

基于生化指标估计生物衰老分析方法研究进展*

四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院流行病与卫生统计学系(610041)

蔡佳洁 张红梅 张 圆 黄佳琪 全若山 肖 雄[△]

【提 要】 **目的** 阐述并比较基于生化指标估计生物衰老的三种分析方法,帮助个体判断其生物衰老所处的阶段。**方法** 对目前基于临床生化指标反映生物衰老的方法:生物年龄、生理失调和表型年龄进行梳理,重点阐述三种方法的基本思想、优缺点及相关联系,并对不同方法的应用进展及适用情况进行归纳总结。**结果** 三种方法是目前基于生化指标测量衰老的主流方法。Klemera Doubal 法的生物年龄适用于青年和中年人,在非线性条件下仍然适用。生理失调体现了机体从健康到不健康状态的早期变化,在老年人群中与 Klemera Doubal 法的生物年龄相比更加适用。表型年龄从死亡率的视角上展开,体现机体衰老的晚期变化,可以捕捉生命终结或危重状态。**结论** 阐述基于生化指标测量生物衰老不同方法的思想及其应用领域,为衰老的深入探索提供理论支持和方法学参考。

【关键词】 生物衰老 生物年龄 Klemera Doubal 法 生理失调 表型年龄

【中图分类号】 R195.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2025.01.031

衰老为机体功能和结构上的逐渐衰退,涉及一系列不同的分子、细胞、器官等生物变化,导致在整个生命周期内发生疾病和死亡的风险增加。随着社会人口期望寿命的增加^[1-3],衰老越来越受到普遍关注。DNA 甲基化^[4]、转录组^[5]、蛋白质组^[6]、生化指标^[7]以及基于症状和体征的衰弱指数^[8]等已被用于量化生物衰老,以研究改变衰老速度的影响因素并预测与年龄相关的结局。其中,DNA 甲基化、转录组和蛋白质组测定成本高,不适用于大样本人群数据;衰弱指数基于“自报”调查得出,调查对象准确回忆相关信息难度较大,容易存在测量偏倚。血生化检测是目前个体健康评估较为常规的检测项目,临床检测指标作为评价机体疾病和健康状态的敏感性指标具有客观且适用于大样本人群的特点,常用于科研和临床实践。

基于生化指标量化生物衰老的方法可分为三大类:生物年龄(biological age, BA)、生理失调(physiological dysregulation, PD)、表型年龄(phenotypic age, PA)。目前已有文献对 BA 算法进行综述^[9-11],主要聚焦于多重线性回归(multiple linear regression, MLR)、主成分分析(principal component analysis, PCA)、Hochschild 法、Klemera Doubal 法(Klemera and Doubal's method, KDM)方法的介绍以及相关应用,但国内对于 PD 和 PA 等新兴生物衰老算法及其应用领域的关注较少。本文基于生化指标聚焦于生物衰老的三类量化方法,介绍不同方法其思想的发展及其应用领域,旨在为生物衰老的深入探索提供理论依据和方法学参考。

基于生化指标计算生物衰老的主要方法

1. 生物年龄

人类的衰老不完全等同于年龄的增长^[6]。实足年龄(chronological age, CA)只随时间变化,而 BA 是指与年龄相关的疾病、残疾和功能障碍发展易感性的潜在过程,其会进一步增加死亡风险^[12-13]。BA 的概念超越了 CA,能反映机体真实的衰老情况。最初主要使用 MLR 来估计 BA,根据与 CA 的相关性确定衰老相关生物标志物,并建立 BA 与生物标志物之间的线性关系^[14-15]。然而当自变量之间高度相关时,多重共线性会导致系数和估计的不稳定。且 CA 本身是客观事实,由生物标志物来预测 CA,在逻辑上存在矛盾,即 CA 悖论^[16]。基于多重共线性和 CA 悖论,Hochschild^[17]提出根据生物标志物对预期寿命或死亡率的影响来评估 BA,其将与死亡率相关的身体指标和相关危险因素汇总成复合验证变量。因 Hochschild 法是一种非标准化和相对复杂的方法,在实际科研中较少用于 BA 估计。而后,日本学者在 MLR 的基础上提出将原始信息简化为少量因素的 PCA^[18],从而避免多重共线性。然而 PCA 仍基于线性回归,且衰老生物标志物的选择基于与 CA 的相关性,依然无法解决 CA 悖论。

