

· 综述 ·

数智化时代的罕见病临床研究设计与实施策略



孙凤宇^{1, 2#}, 曹伯睿^{3#}, 陈娜娜⁴, 钟欣雯⁴, 侯艳⁴, 彭志行^{2, 5}

1. 国家药品监督管理局药品审评中心 (北京 100076)
2. 南京医科大学公共卫生学院生物统计系 (南京 211166)
3. 首都经济贸易大学统计学院 (北京 100070)
4. 北京大学公共卫生学院生物统计系 (北京 100191)
5. 中国疾病预防控制中心传染病溯源预警与智能全国重点实验室 (北京 102206)

【摘要】 罕见病的临床研究因患者样本量小、异质性高及研究资源有限, 长期面临设计与实施的多重挑战。随着数智化技术的迅速发展, 罕见病研究迎来了新的突破契机。本文系统探讨了数智化时代下罕见病临床研究的现状与应对策略: 一方面, 通过适应性设计、混合试验模式及精准医学分层等方法提升研究效率; 另一方面, 针对患者招募困难、代表性不足、数据管理障碍及自然病史数据库缺失等问题, 提出了基于数智化技术的解决方案, 并结合国际协作、智能筛选与远程试验等路径, 构建了多学科协作与国际合作、自适应设计、数智化数据平台及以患者为中心的远程研究模式为核心的实施策略。典型案例表明, 数智化技术不仅有效缩短了药物研发周期, 也显著提升了患者获益, 形成了可复制的全球研究范式。以国际罕见病研究联盟和中国罕见病诊疗协作网为代表的数字化平台实践, 进一步验证了数智化路径的可行性与推广价值。综上, 数智化技术在破解罕见病研究困境、加速治疗方案开发方面展现出巨大潜力, 为研究者、监管机构与患者组织提供了系统性参考, 有望推动罕见病临床研究迈向更加高效与精准的未来。

【关键词】 罕见病; 临床研究; 数智化; 人工智能; 研究设计

【中图分类号】 R 195.1 **【文献标识码】** A

Design and implementation strategies for rare disease clinical research in the digital intelligence era

SUN Fengyu^{1, 2#}, CAO Borui^{3#}, CHEN Nana⁴, ZHONG Xinwen⁴, HOU Yan⁴, PENG Zhihang^{2, 5}

1. Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration, Beijing 100076, China
2. Department of Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China
3. School of Statistics, Capital University of Economics and Business, Beijing 100070, China
4. Department of Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China
5. National Key Laboratory of Intelligent Tracking and Forecasting for Infectious Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

[#]Co-first authors: SUN Fengyu and CAO Borui

Corresponding author: PENG Zhihang, Email: zhihangpeng@njmu.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502099

[#] 共同第一作者

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82373682)

通信作者: 彭志行, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: zhihangpeng@njmu.edu.cn

【Abstract】 Clinical research on rare diseases has always faced multiple challenges in clinical research design and implementation due to small sample sizes of patients, high heterogeneity, and limited research resources. The rapid development of digital intelligence technology has provided innovative solutions for rare disease research. This article systematically explores the current status and response strategies of clinical research on rare diseases in the digital intelligence age. On the one hand, the efficiency of rare disease research has been optimized through adaptive design, mixed trial mode, and precision medicine stratification methods. On the other hand, solutions based on digital technology have been proposed to address the practical challenges of recruitment difficulties and underrepresentation of rare disease clinical research patients, data management and technical barriers, and insufficient coverage of natural medical history and baseline databases through digital intelligence technology. By combining international collaboration, intelligent screening, and remote experiments, a multidisciplinary collaboration and international cooperation, adaptive design, digital data platform, and patient-centered remote research model have been constructed as the core implementation strategies. Typical cases demonstrate that digital intelligence technology not only effectively shortens the drug development cycle, but also significantly enhances patient benefits, providing a replicable practical paradigm for global rare disease research. The practice of digital platforms represented by the International Rare Disease Research Alliance and the China Rare Disease Diagnosis and Treatment Collaboration Network has further verified the feasibility and promotional value of the digitalization path. In summary, digital intelligence technology has shown considerable promise in overcoming the clinical research challenges of rare diseases and accelerating the development of treatment plans, providing systematic references for researchers, regulatory agencies, and patient organizations. It is expected to drive the clinical research of rare diseases towards a more efficient and accurate future.

