

社会及心理因素与脑卒中发病关系的流行病学研究进展

张薇 耿圆圆 周磊 方亚

厦门大学公共卫生学院 卫生技术评估福建省高校重点实验室 361102

通信作者:方亚, Email:fangya@xmu.edu.cn

【摘要】 脑卒中在全球范围内造成了严重的疾病负担,已成为全球重大的公共卫生问题。目前,已有研究评估了社会、心理因素与脑卒中发病之间的联系。本文综述了国内外心理因素(抑郁、心理社会压力、心理应激、焦虑、孤独感)及社会因素(社会支持、社会隔离、社会网络)与脑卒中发病风险关系的流行病学研究进展,发现研究结果存在不一致性,多数研究显示这些因素与脑卒中发病之间存在关联,但也有研究显示没有关联。

【关键词】 脑卒中; 社会因素; 心理因素; 发病风险

基金项目: 国家自然科学基金(81573257); 国家自然科学基金青年基金(81602941); 福建省自然科学基金(2016J01408)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.029

Progress in epidemiological research on relationship between psychological and social factors and stroke

Zhang Wei, Geng Yuanyuan, Zhou Zi, Fang Ya

Key Laboratory of Health Technology Assessment of Fujian Province University, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China

Corresponding author: Fang Ya, Email: fangya@xmu.edu.cn

【Abstract】 Stroke has caused a heavy disease burden across the world, and it has become a worldwide public health problem. Several studies have assessed the relationship between psychological and social factors and risk of stroke so far. This paper summarizes the progress in epidemiological research on the relationship between psychological and social factors (depression, psycho-social stress, anxiety, loneliness, psychological distress, social support, social isolation, and social network) and the risk for stroke, the results of these studies were inconsistent. Most studies showed an association between these factors and the incidence of stroke, but there were still some studies showing no such association.

【Key words】 Stroke; Social factor; Psychological factor; Risk

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81573257); National Natural Science Youth Foundation of China (81602941); Natural Science Foundation Project of Fujian Province (2016J01408)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.029

脑卒中已成为仅次于缺血性心脏疾病的全球第二大死亡原因,2016年全球约有550万人因脑卒中死亡^[1]。我国脑卒中具有高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率的特点^[2]。全球疾病负担研究2016年数据显示,脑卒中是造成我国减寿年数的第一位病因,严重影响了患者的身心健康和生

活质量,给社会和家庭带来了沉重的疾病负担^[1]。早期识别脑卒中的危险因素并进行积极预防将有效降低其发病率。大量研究及其综述表明,80%以上的脑卒中事件可以通过危险因素进行有效预防^[3]。近年,随着医学模式的转变,越来越多的证据表明心理、社会因素是脑卒中发病的重要危险因素。然而,目前国内外的研究综述主要集中在脑卒中后产生的社会心理问题,而关注脑卒中发病风险的社会心理因素的研究综述较少。因此本文从心理、社会因素的

角度对近年来脑卒中发病风险的相关文献进行综述,包括抑郁症状、心理社会压力、心理应激、焦虑症状、孤独感等心理因素以及具有社会关系性质的社会支持、社会隔离、社会网络等社会因素,为开展有针对性的预防和干预研究提供依据。

一、心理因素对脑卒中发病风险的影响

1. 抑郁症状: 现有流行病学研究大多表明抑郁症状是脑卒中发病的独立危险因素^[4-6]。最近两项Meta分析研究分别纳入25篇和17篇前瞻性队列研究^[7-8],结果表明经调整其他相关危险因素后,抑郁症状显著增加了脑卒中的发病风险,校正后的HR值分别为1.45(95%CI: 1.29~1.63)和1.34(95%CI: 1.17~1.54)。也有研究显示,在<65岁的人群中抑郁症状与脑卒中发病风险有关(HR=3.43, 95%CI: 1.60~7.36),并且

