儿童罕见病多学科诊疗的药学服务模式探索Δ

黄　亮[1,2,3*]，王其琼[1,2]，陈　力[1,2]，俞　丹[2,4]，吴　瑾[2,4]，林芸竹[1,2]，曾力楠[1,2]，贾知军[1,2,3]，成　果[2,4,5]，张伶俐[1,2#]
（1.四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心/国家药品监督管理局药物制剂体内外相关性技术研究重点实验室，成都　610041；2.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室，成都　610041；3.四川大学华西药学院，成都　610041；4.四川大学华西第二医院儿科，成都　610041；5.四川大学转化医学中心分子转化医学实验室，成都　610041）

中图分类号　R952　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-1000-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.20

摘　要　目的　探索儿童罕见病多学科诊疗（MDT）的药学服务模式。**方法**　四川大学华西第二医院（以下简称“我院”）临床药师参与儿童罕见病MDT过程，通过基于循证实践制定药物治疗方案，提高治疗药物可及性，药学监护，药物治疗管理，全程参与患儿诊疗过程，构建儿童罕见病MDT的药学服务模式。**结果**　2021年1月—2022年4月，我院临床药师共累计参与39例罕见病患儿的MDT，包括罕见病住院患儿21例，罕见病门诊患儿18例，共涉及23种罕见病；完成罕见病住院患儿药学查房45例次、药学会诊26例次，罕见病门诊患儿MDT讨论25例次、药学门诊5例次，院内外罕见病患儿用药教育38例次，院外患儿随访25例次。有24例（61.54%）患儿涉及超说明书用药，涉及13种罕见病和16种治疗药品，其中11种药品已完成或正在进行超说明书用药备案；3种药品完成临时采购药品审核评估；完成医保药品和高值药品处方审核268例次。**结论**　我院初步建立了儿童罕见病MDT“院内+院外、线上+线下”的闭环药学服务模式，该模式提高了我院儿童罕见病治疗药物的院内可及性、临床应用的规范性及儿童罕见病的诊疗水平。

关键词　儿童；罕见病；多学科诊疗；临床药师；药学服务

Exploration of pharmaceutical service model in multidisciplinary diagnosis and treatment of rare diseases in children

HUANG Liang[1,2,3], WANG Qiqiong[1,2], CHEN Li[1,2], YU Dan[2,4], WU Jin[2,4], LIN Yunzhu[1,2], ZENG Linan[1,2], JIA Zhijun[1,2,3], CHENG Guo[2,4,5], ZHANG Lingli[1,2]（1. Dept. of Pharmacy/Evidence-Based Pharmacy Center/NMPA Key Laboratory for Technical Research on Drug Products *in vitro* and *in vivo* Correlation, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children of Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 3. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Dept. of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5. Laboratory of Molecular Translational Medicine, Center for Translational Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the pharmaceutical service model in multidisciplinary diagnosis and treatment (MDT) of rare diseases in children. **METHODS** Clinical pharmacists of West China Second University Hospital (hereinafter referred to as "our hospital") participated in the process of MDT of children's rare diseases. Clinical pharmacists took part in the entire diagnosis and treatment process of children and established the MDT pharmaceutical service model of children's rare diseases by formulating drug treatment plans based on evidence-based practice, improving the accessibility of drugs, pharmaceutical monitoring and drug treatment management. **RESULTS** From January 2021 to April 2022, clinical pharmacists of our hospital had participated in a total of 39 cases of rare diseases MDT in children, including 21 hospitalized children with rare diseases and 18 outpatient children with rare diseases, involving a total of 23 rare diseases. Clinical pharmacists completed 45 pharmaceutical rounds and 26 pharmaceutical consultations for rare diseases