【Keywords】 Rare diseases; Clinical research; Digital intelligence; Artificial intelligence; Study design

根据《中国罕见病定义研究报告 2021》的最新定义, 罕见病是指新生儿发病率小于 1/ 万、患病率小于 1/ 万、患病人数小于 14 万的疾病。虽然单一疾病的患者数量稀少, 但全球范围内已识别的罕见病超过 7 000 种, 累计影响了数亿患者^[1]。由于患者群体的稀缺性、疾病异质性和研究资源的限制, 罕见病的诊断与治疗一直是医学研究的难点之一。传统的临床试验设计和实施方法在罕见病领域面临样本量不足、患者分布分散、数据整合难等诸多挑战, 导致新药研发周期长、成本高昂。

随着数智化技术的迅猛发展, 罕见病研究正在迎来新的转机。数智化技术是指通过数字化工具(如大数据、云计算、物联网)与智能化技术[如人工智能(artificial intelligence, AI)、机器学习、自然语言处理]的深度融合, 实现数据的高效采集、整合、分析与应用, 从而优化决策流程、提升研究效率的技术体系。近年来, 数字化工具得到有效普及, 可穿戴设备、电子健康记录(electronic health record, EHR)、远程医疗平台等已广泛应

用于患者数据采集与随访, 显著提升了罕见病研究的患者覆盖率和数据连续性。智能化分析也实现了重大突破, AI 算法在患者分层、疗效预测及生物标志物挖掘中发挥关键作用, 例如基于机器学习的自然病史建模和适应性试验设计优化。国际合作和多方协作通过统一数据标准推动多源数据整合为数智化技术的应用创造了更加有利的环境。监管支持也开始逐步完善, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)等机构逐步认可真实世界数据(real world data, RWD)和远程试验模式, 相关指南为技术应用提供了政策框架。

数字化工具、智能化数据分析、RWD 的整合, 以及精准医学的广泛应用, 为破解罕见病研究难题提供了全新的路径^[2]。通过引入创新设计和技术支持, 罕见病临床研究不再局限于传统方法, 而是向更高效、更个性化的方向发展。本文探讨数智化技术在罕见病临床研究中的应用, 包括患者招募、数据管理及协同研究的实施策略。同时,

通过典型案例解析，展示数智化技术如何解决现存难题并提升研究效率，最终为罕见病领域的临床研究发展和患者获益提供支持。

1 罕见病临床研究的创新性设计

罕见病临床研究由于患者数量有限、异质性高以及治疗路径不明确，传统的研究设计往往难以满足需求。为克服这些挑战，研究人员开发了多种创新设计方法，这些方法在不同场景中展现了独特的适用性和优势。表1总结了常用的罕见病临床研究设计，包括其适用场景、优势、劣势及代表性应用案例。这些设计方法在提升研究效率、优化资源利用和解决伦理问题等方面提供了重要支持，为罕见病药物的研发提供了科学依据。这些方法的合理选择和灵活运用，需要结合具体疾病特性、患者群体和研究目标。通过创新设计的优化与技术支持，罕见病临床研究的效率和科学性能够显著提升，为推动新疗法的开发和患者获益提供坚实基础。

1.1 适应性设计与单臂试验

适应性设计是一种通过预先计划的调整，基于试验中期累积数据动态修改试验方案的设计方

法。其核心目标是提高研发效率、降低风险、节约资源，同时保持试验的科学性和伦理合规性。局灶性脑动脉病（focal cerebral arteriopathy, FCA）是一种罕见且急性的儿童卒中类型，由于患者基数小和疾病急性特征，传统随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）研究难以实施。为解决这一问题，FOCAS试验采用随机、分组序贯的贝叶斯适应性设计，使用定量影像学指标（FCA严重程度评分变化）作为主要终点，旨在评估糖皮质激素治疗FCA的疗效^[3]。最终该设计仅需纳入42名受试者即可完成试验，相比传统设计显著减少了样本量和试验持续时间。

单臂设计是一种仅包含单一治疗组（无平行对照组）的研究设计，其核心特点是依赖历史数据或外部对照作为比较基准，而非随机化对照，通常适用于无对照组可用或伦理上不适合随机对照试验的情况。Zolgensma是一种基因疗法，用于治疗罕见的遗传性神经肌肉疾病——脊髓性肌萎缩症（spinal muscular atrophy, SMA）。由于患者基数小且异质性高，传统RCT的设计存在诸多限制。为克服这些挑战，研究团队采用单臂试验设计，并引入贝叶斯方法以动态调整样本量，提

