

2006—2020 年中国丙型病毒性肝炎发病趋势及年龄 - 时期 - 队列分析

白峻竹^{1,2}, 游姝萌^{1,2}, 张馨^{1,2}, 吕恒梁^{1,2}, 王勇^{1,2,3}, 徐元勇^{1,2}, 张文义^{1,2,3}

1. 中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110000; 2. 中国人民解放军疾病预防控制中心; 3. 安徽医科大学公共卫生学院

摘要:目的 分析 2006—2020 年间中国丙型病毒性肝炎(丙肝)发病趋势,探索年龄、时期、出生队列对丙肝发病率产生的影响。方法 收集 2006—2020 年间中国丙肝病例数据和人口学资料。应用 Joinpoint 回归模型分析全人群及分年龄组人群丙肝发病率的变化趋势,应用年龄 - 时期 - 队列模型探讨年龄、时期和出生队列对发病率的影响。结果 2006—2020 年间丙肝发病率整体呈现上升趋势,平均发病率为 12.82/10 万。与其他年龄组不同的是,60 岁及以上年龄组人群丙肝发病在 2010—2018 年间仍呈现上升趋势($APC = 3.40$)。丙肝发病时期效应从 2006—2010 年期间的 0.63(95% CI : 0.57 ~ 0.70) 升至 2016—2020 年间的 0.92(95% CI : 0.84 ~ 1.00); 出生队列效应以 1926—1930 年出生人群最低,1991—1995 年间出生的人群中达到峰值($RR = 1.41$, 95% CI : 1.01 ~ 1.97)。结论 丙肝研究期间内发病率整体呈现上升趋势,疾病负担随年龄增长而增加。对于高危人群应当进行定期筛查,加强监测。

关键词:丙型病毒性肝炎; 发病率; Joinpoint 回归模型; 年龄 - 时期 - 队列模型

中图分类号: R512.63 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507(2024)14 - 2497 - 05

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202404200

Incidence trends and age - period - cohort analyses of hepatitis C in China, 2006 - 2020

BAI Jun - zhu*, YOU Shu - meng, ZHANG Xin, LV Heng - liang, WANG Yong,

XU Yuan - yong, ZHANG Wen - yi

* School of Public Health, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110000, China

Abstract: Objective To analyze the incidence trend of viral hepatitis C (HCV) in China from 2006 to 2020, and to explore the influence of age, period and birth cohort on the incidence of HCV. **Methods** The data of hepatitis C cases and demographic data were collected in China from 2006 to 2020. The Joinpoint regression model was applied to analyze the trend of the incidence of hepatitis C in the whole population and by age group. The age - period - cohort model was applied to explore the effects of age, period and birth cohort on the incidence. **Results** The incidence of hepatitis C increased from 2006 to 2020, and the average incidence was 12.82 per 100 000. Unlike other age groups, the incidence of hepatitis C in people age group 60 and above still showed an upward trend from 2010 to 2018 ($APC = 3.40$). The time of onset effect of hepatitis C increased from 0.63 (95% CI : 0.57 - 0.70) during 2006 - 2010 to 0.92 (95% CI : 0.84 - 1.00) during 2016 to 2020. The birth cohort effect was lowest in the 1926 - 1930 cohort and peaked in the 1991 - 1995 cohort ($RR = 1.41$, 95% CI : 1.01 - 1.97). **Conclusion** The incidence of hepatitis C increased during the study period, and the disease burden increased with age. High - risk groups should be regularly screened and monitored.

