



北京大学

# 硕士研究生学位论文

题目：生活方式与中国中老年人

肝脏生物学年龄的关联研究

姓 名： 宋树摇  
学 号： 1810306132  
院 系： 公共卫生学院  
专 业： 流行病与卫生统计学  
研究方向： 慢性病流行病学  
导师姓名： 庞元捷 副研究员

二〇二五年五月

---

***Association of lifestyles with liver  
biological age in Chinese middle-aged  
and older adults***

Dissertation Submitted to  
Peking University

In partial fulfillment of the requirements for the degree of  
Master of Medicine

By  
Shuyao Song, Master Candidate  
(Epidemiology and Biostatistics)

Dissertation Supervisor: Assistant Professor Yuanjie Pang

Department of Epidemiology and Biostatistics

Peking University

May 2025, Beijing

---

## 版权声明

任何收存和保管本论文各种版本的单位和个人，未经本论文作者同意，不得将本论文转借他人，亦不得随意复制、抄录、拍照或以任何方式传播。否则，引起有碍作者著作权之问题，将可能承担法律责任。

## 摘要

---

# 生活方式与中国中老年人肝脏生物学年龄的关联研究

研究生：宋树摇

导师：庞元捷 副研究员

## 摘要

**【目的】**为探讨中国中老年人生活方式与肝脏生物学年龄的关联，研究利用中国慢性病前瞻性研究（CKB）第三次重复调查数据，（1）构建和评价有望预警衰老的中国中老年人肝脏生物学年龄模型；（2）分析生活方式与肝脏生物学年龄的关联，分析肝脏生物学年龄在生活方式与死亡关联中的介导作用。

**【方法】** CKB 第三次重复调查于 2020-2021 年开展，从基线调查的 51 万余名研究对象中抽取约 5% 尚存活的队列成员（25,087 名）。项目通过问卷调查、体格指标测量、血标本采集及检测和肝脏超声检测等获得生活方式信息和肝脏生物标志物数据，随访期间收集队列成员的死亡信息。（1）肝脏生物学年龄构建与评价：纳入 5 个肝脏生物标志物即 2 个肝脏影像标志物（肝脏脂肪衰减参数和肝脏硬度值）和 3 个血清肝酶标志物（丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和谷氨酰转肽酶）构建肝脏生物学年龄。采用 Cox 比例风险模型分析肝脏生物标志物与全因死亡的前瞻性关联。将研究对象随机等分为训练集和检验集，采用 Gompertz 比例风险模型，以死亡为训练表型构建肝脏生物学年龄，以肝脏生物学年龄与实足年龄回归的残差计算肝脏生物学年龄加速。计算肝脏生物学年龄与实足年龄的 Pearson 相关系数 ( $r$ ) 和均方根误差 (RMSE)，使用受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 评价肝脏生物学年龄对死亡的预测能力。采用 Cox 比例风险模型和 Fine-Gray 竞争风险模型分析肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡、肝脏疾病相关死亡和非肝脏疾病相关死亡风险的前瞻性关联。（2）生活方式评价包括当前吸烟、过量饮酒、不健康膳食摄入、低体力活动和不健康体型 5 个维度，通过不健康生活方式个数计算不健康生活方式评分。采用多元线性回归模型分析生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联。通过中介分析方法计算肝脏生物学年龄及其年龄加速在生活方式与死亡关联中的介导作用。

**【结果】** 本研究纳入数据质量合格，无癌症、慢性肝炎或肝硬化的 22,773 名研究对象，平均年龄 65.2 岁，女性占比 64.8%。截至 2022 年 12 月 31 日，中位随访 1.5 年，

## 摘要

---

发生全因死亡 307 例。(1) 5 个肝脏生物标志物中, 重度肝脂肪变性、肝纤维化程度升高和谷氨酰转肽酶水平升高与中国中老年人死亡风险增加呈正向关联 (HR: 1.80–2.62,  $P<0.05$ )。在检验集中, 肝脏生物学年龄均值为 65.02 年, 标准差为 9.21 年, 肝脏生物学年龄与实足年龄高度相关 ( $r: 0.95$ , RMSE: 2.78), 对全因死亡的 AUC 为 0.788, 相较于实足年龄提升了 1.9% ( $P<0.05$ )。肝脏生物学年龄加速每增加一个标准差 (2.8 年), 全因死亡风险增加 23% (HR: 1.23, 95%CI: 1.09–1.40), 肝脏疾病相关死亡风险增加 50% (HR: 1.50, 95%CI: 1.01–2.21)。(2) 5 种不健康生活方式与肝脏生物学年龄升高 0.12–0.37 年相关 ( $\beta=0.12\text{--}0.37$ ,  $P<0.05$ )。与不健康生活方式得分 0–1 分组相比, 不健康生活方式得分 4–5 分组, 肝脏生物学年龄升高 0.82 (95%CI: 0.64, 1.00) 年, 肝脏生物学年龄加速升高 1.17 (95%CI: 1.00, 1.35) 年 ( $P<0.05$ )。肝脏生物学年龄及其年龄加速在不健康生活方式得分与全因死亡风险的关联中存在中介效应, 中介比例分别为 10.01% 和 6.02% ( $P<0.05$ )。

**【结论】**本研究构建的肝脏生物学年龄能较好拟合实足年龄, 对死亡有较好的预测能力, 肝脏生物学年龄加速与死亡的关联显著。研究发现不健康生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的增加正相关, 肝脏生物学年龄及其年龄加速可部分介导生活方式与死亡风险之间的关联。本研究构建的肝脏生物学年龄及其年龄加速指标有望成为衰老预警指标, 提供衰老科学研究思路和指导人群健康管理。

**【关键词】** 肝脏生物标志物; 生物学年龄; 生活方式; 中国中老年人

## ABSTRACT

---

# Association of lifestyles with liver biological age in Chinese middle-aged and older adults

Shuyao Song (Epidemiology and Biostatistics)  
Directed by Assistant Professor Yuanjie Pang

## ABSTRACT

**Objectives:** To investigate the association between lifestyle factors and liver biological age (LiverAge), based on the third resurvey data from the China Kadoorie Biobank (CKB), this study (1) developed and evaluated the LiverAge model for aging risk prediction in Chinese middle-aged and older adults; and (2) investigated the association between lifestyle factors and LiverAge, and the mediation effect of LiverAge in the association of lifestyle with mortality.

**Methods:** The third resurvey of CKB was conducted from 2020 to 2021, extracting approximately 5% of the surviving cohort members (25,087 individuals) from over 510,000 participants in the baseline. Data on lifestyle factors and liver biomarkers were collected using questionnaires, physical measurements, blood tests, and liver ultrasonography. All participants

were followed up for vital status. (1) LiverAge model construction and evaluation: Five biomarkers were used—two imaging markers (liver fat attenuation parameter and liver stiffness measurement) and three serum liver enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and  $\gamma$ -glutamyl transferase [GGT]). Cox proportional hazards models were used to analyze the associations of biomarkers with all-cause mortality. Participants were randomly split into training and validation sets. The Gompertz proportional hazards model was used to generate LiverAge with all-cause mortality as the training phenotype. LiverAge acceleration (LiverAgeAccel) was the residual from regressing LiverBA with chronological age (CA). The Pearson correlation coefficient ( $r$ ) and root mean square error (RMSE) of LiverAge and chronological age (CA) were calculated, and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used to evaluate the predictive ability of LiverAge on mortality. Cox proportional hazards

## ABSTRACT

---

models and Fine-Gray competing risk models were used to analyze the association of LiverAge with all-cause, liver disease-specific, and non-liver disease-specific mortality risk, respectively. (2) Five unhealthy lifestyle factors were assessed, including current smoking, excessive alcohol consumption, unhealthy diet, low physical activity, and unhealthy body shape. The unhealthy lifestyle score was calculated by the number of unhealthy lifestyles. Multiple linear regression models were used to analyze the association between lifestyle factors and LiverAge and LiverAgeAccel. A mediation analysis was conducted to calculate the mediating effect of LiverAge and LiverAgeAccel on the association of lifestyle with mortality.

**Results:** Data from 22,773 participants with good data quality and no baseline history of cancer, hepatitis, or cirrhosis were included, with a mean age of 65.2 years, and 64.8% of participants were female. Until December 31, 2022, with a median follow-up of 1.5 years, 307 deaths were observed. (1) Among the five liver biomarkers, severe hepatic steatosis, advanced fibrosis, and elevated GGT were associated with higher mortality risk (HR: 1.80–2.62,  $P<0.05$ ). In the test set, the mean of LiverAge was 65.02 years, the standard deviation (SD) was 9.21 years, and the LiverAge was highly correlated with CA ( $r= 0.95$ , RMSE= 2.78). The AUC for all-cause death was 0.788, which increased by 1.9% compared with chronological age ( $P < 0.05$ ). For each SD (2.8 years) increase in LiverAgeAccel, the risk of all-cause death increased by 23% (HR: 1.23, 95% CI: 1.09–1.40), and the risk of liver disease-related death increased by 50% (HR: 1.50, 95%CI: 1.01–2.21). (2) The five unhealthy lifestyle factors were associated with increased liver biological age by 0.12–0.37 years ( $\beta= 0.12–0.37$ ). Participants with 4–5 unhealthy lifestyle scores had 0.82 (95% CI: 0.64–1.00) and 1.17 (95%CI: 1.00–1.35) years higher LiverAge and LiverAgeAccel, respectively, compared to those with 0–1 unhealthy lifestyle score. The mediation proportion of LiverBA and LiverAgeAccel in associations of unhealthy lifestyles with all-cause mortality risk were 10.01% and 6.02%, respectively ( $P<0.05$ ).

**Conclusions:** The LiverAge constructed in this study is highly related to CA and provides a good mortality prediction. Unhealthy lifestyle is positively related to the increased LiverAge and LiverAgeAccel. LiverAge and LiverAgeAccel partially mediate the associations of lifestyle scores with mortality risk. These findings

## ABSTRACT

---

highlight the potential of LiverAge as a biomarker for aging warning and population health management.

**KEY WORDS:** Liver biomarker; Biological age; Lifestyle; Chinese middle-aged and older adults

# 目录

<b>缩略词表</b>	VIII
<b>第一章 引言</b>	1
1.1 研究背景	1
1.1.1 肝脏生物学年龄的构建与评价	1
1.1.2 生活方式与肝脏生物学年龄及慢性肝脏疾病的关联	6
1.1.4 小结	8
1.2 研究目的	9
<b>第二章 研究内容及方法</b>	10
2.1 研究现场和对象	10
2.1.1 队列成员募集时的纳入排除标准	10
2.1.2 现场调查	11
2.1.3 长期随访	12
2.1.4 本研究技术路线及研究对象	12
2.2 肝脏生物学年龄纳入测量指标	13
2.2.1 肝脏超声检测指标	13
2.2.2 生化检测指标	13
2.3 生活方式评价	13
2.3.1 信息收集	13
2.3.2 生活方式定义	14
2.4 协变量评价	14
2.5 死亡结局评价	15
2.6 统计分析方法	15
2.6.1 研究人群的基本特征	15
2.6.2 中国中老年人肝脏生物学年龄的构建和评价	15
2.6.3 生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联分析	20
2.7 质量控制	21
2.7.1 CKB 项目实施阶段	21
2.7.2 本研究设计阶段	22
2.7.3 数据分析阶段	22
<b>第三章 研究结果</b>	23

## 目录

---

3.1 研究人群的基本特征描述	23
3.2 中国中老年人肝脏生物学年龄的构建和评价	24
3.2.1 肝脏生物标志物的描述与分析	24
3.2.2 肝脏生物学年龄的指标特征	35
3.2.3 肝脏生物学年龄随实足年龄的变化趋势	37
3.2.4 肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡的关联分析	39
3.2.5 亚组分析	41
3.2.6 敏感性分析	44
3.3 生活方式与肝脏生物学年龄	51
3.3.1 生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联分析	51
3.3.2 生活方式与肝脏生物学年龄加速分组的关联分析	53
3.3.3 敏感性分析	55
3.3.4 亚组分析	57
3.4 肝脏生物学年龄对生活方式与死亡关联的介导作用	59
3.4.1 肝脏生物学年龄及其年龄加速对生活方式与死亡关联的介导作用	59
3.4.2 肝脏生物标志物对生活方式与死亡关联的介导作用	60
3.4.3 敏感性分析	61
3.4.4 亚组分析	62
3.5 研究结果小结	64
<b>第四章 讨论</b>	<b>66</b>
4.1 肝脏生物学年龄的构建和评价	66
4.2 生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联分析	69
4.3 肝脏生物学年龄及其年龄加速对生活方式与全因死亡风险的介导作用	70
4.4 本研究的公共卫生学意义	72
4.5 优势与局限性	73
<b>第五章 结论及展望</b>	<b>74</b>
<b>参考文献</b>	<b>75</b>
<b>附 录</b>	<b>83</b>
附录 A. 生物学年龄构建方法	83
附录 B. 肝脏生物学年龄纳入测量指标检测信息	86
附录 C. 第三次重复调查问卷中生活方式相关问题	87
附录 D. 主要协变量的分组定义	90
附录 E. 生活方式变量的分组定义	91

附录 F. 肝脏生物标志物的分布特征	94
附录 G. 肝脏生物学年龄模型参数	96
附录 H. 肝脏生物学年龄的分布特征	97
文献综述	98
致谢	112
北京大学学位论文原创性声明和使用授权说明	114
个人简历、在学期间发表的学术论文与研究成果	115
学位论文答辩委员会名单	116
学位论文答辩委员会决议书	117

## 缩略词表

AHA	American Heart Association	美国心脏协会
ALT	Alanine Aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate Aminotransferase	天门冬氨酸氨基转移酶
AUC	Area Under Receiver Operating Characteristic Curve	受试者工作特征曲线下面积
BA	Biological Age	生物学年龄
BMI	Body Mass Index	体重指数
CA	Chronological Age	实足年龄
CI	Confidence Interval	置信区间
CKB	China Kadoorie Biobank	中国慢性病前瞻性研究
CLD	Chronic Liver Diseases	慢性肝脏疾病
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid	脱氧核糖核酸
DSP	Disease Surveillance Points	疾病监测点
FAP	Fat Attenuation Parameter	脂肪衰减参数
GGT	Glutamyl Transferase	谷氨酰转肽酶
GWAS	Genome-Wide Association Studies	全基因组关联研究
HR	Hazard Ratio	风险比
ICD	International Classification of Diseases	国际疾病分类
KDM	Klemara Doubal Method	Klemara Doubal 法
LSM	Liver Stiffness Measurement	肝脏硬度值
MET	Metabolic Equivalent of Task	代谢当量
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease	非酒精性脂肪性肝病
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	美国国家健康与营养调查
RCS	Restricted Cubic Splines	限制性立方样条函数
RMSE	Root Mean Square Error	均方根误差
ROC	Receiver Operating Characteristic	受试者工作特征
RPG	Random Plasma Glucose	随机血糖
UKB	UK Biobank	英国生物银行
VCTE	Vibration-Controlled Transient Elastography	振动控制瞬时弹性成像



