

基于 Joinpoint 回归及年龄-时期-队列模型分析鼻咽癌患者的死亡率发展趋势

代红磊¹, 王秋阳², 马文学¹, 官兵¹, 齐静静¹

- 荆门市人民医院荆楚理工学院附属中心医院 耳鼻喉科, 湖北 荆门 448000
- 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院 耳鼻喉科, 湖北 襄阳 441000

摘要:目的 探讨 1990~2019 年我国鼻咽癌患者的死亡率长期发展趋势。方法 数据来源于 GHDx 数据库, 采用 Joinpoint 回归模型分析我国鼻咽癌患者死亡率趋势进行阶段性分析, 并利用年龄-时期-队列模型进一步估计我国鼻咽癌患者死亡风险的年龄效应、时期效应和队列效应。结果 1990~2019 年我国鼻咽癌患者死亡率呈逐年下降趋势, 整体变化趋势划分为五段, AAPC 值为-2.454%。男性鼻咽癌患者死亡率变化趋势划分为五段, AAPC 值为-1.958%; 女性鼻咽癌患者死亡率变化趋势划分为六段, AAPC 值为-3.498%。随着年龄的增长, 鼻咽癌患者死亡率的年龄效应明显增加, 并且死亡率的周期效应总体呈上升趋势。结论 队列效应的降低可能导致癌症死亡率的降低, 而年龄效应和周期效应的增加可能导致癌症患者的死亡率增加。

关键词:鼻咽癌; 死亡率; Joinpoint 回归模型; 年龄-时期-队列模型

中图分类号:R739.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)01-0027-05

引用格式:代红磊, 王秋阳, 马文学, 等. 基于 Joinpoint 回归及年龄-时期-队列模型分析鼻咽癌患者的死亡率发展趋势[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1):27-31. DAI Honglei, WANG Qiuyang, MA Wenxue, et al. To analyze the mortality trend of nasopharyngeal carcinoma based on Joinpoint regression and an age-period-cohort model[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1):27-31.

To analyze the mortality trend of nasopharyngeal carcinoma based on Joinpoint regression and an age-period-cohort model

DAI Honglei¹, WANG Qiuyang², MA Wenxue¹, GUAN Bin¹, QI Jingjing¹

- Department of Otolaryngology, Jingmen People's Hospital, Jingchu Institute of Technology Affiliated Central Hospital, Jingmen 448000, Hubei, China
- Department of Otolaryngology, Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei, China

Abstract: Objective To explore the long-term development trend of nasopharyngeal carcinoma mortality in China from 1990 to 2019. **Methods** Data obtained from the GHDx database established by the Global Burden of Disease Project was analyzed in this study. The Joinpoint regression model was used to analyze the trend of NPC mortality in China, and the age-period-cohort model was used to estimate the age effect, period effect, and cohort effect on nasopharyngeal carcinoma mortality risk in China. **Results** Overall, from 1990 to 2019, the nasopharyngeal carcinoma mortality rate in China showed a downward trend year by year. The Joinpoint regression model showed that the overall trend was divided into five segments, and the AAPC value was -2.454%. The trend of nasopharyngeal carcinoma mortality in males could be divided into five segments, with an AAPC value of -1.958%. The change trend of female nasopharyngeal carcinoma mortality can be divided into six segments, and the AAPC value was -3.498%. Additionally, increasing age significantly increases nasopharyngeal carcinoma mortality, and the cycle effect of mortality generally shows an upward trend. **Conclusion** The cohort reduction effect may lead to a decrease in nasopharyngeal carcinoma mortality, while an increase in age and the cycle effect may lead to an increase in cancer mortality.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Mortality; Joinpoint regression model; Age-period-cohort model

鼻咽癌(nasopharynx cancer, NPC)是一种起源于鼻咽部黏膜上皮的恶性肿瘤^[1-2],有明显的流行病学特点,在中国南方地区 NPC 排在恶性肿瘤的第 2 或第 3 位^[3]。男性及中老年人是中国 NPC 高发人群。世界卫生组织国际癌症研究中心的数据显示^[4],2020 年全球有 13.3 万鼻咽癌新发病例及 8 万死亡病例,其中我国有 6.2 万新发病例,3.4 万死亡病例,疾病负担占全球的 43%以上。

