

基于2021年全球疾病负担数据库的中国肝母细胞瘤疾病负担分析

罗涛^{1,2}, 王森鑫³, 杨尚儒^{1,2}, 赵学安^{1,2}, 周文策^{1,2}

1 兰州大学第二医院(兰州大学第二临床医学院)普外科, 兰州 730000

2 甘肃省环境肿瘤学重点实验室, 兰州 730000

3 山西医科大学第二医院血液科, 太原 030000

通信作者: 周文策, zhouwc129@163.com (ORCID: 0000-0002-0529-7777)

摘要: **目的** 分析1990—2021年中国肝母细胞瘤(HB)疾病负担的时空变化特点并进行未来预测,研究疾病负担与社会经济因素的相关性。**方法** 从2021年全球疾病负担数据库(GBD)获取1990—2021年中国HB的疾病负担数据:发病、死亡、伤残调整生命年(DALY)的绝对数和年龄标准化率;利用Joinpoint回归模型分析疾病负担情况的时间变化趋势,构建年龄-时期-队列(APC)模型解析驱动疾病负担变化的3个主要因素的贡献情况,通过健康不平等分析研究疾病负担情况与社会人口学指数(SDI)的关系,构建自回归积分滑动平均模型和贝叶斯年龄周期模型对HB的疾病负担进行未来预测。**结果** 1990—2021年中国HB疾病负担显著下降,发病数减少75.62%(全球减少42.69%),死亡数下降86.26%(全球下降49.96%),DALY降低86.32%(全球降低49.93%)。疾病的年龄标准化发病率(ASIR)、年龄标准化死亡率(ASMR)、年龄标准化伤残调整生命率[AS(DALY)R]均下降,分别降低3.90%、4.44%、5.93%,下降程度均高于全球水平(2.03%、2.19%、2.73%)。APC模型显示年龄效应(25.17%)和流行病学趋势(87.46%)是主要驱动因素,SDI与疾病负担呈非线性相关。预测模型显示2021年后ASIR将持续下降,ASMR和AS(DALY)R将保持稳定。**结论** 1990—2021年中国HB疾病负担呈下降趋势,年龄效应和流行病学趋势是主要驱动因素,SDI相关分析提示需关注中高发展水平地区的防控优化。预测结果表明当前防治策略具有持续效益,但需警惕特定年龄段的疾病风险。

关键词: 肝母细胞瘤; 患病代价; 流行病学研究

基金项目: 国家自然科学基金(82260555); 甘肃省科技重大专项(22ZD6FA021-4)

Disease burden analysis of hepatoblastoma in China based on the 2021 global burden of disease database

LUO Tao^{1,2}, WANG Senxin³, YANG Shangru^{1,2}, ZHAO Xuean^{1,2}, ZHOU Wence^{1,2}

1. Department of General Surgery, The Second Hospital of Lanzhou University, The Second Clinical Medical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Provincial Key Laboratory of Environmental Oncology, Lanzhou 730000, China;

3. Department of Hematology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: ZHOU Wence, zhouwc129@163.com (ORCID: 0000-0002-0529-7777)

Abstract: Objective To investigate the spatiotemporal changes of the disease burden of hepatoblastoma (HB) in China from 1990 to 2021, to predict future trends, and to analyze the correlation between disease burden and socioeconomic factors.

Methods The 2021 Global Burden of Disease database was used to obtain the disease burden data of HB in China in 1990—2021, including the absolute numbers and age-standardized rates of incidence, mortality, and disability-adjusted life years (DALY). The Joinpoint regression model was used to analyze the temporal trends in disease burden, and an age-period-cohort (APC) model was constructed to investigate the contribution of three main factors driving the changes in disease burden. Health inequality analysis was used to investigate the correlation between disease burden and the socio-demographic index (SDI), and Autoregressive Integrated Moving Average and Bayesian Age-Period-Cohort models were established to predict the future disease burden of HB. **Results** There was a significant reduction in the disease burden of HB in China from 1990 to 2021, and the

numbers of incidence, mortality, and DALY were reduced by 75.62% (42.69% globally), 86.26% (49.96% globally), and 86.32% (49.93% globally), respectively. The age-standardized incidence rate (ASIR), age-standardized mortality rate (ASMR), and age-standardized DALY rate [AS(DALY)R] of the disease were reduced by 3.90%, 4.44%, and 5.93%, respectively, with greater reductions than the global levels (2.03%, 2.19%, and 2.73%, respectively). The APC model showed that age effect (25.17%) and epidemiological trend (87.46%) were the main driving factors, and nonlinear correlation was observed between SDI and disease burden. Predictive models showed that ASIR would continue to decline after 2021, while ASMR and AS(DALY)R would remain stable. **Conclusion** There was a tendency of reduction in the disease burden of HB in China in 1990—2021, with age effect and epidemiological trend as the main driving factors, and the SDI correlation analysis shows that it is needed to focus on the optimization of prevention and control in regions with medium to high levels of development. Prediction results indicate the sustained effectiveness of current prevention and control strategies, but the risk of diseases in specific age groups should be closely monitored.

Key words: Hepatoblastoma; Cost of Illness; Epidemiologic Studies

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82260555); Gansu Provincial Major Science and Technology Projects (22ZD6FA021-4)

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是一种常发生于儿童的恶性肿瘤,占儿童肝脏肿瘤的50%~60%,90%的病例发生于5岁以下的人群,男性发病率略高于女性(男女比约1.5:1)。全球年发病率为1.5~2.0/100万儿童,但存在显著地域差异:亚洲地区发病率较高,欧美国家发病率相对较低,早产儿(<32周)发病风险较足月儿高4~6倍^[1-2]。

HB的预后与疾病治疗时期密切相关,疾病早期给予及时的标准治疗方案,5年生存率可达到90%,疾病晚期治疗的生存率通常不超过60%^[3]。虽然该疾病因发病年龄特点所致发病率较低,但作为一种恶性肿瘤,其治疗成本高、疾病预后不良,对家庭和社会造成的疾病负担较重,使之仍然是公共卫生领域的一个难题。本研究基于2021年全球疾病负担数据库(global burden of disease, GBD)对中国HB疾病负担现状和时间变化趋势进行了系统性研究^[4],为中国HB的防控工作提供了新的实践指导。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究基于2021年GBD数据库,从全球健康交互网站(<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>)系统提取了1990—2021年中国HB的发病、死亡和伤残调整生命年(disability-adjusted life year, DALY)等疾病负担数据,并按照年龄和性别进行了分层^[4]。

1.2 观察指标 包括发病率、死亡率、年龄标准化率(age-standardized rate, ASR)、寿命损失年(years of life lost, YLL)、伤残损失年(years lived with disability, YLD)、DALY、社会人口学指数(socio-demographic index, SDI)。计算公式如下:(1)发病率=某年新发病例数/同期风险

人口数×100 000;(2)死亡率=某年死亡病例数/同期平均人口数×100 000;(3)ASR按世界标准人口结构加权计算:
$$\text{ASR} = \frac{\sum \text{各年龄组粗率} \times \text{标准人口权重}}{\sum \text{标准人口权重}} \times 100\ 000$$
;

