

中国子宫颈癌1987-2014年死亡趋势的 Joinpoint回归分析

周 薇¹, 张志将^{1,2}, 王丽君¹, 刘晓雪¹, 宇传华^{1,2}

1. 武汉大学健康学院流行病学与卫生统计学系, 湖北 武汉 430071 ;
2. 武汉大学全球健康研究中心, 湖北 武汉 430071

[摘要] **背景与目的:** 子宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着女性的健康。密切掌握中国女性子宫颈癌死亡现状及近30年间的变化趋势, 为子宫颈癌的防控策略提供科学依据。**方法:** 汇总1987—2014年中国女性子宫颈癌死亡率数据, 描述年龄标化率和截缩率的特征及趋势, 利用Joinpoint回归模型估计子宫颈癌死亡率的变化趋势。**结果:** 1987—2014年, 农村女性子宫颈癌死亡率整体高于城市, 城市及农村年均变化均呈现下降趋势, 且农村平均下降速度显著快于城市, 城市平均每年下降1.79%($P<0.01$), 农村平均每年下降3.94%($P<0.01$)。城乡差距逐渐减小, 2010年之后城市截缩率超过农村。城市30~54岁女性子宫颈癌死亡率随年份上升, 城市高龄女性及农村30~54岁女性随年份下降。**结论:** 1987—2014年, 中国女性子宫颈癌死亡情况整体好转, 但城市中青年人持续上升, 城乡高龄人群在近10年也出现明显的上升趋势。

[关键词] 子宫颈癌; 死亡率; Joinpoint回归; 趋势

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.08.006

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)08-0634-07

Joinpoint regression analysis for the trends of cervical cancer mortality between 1987-2014 in China ZHOU Wei^{1,2}, ZHANG Zhijiang¹, WANG Lijun¹, LIU Xiaoxue¹, YU Chuanhua^{1,2} (1.Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China; 2. Global Health Institute, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China)

Correspondence to: ZHANG Zhijiang E-mail: zhang22968@163.com

[Abstract] Background and purpose: Cervical cancer is one of the most common malignant tumors and poses a great threat to women's fitness. Monitoring its present status and variations over the past 3 decades could provide scientific basis for prevention and control strategies of cervical cancer in China. **Methods:** This study collected the mortality rates of cervical cancer data in Chinese women from 1987 to 2014, described the features and trends of age-standardized rates and truncated rates, and estimated the variations via joinpoint regression models. **Results:** The mortality rates of cervical cancer for rural women were roughly higher than those for urban women. It showed downward trends for both urban and rural women, and the average rate of decrease for rural women (AAPC=3.94%, $P<0.01$) was higher than that for urban women (AAPC=1.79%, $P<0.01$). The gap between urban and rural areas was narrowing, with urban rates exceeding rural rates after 2010. The mortality rates of cervical cancer increased with time for urban women aged from 30 to 54, decreased with time for the elderly urban women and all the rural women. **Conclusion:** The overall mortality rates of cervical cancer took a desirable turn in China over the past 3 decades, while the status for the middle-aged urban women was getting worse as well as the elderly in both urban and rural areas during the past 10 years.

[Key words] Cervical cancer; Mortality; Joinpoint regression; Trends

子宫颈癌是危害女性健康的主要恶性肿瘤之一, 仅次于乳腺癌占据女性生殖系统恶性肿瘤的

第二位, 对女性的生命健康造成了极大威胁。全球由于子宫颈癌损失的健康寿命年中, 有85%来自发展中国家; 而近年来, 由于子宫颈癌普查以

基金项目: 国家自然科学基金(81641123)。

通信作者: 张志将 E-mail: zhang22968@163.com

及人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗的推广应用,发达国家子宫颈癌的发病、死亡率逐渐下降。世界癌症负担最新数据显示^[1],2013年发展中国家子宫颈癌的发病率和死亡率分别是发达国家的1.64倍和2.10倍。中国在降低子宫颈癌的发病率和死亡率上做了大量工作,发病率和死亡率都大幅下降。但随着社会和经济的发展,居民性行为习惯也不断发生改变,如首次性行为提前,性伴侣数量增加等,这些都是子宫颈癌发病的危险因素。因此开展子宫颈癌的监测具有重要意义。本研究旨在分析1987—2014年间我国宫颈癌患者死亡分布特征和趋势变化。

