

遗传性大疱性表皮松解症367例问卷调查

陈劫¹ 吕军² 周迎春³ 卢发燕³

¹复旦大学附属儿科医院儿童伤口造口护理门诊,上海 201102;²复旦大学公共卫生学院,上海 200032;³中国蝴蝶宝贝关爱中心,上海 200000

通信作者:吕军,Email:lujun@shmu.edu.cn

【摘要】 目的 调查中国遗传性大疱性表皮松解症(EB)患者的护理负担、医疗保障和合并症等情况。方法 2018年9-12月,对2013年1月至2018年9月在蝴蝶宝贝关爱中心登记的EB患者进行网络/电话问卷调查。结果 本次调查招募到377例EB患者或其家长参加,其中有效问卷367份,已登记的EB患者中未成年人占74.9%(275例)。每月伤口护理成本低于3 000元的患者占92%(319例),57.5%(211例)的患者报告医疗费主要靠自费。患者分布于全国的30个省、自治区、直辖市,仅西藏没有登记患者。其中居住地登记人数最多的是江苏省(49例),其次为河南(35例)、广东(27例)、河北(23例)及山东(20例)。367例患者中,168例接受基因检测。EB患者最常见的合并症是指甲脱落及瘙痒,发生率分别达66.2%和55.3%。122例(33.2%)发生残疾,其中肢体残疾占27.8%(102例)。结论 EB患者大部分得不到适宜的诊断、护理和医疗保障,合并症和残疾多发,生活质量低下。

【关键词】 大疱性表皮松解;横断面研究;残疾人;合并症

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研基金(201840102)

DOI:10.35541/cjd.20190293

A questionnaire survey in 367 patients with hereditary epidermolysis bullosa

Chen Jie¹, Lyu Jun², Zhou Yingchun³, Lu Fayan³

¹Pediatric Wound Ostomy Care Clinic, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; ²School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; ³DeBRA China, Shanghai 200000, China

Corresponding author: Lyu Jun, Email: lujun@shmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the nursing care burden, medical assurance and comorbidities of patients with hereditary epidermolysis bullosa (EB) in China. **Methods** From September to December in 2018, a cross-sectional telephone/internet-based questionnaire survey was conducted in EB patients registered at DeBRA China between January 2013 and September 2018. **Results** Totally, 377 participants (EB patients or their parents) were enrolled into this survey, and a total of 367 valid questionnaires were collected. Of the 367 registered patients with EB, 275 (74.9%) were minors, and 319 (92%) reported wound care costs per month less than 3 000 RMB Yuan, and 211 (57.5%) reported that medical expenses were mainly paid by themselves. These patients were distributed in 30 provinces, autonomous regions or municipalities directly under the central government of China, and no patient was from Tibet. The largest number of registered patients was from Jiangsu province (49/367), followed by Henan (35/367), Guangdong (27/367), Hebei (23/367) and Shandong (20/367) provinces. Of the 367 patients, 168 received genetic testing. The most common comorbidities of EB patients were nail peeling and itching, with the prevalence rate being 66.2% and 55.3% respectively. Disabilities occurred in 122 (33.2%) patients, 102 (27.8%) of which had physical disabilities. **Conclusion** Most of EB patients cannot obtain appropriate diagnosis, nursing care and medical assurance, comorbidities and disabilities are common, and their quality of life is very low.

【Key words】 Epidermolysis bullosa; Cross-sectional studies; Disabled person; Comorbidity

Fund program: Research Program of Shanghai Municipal Health Commission (201840102)

DOI: 10.35541/cjd.20190293

遗传性大疱性表皮松解症(hereditary epidermolysis bullosa, EB)是一组单基因遗传性大疱性皮肤病,呈常染色体显性或隐性遗传,其特征为皮肤或黏膜受到轻微损伤即可发生皮肤松解、水疱及大疱^[1]。关于该病的流行病学情

况各国相继有报告^[2],美国国家数据库报道发病率约为2/10万,患病率约为1/10万^[3]。2018年5月22日,我国《第一批罕见病目录》正式发布,EB列第39位^[4]。2018年9-12月,我们对2013年1月至2018年9月在中国蝴蝶宝贝关爱中心