Keywords: Hepatitis C; Incidence rate; Joinpoint regression model; Age - period - cohort model

丙型病毒性肝炎(简称丙肝)是由丙肝病毒(hepatitis c virus, HCV)感染所引起的以肝脏病变为主的传染性疾病,其传播方式为血液传播、性传播和母婴传播。截至 2019 年,全球每年约 29 万人死于丙肝,主要归因于肝硬化和肝癌^[1]。中国是世界上丙型

肝炎感染人数最多的国家之一^[2],感染人数约 760 万,近年来年均报告病例达 20 万例^[3]。目前我国尚无对于丙肝发病情况长期变化趋势的研究。本研究通过分析 2006—2020 年中国丙肝流行情况,探讨年龄、时期和出生队列效应对丙肝发病趋势的影响,为丙肝的科学防治提供依据。

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10713003)

作者简介: 白峻竹(2000—),女,硕士在读,研究方向: 公共卫生

通信作者: 张文义, E - mail: zw0419@126.com

1 资料与方法

1.1 数据来源 2006—2020 年中国丙肝发病数据来

源于中国疾病预防控制中心公共卫生科学数据中心,同期人口来源于国家统计局 2007—2021 年中国统计年鉴。

1.2 统计学方法

1.2.1 Joinpoint 回归分析

Joinpoint 模型主要原理是将研究时期依据拐点分为不同区间,进行总体与分段的回归分析,对各区间进行统计分析。具体方法为以年为自变量、以疾病报告病例数或发病率为因变量的 Joinpoint 回归分析并依据修正贝叶斯信息准则进行最优模型拟合^[4]。求得年度变化百分比(annual percentage changes, APC)、年均变化百分比(average annual percent change, AAPC)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)。APC 大于 0 表示发病呈现上升趋势,小于 0 则表示呈下降趋势。检验水准 $\alpha = 0.05$ ^[5]。

1.2.2 年龄-时期-队列分析

该模型被广泛应用于探索年龄、时期和队列三者对于疾病发病情况的影响,分析疾病随时间发展的变化趋势。由于生命中的不同年龄阶段身体素质的差异,不同人群在不同时期内伴随不同的医疗和社会政策,以及不同出生队列间暴露环境不同会导致疾病发病情况的差异^[6]。考虑到无法明确 84 岁年龄以上人群对应的出生队列,因此将研究的年龄定为 0~84 岁,将年龄按照五岁分成

一组,共得到 17 个年龄组。依据年龄-时期-队列模型要求,统一年龄及时期时间间隔,按五年一组,将 2006—2020 年数据分为 3 组;1926—2020 年出生年份分为 19 个队列进行综合分析。选取各自间隔内的中位时期和队列定义为对照组,参考时期选取 2011—2015 年,参考队列选取 1971—1975 年。年龄曲线表明调整时期、队列后的按年龄发病率,时期(队列)率比(rate ratio, RR)表示与对照组相比的时期(队列)效应的相对风险^[7]。参数估计应用 Wald χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

1.2.3 统计分析

应用 Excel 2019 软件对数据进行统计分析,应用 Joinpoint regression program (JRP) 4.9.1.0 软件建立模型并计算 APC, AAPC 以及 95% CI 值。年龄时期队列模型采用美国国立卫生研究院的分析工具(<https://analysistools.nci.nih.gov/apc/>),同时应用 R 4.2.3 及 Origin 2021 软件进行结果整理和绘图。

2 结果

2.1 中国丙肝发病情况

2006—2020 年,丙肝累计发病人数为 2 603 698 例,平均发病率为 12.82/10 万,发病率呈上升趋势,其中 2019 年发病数和发病率最高,达 223 660 例(16.02/10 万),见图 1。