(4)DALY=YLL+YLD;(5)YLL=标准预期寿命—实际死亡年龄;(6)YLD=病例数×疾病伤残权重×平均伤残持续时间;(7)SDI是指基于人均收入、教育水平和总生育率构建的综合指标(0~100),用于评估疾病负担与社会经济发展的关联性。

1.3 统计学方法 研究利用R 4.4.2进行统计分析及可视化,使用Excel 2019进行数据整理。使用Joinpoint软件构建Joinpoint回归模型,分析1990—2021年中国HB疾病负担指标的时间变化趋势,采用泊松变异模型估计发病率趋势数据,显著性检验采用蒙特卡洛置换法^[5];利用Pearson相关性分析肝癌的疾病负担指标与SDI的关系;通过构建年龄-时期-队列(age-period-cohort, APC)模型,解析与时间相关的3种不同因素(年龄、时期、队列)对疾病负担状况的影响^[6]。通过分解分析识别年龄结构、人口增长和流行病趋势等因素对总体的影响。利用健康不平等分析评估疾病负担在不同SDI水平下的分布特征;利用贝叶斯年龄周期(bayesian age-period-cohort model, BAPC)和forecast包构建积分滑动平均(autoregressive integrated moving average, ARIMA)模型和BAPC模型进行肝癌疾病负担的未来预测^[7]。

2 结果

2.1 疾病负担情况 1990—2021年,中国HB的发病数由1990年的2 269例[95%不确定性区间(95%UI):

1 881 ~ 2 784) 下降至 2021 年的 553 例(95%*UI*: 391 ~ 783), 变化百分比为 -75.62%, 全球的发病数由 7 064 例(95%*UI*: 5 799 ~ 8 281) 降至 4 048 (95%*UI*: 3 252 ~ 5 000), 变化百分比为 -42.69%; 中国的死亡数由 1 570 例(95%*UI*: 1 305 ~ 1 924) 降至 216 例(95%*UI*: 155 ~ 302), 变化百分比为 -86.26%, 全球的死亡数由 4 828 (3 939 ~ 5 671) 降至 2 416 (1 922 ~ 3 019), 变化百分比为 -49.96%; 中国的 DALY 由 1990 年的 138 716 例(95%*UI*: 115 370 ~ 169 802) 降至 2021 年的 18 978 (95%*UI*: 13 614 ~ 26 641), 变化百分比为 -86.32%, 全球 DALY 由 426 365 (348 856 ~ 500 156) 降至 213 478 (170 090 ~ 267 250), 变化百分比为 -49.93% (表 1)。

中国 HB 的年龄标准化发病率 (age-standardized incidence rate, ASIR) 和年龄标准化死亡率 (age-standardized mortality rate, ASMR) 略高于全球: 如 1990 年中国和全球的 ASIR 分别为 0.21 (95%*UI*: 0.17 ~ 0.25) 和 0.11 (95%*UI*: 0.09 ~ 0.13), ASMR 分别为 0.14 (95%*UI*: 0.12 ~ 0.17) 和 0.08 (95%*UI*: 0.06 ~ 0.09); 年龄标准化伤残调整生命年率 [age-standardized DALY rate, AS (DALY) R] 分别为 12.60 (95%*UI*: 10.48 ~ 15.42) 和 6.90 (95%*UI*: 5.64 ~ 8.09) (表 2)。1990—2021 年, 中国 HB 的疾病负担 [ASIR、ASMR 和 AS (DALY) R] 整体呈现持续下降, 个别时间区段内存在上升趋势: 1990—1997 年, HB 的 ASIR、ASMR 和 AS (DALY) R

出现了上升变化, 1997 年之后则持续下降, 尤以 2001—2005 年下降速度最快, 年度变化百分比 (annual percentage change, APC) 分别为: -15.18、-14.20、-13.62, 其余时间区段内的 APC 均 < 10 (图 1、2)。

2.2 疾病负担驱动因素分解及与 SDI 的关系 APC 模型表明 HB 具有明显的年龄效应 (好发于儿童), 无明显时期和队列效应。分解分析表明, 驱动 DALY 下降的主要正向因素是人口年龄结构 (25.17%) 和流行病学改变 (87.46%), 人口增长则具有负向作用 (-12.63%) (图 3)。SDI < 0.25 时, HB 的 ASIR、ASMR 和 AS (DALY) R 与其呈正相关, > 0.25 则呈负相关, 至 0.75 左右时达到最低点, > 0.75 又出现上升, 尤以 AS (DALY) R 的正相关斜率最大。中国的 SDI 约为 0.75, 但疾病负担高于该 SDI 水平下的大多数国家或地区。不平等斜率指数 (slope index of inequality, SII) 和集中指数 (concentration index, CI) 分别用于衡量疾病负担的绝对和相对不平等程度, CI 曲线越靠近对角线表明相对健康不平等程度越轻, 结果表明, 相对于 1990 年, 2021 年富裕国家与贫穷国家 HB 的绝对健康不平等程度减小, 相对健康不平等程度有所加剧 (图 4)。

2.3 年龄结构、性别差异及未来预测 HB 通常发生在 10 岁以下的儿童, < 5 岁是疾病最高发的年龄段, 疾病导致的死亡和健康寿命损失也同样影响该人群。男性 HB 的 ASIR、ASMR 和 AS (DALY) R 略高于女性和总体人群,

表 1 1990—2021 年中国 HB 的发病、死亡、DALY 情况
Table 1 Incidence, mortality, and DALY for HB in China from 1990 to 2021

指标	地区	性别	1990年(95% <i>UI</i>)	2021年(95% <i>UI</i>)	变化百分比(95% <i>UI</i>)
发病数(例)	中国	男	1 221(992 ~ 1 497)	317(224 ~ 448)	-74.04% (-85.02% ~ -54.80%)
		女	1 048(867 ~ 1 296)	236(163 ~ 340)	-77.47% (-87.41% ~ -60.85%)
		合计	2 269(1 881 ~ 2 784)	553(391 ~ 783)	-75.62% (-85.96% ~ -58.35%)
	全球	男	3 735(3 028 ~ 4 344)	2 088(1 699 ~ 2 558)	-44.10% (-60.90% ~ -15.52%)
		女	3 328(2 657 ~ 4 001)	1 960(1 541 ~ 2 500)	-41.10% (-61.48% ~ -5.93%)
		合计	7 064(5 799 ~ 8 281)	4 048(3 252 ~ 5 000)	-42.69% (-60.72% ~ -13.77%)
死亡数(例)	中国	男	849(692 ~ 1040)	124(89 ~ 173)	-85.43% (-91.45% ~ -75.00%)
		女	721(596 ~ 896)	92(65 ~ 132)	-87.23% (-92.77% ~ -77.86%)
		合计	1 570(1 305 ~ 1 924)	216(155 ~ 302)	-86.26% (-91.95% ~ -76.88%)
	全球	男	2 548(2 050 ~ 2 972)	1 219(980 ~ 1520)	-52.18% (-67.04% ~ -25.89%)
		女	2 280(1 811 ~ 2 761)	1 198(929 ~ 1537)	-47.48% (-66.34% ~ -15.10%)
		合计	4 828(3 939 ~ 5 671)	2 416(1 922 ~ 3 019)	-49.96% (-66.10% ~ -23.35%)
DALY(例)	中国	男	74 837(61 110 ~ 91 628)	10 874(7 801 ~ 15 250)	-85.47% (-91.49% ~ -75.05%)
		女	63 880(52 688 ~ 79 391)	8 104(5 687 ~ 11 586)	-87.31% (-92.84% ~ -78.01%)
		合计	138 716(115 370 ~ 169 802)	18 978(13 614 ~ 26 641)	-86.32% (-91.98% ~ -76.91%)
	全球	男	224 735 (181 064 ~ 263 142)	107 615(86 429 ~ 134 376)	-52.11% (-67.15% ~ -25.79%)
		女	201 630 (160 044 ~ 244 339)	105 863(82 258 ~ 135 574)	-47.50% (-66.33% ~ -15.29%)
		合计	426 365 (348 856 ~ 500 156)	213 478(170 090 ~ 267 250)	-49.93% (-65.99% ~ -23.39%)