登记的EB患者进行问卷调查,报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:患者资料来源于上海德博蝴蝶宝贝关爱中心,该中心是患者家属和医生创办的公益组织,于2014年在上海市社团局注册,其宗旨是不断改善EB患者及其家庭的医疗、生活、学习、工作和社会交往质量。该中心搭建医学咨询信息交流平台,提供同伴教育,加入组织需填写患者信息表。2018年9月15日起,对已在该中心登记的866名患者通过联系电话及QQ患者群联系,对所有患者进行一一确认,排除以下几种情况:确认时已去世;登记后诊断不是EB;重复登记,如父母分别用同一名字登记,或用患儿大名小名分别登记。最终确定可联系的患者共542例,失联307例,4例确诊不是EB,13例离世。

2. 方法:自行设计调查问卷,内容包括患者的个人信息,如人口学信息、家庭经济情况、医疗保障和残疾及自理能力情况,以及患者疾病诊断和护理信息。2018年10-12月底通过上海德博蝴蝶宝贝关爱中心招募患者参与,在中心平台通过问卷星进行调查,并回收问卷。儿童患者由照护者填写问卷,成年患者自行填写,问卷提交后再由调查人员对患者或照护者进行一对一电话回访,核对诊断分型信息,完善资料。本研究中每位患者或患儿家长均知情同意,自愿参加本次调查。

二、结果

1. EB患者基本信息:见表1。共收到377例EB患者提交的调查问卷,无法提交的原因有:主要护理人员是祖父母或者外祖父母,对网络操作不熟悉无法填写;疾病程度较轻不愿意参加此次问卷调查。377份问卷中,367份为有效问卷,10份为重复递交的无效问卷。

367例患者中,男性占54.0%,汉族占93.2%。患者年龄(11.29 ± 12.14)岁,未成年患者(<18周岁)275例(74.9%),成年患者92例(25.1%),其中,12例(3.3%)>40岁,年龄最大的EB患者61岁。

婚育方面,89例达到婚育年龄(男 ≥ 22 岁,女 ≥ 20 岁),其中,单身和离异者80例(56.3%)。在生育方面,7例患者已生育,且后代亦患有EB。367例患者中,44例家族中上下两代有其他EB患者。每月伤口护理成本<3000元者占92%,57.5%的患者报告医疗费用支出主要靠自费。

2. 居住地和户籍所在地:本次被调查者分布于全国30个省、自治区、直辖市,其中登记人数最多的居住地是江苏省(13.4%),其他登记人数较多的省份依次为河南(9.5%)、广东(9.5%)、河北(6.3%)及山东(5.4%)。见图1。

3. EB确诊及分型情况:本次调查中,确诊指医生根据患者家族史、临床特点并结合免疫组化、电镜检查或基因检测等明确诊断EB。结果显示,367例中336例已经确诊。在受访的367例患者中,168例做了基因检测,其中86例(51.2%)确诊为隐性营养不良型EB,29例为单纯型(17.3%)、18例(10.7%)显性营养不良型、13例(7.7%)交界型、2例(1.2%)KLHL24基因突变型、1例(0.6%)Kindle综合征,尚有19例(11.3%)未分型(指填写调查问卷时尚未得知

表1 367例大疱性表皮松解症患者基本资料

项目	例数(%)	项目	例数(%)
性别		生育状况	
男	198(54.0)	未婚未生育	330(89.9)
女	169(46.0)	已婚未生育	8(2.2)
民族		有生育,且后代健康	22(6.0)
汉族	342(93.2)	有生育,后代遗传此病	7(1.9)
满族	8(2.2)	家庭经济主要来源	
回族	5(1.4)	务农	30(8.2)
苗族	3(0.8)	打工	125(34.1)
壮族	3(0.8)	经商	26(7.1)
蒙古族	3(0.8)	工薪	162(44.1)
土家族	2(0.5)	其他自由职业	24(6.5)
瑶族	1(0.3)	每月伤口护理成本	
年龄		<1000元	215(58.6)
>0~1岁	62(16.9)	1000~2999元	104(28.3)
2~3岁	65(17.7)	3000~4999元	20(5.4)
4~7岁	79(21.5)	≥ 5000 元	8(2.2)
8~12岁	44(12.0)	不清楚	20(5.4)
13~18岁	25(6.8)	医疗费主要来源	
>18岁	92(25.1)	不清楚	70(19.1)
婚姻状况		政府医保 ^a	71(19.3)
未达婚育年龄	278(75.7)	商业保险	1(0.3)
单身	48(13.1)	自费	222(60.5)
已婚	36(9.8)	其他(如众筹、捐赠等)	3(0.8)
离异	3(0.8)		
不清楚	2(0.5)		

