

江苏省海门市 1993—2006 年肝癌死亡率 时间趋势分析

王姣锋 林文尧 江峰 孟炜 沈福民

【摘要】 目的 预测海门市男性肝癌死亡趋势,并定量描述肝癌死亡率的年龄、时期和出生队列特征。方法 应用男性肝癌 1993—2006 年的年龄标化死亡率(SMR)构建 GM(1,1)模型,预测 SMR 至 2012 年。同时,以每 4 年为一间隔的肝癌死亡密度(MD)拟合年龄-时期-队列(age-period-cohort, APC)模型的梯度模型,并进行模型拟合优度评价和模型比较,筛选最优模型;根据 APC 全模型和最优模型的拟合结果评估年龄、时期和出生队列效应;利用最优模型预测 MD 至 2012 年。结果 根据构建的 GM(1,1)残差修正模型对 SMR 进行预测,结果显示,2007 年 SMR 预测值为 48.578/10 万,相对误差为 -1.267%;2008—2012 年男性 SMR 轻微下降,最低值为 45.578/10 万(2012 年)。APC 梯度模型拟合优度检验及模型比较结果显示,年龄-时期模型为最优模型($\Delta G^2=9.065$, AIC=202.544)。APC 模型的曲率估计结果显示,曲率改变显著的年龄组为 36.5~40.5 岁(-0.368)和 64.5~68.5 岁(-0.489),队列作用的曲率改变主要发生在 1956—1959 年($C^2_{1949.5, 1967.5}=-0.492$);年龄-时期模型的分层相对危险度估计结果显示,随年龄增加,年龄效应呈升高趋势,至 64.5~68.5 岁组后开始下降;时期越晚相对危险度越低。年龄-时期模型的预测结果显示 2005—2012 年肝癌死亡率呈下降趋势。结论 年龄、时期和部分队列效应可以预测肝癌死亡率趋势;未来几年肝癌死亡率会略微下降,但仍处于较高发病状态。

【关键词】 肝细胞肿瘤;时间趋势;死亡率

Analysis of time trend of hepatocellular carcinoma mortality in Haimen city of Jiangsu province from 1993 to 2006 WANG Jiao-feng¹, LIN Wen-yao², JIANG Feng¹, MENG Wei¹, SHEN Fu-min¹. 1 Key Laboratory of Public Health Security, Ministry of Education, Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2 Haimen City Centre for Disease Control and Prevention

Corresponding author: SHEN Fu-min, Email: fmshen@yahoo.com; MENG Wei, Email: wmeng@shmu.edu.cn

This work was supported by a grant from the International Cooperation Project (No. HGRAC 1999 [002], NCI 2P01CA40737).

【Abstract】 Objective To predict the trend of hepatocellular carcinoma (HCC) mortality and investigate the features of its mortality including age, period, and birth cohort in males living in Haimen city of Jiangsu province, China. Methods Grey model (GM) was modeled using standardized mortality rate (SMR) of HCC from 1993 to 2006, and was applied to predicting SMR until 2012. Based on the mortality density (MD) for a four-year period, the goodness-of-fit of models and comparisons between models were evaluated so as to obtain the best one among these models including the effects of intercept, age-period-cohort (APC), age-period (AP), age-cohort (AC), period-cohort (PC), and APC. Both APC full model and the best model were used to estimate effects of age, period, and cohort on HCC mortality. In addition, MD from 2005 to 2012 was predicted by the best model. Results Predictions based on GM(1,1) showed that SMR was 48.578 per 100 000 population (relative error=-1.267%) in 2007 year, which declined between 2008 and 2012. The lowest value was 45.578 per 100 000 people (in the 2012 year). The results of fitted models

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.002

基金项目:国际合作项目(国科遗办审字 1999[002], NCI 2P01CA40737)

作者单位:200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 公共卫生安全教育部重点实验室(王姣锋、江峰、孟炜、沈福民);江苏省海门市疾病预防控制中心(林文尧)

通信作者:沈福民, Email: fmshen@yahoo.com; 孟炜, Email: wmeng@shmu.edu.cn

and comparisons between models showed that AP model was the best one ($\Delta G^2=9.065, AIC=202.544$). The curvatures of the effects of the three factors from APC model suggested that significances existed in changes of curvatures of 36.5–40.5 years old- (-0.368) and 64.5–68.5 years old- (-0.489) as well as in the change of 1956–1959 birth cohort ($C_{1949.5, 1967.5}^2=-0.492$). The estimation of relative risks for AP model showed that the age effects were upward to 64.5–68.5 years old-, then downward; and that the period effects were found to be declined between 1993 and 2004. Predictions based on AP model suggested the decrease of HCC mortality. **Conclusion** The slightly decreasing trend of HCC mortality for males might be explained by age, period and a minor birth cohort effects in Haimen of China.