注: DALY, 伤残调整生命年; *UI*, 不确定性区间, 用于描述单个点估计的不确定性, GBD 研究的特有指标。

表2 1990—2021年中国HB的ASIR、ASMR、AS(DALY)R
Table 2 Age-standardized incidence rate, mortality rate, DALY rate of HB in China from 1990 to 2021

指标	地区	性别	1990年(95%UI)	2021年(95%UI)	EAPC(95%CI)
ASIR	中国	男	0.21 (0.17 ~ 0.26)	0.08 (0.06 ~ 0.12)	-3.78% (-4.31% ~ -3.24%)
		女	0.20 (0.17 ~ 0.25)	0.07 (0.05 ~ 0.10)	-4.07% (-4.55% ~ -3.57%)
		合计	0.21 (0.17 ~ 0.25)	0.08 (0.06 ~ 0.11)	-3.90% (-4.38% ~ -3.42%)
	全球	男	0.12 (0.09 ~ 0.14)	0.06 (0.05 ~ 0.08)	-2.16% (-2.32% ~ -2.00%)
		女	0.11 (0.09 ~ 0.13)	0.06 (0.05 ~ 0.08)	-1.89% (-2.03% ~ -1.74%)
		合计	0.11 (0.09 ~ 0.13)	0.06 (0.05 ~ 0.08)	-2.03% (-2.17% ~ -1.89%)
ASMR	中国	男	0.15 (0.12 ~ 0.18)	0.03 (0.02 ~ 0.04)	-4.27% (-4.87% ~ -3.68%)
		女	0.14 (0.12 ~ 0.17)	0.03 (0.02 ~ 0.04)	-4.68% (-5.16% ~ -4.19%)
		合计	0.14 (0.12 ~ 0.17)	0.03 (0.02 ~ 0.04)	-4.44% (-4.98% ~ -3.89%)
	全球	男	0.08 (0.06 ~ 0.09)	0.04 (0.03 ~ 0.04)	-2.32% (-2.48% ~ -2.17%)
		女	0.08 (0.06 ~ 0.09)	0.04 (0.03 ~ 0.05)	-2.04% (-2.15% ~ -1.93%)
		合计	0.08 (0.06 ~ 0.09)	0.04 (0.03 ~ 0.05)	-2.19% (-2.32% ~ -2.06%)
AS(DALY)R	中国	男	12.84 (10.49 ~ 15.71)	2.74 (1.96 ~ 3.87)	-5.83% (-6.49% ~ -5.17%)
		女	12.35 (10.19 ~ 15.35)	2.36 (1.65 ~ 3.42)	-6.07% (-6.53% ~ -5.60%)
		合计	12.60 (10.48 ~ 15.42)	2.56 (1.83 ~ 3.63)	-5.93% (-6.49% ~ -5.37%)
	全球	男	7.05 (5.68 ~ 8.26)	3.19 (2.56 ~ 3.97)	-2.73% (-2.90% ~ -2.57%)
		女	6.73 (5.34 ~ 8.16)	3.36 (2.61 ~ 4.31)	-2.30% (-2.43% ~ -2.17%)
		合计	6.90 (5.64 ~ 8.09)	3.27 (2.61 ~ 4.10)	-2.73% (-2.90% ~ -2.57%)

注: ASIR, 年龄标准化发病率; ASMR, 年龄标准化死亡率; AS(DALY)R, 年龄标准化伤残调整生命年率; UI, 不确定性区间; EAPC, 年度百分比变化估计值; 95%CI, 95% 置信区间。

如中国2021年HB的ASIR: 0.08(男)vs 0.07(女)。时间变化趋势上未显示出明显的性别差异(表2, 图1)。

ARIMA 预测模型提示, 中国HB的ASIR在2021年之后的9年间仍会持续轻度下降, ASMR和AS(DALY)R则基本维持在该水平。BAPC预测模型则提示中国HB的ASIR、ASMR和AS(DALY)R均会持续下降, 且没有明显的性别差异(图5、6)。