这种关联独立于高血压、房颤等脑血管病危险因素;而在 ≥ 65 岁的人群中未发现这种关联^[9]。该结果与之前的两项队列研究结果一致,这些研究记录了基线抑郁症状不是 >60 岁^[10]或 >65 岁的个体脑卒中的危险因素^[11]。也有研究显示,抑郁症状可增加男性脑卒中的发病风险,在女性中未发现抑郁症状与脑卒中发病的关联^[12-13]。Majed等^[14]对9 601名欧洲地区健康中年男性随访10年,发现抑郁症状与脑卒中事件之间存在时间依赖关系,长期处于抑郁症状的个体发生脑卒中的风险增加($HR=1.96, 95\%CI: 1.21 \sim 3.19$)。但另一项澳大利亚女性健康队列研究采用广义估计方程方法发现^[15],抑郁症状与中年女性脑卒中风险增加有关($HR=1.94, 95\%CI: 1.37 \sim 2.74$)。然而,也有少部分研究并未发现抑郁症状与脑卒中发病之间存在关联,Surtees等^[16]对20 627名年龄在41~80岁的欧洲地区人群随访8.5年,采用美国精神疾病和统计手册第四版(DSM-IV)中17项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17),并且以评分 ≥ 17 分作为界值鉴别重性抑郁障碍的病例,结果显示重度抑郁与脑卒中发病无关。此外,也有研究认为,抑郁症状是缺血性脑卒中的一个更为重要的危险因素,而不是出血性脑卒中^[17-18]。一项来自22个国家的病例对照研究同样发现了抑郁症状与脑卒中($OR=1.35, 95\%CI: 1.10 \sim 1.66$)和缺血性脑卒中($OR=1.47, 95\%CI: 1.19 \sim 1.83$)的风险增加有关,而与出血性脑卒中无关($OR=1.11, 95\%CI: 0.82 \sim 1.52$)^[19]。

2. 心理或社会压力:目前有关心理或社会压力与脑卒中发病关系的研究越来越受到关注,但关于心理或社会压力的测度尚无统一标准。心理或社会压力通常分为一般压力(压力类型不详)、工作压力和压力性生活事件,且多为自我报告的压力感受,即感知心理社会压力^[20]。一些前瞻性队列和病例对照研究报告了自我感知的一般压力^[19-21]、工作压力^[22-23]和压力性生活事件(SLE)^[24-25]等与脑卒中发病风险增加有关。一项Meta分析共纳入10项队列研究和4项病例对照研究,共涉及10 130例脑卒中患者,结果显示感知心理社会压力与脑卒中发病风险呈正相关,提示感知心理社会压力可能是脑卒中的独立危险因素;亚组分析发现这一关联存在性别差异,相对于男性($HR=1.24, 95\%CI: 1.12 \sim 1.36$),女性发生脑卒中的风险更高($HR=1.90, 95\%CI: 1.40 \sim 2.56$);并且相对于缺血性脑卒中患者($HR=1.40, 95\%CI: 1.00 \sim 1.97$)感知心理、社会压力与出血性脑卒中患者关联较强($HR=1.73, 95\%CI: 1.33 \sim 2.25$)^[26]。该结果与另一项有关职业工作压力与脑卒中发病风险的Meta分析结果存在差异,后者发现工作压力与急性缺血性脑卒中发病风险增加有关($HR=1.24, 95\%CI: 1.05 \sim 1.47$),但与出血性脑卒中无关($HR=1.09, 95\%CI: 0.94 \sim 1.26$)^[27]。

3. 心理应激:是衡量多种心理因素的综合指标,包括经历压力、消极事件、性格特征、应对方式以及其他心理因素等,其与脑卒中发病之间的关系受到研究者越来越多的关注^[28-30]。国外流行病学研究表明心理应激与脑卒中发病之间的关联因脑卒中类型的不同而存在差异。一项针对英国

