

基于多状态模型的脑卒中、帕金森及死亡风险的影响因素和路径分析

宋旺辰, 郭贵雅, 王爱民, 黄一铭, 王凤琳, 张文婧, 王清华, 孔雨佳, 石福艳, 王素珍

山东第二医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室, 山东 潍坊 261053

摘要:目的 使用多状态模型研究脑卒中后发生帕金森和死亡的风险, 并探讨其影响因素, 为脑卒中患者预后及帕金森发生的预防提供科学依据。方法 本研究基于 UK Biobank 数据库中 2006—2010 年登记的 345 585 名参与者, 随访至 2021 年 11 月 30 日, 采用多状态模型分析脑卒中患者发生帕金森和死亡的风险。结果 在六种转归路径中, 脑卒中到死亡的累积风险最高, 其次为帕金森、基线到死亡。脑卒中后发生帕金森的风险概率是基线状态发生帕金森的 2.25 倍, 而脑卒中患者死亡概率是基线人群死亡概率的 11.36 倍。多状态模型影响因素结果显示: 高龄(60 岁以上)、男性、抑郁、吸烟、饮酒和儿童期体型肥胖均是基线人群向三种状态(脑卒中、帕金森和死亡)转归的危险因素。在脑卒中到帕金森的转归路径中, 高龄(60 岁以上)是其危险因素, 而饮酒和女性是脑卒中患者发生帕金森的保护因素($HR=0.569, 95\%CI: 0.357 \sim 0.909; HR=0.521, 95\%CI: 0.344 \sim 0.788$)。在脑卒中到死亡的路径中, 高龄(50 岁以上)、抑郁($HR=1.980, 95\%CI: 1.656 \sim 2.369$)、吸烟($HR=1.504, 95\%CI: 1.358 \sim 1.647$)和有脑卒中家族史可增加脑卒中到死亡的危险性, 而饮酒作为其保护因素($HR=0.872, 95\%CI: 0.774 \sim 0.984$)。高龄(60 岁以上)、抑郁($HR=1.783, 95\%CI: 1.295 \sim 2.451$)、吸烟($HR=1.781, 95\%CI: 1.397 \sim 2.295$)是帕金森患者死亡的危险因素, 而女性患者死亡率低于男性($HR=0.797, 95\%CI: 0.686 \sim 0.926$)。结论 高龄(60 岁以上)、男性、吸烟、抑郁症和儿童期体型肥胖是基线人群发生脑卒中、帕金森和死亡的危险因素; 高龄、男性、吸烟、抑郁症和脑卒中家族史是脑卒中患者发生帕金森及死亡的危险因素。多状态模型可用于展示疾病转移的影响因素及程度, 揭示疾病进程的变化规律。

关键词: 多状态模型; 脑卒中; 帕金森; 危险因素; 生存分析

中图分类号: R742.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)07-1169-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202405250

Influencing factors and path analysis of the risks of stroke, Parkinson's disease, and death based on the multi-state model

SONG Wang-chen, GUO Gui-ya, WANG Ai-min, HUANG Yi-ming, WANG Feng-lin, ZHANG Wen-jing,

WANG Qing-hua, KONG Yu-jia, SHI Fu-yan, WANG Su-zhen

Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

Abstract: Objective To use the multi-state model to study the risks of developing Parkinson's disease and death after stroke and explore their influencing factors, so as to provide a scientific basis for the prognosis of stroke patients and the prevention of Parkinson's disease. **Methods** This study was based on 345 585 participants registered in the UK Biobank database from 2006 to 2010, with follow-up until November 30, 2021. The multi-state model was used to analyze the risks of developing Parkinson's disease and death in stroke patients. **Results** Among the six outcome paths, the cumulative risk from stroke to death was the highest, followed by that of Parkinson's disease and from the baseline to death. The risk probability of developing Parkinson's disease after stroke was 2.25 times that of the baseline state, and the death probability of stroke patients was 11.36 times that of the baseline population. The results of the influencing factors in the multi-state model showed that advanced age (over 60 years old), male, depression, smoking, alcohol consumption, and childhood obesity were all risk factors for the transition of the baseline population to the three states (stroke, Parkinson's disease, and death). In the transition path from stroke to Parkinson's disease, advanced age (over 60 years old) was a risk factor, while alcohol consumption and female gender were protective factors for stroke patients to develop Parkinson's disease ($HR=0.569, 95\%CI:$

基金项目: 国家自然科学基金项目(81803337, 81872719, 82003560); 山东省自然科学基金项目(ZR2023MH313); 山东省高等学校青创人才引育计划(2019-10-156, Lu-Jiao)

作者简介: 宋旺辰(2000—), 男, 硕士在读, 研究方向: 流行病与卫生统计学研究

通信作者: 石福艳, E-mail: shifuyan@126.com; 王素珍, E-mail: wangsz@wfme.edu.cn; 石福艳与王素珍为共同通信作者

