·调查报告与分析·

2004—2020 年中国甲肝和乙肝发病趋势贝叶斯年龄–时期–出生队列分析

刘天[1]，林志强[2]，向泉[1]，阮德欣[1]，秦周[1]，赵婧[3]

1. 荆州市疾病预防控制中心传染病防治所，荆州 434000；
2. 荆州市中心医院公共卫生科，荆州 434000；
3. 中国疾病预防控制中心卫生应急中心（传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室），北京 102206
通信作者：赵婧，E-mail：zhaojing@chinacdc.cn

【摘　要】目的 分析中国甲肝和乙肝发病趋势变化，为科学防控提供依据。**方法** 自公共卫生科学数据中心收集中国大陆 31 个省（自治区、直辖市）2004—2020 年甲肝和乙肝发病数据。利用 joinpoint 回归、贝叶斯年龄–时期–出生队列（Bayesian Age-Period-Cohort, BAPC）模型分别对甲肝、乙肝总体趋势、年龄特征、时期特征和出生队列特征进行分析。**结果** 2004—2020 年甲肝总体呈下降趋势（AAPC=–11.23%, 95%*CI*=–13.32%～–9.09%），其中 2004—2012 年（EAPC=–15.47%, 95%*CI*=–18.57%～–12.24%）、2012—2020 年（EAPC=–6.79%, 95%*CI*=–10.21%～–3.23%）甲肝均呈下降趋势。2004—2020 年乙肝总体无明显趋势变化（AAPC=–0.43%, 95%*CI*=–2.95%～2.17%）。2004—2020 年全国甲肝总体发病率以 5～9 岁（71 223 例，5.34/10 万）、0～4 岁（53 493 例，3.92/10 万）、10～14 岁（48 481 例，3.49/10 万）年龄组最高；甲肝高发年龄由 2004 年低年龄组（≤14 岁）转向 2017 年后的高年龄组（≥75 岁）。2004—2020 年全国乙肝总体发病率以 25～29 岁（1 981 536 例，114.46/10 万）、30～34 岁（1 878 450 例，110.13/10 万）、50～54 岁（1 500 335 例，99.61/10 万）年龄组最高；乙肝高发年龄由 2004 年 15～24 岁年龄组转向 2016 年后的 50～59 岁年龄组。甲肝出生队列发病风险呈倒“V”型，2000 年后出生人群发病风险逐年下降（*P*<0.05）。乙肝出生队列发病风险呈倒“V”型，1995 年后出生人群发病风险逐年下降（*P*<0.05）。**结论** 我国甲肝疫苗、乙肝疫苗纳入扩大免疫规划（EPI）后，目标人群发病率明显下降；2004—2020 年我国甲肝、乙肝高发人群均出现了明显变化，高发年龄均出现向高年龄组转移的趋势。

【关键词】 甲肝；乙肝；joinpoint 回归；贝叶斯年龄–时期–出生队列

Bayesian age-period-cohort analysis of hepatitis A and B incidence trends in China, 2004–2020

LIU Tian[1], LIN Zhiqiang[2], XIANG Quan[1], RUAN Dexin[1], QIN Zhou[1], ZHAO Jing[3] (*1. Department for Infectious Disease Control and Prevention*, *Jingzhou Center for Disease Control and Prevention*, *Jingzhou* 434000, *China*; *2. Department of Public Health*, *Jingzhou Central Hospital*, *Jingzhou* 434000, *China*; *3. Health Emergency Center*, *Chinese Center for Disease Control and Prevention (National Key Laboratory of Intelligent Tracking and Forecasting for Infectious Diseases)*, *Beijing* 102206, *China*)
Corresponding author: ZHAO Jing, E-mail: zhaojing@chinacdc.cn