[Key words] Hepatoma; Time trend; Mortality

2002 年全球肿瘤统计结果显示,肝癌(HCC)在全球范围内发病率位居肿瘤发病率第六位,全死因位居第三位;而在中国的年龄标化发病率,男性为 37.9/10 万,女性为 5.8/10 万^[1]。在我国东南沿海地区尤为严重。对我国肝癌发病率或死亡率进行预测,推断其未来流行态势,并对肝癌发病率或死亡率的年龄、时期和队列等时间效应进行分析,探讨其时间变化趋势,能够为流行病学研究提供重要的病因学线索。因此,本研究采用灰色模型(grey model, GM)和年龄-时期-队列(age-period-cohort, APC)模型^[2-4],对江苏省海门市肝癌死亡率进行预测,并观察肝癌死亡率的年龄、时期和出生队列等时间变化特征,为今后肝癌病因学研究和预防控制措施的制定提供依据。

资料与方法

1. 资料来源:根据海门市 1993—1998 年居民死亡年报表及 1999—2007 年肿瘤死亡库中肝癌死亡信息,采用 1990 年全国普查人口进行标化,分性别计算 1993—2007 年肝癌年龄标化死亡率(SMR);同时,从江苏省海门市 1993—2004 年人群队列资料获得肝癌死亡信息,每例包括进入队列时年龄、死亡时间和性别等因素,计算人群肝癌死亡密度(MD)。肝癌病例诊断符合第四届肝癌学术大会的肝癌诊断标准^[5]。

2. GM(1,1)模型:利用海门市男性 1993—2006 年的 SMR 建立 GM(1,1)灰色预测模型。

GM(1,1)模型建模过程按 4 个阶段进行^[2]。

(1) 一次累加生成数据:对原始数列 $X^{(0)} = \{x^{(0)}(k), k=1, 2, \dots, n\}$, 进行一次累加生成,以弱化其随机性和波动性,强化其规律性,得到累加生成数列 $X^{(1)} = \{x^{(1)}(k), k=1, 2, \dots, n\}$, 其中 $x^{(1)}(k) = \sum_{i=1}^k x^{(0)}(i)$ 。

(2) 均值生成数据:对累加数据列 $X^{(1)}$ 作均值生成,得到均值数列 $Z^{(1)}$ 。

(3) 建立 GM(1,1)模型:GM(1,1)模型表示为 $X^{(1)}$ 的一阶线性微分方程, $\frac{dx^{(1)}}{dt} + ax^{(1)} = u$, 解该微分方程得其特解为: $\hat{x}^{(1)}(k+1) = [x^{(0)}(1) - u/a]e^{-ak} + u/a$, 式中 a, u 为待定系数,根据最小二乘法估计参数。对 $X^{(1)}$ 数列作累减还原生成,得原始数列的估计值 $\hat{x}^{(0)}(k+1)$ 数列: $\hat{x}^{(0)}(k+1) = \hat{x}^{(1)}(k+1) - \hat{x}^{(1)}(k)$ 。

(4) 对数列 $\hat{X}^{(0)}$ 与 $X^{(0)}$ 进行拟合效果检验:用平均相对误差、后验差比值(C 值)和小误差概率(P 值)来检验灰色数列模型的可靠性。其中, $C = \frac{S_e}{S_x}$, $P = \{|\epsilon^{(0)}(k) - \bar{\epsilon}^{(0)}| < 0.6745 S_x\}$, 式中, S_e 为残差数列标准差, S_x 为原始数列标准差, $\epsilon^{(0)}(k)$ 为残差数列, $\bar{\epsilon}^{(0)}$ 为残差均值。当 $C < 0.35, P > 0.95$ 时,拟合精度好(1 级);当 $C < 0.50, P > 0.80$ 时,拟合精度合格(2 级);当 $C < 0.65, P > 0.70$ 时,拟合精度勉强合格(3 级);当 $C \geq 0.65, P \leq 0.70$ 时,拟合精度不合格(4 级)。若模型精度达到 1 级或 2 级,则模型可用于外推预测,若两者拟合精度不合格,则不可直接用于外推预测,须经残差修正后,再进行外推预测。以拟合精度好的 GM(1,1)模型对 2007—2012 年 SMR 进行预测。应用 SAS 8.0 软件实现 GM(1,1)模型的拟合及预测。

