

1990—2016年中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病疾病负担变化趋势分析

张露¹ 范志芳¹ 刘殿武¹ 周脉耕² 王卓群² 李曼¹

¹河北医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室 河北省环境与人群健康重点实验室, 石家庄 050017; ²中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 北京 100050

张露和范志芳对本文有同等贡献

通信作者: 李曼, Email: lm772003@163.com

【摘要】 目的 分析1990—2016年中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病导致的疾病负担变化情况, 为其防治策略的制定提供科学依据。**方法** 利用2016年全球疾病负担(GBD2016)研究结果, 分析1990—2016年中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病的患病率、死亡率和伤残调整寿命年(DALY)的变化趋势。**结果** 与1990年相比, 中国2016年乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病患病和死亡人数分别增加了79.6%和2.4%。患病率增加了49.2%, 男性患病率的增幅(50.3%)高于女性(42.3%), 15~49岁年龄组人群患病率增幅最大(33.2%)。男性死亡数和DALYs均呈现上升的趋势, 变化率分别为13.6%和2.2%。2016年, 年龄标准化DALY率排名前五位的省份为青海省(314.6/10万)、贵州省(303.1/10万)、云南省(262.4/10万)、广西壮族自治区(239.6/10万)和台湾省(227.2/10万)。**结论** 1990—2016年, 我国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病患病情况呈现上升趋势, 重点为男性和15~49岁年龄组的人群, 不同省份疾病负担情况分布不均, 防治工作依然不容忽视。

【关键词】 乙型肝炎; 肝硬化; 疾病负担; 伤残调整寿命年

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.007

Trend analysis on the disease burden related to cirrhosis and other chronic liver diseases caused by hepatitis B, in China, from 1990 to 2016

Zhang Lu¹, Fan Zhifang¹, Liu Dianwu¹, Zhou Maigeng², Wang Zhuoqun², Li Man¹

¹Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Environment and Human Health, Shijiazhuang 050017, China; ²National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Zhang Lu and Fan Zhifang contributed equally to the article

Corresponding author: Li Man, Email: lm772003@163.com

【Abstract】 Objective The aim of this study was to analyze the disease burden of cirrhosis and other chronic liver diseases caused by hepatitis B in China, from 1990 to 2016, and to provide evidence for the development of related strategies. **Methods** Data were collected from the results of the Global Burden of Disease Study 2016 (GBD2016). We analyzed the current epidemiological patterns by calculating the prevalence, mortality, and disability adjusted life year (DALY) of cirrhosis and other chronic liver diseases, caused by hepatitis B during 1990 and 2016 in China. **Results** Compared with data from 1990, the number of patients and deaths with cirrhosis and other chronic liver diseases caused by hepatitis B in 2016 increased by 79.6% and 2.4%, respectively. The prevalence increased by 49.2%, higher (50.3%) in males than that (42.3%) in females. Compared with other age groups, the increase (33.2%) of prevalence appeared the fastest, in the 15-49 age group. In males, the number of deaths and DALYs increased by 13.6% and 2.2%, respectively. In 2016, the five top provinces on age-standardized DALY rates, appeared as Qinghai (314.6 per 100 000), Guizhou (303.1 per 100 000), Yunnan (262.4 per 100 000), Guangxi Zhuang Autonomous Region (239.6 per 100 000) and Taiwan (227.2 per 100 000). **Conclusions** From 1990 to 2016, the prevalence rates of hepatitis B related cirrhosis and other chronic liver diseases showed an upward trend, particularly in males and in people aged 15 to 49 years old, in China. However, the disease burden of different

provinces was unevenly distributed. Based on our findings, we suggested that strategies that related to prevention and management of hepatitis B caused cirrhosis and other chronic liver diseases should be paid more attention to.

【Key words】 Hepatitis B; Cirrhosis; Burden of disease; Disability adjusted life year
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.007