0.357–0.909), ($HR=0.521$, 95% CI : 0.344–0.788). In the path from stroke to death, advanced age (over 50 years old), depression ($HR=1.980$, 95% CI : 1.656–2.369), smoking ($HR=1.504$, 95% CI : 1.358–1.647), and a family history of stroke could increase the risk of stroke to death, while alcohol consumption was a protective factor ($HR=0.872$, 95% CI : 0.774–0.984). Advanced age (over 60 years old), depression ($HR=1.783$, 95% CI : 1.295–2.451), and smoking ($HR=1.781$, 95% CI : 1.397–2.295) were risk factors for the death of Parkinson's patients, and the mortality rate of female patients was lower than that of male patients ($HR=0.797$, 95% CI : 0.686–0.926). **Conclusion** Advanced age (over 60 years old), male gender, smoking, depression, and childhood obesity are risk factors for stroke, Parkinson's disease, and death in the baseline population; advanced age, male, smoking, depression, and a family history of stroke are risk factors for stroke patients to develop Parkinson's disease and die. The multi-state model can be used to demonstrate the influencing factors and extent of disease transitions, revealing the patterns of disease progression.

Keywords: Multi-state model; Stroke; Parkinson's disease; Risk factors; Survival analysis

脑卒中和帕金森病是常见的神经系统疾病,对中老年人群健康造成重大影响。脑卒中通常由脑血管破裂或阻塞引起,是死亡和残疾的主要原因之一^[1];而帕金森病是一种神经退行性疾病,伴随认知障碍、焦虑和抑郁等症状^[2-3]。近年来,研究者猜测这两种疾病之间可能存在关联,尤其是脑卒中后发生帕金森病的风险及其与死亡的关系尚不明确^[4-6]。

脑卒中后帕金森病是指患者在脑卒中后出现帕金森病症状。了解这一多状态转移过程中的风险因素,对于改善脑卒中患者的预后和制定个体化治疗方案至关重要。多状态模型广泛应用于生物医学领域,用于预测和描述多个相关事件的概率^[7]。尽管已有相关研究,但针对脑卒中后帕金森病与死亡之间风险的系统性分析仍较少。本研究旨在通过多状态模型评估脑卒中后帕金森病及死亡的风险,并探讨其影响因素,以期为临床提供更加准确的诊疗依据,改善患者的生活质量和预后效果^[8]。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究资料来自于英国生物银行(UK Biobank)数据库。英国生物银行(UK Biobank)数据库是一个包含 50 万名英国居民的大型生物医学研究数据库,收集了多种类型的数据,如基因组数据、生物样本数据、生活方式数据、图像数据等。

本研究从英国生物银行(UK Biobank)数据库共导出 502 412 人的相关数据,并按照以下排除标准筛选研究对象:(1)排除脑卒中发病日期早于开始随访时间(2006 年 1 月 1 日)的研究对象共 5 034 人;(2)除脑卒中或帕金森发病日期早于开始随访时间(2006 年 1 月 1 日)的研究对象共 1 015 人;(3)排除脑卒中发病日期晚于帕金森发病日期的研究对象 185 人;(4)排除协变量和时间变量进行调查时,失访或拒绝回答者 150 593 人。经上述标准,最终共纳入 345 585 名研究对象。本研究受 UK Biobank 的支持,已获得批准的项目编号为 78500。

1.2 多状态模型 多状态模型是一种随机过程的模型,该随机过程在任何时候占据离散状态集合 $S=\{1, \dots, k\}$ 个, $T=[0, \tau]$, $\tau < \infty$ 是一个时间间隔,将参与者 i 的状态历史表示为集合 $\{Z_i(t), t \geq 0\}$,其中 $Z_i(t)$ 表示在时间 t 处占据的状态^[9]。该模型由状态转移强度定义,若转移强度与时间无关,则为时间齐次马尔可夫模型(THMM)。

在 THMM 中,状态转移强度仅依赖于当前状态和前一个状态,公式(1)描述了状态历史 $H(t)=\{Z(s), 0 \leq s \leq t\}$ 的转移过程。

$$\lambda_{kl}(t|H(t^-)) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(Z(t+\Delta t) = k | Z(t^-) = l, H(t^-))}{\Delta t} \quad \text{公式(1)}$$

然而实际应用中,考虑到时间变化对个体特征与转移强度的影响,参数模型马尔可夫(CMM)通常被采用。CMM 模型的状态转移强度与时间相关假设当前状态只与前一个状态相关,并且不依赖于更早的状态,见公式(2)^[10-11]。

$\alpha_{kl}(t)$ 是状态 k 和 l 之间的基线强度函数,它描述了在没有考虑协变量的情况下,从状态 k 转移到状态 l 的基线转移强度, β 是一个参数向量,它描述了该变量对状态转换强度的影响程度, Z 表示协变量^[12-13]。

$$\alpha_{kl}(t) = \alpha_{kl,0}(t) \exp(\beta^T Z_{kl}) \quad \text{公式(2)}$$

因时间齐次模型建模得到的残差并未均匀分布不满足时间齐次假设,故采用参数模型 CMM 建模。多状态模型由暂态和吸收态组成,其中暂态可转移到其他状态,而吸收态一旦进入后不再转移^[14-15]。