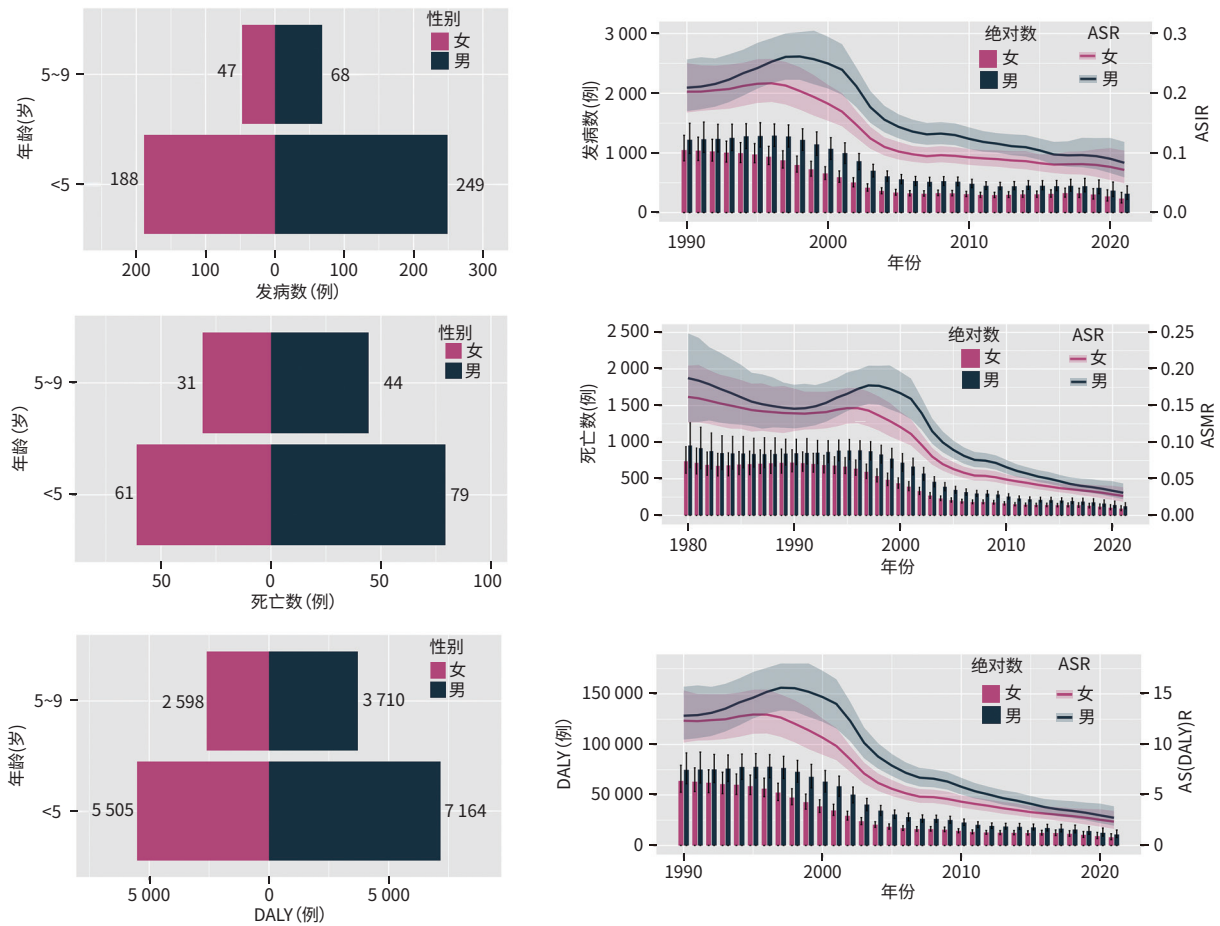
3 讨论

本研究系统揭示了中国HB疾病负担的时空演变特征: 2021年中国HB的发病率、死亡率和DALY率相对于1990年均呈现下降变化; 与既往研究相比, 本研究通过多维度指标证实了中国在该疾病防控方面的突出进展, 特别是在死亡率控制方面取得显著成效(1990—2021年下降86.26%), 这可能与产前筛查技术进步、新生儿重症监护普及以及多学科联合诊疗模式推广密切。由于本研究的数据内容涵盖新型冠状病毒(COVID-19)流行期间, 怀疑COVID-19流行对全球卫生健康系统的冲击可能对HB疾病负担数据的统计造成显著影响, 但通过Joinpoint回归分析中发现HB的疾病负担在COVID-19流行期间未出现变化节点, 说明流行期的疾病负担变化总体上与流行期前相一致, 一定程度上证明了研究结果

的稳健性, 由于Joinpoint回归分析是基于已知数据的建模, 对于数据的准确性并无法提供充分的鉴别和支持, 未来需利用更加科学的统计方法进一步证明研究结论的可信度。

HB发病的年龄分布特征与组织胚胎学的发病机制相一致: HB主要起源于胎儿期肝母细胞, 是儿童期最常见的原发性肝脏恶性肿瘤, 常发病于5岁以下的儿童, 尤其是早产、低出生体重或携带遗传综合征(如Beckwith-Wiedemann综合征、家族性腺瘤性息肉病)的患儿^[8], 其发病与Wnt/ β -catenin信号通路异常激活(70%~80%病例存在CTNNB1基因突变)、染色体11p15.5区域异常及Nrf2/KEAP1通路失调密切相关。

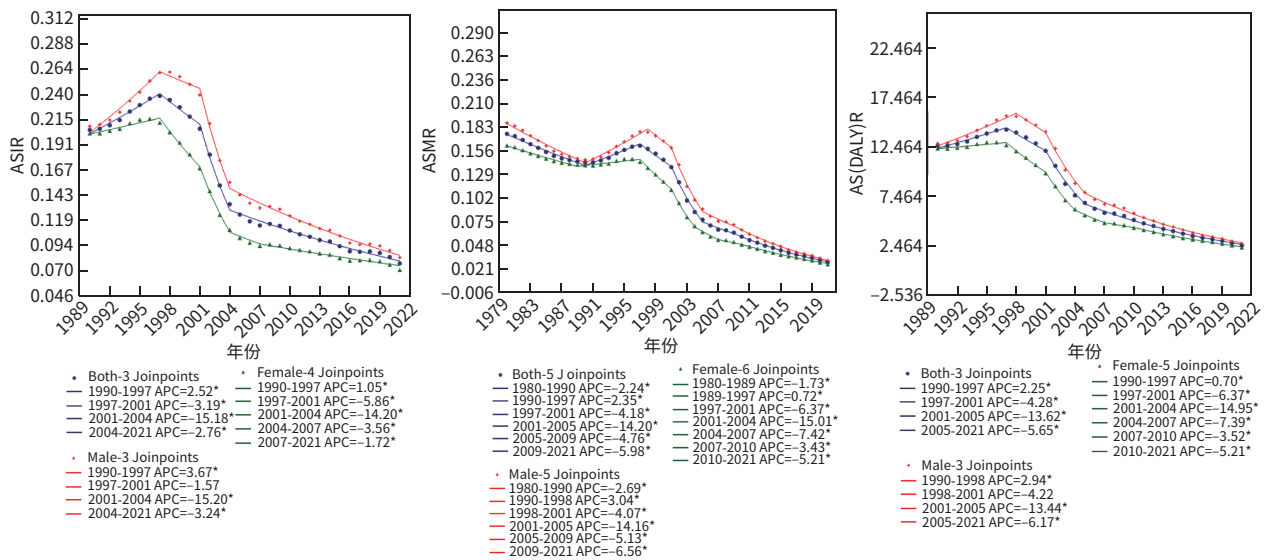
中国HB疾病负担的下降应当与疾病诊疗水平的提高密切相关: HB的典型症状包括右上腹无痛性肿块、腹胀、体重下降及少数黄疸^[9-10]; 各种先进的影像学检查(超声、CT/MRI等)结合肿瘤标志物[甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)>1 000 ng/mL]、病理活检(分型包括胎儿型、侵袭性胚胎型、小细胞未分化型及混合型)、液体活检(循环肿瘤DNA、外泌体)等技术显著提高了HB的诊断率, PET-CT进一步提高了转移及微小残留病灶的检出率^[11-12]。PRETEXT和CHIC-HS系统是当前最常用的用于指导治疗方案选择的分期系统, 用于评估肿瘤范围、血