# 生活方式与中国中老年人肝脏生物学年龄的关联研究

## 第一章 引言

### 1.1 研究背景

人口老龄化加速已成为重要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。衰老可以根据实足年龄和生物学年龄进行衡量。实足年龄由个体自出生所经历的时间定义，生物学年龄由与个体衰老相关的生理变化水平定义<sup>[2]</sup>。与实足年龄相比，生物学年龄更好地表达了人体组织结构和生理功能的实际衰老程度<sup>[3]</sup>。生物学年龄可以用于预警同一实足年龄的人群的不同衰老程度，预测衰老相关疾病风险<sup>[4]</sup>，有助于探究衰老的影响因素，为了解衰老生物学过程提供思路。构建器官系统生物学年龄有望为理解器官系统衰老提供思路。

全球年龄相关的慢性代谢性肝脏疾病负担正在加重，尤以我国较为严重<sup>[5,6]</sup>。全球非酒精性脂肪性肝病（Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD）的总体患病率为39.0%，发病率为47.3/1,000人年<sup>[7,8]</sup>。2023年，一项基于全国570万体检人群数据的研究表明，中国人群脂肪性肝病和进展期肝纤维化的患病率分别为44.39%和2.85%，随年龄增大进展期肝纤维化患病率持续上升<sup>[9]</sup>。衰老促进了肝脏的病理改变，是慢性肝脏疾病（脂肪肝、肝硬化及肝癌）风险的重要危险因素<sup>[10]</sup>。基于可量化的肝脏生物标志物构建的肝脏生物学年龄，有望成为衰老预警的评价工具，为开展预警衰老和防控慢性代谢性肝脏疾病的科学研究提供线索和思路。既往研究表明，制定科学策略促进生活方式改善，与无病期望寿命增加和长寿相关<sup>[11,12]</sup>。但现有生活方式与肝脏生物学年龄的关联研究证据较少。因此，本研究围绕生活方式与预警衰老的中国中老年人肝脏生物学年龄的关联进行。

#### 1.1.1 肝脏生物学年龄的构建与评价

##### 1.1.1.1 生物学年龄的构建方法概述

生物学年龄的构建主要基于以下3个步骤：衰老生物标志物的识别与筛选、生物学年龄量化方法及生物学年龄评价与验证<sup>[3,13]</sup>。

2023年，中国衰老标志物联合体（Aging Biomarker Consortium）提出衰老的生物标志物应具有三个基本特征<sup>[14]</sup>：①特异性：衰老生物标志物应具有器官系统特异性，应设定特定阈值预测疾病风险；②系统性：多个衰老生物标志物应综合反映器官系统

维度衰老的系统性变化；③实用性：衰老生物标志物应通过无创或微创方式检测，并能在实践中应用。2024年，国际衰老标志物联盟（Biomarkers of Aging Consortium）提出符合以下4项要求的衰老标志物可优先作为防控衰老干预研究的替代终点<sup>[13]</sup>：①与实足年龄有中度到高度的相关性；②有效预测多种衰老相关结局，如全因死亡、衰弱、慢性疾病、残疾和共病；③对可能衰老的影响因素敏感（如压力、不良生活事件、环境、遗传和生活方式），并能介导衰老影响因素与衰老相关结局之间的关联；④研究结果在多种族人群中得以验证。

基于人体测量指标和血生化检测指标构建生物学年龄的方法根据训练表型的不同主要分为两代<sup>[13,15]</sup>。第一代生物学年龄将实足年龄作为训练表型，纳入与实足年龄相关的生物标志物作为预测变量<sup>[16-24]</sup>，利用多重线性回归、主成分分析和 Klemara Doubal 法（KDM）等方法进行构建<sup>[25-29]</sup>。第一代生物学年龄为了能够更准确地预测实足年龄，模型在纳入变量时舍弃部分衰老相关的指标，可能弱化生物学年龄与死亡等衰老相关结局风险的关联<sup>[16,22]</sup>。第二代生物学年龄以衰老相关结局（如死亡）为训练表型，利用 Gompertz 模型、机器学习和深度学习等方法<sup>[15,30-37]</sup>。第二代生物学年龄对疾病发病和死亡具有更好的预测性能，并且与衰老特征有较强关联（附录 A）<sup>[15,32,33]</sup>。其中，第二代生物学年龄构建方法 Gomperz 比例风险模型是非线性关联的一种模型，可考虑指预测因子与训练表型（如死亡）的非线性关联，有效拟合人群衰老与死亡的非线性关联，在流行病学研究等多个领域应用广泛。

生物学年龄的评价可分为精确度评价和衰老率评价<sup>[13]</sup>。既往研究多在横断面和队列研究中进行生物学年龄评价，常在研究中汇报生物学年龄与实足年龄的相关系数，均方根误差（Root Mean Square Error, RMSE）等参数<sup>[16,17,23,25,30,32]</sup>。衰老率定义为生物学年龄指标对实足年龄的偏离程度，通过生物学年龄与实足年龄回归的残差计算生物学年龄加速（Age Acceleration, AA）指标，或计算生物学年龄与实足年龄的差值Δ年龄<sup>[3,38]</sup>。通过个体生物学年龄加速或Δ年龄，表征个体的衰老加速或减速状态<sup>[3]</sup>。生物学年龄的验证可分为预测性验证、生物学验证、分析性验证、临床验证和跨物种验证<sup>[13]</sup>。生物学年龄的预测性验证是评估与衰老有关疾病结局或死亡发生风险的关联，常使用 Cox 比例风险回归模型或 logistic 回归等模型。

### 1.1.1.2 肝脏生物学年龄

2024年，中国衰老标志物联合体发布《肝脏衰老标志物专家共识》<sup>[10]</sup>，将肝脏衰老标志物从肝脏功能、影像和体液标志物三个维度进行分类。肝脏功能标志物中，与胆固醇代谢、凝血功能和药物代谢能力相关的指标具有应用前景。肝脏影像标志物中，结构影像、功能影像和分子影像标志物具有从不同角度反映肝脏衰老的潜力。磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）、超声瞬时弹性成像检测脂肪衰减参数（Fat

Attenuation Parameter, FAP) 和肝脏硬度值 (Liver Stiffness Measurement, LSM), 可评估肝脏脂肪变性和肝脏纤维化程度, 与衰老关联密切<sup>[39]</sup>。血清肝酶生物标志物可反应肝脏损伤, 是潜在的肝脏衰老生物标志物<sup>[10,40]</sup>。

共 8 项研究在西方和中国人群中构建并评价了肝脏生物学年龄 (表 1.1), 其中 6 项研究在同一人群中构建多器官系统生物学年龄时包含了肝脏生物学年龄。汇总研究结果发现, 既往研究主要纳入指标为肝脏健康相关血液生化检测指标、组学标志物或肝脏核磁共振影像指标数据, 主要以实足年龄为训练表型, 使用 KDM 或机器学习方法构建肝脏生物学年龄。研究发现, 肝脏生物学年龄与免疫系统年龄、代谢年龄等多个器官系统特异性生物学年龄相关, 前瞻性随访研究发现, 肝脏生物学年龄加速与全因死亡和癌症与心血管疾病死亡呈正向关联, 通过肝脏生物学年龄构建衰老率指标为预测个体肝脏衰老速度提供了重要参考。

具体而言, Goallec 等<sup>[41]</sup>在英国生物银行 (UK Biobank, UKB) 的 43,267 名研究对象 (39-70 岁) 中基于腹部磁共振影像数据构建了肝脏生物学年龄、胰腺年龄和腹部年龄。其中肝脏生物学年龄构建纳入肝脏磁共振影像数据, 基于卷积神经网络模型以实足年龄为预测表型。研究发现, 肝脏生物学年龄与实足年龄有较大的相关性 ( $R^2: 0.73$ ), 与健康同龄人群相比, 肝硬化患者的肝脏生物学年龄差异可以达到 4 岁以上。

Nie 等<sup>[45]</sup>利用在中国深圳招募的 4,066 名研究对象 (20-45 岁) 的体格测量、影像检测数据、血生化检测和肠道微生物检测数据, 基于 KDM 构建了包含肝脏生物学年龄的 9 个器官系统特异性的生物学年龄, 并在美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 的 3,868 名研究对象 ( $\geq 18$  岁) 中外部验证。在中国人群中, 利用 47 个血液标志物构建 KDM-肝脏生物学年龄, 在美国人群中, 利用丙氨酸氨基转移酶 (Alanine Aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (Aspartate Aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶 (Glutamyl Transferase, GGT)、白蛋白 4 个血液生化指标构建肝脏生物学年龄。研究发现在中国人群中, 肝脏生物学年龄的差异较大, 与实足年龄相关度低 ( $R^2: 0.14$ ), 肝脏生物学年龄与营养年龄、免疫系统年龄和激素年龄存在正相关, 但肝脏生物学年龄与非酒精性脂肪肝的严重程度相关。在美国人群中, 肝脏生物学年龄与全因死亡和心血管疾病死亡相关 (HR: 1.6-1.8)。Xing 等<sup>[42]</sup>利用与 Nie 等<sup>[45]</sup>相同的方法, 同样在 NHANES 的 3,193 名研究对象中纳入 ALT、AST、GGT 和白蛋白 4 个指标构建了肝脏生物学年龄, 并计算肝脏生物学年龄与实际年龄之间的差异 $\Delta$ 年龄, 分析膳食黄酮类化合物摄入与 $\Delta$ 年龄的关联。研究发现, 较高的黄酮类化合物摄入量与肝脏的 $\Delta$ 年龄呈负相关, 提示膳食黄酮类化合物的摄入有助于延缓肝脏的生物衰老过程。 $\Delta$ 年龄作为肝脏衰老指标, 为预测个体肝脏衰老速度提供了重要参考。

表 1.1 肝脏生物学年龄研究进展

参考文献	纳入指标	量化方法及训练 表型	样本量 (年龄, 岁)	与实足年龄 相关性	与衰老相关疾病结局 的关联
<b>肝脏生物学年龄</b>					
Goallec 等, 2022 <sup>[41]</sup>	肝脏 MRI 影像数据	卷积神经网络; 实足年龄	43,267 (37-82)	R <sup>2</sup> =0.73	一般健康状况, 呼吸、 心血管及肺部系统疾 病发病
Xing 等, 2022 <sup>[42]</sup>	4 个血液生化标志 物 (ALT、AST、GGT 和白蛋白)	KDM; 实足年龄	3,193 ( $\geq 18$ )	-	-
<b>多器官系统特异性生物学年龄研究中的肝脏生物学年龄</b>					
Ahadi 等. 2020 <sup>[43]</sup>	血液生化检测及多 组学 (转录组、蛋 白组、代谢组、粪 便微生物组及其基 因组和鼻腔微生物 组及其基因组)	线性回归模型与 聚类分析; 实足 年龄	106 (29-75)	-	-
Sehgal 等, 2022 <sup>[44]</sup>	6 个血液生化标志 物 (白蛋白、碱性 磷酸酶、ALT、AST、 胆红素和总蛋白) 和 DNA 甲基化	主成分分析和弹 性网状 Cox 比例 风险模型; 全因 死亡	5,127 (51-100)	-	全因死亡, 癌症、心血 管系统疾病、身体功 能、认知功能和白内障 患病
Nie 等, 2022 <sup>[45]</sup>	447 个血液生化标 志物和代谢组学标 志物	KDM; 实足年龄	2,599 (20-45)	R <sup>2</sup> =0.14	全因死亡、心血管疾病 死亡
Tian 等, 2023 <sup>[46]</sup>	9 项血液生化标志 物 (ALT、AST、 GGT、直接胆红素、 总胆红素、白蛋白、 碱性磷酸酶和总蛋 白)	线性支持向量 机; 实足年龄	143,423 (39-73)	r 男=0.32; r 女=0.45;	全因死亡、癌症和心血 管系统疾病死亡、肝硬 化
Oh 等, 2023 <sup>[47]</sup>	113 个血液蛋白质	LASSO 回归; 实 足年龄	1,398 (27-101)	r=0.72	全因死亡、心梗发生, 房颤、高血压和阿尔兹 海默症
Goeminne 等, 2025 <sup>[48]</sup>	79 个血液蛋白质	弹性网状 Cox 比 例风险模型; 实 足年龄或全因死 亡	44,952 (40-70)	r=0.62 或 0.40	全因死亡、肝纤维化和 肝硬化、肾衰、心衰、 COPE、糖尿病、脑卒 中、心肌梗死、痴呆、 高血压、癌症

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; GGT, 谷氨酸氨基转移酶; KDM, Klemara-Doublal 法; MRI, 磁共振成像; r, 相关系数; R<sup>2</sup>, 决定系数。

Tian 等<sup>[49]</sup>利用 UKB 队列 143,423 名研究对象 (39-73 岁) 的体格检查、大脑核磁影像检测与血液生化检测数据, 基于线性支持向量机 (Support Vector Machines, SVM) 方法, 以实足年龄为训练表型, 构建了含肝脏生物学年龄的 8 个器官系统特异性生物学年龄。肝脏生物学年龄构建纳入了 ALT、AST、GGT、直接胆红素、总胆红素、白蛋白、碱性磷酸酶和总蛋白 9 项肝脏的血液生物标志物。研究发现女性的肝脏生物学年龄与实足年龄的相关性大于男性肝脏生物学年龄 ( $r$  男性: 0.32,  $r$  女性: 0.45), 肝脏生物学年龄加速与肾脏年龄加速和肌肉骨骼年龄加速相关性显著 ( $P<0.002$ ), 并通过结构方程模型发现肝脏生物学年龄加速对大脑年龄加速存在影响。自报或诊断患肝硬化患者与同龄健康人群的肝脏生物学年龄差异可以达到 4 岁以上。前瞻性随访 (随访时间 2.1–5.6 年) 发现, 肝脏生物学年龄与全因死亡、癌症和心血管系统疾病死亡关联显著 (HR: 1.079–1.095)。

