

文章编号 1006-8147(2023)05-0543-04

论著

天津市儿童医院 2011—2020 年罕见病住院病例特征分析

阎妍^{1,2}, 刘薇², 陈欣¹

(1.天津医科大学公共卫生学院卫生管理学系,天津 300070;2.天津市儿童医院院长办公室,天津 300134)

摘要 目的:分析 2011—2020 年天津市儿童医院罕见病住院病例特征。方法:根据国家颁布的第一批罕见病目录,以 ICD-10 编码为基准,选取该院近 10 年首次收治住院的 1 545 例罕见病病例为调查对象,分析病例的基本情况、疾病系统分布以及不同性别、年龄间病种类型及顺位变化。结果:共收集罕见病病例 1 545 例,其中,男性 905 例,占 58.58%,女性 640 例,占 41.42%,按年龄分为婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期和青少年期 5 组。涉及 21 个疾病系统分类中的 11 个分类,内分泌、营养和代谢疾病为主要罕见病类型,占 32.75%,其次为循环系统疾病,第 3 为神经系统疾病。各系统罕见病存在性别差异($\chi^2=55.586, P<0.01$)。病种构成上共覆盖 79 种罕见病,病例数居于前十位的占病例总数的 59.09%。性别分布上男性病例多于女性病例。男性前 5 位病种与总体排序一致,女性略有差异。年龄分布上,婴幼儿期是儿童罕见病的主要发生人群,占总数的 55.47%。各罕见病在年龄分布上差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:不同类型罕见病患者男女比例差别较大,不同年龄段儿童罕见病类型存在差异。

关键词 罕见病;儿童;病例特征

中图分类号 R72;R181.2

文献标志码 A

Analysis on the characteristics of inpatients with rare diseases in Tianjin Children's Hospital from 2011 to 2020

YAN Yan^{1,2}, LIU Wei², CHEN Xin¹

(1.Department of Health Management, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Hospital Office, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China)

Abstract Objective: To analyze the characteristics of inpatients with rare diseases in Tianjin Children's Hospital from 2011 to 2020.

Methods: According to the first batch of rare diseases catalogue issued by the state, a total of 1 545 cases of patients with rare diseases admitted to the hospital for the first time in the past 10 years were selected as the study objects as per the International Classification of Diseases (ICD)-10 code. The basic information, disease system distribution, disease types and sequence changes of these cases of patients of different genders and ages were analyzed. **Results:** A total of 1 545 rare disease cases were collected, of which 905 were male patients, accounting for 58.58%, and 640 were female patients, accounting for 41.42%. They were divided into 5 groups according to age: namely, the infant period, early child period, preschool period, school period and adolescent period groups. In terms of disease types, 11 types of the 21 categories of disease systems were involved, of which the endocrine, nutritional and metabolic diseases were the main rare diseases, accounting for 32.75%, followed by the circulatory system diseases and nervous system diseases. There was a gender difference in the rare diseases of these systems ($\chi^2=55.586, P<0.01$). In terms of disease composition, a total of 79 types of rare diseases were involved and the top 10 types with the most number of cases accounted for 59.09% of the total number of cases. In terms of gender distribution, the number of male cases involved was greater than that of the female cases. The top five types of diseases in the male cases were consistent with those in the total cases, but there was a slight difference in the case of the female cases. In terms of age distribution, the infantile group involved the most rare diseases of childhood, with the number of cases accounting for 55.47% of the total cases. There were significant differences in the age distribution of all rare diseases ($P<0.05$). **Conclusion:** There is a significant difference in the proportions of different types of rare diseases between the male patients and the female patients, and there are differences in the types of rare diseases of childhood in the patients of different ages.