Δ**基金项目**　四川省科技计划项目（No.2020YFS0035）

*第一作者　副主任药师，硕士。研究方向：循证临床药学、药物治疗的药动学基础。电话：028-85503057。E-mail：hliang_1022@163.com

#通信作者　主任药师，博士生导师，博士。研究方向：循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。电话：028-85503205。E-mail：zhanglingli@scu.edu.cn

inpatients, 25 outpatients' MDT and 5 pharmaceutical outpatient service for outpatients with rare diseases, 38 medication educations for inpatients and outpatients with rare diseases and 25 follow-up services for out-of-hospital patients. There were 24 cases (61.54%) of off-label drug use, involving 13 rare diseases and 16 therapeutic drugs, among which off-label drug use registration of 11 drugs had been completed or was in progress. The temporary purchase evaluations of 3 drugs had been completed; 268 cases of medical insurance drug and high-value drug prescription had been reviewed. **CONCLUSIONS** Our hospital have primarily established a loop pharmaceutical service model of MDT for children with rare diseases, which covers inpatients and outpatients. The model improves the availability and standardization of clinical application of therapeutic drugs, and diagnosis and treatment level for children with rare diseases in our hospital.

KEYWORDS children; rare diseases; multidisciplinary team diagnosis and treatment; clinical pharmacists; pharmaceutical service

罕见病又称为稀有疾病或"孤儿病",是相对于常见病而言发病率极低的一大类疾病的统称[1]。世界各国对罕见病的定义不尽相同,如美国将患病人数少于20万、发病率低于7.5/10 000的疾病划为罕见病,欧盟定义为发病率小于5/10 000的疾病,日本定义为患病人数少于5万、发病率低于4/10 000的疾病[2-3]。《中国罕见病定义研究报告2021》将罕见病定义为新生儿发病率小于1/10 000,或患病率小于1/10 000,或患病人数少于14万的疾病[4]。全球最大的罕见病数据库(Orphanet)显示,目前全球已知罕见病种类超过7 000种,其中约80%为遗传性疾病[5]。全球罕见病患者约4亿,我国罕见病患者粗略估计超过2 000万[2,5]。由于罕见病具有诊断困难、病情严重、可治疗性差、治疗费用高等特点,故需要多学科、跨专业的临床专家协作才能精准诊治[1,4-5]。

儿童罕见病目前尚无明确定义,通常指在出生或儿童期发病的罕见病[5]。有研究发现,罕见病中有50%以上为儿童期发病[1,3]。我国儿科诊疗存在医务人员不足、医疗资源分布不均、儿童超说明书用药普遍等问题,这些问题在儿童罕见病诊疗中更加突出[5-8]。多学科诊疗(multidisciplinary diagnosis and treatment,MDT)可对罕见病患儿进行有效的临床评估,有利于拟定个体化、全面的诊疗方案,是儿童罕见病诊疗的必然趋势[9]。四川大学华西第二医院(以下简称"我院")作为国家儿童区域医疗中心和全国罕见病诊疗协作网的成员医疗机构之一,接诊儿童罕见病的患儿数量逐渐上升。从2021年1月起,我院临床药师逐渐参与了儿童罕见病的MDT,探索出儿童罕见病MDT的药学服务模式,这种药学服务模式提高了罕见病患儿药物治疗的有效性、安全性和依从性。现将这种药学服务模式作一阐述,为儿童罕见病MDT提供参考。

1 我院儿童罕见病MDT药学服务模式的建立

1.1 基于循证实践的药物治疗方案制定

我院儿童罕见病MDT团队主要包括小儿遗传代谢内分泌科、医学遗传科、神经科、血液科、小儿外科、临床药学室、放射科、营养科、康复科、产前诊断科等科室,其中临床药学室主要负责协助医师制定药物治疗方案,并完成药学服务。制定药物治疗方案时,临床药师需采集患儿现病史、既往病史、既往用药史及非药物治疗情况(如饮食和运动治疗),明确用药问题后制定检索策略,再系统检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据及国家药品监督管理局(https://www.nmpa.gov.cn/)、美国食品药品监督管理局(https://www.fda.gov/drugs)和欧洲药品管理局(https://www.ema.europa.eu/en)、UpToDate(https://www.uptodate.cn/home)等网站,同时参考国内外罕见病相关诊疗指南及专家共识;然后临床药师再根据循证证据,结合患儿病情、药物可及性、治疗费用及医疗条件等,形成药物治疗的初步推荐意见。各科室诊疗意见均需经过MDT团队讨论,与患儿监护人沟通后,形成最终的药物治疗方案。此外,临床药师基于循证药学理论,与临床医师共同制定我院儿童罕见病治疗药物处方集,目前该处方集尚处于循证证据收集、整理和评估阶段,完成后还需根据我院罕见病诊疗情况继续完善,并定期进行文献证据更新,以规范我院儿童罕见病的治疗。