中年男性的研究采用30项一般健康问卷(GHQ)衡量心理应激,发现心理应激与致命性缺血性脑卒中发病风险有关($HR=3.36, 95\%CI: 1.29 \sim 8.71$),但与非致命性脑卒中发病风险无关($HR=1.25, 95\%CI: 0.82 \sim 1.92$)^[31]。Henderson等^[32]对美国芝加哥社区4 120名老年人随访6年,采用GHQ对心理应激进行评价,发现心理应激与脑卒中发病有关($HR=1.18, 95\%CI: 1.07 \sim 1.30$),但在调整了教育、脑卒中危险因素和药物使用等因素后,未发现二者存在关联($HR=1.09, 95\%CI: 0.98 \sim 1.21$);进一步进行脑卒中亚型分析发现,心理应激与出血性脑卒中事件关联较强($HR=1.70, 95\%CI: 1.28 \sim 2.25$),而与缺血性脑卒中无明显关联($HR=1.02, 95\%CI: 0.91 \sim 1.15$)。国内相关研究较少,曹莉梅和蒋宾^[33]的病例对照研究发现,心理应激与缺血性脑卒中关联具有统计学意义,而与出血性脑卒中无关。

4. 焦虑症状:目前,关于焦虑症状与脑卒中发病风险关系的研究较少并且结论较不一致。由于焦虑症状与抑郁症状常同时发生,Jonas等^[4]在同一模型中同时考虑了焦虑和抑郁症状,发现焦虑症状与脑卒中发病之间没有关联,而抑郁症状与脑卒中发病相关,该研究认为焦虑症状与脑卒中发病之间的关联主要与抑郁症状的影响有关。但这项研究并未全面分析焦虑症状对脑卒中发病风险的独特贡献,因此无法评价焦虑症状对脑卒中的影响是否独立于抑郁症状。Lambiase等^[34]采用总体幸福量表评估焦虑症状,分析了美国第一次国家健康与营养调查的数据,发现高焦虑症状评分可增加脑卒中发病风险($HR=1.14, 95\%CI: 1.03 \sim 1.25$),二者存在剂量-反应关系,且该影响独立于抑郁症状和传统危险因素。随后发表的一项Meta分析共纳入46项队列研究^[35],发现与无焦虑症状者相比,焦虑者发生脑卒中的风险增加($RR=1.71, 95\%CI: 1.18 \sim 2.50$)。也有研究关注焦虑症状对脑卒中发病的短期影响。一项队列研究采用Cox回归分析发现焦虑症状与脑卒中发病风险存在短期(3年随访)关联($HR=2.55, 95\%CI: 1.45 \sim 4.46$)^[36],并且独立于抑郁症状,尤其是缺血性脑卒中,但在较长随访期间未发现焦虑症状与脑卒中发病的关联。这可能是由于激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统或不良的健康行为产生的效果,其效应特点有待进一步探索。另一项研究同样发现广泛性的焦虑症与脑卒中发病风险无关联^[16]。

5. 孤独感:是指一个人的实际社会关系和所期望的社会关系之间的差异所导致的不满意的感觉^[37-38],是一种主观的感觉状态。孤独与自尊心降低和积极应对方式的使用有限有关^[39]。目前,有关孤独感对脑卒中发病风险的独立研究较少,孤独感常与社会隔离同时用于对疾病发病风险的研究。近期一项Meta分析纳入有关孤独感或社会隔离的8项脑卒中的纵向研究,发现孤独感或社会隔离可使脑卒中的发病风险增加($HR=1.32, 95\%CI: 1.04 \sim 1.68$),亚组分析未发现性别差异^[40]。据社会心理流行病学理论提出的病因学模型认为社会因素可通过影响人群的心理从而进一步影响人群的健康或疾病的流行^[41],因此未来的研究可进一步探讨孤独