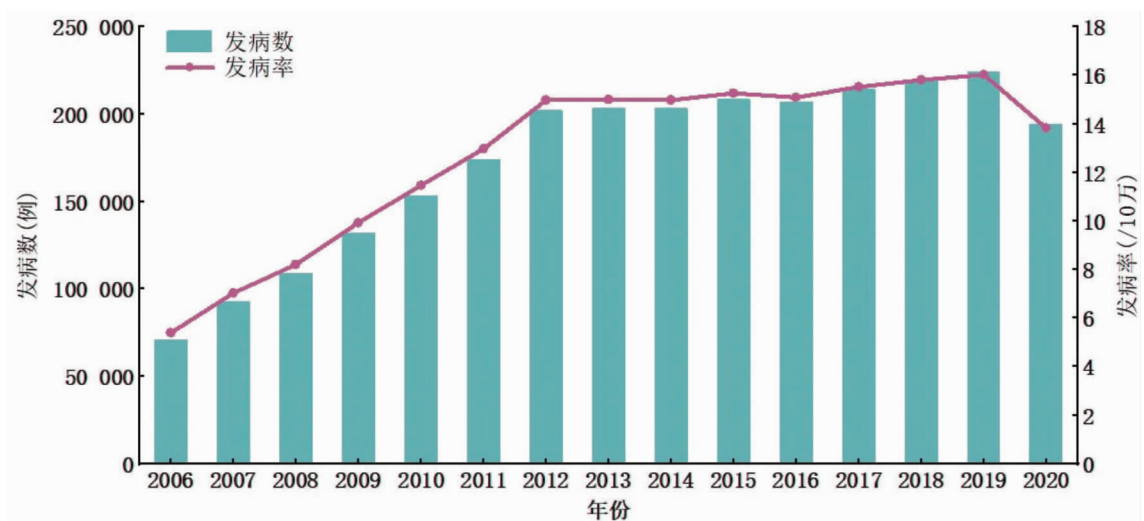


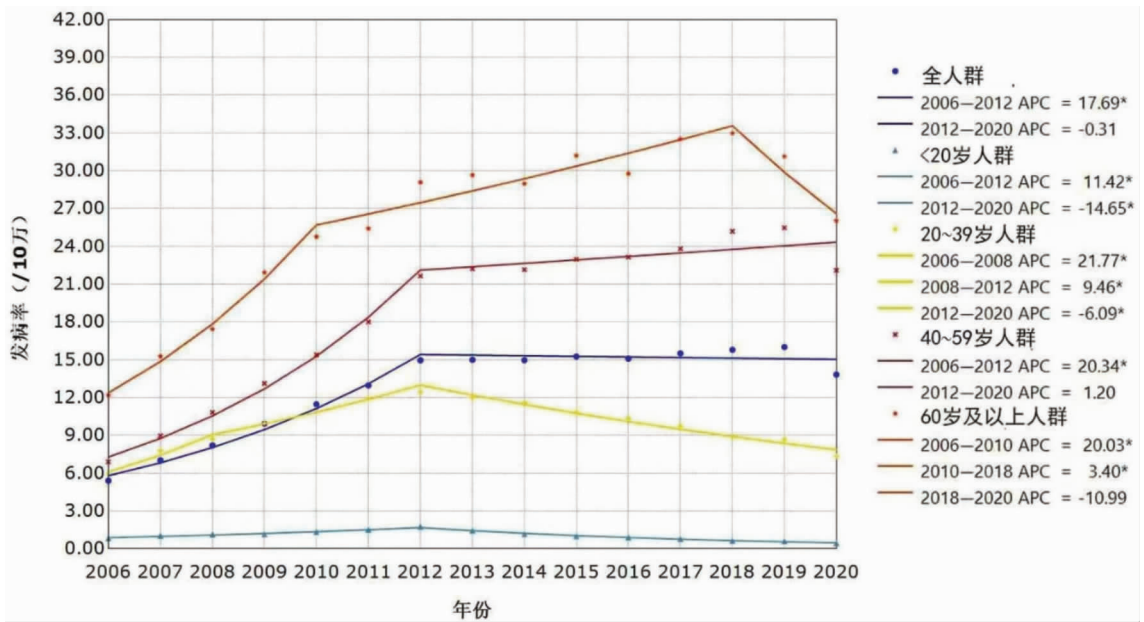
图 1 2006—2020 年中国丙肝报告病例数和发病率

Fig. 1 Number of reported cases and incidence of hepatitis C in China from 2006 to 2020