此外,在不同研究中由于人群特异性不同以及每一组生物标志物加上一种算法,都代表一个 BA 的潜在定义,得到的 BA 很难进行比较和解释。Klemera 和 Doubal 在比较以上方法后,制定出一种替代方法 KDM,以便更好地实现 BA 的准确定义和计算^[19]。KDM 基于 BA、CA 和衰老生物标志物的 4 个假设构建:

(1) 衰老速度在不同物种及同一物种不同个体之间不同;

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82273740)

[△] 通信作者:肖雄, E-mail: xiaoxiong.scu@scu.edu.cn

(2) 队列中所有受试者 BA 的平均值等于 CA:

$$BA = CA + R_{BA}(0; s_{BA}^2) \quad (1)$$

其中 R_{BA} 是均值为 0, 方差为 s_{BA}^2 的随机变量;

(3) 生物标志物为随 CA 变化且可能受到个体衰老程度影响的指标;

(4) 衰老生物标志物实际值 X 也会受到与 BA 无关的瞬态随机效应的影响。

$$X = F_X(B) + R_X(0; s_X^2) \quad (2)$$

其中 X 为生物标志物的值, F_X 是控制函数, R_X 是均值为 0, 方差为 s_X^2 的随机变量。

KDM 算法由参考人群中个体生物标志物对 CA 的一系列回归衍生而来。该方程从 m 个生物标志物与 CA 回归的 m 条回归线中提取信息, 得到 BA 的最佳估计:

$$BA_E = \frac{\sum_{j=1}^m (x_j - q_j) \frac{k_j}{s_j^2}}{\sum_{j=1}^m \left(\frac{k_j}{s_j}\right)^2} \quad (3)$$

其中 x_j 为第 j 个生物标志物的测量值, k_j, q_j 与 s_j 分别为第 j 个生物标志物与 CA 回归得到的斜率、截距及标准误。

尽管将 CA 作为生物标志物似乎在逻辑上矛盾, 但 CA 代表了 BA 的重要信息。与其他生物标志物相比, CA 是惟一不受瞬态随机效应或波动影响的标志物, 因此 Klemra 和 Doubal 同时也提出可将 CA 也作为生物标志物估计 BA, 其最优估计为:

$$BA_{EC} = \frac{\sum_{j=1}^m (x_j - q_j) \frac{k_j}{s_j^2} + CA/s_{BA}^2}{\sum_{j=1}^m \left(\frac{k_j}{s_j}\right)^2 + 1/s_{BA}^2} \quad (4)$$

KDM 应用性广, 是一种在非线性情况下也适用的 BA 最优估计。但 CA 是否应该作为衰老生物标志物仍存在争议, Klemra 和 Doubal^[19] 认为 BA_{EC} 给出的 BA 估计范围比 BA_E 更窄, 能避免高估具有极端生物标志物值的个体年龄, 避免个体的 BA 远超已知的人类寿命, BA_{EC} 也用于多种研究^[16, 20-22]。然而, Mitnitski 等人提出没有 CA 的 BA 估计是最优的^[21], 加入 CA 会影响其效果的透明度。原先 KDM 的应用较复杂, Cho 等人改进了原始 KDM 模型的运算程序使 KDM 更易计算^[16]。在实际应用中, KDM 要求生物标志物之间不能高度相关, 其中排除与 CA 不相关或严重相互相关的变量后用 KDM 计算的 BA 称为 KDM1; 由 PCA 产生的绝对不相关的生物标志物用 KDM 计算的 BA 称为 KDM2^[23]。目前 KDM 算法可通过 R 软件 BioAge R 包较为容易实现^[22]。