1.2 药物院内可及性的提高

规范医保药品、临时采购药品、患儿自带药品、超说明书用药等医院药事服务是提高罕见病治疗药物可及性,保证患者获得最佳治疗,降低医疗机构及医师执业风险的重要手段。罕见病诊疗面临诸多困难,如诊断困难,主要表现为难确诊、高误诊、多漏诊[10];诊断后还面临包括治疗药物可及性差、医疗服务路径不成熟、健康监管不健全、诊断后数据流不连续、治疗药物综合评价不足等困难[11]。儿童罕见病治疗药物可及性差的问题十分突出,如治疗药物需临时采购、外购药物需求高、超说明书用药等[12]。

我院临床药师根据《四川省医疗保障事务中心关于印发单行支付药品和高值药品适用病种及用药认定标

准的通知》(川医保中心办〔2021〕33号)、《成都市罕见病用药保障药品范围及认定标准》(成医保函〔2021〕21号)以及我院《医院单行支付药品名称及认定、治疗医生名单》《医院开通特药“双通道”供药流程》的要求,对单行支付药品和高值药品进行处方审核。对于非院内正式治疗药物,临床药师需与药品库房接洽,按照医院相关流程进行药品临时采购或协助患者外购药品;对于院内使用自带药品,临床药师需审核患儿姓名、科别、年龄、性别、临床诊断及药品名称、剂型、规格、数量、性状、用法用量等,以评估用药合理性,同时还需具备药品发票、出库单、检验单及《患者自带药品使用知情同意书》后,方可在院内使用自带药品;对于超说明书用药,临床药师需根据我院《超说明书用药证据类型、质量分级、推荐意见及管理方法表》对超说明书用药进行评估,协助临床科室完成备案[13],同时患儿监护人需签署《患者超说明书用药知情同意书》后才可使用。流程图见图1。