2.2 Joinpoint 回归分析结果

2006—2020 年,丙肝发病在 2006—2012 年间呈现上升趋势 (APC = 17.69%, $P < 0.05$), 2012—2020 年间变化不具有统计学意义 (APC = -0.31%, $P = 0.67$)。分年龄的回归分析表明,2006—2020 年间,除 20~39 岁人群丙肝发病变化没有统计学意义以外,其余年龄段的发病率

变化在 2006—2012 年间均呈现上升趋势。APC 在 0~19 岁, 40~59 岁, 60 岁及以上人群中分别为 11.42%, 20.34% 及 20.03%。除 60 岁及以上人群丙肝发病在 2010—2018 年间 APC 为 3.4%, 其余各年龄组人群变化不明显 ($P > 0.05$), 见图 2。



注: * 代表 $P < 0.05$ 。

图 2 2006—2020 年中国全人群和分年龄丙肝发病率变化趋势

Fig. 2 Trends in the incidence of hepatitis C in the whole population and by age from 2006 to 2020

2.3 丙肝发病率的年龄-时期-队列模型结果

2.3.1 年龄效应 2006—2020 年间,中国全人群丙肝发病率的全局变化、总年龄偏差、总队列偏差及 APC 系数均有统计学意义 ($P < 0.05$), 疾病发病具有年龄-时期-队列效应。调整时期和队列后,丙肝发病率呈现随年龄增长而上升的趋势,从 0~4 岁时的 2.91/10 万升至 80~84 岁时的 515.81/10 万,见图 3A。

2.3.2 时期效应 调整年龄和队列后,2006—2020 年丙肝发病率的时期效应 RR 值呈现先上升后下降的趋势,以 2011—2015 年为参考时期 ($RR = 1$), 2006—2010 年期间丙肝 RR 值为 0.63 (95% CI: 0.57 ~ 0.70), 为研究阶段内最低水平,2016—2020 年时期效应 RR 值下降,为 0.92 (95% CI: 0.84 ~ 1.00), 见图 3B。

2.3.3 队列效应 调整年龄、时期后,以 1971—1975 年间出生的人群为参考队列 ($RR = 1$), 1976—1995 年丙肝发病的队列效应 RR 值均大于 1。1926—1930 年出生人群的队列效应 RR 值最低,为 0.05 (95% CI: 0.02 ~ 0.09), 队列效应 RR 值随后逐渐上升,在 1991—1995 年间出生的人群中达到峰值,为 1.41 (95% CI: 1.01 ~ 1.97)。1996 年及以后出生的人群队列效应 RR 值下降幅度明显,2001—2005 年出生人群队列效应 RR 呈上升趋势,2006 年及以后出生人群队列效应 RR 值再次下降。图 3C。

3 讨论

Joinpoint 回归分析显示,0~19 岁,40~59 岁人群发病在 2006—2012 年间上升趋势明显,2012 年后发病较为平稳,与总人群发病变化趋势相同,仅 60 岁及以上人群发病在 2010—2018 年间仍然呈现上升趋势。丙肝增长速度的减缓可能与近年来人群卫生意识提高,医疗条件改善和 2019 年更新的《丙型肝炎防治指南》加强了丙肝诊断和防治的规范性^[8]有关。然而,2016 年中国只有 18% 的丙肝患者得到诊断,大量患者未及时治疗并继续传播疾病,这导致丙肝发病没有明显下降趋势^[9-10]。

年龄效应显示,丙肝的调整发病率呈现随年龄增长而上升的趋势,以 50 岁为转折点出现明显上升趋势。此类情况可能是由于丙型肝炎具有隐匿性、潜伏期长等特征以及病毒持续感染所造成的累积效应^[11]。同时,我国早期医疗条件较差,年长者既往具有不洁输血输液、非法采血等治疗暴露风险高^[12],且高年龄人群自身基础疾病较多,就医的机会多,具有更高的丙肝检出概率。中国老龄化的持续加剧可能会使丙肝的防控工作在未来面对更大的挑战,这也提示我们,对于高年龄且具有既往不洁医疗史的高危人群,应当加强检测和筛查,做好预防和治疗工作。