感作为社会隔离对脑卒中发病风险影响的中介效应。Tomaka 等^[42]对 755 名老年人进行调查,探讨了不同种族中孤独感与疾病发病之间关系,发现在西班牙裔中,主观孤独可以预测脑卒中。Hakulinen 等^[43]对英国生物银行近 48 万名研究对象随访 7.1 年,发现孤独感与脑卒中发病相关($HR=1.36, 95\%CI: 1.20 \sim 1.55$),采用 Cox 回归分析调整了生物学、行为、抑郁等危险因素后,二者无明显关联($HR=1.04, 95\%CI: 0.91 \sim 1.19$),提示通过对传统风险因素的干预可以降低孤独个体患脑卒中的风险。

二、社会因素对脑卒中发病风险的影响

1. 社会支持:自 20 世纪 70 年代以来,社会支持理论及其与健康及疾病关系的研究得到了长足的发展和完善。社会支持是指一个人的社会关系所给予的功能或规定,如情感关怀、工具帮助或信息^[44]。近年来有研究开始探索社会支持与脑卒中发病风险的关系,由于性别、年龄等多种因素的影响不同研究结果存在差异。André-Petersson 等^[45]对瑞典 3 063 名男性和 4 707 名女性随访 7.8 年,发现工作中较低的社会支持水平能够增加女性脑卒中的发病风险($HR=1.80, 95\%CI: 1.05 \sim 3.10$),但对男性脑卒中的发病无影响。Gafarov 等^[46]对俄罗斯西伯利亚 870 名 25 ~ 64 岁女性随访 16 年同样发现了低水平的社会支持可显著增加女性脑卒中的发病风险。日本的一项前瞻性队列研究发现社会支持与脑卒中发病之间存在年龄的交互作用,与年轻人相比,社会支持水平较低的老年人(≥ 65 岁)脑卒中发病风险增加($HR=1.62, 95\%CI: 1.12 \sim 2.35$)^[47]。也有一些研究未发现社会支持与脑卒中发病风险存在关联。美国的 ARIC 队列研究对 13 686 名社区人群随访 18.6 年,未发现社会支持与脑卒中的发病风险存在关联($HR=1.66, 95\%CI: 0.79 \sim 3.50$)。但该研究中处于低社会支持的样本量较小,未来考虑社会支持程度对脑卒中发病的影响应关注不同社会支持水平的样本量^[48]。

2. 社会隔离:近年关于社会隔离与脑卒中发病关系的流行病学研究较少。社会隔离被客观地定义为独居、很少与他人接触以及很少参加社会活动^[49]。Valtorta 等^[40]的 Meta 分析表明社会隔离可增加脑卒中的发病风险($HR=1.32, 95\%CI: 1.04 \sim 1.68$)。但该研究纳入的文献多为社会网络或社会支持对脑卒中影响的研究,并未直接关注社会隔离的作用,因此无法评价社会隔离对脑卒中的独立影响。一项英国的大型队列研究同样发现了社会隔离与脑卒中发病风险相关^[43],但调整了健康行为、抑郁症状、患慢病情况等相关危险因素后,关联无统计学意义。同时该研究还探讨了社会隔离和孤独感的交互作用,结果并未发现社会隔离和孤独感之间存在交互作用。国内一项研究分析了中国健康与养老追踪调查(CHARLS)数据^[50],单独探讨了社会隔离对脑卒中发病的影响,采用边际结构模型分析发现社会隔离是我国中老年人脑卒中发病的重要危险因素($OR=1.91, 95\%CI: 1.04 \sim 3.50$),并且相对于女性,男性发生脑卒中的风险较高($OR=2.01, 95\%CI: 1.24 \sim 3.26$)。