Ahadi 等<sup>[43]</sup>利用美国加州斯坦福地区招募的 106 名糖尿病前期和健康研究对象 (29–75 岁) 的血液生化检测及多组学的数据, 采用线性回归模型及聚类通路分析, 发现人群包含肝脏衰老的 4 个器官系统特异性衰老途径。研究发现部分个体表现出肝脏、肾、代谢和免疫系统同时衰老。但研究样本量少, 仅对 36 人随访, 未汇报器官系统特异性生物学年龄与实足年龄相关性及与衰老相关结局的关联。

Sehgal 等<sup>[44]</sup>利用在美国健康与退休研究队列 5,127 名研究对象 (51–100 岁) 的疾病患病情况信息、血液生化检测及 DNA 甲基化数据, 以死亡为训练表型, 基于主成分分析和弹性网状 Cox 比例风险模型方法, 构建了 11 个器官系统特异性生物学年龄, 其中肝脏生物学年龄构建基于血液检测白蛋白、碱性磷酸酶、ALT、AST、胆红素和总蛋白 6 个血液生化标志物和 125K CpGs DNA 甲基化数据。并在三个独立女性队列的 5,600 名研究对象中进行验证。肝脏生物学年龄和心脏年龄、代谢年龄呈显著正相关, 研究发现肝脏生物学年龄与全因死亡, 癌症、心血管系统疾病、身体功能、认知功能和白内障患病存在关联。

Oh 等<sup>[47]</sup>利用美国奈特老年痴呆症研究中心队列的 1,398 名研究对象 (27–104 岁) 血浆蛋白质数据, 基于 LASSO 回归机器学习方法, 以实足年龄为训练表型, 构建了包含了肝脏生物学年龄的 11 个器官系统特异性生物学年龄。研究利用来自基因-组织表达 (Genotype-Tissue Expression, GTEx) 项目的人类器官 RNA 测序数据对进行器官特异性血浆蛋白质组定位, 肝脏生物学年龄构建纳入了 113 个血浆蛋白质。研究发现肝脏生物学年龄与实足年龄的相关性强 ( $r$ : 0.72), 但器官系统特异性生物学年龄间相关程度不高 (平均  $r=0.29$ )。在 4 个独立队列的 2,603 名研究对象 (19–95 岁) 中进行外部验证, 跨队列荟萃分析发现肝脏生物学年龄加速与心梗发生, 房颤、高血压和阿尔兹海默症患病关联显著 ( $\beta=0.17\text{--}0.44$ ,  $p<0.001$ )。前瞻性随访 (随访时间 15 年)

发现，肝脏生物学年龄加速每增加 1 个标准差，全因死亡风险升高 29% (HR: 1.29, 95%CI: 1.16-1.44)，充血性心力衰竭发生风险 27% (HR: 1.28, 95 %CI= 0.96-1.69)。

Goeminne 等<sup>[48]</sup>基于 UKB 中有血液检测蛋白质数据的 44,952 名研究对象(40-70 岁) 的蛋白质组学检测数据，分别以第一代和第二代生物学年龄构建思路（分别以实足年龄和死亡为训练表型），基于弹性网状线性回归模型和弹性网状 Cox 比例风险模型，构建了 8 个器官系统的共 16 个器官系统特异性生物学年龄。研究利用与 Oh 等<sup>[47]</sup>相同的方法，对器官特异性血浆蛋白质组基于 GTEx 定位，其中肝脏生物学年龄构建纳入 79 个血液蛋白质特征。研究构建的第一代肝脏生物学年龄与实足年龄的相关性大于第二代肝脏生物学年龄 ( $r=0.46$  和 0.18)。第二代肝脏生物学年龄与免疫系统生物学年龄和大脑生物学年龄的相关性 (平均  $r: 0.57$  和 0.40)。第一代和第二代肝脏生物学年龄加速每增加 1 个标准差，全因死亡风险分别升高 20% (HR: 1.20, 95%CI: 1.12, 1.27) 和 73% (HR: 1.73, 95%CI: 1.64, 1.83)，肝纤维化和肝硬化的发病风险分别升高 30% (HR: 1.30, 95%CI: 1.14, 1.47) 和 130% (HR: 2.30, 95%CI: 2.10, 2.51)。

现有肝脏生物学年龄研究有以下三点局限性。第一，构建肝脏生物学年龄时常仅纳入单一类型的生物学标志物，多数研究以血液生化检测标志物为主，纳入衰老生物标志物不全面，或纳入检测成本高昂的组学标志物，构建的肝脏生物学年龄指标难以在大规模人群中应用；第二，构建方法以第一代生物学年龄构建方法为主，以实足年龄为训练表型，可能削弱与衰老相关结局的关联强度，仅 2 项研究以第二代生物学年龄构建思路进行构建。现有研究中肝脏生物学年龄与其他器官系统特异性生物学年龄相关性结果不一致，与衰老相关结局的前瞻性关联结果不一致。第三，仅在西方人群中进行了肝脏生物学年龄与死亡关联的预测性验证。仅 1 项研究在中国人群中基于第一代生物学年龄构建了生物学年龄，且与实足年龄相关性较弱，缺乏中国人群中肝脏生物学年龄与衰老相关疾病结局的前瞻性关联研究证据。亟待在中国人群中探索构建一种能广泛应用的肝脏生物学年龄模型，识别肝脏衰老和相关疾病的预警信号。

## 1.1.2 生活方式与肝脏生物学年龄及慢性肝脏疾病的关联

### 1.1.2.1 生活方式与慢性肝脏疾病发病和死亡的关联研究

生活方式因素，也称行为危险因素。既往研究表明，在中国人群中，制定科学策略促进生活方式改善，与无病期望寿命增加和长寿相关<sup>[11,12]</sup>。

同时，生活方式在慢性肝脏疾病的各发展阶段中起着关键作用<sup>[50]</sup>。生活方式因素与代谢性脂肪性肝病的发病和进展关联显著<sup>[51]</sup>。为实现健康老龄化以及改善人群心血管健康，美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 提出生活简单 7 (Life's Simple 7, LS7) 和生活必需 8 (Life's Essential 8, LE8) 评价人群健康生活方式<sup>[52]</sup>。

LS7 纳入了饮食、体力活动、尼古丁暴露、睡眠时间、体重指数、血脂、血糖和血压 7 项健康生活方式相关联, LE8 在 LS7 的基础上对旧有的指标做了部分更新外, 主要增加了对睡眠的要求。11 项研究在北美、欧洲和东亚人群中 (1,812-266,645 人), 利用 LS7 或 LE8 评价框架对生活方式进行健康评分, 并分析与代谢性脂肪性肝病及其肝纤维化的风险的关联<sup>[53-63]</sup>。研究结果显示健康生活方式人群相较不健康生活方式人群患慢性(非酒精性)代谢性脂肪肝病的风险降低了 22-96% ( $OR=0.04-0.78$ )。既往研究结果显示, 生活方式与肝细胞癌之间的密切关联显著。Liu 等<sup>[64]</sup>利用美国国立卫生研究院和美国退休人员协会的饮食和健康调查研究数据, 共纳入 485,717 名研究对象, 研究结果表明, 全谷物和膳食纤维摄入与肝癌和慢性肝病死亡的发生呈负向关联。坚持健康的生活方式, 有助于降低脂肪肝患者的全因死亡和心血管死亡风险。Huang 等<sup>[65]</sup>分析了 NHANES 数据库中 5,542 名非酒精性脂肪肝病患者, 并匹配了 5542 名非 NAFLD 参与者, 获取研究对象的生活方式信息, 分析了健康生活方式对 NAFLD 参与者死亡风险的影响。研究结果显示, 坚持健康生活方式(健康饮食、运动、健康睡眠时间、不吸烟、良好心态)与脂肪肝患者全因死亡风险降低 56% 相关, 与心血管死亡降低 66% 相关。而对于非 NAFLD 研究对象, 健康的生活方式有效降低全因死亡风险 24%。

### 1.1.2.2 生活方式与肝脏生物学年龄的关联研究

既往生活方式与肝脏生物学年龄的关联研究较少, 有限的研究证据强调了吸烟、体力活动、膳食因素和体型对肝脏衰老的影响, 支持健康生活方式在减缓衰老过程中的潜在益处。

2 项包含肝脏生物学年龄的多器官系统特异性生物学年龄研究, 发现吸烟、酒精摄入和体重变化可能与肝脏生物学年龄相关。Goeminne 等<sup>[48]</sup>在 UKB 中有血液检测蛋白质数据的 44,952 名研究对象 (40-70 岁) 中构建多器官系统特异性生物学年龄, 采用多元线性回归模型, 分析膳食摄入、吸烟和饮酒与第二代肝脏生物学年龄的关联。研究发现蔬菜、全麦面包等摄入与第二代肝脏生物学年龄负相关, 含糖饮料和酒精摄入与第二代肝脏生物学年龄正相关。吸烟与第二代肝脏生物学年龄负相关 ( $\beta=0.37$ )。Ahadi 等<sup>[43]</sup>基于糖尿病前期和健康研究对象 (29-75 岁) 的纵向随访的血液生化检测及多组学的数据构建多器官系统衰老路径, 发现体重减轻的人群肝脏衰老延缓。

Goallec 等<sup>[41]</sup>在 UKB 的 43,267 名研究对象中基于腹部磁共振影像数据构建了肝脏生物学年龄。分析了多种生活方式因素与肝脏生物学年龄的相关性, 研究结果显示, 与肝脏加速衰老最相关的两种环境变量类别是吸烟和酒精摄入量。37.5% 的吸烟变量与腹部加速衰老有关, 与腹部衰老加速相关性最大的 3 个变量为成人吸烟包年占寿命中暴露于吸烟的比例 ( $r: 0.090$ )、吸烟包年 ( $r: 0.086$ ) 和过去吸烟: 大部分或全天吸烟

( $r: 0.066$ )。29.2%的吸烟变量与肝脏衰老减慢相关，其中与肝脏衰老减慢相关性最大的3个变量为从不吸烟 ( $r: 0.073$ )、醒来到吸第一支烟的时间 ( $r: 0.063$ ) 和开始吸烟年龄 ( $r: 0.062$ )。17.2%的酒精摄入量变量与肝脏加速衰老有关，其中最大的三个关联是与红酒摄入量有关 ( $r: 0.043$ )，香槟加白葡萄酒摄入量 ( $r: 0.043$ )，啤酒加苹果酒摄入量 ( $r: 0.042$ )。34.3%的身体活动变量与腹部衰老减速相关，其中相关性最大的3个变量是练习剧烈运动 ( $r: 0.078$ )、过去四周进行剧烈运动的频率 ( $r: 0.077$ ) 和剧烈运动的持续时间 ( $r: 0.076$ )。7.0%的饮食变量与肝脏老化减速相关，其中三个最大的关联是与谷物摄入量 ( $r: 0.058$ )、五年内没有重大的饮食变化 ( $r: 0.036$ ) 和面包摄入量 ( $r: 0.030$ ) 相关。

Xing 等<sup>[42]</sup>基于 KDM 利用谷氨酰转肽酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、白蛋白 4 个血液生化指标，在 NHANES 的 3,193 名研究对象中构建了肝脏生物学年龄，并计算 $\Delta$ 年龄（肝脏生物学年龄与实际年龄之差），分析膳食黄酮类化合物摄入与 $\Delta$ 年龄的关联，研究结果显示发现，较高的黄酮类化合物摄入量与肝脏的 $\Delta$ 年龄呈负相关，提示膳食黄酮类化合物的摄入有助于延缓肝脏的生物衰老过程。

综上，尽管不健康生活方式在慢性肝脏疾病的各发展阶段中起着关键作用，但缺乏在同一研究中分析多种生活方式及生活方式评分与肝脏生物学年龄的关联研究证据。同时，尚缺乏研究证据分析肝脏生物学年龄在生活方式与衰老及死亡风险关联中的介导作用。

#### 1.1.4 小结

以实足年龄为训练表型的第一代生物学年龄已取得一定进展，但该方法以实足年龄作为衰老替代指标以作为训练表型，削弱了生物学年龄对衰老相关结局的预测能力。第二代方法生物学年龄以衰老相关结局（如死亡）为训练表型在对衰老的预测能力上具有明显优势。现有的构建肝脏生物学年龄方法，与实足年龄相关性的评价证据少，结果差异大，缺少肝脏生物学年龄对死亡的预测能力证据。现有肝脏生物学年龄研究多集中在西方人群。生活方式与人群衰老及肝脏代谢性疾病发生发展关联显著。尚缺乏中国人群生活方式与肝脏生物学年龄的关联研究证据。肝脏生物学年龄有望为生活方式对衰老作用途径研究提供线索。

本研究围绕生活方式与肝脏生物学关联研究，首先基于第二代方法生物学年龄构建思路，纳入肝脏生物标志物，构建有望预警衰老的肝脏生物学年龄模型；分析生活方式与肝脏生物学年龄关联，肝脏生物学年龄在生活方式与死亡关联中的中介作用。

## 1.2 研究目的

本研究依托中国慢性病前瞻性研究（China Kadoorie Biobank, CKB）长期随访的大型自然人群队列，基于 CKB 第三次重复调查数据，研究目的包括以下 2 点：

1. 采用第二代生物学年龄方法构建中国中老年人肝脏生物学年龄，评估肝脏生物学年龄与实足年龄相关性及对死亡风险的预测能力；
2. 分析生活方式与肝脏生物学年龄的关联，分析肝脏生物学年龄在生活方式与死亡关联中的介导作用。

## 第二章 研究内容及方法

### 2.1 研究现场和对象

CKB 项目综合考虑各地经济发展水平、人群相对稳定性、主要慢性病和危险因素流行情况、死亡登记系统和发病数据质量、调查点参与项目的意愿和专业能力等因素，最终选定 10 个项目调查地区（5 个城市地区和 5 个农村地区）（见图 2.1）<sup>[66]</sup>。



图 2.1 中国慢性病前瞻性研究（CKB）的十个项目点

#### 2.1.1 队列成员募集时的纳入排除标准

研究对象纳入标准为：年龄在 35-74 岁之间（为保护积极性及人群依从性，实际调查中也接受少数年龄略超出预设范围但自愿参加的对象）；选定调查点内的常住居民；无严重肢体残疾并且能正常交流；自愿参加并签署知情同意书；个体疾病及死亡登记报告归属当地卫生部门管理。研究对象排除标准为：流动人口或暂住居民；驻扎在调查地的部队及所属机关的工作人员（包括离退休者）；不愿意配合者；未签署知情同意