时期效应显示,2006—2010 年丙肝的发病上升较为明显,2016—2020 年发病风险下降缓慢。2004 年丙肝网络直报的实行,病毒抗体检测试剂的普及和医

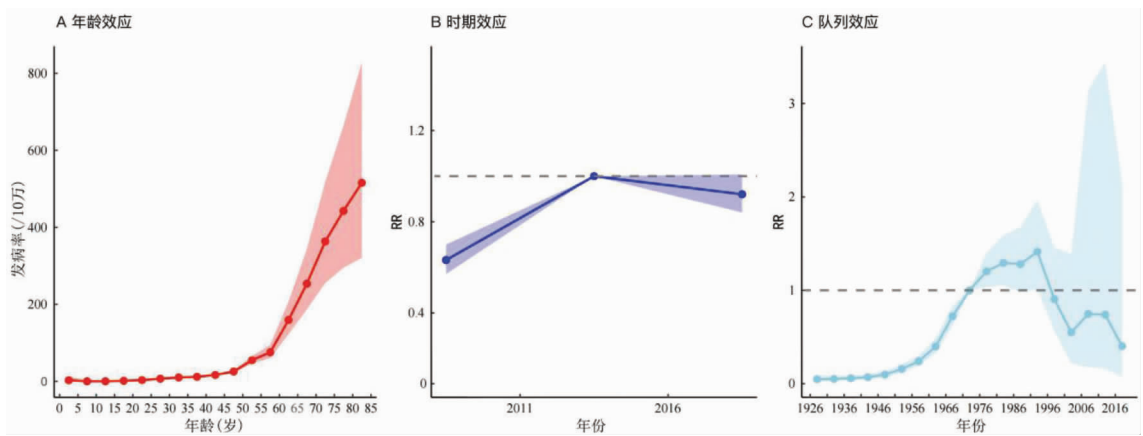


图 3 2006—2020 年中国丙肝报告发病率 APC 模型(A)纵向年龄曲线(B)时期率比(C)队列率比

Fig. 3 APC model of reported incidence of hepatitis C in China from 2006 to 2020 (A) longitudinal age curve (B) period rate ratio (C) cohort rate ratio

疗条件的提高是 2006—2010 年疾病发病风险增加的可能原因^[13]。2017 年中国发布《中国病毒性肝炎防治规划(2017—2020 年)》，从防治措施、医疗保障等方面加强了对肝炎防治的全面性^[8]，2018 年卫生部颁布修订的 WS 213—2008 丙肝诊断标准^[14]，这一标准对 HCV RNA 阴性者进行订正、删除，提升了疾病的报告质量，一定程度降低了病例的增长。另外，直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs) 2017 年引入我国，在丙肝治疗中持续病毒学应答达 95%，极大地提高了丙肝治疗的有效率^[15]。然而，由于其治疗成本较高，引入后未能得到普及。2019 年部分 DAAs 药物纳入医保，这一举措可能在未来治愈更多的丙肝患者^[16]。

出生队列效应显示，研究期间内，1991—1995 年间出生人群丙肝发病风险达最高水平，1996 年及以后出生人群发病风险下降，可能的原因为 1992 年后加强血液管理，对献血人员 HCV 感染情况进行强制筛查，降低疾病的传播^[13]。值得注意的是，2001 年及以后出生人群发病风险有小幅上升，这可能与近年来中国丙肝感染的原因改变有关。20 世纪初，注射吸毒者共用注射器致交叉感染、高危性行为、多个性伴侣及使用黏膜给药的娱乐性药物等成为丙肝感染风险增加的重要危险因素^[17-19]。此外，侵入性美容行业在年轻人群中的盛行也可能是丙肝发病风险提高的原因之一^[20]。