乙型肝炎是由 HBV 感染引起的,以肝细胞坏死或肝脏炎性病变为主要表现的一种肝脏疾病,易转变为慢性肝炎、肝硬化和肝癌。全球有 >20 亿的人感染 HBV,其中约 2.57 亿人为慢性 HBV 感染者,每年约 78 万人死于慢性 HBV 感染的相关疾病^[1-2]。我国曾属于乙型肝炎高度流行地区,HBV 感染的患病率从 1992 年的 9.75% 下降到 2006 年的 7.2%^[3-4]。根据 WHO 分类标准,中国现为乙型肝炎中度流行区。最新研究结果显示,中国 2016 年 HBsAg 感染率估计为 6.1%,慢性 HBV 感染者约为 8 600 万人^[5]。我国一项回顾性调查分析结果显示,乙型肝炎肝硬化约占肝炎后肝硬化的 78.8%^[6]。目前,部分学者开展了单个省份 HBV 感染相关疾病的疾病负担和经济负担的研究^[7-8],未见全国范围内乙型肝炎相关的肝硬化及其他慢性肝病疾病负担变化趋势的研究。本研究利用 2016 年全球疾病负担(GBD2016)研究结果,全面分析了 1990—2016 年中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病患病、死亡和负担变化情况,为评价和制定卫生防治策略提供科学依据。

资料与方法

1. 资料来源:本研究数据来自于 GBD2016 研究。GBD2016 研究采用统一的方法对全球 195 个国家和地区的 328 种疾病和伤害进行了疾病负担评价,包括中国肝硬化及其他慢性肝病的疾病负担评价,该研究的背景和方法已有陈述^[9-11]。GBD2016 研究对中国肝硬化及其他慢性肝病疾病负担的估计利用多方面来源资料,包括全国卫生服务调查、死因报告系统、中国死因回顾调查和慢性病及其危险因素监测资料,1990—2016 年已发表和可利用的未发表的文献资料和报告等。GBD2016 研究中对肝硬化及其慢性肝病的诊断依据 ICD-10 编码分类原则,非致死、损伤和伤害性质编码包括 I85~I85.9、I98.2、K70~K71、K71.3~K72、K72.1~K75、K75.2、K75.4~K76.2、K76.4~K77.8、R16~R18.9、Z52.6、Z94.4;死因编码包括 B18~B18.9、I85~I85.9、I98.2、K70~K70.9、K71.3~K71.5、K71.7、K72.1~K74.6、K74.9、K75.2、K75.4~K76.2、K76.4~K76.9、K77.8^[9,11]。

2. 统计学分析:GBD2016 利用贝叶斯 Meta 回归工具 DisMod-MR 2.1、时空高斯过程回归等方法整

合和估计不同时间、省份、性别和年龄组的数据,以确保发病率、患病率和死亡率之间的一致性^[9]。根据死亡人数和标准寿命表中的期望寿命年计算因早死所致的寿命损失年(years of life lost, YLL)^[11];根据疾病或伤害的患病率和伤残权重等数据计算伤残引起的健康寿命损失年(years lived with disability, YLD)^[9]。GBD2016 中我国疾病负担各年度相关率的指标计算基于普查人口数及其他年份的估计人口数;同时利用 GBD 标准人口(2010—2035 年世界平均人口结构)计算年龄标化率^[12]。此外,本研究采用 SPSS 21.0 软件进行回归分析,以相关率的指标为因变量,以年份为自变量,建立简单线性回归模型,对回归系数进行 *t* 检验,双侧检验以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 中国 1990—2016 年间乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病的患病、死亡和伤残调整寿命年(disability adjusted life year, DALY)变化情况:

(1) 分性别人群患病、死亡和 DALY 变化趋势:自 1990 年以来,无论男性、女性,还是全体人群,乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病的患病率均呈现显著上升的趋势($P < 0.01$),根据回归系数判断,男性患病率上升趋势高于女性。死亡率和 DALY 率均呈现下降的趋势(表 1)。

(2) 患病水平的变化:2016 年中国由乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病患病人数约为 5 802 161.0 例,患病率为 424.4/10 万,与 1990 年相比,分别增加了 79.6% 和 49.2%。2016 年我国男性患者总数为 4 855 260.8 例,患病率为 690.1/10 万,与 1990 年相比,分别增加了 81.5% 和 50.3%;女性患者为 946 900.2 例,患病率为 142.7/10 万,与 1990 年相比,分别增加了 70.6% 和 42.3%。1990—2016 年,男性患病率增长(50.3%)高于女性(42.3%)。不同年龄段的患病情况比较显示,1990—2016 年,患病人数增幅最多的是 ≥ 70 岁年龄组(124.6%);患病率随着年龄的增加而增加,患病率增加最快的年龄组为 15~49 岁(33.2%)(表 2)。

(3) 死亡水平的变化:2016 年,总死亡人数约为 81 227.0 例,其中男性 62 397.0 例,女性 18 829.0 例。

表1 1990—2016年中国分性别人群乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病的患病率、死亡率和伤残调整寿命年(DALY)率(/10万)变化趋势