书者。

### 2.1.2 现场调查

CKB 调查情况在既往文献中已有详述<sup>[66,67]</sup>。CKB 项目基线调查于 2004 年 6 月 -2008 年 7 月进行，调查员接受统一培训后上岗。基线调查内容主要包括问卷调查、体格检查和血标本采集。共纳入 512,724 名 30-79 岁、基线调查数据完整和签署知情同意书的研究对象。研究对象中，男性占比 41.0%，农村人口占比 55.9%，平均年龄  $52.0 \pm 10.7$  岁。基线调查后，择期对部分队列成员（约 5%）开展重复调查工作，第一次重复调查在 2008 年进行，纳入约 2 万名单元；第二次重复调查在 2013 年-2014 年进行，纳入约 2.5 万名单元；第三次重复调查在 2020 年-2021 年进行，纳入约 2.5 万名单元。

在第三次重复调查中，参加第一至第二次重复调查的调查点全部纳入，同时每个地区再根据实际情况增加数个调查点，保证调查人数达到目标样本量 2.5 万人。随着队列人群年龄的增长，调查内容增加了一些与老龄化密切相关的健康问题<sup>[67]</sup>。问卷调查中，增加身体衰弱、孤独、听力、视力、漏尿等问题；体格检查增加了眼科检查、肝扫描（测量脂肪肝及肝硬化的程度）以及腕带运动手环的客观测量等。生物样本采集中，新增了唾液样本和粪便样本采集。最终第三次重复调查数据完整并签署知情同意书的研究对象共 25,087 人<sup>[67]</sup>。其中，男性占 35.8%，农村人口占 58.8%，平均年龄  $65.4 \pm 9.2$  岁。CKB 第三次重复调查时各个调查现场纳入的研究对象人数见表 2.1。本研究使用 CKB 数据库版本为 18.01。

表 2.1 CKB 第三次重复调查各项目点纳入的研究对象人数及调查起止时间

项目点	第三次重复调查	第三次重复调查研究
	启止时间	对象人数
合计		25,078
城市项目点		10,324
黑龙江哈尔滨	2021/05/11-09/02	1,701
山东青岛	2021/05/19-08/04	1,625
江苏苏州	2020/08/22-10/30	2,757
广西柳州	2021/09/09-12/09	2,752
海南海口	2021/03/05-04/26	1,489
农村项目点		14,754
河南新乡	2021/09/26-12/11	3,312
甘肃天水	2021/06/21-08/21	2,591

项目点	第三次重复调查调查	第三次重复调查研究
	启止时间	对象人数
四川成都	2021/08/30-12/08	2,897
浙江嘉兴	2020/08/29-12/02	2,919
湖南长沙	2021/03/16-06/04	3,035

### 2.1.3 长期随访

长期随访监测是 CKB 项目现阶段的主要工作之一。在基线调查结束 6 个月后, CKB 项目开始对所有研究对象进行长期动态连续随访监测, 利用个人身份证号链接当地疾病监测点 (Disease Surveillance Points, DSP) 的死亡登记系统、四类主要慢性病的发病监测系统以及全民医疗保险数据库, 并辅以年度调查进行主动的定向监测, 全面收集全死因死亡事件、特定慢性病的发病事件、所有的住院事件以及迁移和失访等信息。

### 2.1.4 本研究技术路线及研究对象

本研究的主要研究内容见技术路线图 (图 2.2)。

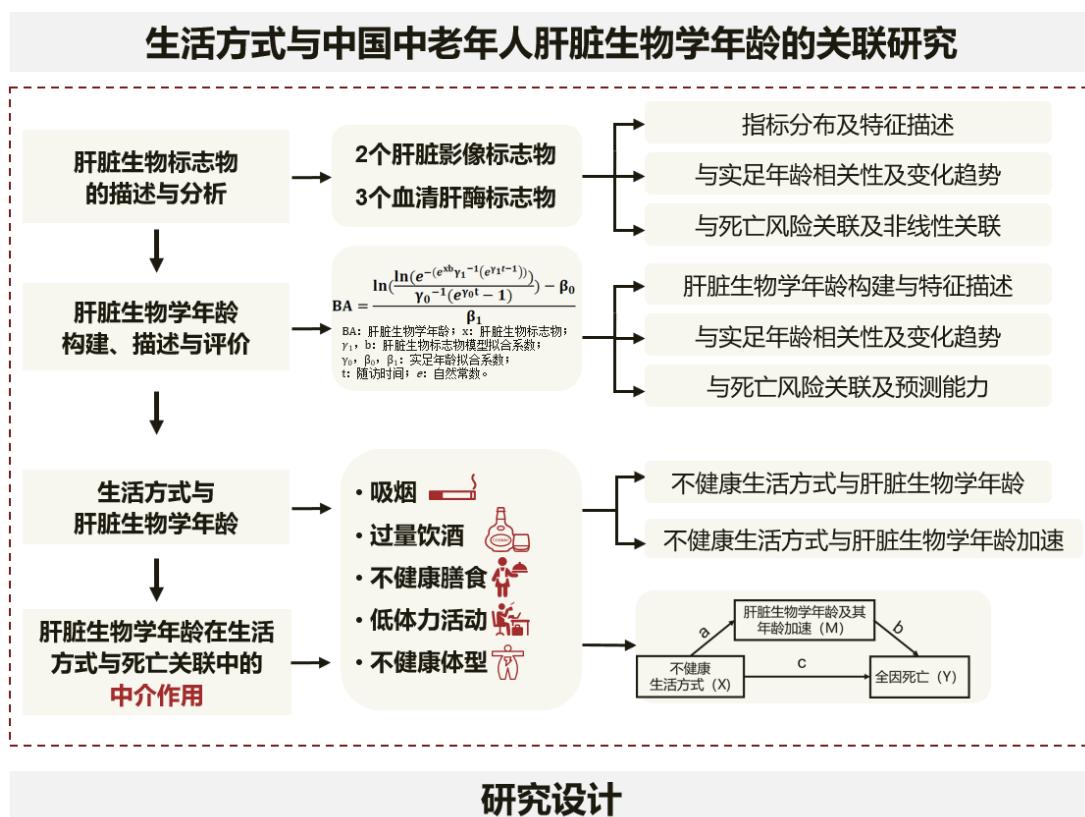


图 2.2 研究技术路线

本研究在三次重复调查所有研究对象中, 排除 932 名肝脏超声检测不合格研究对

象，排除 1,219 名血生化溶血或血清肝酶检测不合格研究对象，排除 328 名在基线调查时自报患恶性肿瘤、慢性肝炎或肝硬化的研究对象，共纳入 22,773 名研究对象。在目的 1 肝脏生物学年龄构建与评价时，将研究对象随机等分为训练集（11,387 人）和检验集（11,386 人）。

## 2.2 肝脏生物学年龄纳入测量指标

### 2.2.1 肝脏超声检测指标

经过培训和认证的医生根据标准流程使用 FibroTouch FT-100 (Hisky, 中国无锡) 对第三次重复调查研究对象进行肝脏振动控制瞬时弹性成像检测 (Vibration-Controlled Transient Elastography, VCTE)。依据脂肪衰减参数 (Fat Attenuation Parameter, FAP) 和肝脏硬度值 (Liver Stiffness Measurement, LSM) 评估肝脏脂肪变性和肝脏纤维化程度，研究对象进行 10 次及以上测量并达到>60% 的成功率检测被视为合格检测（附录 B）。参考中国人群大规模横断面研究确定肝纤维化诊断分级截断值<sup>[6,17-18]</sup>，依据 FAP<244.0、244.0-、269.0-和≥296.0 dB/m 将人群划分为无肝脂肪变性、轻度肝脂肪变性、中度肝脂肪变性和重度肝脂肪变性；依据 LSM<7.9、7.9-、10.0-和≥13.5 kPa 将人群划分为无肝纤维化、显著肝纤维化、进展期肝纤维化和肝硬化。

### 2.2.2 生化检测指标

对每名 CKB 第三次重复调查研究对象采集 10 mL 血样，未要求在采血前禁食或空腹。采用血糖仪 (SureStep Plus 强生稳步倍加型) 现场测量血糖。若研究对象随机血糖水平异常 (7.8-11.0 mmol/L)，则要求该研究对象次日早上复测空腹血糖。10 个项目地区血样的收集、处理、储存及运输方式均一致依照标准化流程。为进行临床生化检验采集的 4 毫升血液样本在现场离心，4°C 冷藏并在 24 小时内进行检验。丙氨酸氨基转移酶 (Lanine Aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (Aspartate Aminotransferase, AST) 和γ-谷氨酰转肽酶 (Glutamyl Transferase, GGT) 使用 BS-240 临床化学分析仪 (Mindray, 中国) 进行检测，所有的检测均使用厂家的标准试剂、校准器和设置（附录 B）。

## 2.3 生活方式评价

### 2.3.1 信息收集

本研究关注的生活方式因素包括膳食、体力活动、吸烟、饮酒和体重指数（Body mass index, BMI）。问卷信息收集见附录 C、变量衍生方式详见文献<sup>[70]</sup>。利用经过验证的简化的食物频率问卷询问过去 12 个月 12 种食物组分的摄入频率<sup>[71]</sup>。询问研究对象过去 12 个月的职业、交通、家务和休闲相关体力活动的主要类型及其累计时间。根据各项活动的代谢当量（Metabolic Equivalent of Task, MET）和研究对象各项体力活动累计时间，计算每日总体力活动水平（MET-h/d）<sup>[72]</sup>。问卷询问当前吸烟者和既往吸烟者吸烟的频率、类型和数量，基于此计算每天吸烟支数。对于戒烟者，进一步询问其戒烟年数和戒烟原因。身高和体重由受过统一培训的调查员使用校准过的仪器按照标准方法测量获得。站立时的身高和体重分别由身高测量仪和体脂肪测量仪（Tanita BC418MA, TANITA; 日本）测量。BMI 的计算方法是体重[kg]/身高[m]<sup>2</sup>。

### 2.3.2 生活方式定义

本研究中纳入的生活方式因素、不健康生活方式定义和赋分方式参考中国人群特征和既往中国人群生活方式与期望寿命、无疾病期望寿命和慢性非传染性疾病的关联研究证据<sup>[73-75]</sup>。本研究纳入当前吸烟、过量饮酒、不健康膳食、不健康体型和缺乏体力活动 5 项指标（表 2.2）。本研究对上述二分类不健康生活方式的个数进行简单相加并生成“不健康生活方式评分”变量，取值范围为 0-5 分。

表 2.2 生活方式变量分组及不健康生活方式的定义

分组方式	不健康生活方式定义	
吸烟	从不吸烟	当前吸烟或因病戒烟
	戒烟	
	当前吸烟 (<15, 15-24, ≥25 支/天)	
饮酒	从不/偶尔饮酒	每日饮酒并摄入纯酒精量≥60 g/天
	戒酒	
	每周饮酒	
膳食	每天饮酒 (<15, 15-29, 30-59, ≥60 克/天)	膳食得分为 0-3 分 膳食得分为 0-6 分
	膳食得分（每日摄入杂粮、每日摄入水果、<3 天/周摄入红肉、<3 天/周摄入精致谷物（大米、面食）、<3 天/周摄入含糖饮料，满足一项记一分）	
	<3 天/周摄入含糖饮料，满足一项记一分）	

分组方式	不健康生活方式定义
体力活动 性别、年龄别 (<60 岁, 60-70 岁, ≥60 岁) 总体力活动水平排位前 25%, 前 25-49%, 前 50-74% 和后 25%	总体力活动水平未排位在同性别年龄段组人群的前 25%
BMI BMI <18.5kg/m <sup>2</sup> BMI 介于 20.5-29.9kg/m <sup>2</sup> BMI 大于等于 30kg/m <sup>2</sup>	BMI<20kg/m <sup>2</sup> 或 BMI≥30 kg/m <sup>2</sup>

## 2.4 协变量评价

本研究的协变量主要通过问卷调查获得，包括：(1) 一般人口学信息：实足年龄、性别、地区；(2) 社会经济状况：文化程度、家庭年收入；(3) 空腹状态（餐后 $\geq 8$  小时）。附录 D 展示本研究主要协变量在调查时、协变量调整时和亚组分析时的赋值方式。

## 2.5 死亡结局评价

长期随访期间，死亡监测通过与人口登记系统以及当地死亡监测系统链接获取；如果必要，进一步查询研究对象既往的医疗记录或入户进行死因调查。死因分类采用国际疾病分类（International Classification Of Diseases, ICD）第十版，即 ICD-10。本研究涉及的死亡结局为全因死亡和肝脏疾病相关死亡（B18、B19、C22、K70、K74 和 K76），随访截至时间 2022 年 12 月 31 日。

## 2.6 统计分析方法

本研究中，除特殊说明外，数据分析均采用 R 版本 4.2.3。统计学检验水平 $\alpha=0.05$ ，显著性检验为双侧检验。

### 2.6.1 研究人群的基本特征

描述研究人群在 4 个不健康生活方式得分分组（0-1 分，2 分，3 分和 4-5 分）中的基本特征，当变量为二分类变量时，采用 logistic 回归模型，报告基线特征在不健康生活方式得分分组中的构成比；当变量为连续变量时，采用一般线性回归模型，报告基线特征在各个年龄加速指标分组中的均值，适时调整年龄、性别和城乡地区。

## 2.6.2 中国中老年人肝脏生物学年龄的构建和评价

### 2.6.2.1 肝脏生物标志物的特征描述

肝脏生物学年龄拟纳入测量指标为 2 个肝脏影像生物标志物 (FAP、LSM) 以及 3 个血清肝酶标志物 (ALT、AST 和 GGT)。

#### (1) 肝脏生物标志物分布特征描述

描述 5 个肝脏生物标志物的分布特征, 依据一般人口学特征分组, 对研究人群的 5 个肝脏生物标志物指标进行分布描述, 展示社会人口学特征、生活方式等特征分组下肝脏生物标志物的分布差异, 用中位数 (四分位距) 表示, 使用 Kruska-Wallis 检验比较组间差异。