1.3 主要变量及赋值 本研究中根据多状态模型共定义了六种不同状态转归,分别如下:基线-脑卒中、基线-帕金森、基线-死亡、脑卒中-帕金森、脑卒中-死亡、帕金森-死亡。以往研究发现^[16-17]年龄、性别、儿童期体型、抑郁症、社会支持情况、吸烟(有吸烟史即定义为吸烟)、饮酒(有饮酒史即定义为饮酒)、脑卒中家族史、帕金森家族史均是脑卒中、帕金森发

病的影响因素,因此将其均纳入多状态模型中建模。

1.4 统计学分析 本研究使用 R 4.3.1 软件中的 mstate 包进行多状态建模与统计分析,采用 ggplot2 包对结果进行可视化分析。研究中的多状态模型验证采用对数似然值,统计检验均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究人群基线特征 本研究共纳入了 345 585 例受试者,平均年龄为 55.3 岁。其中,229 487 例基线人群为男性,115 554 例(33.4%)人群在儿童期体型偏瘦,55 114 例(12.9%)在儿童期体型偏胖。

基线人群中社会往来频繁者居多 270 627 例(78.4%),抑郁症患病人群为 5 631 例(1.6%),具有脑卒中家族史的有 95 788 例(27.7%),具有帕金森家族史的有 14 472 例(4.1%),其他变量情况见表 1。

表 1 变量赋值情况及构成比

Table 1 Variable assignment and composition ratio

影响因素	赋值	例数	构成比(%)
年龄(岁)	>60	132 955	38.4
	50 ~ 60	128 731	37.2
	<50	83 898	24.2
性别	女	190 349	44.9
	男	229 487	55.1
儿童期体型	胖	55 114	12.9
	瘦	115 554	33.4
	正常	174 916	50.6
抑郁症	否	282 210	81.6
	是	63 374	18.4
社会支持情况	频繁	270 627	78.4
	很少或没有	5 631	1.6
	正常	69 326	20.0
吸烟情况	吸烟	311 268	90.1
	不吸烟	34 316	9.9
饮酒情况	饮酒	318 105	92.1
	不饮酒	27 479	7.9
脑卒中史	父母双方	13 668	3.9
	父母一方	82 120	23.7
	无	249 796	72.3
帕金森史	父母双方	3 462	0.9
	父母一方	11 010	3.2
	无	331 112	95.9

2.2 基线人群不同转归状态的路径分析 本研究的理论多状态模型如图 1 所示。研究路径分别为,路径一:基线-脑卒中;路径二:基线-脑卒中-帕金森;路径三:基线-脑卒中-死亡;路径四:基线-脑卒中-帕金森-死亡。四条路径中存在六种不同状态之间的转归人数及其概率见表 2。

表 2 显示,脑卒中发生死亡(stroke-death)的概率为 69.3%,脑卒中发展为帕金森(stroke-PD)的概率为 0.9%。图 2 和 3 对不同转归路径的风险进行了可视化分析,结果表明,脑卒中-死亡的转归概率最高,其次是帕金森-死亡和脑卒中-帕金森。图 3 显示随时间推移,基线人群比例下降,死亡概率最大,其次是脑卒中和帕金森的概率逐渐上升。

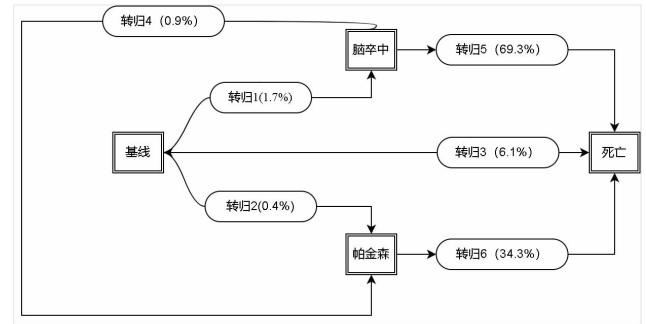


图 1 多状态模型状态转移图

Figure 1 State transition diagram of the multi-state model

表 2 六种不同状态之间的转归人数及其概率

Table 2 Number of people and their probabilities of transition between six different states

转归前状态	转归后状态	转归人数	概率
基线	脑卒中	5 823	0.017
基线	帕金森	1 439	0.004
基线	死亡	20 969	0.061
基线	无转变	317 354	0.918
脑卒中	帕金森	76	0.009
脑卒中	死亡	5 823	0.693
脑卒中	无转变	2 503	0.298
帕金森	死亡	751	0.343
帕金森	无转变	1 439	0.657