2. 生理失调

衰老生物标志物的研究传统上主要集中在个体单一生物标志物或相对简单的累积标准的复合指数上。然而, 随着氧化应激和炎症等衰老的单一解释机制逐渐由多因素解释所替代, 机制之间相互作用将衰老归因于生理失调^[4]。PD 由 Cohen 等人提出, 其核心思想在于测量多系统多种生物标志物与正常生理状态的偏差, 通过多种生物标志物的联合分布来衡量生理失调, 并评估生理失调与 CA 和死亡率的关系^[24]。

多种生物标志物与正常状态的偏差采用马氏距离 (mahalanobis distance, MHBD) 表示, 用于表示每个个体的生物标志物相对于正常生理状态均值的偏离程度:

$$MHBD(x) = \sqrt{(x - \mu)^T S^{-1} (x - \mu)} \quad (5)$$

其中 x 是个体的所有生物标志物值, μ 是每个生物标志物参考样本均值的等效长度向量, S 是生物标志物参考样本的方差-协方差矩阵。

如果所有生物标志物都不相关, 那么相当于用方差缩放每个生物标志物并对观察结果的方差平方求和:

$$MHBD(x) = \sqrt{\sum_{i=1}^B \frac{(x_i - \mu_i)^2}{\sigma_{(x_i)}^2}} \quad (6)$$

其中 B 为生物标志物的数量, x_i 为第 i 个生物标志物测量值, μ_i 为第 i 个生物标志物测量值参考样本的均值, $\sigma_{(x_i)}^2$ 为第 i 个生物标志物的方差。

PD 允许生物标志物水平存在异常值。其次, 单个生物标志物可能偏差很小, 但多种生物标志物的联合分布能够捕捉从健康到不健康状态的转变, 是一种有效的衰老测量方法^[25]。另外, 通过选择不同数量的生物标志物计算 PD, 可以反映系统的复杂性以及生物标志物的作用是否相互独立。模型中包含的生物标志物越多, 预测能力就越强。PD 允许纳入不同的生物标志物, 与 MLR 不同的是, 如果纳入的所有变量都独立, PD 将近似于计算所有变量的平均效果而无法预测生物衰老^[24]。

生物标志物来自不同的系统, 因我们对生理调节网络的结构和功能知之甚少, PD 并未考虑纳入生物标志物的生物学功能, 因此该假设可能会使结果产生偏差。且 PD 聚焦于多系统生物标志物的联合分布, 单个生物标志物的具体影响还需在其他研究和数据集中加以证实^[24]。

3. 表型年龄

个体之间衰老速度的差异表现为对死亡和疾病易感性的差异。确定个体在生物或生理层面上是否比预期更年轻或更老的一种方法是将反映功能或状态的可观察特征与特定年龄的一般人群中观察到的特征进行

比较。基于常规临床生化指标,PA 成为一种新的衰老测量方法^[26]。Liu 等人基于美国国家健康和营养检查调查 III (NHANES III) 数据,从 42 个生物标志物中选出 9 个生物标志物,进一步利用 CA 和 9 个生物标志物通过 Gompertz 回归模型来预测死亡率,并通过模型参数来构建个体 PA^[26-28],具体过程如下。首先根据个体的生物标志物取值估计第 i 个个体 10 年的死亡风险:

$$\text{MortalityScore}_i = \text{CDF}(120, x_i) = 1 - e^{-e^{x_i b} (\exp(120 * r) - 1) / r} \quad (7)$$

x_i, b 为拟合模型中的生物标志物的线性组合, γ 为通过数据估计的辅助参数, t 表示时间(以月为单位), $\text{CDF}(120, x_i)$ 表示第 i 个个体在 120 个月内死亡的概率。

通过将弹性净模型预测评分与仅包括 CA (用 age_i 表示) 作为预测因素的单变量 Gompertz 回归的死亡率评分进行匹配,将死亡率预测评分转换为年龄值,得到 PA:

$$\text{CDF.univariate}(t = 120.\text{age}_i) = 1 - e^{-\frac{(e^{t-1})(e^{XB_{age}})}{r}} \quad (8)$$