#### (2) 与实足年龄的相关性分析及非线性关联

本研究计算 5 个肝脏生物标志物在总人群、不同性别 (男性和女性) 人群中与实足年龄之间的相关性, 计算 Pearson 相关系数及其 95% 置信区间, 并汇报其统计学显著性。采用限制性立方样条函数 (Restricted Cubic Splines, RCS) 分析 5 个生物标志物分性别随实足年龄的变化趋势。选取实足年龄的 5、50 和 95 三个百分位点为曲线必经节点。似然比卡方检验对线性趋势进行统计学检验, 并分析实足年龄与肝脏生物标志物的变化趋势在性别间差异。Wald 卡方检验肝脏生物标志物水平的性别差异。

#### (3) 肝脏生物标志物与死亡的前瞻性关联分析

参考中国人群大规模横断面研究确定的肝脂肪变性和肝纤维化诊断分级截断值 [6,17-18], 依据 FAP 划分人群为无肝脂肪变性、轻度肝脂肪变性、中度肝脂肪变性和重度肝脂肪变性; 依据 LSM 划分人群为无肝纤维化、显著肝纤维化、进展期肝纤维化和肝硬化。依据 3 个血清肝酶标志物指标<5%、5%-、50%-和>95% 水平进行人群四分组。采用 Cox 比例风险回归模型, 以随访时间为尺度, 在分组关联中以 5 个肝脏生物标志物的最低水平组为参照, 描述各分组水平与全因死亡的前瞻性关联, 并计算肝脏生物标志物每增加一个标准差所对应的效应大小。采用 Cox 比例风险模型, 描述 5 个生物标志物与全因死亡的前瞻性关联。采用 Fine-Gray 竞争风险模型分析肝脏生物学标志物与肝 脏 疾 病 相 关 死 亡 和 非 肝 脏 疾 病 相关死亡的前瞻性关联。采用分步调整潜在混杂因素策略 (表 2.3)。

表 2.3 分步调整潜在混杂因素策略

模型	调整变量
模型 1	实足年龄 (连续变量)、性别 (男、女)、城乡地区 (城市、农村)、餐后≥8 小时 (是、否)

模型	调整变量
模型 1	模型 1+文化程度（小学及以下、初中/高中、大专及以上）、家庭年收入（<35 000、≥35 000 元）、吸烟（从不/偶尔吸、既往吸烟或戒烟、当前吸或因病戒烟）、饮酒状况（从不/偶尔饮、曾经每周饮、不规律饮、当前每周饮）、BMI（连续变量）、总体力活动水平（连续变量）、不健康膳食得分（连续变量）
模型 2	前吸或因病戒烟）、饮酒状况（从不/偶尔饮、曾经每周饮、不规律饮、当前每周饮）、BMI（连续变量）、总体力活动水平（连续变量）、不健康膳食得分（连续变量）

#### (4) 肝脏生物标志物与死亡的非线性关联

在总人群、不同性别（男性和女性）人群中采用 RCS 和 Cox 比例风险模型分析 5 个肝脏生物标志物与全因死亡的非线性关联，选取生物标志物的 5、50 和 95 三个百分位点水平为曲线必经节点，调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态、文化水平、家庭年收入和生活方式（吸烟状况、饮酒状况、膳食健康得分、BMI 和体力活动水平）。似然比检验对 5 个肝脏生物标志物与全因死亡的线性趋势进行统计学检验，并分析肝脏生物标志物与全因死亡关联的变化趋势在性别间差异。

##### 2.6.2.2 构建肝脏生物学年龄

基于第二代生物学年龄方法，采用 Gompertz 比例风险模型，分性别构建肝脏生物学年龄。具体步骤如下：

为肝脏生物学年龄构建数据更加符合正态分布假设，FAP、LSM 及血清肝酶标志物经自然对数转换（附录 F）。设死亡率随实足年龄指数增长，拟合 2 个 Gompertz 比例风险模型，以随访时间为尺度，预测 2 年全因死亡风险。模型 1 将实足年龄作为预测因子；

$$CDF(2,age) = 1 - e^{-(e^{age} \cdot \beta_1 + \beta^0)} \gamma_0^{-1}(e^{y_0 t}) \quad \text{式 (2.1)}$$

模型 2 将自然对数转换后 5 个肝脏生物标志物作为预测因子；在模型 2 中调整实足年龄，同时在 Gompertz 分布的形状参数中加入地区。

$$CDF(2,xb) = 1 - e^{-(e^{xb} \gamma_1^{-1}(e^{y_1 t}))} = M \quad \text{式 (2.2)}$$

构建式 (2.1) 与式 (2.2) 的等式，将死亡风险转换为以年为单位，从而得到肝脏生物学年龄，求解出肝脏生物学年龄模型表达式：

$$\text{肝脏生物学年龄} = \frac{\ln(-\frac{\ln(1-M)}{\gamma_0^{-1}(e^{y_0 t} - 1)}) - \beta^0}{\beta_1} = \frac{\ln(-\frac{\ln(e^{-(e^{xb} \gamma_1^{-1}(e^{y_1 t}))})}{\gamma_0^{-1}(e^{y_0 t} - 1)}) - \beta^0}{\beta_1} \quad \text{式 (2.3)}$$

CDF 为死亡风险的累积分布函数，x 为经自然对数转换后肝脏生物标志物检测值； $\gamma_1$  为模型 2 形状参数；b 为模型 2 肝脏生物标志物系数； $\gamma_0$  为模型 1 形状参数； $\beta_0$  为模型 1 速率； $\beta_1$  为模型 1 实足年龄系数；t 为预测时间；e 为自然常数。

通过肝脏生物学年龄与实足年龄回归的残差计算肝脏生物学年龄加速。若个体肝

脏生物学年龄加速为正，表明肝脏生物学年龄加速，处于衰老加速状态；若个体肝脏生物学年龄加速为负，表明个体处于较“年轻”的状态<sup>[3]</sup>。

### 2.6.2.3 肝脏生物学年龄描述和评价

#### (1) 基线特征描述

以肝脏生物学年龄加速指标四等分位数分组为自变量，基线特征为因变量，报告肝脏生物学年龄加速分组下研究人群的基线特征分布情况。描述年龄分布时调整城乡地区和性别，描述地区分布时调整年龄和性别，描述其他变量时调整年龄、性别和城乡地区。采用一般线性模型（连续变量）、二元 logistic 回归（分组变量），描述生物学年龄测量指标的人口学特征（年龄、性别、地区、文化水平、家庭年收入）、生活方式特征（当前吸烟、过量饮酒、缺乏体力活动、不健康体型和不健康膳食）、肝脏超声检测指标（FAP 和 LSM）、血清及血生化检测指标（随机血糖、低密度脂蛋白胆固醇、ALT、AST 和 GGT）、疾病状况（进展期肝纤维化、现患高血压、现患糖尿病和自评健康良好）。对肝脏生物学年龄加速指标四分位数分组下基线特征的变化趋势进行线性检验。

#### (2) 肝脏生物学年龄与实足年龄的相关性

计算肝脏生物学年龄在训练集和检验集中与实足年龄之间的相关性，计算 Pearson 相关系数及其 95% 置信区间（Confidence Interval, CI），并汇报  $P$  值。计算肝脏生物学年龄在训练集和检验集中对实足年龄的预测的均方根误差（Root Mean Square Error, RMSE）。在研究人群中，采用 RCS 在总人群以及分性别人群中分析肝脏生物学年龄随实足年龄的变化趋势。选取实足年龄的 5、50 和 95 三个百分位点为曲线必经节点。调整性别后，采用似然比卡方检验对线性趋势进行统计学检验。

### 2.6.2.4 肝脏生物学年龄及其年龄加速与死亡风险的关联

肝脏生物学年龄基于 CKB 第三次重复调查数据构建，反映第三次重复调查研究对象的生理状态。随访人年数从研究对象完成第三次重复调查调查之日起，至最早出现以下事件之一为止：任意原因导致的死亡、失访或 2022 年 12 月 31 日。为评价肝脏生物学年龄对全因死亡的预测能力，采用删失逆概率加权法计算肝脏生物学年龄和实足年龄的受试者工作特征曲线下面积（Receiver Operating Characteristic Curve Area Under Curve, AUC），预测 2 年全因死亡风险，采用 Z 检验对 AUC 差异进行检验 12:00 PM。

采用 Cox 比例风险模型分析肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡风险的前瞻性关联，计算风险比（Hazard Ratio, HR）及 95%CI。采用 Fine-Gray 竞争风险模型，计算肝脏生物学年龄及其年龄加速与肝脏疾病相关死亡风险和非肝脏疾病相关死亡风险的前瞻性关联。基于夹层估计量（Sandwich estimator）的稳健标准误计算竞争风

险模型 HR 的 95%CI<sup>[77]</sup>。Cochran's Q 检验法检验肝脏疾病相关死亡和非肝脏疾病相关死亡的效应值的异质性。模型 1 调整性别、年龄、城乡地区和空腹状态（餐后≥8 小时）；模型 2 在模型 1 基础上调整了研究中文化水平、家庭年收入、BMI、饮酒、吸烟、体力活动水平、膳食模式得分（表 2.3）。采用 Kaplan-Meier 曲线绘制有无肝脏生物学年龄加速（肝脏生物学年龄加速≥0 和肝脏生物学年龄加速<0）的研究对象的生存曲线，生存率比较采用 Log-rank 检验<sup>[78]</sup>。

### 2.6.2.5 敏感性分析

#### （1）肝脏生物学年龄的敏感性分析构建方案

采用 4 种肝脏生物学年龄的敏感性分析构建方案。计算 4 种敏感性方案的肝脏生物学年龄与实足年龄相关性、对死亡的预测能力和与死亡的前瞻性关联。4 种敏感性分析方案如下：

分析方案 1：采用十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄。肝脏生物标志物纳入模型的形式和主要构建方法与主分析一致，将所有研究对象随机等分为 10 份，每次随机抽取其中 9 份作为训练集进行肝脏生物学年龄模型训练，余下 1 份作为检验集，这一过程依次进行 10 次。十折交叉验证分组后，每个研究对象基于检验数据集构建的肝脏生物学年龄作为敏感性分析方案 1 构建的肝脏生物学年龄。

分析方案 2：肝脏生物标志物经秩的逆正态转换（Rank-based inverse normal transformation, RINT）<sup>[79]</sup>，分性别和城乡地区基于 Gompertz 比例风险模型构建。

分析方案 3：肝脏生物标志物经秩的自然对数转换后，分性别和城乡地区基于 Gompertz 比例风险模型构建。

分析方案 4：为构建含正交多项式的肝脏生物学年龄。为考虑肝脏生物标志物与死亡的非线性关联，在构建肝脏生物学年龄模型时，对与死亡存在非线性关联的肝脏生物标志物进行正交多项式，其余构建方法与主分析一致。以肝脏生物学年龄与实足年龄差值为肝脏生物学年龄加速指标。

#### （2）第一代 KDM 肝脏生物学年龄构建与评价

采用第一代生物学年龄方法构建肝脏生物学年龄模型，比较第一代生物学年龄方法和第二代生物学年龄方法构建的肝脏生物学年龄的性能。参照 CKB 既往研究及 Klemera 和 Levine 等学者提出的基本流程<sup>[24-26]</sup>，具体步骤如下：以实足年龄为训练表型，对 5 个肝脏生物标志物经 RINT 转换后，纳入构建肝脏生物学年龄。对纳入指标进行基于相关阵的主成分分析，将得到的 5 个主成分代入 KDM 公式得到肝脏生物学年龄。

$$\text{KDM 肝脏生物学年龄} = \frac{\sum_{j=1}^5 (x_j - q_j) \left( \frac{k_j}{S_{BA}^2} \right) + CA}{\sum_{j=1}^5 \left( \frac{k_j}{S_j^2} \right) + \frac{1}{S_{BA}^2}} \quad (\text{式 2.4})$$

$x_j$ 、 $q_j$ 、 $k_j$  和  $S_j$  为第  $j$  个主成分，及其以实足年龄为训练表型的回归截距、回归斜率和回归均方根误差； $S_{BA}$  实足年龄能被主成分分析解释的部分

### 2.6.2.6 亚组分析

为评价肝脏生物学年龄对全因死亡预测的区分能力在亚组中的差异是否具有统计学显著性。以全因死亡为结局，分性别（男性、女性）、年龄（<70岁、≥70岁）和地区（城市、农村），采用删失逆概率加权法计算肝脏生物学年龄和实足年龄的 AUC，采用自举法 1000 次重复抽样方法检验亚组分析中 AUC 差异是否具有统计学显著性。

对肝脏生物学年龄及其年龄加速与死亡的关联进行亚组分析，亚组分析变量为性别（男性、女性）、年龄（<70岁、≥70岁）、地区（城市、农村）、文化水平（小学及以下、初中及以上）和家庭年收入（<35,000 元、≥35,000 元）。采用 Cochran's Q 检验法检验亚组分间肝脏生物学年龄及其年龄加速与死亡关联间的关联效应值是否存在异质性。若  $P < 0.05$ ，则认为亚组间生物学年龄和年龄加速测量指标与全因死亡风险的效应值具有统计学差异，亚组分析变量对生物学年龄和年龄加速测量指标与全因死亡风险的关联存在效应修饰作用。

### 2.6.3 生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联分析

#### 2.6.3.1 生活方式与肝脏生物学年龄及其加速的关联作用

在研究对象中，以每个不健康生活方式及不健康生活方式评分为暴露，肝脏生物学年龄及其年龄加速为结局，采用多元线性模型计算关联的  $\beta$  及其 95%CI。同时，以肝脏生物学年龄加速由低到高按第 25、50、75 百分位数分为四组为结局，采用多分类的 logistic 回归模型计算关联的  $\beta$  及其 95% 置信区间 CI。模型调整的协变量包括实足年龄（连续变量）、性别（男、女）、地区（城市、农村）、文化程度（小学及以下、初中/高中、大专及以上）和家庭年收入（<35 000、≥35 000 元），分析各不健康生活方式时同时调整其他不健康生活方式。

#### 2.6.3.2 肝脏生物学年龄在生活方式与死亡关联中的介导作用

使用线性回归模型和 Cox 比例风险模型分析肝脏生物学年龄在生活方式与死亡关联中的介导作用<sup>[80]</sup>。中介分析的示意图见图 2.3，暴露因素 X 为不健康生活方式得分，为连续型变量；结局变量 Y 为全因死亡发生为生存数据；中介变量 M 分别为肝脏生物学年龄、肝脏生物学年龄加速，为连续型变量。首先，使用线性回归模型，计算肝脏

