·调查报告与分析·

上海市大气二氧化硫暴露与居民脑卒中发病关系时间序列分析

王玉琢，喇雪娜，吴梦吟，王英全，刘丹妮，杨群娣，郑杨，施燕

上海市疾病预防控制中心，上海 200336
通信作者：郑杨，E-mail：zhengyang@scdc.sh.cn；施燕，E-mail：shiyan@scdc.sh.cn

【摘　要】目的 了解大气二氧化硫（SO_2）暴露与上海市居民脑卒中发病的关系，为制定脑卒中的防控措施提供参考依据。**方法** 收集上海市脑卒中及急性心肌梗死登记报告信息系统中 2017 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 31 日上报的 263 872 例脑卒中新发病例相关数据以及同期国家生态环境部的大气污染国控监测站中上海市 SO_2、二氧化氮（NO_2）、臭氧（O_3）、细颗粒物（$PM_{2.5}$）和可吸入颗粒物（PM_{10}）等大气污染物日均浓度及日均温度、日均相对湿度等气象因素监测数据，通过以类泊松分布为链接函数的广义相加模型时间序列研究分析大气 SO_2 暴露与脑卒中每日发病数的关系。**结果** 上海市 2017—2021 年共报告 263 872 例脑卒中新发病例，日均发病数为（145±28）例，SO_2 日均浓度为（8.00±3.71）μg/m³。单日滞后模型分析结果显示，SO_2 平均浓度每升高 10 μg/m³，总体居民脑卒中每日发病数在 Lag7 d、Lag8 d、Lag26 d 和 Lag27 d 分别减少 0.21%、0.28%、0.29% 和 0.21%，在 Lag19 d、Lag20 d、Lag21 d、Lag22 d、Lag23 d 和 Lag24 d 分别增加 0.16%、0.34%、0.33%、0.42%、0.32% 和 0.20%；男性居民脑卒中每日发病数在 Lag26 d 减少 0.37%，在 Lag20 d、Lag21 d、Lag22 d 和 Lag23 d 分别增加 0.47%、0.36%、0.61% 和 0.33%；女性居民脑卒中每日发病数在 Lag0 d 增加 0.40%；≥60 岁居民脑卒中每日发病数在 Lag8 d 和 Lag26 d 分别减少 0.33% 和 0.36%，在 Lag20 d、Lag21 d、Lag22 d 和 Lag23 d 分别增加 0.35%、0.32%、0.41% 和 0.32%（均 $P<0.05$）。多日滞后模型分析结果显示，SO_2 平均浓度每升高 10 μg/m³，总体居民脑卒中每日发病数在 Lag024 d、Lag025 d 和 Lag026 d 分别增加 16.84%、18.40% 和 17.95%；男性居民每日发病数在 Lag023 d、Lag024 d、Lag025 d 和 Lag026 d 分别增加 16.73%、21.09%、22.39% 和 21.80%；女性居民每日发病数在 Lag01 d 增加 4.10%；<60 岁居民脑卒中每日发病数在 Lag04 d、Lag05 d、Lag06 d、Lag07 d、Lag08 d 和 Lag09 d 分别减少 8.60%、9.89%、9.36%、10.67%、10.98% 和 11.38%；≥60 岁居民脑卒中每日发病数在 Lag023 d、Lag024 d、Lag025 d 和 Lag026 d 分别增加 15.91%、19.18%、20.22% 和 18.99%（均 $P<0.05$）。**结论** 脑卒中每日发病数在大气 SO_2 暴露 Lag19 d ~ Lag24 d 和 Lag024 d ~ Lag026 d 时明显增加，男性和≥60 岁居民对 SO_2 暴露的滞后效应更加易感。

【关键词】 脑卒中；发病；二氧化硫（SO_2）；暴露；大气；关系；时间序列分析；上海市

Association of ambient sulfur dioxide with stroke incidence among residents of Shanghai: a time-series analysis of incidence registration and monitoring data from 2017 to 2021

WANG Yuzhuo, LA Xuena, WU Mengyin, WANG Yingquan, LIU Danni, YANG Qundi, ZHENG Yang, SHI Yan (*Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention*, *Shanghai* 200336, *China*)
Corresponding authors: ZHENG Yang, E-mail: zhengyang@scdc.sh.cn; SHI Yan, E-mail: shiyan@scdc.sh.cn

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between atmospheric sulfur dioxide (SO_2) and the incidence of stroke in residents of Shanghai city, and to provide a reference for the development of stroke prevention and control measures. **Methods** Data on 263 872 new stroke cases reported to the Shanghai Stroke and Acute Myocardial Infarction Registry Information System from 2017 through 2021 were collected. Daily mean concentrations of atmospheric pollutants-including SO_2, nitrogen dioxide (NO_2), ozone (O_3), particulate matter with an aerodynamic diameter < 2.5 μm ($PM_{2.5}$), and particulate matter with an aerodynamic diameter < 10 μm (PM_{10}), as well as meteorological factors such as daily average temperature and relative humidity, were obtained from the national air pollution monitoring stations of the Ministry of Ecology and Environment during the same period. A generalized additive model with a quasi-Poisson distribution link function was used to analyze the time-series relationship between atmospheric SO_2 concentration and the daily number of stroke cases. **Results** Throughout the study period conducted in Shanghai, the average daily incidence of registered stroke cases was 145 ± 28, while the mean daily concentration of SO_2 was measured at 8.00 ± 3.71 μg/m³. The analysis of the single-day lag model demonstrated that a 10 μg/m³ increase in the mean SO_2 concentration was significantly associated with percentage changes (%) in daily stroke incidence across different populations and lag days,

