

# 基于网络建立儿童遗传性肾脏病注册登记系统的研究



扫码阅读电子版

王芳<sup>1</sup> 邓海月<sup>1</sup> 张琰琴<sup>1</sup> 李伟<sup>1</sup> 王海<sup>2</sup> 丁洁<sup>1</sup><sup>1</sup>北京大学第一医院儿科 100034; <sup>2</sup>北京天佑阳明健康科技有限公司 100080

通信作者:丁洁, Email: djnc\_5855@126.com

**【摘要】 目的** 探讨基于网络建立儿童遗传性肾脏病注册登记系统的可行性。**方法** 通过确定疾病类型及录入参数、录入病历质量的控制及系统安全管理,建立包含患儿一般情况、临床资料、辅助检查、病理检查、基因检测、用药和随访等数据的儿童遗传性肾脏病注册登记系统。**结果** 应用 Java 计算机语言,MySQL 数据库建立了国内首个基于网络的、多中心参与的儿童遗传性肾脏病注册登记系统,涵盖了 Alport 综合征、蛋白尿性肾脏疾病、肾小管疾病、肾脏囊性疾病、先天性肾脏和尿路畸形及其他共 6 大类遗传性肾脏病,确定录入参数 1 580 个。自 2012 年应用至今,纳入了 32 家三级甲等医院共计约 2 200 个家系,其中 648 个家系有记录完善的随访记录,最长随访时间约 13.5 年。该注册登记系统具有数据筛查、导出和简单的统计功能,界面清晰,操作时便捷友好,录入内容实时更新,专人负责数据审查及质控,数据安全可靠。**结论** 基于网络建立的儿童遗传性肾脏病注册登记系统,不仅便于对此类疾病进行标准化管理,而且为建立和扩大临床研究队列提供了平台并奠定了良好的基础。

**【关键词】** 注册登记;遗传性肾脏病;儿童;基于网络;多中心

**基金项目:**“十二五”国家科技支撑计划(2012BAI03B02);国家重点研发计划精准医学研究重点专项课题(2016YFC0901505);儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室(BZ0317)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.05.005

## Study on establishment of an on-line registry of hereditary kidney diseases in children

Wang Fang<sup>1</sup>, Deng Haiyue<sup>1</sup>, Zhang Yanqin<sup>1</sup>, Li Wei<sup>1</sup>, Wang Hai<sup>2</sup>, Ding Jie<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; <sup>2</sup>Baby Health Light (Beijing) Health Technology Co., Ltd, Beijing 100080, China

Corresponding author: Ding Jie, Email: djnc\_5855@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the feasibility of establishing such an on-line registry of hereditary kidney diseases in Chinese children. **Methods** Selecting disease categories, designing input parameters, data quality and security are key factors of establishing an on-line registry of hereditary kidney diseases including general information, clinical data, relevant examinations, genetic testing, medication and follow-up. **Results** The first on-line, multi-centered registry of children with hereditary kidney diseases in China was established using Java language and MySQL database. It contained 1 580 parameters and covered 6 major hereditary kidney diseases including Alport syndrome, proteinuria related kidney disease, renal tubular disease, renal cystic disease, congenital anomalies of kidney and urinary tract and other hereditary kidney diseases. To date, a total of about 2 200 families from 32 tertiary hospitals have been registered. About 648 families have well-documented follow-up records with a maximum follow-up of 13.5 years. The registration system has data screening, export and simple statistical functions. The registry system had a clear interface, and was convenient and friendly to use. The input data could be real-time updated, and dedicated personnel was responsible for data review and quality control to ensure security and reliability. **Conclusions** The on-line registry of children with hereditary kidney diseases not only facilitates standardized management of patients. Moreover, it provides a platform and a good foundation for the establishment and expansion of clinical research cohort.