注: ASR, 年龄标准化率; ASIR, 年龄标准化发病率; ASMR, 年龄标准化死亡率; AS(DALY)R, 年龄标准化伤残调整生命年率。

图1 2021年中国HB的发病、死亡、DALY情况及1990—2021年的变化趋势

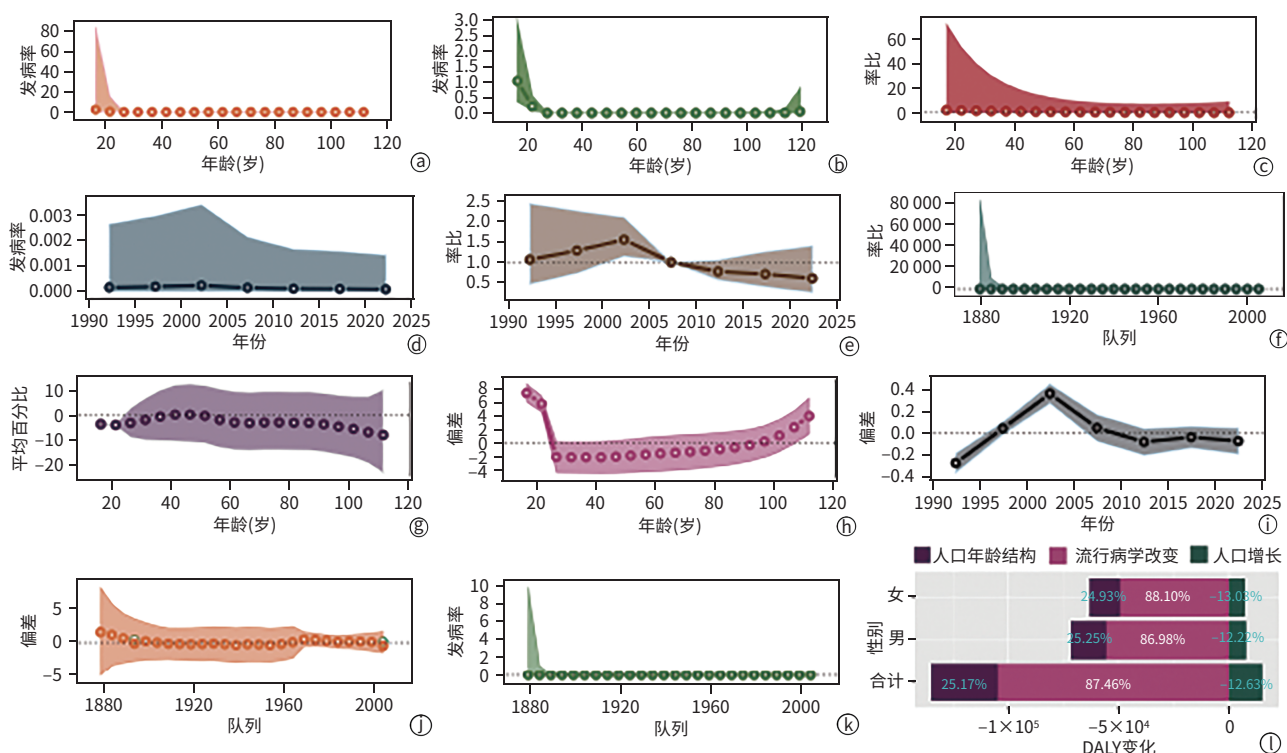
Figure 1 The incidence, mortality, and DALY of HB in China in 2021 and the changing trends from 1990 to 2021



注: ASIR, 年龄标准化发病率; ASMR, 年龄标准化死亡率; AS(DALY)R, 年龄标准化伤残调整生命年率。* $P < 0.05$ 。

图2 1990—2021年中国HB疾病负担ASR的Joinpoint回归分析

Figure 2 Joinpoint regression analysis of ASR for HB disease burden in China from 1990 to 2021



注:a,纵向年龄曲线:展示不同年龄段的发病率随时间变化的趋势;b,横截面年龄曲线:显示单个时间点不同年龄组的发病率;c,纵向与横截面相对风险的对比:显示两种方法计算的风险比的一致性;d,拟合的时间趋势:揭示1990—2025年发病率的变化;e,周期相对风险:展示不同时间段的风险变化;f,队列相对风险:分析不同出生队列的风险差异;g,局部漂移:描述每年每年年龄组的百分比变化;h,年龄偏差:评估发病率偏离整体趋势的程度;i,时间偏差:分析时间段对发病率的影响;j,队列偏差:评估不同出生队列的发病率偏离程度;k,拟合队列模式:揭示出生队列对发病率的长期影响;l,HB疾病负担的分解分析:研究人口年龄结构、人口增长和流行病学改变3个因素对于DALY变化的贡献权重。DALY,伤残调整生命年。

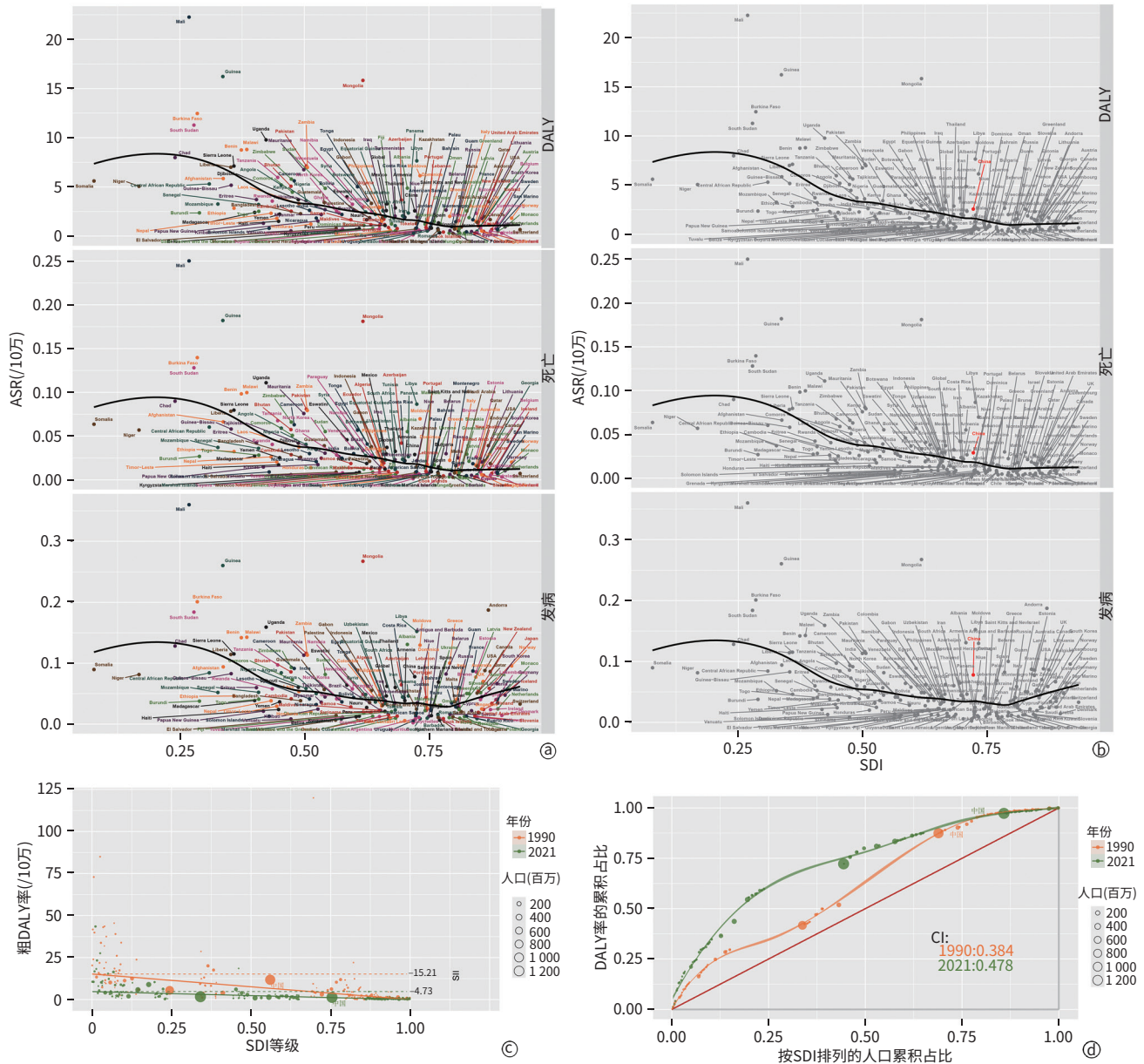
图3 中国HB疾病负担的APC模型和分解分析
Figure 3 APC model and decomposition analysis of HB disease burden in China