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0 DOI：10.11847/zgggws1144529
基金项目：上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划（2023—2025 年）（GWVI-8）；上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划（2023—2025 年）公共卫生重点学科建设项目（GWVI-11.1-22）
第一作者：王玉琢（1994—），主管医师，硕士，研究方向：慢性病预防与控制。
收稿日期：2024-03-25　修回日期：2024-11-25　录用日期：2025-04-02
利益冲突：不存在　伦理审查：免除审查　出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

as follows: 1. General population: Decreases of 0.21%, 0.28%, 0.29%, and 0.21% were observed at lag days 7, 8, 26, and 27, respectively, while increases of 0.16%, 0.34%, 0.33%, 0.42%, 0.32%, and 0.20% were noted at lag days 19, 20, 21, 22, 23, and 24, respectively. 2. Males: A 0.37% decrease was observed at lag day 26, whereas increases of 0.47%, 0.36%, 0.61%, and 0.33% were recorded at lag days 20, 21, 22, and 23, respectively. 3. Females: A 0.40% increase was observed at lag day 0. 4. Residents aged 60 years and above: Decreases of 0.33% and 0.36% were observed at lag days 8 and 26, respectively, while increases of 0.35%, 0.32%, 0.41%, and 0.32% were noted at lag days 20, 21, 22, and 23, respectively. All reported associations were statistically significant ($P < 0.05$). Multi-day lag model analysis yielded results consistent with those from the single-day lag analysis: 1. General population: Increases of 16.84%, 18.40%, and 17.95% were observed at lag days 0 - 24, 0 - 25, and 0 - 26, respectively. 2. Males: Increases of 16.73%, 21.09%, 22.39%, and 21.80% were observed at lag days 0 - 23, 0 - 24, 0 - 25 d, and 0 - 26, respectively. 3. Females: An increase of 4.10% was noted at lag days 0-1.4. Residents aged < 60 years: Decreases of 8.60%, 9.89%, 9.36%, 10.67%, 10.98%, and 11.38% were observed at lag days 0 - 4, 0 - 5, 0 - 6, 0 - 7, 0 - 8, and 0 - 9, respectively. 5. Residents aged 60 years and above: Decreases of 15.91%, 19.18%, 20.22%, and 18.99% were observed at lag days 0 - 23, 0 - 24, 0 - 25, and 0 - 26, respectively (all $P < 0.05$). **Conclusions** The elevated atmospheric SO_2 concentration exhibited a significant correlation with a higher daily incidence of stroke on single-lag days 19 - 24 and multi-lag days 0 - 24 to 0 - 26 among Shanghai residents, particularly affecting male individuals and those aged 60 years or older.

【**Keywords**】 stroke; incidence; sulfur dioxide; exposure; ambient air; relationship; time-series analysis; Shanghai city

脑卒中是一种急性脑血管疾病，具有高发病率、高致死率和高致残率等特点，严重威胁中国居民的健康与生命[1–2]。国家心血管病中心制定的《空气污染与心血管疾病专家共识》指出，空气污染已成为一项重要的可纠正的心血管病危险因素[3]。大气污染物按成分可大致分为颗粒污染物和气态污染物，已有研究表明大气污染物各成分不仅对脑卒中发病具有整体协同效应，而且具有独立影响效应[4–6]。近年来，多项研究初步证实了短期和长期暴露于颗粒污染物如细颗粒物（particulate matter with an aerodynamic diameter <2.5 μm, $PM_{2.5}$）等均可增加脑卒中的发病风险[7–10]。气态污染物二氧化硫（sulfur dioxide, SO_2）作为主要的大气污染物之一，大部分来自煤和石油等含硫燃料的燃烧，其对人体健康亦有诸多不良影响[11]。在广东省广州市[12]和浙江省宁波市[13]等地的研究发现，短期暴露于环境 SO_2 可能会显著增加脑卒中的就诊和住院风险，但关于 SO_2 这类气态污染物对脑卒中发病风险影响的研究证据仍不充分，且相关研究中 SO_2 的暴露窗口期多集中在 Lag0 d～Lag14 d，对于更长滞后天数的效应尚有待探索。为了解大气 SO_2 暴露与上海市居民脑卒中发病的关系，为制定脑卒中的防控措施提供参考依据，本研究收集上海市脑卒中及急性心肌梗死登记报告信息系统中 2017 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 31 日上报的 263 872 例脑卒中新发病例相关数据以及同期国家生态环境部的大气污染国控监测站中上海市 SO_2、二氧化氮（nitrogen dioxide，NO_2）、臭氧（ozone, O_3）、$PM_{2.5}$ 和可吸入颗粒物（particulate matter with an aerodynamic diameter <10 μm, PM_{10}）等大气污染物日均浓度及日均温度、日均相对湿度数据，通过以类泊松分布为链接函数的广义相加模型时间序列研究分析大气 SO_2 暴露与脑卒中每日发病数的关系。结果报告如下。

1　资料与方法

1.1　资料来源　收集上海市脑卒中及急性心肌梗死登记报告信息系统中上海市各级各类医疗机构 2017 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 31 日上报的 263 872 例脑卒中新发病例相关数据，内容包括患者性别、年龄、发病时间、疾病诊断等。按照《国际疾病与相关健康问题统计分类第十版（The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision，ICD-10）》[14]编码规则，将编码为蛛网膜下腔出血（I60）、脑实质内出血（I61）、脑梗死（I63）和卒中不分型（I64）的脑卒中患者作为研究对象，若脑卒中患者发病 28 d 后再次急性发作，按又一新发病例报告，患者在 28 d 内的重复发病记录则被删除[15]。同期大气 SO_2、NO_2、O_3、$PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 等大气污染物日均浓度以及日均温度、日均相对湿度等气象因素监测数据均来源于国家生态环境部的大气污染国控监测站（https://air.cnemc.cn:18007/）。