生物学年龄或其年龄加速和肝脏生物标志物 (M) 与不健康生活方式得分 (X) 的回归系数 a。其次，采用 Cox 比例风险回归分析全因死亡 (Y) 与不健康生活方式得分 (X)、肝脏生物学年龄及其年龄加速 (M) 的关联，计算回归系数 b 和 c。直接效应 HR:  $e^c$ ; 间接效应 HR:  $e^{axb}$ 。总效应 HR:  $e^{(axb+c)}$ ; 若直接效应 HR>1 则中介百分比=间接效应/总效应×100%。中介分析调整的协变量实足年龄 (连续变量)、性别 (男、女)、地区 (城市、农村)、文化程度 (小学及以下、初中/高中、大专及以上) 和家庭年收入 (<35 000、 $\geq 35 000$  元)。结果报告总效应，不健康生活方式得分对全因死亡的直接效应，以及肝脏生物学年龄及其年龄加速中介效应百分比。采用相同方法分析肝脏生物标志物在生活方式与死亡关联中的介导作用。

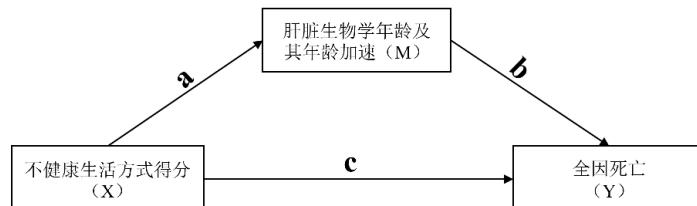


图 2.3 肝脏生物学年龄及其年龄加速在生活方式与死亡关联中的介导作用分析示意图

### 2.6.3.3 敏感性分析

基于肝脏生物学年龄的 4 种敏感性分析构建方案，分析生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄的关联，以及肝脏生物学年龄和其年龄加速在生活方式与死亡关联中的介导作用。具体方案如下：(1) 十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄；(2) 肝脏生物标志物 RINT 转换后，分性别和城乡地区基于 Gompertz 比例风险模型构建肝脏生物学年龄；(3) 肝脏生物标志物经秩的自然对数转换后，分性别和城乡地区基于 Gompertz 比例风险模型构建；(4) 考虑生物标志物与死亡的非线性关联，构建含正交多项式的肝脏生物学年龄。调整协变量与主分析一致，分析生活方式与肝脏生物学年龄及其加速的关联作用和肝脏生物学年龄在生活方式与死亡关联中的中介作用。

### 2.6.3.4 亚组分析

对生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联，以及肝脏生物学年龄对生活方式与死亡关联介导作用进行亚组分析。亚组分析的变量为性别 (男性、女性)、年龄 (<70 岁、 $\geq 70$  岁)、地区 (城市、农村)、文化水平 (小学及以下、初中及以上) 和家庭年收入 (<35,000 元、 $\geq 35,000$  元)。采用 Cochran's Q 检验法检验亚组分间生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联效应值是否存在异质性。若  $P<0.05$ ，则认为亚组间生物学年龄和年龄加速测量指标与全因死亡风险的效应值具有统计学差异，亚组分析变量对生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联存在效应修饰作用。

## 2.7 质量控制

### 2.7.1 CKB 项目实施阶段

#### 2.7.1.1 现场质控

CKB 项目在数据及样本采集的各个环节，均通过专业开发的计算机软件系统进行规范化管理，并进行严格现场质量控制。研究员上岗前均经过严格培训，采用统一调查手册规范化开展工作。问卷调查采用专门设计的电子问卷，内设逻辑检错和质控功能，使用便携式计算机当场录入。国家项目协作中心定期进行全面系统的质量考核和评估，及时解决和完善发现的问题。

#### 2.7.1.2 本研究变量质控

CKB 调查的整体质量较高，结果可信。基线调查后随机抽取约 3.1% 的调查对象（15,728 人）进行部分体检和问卷问题的质量控制调查。本研究的重要变量，如吸烟、饮酒、体力活动的加权 Kappa 系数分别为 0.94、0.79 和 0.75。另外，在 432 名同时完成了定性 FFQ 和 12 天 24 小时回顾法膳食调查的研究对象中，各类膳食成分（除新鲜蔬菜）的加权 Kappa 系数均介于 0.61-0.88 之间<sup>[71,81]</sup>。同时，比较了基线和三次重复调查中生活方式因素的稳定性，对于不会发生变化的调查变量（如开始吸烟年龄），第三次重复调查与基线调查的相关性较高。在第三次重复调查研究对象的肝脏超声检测，是由经过培训和认证的医生根据标准流程使用 FibroTouch FT-100 (Hisky, 中国无锡) 利用 VCTE 设备进行检测。在 CKB 第三次重复调查完成肝脏超声检测的研究对象（24,285 人）中，检测合格率为 99.4%（通过 10 次及以上测量并达到>60% 的成功率）。在三次重复调查血生化检测按照统一严格标准进行检测前准备（试剂准备、血液样本准备、开机前检查、开机、装载试剂和血液样本、确认系统状态）、校准测试、质控测试和样本测试。ALT、AST、GGT 采用常规生化复核校准品进行校准，采用生化复合定值质控品水平进行质量控制。质控品浓度均值和标准差的初次设置将由国家项目办或迈瑞工程师统一设置。

CKB 项目对收集到的结局信息进行严格的质量控制。国家项目协作中心对随访数据进行统一核查，发现的问题及时反馈地方项目办，采取相关解决、完善措施。从 2014 年开始，项目组启动对主要慢性病的病例复核工作，截至 2022 年 12 月，共完成 6 批病例复核工作，复核病例总数为 19.8 万。本研究所用的第三次重复调查数据仅 16 名研究对象研究结局失访，失访率为 0.06%。

### 2.7.2 本研究设计阶段

在研究设计阶段，本人通过查阅相关文献充分了解生物学年龄最新前沿研究进展；

参考 CKB 既往生活方式研究，考虑可能影响结果的混杂因素，确定选题的科学性，设计可行的分析方案。制定了详细的纳入、排除标准，调整必要的混杂因素，进行亚组分析和敏感性分析。

### 2.7.3 数据分析阶段

分析前检查研究所需暴露、结局和其他协变量信息是否存在缺失值、异常值或者逻辑错误值。建立规范的工作手册，对数据、代码、结果文件进行记录，内容包括生成日期、文件名、文件内容、更新日期和更新内容等。数据分析过程中，采用统一的编码方式对代码文件进行归档，保留运行代码和中间结果，以备核查纠错。将分析结果与既往研究比对，确认是否合理。在分析结束后由课题组内另外一名研究生对全部分析结果进行独立复核。

## 第三章 研究结果

### 3.1 研究人群的基本特征描述

本研究纳入 CKB 第三次重复调查肝超声和血生化检测数据合格并且基线无恶性肿瘤、肝炎和肝硬化的 22,773 名研究对象，第三次重复调查时平均年龄 ( $65.2 \pm 9.1$ ) 岁，女性占比 64.8%，农村地区人口占比 60.8%。中位随访时间 1.5 年，发生全因死亡 307 例，肝脏疾病相关死亡 8 例。

**表 3.1** 展示按不健康生活方式得分分组的研究人群基本特征。不健康生活方式得分越高者受教育水平越低，家庭收入更低。男性生活方式不健康的比例高于女性，具有 3 种及以上不健康生活方式的男性和女性各占其总人数的 41.3% 和 9.3%。

表 3.1 研究人群不健康生活方式得分分组的基本特征

	不健康生活方式得分			
	0-1	2	3	4-5
<b>研究对象人数</b>	7449	10585	3945	729
<b>社会人口学特征</b>				
年龄 (SD)，年	64.8 (8.9)	65.3 (9.1)	65.9 (9.2)	64.5 (9.2)
女性，%	80.0	69.7	34.2	5.1
城镇，%	34.6	42.9	38.6	32.5
初中及以上，%	50.7	49.0	46.3	41.3
家庭收入 $\geq 35,000$ 元/年，%	76.0	75.0	73.0	71.3
<b>生活方式</b>				
当前吸烟，%				
男性	10.4	38.6	86.4	98.9
女性	0.1	1.0	9.1	100.0
过量饮酒，%				
男性	0.8	2.5	8.4	47.2
女性	0.0	0.1	0.4	8.1
缺乏体力活动，%	40.8	87.4	95.6	98.7
不健康体型，%	1.6	9.3	58.9	83.0
不健康膳食，%	35.6	88.7	97.4	99.3
<b>肝脏超声检测</b>				
FAP (IQR), dB/m	250.0 (47.0)	251.0 (51.0)	243.0	232.0 (67.0)
LSM (IQR), kPa	6.7 (2.7)	6.9 (3.1)	7.1 (3.3)	7.5 (3.6)

续表 3.1 研究人群不健康生活方式得分分组的基本特征

	不健康生活方式得分			
	0-1	2	3	4-5
<b>血糖及血生化检测</b>				
RPG (SD), mmol/L	6.6 (2.5)	6.5 (2.7)	6.4 (2.6)	6.4 (2.6)
LDL-C (SD), mg/dL	108.4 (53.9)	108.9 (49.0)	107.9	104.1 (57.3)
ALT (IQR), U/L	19.8 (11.2)	20.0 (11.3)	20.3 (12.0)	20.1 (14.8)
AST (IQR), U/L	22.7 (8.1)	22.7 (8.4)	23.2 (9.1)	24.1 (11.6)
GGT (IQR), U/L	20.6 (13.2)	22.2 (15.8)	25.0 (19.7)	32.3 (38.1)
<b>疾病状况</b>				
进展期肝纤维化, %	11.3	14.6	15.6	20.3
现患高血压, %	54.1	53.8	50.5	53.5
现患糖尿病, %	13.9	15.2	15.3	13.2
自评健康良好, %	8.6	5.6	5.7	5.5

注: BMI, 身体质量指数; FAP, 脂肪衰减参数; LSM, 肝脏硬度值; RPG, 随机血糖; SD, 标准差; WC, 腰围。表内数据报告调整年龄、性别和城乡地区的均值 (SD) 和构成比 (%). 中位数 (IQR) 未调整年龄、性别和城乡地区。

## 3.2 中国中老年人肝脏生物学年龄的构建和评价

### 3.2.1 肝脏生物标志物的描述与分析

图 3.1 展示 5 个肝脏生物标志物的频数分布图。在研究人群中, 肝脂肪化标志物 FAP 为对称分布, 肝纤维化标志物 LSM、和 3 个血清肝酶标志物 (ALT、AST 和 GGT) 为右偏态分布。FAP 中位数为 249.0 (IQR: 52.0) dB/m, LSM 中位数为 6.9 (IQR: 3.0) kPa; 3 个血清肝酶标志物 ALT、AST、GGT 中位数分别为 20.0 (IQR: 11.5) U/L、22.8 (IQR: 8.5) U/L 和 22.2 (IQR: 16.1) U/L。表 3.2 展示研究对象肝脏生物标志物在不同基本特征分组间的分布, 结果显示, 5 个肝脏生物标志物在性别、城乡、性别和文化程度和吸烟状况、体型和体力活动的分布差异均具有统计学显著性 ( $P<0.05$ )。

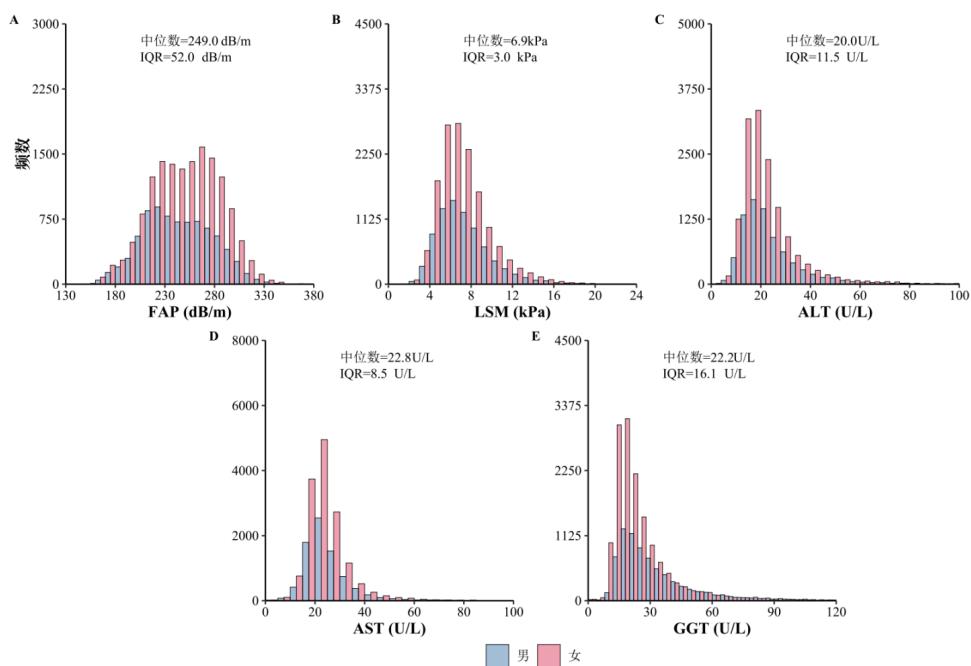


图 3.1 肝脏生物标志物的频数分布

表 3.2 研究对象的肝脏生物标志物特征

基本特征	死亡人数/ 总人数	FAP (dB/m)	LSM (kPa)	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)
<b>总体</b>	307/2277	249.0	6.9 (3.0)	20.0 (11.5)	22.8 (8.5)	22.2 (16.1)
<b>年龄组</b>						
<70 岁	81/1572	250.0	6.8 (2.9)	20.8 (11.9)	22.8 (8.4)*	22.4 (16.6)
≥70 岁	226/704	245.0	7.2 (3.4)	18.2 (9.9)	22.8 (8.5)*	21.8 (14.8)
<b>性别</b>						
男	176/800	244.0	7.1 (3.1)	21.2 (12.4)	23.2 (9.1)	26.9 (20.6)
女	131/147	252.0	6.8 (3.0)	19.3 (10.7)	22.6 (8.2)	20.2 (13.2)
<b>城乡</b>						
农村	210/138	245.0	7.0 (3.0)	20.0 (11.9)*	22.7 (8.7)	21.4 (15.7)
城市	97/8929	254.0	6.7 (3.0)	19.9 (10.8)*	23.0 (8.1)	23.3 (16.5)
<b>文化程度</b>						
小学及以下	215/116	247.0	7.0 (3.2)	19.6 (11.1)	22.9 (8.8)	21.5 (15.5)
初中及以上	92/1112	251.0	6.8 (2.9)	20.4 (11.7)	22.7 (8.2)	23.0 (16.7)
<b>家庭年收入</b>						
<35 000 元	110/570	244.0	7.0 (3.1)	19.5 (11.3)	22.9 (8.8)*	21.0 (14.7)
≥35 000 元	197/170	250.0	6.9 (3.1)	20.1 (11.5)	22.8 (8.4)*	22.6 (16.4)