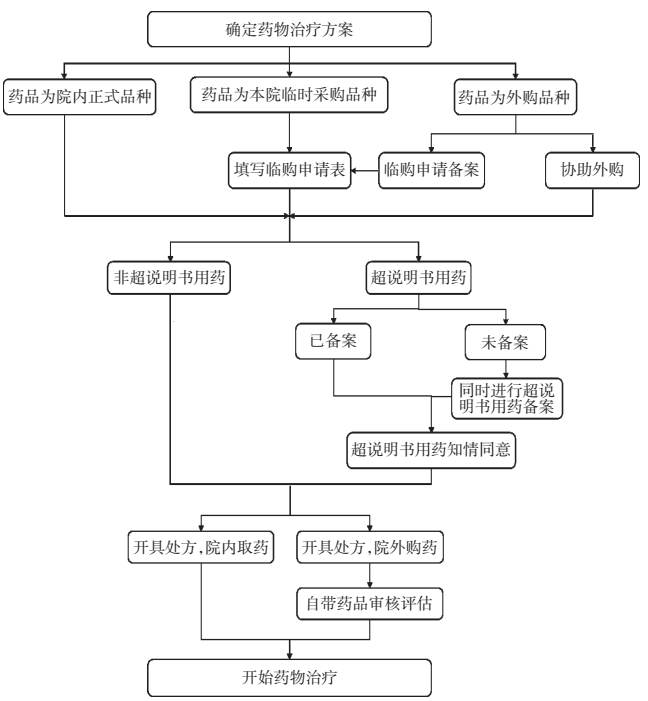


图1　我院药品临时采购药品、自带药品、超说明书用药备案审核流程图

1.3　药学监护

药学监护是指药师应用药学专业知识为住院患者提供直接的、与药物使用相关的药学服务,以提高药物治疗的有效性、安全性和经济性[14]。罕见病住院患儿是药学监护的重点对象,监护内容包括评估药物治疗方案合理性,保证用药方案正确实施,评估治疗药物疗效,监测药物不良反应,监护并提高患儿用药依从性等。我院罕见病住院患儿药学监护以小儿遗传代谢内分泌科为主要开展科室。患儿住院期间,临床药师跟随临床医师查房,参与床旁讨论或疑难病例讨论,或独立进行药学查房,对患儿监护人进行用药教育,确保药物治疗方案正确实施,并根据监测指标及患儿症状体征,定期评估药物疗效和安全性,必要时建议医师调整药物治疗方案。临床药师每周查房次数不低于4次。

1.4　药物治疗管理

药物治疗管理(medication therapy management,MTM)是具有药学专业知识的药师为患者提供用药教育、咨询、指导等专业化服务,以提高患者用药依从性,预防患者用药错误,最终实现患者自我用药管理[15]。由于罕见病患者大都需要终身治疗,因此对患者进行MTM具有重要意义。我院临床药师通过加强罕见病住院患儿、门诊患儿、院外患儿的咨询指导和用药教育及院外患儿的随访,提高了患儿的用药依从性,加强了患儿监护人的用药管理能力。

1.5　全程参与患儿诊疗过程

对罕见病住院患儿,临床药师进行药学查房和药学会诊;对罕见病门诊患儿,临床药师参与MDT讨论,并在药学门诊对罕见病患儿监护人进行咨询指导和用药教育;对院外患儿,临床药师通过线上平台用药咨询、定期电话随访等方式进行健康监测和用药教育。通过全程参与罕见病患儿的诊疗过程,对患儿进行药学监护和MTM,形成“院内+院外、线上+线下”的闭环药学服务模式,保障了罕见病药学服务的可及性和连续性(图2)。

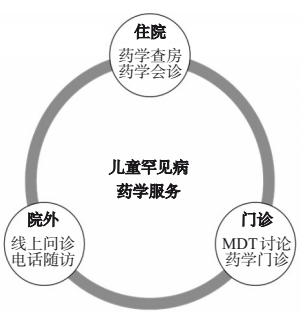


图2　临床药师全程参与患儿诊疗过程图

2　我院儿童罕见病MDT药学服务模式应用的初步进展

2.1　我院儿童罕见病病种数及患儿例数

2021年1月—2022年4月,我院临床药师累计参与了39例罕见病患儿的MDT,包括罕见病住院患儿21例,罕见病门诊患儿18例,共涉及23种罕见病(表1)。临床药师共完成罕见病住院患儿药学查房45例次、药学会诊26例次,罕见病门诊患儿MDT讨论25例次、药学门诊5例次,院内外罕见病患儿用药教育38例次,院外患儿随访25例次。

表1　我院儿童罕见病病种数及患儿例数

序号	罕见病名称	例数	序号	罕见病名称	例数
1	普拉德-威利综合征	5	13	家族性乳糜微粒血症综合征[a]	1
2	McCune-Albright综合征	3	14	嗜铬细胞瘤	1
3	谷固醇血症	2	15	先天性肾上腺皮质增生症	1
4	脂蛋白脂肪酶缺乏症	2	16	假性甲状旁腺功能减退症	1
5	新生儿糖尿病	2	17	努南综合征[a]	1
6	Bartter综合征	2	18	Gorham-Stout综合征	1
7	X连锁低磷性佝偻病	2	19	甲基丙二酸血症	1
8	结节性硬化症	2	20	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	1
9	成骨不全	2	21	先天性脊椎骨骺发育不良[a]	1
10	脊髓性肌萎缩	2	22	无痛无汗症	1
11	纯合子家族性高胆固醇血症	2	23	Coffin-Siris综合征	1
12	肾性尿崩症	2			

a：疑似诊断

2.2　罕见病主要治疗药物可及性

23种罕见病的主要治疗药物中，仅48.9%为我院正式药品，6.4%的药品为临时采购（已完成临时采购药品审核评估），29.8%的药品需外购，另有14.9%的药品未在我国上市（表2）。39例罕见病患儿中，有24例（61.54%）患儿涉及超说明书用药，共涉及13种罕见病和16种治疗药物，其中11种药品已完成或正在进行超说明书用药备案（表3）。