年份	合计			男性			女性		
	患病率	死亡率	DALY率	患病率	死亡率	DALY率	患病率	死亡率	DALY率
1990	284.4	7.0	216.4	459.0	9.4	308.7	100.3	4.4	119.1
1995	309.7	7.5	233.1	501.3	10.3	340.6	107.5	4.4	119.6
2000	325.1	7.1	216.3	525.0	9.9	320.1	114.0	4.1	106.8
2005	341.3	6.5	194.5	550.7	9.3	292.0	120.0	3.6	91.4
2010	398.9	5.9	174.0	648.0	8.6	265.7	135.1	3.1	76.9
2015	420.7	5.9	168.3	684.0	8.8	261.3	141.5	2.8	69.7
2016	424.4	5.9	168.1	690.1	8.9	261.4	142.7	2.8	69.1
回归系数	5.581	-0.058	-2.482	9.206	-0.048	-2.777	1.690	-0.069	-2.195
t值	12.021	-4.653	-5.610	11.383	-2.604	-4.021	17.095	-11.103	-11.989
P值	<0.01	0.006	0.002	<0.01	0.048	0.010	<0.01	<0.01	<0.01

表2 1990—2016年不同性别和年龄组人群乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病患病和死亡情况变化

指标	患病数(例)			患病率(/10万)			死亡数(例)			死亡率(/10万)		
	1990年	2016年	变化率(%)	1990年	2016年	变化率(%)	1990年	2016年	变化率(%)	1990年	2016年	变化率(%)
性别												
男	2 675 130.2	4 855 260.8	81.5	459.0	690.1	50.3	54 924.9	62 397.0	13.6	9.4	8.9	-5.3
女	555 077.5	946 900.2	70.6	100.3	142.7	42.3	24 362.0	18 829.0	-22.7	4.4	2.8	-36.4
年龄组(岁)												
<5	207.2	108.0	-47.9	0.2	0.2	0.0	7.6	0.6	-92.1	<0.1	<0.1	<0.1
5~	3 496.5	2 531.2	-27.6	1.7	1.6	-5.9	32.4	6.3	-80.6	<0.1	<0.1	<0.1
15~	1 567 706.1	2 415 547.5	54.1	243.1	323.9	33.2	22 508.7	16 814.0	-25.3	3.5	2.3	-34.3
50~	1 350 614.0	2 691 911.1	99.3	936.7	838.8	-10.5	37 134.2	40 085.6	7.9	25.8	12.5	-51.6
≥70	308 183.9	692 063.2	124.6	815.0	825.2	1.3	19 604.0	24 320.2	24.1	51.8	29.0	-44.0
合计	3 230 207.6	5 802 161.0	79.6	284.4	424.4	49.2	79 287.0	81 227.0	2.4	7.0	5.9	-15.7

2016年全人群死亡率为5.9/10万,男性和女性分别为8.9/10万和2.8/10万,与1990年相比,死亡率分别下降15.7%、5.3%和36.4%。不同年龄段比较结果显示,除了<5岁和5~14岁年龄组的死亡率均<0.1/10万之外,随着年龄的增加,死亡率逐渐增加,≥70岁年龄组人群死亡率最高,1990年和2016年分别为51.8/10万和29.0/10万(表2)。

(4) DALY的变化:2016年乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病所导致的全人群、男性和女性DALYs分别约为2 297 544.2人年、1 839 202.2人年和458 342.0人年;与1990年相比,男性DALYs增加了2.2%,全人群和女性人群分别减少了6.5%和30.5%。2016年全人群、男性和女性DALY率较1990年分别下降了22.3%、15.3%和42.0%。不同年龄段结果显示,1990—2016年DALYs数量呈上升趋势的是50~69岁和≥70岁组的人群,分别增加了9.0%和15.4%(表3)。YLL率和YLD率随着年龄的增长均呈现上升趋势,且各年龄组YLL率均大于YLD率;1990—2016年,DALY率的变化主要归因于YLL率的改变(图1)。

2. 1990—2016年不同省份乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病的DALY变化情况:1990—

表3 1990—2016年不同性别和年龄组人群乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病伤残调整寿命年(DALY)情况变化