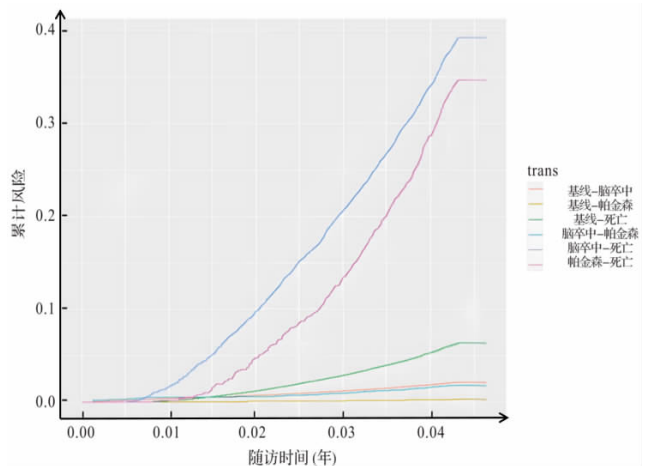


图 2 所有转归路径的累计风险曲线

Figure 2 Cumulative risk curves for all transition paths

2.3 不同年龄段各状态转归情况可视化分析 为探讨年龄对研究人群状态转归的影响,本研究对不同年龄段人群,尤其是是否患脑卒中,进行了帕金森发病

与死亡的可视化分析。图 4 显示，随着年龄段增加，无论是健康人群还是脑卒中患者，帕金森发病率和死亡率显著上升，尤其是 60 岁以上人群。图 5 则表明，随着随访时间的延长，基线比例逐渐下降，而患病和死亡比例随年龄增长显著上升。

2.4 不同状态转归路径的影响因素分析

2.4.1 基线人群不同转归影响因素分析 本研究通过多状态模型分析了基线人群不同转归路径的影响因素，结果见表 3。分析显示，基线发展为脑卒中的危险因素包括高龄、儿童期体型较胖、抑郁症、亲友访问频次异常、吸烟及脑卒中家族史。特别是 60 岁以上人群，脑卒中患病风险显著高于 50 岁以下人群 ($HR=4.909, 95\%CI: 4.538 \sim 5.310$)，女性脑卒中风险为男性的 0.641 倍 ($HR=0.641, 95\%CI: 0.601 \sim 0.651$)。饮酒则为保护因素 ($HR=0.668, 95\%CI: 0.623 \sim 0.726$)。在基线发展为帕金森的路径中，高龄 (特别是 60 岁以上)、男性、吸烟、儿童期体型异常、抑郁症及帕金森家族史是危险因素，而饮酒与帕金森患病呈负相关 ($HR=0.592, 95\%CI: 0.511 \sim 0.638$)。

在基线死亡路径中，年龄、男性、儿童期体型异常、抑郁症、社会支持不足、吸烟、饮酒、脑卒中史和脑卒中家族史为死亡风险因素，饮酒可降低死亡风险 ($HR=0.679, 95\%CI: 0.651 \sim 0.710$)。

60 岁以上患者发展为帕金森的风险显著增高 ($HR=5.819, 95\%CI: 1.839 \sim 18.804$)。此外，饮酒为保护因素，饮酒者患帕金森的概率为不饮酒者的 0.569 倍 ($HR=0.569, 95\%CI: 0.357 \sim 0.909$)，提示适量饮酒可能降低脑卒中后患帕金森的风险。

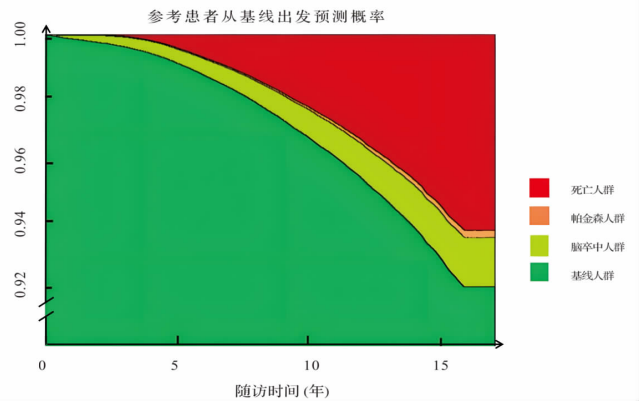
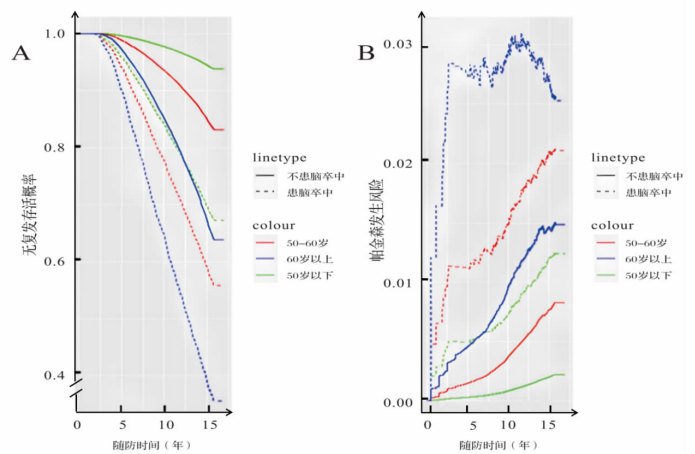