表2　23种罕见病涉及的主要治疗药物

类别（占比）	药品
院内正式药品（48.9%）	维生素B_{12}、维生素B_6、维生素D_3、活性维生素D、钙剂、钾盐、镁盐、中性磷酸盐溶液、促性腺激素释放激素类似物、来曲唑、重组人生长激素、奥曲肽、胰岛素、左甲状腺素、甲巯咪唑、精氨酸、叶酸、左卡尼汀、帕米膦酸二钠、螺内酯、他汀类（阿托伐他汀）、酚妥拉明、mTOR抑制剂（西罗莫司）
临时采购药品（6.4%）	唑来膦酸、利拉鲁肽、诺西那生
外购药品（29.8%）	氢化可的松（口服）、磺脲类（格列本脲）、阿米洛利、吲哚美辛、氢氯噻嗪、酚苄明、哌唑嗪、依折麦布、考来烯胺、依洛尤单抗、贝特类（非诺贝特）、利司扑兰、苯丁酸钠、布罗索尤单抗
未在我国上市药品（14.9%）	氟氢可的松（口服）、羟钴胺、苯乙酸钠、苯甲酸钠、苯丁酸甘油酯、瓜氨酸、volanesorsen

表3　24例患儿的超说明书用药情况

序号	疾病	例数	超说明书用药
1	普拉德-威利综合征	5	重组人生长激素[a]、利拉鲁肽
2	McCune-Albright综合征	2	来曲唑[a]
3	新生儿糖尿病	2	格列本脲[a]
4	Bartter综合征	2	吲哚美辛[a]
5	结节性硬化症	2	西罗莫司（<18岁）
6	成骨不全	2	唑来膦酸[a]
7	纯合子家族性高胆固醇血症	2	阿托伐他汀（<10岁）、依洛尤单抗（<12岁）、依折麦布（<10岁）[a]
8	肾性尿崩症	2	阿米洛利[a]、吲哚美辛[a]
9	脂蛋白脂肪酶缺乏症	1	非诺贝特[a]
10	Gorham-Stout综合征	1	西罗莫司
11	甲基丙二酸血症	1	维生素B_{12}[a]、左卡尼汀[a]
12	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	1	精氨酸[a]、左卡尼汀[a]
13	谷固醇血症	1	依折麦布（<10岁）[a]

a：我院已完成或正在进行超说明书用药备案的药品

2.3　罕见病医保药品和高值药品处方审核情况

临床药师累计完成罕见病医保药品和高值药品处方审核268例次，其中诺西那生220例次，伊米苷酶42例次，依洛硫酸酯酶α 2例次，阿糖苷酶α 3例次，依洛尤单抗1例次。

3　讨论

3.1　我院儿童罕见病MDT药学服务模式的优势

目前，我国儿童罕见病MDT中临床药师参与不足。《北京协和医院罕见病多学科合作诊疗病例集（2021版）》收录的所有罕见病患者中，仅10%患者有临床药师参与[16]。笔者以“罕见病”“罕见疾病”“临床药师”“药学服务”为关键词在中国知网中检索发现，仅检索到十余篇相关文献，多数为案例报告，药学服务主要内容为参与制定住院患者药物治疗方案及用药监护，且多为成人罕见病[17-19]。仅有2篇文献提及临床药师在罕见病MDT中的药学服务模式[20-21]。杨佳等[20]在药学查房中发现，1例先天性高胰岛素血症患儿使用自带药二氮嗪时出现用药错误，在对患儿进行药学监护的同时，建立了院内自带药品临床管理规范和安全用药数据库，组织了医师和药师参与MDT，加强了患儿住院和出院后的MTM。李淑娟等[21]建立了多学科团队合作模式，临床药师参与肝豆状核变性患者的MDT，协助医师制定药物治疗方案，指导药物合理使用，对患者进行药学监护。