1 资料和方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于:①世界肿瘤死亡数据库(WHO Cancer Mortality Database, IARC)中1987—2000年中国子宫颈癌死亡数据;②《中国卫生统计年鉴(2003—2015)》(2013年以后更名为《中国卫生和计划生育统计年鉴》)2003—2014年中国子宫颈癌死亡数据。两部分数据均来源于中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会统计信息中心(Center for Health Information and Statistics, CHIS),该中心于1973年成立,数据结果基于全国各省、自治区的约10%的人口(1.0~1.2亿)^[2]。本研究将两部分数据合并以得到更长的时间趋势。由于2001年数据缺失,2002年我国首次使用ICD-10国际疾病分类统计标准,部分地区未上报相关数据而可能导致2002年结果与实际不符,故采用线性内插法,利用相邻两年(2000和2003年)数据对2001和2002年的缺失值进行填补:使用最靠近内插点的2个已知数据点确定一条直线,继而求出内插点的逼近值,此处缺失数目 $n=2$,故采用(1/3, 2/3)的比例进行线性内插。

1.2 方法

1.2.1 基本统计指标

汇总1987—2014年中国女性子宫颈癌死亡率数据,按照地区(城市/农村)和年龄组(小于1, 1~, 5~, 10~, ..., 80~, 85~)进行分层,分别计算城市和农村两组女性子宫颈癌死亡情况的年龄标化率(age-standardized rates, ASRs)和30~59岁截缩率(truncated rates, TRs)。其中,年龄标化率的计算采用2000年全国第五次人口普查的标准人口构成,简称为“中标率”。中国女性子宫颈癌死亡年龄多分布在30~59岁之间^[3],30岁之前发病率、死亡率极低,而高年龄组患者常不易确诊为某项单一疾病或疾病分型,所以本研究计算30~59岁年龄段的子宫颈癌死亡率,又称为截缩率。

1.2.2 Joinpoint回归分析

Joinpoint模型的拟合采用美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)开发的Joinpoint Regression Software(4.2.0.1版本)^[4],此软件可利用子宫颈癌死亡率拟合对数线性模型(基于泊松分布),通过蒙特卡洛置换检验(Monte Carlo permutation test)方法判断连接点的个数、每个连接点的位置及相应的 P 值,最佳模型根据贝叶斯信息准则(Bayesian Information Criterion, BIC)进行选择^[5]。本研究中,模型参数设置最多允许4个连接点, $P<0.05$ 代表该连接点差异有统计学意义。

分别利用城市和农村两组人群的子宫颈癌死亡率拟合Joinpoint模型,计算年度变化百分比(annual percent change, APC)和平均年度变化百分比(average annual percent change, AAPC),评价近年来城市和农村及不同年龄段人群的子宫颈癌死亡趋势。若APC大于0,说明死亡率逐年递增,反之逐年递减;若无连接点,则APC=AAPC,说明该组数据总体趋势呈单调递增或递减趋势。然后,利用该软件的组间比较选项(pairwise comparison),进行重合

性检验(test of coincidence)和平行性检验(test of parallelism), 从而判断城市和农村女性子宫颈癌死亡率随时间变化的曲线是否一致或平行。

2 结 果

2.1 子宫颈癌年龄标化死亡率及截缩死亡率

分别计算城市和农村女性子宫颈癌中标死亡率及30~59岁人群的截缩死亡率, 结果如图1所示。近30年来, 中国女性子宫颈癌死亡率大致呈现先下降后上升趋势, 且2004年以前农村女性子宫颈癌死亡率明显高于城市, 截缩率的结果显示出30~59岁高发人群的城乡差异尤为明显。1999—2005年间, 农村标化死亡率迅速下降, 城市或有上升, 城乡差异逐步缩小, 截缩率趋势显示, 2010年以后, 我国女性子宫颈癌高发年龄段的死亡率已出现城市反超农村的情形。