1.2　统计分析　采用 Excel 2016 建立数据库，应用 R 4.3.1 软件进行统计分析。本研究对 2017 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 31 日上海市常住居民每日脑卒中发病数，SO_2、NO_2、O_3、$PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 等大气污染物日均浓度以及日均温度、日均相对湿度等气象因素数据进行描述性分析。因不符合正态分布，对同期 SO_2、NO_2、O_3、$PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 等大气污染物日均浓度、日均温度和日均相对湿度之间进行了 Spearman 相关性分析。本研究采用时间序列研究方法，由于脑卒中每日发病数是一个小概率事件，且经过 R 软件中的 qcc 包检验后显示数据存在过度离势，故采用以类泊松分布为链接函数的广义相加模型分析脑卒中发病风险与大气 SO_2 暴露浓度之间的关系。除 SO_2 暴露浓度外，模型校正了时间趋势、日均温度、日均相对

湿度和工作日效应等因素对脑卒中发病数的影响，模型为：$\mathrm{Log}[E(Y_t)]=\alpha+\beta X+\mathrm{ns}(\mathrm{temp},df=3)+ns(\mathrm{humid},df=3)+ns(\mathrm{time},df=8*5)+\mathrm{DOW}$。式中，$E(Y_t)$代表第 t 天脑卒中发病数的期望值，α 代表截距项，β 代表回归系数，X 代表第 t 天大气 SO_2、NO_2、O_3、$PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 日均浓度，temp 代表日均温度，humid 代表日均相对湿度，time 代表第 t 天日期，ns 代表自然立方样条函数，df 代表自然立方样条函数的自由度，DOW 代表星期几效应。根据既往专家经验设定日均温度和日均相对湿度的 ns 函数自由度为 3[16]，时间的自由度通过最小化模型残差自相关来选择，当自由度为 8 时残差之和最小，故时间的 ns 函数自由度设定为 8/年。由于污染物的影响可能存在滞后效应，本研究构建了 0～30 d 的单日滞后模型（Lag0 d～Lag30 d，Lag0 d 代表当天的 SO_2 浓度，Lag30 d 代表 30 d 前的 SO_2 浓度）和多日滞后模型（Lag01 d～Lag030 d，Lag01 d 代表当天和前 1 d SO_2 浓度的移动均值，Lag030 d 代表当天和前 30 d SO_2 浓度的移动均值）进行分析，并按性别（男性、女性）和年龄（<60 岁、≥60 岁）进行分层分析。广义相加模型报告的结果为超额危险度（excess risk, *ER*）及其 95%*CI*，指 SO_2 浓度每增加 10 μg/m^3 所引起的脑卒中发病数改变百分比及其 95%*CI*。此外，本研究在多日滞后模型 Lag025 的基础上，分别引入 $PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2 和 O_3 进行双污染物和多污染物模型拟合，通过调整各污染物效应进行敏感性分析以验证 SO_2 暴露对脑卒中不良效应的稳定性。检验水准为双侧检验 α=0.05。

2 结 果

2.1 上海市脑卒中每日发病人数、空气污染和气象因素基本情况（表 1） 上海市 2017—2021 年共报告 263 872 例脑卒中新发病例，日均发病数为（145±28）例。其中，男性患者 150 239 例（56.94%），女性患者 113 633 例（43.06%）；年龄<60 岁患者 35 189 例(13.34%)，≥60 岁患者 228 683 例(86.66%)。上海市 2017—2021 年大气污染物和气象因素基本特征见表 1。

表 1 上海市 2017—2021 年大气污染物和气象因素基本特征

Table 1 Monitoring data-based mean, minimum, 25th percentile, median, 75th percentile, and maximum values of SO_2, NO_2, O_3, $PM_{2.5}$, PM_{10}, daily average temperature, and daily average relative humidity in Shanghai city from 2017 to 2021

项目	分类	$\bar{x}\pm s$	Min	P_{25}	M	P_{75}	Max
大气污染物	SO_2日均浓度/(μg/m³)	8.00±3.71	1.50	5.39	6.90	9.40	32.1
	NO_2/(μg/m³)	39.62±18.16	4.37	26.70	36.35	48.80	138.40
	O_3/(μg/m³)	98.76±44.20	6.40	67.45	92.20	122.63	285.30
	$PM_{2.5}$/(μg/m³)	34.02±22.25	3.00	18.00	27.60	43.90	178.40
	PM_{10}/(μg/m³)	48.22±27.75	0.00	29.90	41.40	60.40	320.68
气象因素	日均温度/℃	17.55±8.41	−4.70	10.39	18.22	24.63	33.71
	日均相对湿度/%	73.89±13.27	31.89	65.44	74.89	83.36	99.04

2.2 上海市 2017—2021 年大气污染和气象因素 Spearman 秩相关分析（表 2） Spearman 秩相关分析结果显示，SO_2 日均浓度与 NO_2、O_3、$PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 日均浓度均呈正相关，与日均温度和日均相对湿度均呈负相关（均 P<0.001）；NO_2 日均浓度与 $PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 日均浓度均呈正相关，与 O_3、日均温度和日均相对湿度均呈负相关（均 P<0.001）；O_3 日均浓度与 $PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 日均浓度及日均温度均呈正相关，与日均相对湿度呈负相关（均 P<0.001）；$PM_{2.5}$ 日均浓度与 PM_{10} 日均浓度呈正相关，与日均温度和日均相对湿度均呈负相关（均 P<0.001）；PM_{10} 日均浓度与日均温度和日均相对湿度均呈负相关（P<0.001）；日均温度与日均相对湿度呈正相关（r=0.25，P<0.001）。