Key words rare diseases; children; case characteristics

罕见病是指发病率极低的疾病, 又称“孤儿

病”。2018 年 5 月, 国家卫生健康委员会等五部门联合公布《第一批罕见病目录》, 共收录 121 种(类)罕见病^[1]。2021 年发布的《中国罕见病定义研究报告 2021》中提出, 将“新生儿发病率小于 1/万、患病率小于 1/万、患人数小于 14 万”的疾病列入罕见病^[2]。

基金项目 天津市卫生健康委员会科技项目(ZC20123)

作者简介 阎妍(1981-), 女, 硕士在读, 研究方向: 社会医学与卫生事业管理; 通信作者: 刘薇, E-mail: lance1971@163.com; 陈欣, E-mail: tjmuhr@tmu.edu.cn。

儿童罕见病可以被理解为儿童时期发病的罕见病,亦或罕见病患者的儿童时期^[3]。Orphanet 数据库中显示,5 018 种(81.3%)罕见病记录了发病时间^[4],约 80%为遗传病,50%~75%的患者在出生时或儿童期即可发病,35%的罕见病在 1 岁前起病^[5]。由此可见,儿童是罕见病主要受累群体^[6]。再者,儿童罕见病本身就具有患病率低、临床罕见、种类繁多、难诊难治的特点,所以更应引起高度重视。但目前鲜有大样本儿童病例特征数据,从而限制了疾病预防、诊疗和政策制定。因此,对儿童罕见病进行流行病学研究,了解儿童罕见病的疾病分布及种类,对儿童罕见病的早期识别、精准诊断、有效治疗及规范化管理具有重要意义。本文通过分析天津市儿童医院近 10 年罕见病病例基本信息和流行病学特征,了解该院乃至天津地区罕见病收治现状及特点,为进一步开展相关的临床研究提供了参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 以天津市儿童医院 2011—2020 年收治住院的,符合国家颁布的第一批罕见病目录 121 个病种中涉及的儿童罕见病患者 1 545 例为研究对象。纳入标准:(1)符合国家颁布的第一批罕见病目录 121 个病种。(2)选择首次收治住院的罕见病病例,剔除多次入院做维持治疗以及重复入院的病例。

1.2 研究方法 以 ICD-10 编码为基准,收集整理包括患者病案号、姓名、性别、民族、年龄、出生日期、入院日期、疾病诊断等信息。原始资料经人工筛选复核建立数据库。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件对调查对象基本情况、疾病系统分布以及不同性别、年龄间病种类型及顺位变化进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 *Kruskal-Wallis* 检验。计数资料采用频数或构成比进行描述,组间比较使用 χ^2 检验或 *Fisher* 精确概率法,多个样本的两两比较采用 *Bonferroni* 调整检验水准。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 收集 2011 年 1 月—2020 年 12 月罕见病住院病例 1 545 例。其中,男性 905 例,占 58.58%,女性 640 例,占 41.42%,男女比例为 1.41:1。年龄按 <1 岁、1~<3 岁、3~<6 岁、6~<12 岁、12~18 岁分为婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期和青少年期 5 组,在所有罕见病住院病例中 3 岁以下儿童最多,占总数的 55.47%。民族分布中,汉族最为常见,占 96.63%,回族、满族等少数民族占 3.37%,

见表 1。2011—2020 年,各年度住院罕见病例数波动在 103~276 人次,2018—2020 年出现增长高峰。各年度罕见病住院例数占同期住院总例数比例波动在 0.31%~0.49%。

表 1 1 545 例罕见病患者基本情况

Tab 1 Basic information of the 1 545 cases of patients with rare diseases

	统计指标	例数	占比(%)
性别	男	905	58.58
	女	640	41.42
年龄	婴儿期 < 1 岁	571	36.96
	幼儿期 1~<3 岁	286	18.51
	学龄前期 3~<6 岁	275	17.80
	学龄期 6~<12 岁	297	19.22
民族	青少年期 12~18 岁	116	7.51
	汉族	1 493	96.63
	少数民族	52	3.37