2.2 子宫颈癌死亡率时间趋势分析

城市和农村女性子宫颈癌死亡率的APC和AAPC结果见表1。中标率结果显示, 城市女性1987—2014年整体显示为下降趋势, 平均每年下降1.79%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其中, 1987—1994年快速下降, 1994—2008年缓慢下降, 2008—2014年快速上升, 经历了先好转后恶化的过程。农村女性1987—2014年整体显示为下降趋势, 平均每年下降3.94%, 有统计学显著性; 其中, 1987—2002年快速下降, 其

后的下降趋势差异无统计学意义($P > 0.05$)。

城市、农村两组人群子宫颈癌中标率的组间比较结果显示, 两者的转折点不同, 且趋势不平行($P < 0.01$)。结合图1曲线位置和表1中标率AAPC值可以得出, 1987—2014年间, 农村女性子宫颈癌死亡率整体高于城市, 且农村平均下降速度显著快于城市。

为了更加清晰地展现各年龄组死亡率随时间的变化情况, 我们将Joinpoint回归模型拟合结果表示为半对数折线图。其中折线上的几何标记对应该年龄组Joinpoint回归曲线的连接点。城市女性拟合结果显示, 30~54岁人群呈现明显上升趋势, 其中以35~39岁年龄组上升速度最快, 平均每年上升6.03%, 60岁以上人群呈现下降趋势, 平均每年下降3.68%~6.37%; 且65岁以上人群呈现明显的先下降后上升的趋势, 大致在2004—2008年间达到死亡率最低点。农村女性拟合结果显示, 25岁以上人群子宫颈癌死亡率随年份呈现波动性下降趋势(35~39岁年龄组差异无统计学意义), 其中以60岁以上人群下降速度最快, 平均每年下降4.64%~5.94%; 农村80岁以上年龄组呈现显著的先下降后上升趋势, 近10年来明显上升(与城市60岁以上人群趋势类似)。虽然28年来, 我国女性子宫颈癌死亡率总体显示为下降趋势, 但也出现了某些明显的恶化现象, 如部分年龄组30年间持续上升、部分年龄组近年出现明显反弹(表1, 图2)。

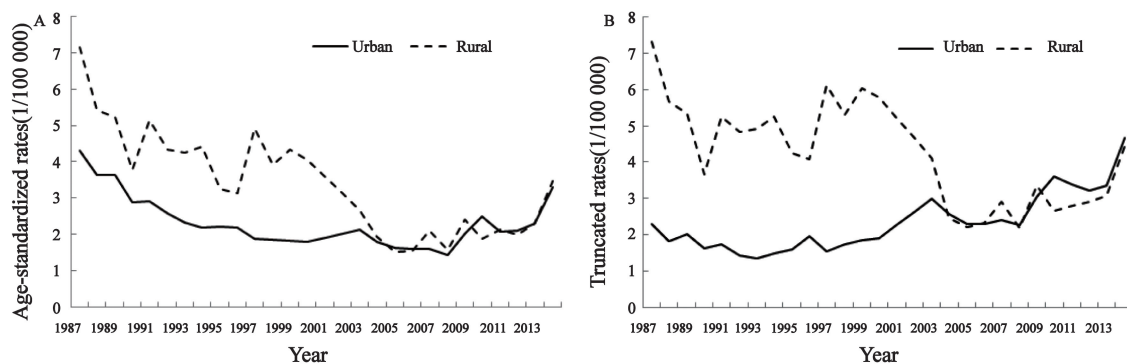


图1 中国女性1987—2014年子宫颈癌中标死亡率及30~59岁人群截缩死亡率

Fig. 1 Age-standardized rates and truncated rates (30-59) of cervical cancer mortality for Chinese women from 1987 to 2014