3. APC 模型:根据肝癌死亡资料,将出生队列按 4 年为 1 组,分为 10 组,即 1928—1931 年、1932—1935 年、1936—1939 年、1940—1943 年、1944—1947 年、1948—1951 年、1952—1955 年、1956—1959 年、1960—1963 年和 1964—1967 年;同时,死亡时期也以 4 年为 1 组,共分为 3 个时期,即 1993—1996 年、1997—2000 年和 2001—2004 年。年龄按时期减去出生队列来推算(在观察期间死亡的研究对象,其年龄为实际死亡年龄),共产生 12 个有重叠的每 8 年为一间隔的年龄组(25~76 岁),2 个年龄组间的重叠通过对年龄取中值而加以忽略,其中值分别为 28.5、32.5、36.5、40.5、44.5、48.5、52.5、56.5、60.5、64.5、68.5

和72.5岁。计算每4年为间隔的出生队列和时期的男性MD矩阵。

应用对数线性 Poisson 回归模型评估年龄、时期和出生队列的效应^[3,4],其基本公式: $\ln[E(r_{ijk})] = \ln(\theta_{ijk}/N_{ijk}) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \varepsilon_{ijk}$ 。其中, θ_{ijk} 、 N_{ijk} 分别表示第*i*年龄组、第*j*个时期和第*k*个队列组的发病(死亡)数和人口数(人年数); μ 表示年龄、时期和队列作用的疾病危险性参照水平; α_i 表示第*i*年龄组效应; β_j 为第*j*时期组作用($j=1,2,3,\dots,n$); γ_k 是指第*k*组出生队列的效应($k=1,2,3,\dots,m$); $\sum \alpha_i = \sum \beta_j = \sum \gamma_k = 0$ 。

依次拟合均数模型、A、P、C单因素模型、AP、AC和PC两因素模型以及APC全模型;即因素逐步递增的梯度模型。当模型中年龄、时期和队列同时存在时,三因素间存在完全线性依赖关系,需要加以限制才能获得唯一的参数估计值。因此,建立变量*m*表示年龄的独立作用, $i=m-k+j$ 。模型拟合优度评价统计量为 Pearson χ^2 值和偏差统计量(G^2), Pearson χ^2 和 G^2 服从自由度(df)为资料格子数减参数个数的 χ^2 分布, $P>0.05$ 表示模型拟合效果好。利用模型间偏差改变量(ΔG^2)和AIC准则进行模型选择。模型间 ΔG^2 服从自由度为两模型自由度之差的 χ^2 分布,若 $P<0.05$,则两模型间差异有统计学意义, G^2 越小的模型越好;若 $P>0.05$,则两模型间差异无统计学意义,此时根据AIC最小原则选择最优模型。

为了评估年龄、时期和出生队列的效应,首先根据APC全模型的拟合结果,通过估计函数法的曲率来具体反映年龄、时期和出生队列三因素作用的变化趋势;应用Tarone法检验队列作用的变化趋势^[3,6];其统计量为 C_{xz}^* ,其中*x*、*z*为前面队列区段和后面队列区段的首个队列,*m*为每个区段包含的队列数。 C_{xz}^* 为零时不存在非线性作用; C_{xz}^* 为负值时曲线的斜率下降,意味着年轻队列的发病危险度上升减缓或下降加快;当 C_{xz}^* 为正值时,曲线斜率增加,表示的意义与负值相反。同时,根据APC梯度模型中的最优模型的拟合结果,计算相互调整的分层相对危险度。并利用最优模型对2005—2012年MD进行预测。应用R2.8.0软件(<http://www.r-project.org>)实现APC模型的拟合及预测。

结 果

1. GM(1,1)模型的构建及预测:采用男性1993—2006年的SMR建立GM(1,1)模型,其表达式为: $\hat{x}^{(0)}(k+1) = -14\ 158.847\ 76(e^{-0.003\ 946k} - e^{-0.003\ 946(k-1)})$;