【Abstract】 Objective To analyze the trends in hepatitis A (HA) and hepatitis B (HB) incidence in China and provide evidence for scientific prevention and control. **Methods** Data on HA and HB incidence from 2004 to 2020 were collected from the Public Health Science Data Center for 31 provinces (autonomous regions and municipalities) in China′s mainland . Joinpoint regression and Bayesian Age-Period-Cohort (BAPC) models were used to analyze the overall trends, age, period, and birth cohort effects of HA and HB. **Results** The overall incidence of HA showed a decreasing trend from 2004 to 2020 (AAPC= –11.23%, 95%*CI*: –13.32% to –9.09%), with decreasing trends observed in both 2004–2012 (EAPC= –15.47%, 95%*CI*: –18.57% to –12.24%) and 2012–2020 (EAPC= –6.79%, 95%*CI*: –10.21% to –3.23%). The overall incidence of HB showed no significant trend from 2004 to 2020 (AAPC= –0.43%, 95%*CI*: –2.95%–2.17%). From 2004 to 2020, the highest HA incidence rates were observed in the 5–9 (71 223 cases, 5.34/100 000), 0–4 (53 493 cases, 3.92/100 000), and 10-14 (48 481 cases, 3.49/100 000) age groups. The age group with the highest HA incidence shifted from younger age groups (≤14 years) in 2004 to older age groups (≥75 years) after 2017. From 2004 to 2020, the highest HB incidence rates were observed in the 25–29 (1 981 536 cases, 114.46/100 000), 30–34 (1 878 450 cases, 110.13/100 000), and 50–54 (1 500 335 cases, 99.61/100 000) age groups. The age group with the highest HB incidence shifted from the 15–24 age group in 2004 to the 50–59 age group after 2016. The birth cohort risk of HA showed an inverted "V" shape, with a decreasing trend in those born after 2000 (*P*<0.05). The birth cohort risk of HB also showed an inverted "V" shape, with a decreasing trend in those born after 1995 (*P*<0.05). **Conclusions** After the inclusion of HA and HB

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0 DOI：10.11847/zgggws1145591
基金项目：中国疾病预防控制中心公共卫生应急反应机制的运行（102393220020010000017）
第一作者：刘天（1991—），副主任医师，研究方向：急性传染病防制。
收稿日期：2024-08-01 修回日期：2024-09-12 录用日期：2025-04-22
利益冲突：不存在 伦理审查：免除审查 出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

vaccines in the Expanded Program on Immunization (EPI) in China, the incidence rates in the target populations have decreased significantly. From 2004 to 2020, significant changes were observed in the high-risk populations for both HA and HB, with a trend towards higher age groups.

【**Keywords**】 hepatitis A; hepatitis B; joinpoint regression; Bayesian age-period-cohort

病毒性肝炎是由多种肝炎病毒感染引起，以肝脏损害为主的一组全身性传染病。目前按病原学明确分类的有甲型、乙型、丙型、丁型、戊型、庚型 6 型肝炎病毒[1]。6 型病毒性肝炎中，乙型病毒性肝炎（简称“乙肝”）、甲型病毒性肝炎（简称“甲肝”）疫苗分别于 2002 年、2008 年纳入国家扩大免疫规划（Expanded Program Immunization, EPI）[2–3]。比较疫苗纳入 EPI 前后疾病流行特征变化，是评价乙肝疫苗、甲肝疫苗效果常用方法。既往研究常采用横断面调查[4–5]、回顾性队列分析[6–7] 等方法，分析不同时期、不同年龄和不同队列人群发病率的变化，探讨疫苗纳入 EPI 后的疾病流行特征变化。但时期、年龄和出生年份任一因素单独分析往往受其他两个因素的混杂影响，控制混杂影响是科学探讨疫苗作用的关键[8]。年龄–时期–出生队列（age-period-cohort, APC）分析目前已被广泛应用于艾滋病[9]、肺结核[10] 等传染病的研究，但在甲肝、乙肝中的应用较少。受限于数据，本研究利用贝叶斯年龄–时期–出生队列（bayesian age-period-cohort, BAPC）分析，同时引入 joinpoint 回归模型方法，探讨中国 2004—2020 年甲肝、乙肝发病趋势变化，并探究年龄、时期及出生队列 3 个因素在疫苗纳入 EPI 后的变化，以期能够为我国甲肝和乙肝防控工作提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 *资料来源*　自公共卫生科学数据中心收集中国大陆 31 个省（自治区、直辖市）2004—2020 年甲肝、乙肝逐年分年龄发病数、发病率数据。利用公式人口数=发病数/发病率计算得到各年龄组人口数。