NPC 的主要治疗包括放疗、化疗,手术治疗,以及免疫、靶向治疗等^[5-6],晚期 NPC 一般广泛远处转移,治疗难度大,因此早发现、早诊断、早治疗对 NPC 的预后有着积极的意义。随着我国人口老龄化、吸烟、空气污染等危险因素的蔓延,未来 NPC 死亡带来的癌症负担将持续增长,影响深远,尤其对流行地区的公众健康以及高危人群造成威胁。国内对鼻咽癌死亡趋势的研究大多局限于某一地区或较短时限内,且传统的死亡趋势研究无法避免年龄、队列之间的相互影响作用,因此,本研究使用全球健康数据交换(the Global Health Data Exchange, GHDx)数据库中 1990~2019 年 NPC 死亡数据,采用 Joinpoint 回归模型和年龄-时期-队列模型,对 NPC 死亡情况分析,以期发现 NPC 死亡情况趋势,为制定 NPC 的预防政策及战略提供一定的科学依据和线索。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于全球疾病负担项目建立的 GHDx 数据库,官方网址为 <http://ghdx.healthdata.org/>。1990~2019 年中国鼻咽癌的死亡数据均来自于由 GBD 所提供的全球健康数据交换数据库(GHDx)。该数据库使用贝叶斯回归工具 DisMod-MR2.1 作为主要的估计方法,确保每种疾病的发病率、患病率、缓解率和死亡原因之间的一致性,并符合准确和透明的健康评估报告指南。

1.2 统计学处理

1.2.1 Joinpoint 回归模型

Joinpoint 回归模型是通过模型拟合将一个长期趋势线分成若干有统计学意义的趋势区段,各段用连续的线性进行描述。使用软件为 Joinpoint Regression Program 4.9.1.0,计算年平均年度变化百分比(average annual percent change, AAPC)并绘制图像。

1.2.2 年龄-时期-队列模型

年龄-时期-队列模型(age-period-cohort model)广泛应用于慢性病发病率和死亡率变化趋势的分

析,估计年龄、时期和队列三者独立因素对疾病发病率或死亡率的影响,从而分析疾病随时间变化的长期趋势。APC 模型采用 STATA12.0 软件,采用内生因子法(intrinsic estimator, IE)处理共线问题,利用赤池信息准则(akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(bayesian information criterion, BIC)评价模型的拟合效果。在泊松分布的条件下,此软件利用死亡率拟合对数线性模型;通过蒙特卡罗置换检验(Monte Carlo permutation test)判断连接点的个数、位置及相应 P 值,模型拟合优度由贝叶斯信息准则,若无连接点,说明该组数据死亡率整体上呈单调变化趋势。若 AAPC >0 ,表明死亡率逐年递增,反之逐年递减。

2 结果

2.1 我国鼻咽癌患者死亡率变化趋势

1990~2019 年整体人群中 NPC 年龄标化死亡率呈逐年下降趋势(图 1)。男性和女性患者中 NPC 死亡趋势与整体人群死亡率趋势相同,男性 NPC 每年死亡率均高于女性 NPC 每年死亡率。Joinpoint 模型分析不同群体死亡趋势(图 2),显示整体变化趋势划分为 5 段,计算的 AAPC 值为 -2.454% 。男性 NPC 死亡率 Joinpoint 模型显示变化趋势划分为 5 段, AAPC 值为 -1.958% ;女性 NPC 死亡率 Joinpoint 模型显示变化趋势划分为 6 段, AAPC 值为 -3.498% (图 2)。