指标	DALYs(人年)			DALY率(/10万)		
	1990年	2016年	变化率(%)	1990年	2016年	变化率(%)
性别						
男	1 799 108.1	1 839 202.2	2.2	308.7	261.4	-15.3
女	659 018.3	458 342.0	-30.5	119.1	69.1	-42.0
年龄组(岁)						
<5	675.3	70.7	-89.5	0.6	0.1	-83.3
5~	2 846.7	730.3	-74.3	1.4	0.5	-64.3
15~	1 092 358.7	793 161.0	-27.4	169.4	106.4	-37.2
50~	1 076 422.7	1 173 701.2	9.0	746.6	365.7	-51.0
≥70	285 823.0	329 881.0	15.4	755.9	393.3	-48.0
合计	2 458 126.4	2 297 544.2	-6.5	216.4	168.1	-22.3

2016年,有17个省份DALYs数呈增长的趋势,重庆市的变化率最大,为42.9%;有17个省份DALYs数呈下降的趋势,江苏省的变化率最大,为32.3%。2016年年龄标化DALY率排名前5位的省份为青海省(314.6/10万)、贵州省(303.1/10万)、云南省(262.4/10万)、广西壮族自治区(239.6/10万)和台湾省(227.2/10万)。1990—2016年所有省份的标化DALY率均呈现下降的趋势(表4)。

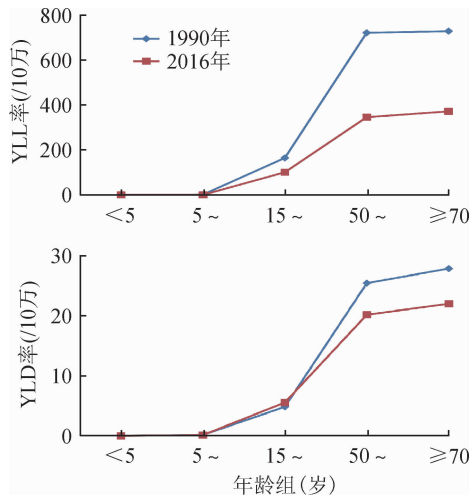


图1 1990和2016年不同年龄段人群乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病因早死所致的寿命损失年(YLL)率和伤残引起的健康寿命损失年(YLD)率变化情况

表4 1990—2016年中国各省乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病伤残调整寿命年(DALY)

省(市、自治区)	DALYs(人年)			年龄标准化DALY率(10万)		
	1990年	2016年	变化率(%)	1990年	2016年	变化率(%)
台湾	80 799.8	78 028.8	-3.4	438.7	227.2	-48.2
香港	8 304.7	7 967.9	-4.1	154.0	70.7	-54.1
澳门	429.7	568.4	32.3	158.0	77.8	-50.8
安徽	94 706.9	76 346.0	-19.4	227.5	102.9	-54.8
北京	20 159.0	25 423.1	26.1	200.9	87.1	-56.6
重庆	41 831.9	59 785.0	42.9	307.8	157.5	-48.8
福建	38 642.4	35 572.7	-7.9	185.0	81.5	-55.9
甘肃	61 120.5	56 628.5	-7.3	392.2	187.1	-52.3
广东	122 278.5	141 577.1	15.8	287.5	120.5	-58.1
广西	128 056.0	129 015.2	0.7	434.6	239.6	-44.9
贵州	111 329.5	117 859.9	5.9	509.4	303.1	-40.5
海南	21 055.9	22 312.6	6.0	461.1	219.1	-52.5
河北	75 410.1	75 616.5	0.3	157.7	82.6	-47.6
黑龙江	77 037.2	76 330.2	-0.9	307.7	134.5	-56.3
河南	155 258.4	120 949.4	-22.1	243.9	113.6	-53.4
湖北	106 640.3	93 907.2	-11.9	266.4	127.6	-52.1
湖南	155 148.5	137 473.6	-11.4	332.1	165.6	-50.1
内蒙古	42 664.2	41 250.3	-3.3	287.0	121.5	-57.7
江苏	128 802.7	87 153.2	-32.3	225.1	81.5	-63.8
江西	90 212.6	93 973.1	4.2	352.4	182.0	-48.4
吉林	64 092.8	59 901.3	-6.5	350.0	152.2	-56.5
辽宁	80 492.1	82 762.2	2.8	246.8	121.4	-50.8
宁夏	9 360.2	13 077.4	39.7	337.7	180.6	-46.5
青海	16 393.8	20 234.5	23.4	586.2	314.6	-46.3
陕西	85 307.4	75 809.5	-11.1	354.7	160.3	-54.8
山东	121 741.1	107 767.1	-11.5	180.5	83.3	-53.9
上海	27 740.0	29 225.2	5.4	197.0	82.7	-58.0
山西	43 870.2	40 499.1	-7.7	204.7	91.7	-55.2
四川	305 139.8	209 666.9	-31.3	360.0	201.2	-44.1
天津	12 487.3	14 470.2	15.9	159.5	77.1	-51.7
西藏	6 116.1	6 431.8	5.2	413.3	221.8	-46.3
新疆	29 734.5	32 666.2	9.9	302.4	128.3	-57.6
云南	98 918.6	137 645.7	39.2	386.3	262.4	-32.1
浙江	77 643.5	67 677.1	-12.8	222.7	89.9	-59.6