表 2 上海市 2017—2021 年大气污染物和气象因素 Spearman 秩相关分析（r）

Table 2 Correlation coefficients among the values of SO_2, NO_2, O_3, $PM_{2.5}$, PM_{10}, daily average temperature, and daily average relative humidity in Shanghai city: Spearman rank correlation analysis of the monitoring data from 2017 to 2021

项目	SO_2	NO_2	O_3	$PM_{2.5}$	PM_{10}	日均温度	日均相对湿度
SO_2	1.00						
NO_2	0.52 [a]	1.00					
O_3	0.20 [a]	−0.08 [a]	1.00				
$PM_{2.5}$	0.55 [a]	0.68 [a]	0.21 [a]	1.00			
PM_{10}	0.66 [a]	0.60 [a]	0.31 [a]	0.79 [a]	1.00		
日均温度	−0.23 [a]	−0.44 [a]	0.52 [a]	−0.30 [a]	−0.23 [a]	1.00	
日均相对湿度	−0.45 [a]	−0.22 [a]	−0.21 [a]	−0.21 [a]	−0.49 [a]	0.25 [a]	1.00

注：a P<0.001。

2.3　大气 SO_2 暴露与上海市居民脑卒中发病的关系

2.3.1　单日滞后模型分析(表 3)　单日滞后模型结果显示，SO_2 平均浓度每升高 10 μg/m^3，总体居民脑卒中每日发病数在 Lag7 d～Lag8 d 和 Lag26 d～Lag27 d 均有所减少，在 Lag19 d～Lag24 d 均有所增加；男性居民脑卒中每日发病数在 Lag26 d 减少，在 Lag20 d～Lag23 d 均有所增加；女性居民脑卒中每日发病数在 Lag0 d 增加；≥60 岁居民脑卒中每日发病数在 Lag8 d 和 Lag26 d 均有所减少，在 Lag20 d～Lag23 d 均有所增加(均 P<0.05)。

表 3　大气 SO_2 每升高 10 μg/m^3 上海市居民脑卒中发病数的百分比改变(单日滞后模型)

Table 3　Single-day lag-specific percentage change in stroke incidence associated with a 10 μg/m^3 increase in ambient SO_2 concentration among all residents, males, females, individuals younger than 60 years, and those 60 years or older in Shanghai city, based on incidence registration and atmospheric pollutants monitoring data from 2017 to 2021

滞后天数	总体		男性		女性		<60岁		≥60岁	
	%	95%*CI*	%	95%*CI*	%	95%*CI*	%	95%*CI*	%	95%*CI*
Lag0 d	0.17	−0.01～0.35	−0.02	−0.37～0.34	0.40	0.02～0.78	−0.29	−0.84～0.27	0.24	−0.08～0.56
Lag1 d	−0.09	−0.26～0.08	−0.33	−0.67～0.00	0.21	−0.15～0.58	−0.46	−0.98～0.07	−0.03	−0.34～0.27
Lag2 d	0.04	−0.12～0.21	−0.10	−0.42～0.22	0.22	−0.12～0.57	−0.35	−0.85～0.16	0.10	−0.19～0.40
Lag3 d	0.10	−0.06～0.27	0.13	−0.18～0.45	0.06	−0.28～0.40	−0.32	−0.82～0.18	0.17	−0.12～0.46
Lag4 d	0.15	−0.01～0.31	0.21	−0.10～0.53	0.07	−0.27～0.41	−0.28	−0.78～0.22	0.22	−0.07～0.51
Lag5 d	0.05	−0.12～0.21	0.20	−0.11～0.51	−0.15	−0.49～0.19	0.01	−0.48～0.51	0.05	−0.24～0.34
Lag6 d	−0.04	−0.20～0.12	0.17	−0.15～0.48	−0.31	−0.65～0.03	−0.22	−0.71～0.27	−0.01	−0.30～0.28
Lag7 d	−0.21	−0.37～ −0.05	−0.13	−0.44～0.19	−0.31	−0.65～0.03	−0.10	−0.59～0.40	−0.23	−0.51～0.06
Lag8 d	−0.28	−0.44～ −0.12	−0.30	−0.61～0.01	−0.25	−0.59～0.08	0.02	−0.47～0.51	−0.33	−0.61～ −0.04
Lag9 d	0.01	−0.15～0.17	−0.02	−0.33～0.29	0.04	−0.29～0.38	0.13	−0.35～0.62	−0.01	−0.30～0.27
Lag10 d	0.11	−0.05～0.27	0.10	−0.21～0.41	0.12	−0.21～0.46	−0.01	−0.50～0.48	0.13	−0.16～0.42
Lag11 d	−0.06	−0.22～0.10	0.00	−0.30～0.30	−0.14	−0.46～0.19	−0.15	−0.63～0.33	−0.05	−0.31～0.22
Lag12 d	−0.02	−0.18～0.14	0.04	−0.28～0.35	−0.10	−0.44～0.25	0.24	−0.25～0.74	−0.06	−0.35～0.23
Lag13 d	0.07	−0.10～0.23	0.00	−0.32～0.32	0.15	−0.20～0.49	0.32	−0.18～0.82	0.02	−0.27～0.32
Lag14 d	0.04	−0.12～0.20	0.03	−0.29～0.35	0.05	−0.29～0.39	0.15	−0.34～0.65	0.02	−0.27～0.31
Lag15 d	0.10	−0.06～0.27	0.12	−0.20～0.44	0.08	−0.26～0.42	0.27	−0.23～0.77	0.08	−0.21～0.37
Lag16 d	−0.02	−0.18～0.15	0.04	−0.28～0.35	−0.09	−0.43～0.26	−0.24	−0.74～0.26	0.02	−0.27～0.31
Lag17 d	−0.11	−0.28～0.05	−0.12	−0.44～0.20	−0.11	−0.45～0.24	−0.44	−0.93～0.06	−0.06	−0.35～0.23
Lag18 d	0.08	−0.08～0.24	0.03	−0.28～0.35	0.13	−0.21～0.48	0.04	−0.46～0.54	0.08	−0.21～0.38
Lag19 d	0.16	0.00～0.33	0.21	−0.11～0.53	0.10	−0.24～0.45	0.25	−0.25～0.76	0.15	−0.15～0.44
Lag20 d	0.34	0.18～0.51	0.47	0.15～0.79	0.18	−0.16～0.52	0.31	−0.19～0.81	0.35	0.06～0.64
Lag21 d	0.33	0.17～0.49	0.36	0.04～0.67	0.30	−0.04～0.64	0.39	−0.10～0.89	0.32	0.03～0.61
Lag22 d	0.42	0.26～0.58	0.61	0.29～0.92	0.18	−0.16～0.52	0.47	−0.03～0.96	0.41	0.13～0.70
Lag23 d	0.32	0.16～0.48	0.33	0.02～0.64	0.30	−0.04～0.64	0.29	−0.20～0.79	0.32	0.03～0.61
Lag24 d	0.20	0.03～0.36	0.16	−0.15～0.47	0.24	−0.10～0.58	0.45	−0.04～0.94	0.15	−0.13～0.44
Lag25 d	−0.14	−0.30～0.02	−0.18	−0.49～0.14	−0.09	−0.43～0.26	0.29	−0.20～0.79	−0.21	−0.50～0.08
Lag26 d	−0.29	−0.45～ −0.12	−0.37	−0.69～ −0.06	−0.18	−0.52～0.16	0.16	−0.33～0.66	−0.36	−0.65～ −0.07
Lag27 d	−0.21	−0.37～ −0.04	−0.22	−0.54～0.09	−0.18	−0.52～0.16	−0.17	−0.67～0.32	−0.21	−0.50～0.08
Lag28 d	−0.16	−0.32～0.00	−0.13	−0.45～0.19	−0.20	−0.54～0.15	−0.47	−0.96～0.03	−0.11	−0.40～0.18
Lag29 d	−0.09	−0.25～0.08	−0.19	−0.51～0.13	0.05	−0.30～0.39	−0.45	−0.94～0.05	−0.03	−0.32～0.26
Lag30 d	0.00	−0.16～0.17	−0.22	−0.54～0.09	0.30	−0.04～0.64	−0.21	−0.70～0.29	0.04	−0.25～0.33