**【Key words】** Registry; Hereditary kidney disease; Child; On-line; Multi-center

**Fund program:** National "Twelfth Five-Year Science" and Technology Support Project (2012BAI03B02); The National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901505); Beijing Key Laboratory of Molecular Diagnosis and Study on Pediatric Genetic Diseases (BZ0317)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.05.005

研究队列是进行临床研究必不可少的一部分,随着计算机技术的飞跃发展,依托注册登记系统收集临床资料协助建立临床队列成为大势所趋,目前,国内已有多家医院建立了基于网络化管理的注册登记系统<sup>[1-4]</sup>。遗传性肾脏病是一大类与遗传有关,相对少见,包含疾病

种类繁多、表型复杂、遗传性多样、检测手段多种的疾病,是儿童终末期肾脏病的主要原因。已有研究表明,在儿童期接受肾脏替代治疗的患者几乎 100% 诊断为遗传性肾脏病<sup>[5]</sup>。建立儿童遗传性肾脏病的临床队列,了解疾病的自然病程,及时做出诊断并进行临床干预,同

时对患者进行标准化管理与随访显得尤为重要。本研究主要介绍国内首个基于网络的、多中心参与的儿童遗传性肾脏病注册登记系统的建立方法与可行性。

## 1 资料与方法

**1.1 确定疾病类型及录入参数** 依据累及部位的不同,最终确定纳入 6 大类遗传性肾脏病:Alport 综合征、蛋白尿性肾脏疾病、肾小管疾病、肾脏囊性疾病、先天性肾脏和尿路畸形及其他遗传性肾脏病。同时依据不同遗传性肾脏病临床、基因、病理等方面的特点,设计了约 1 580 项录入参数,主要包括:(1)一般情况,包括患儿姓名、性别、民族、年龄、出生日期、地址、联系方式、病历来源(门诊或住院)、就诊时间;(2)临床资料,包括临床表现(血尿、蛋白尿、高血压、少尿/无尿、多尿、肾功能情况等)和家族史(包括父母是否为近亲及至少一级亲属相应的辅助检查);(3)辅助检查,包括实验室检查(血生化、尿常规、尿蛋白肌酐比、肾脏早期损伤指标、24 h 尿蛋白定量、24 h 肌酐清除率、尿蛋白电泳等)、至少涉及肾脏的影像学检查、肾外受累器官如眼、耳的检查;(4)病理检查,包括常规肾脏病理检查及特殊的病理检查,如肾脏及皮肤 IV 型胶原染色;(5)检测基因及结果;(6)用药,包括药物名称、剂量、频次、起止时间;(7)随访,包括随访日期及相应检查结果、结局。

参数确定后,以后续进行科学研究为目的,设计包括数据筛查、数据导出及统计报表等功能模块,并且保证系统界面清晰、类别完整,便于操作,友好易使用。

**1.2 录入病历质量的控制** 为了保证录入数据的统一性与标准化,依据参数内容定义数据类型。对于定量资料,直接输入客观指标;对于需要描述的定性资料,设置参数,通过下拉菜单的方式进行单/多项选择,减少了手工输入内容,缩短了数据录入的操作时间。同时对参加的多中心数据录入人员进行培训以确保数据录入的准确性与统一性,便于检索和筛查,避免数据录入人员受主观意识影响数据质量。

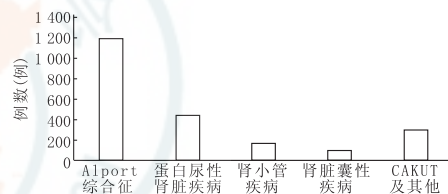
**1.3 系统安全性管理** 遗传性儿童肾脏病注册登记系统为单中心开发,多中心参与,但分权限管理,各个中心具有独立的账号密码,享有本中心数据的独立管理权限,具有安全可靠。为了确保数据的真实性,每个中心分别建立录入人员、审核人员账号,分权限进行数据的质量控制和审核。

## 2 结果

通过与计算机公司的合作,儿童遗传性肾脏病注册登记系统应用 Java 计算机语言、MySQL 数据库建立。病历资料实时更新,用户既可以按姓名查看患者的数据信息,同时也可以分别查看该患者的同一类信息,包括一般情况、临床资料、辅助检查等。点击数据筛查,可以

根据相应的查询条件,对本中心的数据进行查询及导出操作,经查询后若列表中无此病例时,可新建病例。统计报表模块是对相关实验室检查的描述性统计,根据相关条件可以计算出检查的平均值及标准差。用户可将录入的信息全部导出以供进一步统计分析使用,默认导出的数据为 Excel 格式。