2.2 我国 NPC 患者年龄-时期-队列模型

2.2.1 鼻咽癌患者死亡率的年龄效应

整体人群 NPC 死亡率随年龄的增长而增长,当年龄 <40 岁时 APCC <0 ,鼻咽癌患者死亡率逐年递减,当年龄 ≥ 40 岁时 APCC >0 ,鼻咽癌患者死亡率逐年递增;整体死亡率在 20~40 岁时,死亡率急剧增长,在 95 岁达到高峰为 0.97,相比 40 岁时增长了约 5.8 倍。女性人群中 NPC 死亡率随着年龄增长呈现逐渐增长趋势,10~40 岁死亡率逐渐增长,40~90 岁死亡率增长相对平缓,在 90 岁达到高峰为 1.44,比 40 岁时增长了约 8.6 倍。男性人群中 NPC 死亡率总体随年龄增长而增长,5~10 岁死亡率轻度缓慢下降,10~85 岁呈逐年增长趋势,在 30~35 岁增强趋势较快,在 85 岁达到高峰为 1.39,比 40 岁时增长约 7.1 倍。在男性和女性死亡病率年龄效应变化趋势中,0~30 岁女性 NPC 死亡率高于男性 NPC 死亡率,30~85 岁男性 NPC 死亡率高于女性,85~95 岁死亡率基本持平。

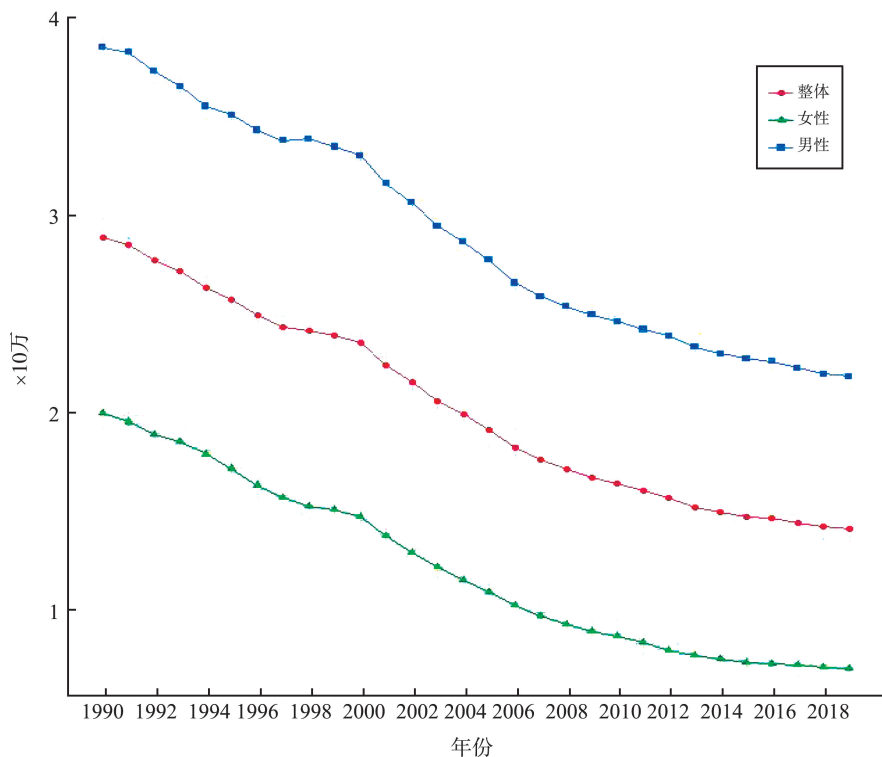


图 1 中国鼻咽癌患者标化死亡率长期趋势

Figure 1 Long-term trends in standardized mortality rates for nasopharyngeal carcinoma in China