讨论

本研究利用GBD2016研究结果对我国1990—2016年全人群因乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病疾病负担的情况进行估计。GBD2016研究并未报告中国各省份的疾病负担情况及变化。本研究报告了1990—2016年不同省份、性别和年龄组人群因乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病的患病、死亡和疾病负担情况及其变化趋势,为确定防治工作重点、制定有针对性的防治策略与措施提供依据。

2016年患病数和患病率较1990年相比分别增加了79.6%和49.2%,可能与人口增长和人均期望寿命的延长有关。1990—2016年,男性患病率增幅(50.3%)大于女性(42.3%),且根据回归系数可知,男性患病率上升趋势高于女性;此外,15~49岁年龄组人群患病率增幅最大(33.2%)。表明我国男性和青壮年人群已经成为患病增长的主力军。一方面,研究表明,乙型肝炎的发病率男性高于女性,20~29岁青年发病率达高峰,且相比于女性,男性乙型肝炎感染者较多的表现为慢性和临床过程^[13-14];另一方面,或许与男性和青壮年人群活动范围广,受感染的机会较大有关。

与1990年相比,2016年的死亡数增加了2.4%,男性增加了13.6%,女性降低了22.7%,>50岁年龄组人群死亡数呈现上升的趋势。有研究显示,与HBV感染相关肝病(慢性乙型肝炎、乙型肝炎后肝硬化和原发性肝癌)死亡者中男性多于女性,且乙型肝炎后肝硬化和原发性肝癌死亡病例主要集中在>40岁年龄组,尤其是>60岁组,与过往研究基本一致^[15]。1990—2016年死亡率呈现下降的趋势,表明由于乙型肝炎抗病毒治疗手段的出现及治疗的规范化,使得乙型肝炎及肝硬化的治愈率有所提升^[16-17]。

1990—2016年,DALYs降低了6.5%,其中男性DALYs增加了2.2%,女性DALYs减少了30.5%;>50岁人群DALYs呈显著增长的趋势。这或许与病毒性乙型肝炎和肝硬化的自然史有关^[18-19]。乙型肝炎发展成为慢性肝病、肝硬化和肝癌之前要经历一段长时间的无症状期,肝硬化分为代偿期和失代偿期,代偿期患者无临床症状,且比失代偿期时间更长^[18-19]。本研究发现,乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病的疾病负担大部分是由于YLLs所引起的,与我国山东省肝硬化DALYs以YLLs为主(80.67%)的研究结果一致^[20]。因此,应重点加强中

老年人肝硬化及其他慢性肝病的防治,减轻其因病带来的健康寿命的损失。

不同省份DALYs结果显示,有17个省份DALYs呈增长的趋势,重庆市的变化率最大,为42.9%;有17个省份DALYs呈下降的趋势,江苏省的变化率最大,为32.3%。2016年年龄标化DALY率排名前列的省份主要位于我国西南部,分别为青海省、贵州省、云南省和广西壮族自治区,可能与这些地区经济水平不发达,卫生保健工作有待完善以及人们健康意识薄弱相关。江苏省疾病负担下降最快可能与其自2009年起开展一系列以降低乙型肝炎防控的措施有关^[8]。其他省份应借鉴江苏省成功的防控经验,并结合本地区经济发展程度和乙型肝炎流行情况,因地制宜制定有针对性的防控策略与措施。

本研究存在局限性。首先,GBD2016研究结果在方法学上存在一定的局限^[9,11]。另外,GBD研究计算伤残权重等有关指标采用全球的标准人口,与中国人群存在一定的差异。简单线性回归模型在反映时间变化趋势中的作用较弱,有待于更有效的分析方法。