自 2012 年开始应用至今,全国已有 32 家三级甲等医院参与到儿童遗传性肾脏病注册登记系统的建设中,共纳入了约 2 200 个家系。其中,Alport 综合征 1 190 例,蛋白尿性肾脏疾病 440 例,肾小管疾病 170 例,肾脏囊性疾病 100 例,先天性肾脏和尿路畸形(CAKUT)及其他遗传性肾脏病 300 例,各类疾病人数分布见图 1。此外,涵盖了 6 大类遗传性肾脏病共 1 580 个参数,不同类别疾病涉及具体参数不同。Alport 综合征涉及参数 308 项,蛋白尿性肾脏疾病涉及参数 326 项,肾小管疾病 334 项,肾脏囊性疾病 300 项,CAKUT 285 项,其他遗传性肾脏病 27 项。



注:CAKUT:先天性肾脏和尿路畸形 CAKUT:congenital anomalies of kidney and urinary tract

图 1 儿童遗传性肾脏病注册登记系统中各类疾病人数分布

Figure 1 Distribution of various diseases in the on-line registry of children with hereditary kidney diseases

此外,有 648 例家系有记录明确的随访日期及相对应的检查结果、治疗方法,最长随访时间约为 13.5 年。

## 3 讨论

大部分遗传性肾脏病属于罕见病,种类繁多,相对少见,但占中国慢性肾衰竭住院患儿的 24%<sup>[6]</sup>,且国内外患者的基因型、表型存在差异,我国临床医师对该类疾病认识尚不足,易出现误诊、漏诊的现象,而单纯依靠小样本的病例研究不足以提高临床医师对疾病的认知。通过儿童遗传性肾脏病注册登记系统,协助建立临床研究的队列变得尤为重要。

基于此,北京大学第一医院丁洁教授团队建立了国内首个对儿童遗传性肾脏病进行注册登记研究的大型网络平台,并应用单中心注册登记的数据进行相应的临床研究,如首次报道了中国激素耐药型肾病综合征患儿的基因突变谱<sup>[7]</sup>,并与欧美已有的研究进行了比较<sup>[8]</sup>,发现与欧美人群相比,中国儿童 *ADCK4* 突变最常见,而欧美人群最常见的 *NPHS2* 突变在中国儿童中仅排第 4 位,该研究也为中国激素耐药型肾病综合征患儿的治疗提供了理论支持。再如,应用临床队列中的随访资料对 Alport 综合征患儿长期应用血管紧张素转化酶抑制剂



(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物治疗的长期疗效和安全性进行评价<sup>[9]</sup>,结果发现,长期和早期服用 ACEI 和 ARB 类药物对 Alport 综合征患儿来说,其有效性和耐受性良好,并且对于不同类型的突变,药物降低尿蛋白的效果一致。同时,本课题组也应用临床队列建立了生物标本库,对标本库中的尿液标本进行了一些敏感性和特异性的生物标志物检测。例如,证实了足细胞计数方法可以用于检测 Alport 综合征各阶段患者(由病情很轻至病情很重)足细胞丢失情况,该方法较蛋白尿和血肌酐等常用指标能更敏感、优先地反映 Alport 综合征肾功能变化情况,有望成为疾病随访及药物临床试验中监测肾功能变化的有效指标<sup>[10]</sup>。再例如,通过对 Alport 综合征研究队列进行规律随访,证实了尿表皮生长因子的低表达水平与 Alport 综合征患儿快速进展的肾功能密切相关,依据其表达水平对肾功能可能出现快速进展的“高危患者”进行早期识别,可更早地给予有针对性的强化治疗,实现延缓患儿疾病进展的最终目的<sup>[11]</sup>。此外,复旦大学附属儿科医院建立的肌营养不良症数据库<sup>[2]</sup>,对 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症的自然演变规律、表型及基因型、诊断与治疗等有详实的记录,不仅为患者管理提供全面详细的信息,也有助于促进临床试验的发展、推动前瞻性治疗性研究。再如,全国恶性肿瘤介入治疗登记系统的建立明确了肿瘤介入治疗的全国普及率,不同肿瘤介入治疗的疗效及最新介入手段的应用情况<sup>[12]</sup>。综上,注册登记系统对了解疾病的自然史,进行患者标准化管理、规律随访并开展治疗和结局预测等相关的临床研究切实可行。