表1 罕见病创新性设计情况总结
Table 1. Summary of innovative designs for rare diseases

适用场景	方法	优势	劣势	应用案例	数智化技术的潜在应用
早期阶段不确定性高、需动态调整样本量或分组比例的试验	适应性设计	动态调整试验参数，提高资源利用率；缩短试验周期；降低样本需求；增强统计效能	设计和分析复杂；需与监管机构充分沟通；需要实时数据管理和分析能力	Sarepta Therapeutics 在DMD的临床试验中，通过动态调整样本量缩短试验时间 ^[4]	实时数据驱动的动态调整及自动化决策
无对照组可用或伦理上不适合RCT的情况	单臂试验设计	避免患者随机分组的伦理问题；对极小样本量和高异质性疾病有效；利用历史数据做对照	无对照组限制结果解释；对历史数据依赖性高；存在潜在偏倚	Zolgensma 基因疗法针对SMA的关键试验采用单臂设计，以历史数据为对照获得美国FDA批准 ^[5]	合成外部/历史对照组
RWD丰富但样本稀缺的试验	RWD支持的混合设计	提高样本多样性和代表性；利用患者注册数据来支持招募；结合RWD提高结果的外推性	数据标准化和整合困难；对数据质量要求高；隐私和数据共享面临挑战	蓝鸟生物公司在β地中海贫血疗法试验中结合患者注册数据优化试验设计，加速监管审批 ^[6]	数据融合与治理，动态证据生成
患者分布广泛、参与集中式试验困难的情境	远程试验设计	提高患者参与率；减少地理限制和患者负担；通过数字化工具提高数据质量和随访效率	技术依赖性高；可能面临数据隐私和设备可用性问题；需对患者提供技术支持	EURORDIS 在多种罕见病试验中采用远程模式，提升参与率并优化随访效率 ^[7]	远程监测与依从性管理，去中心化执行
具有明确生物标志物的疾病或治疗反应差异大的患者群体	精准医学分层设计	通过分层选择目标人群，提高疗效检测效率；降低患者样本需求；支持个性化治疗	需要可靠的生物标志物验证；数据分析要求高；对特定亚组可能缺乏足够的样本	罕见肺癌亚型试验中通过基因分层设计优化患者筛选和疗效评估 ^[8]	患者分层优化，伴随诊断开发

注：DMD, Duchenne 肌营养不良症（Duchenne muscular dystrophy）；SMA, 脊髓性肌萎缩症（spinal muscular atrophy）。

升试验的统计效率和稳健性^[5]。通过这一过程，Zolgensma 的关键试验实际招募了 22 例患者，虽然较最初计划的 15 例有所增加，但显著提升了疗效评估的准确性和统计效能^[5]。

FOCAS 和 Zolgensma 试验展示了一种适用于罕见病研究的创新临床试验设计方法，通过贝叶斯适应性设计和动态调整样本量，有效应对了样本量有限和疾病急性特征的挑战。上述案例表明，贝叶斯方法通过动态调整样本量，不仅能减少研究对大样本的依赖，还能提高试验效率，保护患者权益，同时为监管机构提供更明确的决策依据，为罕见病的临床研究树立了新的范例^[9]。

1.2 RWD混合设计

在罕见病研究中，患者样本量不足和试验招募困难是常见问题，而 RWD 的引入为这些挑战提供了创新解决方案^[10]。在临床试验中整合 RWD 作为补充或部分替代 RCT 数据的研究设计。通过结合前瞻性临床试验与回顾性 / 前瞻性真实世界证据 (real world evidence, RWE)，提高研究效率、扩大人群代表性，并支持监管决策。蓝鸟生物公司 (Bluebird Bio) 在研究 β 地中海贫血疗法 LentiGlobin 的过程中，采用了一种混合设计方法，将 RWD 与传统 RCT 相结合^[6]。这种设计充分利用了患者注册系统中收集的 RWD，包括患者的病程信息、治疗方案、疗效指标以及长期随访结果，为试验提供了丰富的背景数据和参照信息。这些数据与试验中观察到的疗效进行对比，不仅提高了结果解释的深度，还显著缩短了试验时间。此外，蓝鸟生物利用 RWD 支持了关键性疗效终点的验证，并通过综合分析优化了试验设计，使试验结果更加全面且具有临床意义。

这种混合设计方法的成功不仅加速了 LentiGlobin 的监管审批进程，还为 RWD 在罕见病研究中的应用提供了范例。通过引入 RWD，不仅提升了试验的效率，还降低了试验对患者样本量的要求，同时使试验结果更贴近实际临床情境。蓝鸟生物的案例表明，RWD 的有效整合可以优化罕见病的研究设计，为解决罕见病领域的患者稀缺和研究成本高昂问题提供了一条可行的路径。这一实践也获得了美国 FDA 的认可，为其他罕见病药物研发提供了重要参考^[11]。