1.2 *方法*　利用 joinpoint 回归模型分析甲肝和乙肝发病率长期趋势变化；利用 BAPC 分析年龄、时期和出生队列在甲肝和乙肝发病率的流行特征。

1.2.1 joinpoint 回归　相比于传统单一回归模型，joinpoint 回归可以识别出疾病发病率趋势中具有统计学意义的变化区段，在一定程度上避免了描述性分析中的主观判断[11]。该方法通过计算每个趋势区段的平均年变化百分比（AAPC）、估计年变化百分比（EAPC）和相应的 95% 置信区间（*CI*），并使用蒙特卡洛模拟进行显著性检验。本研究以人群为基础分析肝炎发病率的趋势变化，因变量服从泊松分布，最终选定对数线性模型。使用网格搜索法（grid search method, GSM）确定最优连接点个数。当 APC>或<0 时，分别呈现单调上升或下降的趋势。

1.2.2 BAPC　该方法是在传统 APC 模型基础上演变而来。该模型克服了传统 APC 年龄、时期和出生队列必须等距（如年龄 5 岁为一组时，时期必须为 5 年间隔）的缺陷，建模更加灵活。传统 APC 模型是对数线性 poisson 回归模型，公式为：

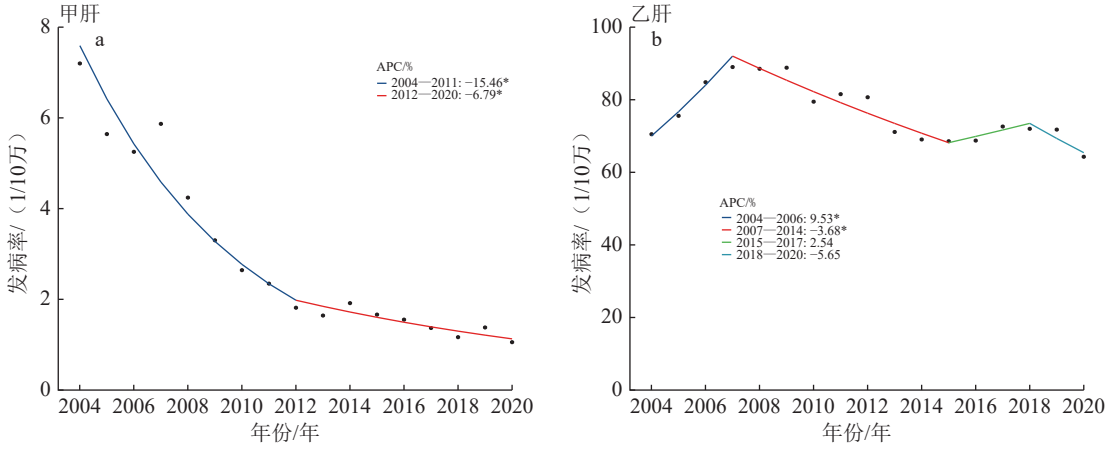
$$\log\left(Y_{ap}\right)=\mu+\alpha_a+\beta_p+\gamma_c+\varepsilon_{ap},$$