目前关于 PA 的计算已有较为完善的算法和模型,首先选择 9 个生物标志物:白蛋白(albumin)、肌酐(creatinine)、葡萄糖(glucose)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、淋巴细胞百分比(lymphocyte percent)、平均细胞体积(mean cell volume)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase)和白细胞计数(white blood cell count),使用 10 倍交叉验证的 Cox 比例风险弹性净模型和 2 个 Gompertz 比例风险模型计算 PA,PA 的计算公式如下^[26, 28]:

$$\text{Phenotypic Age} = 141.50 + \frac{\ln[-0.00553 \times \ln(1-M)]}{0.09165} \quad (9)$$

$$M = 1 - \exp\left(\frac{-1.51714 \times \exp(xb)}{0.0076927}\right)$$

$$\begin{aligned} xb = & -19.907 - 0.0336 \times \text{albumin} + 0.0095 \times \text{creatinine} \\ & + 0.1953 \times \text{glucose} + 0.0954 \times \ln(\text{CRP}) \\ & - 0.0120 \times \text{lymphocyte percent} \\ & + 0.0268 \times \text{mean cell volume} \\ & + 0.3306 \times \text{red blood cell distribution width} \\ & + 0.00188 \times \text{alkaline phosphatase} \\ & + 0.0554 \times \text{white blood cell count} \\ & + 0.0804 \times \text{chronological age} \end{aligned}$$

PA 以年为单位,可直接与 CA 进行对比^[29]。PA 和 CA 的残差称为表型年龄加速,正值表明个体具有老年人特征的临床化学生物标志物,负值则相反;虽然该测量是相对正态分布的,但大多数异常值倾向于正

(更老)的方向。相比 MLR,PA 使用多系统多种临床生化标志物的数据来区分相同 CA 个体之间的死亡风险,预测结果具有稳健性^[26]。

不同方法的应用进展以及适用情况比较

生物衰老基于生化指标,与发病率、死亡率和寿命密切相关。多项研究通过使用不同算法计算 BA 进而评估算法的准确性^[7, 30-32]。Jee 通过 KDM、PCA 和 MLR 不同算法预测韩国男性的 BA,发现 KDM 估计 BA 最可靠,PCA 也显示出较强相关性,但 MLR 在年龄谱末端 BA 结果过高或低估^[30]。Hochschild 法可能因难以找到真正代表个体死亡风险的危险因素以及获得死亡风险因素问卷的样本数量有限,复合验证变量与标准化检验年龄之间的皮尔逊相关 P 值差异不具有统计学意义^[17]。Li 等人对 1207 名北京汉族健康人群筛选出 9 个多系统生物标志物,构建了两个 MLR、3 个 PCA 和 3 个 KDM 模型,发现 KDM2 可能更适合于中国汉族人群 BA 的评估^[7]。Wei 等人研究表明 KDM 对全因死亡率的预测准确性最高^[31]。KDM 在 MLR、PCA、Hochschild 法基础上不断发展完善,上述研究也证实了 KDM 是比其他方法更可靠的 BA 预测算法。

PD 和 KDM 作为衰老测量的主流方法适用于多种研究。两者均可预测死亡率,PD 的死亡率预测效用较强,KDM 的疾病预测效用较强^[33]。此外,现有研究提示 KDM 能较好适用于青年和中年人 BA 的估计^[33],在老年人群其预测效能会降低^[34],PD 能填补这一缺失。Zhong 等人通过调查新加坡纵向老龄化研究两个年龄亚组(55~70 岁和 71~94 岁),报道了 KDM 在年轻组(55~70 岁)具有显著的死亡率预测能力^[35]。中国健康长寿纵向调查生物标志物研究显示可能因纳入了较多 80 岁以上的老年人,死亡率与 KDM 的相关性不显著,而与 PD 显著相关^[36],提示与 KDM 相比在老年人群中 PD 是测量衰老较佳的方法。这一差异很大程度上是由于他们派生算法的不同,KDM 本质上是建立生物标志物与 CA 的线性模型,但衰老的过程并不是线性变化的,在老年人群中衰老可能处于稳定的状态甚至会减缓衰老^[6, 37],通过线性关系估计 BA 可能不准确。