3. 社会网络:目前,有关社会网络与脑卒中发病风险的

研究较少,并且结论尚不一致。社会网络水平是 4 种社会关系的综合衡量指标,包括婚姻状况、社交频率、宗教活动以及社会活动,根据 Berkman-Syme 社交网络指数分为 I ~ IV 级社会网络,其中 I 级为低社会网络水平,IV 级为高社会网络水平^[51]。Kawachi 等^[52]对美国 32 624 名男性健康专业人员随访 4 年,发现具有小型社会网络的男性发生脑卒中的风险增加($HR=2.21, 95\%CI: 1.12 \sim 4.35$),且社会网络水平与脑卒中发病之间存在剂量反应关系。Framingham 心血管队列研究^[53],采用多元线性回归分析发现较差的社交网络能够导致白介素-6(IL-6)水平升高,增加机体对感染和炎症的易感性,从而增加脑卒中的发病风险。另一项美国的纵向研究^[54],采用多因素 logistic 回归分析显示具有较强社交网络的人更常参加体育活动,酗酒的可能性较小,且更常使用补充和替代医学(CAM),从而对疾病的发生起着保护作用。Nagayoshi 等^[48]的队列研究同样发现了社会网络水平与脑卒中的发病风险相关($HR=1.44, 95\%CI: 1.02 \sim 2.04$)。在另一项针对 629 名疑似心肌梗死女性的观察性研究发现,与社会网络水平较高的女性相比,社会网络水平较低的女性发生脑卒中的风险较高($HR=2.70, 95\%CI: 1.10 \sim 6.70$)^[55]。而 Vogt 等^[56]对美国随机抽取的 2 603 名健康维持组织成员开展的队列研究,随访 15 年后,采用 Cox 回归分析未发现社会网络与脑卒中发病风险存在显著关联。

三、社会心理因素与脑卒中发病的相关机制

Martikainen 等^[57]为代表的学者认为社会心理因素主要通过生物和行为两个途径直接或间接的影响人体健康。这种病因模型概括为:社会→心理→行为/生物→健康/疾病。

1. 生物学机制:常被认为是社会心理因素与脑卒中发病关系的直接机制。例如抑郁、压力等心理因素可触发交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,导致神经内分泌功能紊乱,内皮功能障碍,血小板活化,体内皮质醇和胰岛素水平持续升高,进而可能导致高脂血症并加速动脉粥样硬化形成,从而增加脑卒中的发生风险^[58-60]。日本的一项病例对照研究发现^[61],经历三里岛核电站事故的患者,尿肾上腺素和去甲肾上腺素水平较高,并且在缺乏社会支持的人中尿去甲肾上腺素增加,表明经历负性事件、缺乏社会支持可导致交感神经的激活。另外,各类社会心理因素可激活炎症通路,进而增加 C-反应蛋白(CRP)和白介素水平。近期队列研究发现 CRP 和 IL-6 与脑卒中和缺血性脑卒中发病存在关联^[62]。通过识别和控制压力和抑郁,或者增加社会支持,也许可以减少这些神经内分泌反应的强度或持续时间,从而降低脑卒中的发生风险。

2. 行为机制:社会心理因素可通过改变行为和生活方式降低脑卒中的发病风险。许多流行病学研究指出,抑郁、孤独、焦虑、社会隔离等各种社会心理因素与不良的健康行为,如过度吸烟、饮酒、不良饮食,缺乏锻炼,依从性差等存在关联^[63-65],这些不健康的行为因素已被证明是脑卒中发病的危险因素^[66],能够在社会心理因素与脑卒中发病关系中产生混杂作用。多项队列研究发现^[32, 43, 52],采用 Cox 或 logistic 回归

调整这些不良健康行为因素后,社会心理因素与脑卒中发病的关联减弱或关联无统计学意义。因此,识别健康风险因素并开展有针对性的干预,可降低社会心理风险因素对脑卒中发生风险的影响。