图 3 堆积转归概率图

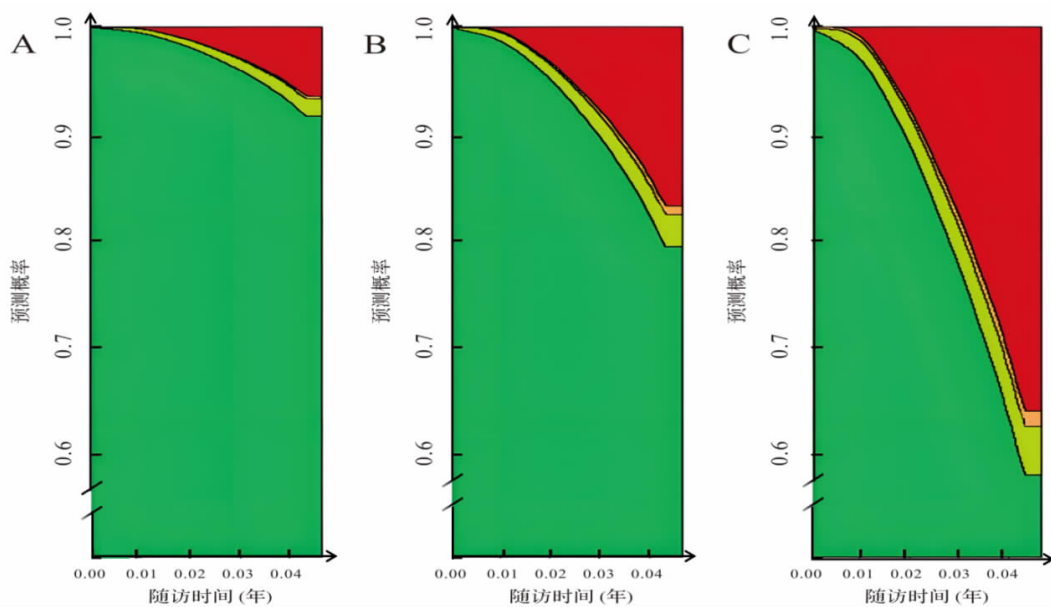
Figure 3 Stacked transition probability diagram



注：图 A 不同年龄段人群存活概率图；图 B 不同年龄段人群存活概率图。

图 4 不同年龄段人群帕金森发病及死亡情况

Figure 4 Incidence and mortality of Parkinson's disease in different age groups



注：图 A 为 50 岁以下人群状态概率图；图 B 为 50 岁~60 岁人群状态概率图；图 C 为 60 岁以上人群状态概率图。

图 5 不同年龄段人群堆积转归概率图

Figure 5 Stacked transition probability plot by age group

表 3 多状态模型下基线不同转移路径的多因素分析结果

Table 3 Multi factor analysis results of different baseline transition paths under the multi state model

变量	基线→脑卒中		基线→帕金森		基线→死亡	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(岁, ref: <50)						
50 ~ 60	2.214(2.031 ~ 7.407)	<0.001	4.678(3.656 ~ 5.986)	<0.001	2.711(2.562 ~ 2.868)	<0.001
>60	4.909(4.538 ~ 5.310)	<0.001	14.327(11.305,18.157)	<0.001	6.443(6.107 ~ 6.796)	<0.001
性别(ref: 男性)						
女性	0.641(0.601 ~ 0.681)	<0.001	0.539(0.476 ~ 0.554)	<0.001	0.633(0.599 ~ 0.628)	<0.001
儿童期体型(ref: 正常)						
瘦	1.029(0.963 ~ 1.098)	0.407	1.182(1.091 ~ 1.342)	0.010	1.159(1.102 ~ 1.342)	<0.001
胖	1.115(1.044 ~ 1.182)	<0.001	1.175(1.093 ~ 1.325)	0.009	1.189(1.097 ~ 1.339)	<0.001
抑郁症(ref: 有)						
无	0.583(0.543 ~ 0.626)	<0.001	0.538(0.466 ~ 0.622)	<0.001	0.336(0.317 ~ 0.356)	<0.001
社会支持(ref: 正常)						
很少或没有	1.340(1.161 ~ 1.536)	<0.001	1.133(0.979 ~ 1.541)	0.428	1.757(1.621 ~ 1.890)	<0.001
频繁	1.355(1.165 ~ 1.563)	<0.001	1.044(0.880 ~ 1.435)	0.791	1.721(1.575 ~ 1.855)	<0.001
吸烟情况(ref: 不吸烟)						
吸烟	1.728(1.619 ~ 1.831)	<0.001	1.379(1.207 ~ 1.757)	<0.001	2.298(2.206 ~ 2.368)	<0.001
饮酒情况(ref: 不饮酒)						
饮酒	0.668(0.623 ~ 0.726)	<0.001	0.592(0.511 ~ 0.638)	<0.001	0.679(0.651 ~ 0.710)	<0.001
脑卒中史(ref: 无)						
父母一方	1.132(1.055 ~ 1.227)	0.036	1.032(0.996 ~ 1.132)	0.259	1.094(1.014 ~ 1.164)	<0.001
父母双方	1.443(1.388 ~ 1.520)	<0.001	1.179(0.823 ~ 1.386)	0.484	1.494(1.314 ~ 1.866)	<0.001
帕金森史(ref: 无)						
父母一方	1.033(0.957 ~ 1.092)	0.357	1.324(1.155 ~ 1.678)	0.023	1.041(1.010 ~ 1.071)	0.397
父母双方	1.081(0.935 ~ 1.197)	0.180	1.882(1.768 ~ 2.294)	<0.001	1.214(1.083 ~ 1.519)	0.017