2.2 罕见病系统分类基本情况 根据 ICD-10 编码归类,罕见病住院患者共涉及 21 个疾病系统分类中的 11 个分类,位于首位的为内分泌、营养和代谢疾病(32.75%),其次为循环系统疾病(24.79%),第 3 位为神经系统疾病(10.87%),其后依次为血液及造血器官疾病以及某些涉及免疫机制的疾患(10.55%),先天性畸形、变形和染色体异常(10.36%),肿瘤(5.5%),耳和乳突疾病(3.69%),泌尿生殖系统(1.04%),眼和附器疾病(0.26%),肌肉骨骼系统和结缔组织疾病(0.13%),呼吸系统疾病(0.06%)。11 类疾病中男性病例居多,其中“血液和造血器官疾病以及某些涉及免疫机能的异常”男性病例数明显高于女性,男女比例为 3.94:1。其次为耳和乳突疾病(1.59:1)、神经系统疾病(1.58:1)、内分泌、营养和代谢疾病(1.57:1)。采用 χ^2 检验对各系统罕见病的性别比例进行统计检验,发现各系统罕见病存在性别差异($\chi^2=55.586, P < 0.01$),符合相关疾病遗传方式规律,见表 2。

血液及造血器官疾病和某些涉及免疫机制的疾患,先天性畸形、变形和染色体异常病例数在 2018—2019 年明显增多。神经系统疾病病例数较高年份出现在 2019—2020 年。

2.3 病例数前十位罕见病病种基本情况 2011—2020 年,该院接诊的住院病例涉及第一批罕见病目录(121 个病种)中的 79 种罕见病,病例数居于前十位的罕见病(第 10 位并列两位)共有 913 例患者,占病例总数的 59.09%。前五位病种依次为特发性心肌病、甲基丙二酸血症、血友病、结节性硬化和肝豆状核变性,占比分别为 21.04%、8.22%、4.14%、4.08%及 3.75%。

表 2 1 545 例罕见病患者疾病类型及性别比例[n(%)]

Tab 2 Systematic distribution and gender ratio of the 1 545 cases of patients with rare diseases[n(%)]

ICD10	罕见病类型	例数	占比(%)	男	女	男女比例
E00-E90	内分泌、营养和代谢疾病	506	32.75	309	197	1.57
I00-I99	循环系统疾病	383	24.79	191	192	0.99
G00-G99	神经系统疾病	168	10.87	103	65	1.58
D50-D89	血液及造血器官疾病和某些涉及免疫机制的疾患	163	10.55	130	33	3.94
Q00-Q99	先天性畸形、变形和染色体异常	160	10.36	82	78	1.05
C00-D48	肿瘤	85	5.50	45	40	1.13
H60-H99	耳和乳突疾病	57	3.69	35	22	1.59
N00-N99	泌尿生殖系统疾病	16	1.04	8	8	1.00
H00-H59	眼和附器疾病	4	0.26	2	2	1.00
M00-M99	肌肉骨骼系统和结缔组织疾病	2	0.13	0	2	0
J00-J99	呼吸系统疾病	1	0.06	0	1	0
χ^2						55.586
P						<0.01

2.3.1 不同性别前十位病种排位情况 将 913 例患者按照性别进行统计分析, 男性患者 537 例, 女性患者 376 例。男女患者比例为 1.43:1, 男性发病率高于女性。其中, 男女比例相差较大的疾病为进行性肌营养不良和血友病, 男女比例分别为 32:1 和 20.33:1。男性前五位病种与总体排序无差异, 女性前五位病种与总体略有差别, 见表 3。

2.3.2 不同年龄前十位病种发病率 前十位病种中, 婴儿期(<1 岁)患者人数居于首位, 共 377 例, 占比 41.29%。排名前三位的疾病为特发性心肌病、甲基丙二酸血症、21-羟化酶缺乏症。其次为幼儿期(1~<3 岁), 共 173 例, 占比 18.95%。排名前三位的疾病为特发性心肌病、朗格汉斯组织细胞增生症、视网膜恶性肿瘤。采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 对前十位罕见病的年龄分布进行差异检验, 发现各罕见病在年龄分布上差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 见表 4。

表 3 不同性别前十位病种排位情况[n(%)]