我院临床药师在儿童罕见病MDT的药学服务内容包括基于循证实践制定治疗方案，通过医院药事服务提高治疗药物可及性，对院内外罕见病患儿进行药学监护和MTM，我院儿童罕见病MDT形成了“院内+院外、线上+线下”的闭环药学服务模式，覆盖了更多的罕见病患儿，提高了儿童罕见病药学服务的可及性和连续性，改善了患儿的药物治疗水平。这种模式使得我院临床药师在儿童罕见病MDT中的参与度得以提高，同时还有助于临床药师在各临床科室开展常见病药学服务，促进了我院药学服务的整体发展。

3.2　局限性

药物可及性是罕见病药物治疗最突出的问题之一，主要存在以下问题：（1）患者需要外购药品的比例较大，尤其是胃肠外给药药品，院内使用需要规范使用流程。（2）国内尚未上市，但有临床需求的罕见病治疗药物仍缺乏管理规范。《药品管理法（2019修订）》第六十五条规定医疗机构因临床急需进口少量药品的，经国务院药品监督管理部门或者国务院授权的省、自治区、直辖市人民政府批准，可以进口；进口的药品应当在指定医疗机构内用于特定医疗目的。国内已有未上市罕见病药品通过特殊形式引进和管理的案例，如2019年，北京协和医院联合中国罕见病联盟成功申请一次性进口100瓶肾上腺皮质癌治疗药物米托坦[22]。近两年来，少数罕见病治疗药物被海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区引入，如尿素循环障碍治疗药物苯丁酸甘油酯，患者首次服用药物后，可依照治疗需求将药物带回家自行监控服用[23]。本文中的1例鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症患儿就是通过此方式获得治疗药物苯丁酸甘油酯，我院临床药师对

该患儿进行了药学监护，并在门诊MDT讨论时建议医师调整了用药方案，但我院对此类药物尚未建立管理规范。此外，部分住院患者会自行购买国内未上市药品在院内使用。(3)儿童罕见病超说明书用药的管理制度仍需完善。2021年《医师法》的出台虽然使我国超说明书用药有法可依，但尚未构成健全的法律体系，且临床实践中对管理制度要求的理解也不尽相同[24]。从我院临床药师实践结果来看，儿童罕见病诊疗中超说明书用药较常见，且低质量循证证据的超说明书用药并不少见。上述几类药物在院内使用时，医疗机构面临较高的执业风险，缺乏政策依据和管理规范。因此如何管理这类药物，保障患者的合理用药，需要国家有关部门完善相关法律法规。

我院儿童罕见病尚缺乏规范的随访模式，患儿长期随访监测不够完善，各科室随访信息未能有效整合，这导致对患儿的远期临床疗效评估不足。临床药师需进一步加强与MDT团队中其他成员科室的合作，推动药学门诊的建设，逐步建立完善的随访模式及信息库，及时评估临床效果和安全性，以促进罕见病患儿的合理用药。此外，目前罕见病患儿药学服务仅能从参与诊疗的患儿数量、药学查房和药学会诊例次、用药教育和随访例次、药品数量等方面进行评价，尚缺乏评价儿童罕见病药学服务效果及质量的体系。故在后续临床实践中，需加快建立药学服务评价体系，以不断提高儿童罕见病药学服务模式的科学性和药学服务质量。

综上所述，我院初步建立了儿童罕见病MDT“院内+院外、线上+线下”的闭环药学服务模式，该模式提高了我院儿童罕见病治疗药物的院内可及性、临床应用的规范性及儿童罕见病的诊疗水平。

参考文献

[1] 张抒扬，赵玉沛. 罕见病学[M]. 北京：人民卫生出版社，2020：1-2.

[2] 丁若溪，张蕾，赵艺皓，等. 罕见病流行现状：一个极弱势人口的健康危机[J]. 人口与发展，2018，24(1)：72-84.

[3] EPPS C，BAX R，CROKER A，et al. Global regulatory and public health initiatives to advance pediatric drug development for rare diseases[J]. Ther Innov Regul Sci，2022，56(6)：964-975.