综上所述,大量研究已证实抑郁、焦虑等心理因素是脑卒中发病的重要危险因素,而关于社会因素对脑卒中发病影响的研究较少且结论存在争议。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. 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.
- [2] 王陇德,刘建民,杨弋,等.《中国脑卒中防治报告2017》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(11): 611–617. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2018.11.010.
Wang LD, Liu JM, Yang Y, et al. Summary of China stroke prevention report 2017 [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2018, 15(11): 611–617. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2018.11.010.
- [3] 孙智善,孟然.脑卒中中的一级预防[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(9): 15–16. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.09.007.
Sun ZS, Meng R. Primary prevention of stroke [J]. *Chin J Clin: Electron Ed*, 2013, 7(9): 15–16. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.09.007.
- [4] Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke [J]. *Psychosom Med*, 2000, 62(4): 463–471. DOI: 10.1097/00006842-200007000-00001.
- [5] Larson SL, Owens PL, Ford D, et al. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study [J]. *Stroke*, 2001, 32(9): 1979–1983. DOI: 10.1161/hs0901.094623.
- [6] Gump BB, Matthews KA, Eberly LE, et al. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial [J]. *Stroke*, 2005, 36(1): 98–102. DOI: 10.1161/01.STR.0000149626.50127.d0.
- [7] Dong JY, Zhang YH, Tong J, et al. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies [J]. *Stroke*, 2012, 43(1): 32–37. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.630871.
- [8] Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review [J]. *JAMA*, 2011, 306(11): 1241–1249. DOI: 10.1001/jama.2011.1282.
- [9] Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, et al. Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study [J]. *Stroke*, 2007, 38(1): 16–21. DOI: 10.1161/01.STR.0000251695.39877.ca.
- [10] Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events [J]. *Arch Intern Med*, 1996, 156(5): 553–561. DOI: 10.1001/archinte.1996.00440050111012.
- [11] Colantonio A, Kasl SV, Ostfeld AM. Depressive symptoms and other psychosocial factors as predictors of stroke in the elderly [J]. *Am J Epidemiol*, 1992, 136(7): 884–894. DOI: 10.1093/aje/136.7.884.
- [12] Bos MJ, Lindén T, Koudstaal PJ, et al. Depressive symptoms and risk of stroke: the Rotterdam Study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(9): 997–1001. DOI: 10.1136/jnnp.2007.134965.
- [13] Hamano T, Li XJ, Lonn SL, et al. Depression, stroke and gender: evidence of a stronger association in men [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(3): 319–323. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307616.
- [14] Majed B, Arveiler D, Bingham A, et al. Depressive symptoms, a time-dependent risk factor for coronary heart disease and stroke in middle-aged men: the PRIME Study [J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1761–1767. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.645366.
- [15] Jackson CA, Mishra GD. Depression and risk of stroke in midaged women: a prospective longitudinal study [J]. *Stroke*, 2013, 44(6): 1555–1560. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001147.
- [16] Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, et al. Psychological distress, major depressive disorder, and risk of stroke [J]. *Neurology*, 2008, 70(10): 788–794. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304109.18563.81.
- [17] Arbelaez JJ, Ariyo AA, Crum RM, et al. Depressive symptoms, inflammation, and ischemic stroke in older adults: a prospective analysis in the cardiovascular health study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(11): 1825–1830. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01393.x.
- [18] Ohira T, Iso H, Satoh S, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese [J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 903–908. DOI: 10.1161/01.STR.32.4.903.
- [19] O' Donnell MJ, Xavier D, Liu LS, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study [J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 112–123. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
- [20] Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [J]. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- [21] Ramírez-Moreno JM, Muñoz Vega P, Espada S, et al. Association between self-perceived psychological stress and transient ischaemic attack and minor stroke: a case-control study [J]. *Neurología*, 2017. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.09.012.
- [22] Torén K, Schiöler L, Giang WK, et al. A longitudinal general population-based study of job strain and risk for coronary heart disease and stroke in Swedish men [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(3): e004355. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004355.
- [23] Suadicani P, Andersen LL, Holtermann A, et al. Perceived psychological pressure at work, social class, and risk of stroke: a 30-year follow-up in Copenhagen male study [J]. *J Occup Environ Med*, 2011, 53(12): 1388–1395. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31823c149d.
- [24] Engström G, Khan FA, Zia E, et al. Marital dissolution is followed by an increased incidence of stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18(4): 318–324. DOI: 10.1159/000080770.
- [25] House A, Dennis M, Mogridge L, et al. Life events and difficulties preceding stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990, 53(12): 1024–1028. DOI: 10.1136/jnnp.53.12.1024.
- [26] Booth J, Connelly L, Lawrence M, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 233. DOI: 10.1186/s12883-015-0456-4.
- [27] Fransson EI, Nyberg ST, Heikkilä K, et al. Job strain and the risk of stroke: an individual-participant data meta-analysis [J]. *Stroke*, 2015, 46(2): 557–559. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008019.
- [28] Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases [J]. *Annu Rev Public Health*, 2005, 26: 469–500. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144542.
- [29] Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress [J]. *Lancet*, 2007, 370(9592): 1089–1100. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61305-1.
- [30] Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(25): 2156–2162. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.057.
- [31] May M, McCarron P, Stansfeld S, et al. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study [J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 7–12. DOI: 10.1161/hs0102.100529.
- [32] Henderson KM, Clark CJ, Lewis TT, et al. Psychosocial distress and stroke risk in older adults [J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 367–372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.679159.