Tab 3 Sequence changes of the top ten types of diseases of different gender[n(%)]

排位	男(n=537)		女(n=376)	
	疾病名称	例数	疾病名称	例数
1	特发性心肌病	155(28.86)	特发性心肌病	170(45.21)
2	甲基丙二酸血症	76(14.15)	甲基丙二酸血症	51(13.56)
3	血友病	61(11.36)	朗格汉斯组织细胞增生症	25(6.65)
4	结节性硬化	41(7.64)	21-羟化酶缺乏症	23(6.12)
5	肝豆状核变性	36(6.70)	脊髓性肌萎缩	23(6.12)
6	非综合征性耳聋	35(6.52)	结节性硬化	22(5.85)
7	21-羟化酶缺乏症	32(5.96)	肝豆状核变性	22(5.85)
8	进行性肌营养不良	32(5.96)	非综合征性耳聋	22(5.85)
9	朗格汉斯组织细胞增生症	26(4.84)	视网膜恶性肿瘤	14(3.72)
10	脊髓性肌萎缩	24(4.47)	血友病	3(0.80)
11	视网膜恶性肿瘤	19(3.54)	进行性肌营养不良	1(0.27)

表 4 前十位病种年龄分布[n(%)]

Tab 4 Age distribution of the top ten types of diseases[n(%)]

疾病名称	年龄					χ^2	P
	婴儿期 (<1 岁) (n=377)	幼儿期 (1~<3 岁) (n=173)	学龄前期 (3~<6 岁) (n=156)	学龄期 (6~<12 岁) (n=159)	青少年期 (12~18 岁) (n=48)		
特发性心肌病	134(35.54)	57(32.95)	62(39.74)	55(34.59)	17(35.42)	139.200	0.000
甲基丙二酸血症	95(25.20)	10(5.78)	11(7.05)	11(6.92)	0	302.224	0.000
血友病	24(6.37)	16(9.25)	4(2.56)	15(9.43)	5(10.42)	27.227	0.000
结节性硬化	20(5.31)	13(7.51)	20(12.82)	6(3.77)	4(8.33)	22.540	0.000
肝豆状核变性	7(1.86)	3(1.73)	12(7.69)	25(15.72)	11(22.92)	29.665	0.000
非综合征性耳聋	18(4.77)	14(8.09)	8(5.13)	15(9.43)	2(4.17)	17.895	0.001
21-羟化酶缺乏症	30(7.96)	5(2.89)	7(4.49)	10(6.29)	3(6.25)	54.318	0.000
朗格汉斯组织细胞增生症	13(3.45)	19(10.98)	9(5.77)	8(5.03)	2(4.17)	19.461	0.001
脊髓性肌萎缩	24(6.37)	12(6.94)	4(2.56)	5(3.14)	2(4.17)	42.979	0.000
视网膜恶性肿瘤	7(1.86)	19(10.98)	6(3.85)	1(0.63)	0	43.409	0.000
进行性肌营养不良	5(1.33)	5(2.89)	13(8.33)	8(5.03)	2(4.17)	13.106	0.011

3 讨论

调查显示,2011—2020年,该院累计收治罕见病住院病例1 545例,占全部住院病例的0.41%。在系统分布方面,前五位占病例总数的89.32%。分析发现前五位罕见病类型10年间顺位变化不大,故前五位系统疾病也是今后防治的重点。此外,本研究病例大多来自天津市,部分涉及河北、山东等地,可能和所在地区、生活环境也有一定的关联性,尚需进一步研究确定。

从各年度病例数分布来看,2018—2020年出现增长高峰,分析原因一方面可能是基于近年来国家对于罕见病的相关保障政策陆续出台,罕见病日益受到重视,儿科医师对于罕见病的认知、诊治能力也在不断加强,且由于大多数罕见病为遗传性疾病,随着基因检测技术的飞速发展和医学遗传学研究的不断深入,罕见病诊断率也得到大幅提升^[7]。另一方面,随着大健康理念的不断深入,儿童健康体检以及健康科普知识的宣传和教育,提高了大众对疾病的认知和关注水平,能够及时发现患儿患病并早期就诊。