经检验模型精度太低,需建立残差模型对其进行修正。GM(1,1)的残差修正模型为:

$$\hat{x}^{(0)}(k+1) = \begin{cases} -14\ 158.847\ 76(e^{-0.003\ 946k} - e^{-0.003\ 946(k-1)}) & k < 8 \\ -14\ 158.847\ 76(e^{-0.003\ 946k} - e^{-0.003\ 946(k-1)}) + (-522.809\ 56)(e^{-0.006\ 764k} - e^{-0.006\ 764(k-1)}) - 16.096\ 74 & k \geq 8 \end{cases}$$

模型检验显示,平均相对误差=6.097%,后验差比值 $C=0.291$,小误差概率 $P=0.93$ 。表明所建模型拟合精度为2级,该模型可用于SMR的预测。

根据上述已建立的GM(1,1)残差修正模型对2007—2012年SMR进行预测,结果见图1。2007年SMR预测值为48.578/10万,相对误差为-1.267%;2008—2012年男性SMR轻微下降,最低值为45.578/10万(2012年)。

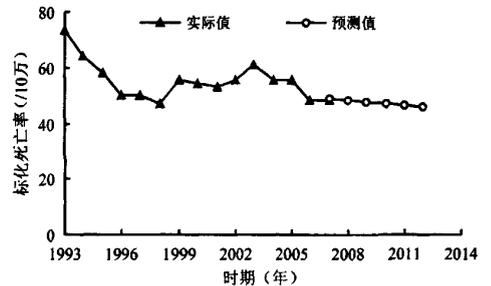


图1 肝癌标准化死亡率实际值及GM(1,1)模型预测结果

2. APC模型拟合结果:

(1)一般情况:海门市人群队列共83 794人,其中男性占69.76%。1993—2004年队列中有1301名男性死于肝癌,占男性同时期总死亡数的14.84%。从1993—2004年男性肝癌死亡密度从189.897/10万人年下降到164.588/10万人年。

(2)模型拟合结果:海门市男性人群队列肝癌死亡资料APC梯度模型的拟合优度检验结果显示,均数、年龄及时期模型的优度检验*P*值均 <0.05 ,队列、AP、AC、PC和APC全模型的优度检验*P*值均 >0.05 ,其中,AP模型的AIC最小(AIC=202.544)。见表1。

表1 1993—2004年海门市男性肝癌死亡APC梯度模型及拟合优度检验

模型	AIC	df	偏差(G^2)	Pearson χ^2 值	<i>P</i> 值
均数	280.538	29	116.371	108.426	<0.05
A	222.801	18	36.634	35.633	<0.05
P	276.764	27	108.597	98.015	<0.05
C	210.494	20	28.326	27.793	>0.05
AP	202.544	16	12.377	12.273	>0.05
AC	209.307	9	5.139	5.146	>0.05
PC	207.058	18	20.891	20.655	>0.05
APC	209.480	8	3.312	3.293	>0.05

APC梯度模型比较结果显示,以APC模型为参照,均数模型、年龄模型、时期模型及队列模型的偏差改变量的P值均<0.05,AP、AC和PC的偏差改变量的P值均>0.05(表2)。

表2 1993—2004年海门市男性肝癌死亡 APC梯度模型比较

模型	Δdf	偏差改变量 (G ²)	P值	模型	Δdf	偏差改变量 (G ²)	P值
均数	21	113.059	<0.05	AP	8	9.065	>0.05
A	10	33.322	<0.05	AC	1	1.827	>0.05
P	19	105.285	<0.05	PC	10	17.579	>0.05
C	12	25.014	<0.05	APC	-	-	-

(3)年龄、时期和出生队列的效应评估:根据APC全模型的拟合结果,估计年龄、时期和出生队列的效应。由于三因素间存在着线性依赖性,因此通过估计函数法的曲率具体反映三因素作用的变化趋势,并应用Tarone法检验队列作用的作用方式。表3结果显示,男性年龄作用的斜率二阶改变显著的年龄组为36.5~40.5岁和64.5~68.5岁年龄组,其曲率分别为-0.368和-0.489;其他年龄组的斜率二阶改变不明显,呈线性形式。由于能够估算的时期曲率只有1组,因此本研究未利用曲率判断时期的效应。男性队列作用的斜率二阶改变主要发生在1956—1959年,其曲率为-0.361,其他队列组没有发生显著性改变;以1956—1959年的出生队列为转折点,应用Tarone法分别检验出生队列前面和后面的出生队列的总体趋势的变化: $C^2_{1949.5, 1967.5} = \gamma_{1961.5} - \gamma_{1957.5} - (\gamma_{1953.5} - \gamma_{1949.5}) = -0.492, s_e = 0.045$ 。提示男性1956—1959年以后的出生队列曲线斜率下降,死亡危险性减缓。