A: Age-standardized rates; B: Truncated rates

表 1 1987—2014 年中国女性子宫颈癌年龄别死亡率逐年变化情况

Tab. 1 Annual changes in cervical cancer mortality rates for Chinese women from 1987 to 2014

Age/year	Urban		Rural	
	APC(%)	AAPC(%)	APC(%)	AAPC(%)
ASR	1987-1994: -9.15*		1987-2002: -3.41*	
	1994-2008: -1.78*	-1.79*	2002-2005: -23.51	-3.94*
	2008-2014: 10.04*		2005-2014: 7.28	
20-	1987-2014: 1.82	1.82	1987-2009: 0.99	-0.48
			2009-2014: -37.38	
25-	1987-2014: 0.52	0.52	1987-1989: 71.39	-4.69*
			1989-1993: -24.62	
			1993-1997: 33.58*	
			1997-2000: -39.79	
30-	1987-2014: 4.66*	4.66*	2000-2014: 1.09	-2.69*
			1987-2001: 0.21	
			2001-2007: -18.58	
35-	1987-2008: 7.42*	6.03*	2007-2014: 15.03	-0.86
			2008-2014: -0.03	
40-	1987-2014: 5.34*	5.34*	1987-2014: -1.75*	-1.75*
45-	1987-2014: 4.38*	4.38*	1987-1990: -15.99*	-2.88*
			1990-2001: 4.03*	
			2001-2006: -26.43*	
			2006-2014: 14.37*	
50-	1987-1992: -8.59	3.53*	1987-2014: -0.86	-2.51*
			1992-2012: 3.70*	
			2000-2005: -15.99*	
			2012-2014: 37.54	
55-	1987-1998: -8.70*	-0.82	2005-2012: -0.91	-3.64*
			1998-2003: 16.28*	
			2003-2006: -24.76	
			2006-2014: 13.09	
60-	1987-1994: 13.85*	-3.68*	1987-2014: -5.06*	-5.06*
			1994-2008: -4.47*	
			2008-2014: 18.88*	
65-	1987-2008: -8.82*	-5.35*	1987-1996: -9.42*	-5.02*
			2008-2014: 20.24*	
			1996-1999: 9.99	
70-	1987-2008: -8.44*	-6.37*	1999-2005: -19.16	-5.94*
			2008-2014: 10.89*	
			2005-2014: 10.70*	
75-	1987-2008: -7.36*	-6.06*	1987-2011: -7.51*	-4.81*
			2008-2014: 4.94*	
80-	1987-2002: -9.38*	-6.26*	2011-2014: 35.31	-4.64*
			2002-2014: 0.09*	
85-	1987-2004: -9.25*	-5.08*	1987-2012: -5.81*	-5.72*
			2004-2014: 6.52*	
			2006-2014: 8.49*	

ASR: Age standardized rates; APC: Annual percent change; AAPC: Average annual percent change; *: $P < 0.05$