2.4.2 脑卒中和帕金森患者路径转归影响因素 表 4 显示,在脑卒中发展为帕金森的路径中,高龄和男性为危险因素。与小于 50 岁的脑卒中患者相比,在脑卒中患者死亡的分析中,饮酒同样为保护因素。高龄、抑郁、吸烟及脑卒中家族史为死亡的危险因素,其中年龄大于 60 岁对死亡风险影响最为显著($HR=$

$2.548, 95\%CI: 2.212 \sim 3.059$)。

2.4.3 帕金森患者死亡风险影响因素分析 由表 4 可知,在帕金森患者的死亡路径中,抑郁、高龄和吸烟均是影响帕金森患者死亡的重要危险因素。而女性帕金森患者死亡的风险明显低于男性($HR=0.797, 95\%CI: 0.686 \sim 0.926$)。

表 4 多状态模型下脑卒中和帕金森患者路径转归的多因素分析结果

Table 4 Multi factor analysis results of pathway outcomes in stroke and Parkinson's patients under the multi state model

变量	脑卒中→帕金森		脑卒中→死亡		帕金森→死亡	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(岁, ref: <50)						
50 ~ 60	2.320(0.693 ~ 7.764)	0.172	1.474(1.664 ~ 2.378)	<0.001	1.839(0.957 ~ 3.534)	0.063
>60	5.819(1.839 ~ 18.404)	0.027	2.548(2.212 ~ 3.059)	<0.001	4.383(2.332 ~ 8.237)	<0.001
性别(ref: 男性)						
女性	0.521(0.344 ~ 0.788)	0.003	0.993(0.915 ~ 1.077)	0.171	0.797(0.686 ~ 0.926)	<0.001
儿童期体型(ref: 正常)						
瘦	1.142(0.694 ~ 1.883)	0.597	1.059(0.892 ~ 1.041)	0.807	1.026(0.829 ~ 1.029)	0.233
胖	1.269(0.781 ~ 2.058)	0.329	1.016(0.879 ~ 1.014)	0.814	1.092(0.894 ~ 1.332)	0.389
抑郁症(ref: 有)						
无	0.472(0.207 ~ 1.075)	0.073	0.505(0.422 ~ 0.604)	<0.001	0.561(0.408 ~ 0.772)	<0.001
社会支持(ref: 正常)						
很少或没有	1.144(0.358 ~ 3.346)	0.823	1.049(0.923 ~ 1.349)	0.366	1.335(0.863 ~ 2.183)	0.181
频繁	1.139(0.396 ~ 4.433)	0.655	0.923(0.959 ~ 1.199)	0.105	1.274(0.799 ~ 2.237)	0.296
吸烟情况(ref: 不吸烟)						
吸烟	1.146(0.651 ~ 2.000)	0.464	1.504(1.358 ~ 1.674)	<0.001	1.781(1.397 ~ 2.295)	<0.001
饮酒情况(ref: 不饮酒)						
饮酒	0.569(0.357 ~ 0.909)	0.018	0.872(0.774 ~ 0.984)	0.026	0.928(0.754 ~ 1.141)	0.478
脑卒中史(ref: 无)						
父母一方	1.055(0.987 ~ 1.126)	0.225	1.125(1.078 ~ 1.251)	0.041	1.015(0.733 ~ 1.203)	0.347
父母双方	1.335(0.943 ~ 1.791)	0.103	1.433(1.128 ~ 1.701)	<0.001	1.072(0.692 ~ 1.238)	0.385
帕金森史(ref: 无)						
父母一方	1.016(0.445 ~ 2.304)	0.574	1.045(0.948 ~ 1.129)	0.342	0.938(0.857 ~ 1.023)	0.114
父母双方	1.342(0.859 ~ 2.096)	0.195	1.268(0.776 ~ 1.478)	0.571	0.727(0.634 ~ 1.256)	0.321

3 讨论

本研究基于 UK Biobank 数据库,采用多状态模型分析协变量对脑卒中患者发生帕金森或死亡的影响。该模型灵活地评估了影响患者状态的因素,尤其对亚健康 and 脑卒中早期患者有早期诊断和降低风险的潜力^[18]。