综上所述，2006—2020 年间丙肝发病率整体呈现上升趋势，老年人是丙肝发病的高危人群。《2030 年可持续发展议程》提出，到 2030 年，病毒性肝炎感染率降低 90%，血液制品筛查率达到 100%^[21]。为实现这一目标，公共卫生部门应完善疾病信息报告系

统，加强血液管理；对于高危人群如年长者、有不洁医疗史者等进行定期筛查和监测，早期发现疾病并及时采取抗病毒药物治疗。同时进行医疗宣讲及健康宣教，提高群众对丙肝知识的了解。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Cui FQ, Blach S, Manzeno mingiedi C, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C[J]. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology, 2023, 8(4): 332-342.
- [2] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [EB/OL]. [2024-06-22]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.
- [3] 李健, 庞琳, 王晓春, 等. 中国丙型肝炎防治进展与展望[J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(7): 761-765.
Li J, Pang L, Wang XC, et al. Progress and prospect of prevention and treatment of hepatitis C in China[J]. Chinese Journal of AIDS & STD, 2022, 28(7): 761-765.
- [4] 曾四清. Joinpoint 回归模型及其在传染病流行趋势分析中的应用[J]. 中国卫生统计, 2019, 36(5): 787-791.
Zeng SQ. Joinpoint regression model and its application in the analysis of epidemic trend of infectious diseases [J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2019, 36(5): 787-791.
- [5] Wu ZH, Wang WJ, Zhang K, et al. Trends in the incidence of cirrhosis in global from 1990 to 2019: A Joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. Journal of Medical Virology, 2023, 95(6): e28858.
- [6] Han Y, Li YS, Wang SY, et al. Temporal trend analysis of acute hepatitis B virus infection in China, 1990-2019 [J]. Epidemiology and Infection, 2024, 152: e48.
- [7] Zou ZY, Liu GQ, Hay SI, et al. Time trends in tuberculosis mortality across the BRICS: an age-period-cohort analysis for the GBD 2019[J]. EClinicalMedicine, 2022, 53: 101646.

(下转第 2534 页)

- [21] Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers[J]. *Respiration*, 2012, 83(5): 367-376.
- [22] Li L, Yang L, Wang L, et al. Impaired T cell function in malignant pleural effusion is caused by TGF- β derived predominantly from macrophages [J]. *International Journal of Cancer*, 2016, 139(10): 2261-2269.
- [23] Thommen DS, Koelzer VH, Herzig P, et al. A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non-small-cell lung cancer treated with PD-1 blockade [J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(7): 994-1004.
- [24] Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology [J]. *Nature Reviews. Immunology*, 2015, 15(6): 388-400.
- [25] van der Zwan A, Bi K, Norwitz ER, et al. Mixed signature of activation and dysfunction allows human decidual CD8(+) T cells to provide both tolerance and immunity [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(2): 385-390.

收稿日期:2024-03-25

(上接第 2500 页)