其中 Y_{ap} 是年龄组 a 和时间段 p 的发病率或死亡率；μ 是整体的截距项；α_a 是年龄效应，表示不同年龄组对发病率或死亡率的影响；β_p 是时期效应，表示不同时间段对发病率或死亡率的影响；γ_c 是队列效应，表示不同出生队列对发病率或死亡率的影响，通常由年龄和时期决定，即 $c=p-a$，ε_{ap} 是随机误差项[12]。BAPC 模型建模包括设定先验分布、构建似然函数、从后验分布抽取样本估计效应 3 步。本研究使用随机游走一阶先验模型；似然函数设定为所有观测值的联合概率，即所有年龄组和时间段的泊松分布的乘积；后验分布抽取样本采用马尔科夫链蒙特卡洛（Markov Chain Monte Carlo, MCMC）算法进行[13]。本研究年龄组为 5 岁一组，包括 0～、5～、10～、.....、85～共 18 个年龄组；时期为 2004—2020 年共 17 年；出生队列为 1919—2020 年共 102 年。以 40～44 岁、2012 年和 1969 年分别作为年龄、时期和出生队列参照组，计算 *RR* 值，再计算 *RR* 值的后验分布的百分位数，得到 95%*CI*。

1.3 *统计分析*　利用 Excel 365 收集整理数据，joinpoint4.8.0.1 软件用于 joinpoint 回归模型建立，R4.3.1 用于 BAPC 模型建立。检验水准 α=0.05。

2 结　果

2.1 *时期分布*（图 1）　GSM 确定甲肝、乙肝数据连接点数分别为 1 和 3 个。2004—2020 年甲肝总体呈下降趋势（AAPC= –11.23%，95%*CI*= –13.32%～–9.09%），其中 2004—2012 年（EAPC= –15.47%，95%*CI*= –18.57%～–12.24%）、2012—2020 年（EAPC= –6.79%，95%*CI*= –10.21%～–3.23%）甲肝均呈下降趋势。2004—2020 年乙肝总体无明显趋势变化（AAPC= –0.43%，95%*CI*=–2.95%～2.17%）；其中 2004—2007 年呈上升趋势（EAPC=9.53%，95%*CI*=2.80%～16.70%），2007—2015 年呈下降趋势（EAPC= –3.68%，95%*CI*= –5.30%～–2.04%），2015 年后趋势变化无统计学意义。



注：a：2004—2020 年全国甲肝逐年发病率 joinpoint 回归拟合结果；b：2004—2020 年全国乙肝逐年发病率 joinpoint 回归拟合结果。

图 1　2004—2020 年全国甲肝、乙肝发病率 jointpoint 回归分析

Fig. 1　Jointpoint regression analysis of hepatitis A and B incidence rates in China from 2004 to 2020

2.2　年龄分布（图 2、3）　2004—2020 年全国甲肝总体发病率以 5～9 岁（71 223 例，5.34/10 万）、0～4 岁（53 493 例，3.92/10 万）、10～14 岁（48 481 例，3.49/10 万）年龄组最高，≥85 岁年龄组发病率（3 064 例，2.744/10 万）最低。比较 2004—2008 年、2009—2020 年不同年龄组发病率变化，所有年龄组发病率均呈下降趋势，下降幅度介于 32.83%～84.23%；发病率下降幅度最大的年龄组为 5～9 岁（84.23%）、10～14 岁（77.84%）、20～24 岁（77.41%），下降幅度最小的年龄组为≥85 岁（32.83%）。从年龄发病率顺位随年份变化趋势来看，甲肝高发年龄由 2004 年低年龄组转向 2017 年后的高年龄组。2004—2020 年全国乙肝总体发病率以 25～29 岁（1 981 536 例，114.46/10 万）、30～34 岁（1 878 450 例，110.13/10 万）、50～54 岁（1 500 335 例，99.61/10 万）年龄组最高，0～4 岁年龄组发病率（78 620 例，5.77/10 万）最低。比较 2004—2008 年、2009—2020 年不同年龄组发病率变化，≤29 岁年龄组发病率下降，≥45 岁人群发病率上升。从年龄发病率顺位随年份变化趋势来看，乙肝高发年龄由 2004 年 15～24 岁年龄组转向 2016 年后的 50～59 岁年龄组。