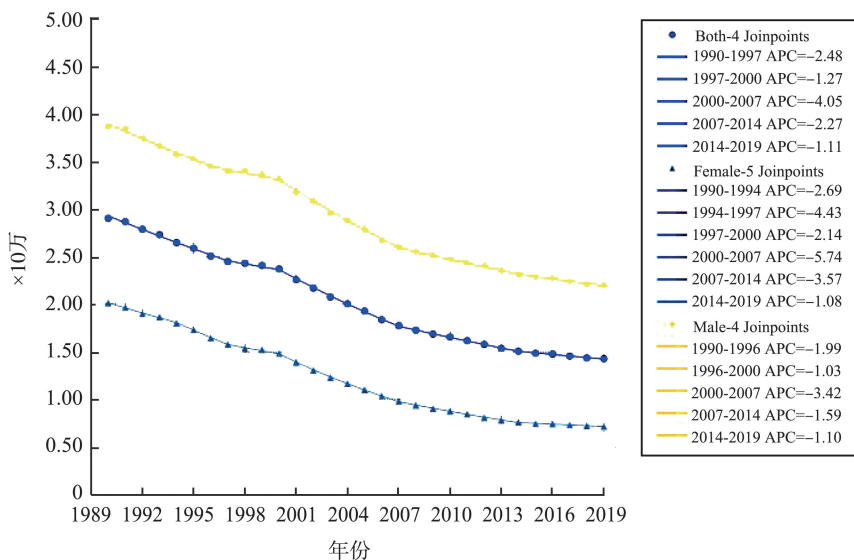


图 2 中国鼻咽癌患者死亡率 Joinpoint 模型分析

Figure 2 The Joinpoint model regression analysis of nasopharyngeal carcinoma mortality in China

2.2.2 鼻咽癌患者死亡率的时期效应

整体人群、男性、女性 NPC 死亡率随时间的推移发病率大体呈先下降然后再上升的趋势。整体 NPC 死亡率在 1994~1999 年基本平稳,1999~2009 年呈逐年下降趋势,2009 年后开始缓慢上升,女性患者死亡率在 1994 年死亡率达到高峰,男性患者死亡率在 1994~1999 年呈上升趋势,1999 年达到高峰,1999~2004 年死亡率下降,2005~2009 年基本持平,2010~2019 年缓慢上升。1994~2004 年女性死

亡率高于男性死亡率,2005~2019 年男性死亡率高于女性死亡率。

2.2.3 我国鼻咽癌患者死亡率的队列效应

整体人群在 2014 年前出生队列随着队列效应随着年份的增加而呈现缓慢下降的趋势,其中在 1899 年死亡率达到高峰为 1.19,2014 年发病率为最低为-2.03。女性人群在 1899~2019 年期间死亡率呈现先轻度上升后逐渐下降趋势,其中在 1904 年到达峰值 0.91,1924~1934 年死亡率基本保持稳定,

1934~2014 年死亡率呈现下降趋势,在 2014 年达到最低为-1.82;男性人群在 1904~2019 年期间死亡率呈现逐年缓慢下降趋势,在 1899 年达到高峰为 1.34,在 2014 年达到最低为-2.21。在男性和女性死亡率队列效应变化趋势中,1899~1924 年男性发病率高于女性死亡率,1929~1974 年女性死亡率高于男性死亡率。1979~2014 年,男女死亡率基本持平。

3 讨论

本研究源于全球疾病负担项目建立的 GHDx 数据库,利用 Joinpoint 回归模型及年龄-时期-队列模型分析了 1990~2019 年中国 NPC 人群死亡率的变化趋势。采用内生因子法的应用从理论上较好地解决了年龄-时期-队列模型的共线性问题。

鼻咽癌具有明显的地理分布特征,随着人们生活环境的逐渐改善,以及对发病机制、危险因素认识的加深,鼻咽癌发病率已逐渐下降^[7]。然而我国人口约占全球的 20%,其中 NPC 的疾病负担占全球 40% 以上。相关数据表明我国 NPC 患者的 5 年生存率仅为 45.5%^[8],明显低于西方国家,因此早期制定预防措施对于降低患者死亡率有着积极的意义。全球 80% 的 NPC 在中国^[9],中国 NPC 的死亡率仍高居不下,表明我国的 NPC 防控形势依然严峻。