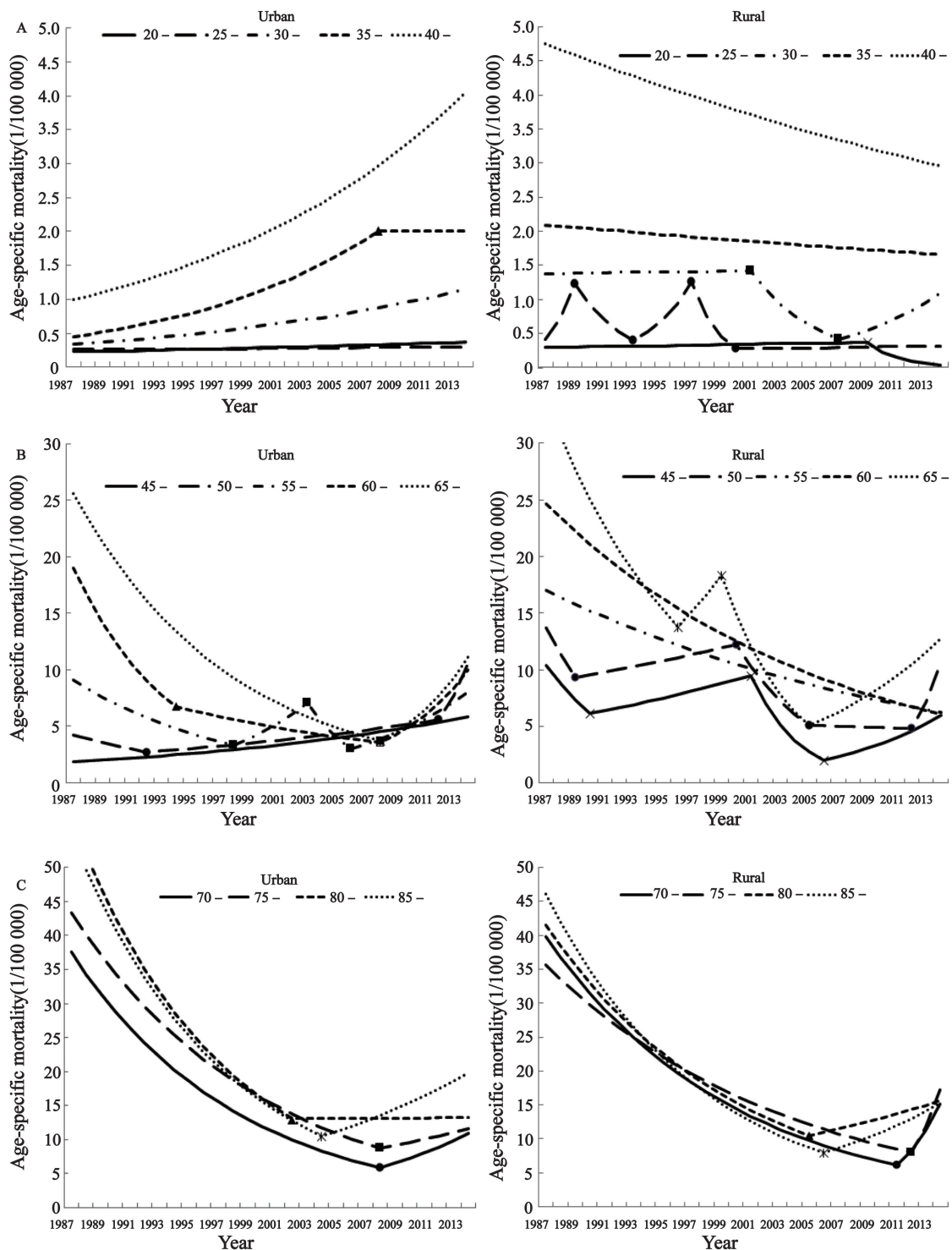


图2 1987—2014年中国女性宫颈癌年龄别死亡率逐年变化情况

Fig. 2 Annual changes in cervical cancer mortality rates for Chinese women from 1987 to 2014

The geometric marks on the curves correspond to the joinpoints on those curves; A: Aged from 20-45; B: Aged from 45-70; C: With the age more than 70 years old

3 讨 论

本研究显示, 我国宫颈癌年龄标化死

亡率较30年前明显降低, 1987—2014年间, 城市平均每年下降1.79%, 农村平均每年下降3.94%。而仔细分析后, 我们发现了某些明显的恶化迹象。首先, 年龄标化率并非持续下降,

城市在2008年之后、农村在2005年之后开始上升。全国肿瘤登记中心的数据分析结果^[6]与本研究结果相似,该数据证实了2001年以后,我国城乡居民子宫颈癌的发病率和死亡率明显上升。其次,城市中年(30~54岁)女性子宫颈癌死亡率逐年上升,高龄人群下降,农村中低龄人群下降速率明显慢于高龄人群,且现有的研究显示^[7],我国子宫颈癌发病趋向年轻化,这些都提示,中低龄女性的子宫颈癌防治工作必须引起足够重视。再次,城市女性子宫颈癌死亡的恶化情况尤为严重,中青年人群的子宫颈癌死亡率已超过农村。最后,虽然城市高龄女性和农村女性子宫颈癌发病和死亡情况逐渐好转,但近10年来城市和农村高龄女性,城市65岁及以上,农村80岁及以上,均出现了显著的升高趋势。对数据结果表现出的明显的好转和恶化趋势,我们进行了初步分析与推测。