1.3 数字化工具：可穿戴设备与远程数据收集

数字化工具在罕见病研究中发挥着越来越重要的作用，可穿戴设备和远程数据收集技术的引入为提升试验效率和数据质量提供了创新手段^[12]。在罕见病临床研究中，数字化工具的应用需结合结局指标的性质、不良事件监测需求以及研究设计的特殊性，其成功实施需依赖于设备兼容性与稳定性、支持多源数据 (如生理指标、影像、基因数据) 标准化采集与整合的能力、数据隐私保护等，在现实应用中也要考虑患者的可及性与依从性以及监管与伦理的认可。典型应用场景包括基于客观生理指标的疗效评估、远程不良事件监测与早期预警，以及自然病史的研究与长期随访等。

在 WAGR 综合征的临床试验中，这些工具被成功应用。WAGR 综合征是一种极为罕见的基因缺失综合征，患者人数稀少且分布广泛^[13]，这使得传统的中心化临床试验设计在患者招募和随访过程中面临诸多挑战。为解决这些问题，试验引入基于数字技术的远程数据收集策略，为患者配备可穿戴设备，用于实时监测多种生理指标，如心率、活动量和睡眠模式。这些设备能够持续收集高频率的数据，并通过远程传输技术直接将信息上传至试验平台，降低了患者前往试验中心的频率，减轻了患者负担。可穿戴设备不仅改善了数据收集的完整性和连续性，还显著提高了数据的实时性和准确性，为后续的疗效分析提供了可靠的支持。此外，这种非侵入式的监测方式增加了患者参与的积极性，从而提升了试验的依从性。

在试验设计中，这些设备生成的数据与患者的自我报告以及传统的临床评估数据相结合，构成了一个更加全面的疗效评估体系。通过数字化手段，研究团队能够动态监测患者的疾病进展和治疗反应，实时调整研究设计中的关键参数。这不仅缩短了试验周期，还降低了数据丢失的风险，提高了试验效率^[14]。WAGR 综合征试验的成功实践证明，可穿戴设备与远程数据收集的结合是罕见病研究的重要突破。它不仅解决了地理分布分散和随访困难的问题，还显著提高了数据质量，为数字化工具在罕见病领域的应用提供了宝贵经验。这一案例展示了数字技术在临床研究中的潜力，也为今后更广泛的应用提供了可行路径。

1.4 精准医学与生物标志物结合

精准医学的核心理念是基于个体化特征对患者进行分层，从而优化治疗策略和临床试验设计^[15]。针对罕见肺癌亚型的临床试验中，通过基因分层设计展示了精准医学在罕见病研究中的潜力。这一试验聚焦于某些特定基因突变（如 *EGFR* 或 *ALK* 基因突变）的患者群体，通过生物标志物筛选与分层设计，提升了疗效预测的准确性，同时显著提高了试验效率^[8]。

在试验实施过程中，首先通过基因检测筛选患者，以确保试验仅招募具有目标突变的患者。这种策略不仅减少了不必要的患者招募，还显著提升了疗效分析的统计效率。通过这种分层设计，研究团队能够将试验重点放在对疗效信号最为敏感的患者群体，从而提高治疗效果的检测能力。此外，生物标志物的引入还使得试验能够动态调整终点，增加数据的临床相关性。例如，研究中结合患者的基因特征，进一步优化了次要终点，如无进展生存期和总体生存期。

这一试验中使用的基因分层方法使研究更加精准，不仅减少了患者样本量需求，还缩短了试验周期。通过对生物标志物的科学应用，可快速识别出最可能从治疗中获益的患者群体，并将资源集中于评估药物在这些患者中的疗效。这一策略也获得了监管机构的认可，加速了试验的审批流程。这次成功实践展示了精准医学在罕见病研究中的应用潜力。通过结合基因分层设计和生物标志物筛选，试验结果的可信度和临床相关性得到了显著提升。这一案例表明，精准医学不仅能够优化试验设计，还能为患者提供更有针对性的治疗方案，同时为罕见病临床研究设定了新的标准。

2 应用数智化技术应对挑战

2.1 患者招募与代表性

患者招募是罕见病临床研究中最为棘手的挑战之一，尤其是患者的分布范围广泛且数量稀少，使得试验的实施周期被显著延长。Duchenne 肌营养不良症（Duchenne muscular dystrophy, DMD）临床试验的开展经验，清晰揭示了罕见病研究中患者招募与代表性问题的复杂性^[16]。DMD 是一种遗传性肌肉退行性疾病，患者大多为儿童，且地理分布分散，加剧了患者筛选与招募的难度。研究者尝试通过传统的中心化招募策略寻找适合

的患者，但受限于试验中心的地理覆盖范围以及目标患者的医疗资源可及性，患者招募进展异常缓慢，最终耗时超过 2 年才完成招募。这一案例不仅凸显了患者招募在罕见病研究中的资源消耗，还暴露了难以确保样本代表性的潜在问题。由于 DMD 患者群体在基因背景、疾病进展和生活环境等方面存在高度异质性，试验最终招募的患者群体可能无法完全代表实际患病人群，从而影响研究结果的普适性。