注:^a含公费劳保医疗、城镇居民医保、新型农村合作医疗等

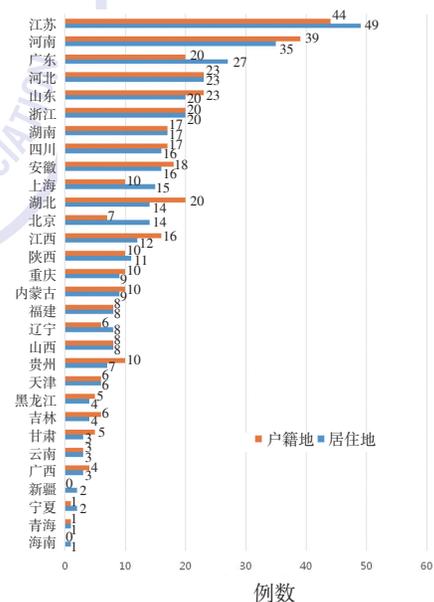


图1 367例大疱性表皮松解症患者地域分布

最终基因分型结果)。

4. 合并症:367例中,按照合并症发生率由高到低依次是指甲板脱落(66.2%)、瘙痒(55.3%)、便秘(36.0%)、营养不良(34.3%)、龋齿(34.1%)、发育迟缓(31.1%)、舌粘连(30.2%)、牙釉质发育不良(28.9%)、食道狭窄(27.2%)、肛裂(26.7%)、贫血(26.2%)、脚趾粘连(24.8%)、口角粘连

(21.8%)、张口受限(21.8%)、眼角膜水疱(17.4%)、关节挛缩(17.4%)、牙齿脱落(16.9%)、脱发(10.9%)、畏光(9.5%)、尿道狭窄(4.6%)。其中,同时伴发6~10种合并症者77例,11种以上合并症者71例,2例同时存在19种合并症。

5. 残疾情况:367例中,122例发生残疾,占33.2%。其中,肢体残疾最多(102例),其次为视力残疾(9例)、言语残疾(3例)和精神残疾(2例),6例发生多重残疾。因肢体残疾(假性并指或肢体挛缩)寻求外科治疗并行分指(趾)手术者29例,无患者接受过康复治疗。1例接受3次分指手术的患儿,第1次分指手术后1年余即重新并指,家长自行制作手部支具延缓并指复发。

三、讨论

本次调查中,EB患者男女比例与2017年国家统计局发布的人口性别比52.8%^[5]差距不大。该病从新生儿开始发病,从本次调查年龄分布得知,本组EB患者多为未成年人,<18周岁的患者占比74.9%。患者分布于全国30个省、自治区、直辖市,仅西藏没有登记患者。其中登记人数最多的是江苏省,其次为河南、广东、河北及山东。本调查显示,江苏、广东、上海、北京等地的被调查者户籍所在地与居住地之间的差异较大,这些患者(家属)均为从各地迁移到上述地区。这种迁移使得患者对异地医保报销的需求显得尤为突出。EB病情一般较为严重,致残率高,可治性低,诊疗费(基因诊断和治疗)昂贵,常对家庭、社会造成极大的经济负担^[6-7]。该病经济负担包括直接成本如护理用品支出和皮肤科、口腔科等专科治疗费用,间接成本包括照护者每日伤口护理时间、日常预防新发创面的各种成本等。而EB患者中,仅19.6%主要通过政府医保和商业保险支付伤口护理费用,且因为先天性疾病,仅1例患者主要通过商业保险支付伤口护理费用。13.8%的患者需要通过其他途径(如众筹、捐赠等)获得经济支持,其中,仅0.8%主要通过众筹、捐赠等支付伤口护理费用。患者生命质量较差,照护者伴随健康相关生命质量(HRQoL)也受损,EB患者由各类残疾引起的健康生命年的损失高于因死亡导致的健康生命年损失^[8]。