表3 1993—2004年海门市男性肝癌死亡 年龄-时期-队列曲率估计

因素	曲率	s _e	因素	曲率	s _e
年龄组(岁)			时期(年)		
28.5~	-	-	1993—1996	-	-
32.5~	0.366	0.314	1997—2000	-0.160	0.178
36.5~	-0.368	0.313	2001—2004	-	-
40.5~	-0.182	0.152	出生队列(年)		
44.5~	0.141	0.139	1928—1931	-	-
48.5~	-0.038	0.167	1932—1935	0.234	0.078
52.5~	-0.243	0.095	1936—1939	-0.124	0.101
56.5~	0.173	0.071	1940—1943	0.082	0.089
60.5~	0.264	0.196	1944—1947	-0.088	0.087
64.5~	-0.489	0.150	1948—1951	0.142	0.104
68.5~	-0.190	0.076	1952—1955	-0.131	0.107
72.5~	-	-	1956—1959	-0.361	0.071
			1960—1963	0.855	0.177
			1964—1967	-	-

根据AP模型的拟合结果估计相互调整的分层相对危险度(图2)。结果显示,以28.5~32.5岁组的年龄死亡率效应为年龄别效应的参照水平时,随年龄升高,相对危险度升高,至64.5~68.5岁组后下降;以1993—1996年的时期死亡率效应为各组时期效应的参照水平,估计各层时期效应的相对危险度,结果显示,时期越晚,相对危险度越低。

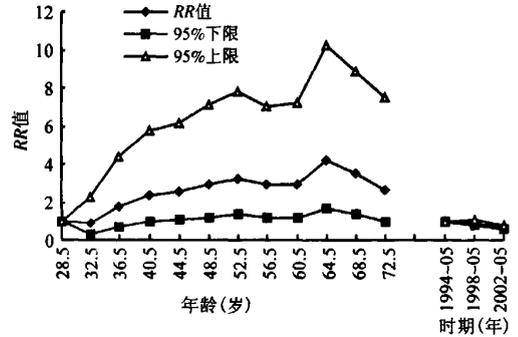


图2 1993—2004年海门市男性肝癌死亡率的 年龄和时期效应

(4)MD预测:表4是根据AP模型预测的2005—2012年肝癌MD,预测结果显示,与1993—2004年相比,2005—2012年男性各年龄组肝癌MD有不同程度下降,52.5~岁组以前下降幅度较大。2005—2008年和2009—2012年总肝癌MD分别为139.151/10万人年和116.799/10万人年。

表4 2005—2012年海门市男性肝癌MD的AP模型 预测结果(/10万人年)

年龄组(岁)	2005—2008年	2009—2012年
28.5~	52.529	44.091
32.5~	44.860	37.655
36.5~	93.452	78.441
40.5~	123.659	103.796
44.5~	132.493	111.211
48.5~	154.148	129.387
52.5~	168.982	141.839
56.5~	151.285	126.984
60.5~	155.069	130.161
64.5~	218.392	183.313
68.5~	184.902	155.201
72.5~	139.716	117.274
合计	139.151	116.799

讨论

本研究显示,未来几年肝癌死亡率呈下降趋势,年龄、时期和部分出生队列效应可较好地预测肝癌死亡趋势的变化。

本研究首先采用GM(1,1)模型对海门市男性

肝癌 SMR 进行分析,构建预测模型,并对未来几年 SMR 进行预测。结果显示,至 2012 年 SMR 呈下降趋势(图 1)。提示肝癌死亡率总体可能呈下降趋势。但是,这个趋势体现在年龄、时期和出生队列等时间因素上究竟是怎样的,以及这三因素对肝癌死亡趋势改变的效应如何,GM(1,1)模型是不能进行分析的。因此,本研究进一步采用了 APC 模型进行探讨。