2.3.2　多日滞后模型分析(表 4)　多日滞后模型结果显示，SO_2 平均浓度每升高 10 μg/m^3，总体居民脑卒中每日发病数在 Lag024 d～Lag026 d 均有所增加；男性居民每日发病数在 Lag023 d～Lag026 d 均有所增加；女性居民每日发病数在 Lag01 d 增加；<60 岁居民脑卒中每日发病数在 Lag04 d～Lag09 d 均有所减少；≥60 岁居民脑卒中每日发病数在 Lag23 d～Lag26 d 均有所增加(均 P<0.05)。

表 4 大气 SO_2 每升高 10 μg/m³ 上海市居民脑卒中发病数的百分比改变(多日滞后模型)
Table 4 Multi-day lag-specific percentage change in stroke incidence associated with a 10 μg/m³ increase in ambient SO_2 concentration among all residents, males, females, individuals younger than 60 years, and those 60 years or older in Shanghai city, based on incidence registration and atmospheric pollutants monitoring data from 2017 to 2021

滞后天数	总体		男性		女性		<60岁		≥60岁	
	%	95%*CI*	%	95%*CI*	%	95%*CI*	%	95%*CI*	%	95%*CI*
Lag01 d	1.69	−1.43～4.90	−0.17	−3.65～3.44	4.10	0.22～8.12	−2.82	−8.09～2.74	2.42	−0.83～5.78
Lag02 d	0.25	−3.29～3.93	−2.72	−6.63～1.36	4.19	−0.28～8.86	−5.34	−11.27～0.99	1.17	−2.53～5.01
Lag03 d	0.44	−3.45～4.48	−2.79	−7.06～1.68	4.73	−0.20～9.91	−6.66	−13.06～0.21	1.61	−2.47～5.85
Lag04 d	0.64	−3.60～5.06	−1.81	−6.50～3.12	3.87	−1.45～9.48	−8.60	−15.39～ −1.27	2.18	−2.28～6.84
Lag05 d	0.99	−3.62～5.82	−0.90	−6.03～4.51	3.47	−2.28～9.56	−9.89	−17.14～ −2.02	2.82	−2.04～7.93
Lag06 d	1.28	−3.68～6.49	0.35	−5.21～6.23	2.49	−3.65～9.01	−9.36	−17.19～ −0.79	3.07	−2.16～8.57
Lag07 d	0.80	−4.47～6.36	0.93	−5.05～7.29	0.62	−5.82～7.50	−10.67	−18.92～ −1.57	2.74	−2.83～8.63
Lag08 d	−0.05	−5.63～5.86	0.63	−5.74～7.42	−0.93	−7.69～6.32	−10.98	−19.76～ −1.24	1.79	−4.10～8.04
Lag09 d	−1.29	−7.16～4.95	−0.76	−7.45～6.41	−1.99	−9.12～5.71	−11.38	−20.68～ −0.99	0.40	−5.79～7.00
Lag010 d	−0.76	−7.05～5.95	−0.68	−7.81～7.01	−0.89	−8.59～7.45	−10.74	−20.73～0.52	0.91	−5.73～8.01
Lag011 d	−0.41	−7.11～6.79	−0.95	−8.51～7.25	0.27	−8.01～9.30	−11.35	−21.93～0.68	1.43	−5.65～9.04
Lag012 d	1.54	−5.33～8.91	1.23	−6.68～9.81	1.92	−6.67～11.29	−9.09	−20.45～3.91	3.32	−3.95～11.13
Lag013 d	2.64	−4.75～10.60	2.58	−5.95～11.87	2.68	−6.52～12.79	−6.15	−18.59～8.21	4.08	−3.71～12.51
Lag014 d	2.78	−5.11～11.34	2.81	−6.30～12.80	2.71	−7.11～13.56	−5.53	−18.83～9.94	4.15	−4.17～13.20
Lag015 d	2.50	−5.89～11.63	2.84	−6.86～13.54	2.01	−8.36～13.57	−5.73	−19.81～10.82	3.85	−4.98～13.51
