的改善与控制，更要注意PKD患者的心理状况。虽然PKD治疗效果良好，但针对PKD患者进行的情绪及生活状态评分的研究发现，PKD患者普遍存在自尊下降、焦虑、生活质量下降等情况。

此外，有较比例的PKD患者在确诊前有被误诊、漏诊的经历，诊断的不明晰、错误的药物使用均可能加重患者的心理负担。不良的心理状态又可进一步加重PKD发作频率、严重程度。

PKD虽是遗传罕见病，但其药物治疗效果良好，且有自愈倾向，因此，PKD患者既是不幸，亦是幸运的。然而，PKD恰恰发生在一个人最为敏感、且不稳定不成熟的成长阶段，疾病导致的活动受限及其带来的社交状态退化对患者是巨大的身心磨难。患者自身和家人的病耻感、同龄人和周围人群的不解、鄙夷以及避之不及都会加重患者的自我怀疑和封闭情绪。因此，加强疾病宣传，提高全社会对疾病的认知，继而为PKD患者提供良好的医学治疗的同时给予心理支持，是保护患者身心健康的坚实后盾。

检测、焦虑抑郁量表、脑电图、颅脑CT和MRI检查等。对明确诊断的原发性PKD患者，结合个体情况，由医生制定合理的治疗方案。

(作者分别为上海交通大学医学院附属第六人民医院神经内科副主任医师、主任医师)

本版图片：视觉中国