管侵犯及转移情况^[13-14]。HB的治疗以手术完全切除为核心,术前根据国际儿童肝脏肿瘤协作组分层方案进行新辅助化疗:低危组采用顺铂+5-氟尿嘧啶的C5V方案,高危组使用顺铂+多柔比星+卡铂强化方案,复杂病例可联合三维重建技术精准肝切除、离体肝切除自体移植(EXVIVO技术)或肝移植^[15-18];靶向治疗(β -catenin抑制剂LGK974、抗GD2单抗Dinutuximab)及免疫治疗(程序性细胞死亡受体1/程序性细胞死亡配体1抑制剂)正在临床试验中,放疗因肝脏辐射敏感性其应用受限。治疗方案的进步革新使得HB的预后得到了很大改善,中国经济社会的不断发展也为HB的诊疗提供了更丰富的医疗资源,从而改善了疾病预后^[19-20]。有研究表明,发病年龄增加、肿瘤远处转移、AFP \leq 100 ng/mL、乳酸脱氢酶与白蛋白比值 $>$ 31.6是影响HB预后的独立危险因素^[21-23]。未来研究方向包括分子分型指导个体化治疗(如NCOA2融合基因)、肿瘤微环境调控(靶向肿瘤相关巨噬细胞或抗血管内皮生长因子)、纳米载体药物(脂质体顺铂)降低毒性,而早期高危儿童AFP筛查及多学科精准诊疗体系的普及仍是

改善预后的核心策略^[24]。

中国HB疾病负担仍高于同SDI水平的其他国家,提示可能存在诊断能力差异或环境暴露因素的影响;中高SDI水平(0.75)时的疾病负担处于最低点,可能的原因包括:高SDI地区更完善的围产期保健降低了早产儿风险,而更高SDI地区内疾病负担的正相关趋势可能与社会发展所带来的代谢负担有关。同时须考虑检测偏差和医疗条件优势导致的幸存者偏差是重要的混杂因素。高SDI地区通常拥有更完善的癌症登记系统、更先进的诊断技术(如高分辨率影像检查、普及的产前筛查)以及更便捷的医疗服务获取途径,这些都极大地提高了病例的检出率和早期诊断率,并显著影响生存结局。这使得登记在册的发病率可能高于实际新发风险,同时累积的患病人数也相应增加。然而,本研究数据难以完全区分这些偏差效应与真实的生物学风险因素贡献。未来需要结合更精细的个体水平数据和环境暴露评估进行深入研究。

本研究表明男性HB疾病负担略高于女性,这与以



注: ASR, 年龄标准化率; DALY, 伤残调整生命年; SDI, 社会人口学指数; SII, 不平等斜率指数; CI, 集中指数。

图 4 HB 疾病负担与 SDI 的相关性和健康不平等分析

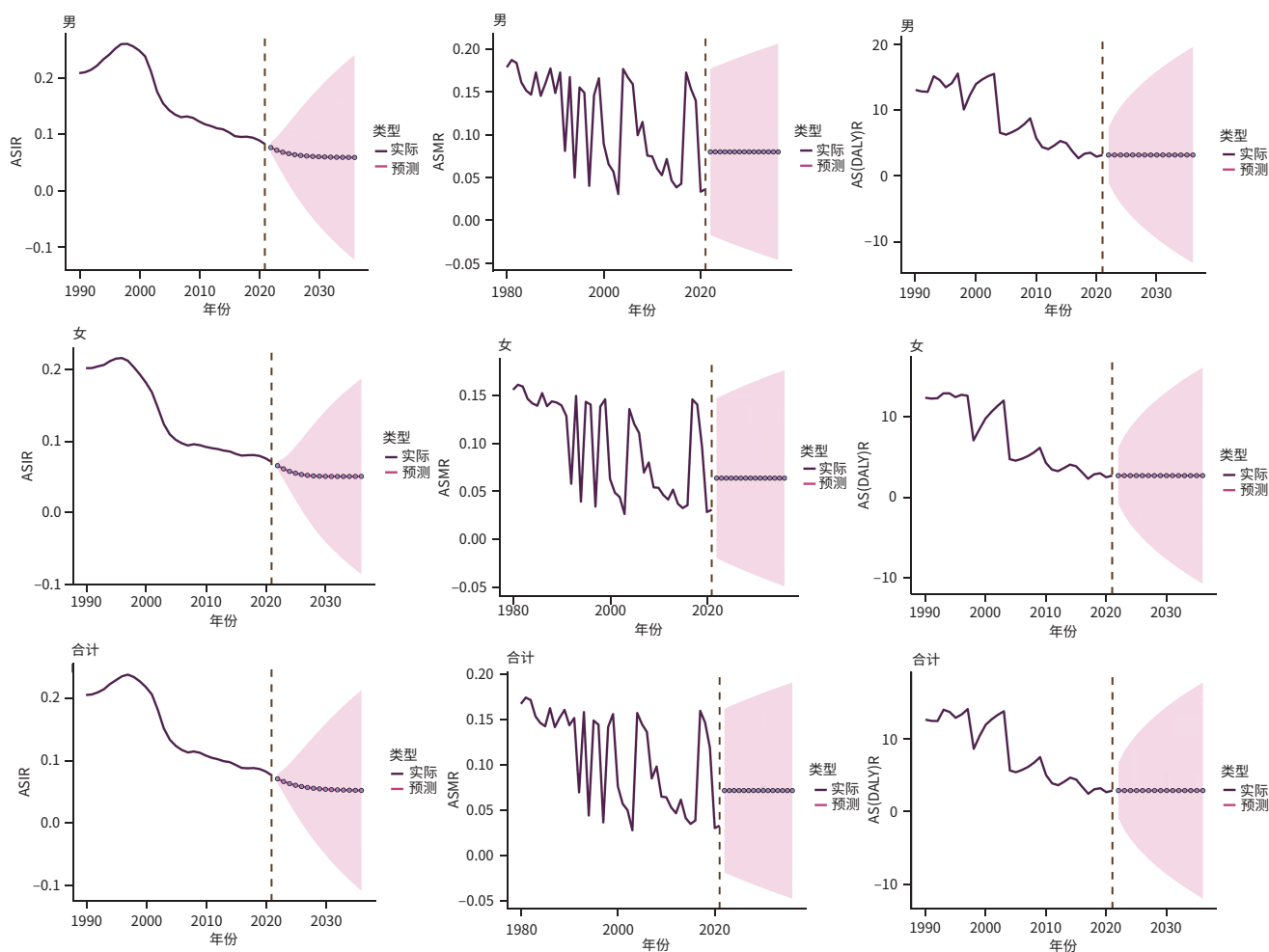
Figure 4 Correlation analysis of HB disease burden with SDI and health inequality analysis