Lag016 d	2.52	−6.33～12.21	2.88	−7.36～14.26	2.02	−8.91～14.27	−5.77	−20.63～11.87	3.89	−5.45～14.15
Lag017 d	2.26	−7.03～12.49	2.71	−8.04～14.73	1.64	−9.82～14.56	−8.10	−23.31～10.12	3.99	−5.85～14.85
Lag018 d	1.52	−8.14～12.20	1.33	−9.75～13.78	1.75	−10.27～15.38	−12.75	−27.82～5.45	3.94	−6.35～15.36
Lag019 d	1.62	−8.48～12.83	0.96	−10.57～13.98	2.49	−10.11～16.87	−12.92	−28.55～6.12	4.09	−6.67～16.09
Lag020 d	1.90	−8.66～13.68	1.89	−10.22～15.63	1.92	−11.17～16.94	−11.86	−28.30～8.34	4.22	−7.02～16.81
Lag021 d	4.42	−6.86～17.06	5.58	−7.51～20.52	2.93	−10.87～18.86	−9.84	−27.34～11.87	6.81	−5.19～20.34
Lag022 d	8.59	−3.61～22.33	10.24	−3.97～26.56	6.49	−8.40～23.79	−6.24	−25.16～17.46	11.09	−1.91～25.81
Lag023 d	13.15	−0.11～28.17	16.73	1.02～34.87	8.63	−7.21～27.17	−3.05	−23.40～22.70	15.91	1.76～32.02
Lag024 d	16.84	2.58～33.08	21.09	4.10～40.84	11.48	−5.45～31.44	2.80	−19.59～31.43	19.18	4.02～36.55
Lag025 d	18.40	3.38～35.59	22.39	4.57～43.25	13.36	−4.54～34.63	7.27	−17.04～38.69	20.22	4.33～38.52
Lag026 d	17.95	2.39～35.88	21.80	3.35～43.55	13.11	−5.45～35.32	11.51	−14.70～45.78	18.99	2.64～37.95
Lag027 d	15.48	−0.16～33.56	17.31	−0.98～38.98	13.10	−6.04～36.14	12.51	−14.86～48.68	15.95	−0.42～35.02
Lag028 d	14.30	−1.73～32.94	16.53	−2.29～38.97	11.46	−8.09～35.16	13.64	−14.93～51.80	14.40	−2.33～33.99
Lag029 d	14.17	−2.45～33.63	16.01	−3.43～39.35	11.93	−8.40～36.77	10.18	−18.53～49.02	14.82	−2.60～35.36
Lag030 d	13.67	−3.49～33.88	15.29	−4.74～39.54	11.58	−9.42～37.47	2.92	−24.85～40.95	15.45	−2.72～37.01

2.4 *敏感性分析* 本研究在多日滞后模型(Lag025 d)的基础上，分别引入相同滞后天数的 NO_2、O_3、PM_{10} 和 $PM_{2.5}$ 等大气污染物构建了双污染物模型和多污染物模型进行敏感性分析。结果显示，SO_2 在 Lag025 d 时的多日滞后效应 *RR* 值为 1.02(95%*CI*=1.00～1.03)；在此基础上分别调整 NO_2、O_3、PM_{10} 和 $PM_{2.5}$ 后的双污染物模型在 Lag025 d 时的多日滞后效应 *RR* 值分别为 1.02(95%*CI*=1.00～1.04)、1.02(95%*CI*=1.00～1.03)、1.02(95%*CI*=1.01～1.04)和 1.02(95%*CI*=1.01～1.04)；将所有污染物全部纳入的多污染物模型在 Lag025 d 时的多日滞后效应 *RR* 值为 1.02(95%*CI*=1.00～1.03)。双污染物模型和多污染物模型在 Lag025 d 时 SO_2 对脑卒中发病风险的影响效应均无明显改变，模型结果较为稳定。

3 讨 论

本研究结果显示，2017—2021 年大气 SO_2 暴露对上海市居民脑卒中发病的影响存在滞后效应，主要见于 SO_2 浓度升高之后的 3～4 周。在滞后第 25 d(Lag025 d)时 SO_2 暴露的累积效应达到最大，SO_2 平均浓度每升高 10 μg/m³，脑卒中发病数增加 18.40%；在 SO_2 单污染物模型的基础上，调整 NO_2、O_3、PM_{10} 和 $PM_{2.5}$ 等其他大气污染物的影响后，SO_2 暴露对脑卒中发病的影响仍然显著，提示虽然各污染物间具有相关性，但 SO_2 暴露对