为解决这一难题，在试验后期引入了患者注册平台和社区合作计划，通过与患者组织和医疗网络的合作扩大患者覆盖范围。此外，还结合了远程医疗技术，允许患者在距离试验中心较远时完成部分数据采集。这些措施在一定程度上提升了患者招募效率，同时改善了患者样本的多样性和代表性。在 DMD 试验中的经验表明，传统的患者招募方法在罕见病研究中存在明显局限性。未来，结合数字化患者筛选工具、全球患者注册系统以及远程医疗方案，将成为提升患者招募效率和样本代表性的重要方向^[14]。这一案例为罕见病研究中患者招募策略的优化提供了重要借鉴，同时强调了多方合作在推动罕见病试验成功中的关键作用。

2.2 数据管理与技术壁垒

在罕见病研究中，数据管理与整合是实现高效研究的核心。然而，数据的异质性和缺乏标准化往往成为研究推进的主要障碍。欧洲罕见病专病数据库（European Joint Program on Rare Diseases, EJP RD）为解决这一问题提供了重要的实践案例^[17]。该项目通过建立跨国数据共享平台，汇集了 300 多种罕见病的相关数据，为研究人员和临床医生提供了丰富的资源支持^[18]。

EJP RD 的核心在于整合来自不同国家、机构和数据源的异构数据，包括患者 EHR、遗传数据、自然病史研究结果以及 RWD。这一平台不仅实现了数据集中化管理，还通过统一的数据格式和标准化流程，支持了多中心研究和跨国协作。研究人员能够借助这一平台，快速访问关键数据资源，从而设计出更具针对性的试验方案，并加速罕见病治疗方法的开发。

然而，尽管 EJP RD 为罕见病研究提供了强大的数据支持，其在数据整合和标准化方面仍面临诸多挑战，由于不同国家和机构在数据收集、

存储和共享上的技术标准各异，数据的互操作性和一致性难以完全保障，此外，数据的隐私保护和跨国法律法规的协调也为数据共享带来了额外的复杂性。为应对上述问题，EJP RD 推出了多项技术改进措施，包括开发标准化数据模型、引入语义互操作性工具以及采用区块链技术以确保数据的安全性和可追溯性^[18]。

通过 EJP RD 的努力，研究人员在多个罕见病领域取得了重要进展，显著缩短了研究周期，并提高了研究结果的可靠性。这一案例表明，跨国数据共享平台是解决罕见病研究中数据管理问题的重要路径，同时也强调了技术标准化和多方协作在实现数据整合中的关键作用。EJP RD 的经验为全球罕见病研究提供了宝贵的参考，并为推动更加广泛的数据共享和应用奠定了基础^[18]。

2.3 自然病史与基线数据库

自然病史研究是罕见病研究设计的重要组成部分，它为疾病的进展模式、患者特征以及关键疗效终点的选择提供了基线数据。然而，罕见病的自然病史研究通常受到患者数量稀少、疾病异质性高以及数据收集难度大的限制，导致许多疾病在临床研究中缺乏系统性描述^[19]。为应对这一挑战，FDA 与美国关键路径研究所（Critical Path Institute, C-Path）合作建立了罕见病自然病史数据库，这是一个为多种罕见病研究设计提供数据支持的创新项目。

这一数据库通过整合患者注册系统、EHR 和 RWD，记录了患者的疾病发展过程、治疗反应及长期生存情况。研究人员可以利用这些数据，更科学地定义研究终点、优化试验设计并制定患者纳入标准。例如，对于某些罕见病，数据库中的长期随访数据帮助研究团队确定了关键的生物标志物，改进了试验结果的解读。然而，由于许多罕见病的数据仍然有限，部分疾病的自然病史信息不足以支持高质量研究设计，这成为数据库实际应用的一个主要障碍。以 C-Path 自然病史数据库为基础的一些研究已经取得显著进展。例如，在研究 DMD 时，数据库提供的详细病史数据帮助研究团队识别了影响患者功能状态的关键时间节点，并据此设计了针对性试验^[16]。然而，对于更加罕见且未被充分研究的疾病，数据缺口依然显著，限制了数据库的广泛应用。为了应对这一问题，FDA 和 C-Path 正在推动更多的患者注册

和数据采集项目，并鼓励学术机构、医药公司和患者组织的协作，以填补数据空白。

这一案例表明，自然病史数据库在罕见病研究中的价值不可忽视。它不仅为试验设计提供了可靠的基线数据支持，还帮助研究团队更准确地预测疾病进展和治疗效果。然而，现有的数据覆盖范围和深度仍然不足，未来需要通过更广泛的数据采集、多方协作和技术手段的引入来完善自然病史研究。这将为罕见病临床研究的科学性和可行性提供更加坚实的基础。