综上所述,1990—2016年,中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病患病情况呈现上升趋势,以男性和15~49岁人群最为突出;不同省份疾病负担情况分布不均。因此,建议在加强免疫预防的同时,应在重点人群中开展筛查,寻找高危人群并及时采取干预措施,提高社区卫生保健水平,对肝硬化及其他慢性肝病患者采取规范化治疗等,以减轻其对人群健康和社会经济所带来的负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] WHO. Global hepatitis report, 2017 [EB/OL]. [2019-08-07]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- [2] WHO. Hepatitis B fact sheets [EB/OL]. [2019-08-07]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [3] Xia GL, Liu CB, Cao HL, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population. Results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China, 1992 [J]. *Int Hepatol Commun*, 1996, 5 (1): 62-73. DOI: 10.1016/S0928-4346(96)82012-3.
- [4] Liang XF, Bi SL, Yang WZ, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (47): 6550-6557. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048.
- [5] Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3 (6): 383-403. DOI: 10.1016/s2468-1253(18)30056-6.
- [6] 白宪光,张丽环,何文革,等. 546例肝炎后肝硬化患者的流行病学和临床特点 [J]. 第四军医大学学报, 2000, 21 (7): 820-823. DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2000.07.014. Bai XG, Zhang LH, He WG, et al. Epidemiologic and clinical features of 546 patients with posthepatitic cirrhosis [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2000, 21 (7): 820-823. DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2000.07.014.
- [7] 李仁鹏,张丽,徐爱强,等. 山东省乙型肝炎病毒感染相关疾病经济负担分析 [J]. 中国卫生经济, 2013, 32 (12): 8-10. DOI: 10.7664/CHE20131202. Li RP, Zhang L, Xu AQ, et al. Study on the economic burden of hepatitis B virus related-diseases in Shandong [J]. *Chin Health Econom*, 2013, 32 (12): 8-10. DOI: 10.7664/CHE20131202.
- [8] 姜洁,戴生龙,徐建芳,等. 江苏省传染病综合防治示范区乙型肝炎、肝硬化及肝癌的死亡趋势和疾病负担分析 [J]. *江苏预防医学*, 2016, 27 (6): 644-646, 650. DOI: 10.13668/j.issn.1006-9070.2016.06.02. Jiang J, Dai SL, Xu JF, et al. The mortality trend and burden of hepatitis B, liver cirrhosis and liver cancer in Jiangsu provincial infectious disease control demonstration area [J]. *Jiangsu J Prev Med*, 2016, 27 (6): 644-646, 650. DOI: 10.13668/j.issn.1006-9070.2016.06.02.
- [9] Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1211-1259. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32154-2.
- [10] Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1260-1344. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32130-x.
- [11] Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1151-1210. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32152-9.
- [12] Wang HD, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1084-1150. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31833-0.
- [13] 张占卿. 性别因素对乙型肝炎病毒感染过程的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2000, 9 (18): 1743-1744. Zhang ZQ. Effects of sex nature on infection course of hepatitis B virus [J]. *Modern J Integr Tradit Chin Western Med*, 2000, 9 (18): 1743-1744.
- [14] 李海,谭毅,杨进业. 1996—2011年广西乙肝发病趋势和流行病学特征 [J]. *应用预防医学*, 2013 (1): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1673-758X.2013.01.007. Li H, Tan Y, Yang JY. Trends and epidemiological characteristics of hepatitis B in Guangxi from 1996 to 2011 [J]. *Applied Prev Med*, 2013 (1): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1673-758X.2013.01.007.
- [15] 王富珍,龚晓红,齐亚莉,等. 北京市乙型肝炎病毒感染有关肝病死亡状况分析 [J]. *中国预防医学杂志*, 2006, 7 (5): 398-400. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6639.2006.05.008. Wang FZ, Gong XH, Qi YL, et al. The study on the death of hepatitis B virus infection in Beijing [J]. *Chin Prev Med*, 2006, 7 (5): 398-400. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6639.2006.05.008.
- [16] Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, et al. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2 112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49 (3): 538-546. DOI: 10.1007/s00535-013-0821-2.
- [17] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139 (2): 474-482. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.048.
- [18] McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B [J]. *Clin Liver Dis*, 2010, 14 (3): 381-396. DOI: 10.1016/j.cld.2010.05.007.
- [19] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies [J]. *J Hepatol*, 2006, 44 (1): 217-231. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
- [20] 元文婷. 山东省乙型肝炎、肝硬化、肝癌的流行趋势和疾病负担分析 [D]. 济南: 山东大学, 2010. DOI: 10.7666/d.y1792575. Qi WT. The Epidemiological trend and the burden of diseases of hepatitis B, liver cirrhosis and liver cancer in Shandong province of China [D]. Jinan: Shandong University, 2010. DOI: 10.7666/d.y1792575.

(收稿日期:2019-07-08)

(本文编辑:李银鸽)