脑卒中发病的影响仍具有独立作用，与 Wu Z 等[17]和 Tang E J 等[18]结果一致。本研究发现，与既往研究[12]比较，上海市 SO_2 暴露增加脑卒中发病风险滞后效应的发生时间较晚，而滞后效应却较强。Shen S 等[12]关于 SO_2 短期暴露与脑卒中住院风险的研究结果表明，在 SO_2 暴露当天和滞后 1 d 对脑卒中住院风险影响的效应最大，SO_2 浓度每上升 10 μg/m^3，脑卒中住院人数分别增加 1.27%和 1.55%；吴梦吟[13]在宁波市鄞州区进行的空气污染与脑卒中关联的时间序列研究结果表明，SO_2 对脑卒中就诊人数的影响存在滞后效应，在滞后第 14 d 时效应最强；Chen H 等[19]在重庆市进行的空气污染与脑卒中住院风险的时间序列研究表明，在滞后第 4 d 时，SO_2 暴露对缺血性卒中住院风险影响的效应最强，SO_2 浓度每升高 10 μg/m^3，脑卒中入院人数增加 4.8%。由于以上研究在不同地域和不同人群中进行，因此滞后效应发生时间和效应大小的差异可能由 SO_2 暴露水平、人群特征、样本量和研究设计不同所致。与这些研究相比，本研究对 SO_2 暴露的观察期更长（0～30 d），可以更全面地评估 SO_2 暴露对脑卒中发病的滞后效应，但因受限于时间序列研究的设计，未能控制可能的混杂因素，在今后的研究中还需对本研究结果进一步加以验证。但 SO_2 暴露对于脑卒中发病风险的影响具有生物学合理性。研究表明，吸入 SO_2 可改变心率变异性，提高氧化水平，增强凝血功能，促进血栓形成，增加脑卒中发生的风险[20]；动物实验研究亦发现，SO_2 提高了内皮素–1、诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶–2、细胞间黏附分子–1 信使 RNA 和蛋白质表达的水平，这些病理生理变化均可能与脑卒中的发生发展具有相关性[21]。

识别脑卒中发病风险受 SO_2 暴露影响较大的脆弱群体具有重要的公共卫生意义，因此本研究按性别和年龄分层进行了亚组分析，进一步分析 SO_2 对不同亚组居民脑卒中发病风险的影响。性别亚组分析结果显示，在单日滞后模型（Lag20 d～Lag23 d）和多日滞后模型（Lag023 d～Lag026 d）中，男性居民每日发病数均有所增加；而除了暴露当天（Lag0 d）和滞后第 1 天（Lag01 d）女性居民每日发病数均有所增加外，SO_2 对女性脑卒中每日发病数的影响均无统计学意义（均 P>0.05）。提示 SO_2 暴露对男性居民脑卒中发病风险的影响较女性居民大，女性居民对 SO_2 暴露相对不敏感。这一结果与既往研究[22]结果一致。Wang Z 等[22]在广东省深圳市进行的空气污染短期暴露与缺血性脑卒中发病风险关联的研究表明，SO_2 对男性缺血性脑卒中发病风险的影响更强；一项在美国绝经后女性队列中进行的空气污染短期暴露与脑卒中发病风险关联的研究亦表明，在该女性队列中 SO_2 短期暴露与脑卒中发病风险间无显著相关性[23]。年龄亚组分析结果显示，在单日滞后模型（Lag20 d～Lag23 d）和多日滞后模型（Lag023 d～Lag026 d）中，≥60 岁居民每日发病数均有所增加；而在相同的滞后期，SO_2 对<60 岁居民脑卒中每日发病数的影响却无统计学意义（均 P<0.05），提示 SO_2 暴露对老年人脑卒中发病风险的影响较大，与既往研究[24–25]结果一致，可能与老年人本身患有心血管疾病的可能性较大且更易出现脑卒中反复发作的情况有关。本研究结果显示，在 SO_2 浓度升高后的部分滞后天数，脑卒中每日发病数减少，这可能是因为在某些天 SO_2 暴露浓度相对较低，SO_2 在低浓度下可引起血管舒张，表现出对心血管系统的保护作用，而 SO_2 在高浓度下产生了毒理学作用[26]。既往研究表明，SO_2 在体内可通过含硫氨基酸的新陈代谢产生，作为内源性气体信号分子调节多种离子通道，具有维持心血管系统稳态、调控内皮细胞功能和保护内皮细胞免受各种损伤等生物学效应，这种调节作用可能在某种程度上降低了脑卒中的发病风险[27]。但有关 SO_2 对脑卒中发病调节作用的具体机制尚有待进一步研究。

综上所述，大气 SO_2 暴露对上海市居民脑卒中发病的影响存在滞后效应和累积效应。虽然 2017—2021 年上海市大气 SO_2 浓度总体上呈下降趋势[28]，但 SO_2 相关空气污染仍然是需要重视的环境问题，应持续推进落实 SO_2 减排措施，如严格控制煤炭消费、推广使用脱硫工艺、优先使用电、天然气或其他清洁能源等[29]。既往研究已初步证实暴露于颗粒污染物会增加脑卒中的发病风险[30]，而本研究则发现 SO_2 暴露亦与脑卒中发病风险独立相关，因此建议脑卒中高危人群尤其是男性和老年人群在重污染天气时应尽量减少户外活动，在空气污染滞后期对脑卒中的相关症状加以重点关注，若发生脑卒中应及早就医。但本研究仍存在一定的局限性：首先，本研究参与者仅限于上海市常住居民，部分流动人口可能被排除在研究之外，但因流动人口以青壮年为主，并非脑卒中发病的主要人群，故影响可能较小；其次，本研究为观察性研究，SO_2 暴露与脑卒中发病之间的负向关联可能受到其他未考虑因素的干扰；再次，关于空气污染物暴露的评估仅限于环境空气暴露，不包括个人室内空气暴露及其他暴露途径，因此在今后的研究中可探索评估个体暴露的模型以及应用个体暴露测量技术进一步对本研究结果加以验证。

参考文献

[1] Feigin V L, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022[J]. International Journal of Stroke, 2022, 17(1): 18-29.