在罕见病性别分布方面,男性病例多于女性病例。不同类型的罕见病中男女比例差别较大,进行性肌营养不良和血友病男女比例相差最高。进行性肌营养不良是一组以骨骼肌进行性无力、萎缩为主要临床表现的异质性基因缺陷性疾病。以杜氏型进行性肌营养不良(duchenne muscular dystrophy, DMD)最常见。血友病是由于凝血因子缺陷所致。此两种疾病均为X连锁隐性遗传,男性发病多于女性^[8],也与池欢^[9]报道的重庆医科大学附属儿童医院罕见病住院患者疾病特征分析统计结果相一致。前十位病种中,特发性心肌病、甲基丙二酸血症为男性和女性排名前两位病种,应引起高度重视。对疑似特发性心肌病患者进行基因检测可帮助早期确诊^[10]。甲基丙二酸血症的患者父母应进行基因分析,遗传咨询,同时联合新生儿期筛查,可实现疾病的早期诊断及干预^[11]。因此,关注遗传相关儿童罕见病临床诊断技术,加强孕前检查、孕中监测、围产期管理,是下一步降低出生缺陷、优质生育、减少罕见病发病的研究方向。

在年龄分布方面,研究结果显示,婴幼儿期是

儿童罕见病的主要发生人群,约占总数的55.47%。各年龄段主要的罕见病不同,婴儿期主要为甲基丙二酸血症,肝豆状核变性多发于学龄期,可能与不同罕见病的发病年龄不同有关^[12]。由于罕见病高发于出生时或儿童期,因此早期识别、早期治疗尤为重要,且相关的知识普及、健康传播也应引起全社会的关注和重视。此外,罕见病属于长期管理的病种,长幼衔接、序贯治疗、为患者提供连续的健康服务,也是今后罕见病患者全生命周期照护的关键。

综上所述,本研究调查统计虽为一家医疗机构的住院病例资料,有一定的局限性,但作为天津市唯一一家三级甲等综合性儿科医院,上述资料仍具有较强的流行病学意义,能为进一步开展相关的临床研究提供参考。

参考文献:

- [1] 朱以诚,张抒扬.我国罕见病诊疗和研究平台建立现状和回顾[J].罕见病研究,2022,1(2):93-96.
- [2] 人民网.《中国罕见病定义研究报告2021》发布[EB/OL]. [2021-09-13]. <http://health.people.com.cn/n1/2021/0913/c14739-32225468.html>.
- [3] 刘薇,张碧丽,黄金月.儿童罕见病管理现状、进展与前景[J].罕见病研究,2022,1(1):20-27.
- [4] 公益时报.《中国罕见病综合报告(2021)》发布我国注册罕见病患者组织已达52家[EB/OL]. [2021-03-23]. <http://www.gongyishibao.com>.
- [5] SLADE A, ISA F, KYTE D, et al. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1):61.
- [6] 国家卫生健康委官网.国家卫健委:完成我国首部罕见病诊疗指南发布[J].中华医学信息导报,2019,34(5):7.
- [7] 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.
- [8] 刘薇,李定国,张碧丽,等.儿童罕见病诊疗与管理[M].北京:人民卫生出版社,2021:163-169,421-428.
- [9] 池欢.2012-2018年重庆医科大学附属儿童医院1975例儿童罕见病住院患者疾病特征分析[D].重庆:重庆医科大学,2019.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.特发性心肌病诊治指南[J].中国实用乡村医生杂志,2019,26(5):13-16.
- [11] 李东晓,张尧,张宏武,等.高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识[J].罕少疾病杂志,2022,29(6):1-4.
- [12] 张耀东,罗淑颖,陈永兴,等.2015-2019年河南省儿童医院罕见病的分布特征分析[J].中国中西医结合儿科学,2021,13(2):180-184.

(2023-02-12收稿)