本文中参与调查的患者已确诊336例,基因检测患者168例。在上述168例患者中,主要为隐性营养不良型EB(51.2%),其次为单纯型(17.3%)和显性营养不良型(10.7%)。根据美国2016年的统计^[3],约54%为单纯型EB患者,4%为交界型EB,29%为营养不良型EB,12%未明确诊断。但本调查显示,隐性营养不良型EB患者占比最多,高于单纯型EB患者,可能与本次调查数据来源有关,即隐性营养不良型EB患者病情一般重于单纯型EB,更有可能加入患者组织。而且,目前并没有针对EB的罕见病保障制度,轻症患者报告的积极性并不高。交界型EB和Kindle综合征患者可能确实总人数比较少,所以占比较低。

在所有EB合并症中,指甲脱落的发生率最高,达66.2%。本组367例EB患者都受到伤口疼痛的困扰,55.3%的患者受到瘙痒的困扰,对患者的日常生活造成极大的困扰,成为EB患者就心理科或皮肤科寻求帮助的重要原因。从类型分布来看,隐性营养不良型EB出现瘙痒症状的比例远远超过其他

类型。许多严重类型的EB患者无法正常入学和进行社交活动,长期生活质量不佳。本研究显示,约1/3的患者发生各种残疾,其中,隐性营养不良型EB患者由于手足反复摩擦产生水疱,容易留下瘢痕导致并指/趾^[9]。手足挛缩可能导致功能丧失,踝、膝和髋关节可能发生关节挛缩,关节运动范围不足又可能导致肌肉萎缩。文献报道^[10],所有EB患者应该在专门的中心接受评估和合并症处理,从而接受多学科医疗服务。自新生儿EB患者出生起建立管理机制,对确保早期诊断、预防合并症、提高生活质量具有重要意义。

本次调查为患者自愿登记,非调查者主动进行的大规模横断面调查。由于严重依赖单一来源(患者自我推荐、非专业组织成员名册),本次调查无法完全捕获EB患者,受影响较轻的个体可能没有纳入,其中一些人也可能在无意中被错误诊断分类。因此,本研究结果中,纳入的患者症状和残疾程度严重者比例会较高。

总之,EB患者生活质量低下,经济负担重,多以门诊诊疗护理为主。期待针对EB患者,建立国家数据库,完善登记制度,构建治疗网络、医疗保障,提高EB患者生存质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 段妍. 单纯型和显性营养不良型大疱性表皮松解症基因突变研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014. doi: 10.7666/d.Y2618713.
- [2] 笹井阳一郎. 大疱性表皮松解症的流行病学[J]. 医学のあゆみ, 1987,143(3):162.
- [3] Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry [J]. JAMA Dermatol, 2016,152(11):1231-1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473.
- [4] 国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局. 关于公布第一批罕见病目录的通知. 国卫医发[2018]第10号[EB/OL]. [2018-06-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>.
- [5] 国家统计局. 2017年《中国儿童发展纲要(2011—2020年)》统计监测报告[N]. 2018年10月, 2018-11-09.
- [6] 林禹鸿, 吴晓明. 欧盟应对罕见病政策措施及其对中国的启示[J]. 浙江社会科学, 2011,(10):149-154. doi: 10.3969/j.issn.1004-2253.2011.10.024.
- [7] Zurynski Y, Frith K, Leonard H, et al. Rare childhood diseases: how should we respond?[J]. Arch Dis Child, 2008,93(12):1071-1074. doi: 10.1136/adc.2007.134940.
- [8] 赵艺皓, 王翔宇, 丁若溪, 等. 罕见病疾病负担研究进展与医疗保障政策的方向抉择[J]. 中国卫生事业管理, 2018,35(9):644-648,656.
- [9] Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification [J]. J Am Acad Dermatol, 2014,70(6):1103-1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
- [10] El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa [J]. Orphanet J Rare Dis, 2014,20(9):76. doi: 10.1186/1750-1172-9-76.

(收稿日期:2019-02-13)

(电子版发表日期:2019-12-13)

(本文编辑:尚淑贤)