- [33] 曹莉梅, 蒋宾. 心理应激、A 型行为与急性脑卒中关系的研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2015, 23(4): 256-259.
Cao LM, Jiang B. The study of the relationship between type A behavior, psychological stress and acute brain stroke[J]. J Brain Nervous Dis, 2015, 23(4): 256-259.
- [34] Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke[J]. Stroke, 2014, 45(2): 438-443. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003741.
- [35] Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, et al. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2016, 118(4): 511-519. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.041.
- [36] Portegies MLP, Bos MJ, Koudstaal PJ, et al. Anxiety and the risk of stroke: the Rotterdam Study[J]. Stroke, 2016, 47(4): 1120-1123. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012361.
- [37] Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, et al. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(15): 5797-5801. DOI: 10.1073/pnas.1219686110.
- [38] Victor CR, Scambler SJ, Bowling A, et al. The prevalence of, and risk factors for, loneliness in later life: a survey of older people in Great Britain[J]. Ageing Soc, 2005, 25(6): 357-375. DOI: 10.1017/S0144686X04003332.
- [39] Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht SR, et al. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women[J]. Psychoneuroendocrinology, 2004, 29(5): 593-611. DOI: 10.1016/S0306-4530(03)00086-6.
- [40] Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, et al. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies[J]. Heart, 2016, 102(13): 1009-1016. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308790.
- [41] 曲成毅. 社会心理流行病学——流行病研究的新领域[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(5): 331-333. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2002.05.002.
Qu CY. Psychosocial epidemiology — a new field of epidemiological research[J]. Chin J Epidemiol, 2002, 23(5): 331-333. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2002.05.002.
- [42] Tomaka J, Thompson S, Palacios R. The relation of social isolation, loneliness, and social support to disease outcomes among the elderly[J]. J Aging Health, 2006, 18(3): 359-384. DOI: 10.1177/0898264305280993.
- [43] Hakulinen C, Pulkki-Råback L, Virtanen M, et al. Social isolation and loneliness as risk factors for myocardial infarction, stroke and mortality: UK Biobank cohort study of 479 054 men and women[J]. Heart, 2018, 104(18): 1536-1542. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312663.
- [44] Arthur HM. Depression, isolation, social support, and cardiovascular disease in older adults[J]. J Cardiovasc Nurs, 2006, 21(5 Suppl 1): S2-7.
- [45] André-Petersson L, Engström G, Hedblad B, et al. Social support at work and the risk of myocardial infarction and stroke in women and men[J]. Soc Sci Med, 2007, 64(4): 830-841. DOI: 10.1016/j.socscimed.2006.10.020.
- [46] Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, et al. The influence of social support on risk of acute cardiovascular diseases in female population aged 25-64 in Russia[J]. Int J Circumpolar Health, 2013, 72(1): 21210. DOI: 10.3402/ijch.v72i0.21210.
- [47] Ikeda A, Iso H, Kawachi I, et al. Social support and stroke and coronary heart disease: the JPHC study cohorts II[J]. Stroke, 2008, 39(3): 768-775. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.496695.
- [48] Nagayoshi M, Everson-Rose SA, Iso H, et al. Social network, social support, and risk of incident stroke: atherosclerosis risk in communities study[J]. Stroke, 2014, 45(10): 2868-2873. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005815.