已有研究表明,PA 能捕捉包括健康和亚健康个体、不同年龄组以及心脏病患者在内的不同亚人群的发病率和死亡率风险^[26-27, 38-39],适用于测量心脏代谢疾病的加速衰老效应^[40]。在两项基于 NHANES 数据的研究中,PA 被证实是死亡率的可靠预测因子^[26, 41]。Ma 等人纳入 609 例接受经皮冠状动脉介入术的多血管冠状动脉疾病患者,发现调整 CA 后,PA 与全因死亡率仍有很强的相关性^[41]。事实上,CA 往往与死亡

风险呈非线性相关,与 CA 共线的危险因素对死亡率的预测并不准确^[41]。PA 本质上是通过多系统各种生物标志物预测死亡风险,不基于线性回归,可预测全年龄范围内无疾病、健康成年人的全因死亡率,捕捉生命终结或危重状态,也可在疾病临床表现明显之前反映衰老。目前,关于 PA 与 KDM 和 PD 的比较研究较少,还有待进一步探索。

小 结

区分相同年龄个体的衰老,在生命早期识别高危个体或人群至关重要。然而,如何衡量衰老仍是一个关键问题。KDM、PD、PA 基于生化指标,是目前衰老测量的主流方法。KDM 适用于青年和中年人,在非线条件下仍然适用;PD 从生理失调的维度体现了机体从健康到不健康状态的早期变化,在老年人群中与 KDM 相比更加适用;PA 从死亡率的视角上展开,体现机体衰老的晚期变化,可以捕捉生命终结或危重状态。

KDM、PD、PA 均是预测性的模型,衰老的测量还有待从理论模型转化为实际应用。未来的研究亦可根据研究现状考虑多个生物衰老指标的联用,从不同的角度解释衰老过程,提高对衰老轨迹的识别,阐明其复杂性和异质性。近年来,机器学习和人工智能因其具有处理复杂、多维和非线性数据的能力,在老年医学的研究中引起了极大的关注,未来的研究可基于机器学习和人工智能的算法对生物衰老进行深入评估和预测。

本综述基于生化指标,对目前生物衰老的计算方法 BA、PD、PA 进行了总结归纳,阐述了不同方法的思想及其应用领域。结果有助于为生物衰老的研究提供理论支持和方法学参考,也可为不同类型方法的互补、学科方法的交融提供创新基础。

参 考 文 献

[1] 国务院印发《“健康中国 2030”规划》[J]. 中国医院院长, 2016 (21): 14.

[2] 展元元,韩耀风,方亚. 健康预期寿命的测量指标与测算方法的应用及比较[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(6): 805-808.

[3] 郝世超,符健,周鑫,等. 中国老年人健康期望寿命及其影响因素研究[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(3): 408-411.

[4] Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG, et al. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome [J]. *Aging Cell*, 2015, 14(3): 491-495.

[5] Stegeman R, Weake VM. Transcriptional Signatures of Aging [J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(16): 2427-2437.

[6] Lehallier B, Gate D, Schaum N, et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan [J]. *Nat Med*, 2019, 25 (12): 1843-1850.

[7] Li Z, Zhang W, Duan Y, et al. Biological age models based on a healthy Han Chinese population [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2023,

107: 104905.

[8] Cengfang W, Hanboya G, Hui L. Two-dimensional system based on organic and functional impairment with aging for precisely assessing risk factors in chronic disease [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(1): 129-134.

[9] 陈晨,张莹,杨睿悦,等. 生物学年龄与健康老龄化中的研究进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(6): 798-802.

[10] Jia L, Zhang W, Chen X. Common methods of biological age estimation [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 759-772.

[11] Hastings WJ, Shalev I, Belsky DW. Comparability of biological aging measures in the National Health and Nutrition Examination Study, 1999—2002 [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 106: 171-178.

[12] Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (30): E4104-4110.

[13] Levine ME. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(6): 667-674.

[14] Bae CY, Kang YG, Kim S, et al. Development of models for predicting biological age (BA) with physical, biochemical, and hormonal parameters [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2008, 47(2): 253-265.

[15] Furukawa T, Inoue M, Kajiya F, et al. Assessment of biological age by multiple regression analysis [J]. *J Gerontol*, 1975, 30(4): 422-434.