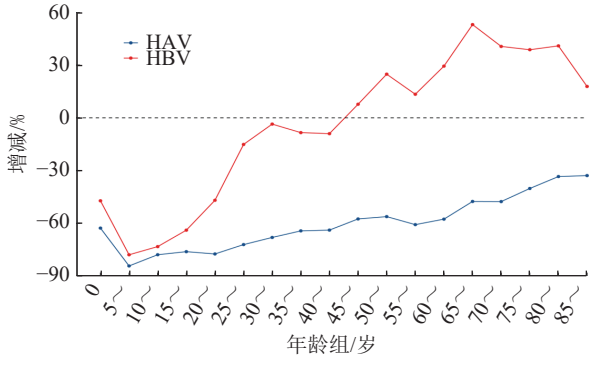


图 2　2009—2020 年与 2004—2008 年甲肝和乙肝发病率分年龄比较

Fig. 2　Comparison of hepatitis A and B incidence rates by age group between 2009–2020 and 2004–2008

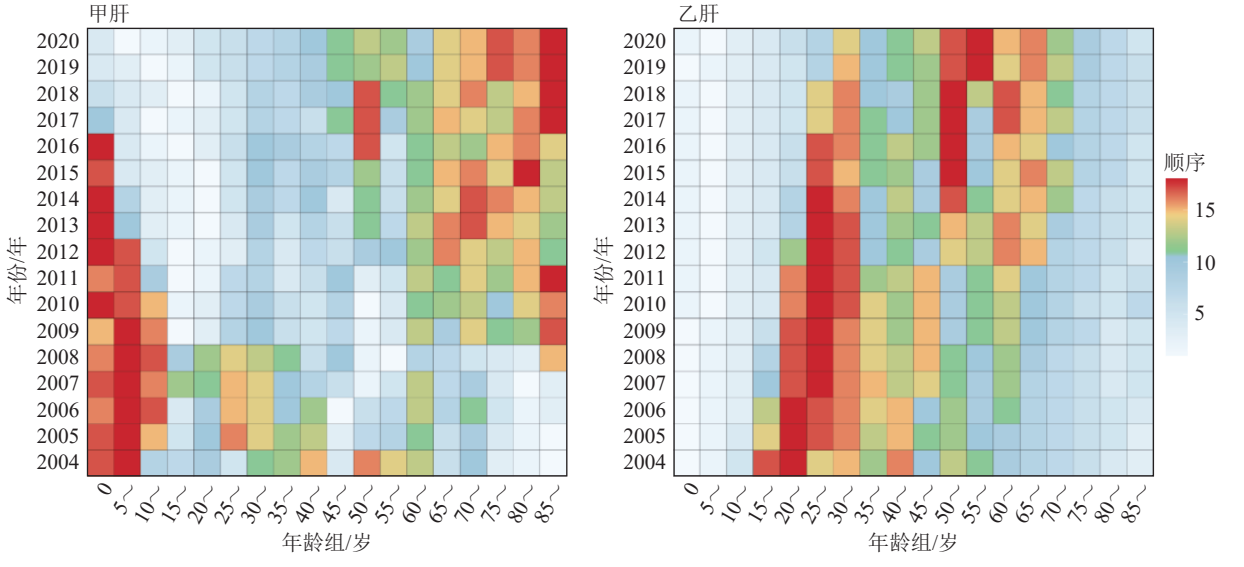


图 3　2004—2020 年全国甲肝、乙肝年龄发病率顺位热图

Fig. 3　Heat map of the age-specific incidence ranking of hepatitis A and hepatitis B in China from 2004 to 2020