- [49] Gale CR, Westbury L, Cooper C. Social isolation and loneliness as risk factors for the progression of frailty: the English longitudinal study of ageing[J]. Age Ageing, 2018, 47(3): 392-397. DOI: 10.1093/ageing/afx188.
- [50] 周鑫, 马佳平, 郝世超, 等. 中老年人社会隔离与脑卒中发病的关系[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 3027-3029. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.12.096.
Zhou Z, Ma JP, Hao SC, et al. The relationship of social isolation and stroke among the middle-aged and the elderly in China[J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(12): 3027-3029. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.12.096.
- [51] Berkman LF, Syme SL. Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year follow-up study of Alameda County residents[J]. Am J Epidemiol, 1979, 109(2): 186-204. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112674.
- [52] Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA[J]. J Epidemiol Community Health, 1996, 50(3): 245-251. DOI: 10.1136/jech.50.3.245.
- [53] Loucks EB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, et al. Social networks and inflammatory markers in the Framingham heart study[J]. J Biosoc Sci, 2006, 38(6): 835-842. DOI: 10.1017/S0021932005001203.
- [54] Shiovitz-Ezra S, Litwin H. Social network type and health-related behaviors: evidence from an American national survey[J]. Soc Sci Med, 2012, 75(5): 901-904. DOI: 10.1016/j.socscimed.2012.04.031.
- [55] Rutledge T, Linke SE, Olson MB, et al. Social networks and incident stroke among women with suspected myocardial ischemia[J]. Psychosom Med, 2008, 70(3): 282-287. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181656e09.
- [56] Vogt TM, Mullooly JP, Ernst D, et al. Social networks as predictors of ischemic heart disease, cancer, stroke and hypertension: incidence, survival and mortality[J]. J Clin Epidemiol, 1992, 45(6): 659-666. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90138-D.
- [57] Martikainen P, Bartley M, Lahelma E. Psychosocial determinants of health in social epidemiology[J]. Int J Epidemiol, 2002, 31(6): 1091-1093. DOI: 10.1093/ije/31.6.1091.
- [58] Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(2): 174-181. DOI: 10.1001/archinte.167.2.174.
- [59] Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults; data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(9): 1010-1014. DOI: 10.1001/archinte.164.9.1010.
- [60] Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers[J]. Curr Opin Neurol, 2007, 20(1): 51-57. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328012da75.
- [61] Fleming R, Baum A, Gisriel MM, et al. Mediating influences of social support on stress at Three Mile Island[J]. J Human Stress, 1982, 8(3): 14-23. DOI: 10.1080/0097840X.1982.9936110.
- [62] Luna JM, Moon YP, Liu KM, et al. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6—dominant inflammation and ischemic stroke risk: the northern Manhattan study[J]. Stroke, 2014, 45(4): 979-987. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002289.
- [63] Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2008, 30(2): 127-137. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2007.12.008.
- [64] Weinberger AH, Kashan RS, Shpigiel DM, et al. Depression and cigarette smoking behavior: a critical review of population-based studies[J]. Am J Drug Alcohol Abuse, 2017, 43(4): 416-431. DOI: 10.3109/00952990.2016.1171327.
- [65] Kobayashi LC, Steptoe A. Social isolation, loneliness, and health behaviors at older ages: longitudinal cohort study[J]. Ann Behav Med, 2018, 52(7): 582-593. DOI: 10.1093/abm/kax033.
- [66] Galimanis A, Mono ML, Arnold M, et al. Lifestyle and stroke risk: a review[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(1): 60-68. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32831fda0e.

(收稿日期: 2019-02-18)

(本文编辑: 万玉立)