3 数智化技术的实施策略

3.1 多学科协作与国际合作

罕见病研究需要跨学科和跨国界的协作来应对患者稀缺、数据分散和研究资源不足等挑战。国际罕见病研究联盟（International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC）通过协调多个国家和地区的资源，为全球罕见病研究提供了协同范式。自 2011 年成立以来，该联盟致力于推动罕见病诊断和治疗的发展，其核心目标是在全球范围内加速罕见病治疗方案的研发。

IRDiRC 的工作模式以资源整合和数据共享为基础，通过成员国之间的协作支持了超过 200 个罕见病研究项目。这些项目涵盖了从自然病史研究到药物开发的多种领域。例如，IRDiRC 协调了多个国家的患者注册系统与数据平台，使得研究人员能够访问更广泛的患者数据池，从而改进试验设计，缩短研究时间。该联盟还开发了针对罕见病的共同研究框架和技术标准，以确保各国研究之间的数据互操作性和结果的可比性。在实践中，IRDiRC 通过推动成员国建立罕见病患者数据库和生物样本库，为研究项目提供了关键资源^[20]。例如，在针对遗传性肌肉疾病的研究中，IRDiRC 协调了多个国家的数据整合和生物样本共享，使研究团队能够更快地识别潜在的治疗靶点，并设计出有效的试验方案。这种协作模式不仅提高了研究效率，还显著降低了单个国家或机构独立开展研究的成本。尽管取得了显著成效，IRDiRC 的工作仍面临一些挑战。例如，不同国家在数据隐私保护、伦理审查和研究经费分配方面的政策差异，限制了某些项目的实施。为了克服这些障碍，IRDiRC 正在推进更全面的国际政策协调，同时探索基于人工智能的技术来优化数

据整合和分析流程。

IRDIRC 的实践展示了多学科协作和国际合作在罕见病研究中的重要性。通过整合全球资源并提供统一的研究框架, IRDiRC 成功支持了多个具有广泛影响力的研究项目, 为罕见病研究设定了新的协作标准^[20]。这一模式不仅推动了罕见病治疗的进展, 还为其他复杂疾病领域的国际合作提供了宝贵的经验和参考。

3.2 数智化患者数据平台

中国罕见病联盟平台通过数字化和智能化手段整合了多源罕见病患者数据, 为疾病研究和诊疗优化提供了重要支持^[21]。平台覆盖了数千例罕见病患者数据, 包括 EHR、基因检测报告以及自然病史信息, 形成了一个全面的数据库。通过 AI 和数据挖掘技术, 平台能够提取疾病特征、分析基因突变与临床表型的关联, 为精准诊断和个性化治疗提供依据。例如, 平台的分析协助发现罕见遗传病的新致病基因, 并优化了治疗策略^[22]。

此外, 平台在多中心临床试验中发挥了重要作用, 为患者筛选、基线数据管理和试验设计提供了支持, 显著提高了研究效率。尽管在数据标准化和隐私保护方面仍面临挑战, 联盟通过技术创新和协同合作逐步解决这些问题。中国罕见病联盟平台展示了数字化与智能化技术在罕见病研究中的巨大潜力, 为全球罕见病研究提供了成功范例。

3.3 优化研究设计

Sarepta Therapeutics 在开展 DMD 治疗药物的临床试验中, 采用了自适应设计 (adaptive design), 通过动态调整试验参数, 显著提高了研究效率并缩短了试验周期^[4]。DMD 患者的数量有限且异质性高, 对传统固定设计的 RCT 提出了严峻挑战。在 Sarepta 的试验中, 自适应设计的核心是利用中期分析的结果动态调整试验策略。例如, 通过早期数据分析, 研究团队可以实时评估疗效趋势, 并根据患者的治疗反应调整样本量、分组比例或关键终点指标。具体来说, 在试验的中期分析阶段, 如果观察到明显的疗效信号, 研究团队可以选择提前终止试验以节省时间和资源; 如果疗效不明确但显示出潜力, 则可以扩展样本量以进一步验证治疗效果。

这一设计方法不仅减少了患者样本的浪费, 还提高了研究结果的统计效能和临床相关性。通

过动态调整, Sarepta 的试验得以在较短时间内完成, 同时显著降低了试验失败的风险。此外, 自适应设计还允许研究团队根据患者特征进行分层分析, 从而优化特定亚组的疗效评估。Sarepta Therapeutics 的实践表明, 自适应设计在罕见病研究中的重要优势。它不仅有效应对了患者数量有限和异质性高的问题, 还显著提升了研究效率, 为罕见病药物的开发树立了新的标杆。这一案例为其他罕见病临床试验提供了有价值的参考, 并凸显了灵活试验设计在应对复杂研究挑战中的潜力。