[2] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告2022》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(4): 297-312.

[3] 李锰冲, 刘佳敏, 李静. 空气污染与心血管疾病专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(1): 14-21.

[4] Wu H, Lu K, Fu J. A Time-Series Study for Effects of Ozone on Respiratory Mortality and Cardiovascular Mortality in Nanchang, Jiangxi Province, China[J]. Frontiers in public health, 2022, 10: 864537.

[5] Collart P, Dubourg D, Leveque A, et al. Short-term effects of nitrogen dioxide on hospital admissions for cardiovascular disease in Wallonia, Belgium[J]. Int J Cardiol, 2018, 255: 231-236.

[6] Fiordelisi A, Piscitelli P, Trimarco B, et al. The mechanisms of air pollution and particulate matter in cardiovascular diseases[J]. Heart Fail Rev, 2017, 22(3): 337-347.

[7] Huang K, Liang F, Yang X, et al. Long term exposure to ambient fine particulate matter and incidence of stroke: prospective cohort study from the China-PAR project[J]. BMJ, 2019, 367: l6720.

[8] 吕泰标, 黄瑜亮, 杨逸成, 等. 短期与长期空气污染暴露对脑卒中影响 [J]. 中国公共卫生, 2021, 37(4): 4.

[9] Graber M, Mohr S, Baptiste L, et al. Air pollution and stroke. a new modifiable risk factor is in the air[J]. REVUE NEUROLOGIQUE, 2019, 175(10): 619-624.

[10] Wei Y, Feng Y, Danesh Y M, et al. Exposure-response associations between chronic exposure to fine particulate matter and risks of hospital admission for major cardiovascular diseases: population based cohort study[J]. BMJ, 2024, 384: e76939.

[11] Khalaf E M, Mohammadi M J, Sulistiyani S, et al. Effects of sulfur dioxide inhalation on human health: a review[J]. Rev Environ Health, 2024, 39(2): 331-337.

[12] Shen S, Li X, Yuan C, et al. Association of short-term exposure to sulfur dioxide and hospitalization for ischemic and hemorrhagic stroke in Guangzhou, China[J]. BMC public health, 2020, 20(1): 263.

[13] 吴梦吟. 大气污染与脑卒中的关联研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2021.

[14] 北京协和医院, 世界卫生组织国际分类家族合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本 (ICD-10)[M]. 董景五, 译. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[15] Farooq M U, Chaudhry A H, Amin K, et al. The WHO STEP wise approach to stroke surveillance[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008, 18(10): 665.

[16] 张衍燊, 周脉耕, 贾予平, 等. 天津市可吸入颗粒物与城区居民每日死亡关系的时间序列分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(5): 544-548.

[17] Wu Z, Li J, Huang J, et al. Ambient sulfur dioxide and years of life lost from stroke in China: a time-series analysis in 48 cities[J]. Chemosphere, 2021, 267: 128857.

[18] Tang E J, Zhou Y M, Yang L L, et al. The association between short-term ambient sulfur dioxide exposure and hospitalization costs of ischemic stroke: a hospital-based study in Chongqing, China[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023, 30(7): 17459-17471.

[19] Chen H, Cheng Z, Li M, et al. Ambient air pollution and hospitalizations for ischemic stroke: a time series analysis using a distributed lag nonlinear model in Chongqing, China[J]. Frontiers in public health, 2022, 9: 762597.

[20] Routledge H C, Manney S, Harrison R M, et al. Effect of inhaled sulphur dioxide and carbon particles on heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in human subjects[J]. Heart, 2006, 92(2): 220-227.

[21] Sang N, Yun Y, Li H, et al. SO_2 Inhalation contributes to the development and progression of ischemic stroke in the brain[J]. Toxicological sciences, 2010, 114(2): 226-236.

[22] Wang Z, Peng J, Liu P, et al. Association between short-term exposure to air pollution and ischemic stroke onset: a time-stratified case-crossover analysis using a distributed lag nonlinear model in Shenzhen, China[J]. Environ Health, 2020, 19(1): 1.

[23] Sun S, Stewart J D, Eliot M N, et al. Short-term exposure to air pollution and incidence of stroke in the Women's Health Initiative[J]. Environ Int, 2019, 132: 105065.

[24] Dong H, Yu Y, Yao S, et al. Acute effects of air pollution on ischaemic stroke onset and deaths: a time-series study in Changzhou, China[J]. BMJ Open, 2018, 8(7): e20425.

[25] 吕晨光. 济南大气污染物与呼吸及心脑血管疾病患者入院风险的时间序列研究 [D]. 济南: 山东大学, 2018.

[26] 孟紫强, 李君灵. 二氧化硫生物学研究进展: 从毒理学到生理学 [J]. 生理学报, 2011, 63(6): 8.

[27] Cai H, Wang X. Effect of sulfur dioxide on vascular biology[J]. Histol Histopathol, 2021, 36(5): 505-514.

[28] 上海市生态环境局. 2021 上海市生态环境状况公报 [EB/OL]. [2024-11-19].https://sthj.sh.gov.cn/hbzhywpt1143/hbzhywpt1144/20220603/878ab2328926470fa8af4c19770bd081.html.

[29] 上海市人民政府办公厅. 上海市人民政府办公厅关于印发《上海市清洁空气行动计划 (2023—2025 年)》的通知 (沪府办发〔2023〕13 号)[EB/OL]. [2024-02-26]. https://en.shanghai.gov.cn/nw12344/20230807/495e682c56924cfb96c34b88022a071e.html.

[30] Vieira D O S P, Briones-Valdivieso C, Motairek I, et al. The cardiovascular disease burden attributable to particulate matter pollution in South America: analysis of the 1990-2019 global burden of disease[J]. Public Health, 2023, 224: 169-177.