根据模型的分析,年龄效应显示我国 NPC 的死亡风险随年龄增长而增加,其中以 35~65 岁增长趋势最为明显,且年龄越大,其死亡率越高。我国 1987~2015 年鼻咽癌的流行病学调查表明老年人群鼻咽癌死亡风险更高^[10],而导致这种高风险的可能因素有:老年人群鼻咽癌患者身体机能较差、合并症较多、疾病分期较晚等。我国人口基数大且社会人口老龄化严重,有研究预测到 2051 年,我国老年人口将达到峰值 4.37 亿^[11],随着老龄化加重,我国在未来相当一段时期内鼻咽癌疾病负担沉重,因此应当针对老年人群大力提高筛查力度。

时期效应研究结果显示,我国鼻咽癌患者死亡率的时期效应均呈现先下降后上升趋势。近年来,鼻咽癌的死亡率逐年下降,得益于鼻咽癌早期的筛查及多种综合治疗手段的提高。在 2009 年以前男性、女性均呈现下降趋势,但女性下降更为明显,2009 年以后时期效应,男性、女性均上升,但男性上升趋势明显高于女性,考虑与男性不良生活习惯有关^[12-14],如吸烟、饮酒等。且 2009 年以后男性总体上死亡率高于女性,在 30~35 岁增强趋势较快,在 85 岁左右达到高峰,这与国人最近研究数据一致^[15-16]。国内外大量研究数据表明环境因素、EB

病毒感染、遗传因素是 NPC 3 个主要的病因。随着时间的进展,人类更加注重健康的生活方式,这也相应的减少了鼻咽癌的死亡风险。

本研究的队列效应大体上随时间呈现逐渐下降趋势,说明年轻 NPC 患者死亡风险仍处于相对较低水平,死亡率较低。此外,队列效应逐渐降低可能与以下因素有关:①近些年我国社会、经济发展状况和公共卫生条件得到了改善;②加大并实施 NPC 的筛查计划;③对 NPC 的认识和预防必要性强调有所加强;④新出生队列与早期出生队列相比更注重自身健康及疾病的预防。

当然本研究还存在相对的局限性:本数据并未对城乡^[17-18]、地域差异^[19]进行进一步分析,因此要求我们仍需要通过年龄-时期-队列模型对中国城乡、地域差异进行更为精确的流行病学趋势探讨。总的来看,虽然我国改革开放以来经济快速发展、医疗技术日新月异,但是目前仍然没有彻底改善 NPC 死亡状况,相反近年来相关地区的 NPC 死亡率仍在逐步上升。出生队列晚的整体人群以及逐渐加重的老年化人口国情增加了沉重的疾病负担,因此我国鼻咽癌的防治工作依然任重道远。因此我们应当针对重点高危人群进行健康宣传教育,同时进行专项筛查,早干预,早治疗,提高患者的生存质量,同时减轻我国鼻咽癌的疾病负担。

参考文献:

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 1-8. doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001
CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. China Cancer, 2016, 25(1): 1-8. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of incidence and mortality in China Cancer Registries, 2008[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2012, 24(3): 171-180. doi:10.1007/s11670-012-0171-2
- [3] 孙盼盼, 刘莉, 平智广, 等. 不同地区癌症发病分布特征及聚类分析[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(6): 499-507. doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.06.004
SUN Panpan, LIU Li, PING Zhiguang, et al. The exploration of characteristics of cancer incidence in cancer surveillance areas by correspondence analysis and cluster analysis [J]. China Oncology, 2016, 26(6): 499-507. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.06.004
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mor-