3.4 患者为中心的研究模式

欧洲罕见病组织 (Rare Disease Europe, EURORDIS) 通过远程试验模式, 为罕见病研究中的患者参与和数据收集带来了创新。传统的临床试验模式常常受制于地理限制, 尤其是在罕见病领域, 由于患者群体分散, 试验招募和随访成为重大挑战^[23]。EURORDIS 的远程试验实践显著提升了患者的参与度, 同时减少了地域限制对试验实施的影响。

这一模式通过结合数字化工具和远程医疗技术, 实现了患者从试验招募到数据收集的全流程优化^[7]。例如, 患者可以通过在线平台完成初筛和注册, 无需亲自前往试验中心。试验过程中, 患者佩戴可穿戴设备监测健康指标, 实时上传数据至试验平台, 与研究人员远程共享^[24]。医疗团队还利用视频会议和在线随访工具, 与患者保持定期沟通, 保障数据质量和患者依从性^[25]。此外, 平台设计考虑了多语言支持和简化的用户界面, 使不同文化背景的患者也能顺利参与。通过这一模式, EURORDIS 显著提高了患者的参与率。患者的参与门槛降低, 同时节约了时间和交通成本, 特别是对于偏远地区的患者, 远程试验模式提供了便利和公平的参与机会。同时, 研究团队通过数字化工具获得了连续性更强的数据, 减少了试验中的数据丢失和偏倚。

EURORDIS 的成功实践表明, 远程试验模式能够克服罕见病研究中的地域限制, 为患者提供更多参与机会的同时, 也提升了试验效率和数据质量。这一模式为患者为中心的罕见病研究设立了典范, 也为全球范围内推广远程试验提供了宝贵经验^[26]。EURORDIS 通过远程试验模式, 提升了患者参与度, 同时减少了试验实施中的地域限制。

4 结语与展望

数智化技术为罕见病临床研究注入了全新动能, 提供了前所未有的可能性。通过创新设计、自适应方法、数字化工具和生物标志物的结合, 罕见病研究在提升效率、优化资源利用和缩短试验周期方面展现出显著优势^[27]。同时, 多方协作和数据共享平台的建立, 使得患者招募和数据管理等传统难题得到有效缓解^[28]。远程试验、RWD 整合以及跨国数据共享等创新实践, 进一步强化了研究的科学性和可行性^[29]。