续表 3.2 研究对象的肝脏生物标志物特征

基本特征	死亡人数/ 总人数	FAP (dB/m)	LSM (kPa)	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)
<b>吸烟状况</b>						
从不/偶尔吸	194/171	250.0	6.9 (3.0)	19.6 (11.0)	22.7 (8.3)	21.0 (13.9)
戒烟	16/963	252.0	7.0 (3.1)	21.5 (12.8)	23.9 (9.0)	27.4 (20.6)
当前吸烟或因病戒烟	97/4559	242.0	7.1 (3.2)	20.9 (12.6)	22.9 (9.3)	27.4 (21.9)
<b>饮酒状况</b>						
非当前每周饮	272/200	249.0	6.9 (3.0) <sup>*</sup>	19.8 (11.3)	22.6 (8.3)	21.3 (14.1)
当前每周饮	35/2677	247.0	6.9 (3.0) <sup>*</sup>	20.9 (12.6)	24.1 (9.6)	33.6 (32.1)
<b>体型</b>						
正常或超重	275/194	242.0	6.9 (2.9)	19.5 (10.9)	22.8 (8.2)	21.6 (15.1)
肥胖	30/3302	293.0	7.2 (3.5)	23.1 (14.8)	23.0 (10.2)	26.9 (19.8)
<b>总体力活动水平</b>						
低	259/170	250.0	6.9 (3.1)	19.9 (11.5)	22.8 (8.5)	22.5 (16.5)
高	48/5678	246.0	6.8 (2.8)	20.2 (11.2)	23.0 (8.4)	21.4 (14.7)

注：5个肝脏生物标志物展示中位数（四分位距）；组间差异比较使用 Kruska-Wallis 检验。<sup>\*</sup>  
为组间差异检验不显著，其他为差异有统计学意义。

### 3.2.1.1 肝脏生物标志物与实足年龄的相关性分析

表 3.3 展示研究人群中肝脏生物标志物与实足年龄的相关性。在总人群中，除血清肝酶标志物 AST 外，其余 4 个肝脏生物标志物 (FAP、LSM、ALT 和 GGT) 与实足年龄相关性显著，其中血清肝酶标志物 ALT 与实足年龄相关性最强 ( $r: -0.131$ )。分性别来看，5 个肝脏生物标志物在男性人群中与实足年龄相关性均显著，女性中 3 个肝脏生物标志物 (FAP、LSM 和 ALT) 与实足年龄相关性显著。血清肝酶标志物 AST 和 GGT 在男性与实足年龄相关性显著，在女性中与实足年龄相关性不显著。

表 3.3 肝脏生物标志物与实足年龄的 Pearson 相关系数

肝脏生物标志物	中位数 (IQR)	相关系数 (95% CI)	P 值
<b>总人群</b>			
FAP (dB/m)	249.00 (52.00)	-0.072 (-0.085, -0.059)	<0.001
LSM (kPa)	6.90 (3.00)	0.098 (0.085, 0.110)	<0.001
ALT (U/L)	20.00 (11.50)	-0.131 (-0.144, -0.118)	<0.001
AST (U/L)	22.80 (8.50)	-0.009 (-0.022, 0.004)	0.165
GGT (U/L)	22.20 (16.10)	-0.023 (-0.036, -0.010)	<0.001
<b>男性</b>			
FAP (dB/m)	244.00 (52.00)	-0.127 (-0.148, -0.105)	<0.001
LSM (kPa)	7.10 (3.10)	0.086 (0.064, 0.108)	<0.001
ALT (U/L)	21.20 (12.40)	-0.191 (-0.212, -0.170)	<0.001
AST (U/L)	23.20 (9.10)	-0.044 (-0.066, -0.022)	<0.001
GGT (U/L)	26.90 (20.60)	-0.086 (-0.108, -0.064)	<0.001
<b>女性</b>			
FAP (dB/m)	252.00 (52.00)	-0.036 (-0.052, -0.020)	<0.001
LSM (kPa)	6.80 (3.00)	0.101 (0.085, 0.117)	<0.001
ALT (U/L)	19.30 (10.70)	-0.101 (-0.117, -0.085)	<0.001
AST (U/L)	22.60 (8.20)	0.009 (-0.007, 0.025)	0.257
GGT (U/L)	20.20 (13.20)	0.015 (-0.001, 0.032)	0.061

注：FAP，脂肪衰减参数；LSM，肝脏硬度值；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；GGT，谷氨酰转肽酶。肝脏生物标志物经对数转换。

### 3.2.1.2 肝脏生物标志物随实足年龄的非线性关联

图 3.2 A-E 展示总人群中 5 个肝脏生物标志物测量值随实足年龄的变化趋势。在总人群中，除血清肝酶标志物 GGT 外，4 个肝脏生物标志物与实足年龄存在非线性关联 ( $P<0.05$ )。肝脂肪化标志物 FAP 在 $>70$  岁的老年人群中随年龄增长快速下降；肝纤维化标志物 LSM 随年龄增长整体呈增长趋势；血清肝酶标志物 ALT 随实足年龄增长呈下降趋势；血清肝酶标志物 ALT 和血清肝酶标志物 AST 在总人群中随实足年龄增长变化较平稳，为轻微下降趋势。

图 3.2 F-J 展示分性别分析 5 个肝脏生物标志物测量值随实足年龄的变化趋势。结果显示，5 个生物标志物的水平在性别间存在显著差异 ( $P<0.001$ )，性别对肝脂肪化标志物 FAP 和 3 个血清肝酶标志物 (ALT、AST 和 GGT) 随实足年龄的变化存在效应修饰作用。分性别分析后，男性人群中 5 个肝脏生物标志物与实足年龄关联均不显著 ( $P>0.05$ )。在女性人群中，肝脂肪化标志物 FAP、肝纤维化标志物 LSM、血清肝酶标志物 ALT 和血清肝酶标志物 AST 随实足年龄为显著非线性关联 ( $P<0.05$ )。肝脂肪化标志物 FAP 在 65 岁之前上升，而在 65 岁后呈下降趋势；肝纤维化标志物 LSM 随年龄增长呈上升趋势，但在 70 岁后上升速度趋缓；血清肝酶标志物 ALT 随实足年龄增长呈下降趋势，70 岁后下降速度大于 70 岁前；血清肝酶标志物 AST 在 70 岁之前上升，而在 70 岁后呈下降趋势。血清肝酶标志物 GGT 与实足年龄变化的关联方向存在性别差异，在男性中 GGT 随实足年龄增大而减小，在女性中 GGT 随实足年龄增大而略有上升。

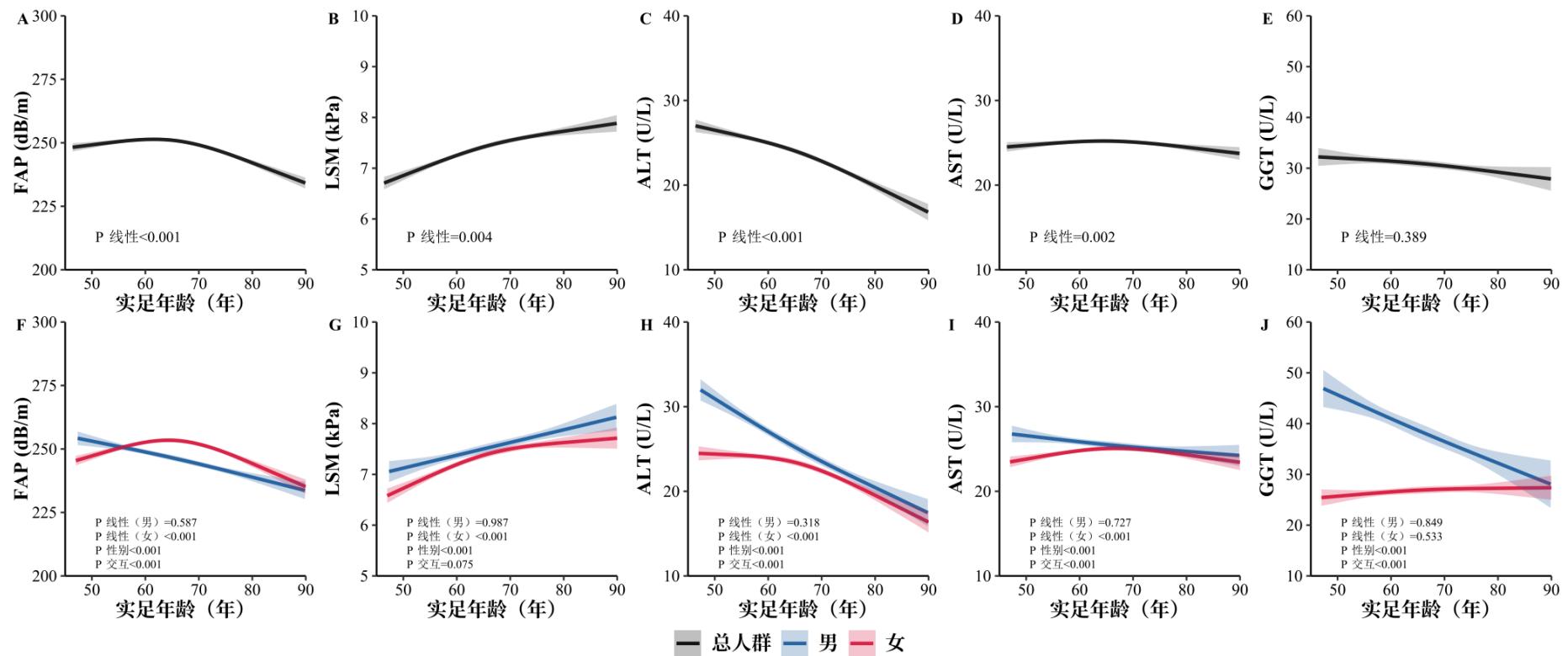


图 3.2 肝脏生物标志物随实足年龄的变化趋势

注：FAP，脂肪衰减参数；LSM，肝脏硬度值；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；GGT，谷氨酰转肽酶。采用限制性立方样条一般线性回归模型分析肝脏生物学年龄随实足年龄的变化趋势。选取实足年龄的 5、50、95 三个百分位点为曲线必经节点。对肝脏生物标志物与实足年龄变化的线性趋势、肝脏生物标志物水平的性别差异、实足年龄与性别的交互作用进行统计学检验。

### 3.2.1.3 肝脏生物标志物与死亡风险的关联分析

表 3.4 展示肝脏生物标志物分组与全因死亡风险的关联，在我国中老年人中，与无肝脂肪化 ( $FAP < 244 \text{ dB/m}$ ) 人群相比，重度肝脂肪化 ( $FAP \geq 296 \text{ dB/m}$ ) 人群死亡风险增加 80%， $HR (95\%CI) = 1.80 (1.07, 3.05)$ 。与无肝纤维化 ( $LSM < 7.9 \text{ kPa}$ ) 人群相比，进展期肝纤维化 ( $LSM 10.0-13.5 \text{ kPa}$ ) 人群死亡风险增加 50%， $HR: 1.50 (1.09, 2.06)$ ；肝硬化 ( $LSM \geq 13.5 \text{ kPa}$ ) 人群死亡风险增加 91%， $HR (95\%CI) = 1.91 (1.22, 3.01)$ 。血清肝酶标志物 GGT 每升高 1 个标准差，死亡风险增加 10%， $HR (95\%CI) = 1.10 (1.05, 1.16)$ 。与  $ALT < 5\%$  人群相比， $AST$  在 5%-49% 的人群  $HR (95\%CI)$  值为 0.60 (0.42, 0.87)。与  $AST < 5\%$  人群相比， $ALT$  在 5%-49% 的人群  $HR (95\%CI)$  值为 0.57 (0.38, 0.84)。

表 3.5 展示 5 个肝脏生物标志物每增加 1 个标准差与全因死亡风险、肝脏疾病相关死亡风险和非肝脏疾病相关死亡风险关联。在调整基本人口统计学特征、社会经济因素和生活方式后，肝纤维化标志物  $LSM$  和血清肝酶标志物  $GGT$  与全因死亡关联显著。 $LSM$  每增加 1 个标准差，全因死亡风险增加 23%， $HR (95\%CI) = 1.23 (1.12, 1.35)$ ； $GGT$  每增加 1 个标准差，全因死亡风险增加 10%， $HR (95\%CI) = 1.10 (1.05, 1.16)$ 。对于肝脏疾病相关死亡，肝脂肪化标志物  $FAP$  和肝纤维化标志物  $LSM$  的风险比在各模型中未达到统计学显著性，但与肝脏疾病相关死亡关联  $HR$  均大于 1。3 个血清肝酶标志物 ( $ALT$ 、 $AST$  和  $GGT$ ) 均与肝脏疾病相关死亡风险呈显著正向关联，其中  $GGT$  的风险比最高。 $ALT$  每增加一个标准差，肝脏疾病相关死亡风险增加 23%， $HR (95\%CI) = 1.23 (1.15, 1.32)$ ； $AST$  每增加一个标准差，肝脏疾病相关死亡风险增加 21%， $HR (95\%CI) = 1.21 (1.15, 1.28)$ ， $GGT$  每增加一个标准差，肝脏疾病相关死亡风险增加 19%， $HR (95\%CI) = 1.19 (1.10, 1.30)$ 。

在非肝脏疾病相关死亡分析中，5 个肝脏生物标志物与非肝脏疾病相关死亡的关联趋势与全因死亡关联趋势相似。 $FAP$  和  $ALT$  与非肝脏疾病相关死亡关联  $HR$  大于 1 但无统计学显著性，而  $LSM$ 、 $AST$  和  $GGT$  与非肝脏疾病相关死亡风险显著正向关联。肝纤维化标志物  $LSM$  每增加一个标准差，非肝脏疾病相关死亡风险增加 23%， $HR (95\%CI) = 1.23 (1.11, 1.36)$ ，血清肝酶标志物  $AST$  每增加一个标准差，非肝脏疾病相关死亡风险增加 8%， $HR (95\%CI) = 1.08 (1.02, 1.15)$ ，血清肝酶标志物  $GGT$  每增加一个标准差，非肝脏疾病相关死亡风险增加 10%， $HR (95\%CI) = 1.10 (1.05, 1.15)$ 。