往的多项流行病学研究结论相一致^[1-2]; 体现在发病率上的性别差异可能与生物学基础(性染色体、激素)、分子机制(基因突变、表观遗传修饰)及与环境因素的交互作用等相关, 如胚胎发育过程中性激素受体表达的生物学差异。一项队列研究表明, 女性 HB 患者具有更多多样性的染色体变化, 特别是 1p、4、11q 和 18q 的染色体丢失^[25]。一项单中心回顾性研究表明, 接受手术治疗和性别是儿童 HB 的独立预后因素, 男性的预后相对较差 ($HR=3.614, P=0.038$), 这一结果间接论证了本研究中男

性 HB 的死亡负担和 DALY 高于女性的结论^[26]。

预测模型的差异 (ARIMA 与 BAPC) 揭示了方法学选择对结果解释的影响。ARIMA 模型的平稳性假设可能低估了人口结构变化的长期影响, 而 BAPC 模型通过纳入年龄队列效应, 更准确地反映了累积暴露风险的代际变化。

本研究所使用的中国 HB 疾病负担数据源自 GBD 中国合作中心整合的全国性及地方癌症登记处、医院记录、公共卫生监测系统及已发表研究数据, 经 GBD 统一



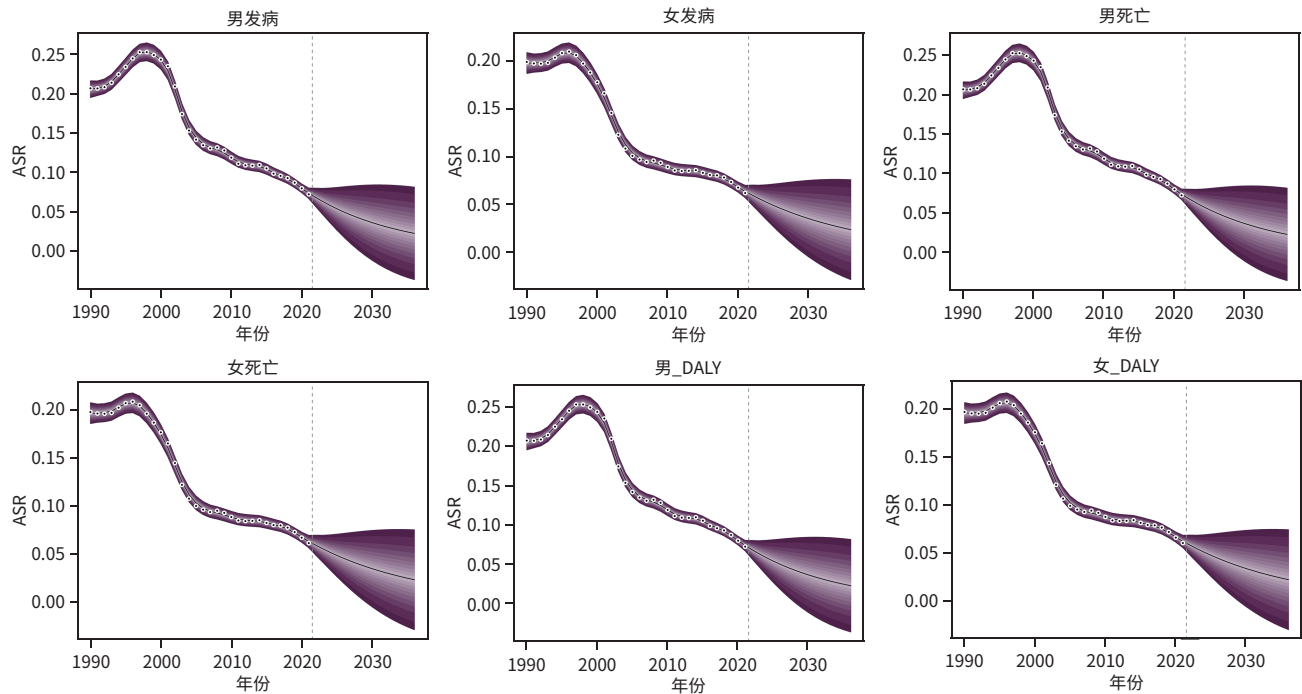
注:ASIR,年龄标准化发病率;ASMR,年龄标准化死亡率;AS(DALY)R,年龄标准化伤残调整生命年率。

图5 ARIMA模型对中国HB疾病负担的未来预测

Figure 5 ARIMA model-based prediction of future HB disease burden in China

建模处理,采用死因集成模型等标准化算法校正偏差,利用空间-时间高斯过程回归处理缺失值,数据相对可靠^[4];且有多项研究利用GBD数据对不同国家和地区HB的疾病负担进行了系统性分析^[2]。然而解读中国数据时仍须特别注意其潜在局限性:虽然GBD模型尽力进行了标准化和校正,但中国不同地区、不同时期的癌症登记覆盖范围、质量和病理诊断确认率存在显著差异。在基层医疗机构,特别是早期或历史数据中,病理诊断率可能不足,存在临床诊断或误诊的情况,这可能影响发病率估计的准确性,尤其可能导致某些亚型或早期病例的漏报,如一项GBD研究数据于真实数据的对比研究表明GBD数据同地区统计数据具有一定差异性^[27]。尽管如此,这些数据仍为评估中国HB的长期疾病模式、监测防控效果以及与国际趋势比较提供了不可替代的基础。

研究局限性包括:(1)GBD数据依赖的癌症登记系统存在区域覆盖不均的缺陷。(2)本研究依赖于GBD的建模估计数据。尽管GBD采用了复杂的统计模型进行标准化和填补,但其准确性在卫生系统不健全的地区,特别是低SDI地区,存在显著挑战。这些地区HB的登记系统可能不完善,诊断基础设施(如影像和病理设备)匮乏,导致病例被系统性低估。因此,本研究中报告的低SDI地区负担(发病率、死亡率等)应被视为保守估计。(3)本研究分析的数据涵盖至2021年,正值COVID-19全球流行期间。COVID-19流行对全球卫生系统造成了严重冲击,可能导致HB患者的诊断延迟、治疗中断以及护理获取障碍。COVID-19感染本身也可能导致患有基础恶性肿瘤的患者超额死亡率。这些因素可能对本研究观察到的2020—2021年的发病率、死亡率趋势产生不可忽视的干扰。由于GBD模型在短期内可能难以完全校



注: ASR, 年龄标准化率; DALY, 死亡和伤残调整生命年。

图6 BAPC模型对中国HE疾病负担的未来预测

Figure 6 BAPC model-based prediction of future HE disease burden in China

正这种突发性全球事件的影响,本研究结果也可能受到这一背景的限制。(4)预测模型未考虑未来医疗技术突破的潜在影响,BAPC模型和ARIMA模型表明随着预测时间范围的延长,未来疾病负担的置信区间将扩大,可能导致预测的可靠性降低^[28]。

中国HB防控体系已取得显著成效,疾病负担整体呈下降趋势,但需要建立动态监测机制应对人口结构变化带来的新挑战。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 罗涛负责提出研究思路、设计研究方案及撰写原稿;王森鑫负责数据的获取和整理;罗涛、杨尚儒负责数据分析及可视化;赵学安进行结果的核查和原稿的校对与修改;周文策负责文章的质量控制与审查,对文章整体负责,监督管理。

参考文献:

- [1] SHARMA D, SUBBARAO G, SAXENA R. Hepatoblastoma[J]. Semin Diagn Pathol, 2017, 34(2): 192-200. DOI: 10.1053/j.semdp.2016.12.015.
- [2] GUO CN, LIU ZQ, ZHANG X, et al. Global, regional, and national epidemiology of hepatoblastoma in children from 1990 to 2021: A trend analysis[J]. Hepatol Int, 2025, 19(1): 156-165. DOI: 10.1007/s12072-024-10750-x.
- [3] TANG MJ, MA XL, HE XL, et al. A multicenter prospective study on the management of hepatoblastoma in children: A report from the Chinese

- Children's Cancer Group[J]. World J Pediatr, 2024, 20(6): 590-601. DOI: 10.1007/s12519-023-00750-6.
- [4] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2100-2132. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
- [5] ZENG SQ. Joinpoint regression model and its application in epidemic trend analysis of infectious diseases[J]. Chin J Health Stat, 2019, 36(5): 787-791.
- 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.
- [6] ROSENBERG PS, MIRANDA-FILHO A, WHITEMAN DC. Comparative age-period-cohort analysis[J]. BMC Med Res Methodol, 2023, 23(1): 238. DOI: 10.1186/s12874-023-02039-8.
- [7] KNOLL M, FURKEL J, DEBUS J, et al. An R package for an integrated evaluation of statistical approaches to cancer incidence projection[J]. BMC Med Res Methodol, 2020, 20(1): 257. DOI: 10.1186/s12874-020-01133-5.
- [8] LU YF, WANG BB, WANG Y. Progress in nursing research for children with hepatoblastoma after liver transplantation[J/OL]. Chin J Transplantation Electron Ed, 2024, 18(6): 412-416. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2024.06.011.
- 陆晔峰, 王贝贝, 王艳. 肝母细胞瘤患儿移植护理研究进展[J/OL]. 中华移植杂志(电子版), 2024, 18(6): 412-416. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2024.06.011.
- [9] FENG JC, POLYCHRONIDIS G, HEGER U, et al. Incidence trends and survival prediction of hepatoblastoma in children: A population-based study[J]. Cancer Commun, 2019, 39(1): 62. DOI: 10.1186/s40880-019-0411-7.
- [10] ZHU LR, ZHENG WQ, GAO Q, et al. Epigenetics and genetics of hepatoblastoma: Linkage and treatment[J]. Front Genet, 2022, 13: 1070971. DOI: 10.3389/fgene.2022.1070971.

- [11] CAO YB, WU SR, TANG HW. An update on diagnosis and treatment of hepatoblastoma[J]. *Biosci Trends*, 2024, 17(6): 445-457. DOI: 10.5582/bst.2023.01311.
- [12] Compilation and Examination Expert Group for Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatoblastoma (2019). Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatoblastoma (2019) [J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(11): 2431-2434. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.008.
儿童肝母细胞瘤诊疗规范(2019年版)编写审定专家组. 儿童肝母细胞瘤诊疗规范(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2431-2434. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.008.
- [13] ZHEN ZJ, LIU JC, ZHOU L, et al. Treatment outcome of 100 patients with hepatoblastoma based on a new risk stratification[J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(2): 228-232. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20190603-00347.
甄子俊, 刘钧澄, 周李, 等. 100例肝母细胞瘤基于新危险分层的治疗结果分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(2): 228-232. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20190603-00347.
- [14] MEYERS RL, MAIBACH R, HIYAMA E, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: A unified analysis from the Children's hepatic tumors international collaboration[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 122-131. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30598-8.
- [15] HAFBERG E, BORINSTEIN SC, ALEXOPOULOS SP. Contemporary management of hepatoblastoma[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2019, 24(2): 113-117. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000618.
- [16] LIU J, DONG Q, XIU WL, et al. New progress of precision liver surgery in the treatment of children hepatoblastoma[J]. *J Hepatopancreatobiliary Surg*, 2024, 36(12): 762-768.
刘洁, 董蓓, 修文丽, 等. 精准肝脏外科在儿童肝母细胞瘤治疗中的研究新进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2024, 36(12): 762-768.
- [17] KATZENSTEIN HM, LANGHAM MR, MALOGOLOWKIN MH, et al. Minimal adjuvant chemotherapy for children with hepatoblastoma resected at diagnosis (AHEP0731): A Children's Oncology Group, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 719-727. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30895-7.
- [18] ZSIROS J, BRUGIERES L, BROCK P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): A prospective, single-arm, feasibility study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 834-842. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9.
- [19] DEMBOWSKA-BAGIŃSKA B, WIĘCKOWSKA J, BROŻYNA A, et al. Health status in long-term survivors of hepatoblastoma[J]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1777. DOI: 10.3390/cancers11111777.
- [20] WU PV, RANGASWAMI A. Current approaches in hepatoblastoma-new biological insights to inform therapy[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(9): 1209-1218. DOI: 10.1007/s11912-022-01230-2.
- [21] LIANG Y, GAO HX, SHAN YH, et al. Analysis of prognostic factors in children with hepatoblastoma[J]. *Chin J Clin Med*, 2022, 29(3): 338-345.
梁煜, 高鸿翔, 单禹华, 等. 儿童肝母细胞瘤预后影响因素分析[J]. *中国临床医学*, 2022, 29(3): 338-345.
- [22] LUPO PJ, SCHRAW JM, DESROSIERS TA, et al. Association between birth defects and cancer risk among children and adolescents in a population-based assessment of 10 million live births[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1150-1158. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1215.
- [23] HECK JE, MEYERS TJ, LOMBARDI C, et al. Case-control study of birth characteristics and the risk of hepatoblastoma[J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(4): 390-395. DOI: 10.1016/j.canep.2013.03.004.
- [24] ADAWY A, KOMOHARA Y, HIBI T. Tumor-associated macrophages: The key player in hepatoblastoma microenvironment and the promising therapeutic target[J]. *Microbiol Immunol*, 2024, 68(8): 249-253. DOI: 10.1111/1348-0421.13162.
- [25] BARROS JS, AGUIAR TFM, COSTA SS, et al. Copy number alterations in hepatoblastoma: Literature review and a Brazilian cohort analysis highlight new biological pathways[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 741526. DOI: 10.3389/fonc.2021.741526.
- [26] YU WY, LIU X, LI JQ, et al. A single-center retrospective analysis of childhood hepatoblastoma in China[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(5): 1502-1512. DOI: 10.21037/gs-20-710.
- [27] YANG GJ, OUYANG HQ, ZHAO ZY, et al. Discrepancies in neglected tropical diseases burden estimates in China: Comparative study of real-world data and Global Burden of Disease 2021 data (2004-2020)[J]. *BMJ*, 2025, 388: e080969. DOI: 10.1136/bmj-2024-080969.
- [28] YUAN LN, TAO JX, WANG JC, et al. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: A systematic analysis of the global burden of disease study 2021[J]. *EclinicalMedicine*, 2025, 80: 103051. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.103051.

收稿日期: 2025-07-02; 录用日期: 2025-08-14

本文编辑: 王亚南

引证本文: LUO T, WANG SX, YANG SR, et al. Disease burden analysis of hepatoblastoma in China based on the 2021 global burden of disease database[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2562-2571.
罗涛, 王森鑫, 杨尚儒, 等. 基于2021年全球疾病负担数据库的中国肝母细胞瘤疾病负担分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2562-2571.