APC 梯度模型拟合优度检验结果显示,队列模型、AP、AC、PC 和 APC 全模型拟合较为理想($P > 0.05$)。因此,将前 4 个模型分别与 APC 全模型进行比较,结果显示,除队列模型外,AP、AC 和 PC 模型的偏差改变量均无统计学意义,提示 AP、AC 和 PC 模型均可体现海门市肝癌死亡趋势的变化。但是,在这 3 个两因素模型及 APC 全模型中,AP 模型的 AIC 最小(AIC=202.544),提示在预测海门市男性 1993—2004 年肝癌死亡趋势的改变时,AP 模型可能更合适。

为了评估年龄、时期和出生队列的独立效应,本研究首先根据 APC 全模型的拟合结果,通过计算曲率的方法具体反映三因素作用的变化趋势。另外,因为模型比较结果显示,AP 模型是相对最优模型,因此,本研究通过拟合 AP 模型,计算分层相对危险度来估计年龄和时期效应。

年龄作用的曲率估计结果显示,曲率改变显著的年龄组为 36.5~40.5 岁(-0.368)和 64.5~68.5 岁(-0.489),其他年龄组的斜率二阶改变不明显,呈线性形式;提示 36.5~ 岁组以后的年龄作用上升趋势减弱,36.5~ 岁组以前是死亡上升最快的时期,64.5~ 岁组以后进一步减缓。与曲率估计结果类似,AP 模型拟合结果显示,64.5~ 岁组以前年龄效应呈升高趋势,而 64.5~ 岁组以后呈下降趋势。

由于能够估算的时期曲率只有 1 组,因此本研究未利用曲率判断时期的效应。时期效应的 AP 模型拟合结果显示,在 1993—2004 年间,时期越晚的男性人群肝癌死亡危险越低。时期效应的下降趋势提示危险因素暴露率的下降可能是肝癌死亡危险下降的原因。近几十年来对肝癌病因进行的研究显示,主要的环境危险因素可能为乙肝、饮水污染及黄曲霉毒素等^[7-12]。针对可能的致病因素,海门市相继采取了相应的预防措施,如防治肝炎、改水和改粮防霉等^[13];这些措施的实施可能与肝癌死亡率的下降密切相关。另外,早期诊断技术及治疗水平的提高和卫生保健模式的改变也是死亡趋势改变的原因。

由于在研究期间没有关于肝癌治疗措施改进的报道,因此,时期效应的下降很难用医疗水平的改变来解释。

有文献报道^[14],肝癌死亡趋势存在队列效应,本研究也显示出类似的结果。队列作用曲率结果显示,男性队列作用的斜率二阶改变主要发生 1956—1959 年,之后的出生队列的死亡危险性有减缓趋势($C^2_{1949.5, 1967.5} = -0.492, s_e = 0.045$)。提示尽管 AP 模型可较好地预测肝癌死亡趋势的改变,但是,也存在部分的队列效应。1956—1959 年以后的出生队列可能越来越少暴露于肝癌的危险因素(尤其是在生命的早期阶段),与其他出生队列相比,肝癌死亡危险性较高的队列可能更早暴露于肝癌的危险环境。研究发现乙肝疫苗接种可能是肝癌死亡率下降的一个原因^[15],但是海门市乙肝疫苗接种开始于 20 世纪 80 年代,1992 年起才纳入计划免疫程序,而本研究中最年轻的出生队列是 1964—1967 年,因此,1956—1959 年以后的出生队列的死亡危险性的减缓趋势尚不能用接种乙肝疫苗来解释。

根据 APC 梯度模型中的最优模型,即 AP 模型,对 2005—2012 年肝癌 MD 进行预测,结果显示,MD 呈下降趋势。这一结果与 GM(1,1)的预测结果一致。同时,这一结果也得到 APC 模型分析结果的支持。APC 模型分析结果显示,时期效应呈下降趋势,1956—1959 年以后的出生队列死亡危险性减缓。如果这些下降或减缓趋势能够保持不变,那么肝癌死亡率的下降趋势仍将继续。而 AP 模型正是在假设当前和过去的趋势持续不变的基础进行预测。因此,上述结果提示,未来几年肝癌死亡率可能有所下降。

GM(1,1)和 AP 模型预测的海门市男性 SMR 和 MD 的最低值分别为 45.578/10 万和 116.799/10 万人年。尽管显示肝癌死亡率有所下降,但是,发病可能仍将处于较高水平。

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Liu SF, Dang YG, Fang ZG, et al. Theory and its application of grey system. Beijing: Science Press, 2004: 126-138. (in Chinese) 刘思峰,党耀国,方志耕,等. 灰色系统理论及其应用. 北京: 科学出版社, 2004: 126-138.
- [3] Robertson C, Boyle P. Age-period-cohort analysis of chronic disease rates. I: modeling approach. *Stat Med*, 1998, 17(12): 1305-1323.