本研究中的基线人群的三种不同转归路径(脑卒中、帕金森和死亡)中,共同受高龄、男性、儿童期体型异常、抑郁、吸烟等危险因素影响,其中基线到脑卒中转归过程中额外受社会支持的影响,社会支持正常(亲友拜访频率)的人群患脑卒中的概率较低,是保护因素,基线人群中社会支持频率正常作为保护因素可以降低基线人群死亡的概率。由此可知,适当的社会支持可以减轻压力和焦虑感,有助于降低脑卒中的发生风险,其原因可能为过多的社会交往可能导致过度劳累,过少的社会拜访则可会导致孤立感和心理健康问题^[19]。另外,有脑卒中家族史的基线人群患脑卒中的概率更高;相应的,存在帕金森家族史也会提高帕金森发病概率;二者均是基线人群发生死亡的危险因素,该研究结论与其他研究结论一致^[20-21]。

在脑卒中到帕金森转归中,女性脑卒中患者的风险转归率明显低于男性居民,可能与男、女性在生理、生化和遗传等方面存在的差异有关,此外还可能因为女性吸烟和酗酒者较少^[22]。而年龄增长可以增大脑卒中患者进一步发展为帕金森以及死亡转归概率,该研究结果与 Sanchez 等人^[23]得到的结论一致。本研究发现,饮酒是脑卒中患者转归为帕金森疾病的一个保护因素,这可能是因为饮酒可以增加多巴胺的释放并且抑制氧化应激,从而改善心血管健康,减少心血管疾病的发生,进而减少帕金森发病和死亡的风险^[24]。

有关脑卒中人群死亡的影响因素分析结果显示,高龄(特别是 60 岁以上)、抑郁、吸烟、脑卒中家族史是脑卒中人群发展为死亡的危险因素;其中存在脑卒中家族史作为一个重要的影响因素所得结果与 Blaz Michal 等人^[25]的研究结论一致。因此,对于具有脑卒中家族史的人群更需要积极治疗,通过健康的生活方式控制高血压、糖尿病等其他慢性病的危险因素,以及及时复查,从而减少脑卒中疾病的进一步恶化甚至死亡的风险^[26]。

在帕金森人群死亡风险影响因素分析中,高龄(60 岁以上)、男性、抑郁和吸烟是帕金森患者发生死亡的危险因素。患抑郁症会增加帕金森人群死亡的转移风险,这与 Espejo 等人^[27]的研究结论一致。抑郁作为一种心理疾病可能会导致帕金森患者的生活方式发生改变,如饮食不健康、缺乏运动、社交孤立等,这些因素可进一步增加心血管疾病的风险,进而增加

患者死亡的可能性。该研究结果提示,对于伴有抑郁症的帕金森患者鼓励其平时进行适度的身体活动,在生活中提供情感上的支持和理解,减少独处时间对于降低帕金森患者死亡风险具有积极作用^[28]。

综上所述,本研究结果可为一般人群、脑卒中患者、帕金森高危人群的健康管理提供一定帮助,也可为脑卒中患者预后及生活质量改善提供参考依据。另外,多状态模型可以为未来其他慢性病研究提供更有价值的见解。然而,本研究也存在一定的局限性。例如,本研究中纳入的研究变量主要为生活方式、家族史等传统变量,缺乏生化指标、遗传因素等微观变量,进而限制了对不同转归状况的内在发生机制的深入理解。另外,多状态模型是基于横断面数据开展的研究,虽然该模型可以评估不同事件之间的关系,但在进行因果推断时仍需要注意。因为观察性研究无法确定因果关系,因此需要进一步的随机对照试验或其他类型的研究设计来验证研究结果。最后对某些变量的定义较为笼统,例如饮酒没有具体定义其次数,可能对分析结果会产生一定的偏性。

致谢 在此,我们对所有参与者和数据管理人员表示衷心感谢。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Huo W, Liu X, Tan C, et al. Stem cell transplantation for treating stroke: status, trends and development [J]. *Neural Regeneration Research*, 2014, 9(17): 1643-1648.
- [2] Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease[J]. *European Journal of Neurology*, 2019, 26(7): 979-985.
- [3] Kamoga R, Rukundo GZ, Wakida EK, et al. Dementia assessment and diagnostic practices of healthcare workers in rural southwestern Uganda: a cross-sectional qualitative study[J]. *BMC Health Services Research*, 2019, 19(1): 1005.
- [4] Wakisaka K, Matsuo R, Irie F, et al. Association between abdominal adiposity and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *PLOS One*, 2024, 19(1): e0296833.
- [5] Luo H, Zhang Q, Yu K, et al. Long-term exposure to ambient air pollution is a risk factor for trajectory of cardiometabolic multimorbidity: A prospective study in the UK Biobank [J]. *EBioMedicine*, 2022, 84: 104282.
- [6] Çakır M, Saçmacı H. The relationship of salusins with Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, and acute ischemic stroke: A preliminary study[J]. *Neuroscience Letters*, 2024, 824: 137683.
- [7] Mohammadi H, Marateb HR, Momenzadeh M, et al. Tracing In-Hospital COVID-19 outcomes: a multistate model exploration (TRACE)[J]. *Life-Basel*, 2024, 14(9): 1195.
- [8] 余红梅. 多状态模型简介 [J]. *中国卫生统计*, 2005, 22(3): 177-180.
Yu HM. Introduction to multistate models [J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2005, 22(3): 177-180. (In Chinese)
- [9] Mousavi M, Hajizadeh E, Rasekhi A, et al. Evaluation factors