本课题组在设计建立儿童遗传性肾脏病注册登记系统时,也得到一些经验。首先,依据临床研究目的对注册登记系统进行设计是关键一环,包括覆盖疾病的种类、研究参数的确定、数据的质量控制及系统安全性都需要一一明确。其次,网络的设计与维护在整个注册登记系统中也起重要作用,友好易操作的界面、便捷的检索方法、实时更新的数据并准确地提取均需网络的建设与支撑,且需依据使用需求不断更新与改进。

总之,医学研究已进入大数据时代,设计构建并合理利用注册登记系统不仅便于对临床患者进行标准化管理、规律随访和开展遗传咨询,更重要的是为建立和扩大临床研究队列提供了平台并奠定了良好的基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 冯时,弓孟春,张抒扬.中国国家罕见病注册系统及其队列研究:愿景与实施路线[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(12):977-982.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.001.
- Feng S, Gong MC, Zhang SY. The national rare diseases registry system of China and the related cohorts studies: vision and roadmap[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2016, 32(12): 977-982. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.001.
- [2] 李西华,赵蕾,胡超平,等.复旦大学附属儿科医院 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症数据库的建立[J]. 中国现代神经疾病杂志,2015,15(5):360-368. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.005.
- Li XH, Zhao L, Hu CP, et al. A comprehensive database of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in Children's Hospital of Fudan University[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2015, 15(5): 360-368. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.005.
- [3] 单华超,徐海荣,李远,等.原发性骨肉瘤流行病学数据库的建立与使用[J]. 中国骨与关节杂志,2015,4(9):693-696. DOI:10.3969/j.issn.2095-252X.2015.09.009.
- Shan HC, Xu HR, Li Y, et al. Establishment and application of an epidemiological database of primary bone tumors[J]. Chin J Bone Joint, 2015, 4(9): 693-696. DOI:10.3969/j.issn.2095-252X.2015.09.009.
- [4] 孙胜男,张莹.重症肌无力数据库的注册登记介绍[J]. 中国临床神经科学,2017,25(1):88-91. DOI:10.3969/j.issn.1008-0678.2017.01.015.
- Sun SN, Zhang Y. Introduction of the registration of myasthenia gravis database[J]. Chin J Clin Neurosci, 2017, 25(1): 88-91. DOI:10.3969/j.issn.1008-0678.2017.01.015.
- [5] Mehta L, Jim B. Hereditary renal diseases[J]. Semin Nephrol, 2017, 37(4): 354-361. DOI:10.1016/j.semnephrol.2017.05.007.
- [6] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 91 所医院 1990~2002 年小儿慢性肾衰竭 1 268 例调查报告[J]. 中华儿科杂志,2004,42(10):724-730. DOI:10.3760/j.issn:0578-1310.2004.10.002.
- The Subspecialty Group of Nephrology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Analysis of 1 268 patients with chronic renal failure in childhood: a report from 91 hospitals in China from 1990 to 2002[J]. Chin J Pediatr, 2004, 42(10): 724-730. DOI:10.3760/j.issn:0578-1310.2004.10.002.
- [7] Wang F, Zhang Y, Mao J, et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(7): 1181-1192. DOI:10.1007/s00467-017-3590-y.
- [8] Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(6): 1279-1289. DOI:10.1681/ASN.2014050489.
- [9] Zhang YQ, Wang F, Ding J, et al. Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(1): 67-72. DOI:10.1007/s00467-015-3184-5.
- [10] Ding F, Wickman L, Wang SQ, et al. Accelerated podocyte detachment and progressive podocyte loss from glomeruli with age in Alport syndrome[J]. Kidney Int, 2017, 92(6): 1515-1525. DOI:10.1016/j.kint.2017.05.017.
- [11] Li BH, Zhang YQ, Fang W, et al. Urinary epidermal growth factor as a prognostic marker for the progression of Alport syndrome in children[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(10): 1731-1739. DOI:10.1007/s00467-018-3988-1.
- [12] 胡迪,曾津津,王剑锋,等.全国恶性肿瘤介入治疗数据库及登记系统设计初探[J]. 介入放射学杂志,2010,19(3):238-241. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2010.03.022.
- Hu D, Zeng JJ, Wang JF, et al. Preliminary design of the database and registration system for the national malignant tumor interventional therapy[J]. J Intervent Radiol, 2010, 19(3): 238-241. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2010.03.022.

(收稿日期:2018-11-15)

(本文编辑:范艳芬)