- [4] Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*, 1983, 39(2):311-324.
- [5] Chinese Society of Liver Cancer. Diagnostic criteria of primary liver cancer. *Chin J Hepatol*, 2000, 8(3):135. (in Chinese)
中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(3):135.
- [6] Tarone RE, Chu KC. Evaluation of birth cohort patterns in population disease rates. *Am J Epidemiol*, 1996, 143(1):85-91.
- [7] Fwu CW, Chien YC, Kirk GD, et al. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma among parous Taiwanese women: nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(14):1019-1027.
- [8] Yu XS, Huang PX, Qin J, et al. A cohort study on risk factors of hepatocellular carcinoma in Haimen city. *Chin Prev Med*, 2006, 7(4):142, 242, 342. (in Chinese)
郁新森, 黄培新, 秦健, 等. 海门市原发性肝细胞癌高发危险因素的队列研究. *中华预防医学杂志*, 2006, 7(4):142, 242, 342.
- [9] Tang B, Kruger WD, Chen G, et al. Hepatitis B viremia is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers. *J Med Virol*, 2004, 72(1):35-40.
- [10] Evans AA, Chen G, Ross EA, et al. Eight-year follow-up of the 90000-person Haimen city cohort: I. hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, 2002, 11(4):369-376.
- [11] Meng W, Tang JG, Shen FM, et al. Nested case-control study on risk factors of hepatocellular carcinoma. *Fudan Univ J Med Sci*, 2002, 29(5):863-873. (in Chinese)
孟炜, 唐锦高, 沈福民, 等. 原发性肝癌危险因素的巢式病例对照研究. *复旦学报(医学版)*, 2002, 29(5):863-873.
- [12] Yu SZ, Mu LN, Cai L, et al. The drinking water and three environmental risk factors for hepatocellular carcinoma in Taixing by case-control study. *Fudan Univ J Med Sci*, 2008, 35(1):31-38. (in Chinese)
俞顺章, 穆丽娜, 蔡琳, 等. 饮水等三大环境危险因素与肝癌-泰兴市肝癌病例对照研究. *复旦学报(医学版)*, 2008, 35(1):31-38.
- [13] Lin WY, Qin J, Lu WG, et al. The impact of environmental factors intervention on the prevention for hepatocellular carcinoma. *Bull Chin Cancer*, 2003, 12(3):144-146. (in Chinese)
林文尧, 秦健, 陆卫根, 等. 环境因素干预对原发性肝细胞癌预防价值的研究. *中国肿瘤*, 2003, 12(3):144-146.
- [14] Lee LT, Huang HY, Huang KC, et al. Age-period-analysis of hepatocellular carcinoma mortality in Taiwan, 1976-2005. *Ann Epidemiol*, 2009, 19(5):323-328.
- [15] Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *Natl Cancer Inst*, 2009, 101(19):1348-1355.

(收稿日期:2010-01-10)

(本文编辑:尹廉)

· 消息 ·

本刊现已实行“中华医学会信息管理平台”在线投稿

2010年中华医学会信息管理平台升级,本刊登录网址更新为中华医学会网站:<http://www.cma.org.cn>。在线投稿请点击首页上方“业务中心”。新老用户使用过程中具体注意如下:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码,可以从系统自动获取,系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册,进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家可使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作者投稿。(3)作者投稿请直接登录后点击“个人业务办理”,然后点击左上角“远程稿件处理系统”,在页面右上角“选择杂志”对话框中的“中华流行病学杂志”再点击“作者投稿”。投稿成功后,系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”,获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等;有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。投稿成功后请从邮局寄出单位介绍信,来稿需付稿件处理费20元/篇(邮局汇款),凡未寄单位介绍信和稿件处理费者,本刊将对文稿不再做进一步处理,视为退稿。如有任何有问题请与编辑部联系,联系电话:010-61739449, 58900730, Email:lxonly@public3.bta.net.cn。

本刊编辑部