2.3　BAPC 分析（（图 4）　总体来看，2004—2020 年全国甲肝年龄分布呈 U 型，<15 岁和≥65 岁人群发病风险高；时期分布来看，甲肝发病风险随着年份增加，发病风险呈逐年下降趋势；出生队列发病风险呈倒“V”型，2000 年后出生人群发病风险逐年下降（P<0.05）。2004—2020 年全国乙肝年龄分布呈波动上升趋势，≥45 年龄组较 40～44 岁参照组发病风险更高（P<0.05）；与 joinpoint 回归结果类似，乙肝发病率无明显趋势变化，维持较高发病水平；出生出列发病风险呈倒“V”型，1995 年后出生人群发病风险逐年下降（P<0.05）。

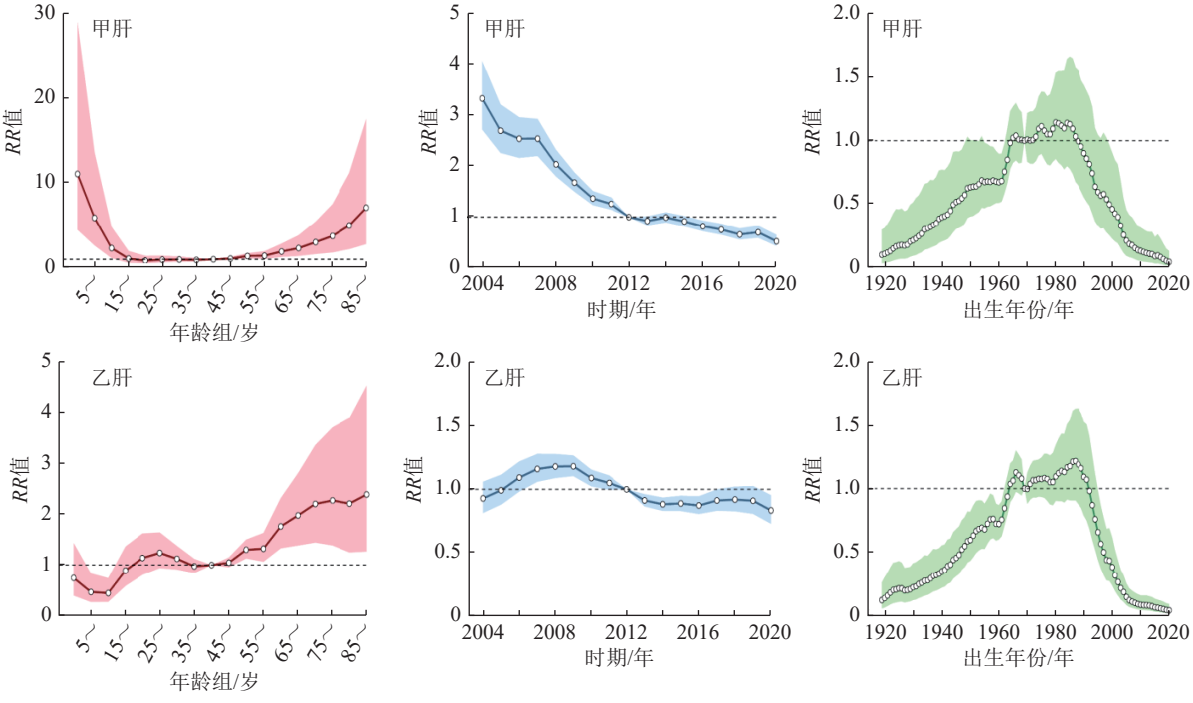


图 4　2004—2020 年全国甲肝、乙肝发病趋势贝叶斯年龄–时期–队列分析

Fig. 4　Bayesian age-period-cohort analysis of hepatitis A and B incidence trends in China from 2004 to 2020