- affecting on recurrence,metastasis,and survival of breast cancer in iranian women by Multi-State model approach [J]. Iranian Journal of Public Health, 2023, 52(10): 2186–2195.
- [10] Hougaard P. Multi-state models: a review [J]. Lifetime Data Anal, 1999, 5(3): 239–264.
- [11] Titman AC, Sharples LD. Model diagnostics for multi-state models [J]. Statistical Methods in Medical Research, 2010, 19(6): 621–651.
- [12] Pak D, Li C, Todem D. Semiparametric analysis of correlated and interval-censored event-history data [J]. Statistical Methods in Medical Research, 2019, 28(9): 2754–2767.
- [13] Meuli L, Kuemmerli C. Are you in the state of mind for multistate models?[J]. European Journal of Vascular and Endovascular Surger: the Official Journal of the European Society for Vascular Surgery, 2024, 68(6): 814.
- [14] Zhang YY, Huang AA, Yu XX, et al. Hematological and biochemical markers influencing breast cancer risk and mortality: Prospective cohort study in the UK Biobank by multi-state models[J]. The Breast, 2024, 73: 103603.
- [15] Schumacher M, Wangler M, Wolkewitz M, et al. Attributable mortality due to nosocomial infections. A simple and useful application of multistate models [J]. Methods of Information in Medicine, 2007, 46(5): 595–600.
- [16] Collaborators G2D. The burden of dementia due to down syndrome, parkinson's disease, stroke, and traumatic brain injury: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. Neuroepidemiology, 2021, 55(4): 286–296.
- [17] Levine J, Greenwald BD. Fatigue in parkinson disease, stroke, and traumatic brain injury [J]. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 2009, 20(2): 347–361.
- [18] Song L, Zhang SM, Li HP, et al. Comparison of risk factors for Parkinson's disease, coronary events and ischemic stroke [J]. NPJ Parkinson's Disease, 2022, 8(1): 107.
- [19] Sur NB, Kozberg M, Desvigne-Nickens P, et al. Improving stroke risk factor management focusing on health disparities and knowledge Gaps[J]. Stroke, 2024, 55(1): 248–258.
- [20] Mayerhofer E, Parodi L, Narasimhalu K, et al.Genetic and nongenetic components of stroke family history:a population study of adopted and nonadopted individuals [J]. Journal of the American Heart Association, 2023, 12(20): e031566.
- [21] Niemann N, Jankovic J.Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment [J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2019 (67): 74–89.
- [22] Maccarrone G, Saporito G, Sucapane P, et al. Gender disparity in access to advanced therapies for patients with Parkinson's disease: a retrospective real-word study [J]. Frontiers in Neurology, 2024, 15: 1429251.
- [23] Sanchez AMA, Janssen MLF, Temel Y, et al. Aging suppresses subthalamic neuronal activity in patients with Parkinson's disease[J]. European Journal of Neuroscience, 2024, 60(9): 6160–6174.
- [24] Jung SY, Chun S, Cho EB, et al. Changes in smoking,alcohol consumption,and the risk of Parkinson's disease [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2023, 15: 1223310.
- [25] Błaz M, Sarzyńska-Długosz I. Family history of stroke—a useful Clue for the primary care physician and stroke neurologist: a narrative review[J]. Postep Psychiatr Neurol, 2023, 32(1): 31–39.
- [26] Jin Q, Chen Y. Risk of heart disease and stroke among individuals with prehypertension or blood pressure progression: a National population-based cohort study [J]. Blood Pressure Monitoring, 2024, 29(4): 173–179.
- [27] Fernández-Espejo E, Rodríguez de Fonseca F. Association of hemispheric asymmetry of dopamine-transporter binding with risk of Parkinsonian depression[J]. Mov Disord Clin Pract, 2024, 20: 276.
- [28] Guo X, Lin K, Li S. Improving insight and application: a commentary on the Link between initial depression and anxiety and Long-Term health outcomes in Parkinson's disease patients [J]. Mov Disord Clin Pract, 2024, 11(12): 1646–1647.

收稿日期:2024-05-14

读者·作者·编者

作者撰写论文时使用参考文献的要求

参考文献不仅增加论文的学术性，而且表明论文的科学依据，也是对他人劳动成果的尊重。凡无参考文献的文章，国家进行论文统计时不予统计。因此，希望作者撰写论文时，凡在文中引用他人数据或观点时，应使用参考文献。并按参考文献的书写要求书写完整，按论文中引用出现的先后进行参考文献排序和在论文中作相应标注。参考文献宜选用新近 1~5 年内的权威性学术期刊。欢迎引用本刊论文。未公开发表的文献不宜引用。