子宫颈癌发病和死亡的流行病学特点与经济、行政区域、人群(年龄、职业、种族等)等均有关。据研究,子宫颈癌发病的危险因素主要有:HPV感染、单纯疱疹病毒2型(herpes simplex virus type 2, HSV-2)感染、早婚、早育、多孕、多产、首次性交年龄小、性伴侣数大于2、主动或被动吸烟、受教育程度低、收入低以及遗传易感性等^[8-13]。其中,高危型HPV持续感染是目前公认的首要危险因素,且其他某些因素也可能通过HPV感染而间接影响子宫颈癌的发生,如性生活活跃程度是导致不同年龄段HPV感染率不同的首要影响因素,首次性交年龄小提示过早感染HPV的可能性,性伴侣过多可能增加HPV感染的机会,而吸烟可能增加感染个体的HPV荷载量^[14]。另一方面,子宫颈癌的预后除了受到上述可能引起发病的因素外,还包括其他诸多因素,如病理分型、临床分期、淋巴结转移、肿瘤大小、治疗方案以及人群子宫颈癌筛查水平等因素^[15-17],这些因素在很大程度上受国家医疗卫生保障体系和居民的经济状况、受教育程度等方面的影响。近30年来,我国城乡子宫颈癌死亡率下降,农村降幅大于城市,不仅反映出我

国居民,尤其是农村居民的生活水平和卫生条件不断改善,也展现了上世纪五十年代以来,国家对子宫颈癌诊疗及HPV筛查取得的可喜成果。

本研究结果显示,城市逐年数据较为平稳,而农村相邻年份的数据波动很大,且Joinpoint回归结果也显示出更多的转折点,这可能由于农村人口流动性大,且数据收集质量相对较差等导致。我国女性子宫颈癌死亡率曾一度呈现为农村高于城市的特点,源于农村经济及医疗卫生条件相对落后,农村女性缺乏相关知识,没有采取积极的防治措施。但中低龄人群子宫颈癌死亡率转而升高、城市反超农村这些情形给我们敲响了警钟。改革开放近40年来,随着我国经济多元化发展不断深入,居民性行为观念发生改变,首次性行为年龄提前,不安全性行为造成的HPV等感染概率显著增加,这些都易导致宫颈癌的发生。另外,近10年来城市和农村出现高龄女性宫颈癌死亡率增高的趋势可能也与此相关。由于环境变化通常在年轻的出生队列中产生作用,直到该出生队列到达他们对疾病的易感年龄时才表现出这种作用,而且,老年群体对变化的感知较弱,相同强度的变化对年轻队列可能产生较强的效应^[18]。

目前,我国城乡女性高危型HPV感染率均居高不下^[19],对子宫颈癌筛查等的认知度较低^[20-21],女性人群定期进行子宫颈癌筛查率很低,且进行筛查的人群主要依托在职单位和企业提供的体检来实现。面对我国子宫颈癌死亡率近年增加的情况,采取有力的措施已势在必行:使用经济高效的子宫颈癌筛查技术,在农村继续实施子宫颈癌免费筛查项目,重视社会健康宣传,提倡健康的性行为,预防女性生殖系统感染等,从而有效地降低宫颈癌发病、死亡率。

[参 考 文 献]

- [1] FITZMAURICE C, DICKER D, PAIN A, et al. The global burden of cancer 2013 [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 505-527.