3　讨　论

Joinpoint 回归联合 APC 分析探讨疾病的趋势变化是目前热门分析方法，能很好地探讨疾病在不同维度趋势变化。但 APC 分析对数据有较高要求，目前在甲肝及乙肝趋势分析中的应用常见于时间跨度更长的 GBD 预测数据[14]或针对 0～9 岁低年龄人群的分析[15]，但上述分析往往存在数据准确性差、全面性不够等问题。本研究基于中国疾病预防控制中心研发的《传染病监测信息系统》的疾病资料，利用 BAPC 联合 joinpoint 回归分析全国甲肝、乙肝发病趋势变化，数据准确性好，分析更全面，结果更可信。分析结果显示，2004—2020 年全国甲肝发病率总体呈下降趋势。分阶段来看，2012 年前下降幅度更大，这与甲肝疫苗纳入 EPI[16]、卫生条件和生活方式的改善等[17]多种因素有关。从出生队列来看，2000 年后出生人群发病风险随着年份增加逐年下降，提示我国 EPI 实施对目标人群发挥了很好的保护作用，与其他研究结果一致[16, 18–19]。2012 年后全国甲肝发病趋势下降趋缓，提示 2012 年后随着疫苗接种、卫生条件改善措施等综合措施使得易感人群降至一定水平；现行措施对易感人群仍能发挥一定保护作用，但保护作用和保护效果有所下降。分年龄来看，2012 年后高年龄组人群逐渐成为甲肝的高发人群，该人群非甲肝疫苗覆盖人群，且免疫力下降[20]，这给我国甲肝防控带来更大挑战。为进一步降低我国甲肝流行，今后有必要针对高年龄人群免疫策略开展进一步研究[4]。

Joinpoint 回归和 BAPC 分析结果均显示，2004—2020 年全国乙肝发病率总体无明显趋势变化，这与 Zhang M Y 等[21]研究结果一致，提示乙肝仍然是我国重大公共卫生问题，防控形势依然严峻。从流行特征来看，≥45 岁人群较 40～44 岁乙肝发病风险更高；且乙肝高发年龄呈现向高年龄组转移的趋势，一方面提示我国未来乙肝防控的重点应以高年龄人群为主；另一方面也反映出我国乙肝疫苗接种策略效果显著。我国自 1992 年以来为新生儿免费接种乙肝疫苗，至 2020 年≤35 岁较 40～44 岁发病风险低；同时出生队列分析显示 1995 年后出生人群发病风险逐年下降，以上结果相互印证，说明乙肝疫苗对我国适龄儿童发挥了很好的保护作用。但值得注意的是，2010 年后出生人群乙肝发病风险下降趋缓。一项

模型研究结果显示，围生期抗病毒预防是影响我国实现世界卫生组织 2030 年儿童乙肝表面抗原（HBsAg）感染率降至 0.1% 目标的主要影响因素，需将 2030 年成功阻断覆盖率扩大到 80% 或 90% 方可确保我国如期实现该目标[22]，这可能是我国进一步降低低年龄人群乙肝发病率的关键。

综上所述，我国甲肝疫苗、乙肝疫苗纳入 EPI 后，目标人群发病率明显下降，为甲肝、乙肝的控制发挥了关键作用。2004—2020 年我国甲肝、乙肝高发人群均出现了明显变化，高发年龄均出现向高年龄组转移的趋势，我国应针对新特征实施更有针对性的防控措施。

数据可用性声明 本分析中使用的所有数据均可从公开数据库下载（网站地址：https://www.phsciencedata.cn/Share/）。

参考文献

[1] Odenwald M A, Paul S. Viral hepatitis: past, present, and future[J]. World Journal of Gastroenterology, 2022, 28(14): 1405-1429.

[2] Van Damme P, Pintó R M, Feng Z D, et al. Hepatitis A virus infection[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2023, 9(1): 51.

[3] Wang F S, Fan J G, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.

[4] Wang F Z, Sun X J, Wang F, et al. Changing epidemiology of hepatitis A in China: evidence from three national serological surveys and the national notifiable disease reporting system[J]. Hepatology, 2021, 73(4): 1251-1260.