[4] 潘锋，张浩臣. 提升罕见病诊疗与保障水平需建立多方协调机制[J]. 中国医药导报，2021，18(31)：1-3.

[5] 郝婵娟，倪鑫. 儿童罕见病诊治现状及展望[J]. 罕见病研究，2022，1(3)：229-232.

[6] 顾英，王卓英，汤小丽. 儿科用药现状分析与管理对策[J]. 中医药管理杂志，2022，30(1)：184-185.

[7] 陈运彬，颜慧恒. 儿童疾病规范化诊治和合理用药的管理思考[J]. 广东医学，2022，43(1)：1-4.

[8] 张抒扬，张学. 近年中国罕见病相关政策和实践探索[J]. 罕见病研究，2022，1(1)：1-6.

[9] 宋红梅，马明圣. MDT在儿童疑难罕见病诊疗中的应用与思考[J]. 中华医学信息导报，2020，35(22)：9.

[10] 龚力，何谦，李景宇，等. 罕见病新型管理模式探索与实践的华西经验[J]. 华西医学，2021，36(12)：1726-1729.

[11] 李景宇，陈一龙，龚力，等. 中国罕见病诊后医疗服务困境和智慧医疗助力对策分析[J]. 华西医学，2022，37(1)：92-96.

[12] 刘鑫，唐彦，张波，等. 超说明书用药在罕见病治疗领域的应用现状[J]. 国际药学研究杂志，2019，46(9)：685-690.

[13] 黄亮，张伶俐，曾力楠，等. 我院超说明书用药管理体系构建的实践与探索[J]. 中国药房，2019，30(1)：1-5.

[14] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发医疗机构药学门诊服务规范等5项规范的通知(国卫办医函〔2021〕520号)[EB/OL]. (2021-10-09)[2022-06-20]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202110/f76fc77acd87458f950c86d7bc468f22.shtml.

[15] 林茂，陈哲，曾力楠，等. 国内、外药物治疗管理文献研究现状分析[J]. 中国药房，2019，30(17)：2305-2310.

[16] 张抒扬. 北京协和医院罕见病多学科合作诊疗病例集：2021年版[M]. 北京：人民卫生出版社，2021：1-368.

[17] 谈仪炯，陈蓉，李琴，等. 临床药师对1例肾小管酸中毒合并低磷性骨软化症患者的药学监护[J]. 中南药学，2018，16(4)：559-562.

[18] 张喆，王璇，邹朗，等. 临床药师参与1例阵发性睡眠性血红蛋白尿伴血栓患者抗凝治疗药学实践[J]. 中国药业，2020，29(20)：43-46.

[19] 王琳，黄亮，孙小妹，等. 婴幼儿原发性甲状旁腺功能亢进所致高钙血症的循证治疗研究[J]. 中国药房，2018，29(23)：3255-3259.

[20] 杨佳，江永贤，陈文文，等. 先天性高胰岛素血症患儿的药学监护及自备药品安全管理模式的建立[J]. 药物不良反应杂志，2021，23(4)：202-204.

[21] 李淑娟，胡志灏，刘惠，等. 多学科团队合作对肝豆状核变性治疗模式探讨[J]. 中国病案，2018，19(8)：102-104.

[22] 甘贝贝. 罕见病药物特购“破冰”[N]. 健康报，2019-02-28(5).

[23] 博鳌乐城国际医疗旅游先行区. 国内首次！6位尿素循环障碍患儿成功在乐城接受罕见病创新药物RAVICTI®临床治疗[EB/OL]. (2022-02-08)[2022-08-09]. http://www.lecityhn.com/#/list_4a02d45c493f4b988-2a413abe3112df5/article? categoryId=4a02d45c493f4b98-82a413abe3112df5&articleId=3ee7b595f422418aa0504b-e2d9363a82.

[24] 丁瑞琳，邵蓉. 超说明书用药的法律风险分析及政策完善建议[J]. 上海医药，2022，43(增刊2)：99-105.

(收稿日期：2022-08-17　修回日期：2023-03-15)

(编辑：陈　宏)