- [2] YANG L, PARKIN D M, LI L D, et al. A comparison of the sources of cancer mortality in China [J] . *Cancer Causes Control*, 2004, 15(7): 681-687.
- [3] 马 松, 安 琳. 1996—2005年中国女性宫颈癌死亡水平研究 [J] . *现代预防医学*, 2009, 36(1): 47-50.
- [4] National Cancer Institute. Joinpoint Trend Analysis Software(v.4.2.0.1) [EB/OL] . (2015-06-23)http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/.
- [5] KIM H J, FAY M P, FEUER E J, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates [J] . *Stat Med*, 2000, 19(3): 335-351.
- [6] 胡尚英, 郑荣寿, 赵方辉, 等. 1989至2008年中国女性子宫颈癌发病和死亡趋势分析 [J] . *中国医学科学院学报*, 2014, 36(2): 119-125.
- [7] 赵方辉, 胡尚英, 张思维, 等. 2004—2005年中国居民子宫颈癌死亡情况及30年变化趋势 [J] . *中华预防医学杂志*, 2010, 44(5): 408-412.
- [8] 周 权, 黄民主, 黄 霜, 等. 中国已婚妇女宫颈癌发病影响因素Meta分析 [J] . *中国癌症杂志*, 2011, 21(2): 125-129.
- [9] CHEN C, MADELEINE M M, WEISS N S, et al. Glutathione S-transferase M1 genotypes and the risk of squamous carcinoma of the cervix: A population-based case-control study [J] . *Ame J Epidemiol*, 1999, 150(6): 568-572.
- [10] CAI H B, DING X H, ZHOU Y F, et al. Risk factors for cervical cancer in China: a case-control study [J] . *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29(1): 72-75.
- [11] 庄 勋, 顾晓梅, 何爱琴, 等. 宫颈癌危险因素的流行病学调查 [J] . *中国妇幼保健*, 2008, 23(28): 4053-4056.
- [12] 汤惠茹, 乌兰娜, 刘志红, 等. 子宫颈上皮内瘤变患者高危因素的分析 [J] . *中华妇产科杂志*, 2006, 41(8): 564-566.
- [13] 张琳琳, 张品南, 苏志春, 等. 宫颈液基细胞学检查与高危型HPV检测在宫颈癌前病变早期筛查中的对比性研究 [J] . *中国癌症杂志*, 2008, 18(12): 947-949.
- [14] UNDERWOOD S M, RAMSAY-JOHNSON E, DEAN A, et al. Expanding the scope of nursing research in low resource and middle resource countries, regions, and states focused on cervical cancer prevention, early detection, and control [J] . *J Natl Black Nurses Assoc*, 2009, 20(2): 42-54.
- [15] 张 蕾, 忙尼沙·阿不都拉, 胡尔西旦·尼牙孜, 等. 早期宫颈癌患者预后影响因素研究 [J] . *中国全科医学*, 2011, 14(14): 1517-1522.
- [16] 王 静, 许可葵, 史百高, 等. 4374例宫颈癌患者预后及其影响因素分析 [J] . *中国肿瘤*, 2014, 23(4): 281-288.
- [17] 刘兰芳, 孙海燕. 831例35岁以下妇女宫颈癌的临床病理特点和预后 [J] . *中国癌症杂志*, 2008, 18(4): 298-301.
- [18] CHUNG R Y, SCHOOLING C M, COWLING B J, et al. How does socioeconomic development affect risk of mortality? An age-period-cohort analysis from a recently transitioned population in China [J] . *Ame J Epidemiol*, 2010, 171, 40(3): 345-356.
- [19] 赵方辉, 胡尚英, 王少明, 等. 高危型人乳头瘤病毒载量与子宫颈病变的关系 [J] . *中华预防医学杂志*, 2009, 43(7): 565-570.
- [20] 肖 丽, 杨雪钧, 王红静, 等. 成都市608名社区妇女宫颈癌认知、态度、行为调查 [J] . *现代预防医学*, 2013, 40(4): 706-709.
- [21] 李 静, 屠 铮, 赵 超, 等. 北京市社区妇女人乳头瘤病毒感染率及其对HPV和疫苗认知情况的调查分析 [J] . *中国肿瘤*, 2008, 17(3): 168-172.

(收稿日期: 2017-08-04 修回日期: 2017-03-02)