[5] Guo Y H, Zhang L, Feng D X, et al. The impact of universal live attenuated hepatitis A vaccines in Henan, China, 2005–2018[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2020, 93: 163-167.

[6] Wang J, Huang Y G, Zeng Y, et al. Epidemiological and clinical profile of pediatric hepatitis B virus infections in Wuhan: a retrospective cohort study[J]. BMC Pediatrics, 2023, 23(1): 636.

[7] Cui F Q, Li L, Hadler S C, et al. Factors associated with effectiveness of the first dose of hepatitis B vaccine in China: 1992–2005[J]. Vaccine, 2010, 28(37): 5973-5978.

[8] Rosenberg P S, Miranda-Filho A, Whiteman D C. Comparative age-period-cohort analysis[J]. BMC Medical Research Methodology, 2023, 23(1): 238.

[9] Li J, Xie D D, Cui H L, et al. Trends in the burden and determinants of HIV in the Asia-Pacific region (1990–2019): an age-period-cohort analysis of the 2019 Global Burden of Disease Study[J]. Journal of Medical Virology, 2024, 96(6): e29724.

[10] Dong Z, Wang Q Q, Yu S C, et al. Age-period-cohort analysis of pulmonary tuberculosis reported incidence, China, 2006–2020[J]. Infectious Diseases of Poverty, 2022, 11(1): 85.

[11] Wang D D, Hu X Z, Xu H, et al. Trend analysis and age-period-cohort effects on morbidity and mortality of liver cancer from 2010 to 2020 in Guangzhou, China[J]. Frontiers in Oncology, 2024, 14: 1387587.

[12] Schmid V J, Held L. Bayesian age-period-cohort modeling and prediction–BAMP[J]. Journal of Statistical Software, 2007, 21(8): 1-15.

[13] Okui T. Age-period-cohort analysis of healthy lifestyle behaviors using the National Health and Nutrition Survey in Japan[J]. Journal of Preventive Medicine and Public Health, 2020, 53(6): 409-418.

[14] Wu B, Tobe R G, Yan M X, et al. Trends of global burden related to HBV and HCV from 1990 to 2019: an age-period-cohort analysis[J]. Journal of Medical Virology, 2023, 95(3): e28663.

[15] 刘天, 王丽, 阮德欣, 等. 荆州市 2005—2021 年<10 岁儿童乙型肝炎发病趋势的年龄–时期–队列模型分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2022, 28(4): 422-426.

[16] Ming B W, Li L, Huang H N, et al. The effectiveness of national expanded program on immunization with hepatitis A vaccines in the Chinese Mainland: interrupted time-series analysis[J]. JMIR Public Health and Surveillance, 2024, 10: e53982.

[17] Cui F Q, Hadler S C, Zheng H, et al. Hepatitis A surveillance and vaccine use in China from 1990 through 2007[J]. Journal of Epidemiology, 2009, 19(4): 189-195.

[18] Sun X J, Wang F Z, Zhang G M, et al. Progress towards hepatitis A control and prevention through 2019: the National Immunization Program of China[J]. China CDC Weekly, 2020, 2(31): 591-595.

[19] Wu Y Q, Wang P Y, Huang Y, et al. Assessing the effectiveness of the expanded hepatitis A vaccination program in China: an interrupted time series design[J]. BMJ Global Health, 2024, 9(2): e013444.

[20] Link-Gelles R, Hofmeister M G, Nelson N P. Use of hepatitis A vaccine for post-exposure prophylaxis in individuals over 40 years of age: a systematic review of published studies and recommendations for vaccine use[J]. Vaccine, 2018, 36(20): 2745-2750.

[21] Zhang M Y, Wu R H, Xu H Q, et al. Changing incidence of reported viral hepatitis in China from 2004 to 2016: an observational study[J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e028248.

[22] Liu W J, Zhuang T Y, Xia R Y, et al. Modelling the prevalence of hepatitis B towards eliminating it as a major public health threat in China[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1): 1179.