展望未来, 随着数字化平台和智能化技术的不断发展, 罕见病研究中的许多限制有望逐步缓解。通过加强标准化研究和政策支持, 罕见病领域将进一步加速治疗方案的开发, 实现更多患者获益。同时, 国际合作和技术创新也将为全球罕见病研究带来更大的突破, 推动整个医疗体系向更精准、更高效的方向发展。数智化技术的广泛应用, 不仅是罕见病研究的机遇, 更是为所有复杂性疾病领域提供了可借鉴的未来发展路径。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Mellerio JE. The challenges of clinical trials in rare diseases[J]. *Br J Dermatol*, 2022, 187(4): 453–454. DOI: [10.1111/bjd.21686](https://doi.org/10.1111/bjd.21686).
- Napolitano G, Has C, Schwerk A, et al. Potential of artificial intelligence to accelerate drug development for rare diseases[J]. *Pharmaceut Med*, 2024, 38(2): 79–86. DOI: [10.1007/s40290-023-00504-9](https://doi.org/10.1007/s40290-023-00504-9).
- Heo YA. Golodirsen: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(3): 329–333. DOI: [10.1007/s40265-020-01267-2](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01267-2).
- Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 284–293. DOI: [10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6).
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(16): 1479–1493. DOI: [10.1056/NEJMoa1705342](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342).
- Yanis M, Juliane H, Yanna P, et al. The European joint programme on rare diseases: building the rare diseases research ecosystem[J]. *Rare Dis Orphan Drug J*, 2024, 3(3): 17. DOI: [10.20517/rdodj.2024.06](https://doi.org/10.20517/rdodj.2024.06).
- Hsu R, Benjamin DJ. A narrative review of antibody–drug conjugates in EGFR–mutated non–small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1252652. DOI: [10.3389/fonc.2023.1252652](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1252652).
- Park Y, Fullerton HJ, Elm JJ. A pragmatic, adaptive clinical trial design for a rare disease: The FOcal Cerebral Arteriopathy Steroid (FOCAS) trial[J]. *Contemp Clin Trials*, 2019, 86: 105852. DOI: [10.1016/j.cct.2019.105852](https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.105852).
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(18): 1713–1722. DOI: [10.1056/NEJMoa1706198](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198).
- Wu J, Wang CL, Toh S, et al. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States—Current status and future directions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020, 29(10): 1213–1218. DOI: [10.1002/pds.4962](https://doi.org/10.1002/pds.4962).
- FDA. Framework for FDA's real-world evidence program[EB/OL]. (2018–12) [2025–05–30]. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
- Torri F, Vadi G, Meli A, et al. The use of digital tools in rare neurological diseases towards a new care model: a narrative review[J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(10): 4657–4668. DOI: [10.1007/s10072-024-07631-4](https://doi.org/10.1007/s10072-024-07631-4).
- Ozbey H, Boneval C, Kapran Y, et al. Wilms' tumor and associated malformations; report of two cases with WAGR and Drash syndrome[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 1996, 6(3): 186–188. DOI: [10.1055/s-2008-1066505](https://doi.org/10.1055/s-2008-1066505).
- Chang A, Huang SD, Benjamin DJ, et al. Exploring the role of digital tools in rare disease management: an interview-based study[J]. *J Genet Couns*, 2025, 34(1): e1908. DOI: [10.1002/jgc4.1908](https://doi.org/10.1002/jgc4.1908).
- Takamizawa S, Koyama T, Sunami K, et al. Identification of barriers to implementation of precision oncology in patients with rare cancers[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(6): 2023–2035. DOI: [10.1111/cas.16165](https://doi.org/10.1111/cas.16165).
- Hum RA, Dawson J, Lipworth K, et al. Use of big data to aid patient recruitment for clinical trials involving biosimilars and rare diseases[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, 54(4): 870–877. DOI: [10.1007/s43441-019-00009-1](https://doi.org/10.1007/s43441-019-00009-1).
- European Joint Programme on Rare Diseases, EJP RD[EB/OL]. [2025–05–30]. <https://www.ejprarediseases.org/>.
- Kaliyaperumal R, Queralt Rosinach N, Burger K, et al. Enabling FAIR discovery of rare disease digital resources[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2021, 279: 144–146. DOI: [10.3233/SHTI210101](https://doi.org/10.3233/SHTI210101).
- FDA. Rare diseases—natural history studies for drug development guidance for industry. [EB/OL]. (2019–03) [2025–04–30]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development>.
- Jonker AH, Hivert V, Gabaldo M, et al. Boosting delivery of rare disease therapies: the IRDiRC Orphan Drug Development Guidebook [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 495–496. DOI: [10.1038/d41573-020-00060-w](https://doi.org/10.1038/d41573-020-00060-w).
- 中国罕见病联盟[EB/OL]. (2018–10) [2025–04–30]. <https://www.chard.org.cn/detail/news/28>.

- 22 Wojtara M, Rana E, Rahman T, et al. Artificial intelligence in rare disease diagnosis and treatment[J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(11): 2106–2111. DOI: [10.1111/cts.13619](https://doi.org/10.1111/cts.13619).
- 23 Mishra S, Venkatesh MP. Rare disease clinical trials in the European Union: navigating regulatory and clinical challenges[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 285. DOI: [10.1186/s13023-024-03146-5](https://doi.org/10.1186/s13023-024-03146-5).
- 24 Hey SP, Dellapina M, Lindquist K, et al. Digital health technologies in clinical trials: an ontology-driven analysis to inform digital sustainability policies[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57(6): 1269–1278. DOI: [10.1007/s43441-023-00560-y](https://doi.org/10.1007/s43441-023-00560-y).
- 25 Rosa C, Marsch LA, Winstanley EL, et al. Using digital technologies in clinical trials: Current and future applications[J]. *Contemp Clin Trials*, 2021, 100: 106219. DOI: [10.1016/j.cct.2020.106219](https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106219).
- 26 Maria C-B, Virginie H, Roseline F, et al. Framing the European Rare Diseases field through a structured movement of patient organisations[J]. *Rare Dis Orphan Drug J*, 2024, 3(3): 23. DOI: [10.20517/rdodj.2023.58](https://doi.org/10.20517/rdodj.2023.58).
- 27 FDA. Digital health technologies for remote data acquisition in clinical investigations[EB/OL]. (2023-12) [2025-05-30]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>.
- 28 Hulsen T. Sharing is caring—data sharing initiatives in healthcare[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(9): 3046. DOI: [10.3390/ijerph17093046](https://doi.org/10.3390/ijerph17093046).
- 29 Zhao X, Iqbal S, Valdes IL, et al. Integrating real-world data to accelerate and guide drug development: a clinical pharmacology perspective[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(10): 2293–2302. DOI: [10.1111/cts.13379](https://doi.org/10.1111/cts.13379).

收稿日期: 2025年02月21日 修回日期: 2025年06月21日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