[16] Cho IH, Park KS, Lim CJ. An empirical comparative study on biological age estimation algorithms with an application of Work Ability Index (WAI) [J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131(2): 69-78.

[17] Hochschild R. Improving the precision of biological age determinations. Part 1: A new approach to calculating biological age [J]. *Exp Gerontol*, 1989, 24(4): 289-300.

[18] Ueno LM, Yamashita Y, Moritani T, et al. Biomarkers of aging in women and the rate of longitudinal changes [J]. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 2003, 22(1): 37-46.

[19] Klemera P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age [J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(3): 240-248.

[20] Xiang Y, Xu H, Chen H, et al. Tea consumption and attenuation of biological aging: a longitudinal analysis from two cohort studies [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 42100955.

[21] Mitnitski A, Howlett SE, Rockwood K. Heterogeneity of Human Aging and Its Assessment [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(7): 877-884.

[22] Kwon D, Belsky DW. A toolkit for quantification of biological age from blood chemistry and organ function test data: BioAge [J]. *Geroscience*, 2021, 43(6): 2795-2808.

[23] Li Q, Wang S, Milot E, et al. Homeostatic dysregulation proceeds in parallel in multiple physiological systems [J]. *Aging Cell*, 2015, 14(6): 1103-1112.

[24] Cohen AA, Milot E, Yong J, et al. A novel statistical approach shows evidence for multi-system physiological dysregulation during aging [J]. *Mech Ageing Dev*, 2013, 134(3-4): 110-117.

[25] Arbeev KG, Ukraintseva SV, Bagley O, et al. "Physiological Dysregulation" as a Promising Measure of Robustness and Resilience in Studies of Aging and a New Indicator of Preclinical Disease [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(4): 462-468.

- [26] Liu Z, Kuo PL, Horvath S, et al. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study [J]. *PLoS Med*, 2018, 15(12): e1002718.
- [27] Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan [J]. *Aging(Albany NY)*, 2018, 10(4): 573-591.
- [28] Liu Z, Kuo PL, Horvath S, et al. Correction: A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(2): e1002760.
- [29] Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. Biological Aging Predicts Vulnerability to COVID-19 Severity in UK Biobank Participants [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(8): e133-e141.
- [30] Jee H. Selection of a set of biomarkers and comparisons of biological age estimation models for Korean men [J]. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 2019, 15(1): 31-36.
- [31] Wei K, Peng S, Liu N, et al. All-Subset Analysis Improves the Predictive Accuracy of Biological Age for All-Cause Mortality in Chinese and U.S. Populations [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 77(11): 2288-2297.
- [32] Chen L, Zhang Y, Yu C, et al. Modeling biological age using blood biomarkers and physical measurements in Chinese adults [J]. *Ebiomedicine*, 2023, 89: 104458.
- [33] Liu Z. Development and Validation of 2 Composite Aging Measures Using Routine Clinical Biomarkers in the Chinese Population: Analyses From 2 Prospective Cohort Studies [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(9): 1627-1632.
- [34] Jung M, Pfeifer GP. Aging and DNA methylation [J]. *BMC Biol*, 2015, 13: 7.
- [35] Zhong X, Lu Y, Gao Q, et al. Estimating Biological Age in the Singapore Longitudinal Aging Study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(10): 1913-1920.
- [36] Jin S, Li C, Cao X, et al. Association of lifestyle with mortality and the mediating role of aging among older adults in China [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2022, 98: 104559.
- [37] Komaki S, Nagata M, Arai E, et al. Epigenetic profile of Japanese supercentenarians; a cross-sectional study [J]. *Lancet Healthy Longev*, 2023, 4(2): e83-e90.
- [38] Liu Z, Chen X, Gill TM, et al. Associations of genetics, behaviors, and life course circumstances with a novel aging and healthspan measure: Evidence from the Health and Retirement Study [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(6): e1002827.
- [39] Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling [J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 83-90.
- [40] Hu Y, Wang X, Huan J, et al. Effect of dietary inflammatory potential on the aging acceleration for cardiometabolic disease: A population-based study [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1048448.
- [41] Ma Q, Li BL, Yang L, et al. Association between Phenotypic Age and Mortality in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4524032.

(责任编辑:张悦)