- tality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660
- [5] 陆海军, 刘霁, 丁晓. 鼻咽癌的综合治疗研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(2): 26-30. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.010
LU Haijun, LIU Ji, DING Xiao. Progress in the comprehensive treatment for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(2): 26-30. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.010
- [6] 周宇翔, 苗北平, 卢永田. 首诊鼻咽癌内镜手术的治疗进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(6): 108-112. doi: 10.6040 / j.issn.1673-3770.0.2020.49
ZHOU Yuxiang, MIAO Beiping, LU Yongtian. Treatment progress of endoscopic surgery for first diagnosed nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(6): 108-112. doi: 10.6040 / j.issn.1673-3770.0.2020.49
- [7] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80. doi:10.1016/s0140-6736(19)30956-0
- [8] Hongmei, Zeng, PhD, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *The Lancet Global Health*, 2018, 6(5): e555-e567. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X
- [9] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2017, 67(2): 93-99. doi: 10.3322/caac.21388
- [10] 刘晓雪, 张志将, 宇传华. 中国居民 1987~2015 年鼻咽癌死亡趋势[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(7): 760-766. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.010
LIU Xiaoxue, ZHANG Zhijiang, YU Chuanhua. Mortality trend in nasopharynx cancer in Chinese resident from 1987 to 2015 [J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2018, 43(7): 760-766. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.010
- [11] 项鑫, 王乙. 中国人口老龄化现状、特点、原因及对策[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(18): 4149-4152. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.18.072
XIANG Xin, WANG Yi. The present situation, characteristics, causes and countermeasures of population aging in China[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41(18): 4149-4152. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.18.072
- [12] Aussem A, Morais SR, Corbex M. Analysis of nasopharyngeal carcinoma risk factors with Bayesian networks [J]. *Artificial Intelligence in Medicine*, 2012, 54(1): 53-62. doi:10.1016/j.artmed.2011.09.002
- [13] Lourebam DS, Singh AR, Sharma TD, et al. Evaluation of risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk area of India, the northeastern region[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, 16(12): 4927-4935. doi:10.7314/apjcp.2015.16.12.4927
- [14] Jia WH, Qin HD. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2012, 22(2): 117-126. doi:10.1016/j.semcancer.2012.01.009
- [15] 何朝光, 傅万凯, 陈彩霞, 等. 1990 和 2017 年中国鼻咽癌疾病负担及其趋势[J]. *海峡预防医学杂志*, 2020, 26(4): 108-110
HE Chaoguang, FU Wankai, CHEN Caixia, et al. The disease burden and trend of nasopharyngeal carcinoma in China in 1990 and 2017[J]. *Strait Journal of Preventive Medicine*, 2020, 26(4): 108-110
- [16] 魏矿荣, 梁智恒, 欧志雄. 广东省中山市 1970~2010 年鼻咽癌死亡概况[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(4): 241-245. doi:10.3969/j.issn.1007-3969.2014.04.001
WEI Kuangrong, LIANG Zhiheng, OU Zhixiong. Zhongshan nasopharyngeal carcinoma (NPC) mortality in 1970-2010[J]. *China Oncology*, 2014, 24(4): 241-245. doi:10.3969/j.issn.1007-3969.2014.04.001
- [17] 邹艳花, 廖先珍, 许可葵, 等. 2009~2012 年湖南省肿瘤登记地区鼻咽癌的发病与死亡分析[J]. *实用预防医学*, 2016, 23(12): 1415-1418. doi:10.3969/j.issn.1006-3110.2016.12.003
ZOU Yanhua, LIAO Xianzhen, XU Kekui, et al. Analysis of incidence and death of nasopharyngeal carcinoma in tumor registration areas of Hunan Province from 2009 to 2012 [J]. *Practical Preventive Medicine*, 2016, 23(12): 1415-1418. doi:10.3969/j.issn.1006-3110.2016.12.003
- [18] 容敏华, 李秋林, 曹骥, 等. 2013 年广西肿瘤登记地区鼻咽癌发病和死亡分析[J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9(2): 104-110. doi:10.3969/j.issn.1674-5671.2017.02.05
RONG Minhua, LI Qiulin, CAO Ji, et al. Nasopharyngeal cancer incidence and mortality in Guangxi in 2013 [J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2017, 9(2): 104-110. doi:10.3969/j.issn.1674-5671.2017.02.05
- [19] 赵平, 孔灵芝. 中国肿瘤死亡报告: 全国第三次死因回顾抽样调查[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 170-187