- [8] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(1): 26-46.
Liver Disease Society of Chinese Medical Association, Infectious Disease Society of Chinese Medical Association. Guidelines for prevention and treatment of hepatitis C (2019 version) [J]. *Chinese Journal of Viral Diseases*, 2020, 10(1): 26-46.
- [9] Li MY, Zhuang H, Wei L. How would China achieve WHO's target of eliminating HCV by 2030? [J]. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2019, 17(10): 763-773.
- [10] 丙肝虚拟社区. 魏来教授在中国肝炎论坛暨世界肝炎日宣传大会上发布《中国丙型肝炎感染现状及防治对策研究报告》[EB/OL]. [2024-06-22]. <http://www.hepconline.org/ac/15018189200.shtml>.
Virtual Community of Hepatitis C. Professor Weilai released "Research Report on Hepatitis C Infection Status and Prevention and Control Measures in China" at China Hepatitis Forum and World Hepatitis Day Publicity Conference [EB/OL]. [2024-06-22]. <http://www.hepconline.org/ac/15018189200.shtml>.
- [11] Racanelli V, Rehermann B. Hepatitis C virus infection: when silence is deception [J]. *Trends in Immunology*, 2003, 24(8): 456-464.
- [12] Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review [J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 45(4): 607-616.
- [13] 武海波,周紫霄,黄奕祥. 2004—2011 年中国丙型肝炎病毒性肝炎流行病学特征分析[J]. *现代预防医学*, 2015, 42(7): 1173-1175.
Wu HB, Zhou ZX, Huang YX. Analysis of epidemiological characteristics of viral hepatitis C in China, 2004-2011 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2015, 42(7): 1173-1175.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 丙型肝炎诊断(代替 WS 213-2008) [EB/OL]. [2024-06-22]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201803/29997c16d2f24e639ab6c6f55105a9d0.shtml>.
The National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis of Hepatitis C (instead of WS 213-2008) [EB/OL]. [2024-06-22]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201803/29997c16d2f24e639ab6c6f55105a9d0.shtml>.
- [15] 邹铭南,蔡大川. 丙型肝炎肝硬化直接抗病毒药物治疗的临床结局[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(5): 364-368, 374.
Zou MN, Cai DC. Clinical outcomes after DAAs treatment for patients with hepatitis C cirrhosis [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2023, 43(5): 364-368, 374.
- [16] 诸思贇, 陈文. 直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎的预算影响分析[J]. *世界临床药物*, 2020, 41(12): 933-940.
Zhu SY, Chen W. Budget impact analysis of direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C in China [J]. *World Clinical Drugs*, 2020, 41(12): 933-940.
- [17] Bao YP, Lamey S, Peacock A, et al. Prevalence of HIV, HCV and HBV infection and sociodemographic characteristics of People who inject drugs in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *The International Journal on Drug Policy*, 2019, 70: 87-93.
- [18] Li HX, Huang HT, Huang WY, et al. Hepatitis C virus subtype diversity and transmission clusters characteristics among drug users in Zhuhai, South China [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2024, 24(1): 451.
- [19] Xu WQ, Zhao PZ, Li HY, et al. HCV knowledge and attitudes among HIV-negative MSM and MSM living with HIV in China: results from a cross-sectional online survey [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2023, 23(1): 599.
- [20] 林雪倩,李嘉兴,兰洪彬,等. 南充市 2008—2022 年丙型肝炎流行特征及趋势分析[J]. *现代预防医学*, 2023, 50(21): 4009-4014.
Lin XQ, Li JX, Lan HB, et al. Analysis of epidemic characteristics and trend of hepatitis C in Nanchong city from 2008 to 2022 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2023, 50(21): 4009-4014.
- [21] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis [EB/OL]. [2024-06-22]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HIV-2016.06>.

收稿日期:2024-04-12

(上接第 2527 页)

- Li J, Zhang CL, He ZH, et al. Epidemiological characteristics of influenza virus in Beiyuan area of Beijing from 2019 to 2021 [J]. *Molecular Diagnosis and Treatment*, 2023, 15(7): 1243-1246, 1251.
- [16] 孙丽娜,袁兆虎,刘金,等. 2013—2020 年江苏省镇江市流感样病例及其病原学监测分析[J]. *疾病监测*, 2021, 36(12): 1302-1307.
Sun LN, Yuan ZH, Liu J, et al. Influenza-like illness and etiological surveillance in Zhenjiang, Jiangsu, 2013-2020 [J]. *Disease Surveillance*, 2021, 36(12): 1302-1307.
- [17] 甄江红. 近 70 年来内蒙古人口发展特征分析[J]. *内蒙古农业大学学报:社会科学版*, 2024, 26(1): 91-100.
Zhen JH. Population characteristics of Inner Mongolia in recent 70 years [J]. *Journal of Inner Mongolia Agricultural University: Social Science Edition*, 2024, 26(1): 91-100.

收稿日期:2024-04-15