表 3.4 肝脏生物标志物分组与全因死亡风险的关联分析

肝脏生物标志物	模型 1		模型 2	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
FAP, dB/m				
无肝脂肪化 (<244.0)	1.00		1.00	
轻度肝脂肪化 (244.0-)	0.90 (0.67, 1.19)	0.453	1.07 (0.79, 1.45)	0.657
中度肝脂肪化 (269.0-)	0.71 (0.50, 0.99)	0.043	1.04 (0.70, 1.52)	0.857
重度肝脂肪化 (≥296.0)	1.01 (0.65, 1.57)	0.967	1.80 (1.07, 3.05)	0.028
每升高 1 个标准差	0.91 (0.81, 1.01)	0.084	1.10 (0.95, 1.28)	0.205
LSM, kPa				
无肝纤维化 (<7.9)	1.00		1.00	
显著肝纤维化 (7.9-)	1.11 (0.83, 1.48)	0.478	1.11 (0.83, 1.48)	0.478
进展期肝纤维化 (10.0-)	1.46 (1.07, 2.00)	0.018	1.50 (1.09, 2.06)	0.012
肝硬化 (≥13.5)	2.08 (1.35, 3.19)	<0.001	1.91 (1.22, 3.01)	0.005
每升高 1 个标准差	1.23 (1.13, 1.35)	<0.001	1.23 (1.12, 1.35)	<0.001
ALT, U/L				
<5% (<10.8)	1.00		1.00	
5%- (10.8-)	0.42 (0.30, 0.59)	<0.001	0.47 (0.33, 0.67)	<0.001
50%- (20.0-)	0.49 (0.35, 0.70)	<0.001	0.60 (0.42, 0.87)	0.006
<5% (≥48.1)	0.50 (0.26, 0.98)	0.045	0.66 (0.34, 1.30)	0.233
每升高 1 个标准差	1.00 (0.88, 1.14)	0.970	1.04 (0.93, 1.16)	0.454
AST, U/L				
<5% (<14.5)	1.00		1.00	
5%- (14.5-)	0.49 (0.33, 0.72)	<0.001	0.55 (0.37, 0.82)	0.004
50%- (22.8-)	0.51 (0.34, 0.75)	<0.001	0.57 (0.38, 0.85)	0.005
≥ 95% (≥41.3)	0.71 (0.40, 1.25)	0.232	0.82 (0.46, 1.47)	0.509
每升高 1 个标准差	1.09 (1.01, 1.18)	0.029	1.09 (1.01, 1.17)	0.020
GGT, U/L				
<5% (<11.9)	1.00		1.00	
5%- (11.9-)	1.12 (0.62, 2.03)	0.712	1.20 (0.66, 2.17)	0.557
50%- (22.2-)	1.26 (0.69, 2.28)	0.451	1.55 (0.85, 2.83)	0.154
≥ 95% (≥72.5)	2.04 (1.02, 4.09)	0.045	2.62 (1.30, 5.32)	0.007
每升高 1 个标准差	1.10 (1.04, 1.15)	<0.001	1.10 (1.05, 1.16)	<0.001

注：CI，置信区间；FAP，脂肪衰减参数；HR，风险比；LSM，肝脏硬度值；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；GGT，谷氨酰转肽酶。采用 Cox 比例风险模型，模型 1 调整实足年龄、性别、城乡地区和空腹状态，模型 2 在模型 1 的基础上额外调整文化程度、家庭年收入和生活方式。

### 第三章 研究结果

表 3.5 肝脏生物标志物与死亡风险的关联

肝脏生物标志物	模型 1		模型 2	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
<b>全因死亡</b>				
FAP (dB/m)	0.91 (0.81, 1.01)	0.084	1.10 (0.95, 1.28)	0.205
LSM (kPa)	1.23 (1.13, 1.35)	<0.001	1.23 (1.12, 1.35)	<0.001
ALT (U/L)	1.00 (0.88, 1.14)	0.970	1.04 (0.93, 1.16)	0.454
AST (U/L)	1.09 (1.01, 1.18)	0.029	1.09 (1.01, 1.17)	0.020
GGT (U/L)	1.10 (1.04, 1.15)	<0.001	1.10 (1.05, 1.16)	<0.001
<b>肝脏疾病相关死亡</b>				
FAP (dB/m)	1.21 (0.62, 2.37)	0.574	1.10 (0.60, 2.02)	0.762
LSM (kPa)	1.16 (0.71, 1.90)	0.555	1.10 (0.69, 1.77)	0.682
ALT (U/L)	1.25 (1.18, 1.34)	<0.001	1.23 (1.15, 1.32)	<0.001
AST (U/L)	1.22 (1.15, 1.31)	<0.001	1.21 (1.15, 1.28)	<0.001
GGT (U/L)	1.21 (1.14, 1.27)	<0.001	1.19 (1.10, 1.30)	<0.001
<b>非肝脏疾病相关死亡</b>				
FAP (dB/m)	0.90 (0.80, 1.01)	0.071	1.10 (0.94, 1.28)	0.220
LSM (kPa)	1.24 (1.12, 1.36)	<0.001	1.23 (1.11, 1.36)	<0.001
ALT (U/L)	0.98 (0.83, 1.17)	0.847	1.03 (0.93, 1.16)	0.553
AST (U/L)	1.08 (0.99, 1.18)	0.069	1.08 (1.02, 1.15)	0.011
GGT (U/L)	1.09 (1.05, 1.14)	<0.001	1.10 (1.05, 1.15)	<0.001

注: CI, 置信区间; FAP, 脂肪衰减参数; HR, 风险比; LSM, 肝脏硬度值; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; GGT, 谷氨酰转肽酶。HR 表示生物标志物每增加一个标准差时死亡风险变化。采用 Cox 回归模型分析肝脏生物标志物与全因死亡的前瞻性关联; 采用 Fine-Gray 竞争风险模型分析肝脏生物学标志物与肝脏疾病相关死亡和非肝脏疾病相关死亡的前瞻性关联。模型 1 调整实足年龄、性别、城乡地区和空腹状态, 模型 2 在模型 1 的基础上额外调整了文化水平、家庭年收入和生活方式。

### 3.2.1.4 肝脏生物标志物与全因死亡的非线性关联分析

图 3.3 A-E 展示总人群中使用限制性立方样条 Cox 比例风险模型分析 5 个肝脏生物标志物与全因死亡的非线性关联结果。肝脂肪化标志物 FAP 在 $>270 \text{ dB/m}$  时与死亡风险呈正向关联，非线性关联检验无统计学显著性 ( $P>0.05$ )。肝纤维化标志物 LSM 与死亡存在正向关联，非线性关联检验无统计学显著性 ( $P>0.05$ )。血清肝酶标志物 AST 和 GGT 与死亡存在显著非线性关联 ( $P<0.05$ )，AST 与死亡风险呈 U 形关联，GGT 与死亡风险的正向关联在较高水平 ( $>60 \text{ U/L}$ ) 趋缓。

图 3.3 F-J 展示分性别人群中 5 个肝脏生物标志物与全因死亡的非线性关联结果。研究结果显示，5 个肝脏生物标志物与全因死亡的关联的性别交互作用无统计学显著性 ( $P>0.05$ )。在男性中，血清肝酶标志物 GGT 与死亡存在显著非线性关联 ( $P<0.05$ )，血清肝酶标志物 GGT 与死亡风险的正向关联在较高水平 ( $>60 \text{ U/L}$ ) 趋缓；在女性中，血清肝酶标志物 ALT 和 AST 与死亡存在显著非线性关联 ( $P<0.05$ )，呈 U 形关联。

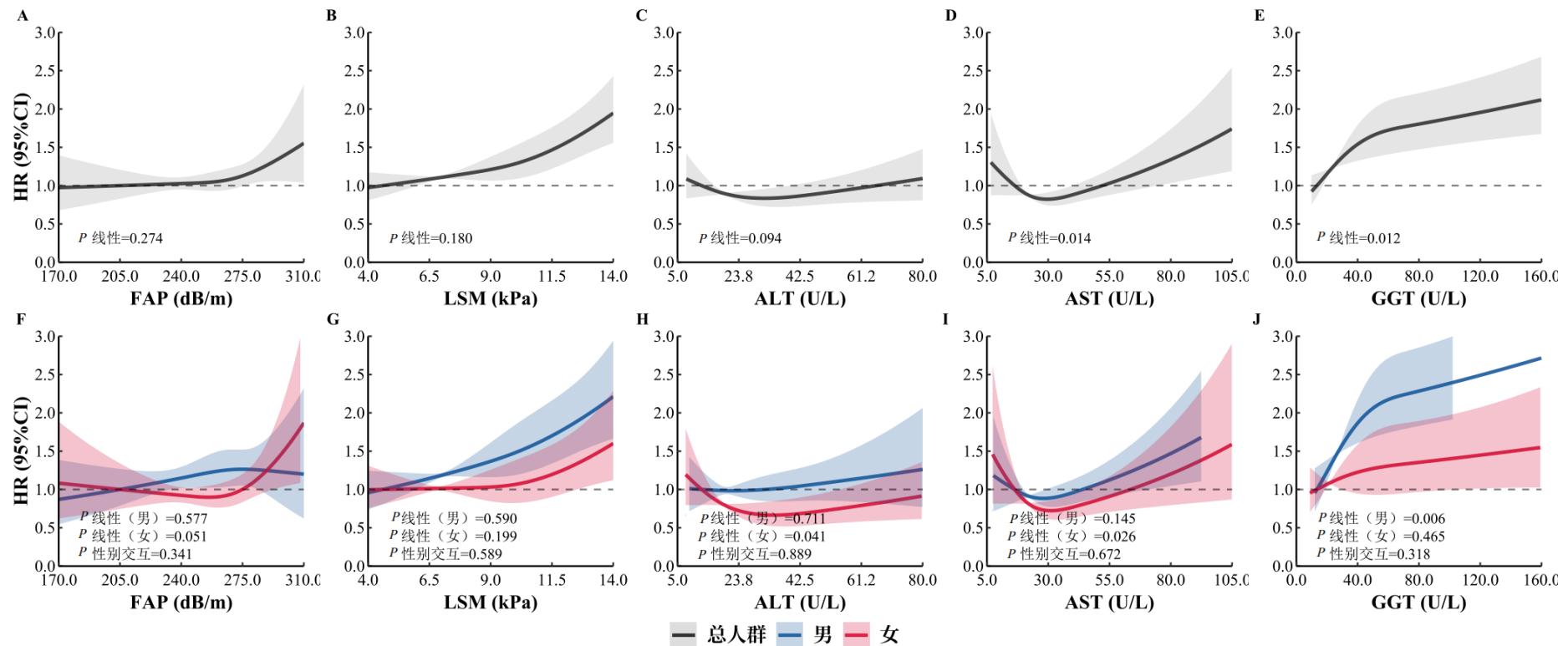


图 3.3 肝脏生物标志物与全因死亡的非线性关联

注：ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；FAP，脂肪衰减参数；GGT，谷氨酰转肽酶；HR，风险比；LSM，肝脏硬度值。调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态、文化水平、家庭年收入和生活方式。

### 3.2.2 肝脏生物学年龄的指标特征

在肝脏生物学年龄模型的构建与评价中，将总研究人群（N=22,773）随机划分为训练集（N=11,387）和检验集（N=11,386）。训练集全因死亡 163 例，验证集全因死亡 144 例，死亡事件在训练集和检验集人群中均衡分布( $\chi^2=1.07$ ,  $P=0.30$ )。

表 3.6 展示肝脏生物学年龄加速的基本特征。在训练集和检验集中，肝脏生物学年龄均值分别为 64.97 和 65.02 年，标准差分别为 9.35 和 9.21 年，肝脏生物学年龄与实足年龄的相关性均为 0.95，均方根误差（Root mean square error, RMSE）分别为 2.78 年和 2.72 年。肝脏生物学年龄构建参数见附录 G。

表 3.6 肝脏生物学年龄的指标特征

测量指标	指标均值 (SD), 均方根误差, 年龄加速标			与实足年龄相关系数
	岁	年	准差, 年	
<b>训练集</b>				
实足年龄	65.26 (9.13)			
肝脏生物学年龄	64.97 (9.35)	2.78	2.84	0.953
<b>检验集</b>				
实足年龄	65.22 (9.01)			
肝脏生物学年龄	65.02 (9.21)	2.72	2.78	0.953

注：肝脏生物学年龄采用 Gompertz 比例风险模型构建。22,773 名研究对象随机等分为训练集和检验集。

表 3.7 展示人群依据肝脏生物学年龄加速分组的基本特征。肝脏生物学年龄加速越高者，研究对象实足年龄越大，城市地区的居民占比更低。不健康膳食呈显著上升趋势，Q4 组不健康膳食比例为 77.0% ( $P<0.001$ )。肝脏超声检测结果显示，FAP 和 LSM 在 Q4 组中显著增加 ( $P<0.001$ )。随着肝脏生物学年龄加速升高，随机血糖（Random plasma glucose, RPG）水平呈现出显著的上升趋势 ( $P<0.001$ )。3 个肝酶生物标志物中，ALT 和 AST 随着肝脏生物学年龄加速值升高下降 ( $P<0.001$ )，GGT 随着肝脏生物学年龄加速值升高而升高 ( $P<0.001$ )。疾病状况分析显示，进展期肝纤维化在 Q1 组中为 5.1%，在 Q4 组中显著增加至 26.2% ( $P<0.001$ )，现患糖尿病的比例在 Q1 组中为 13.3%，在 Q4 组增加至 17.1% ( $P<0.001$ )，而自评健康良好的比例则逐渐降低，Q1 组中为 8.1%，Q4 组为 5.5% ( $P<0.001$ )。

表 3.7 研究人群中肝脏生物学年龄加速分组的基本特征

	肝脏生物学年龄加速				$P_{\text{线性}}$
	Q1 (低)	Q2	Q3	Q4 (高)	
<b>研究对象人数</b>	5693	5693	5693	5693	
<b>社会人口学特征</b>					
年龄 (SD), 年	64.4	65.3	65.4	65.8	<0.001
女性, %	54.1	72.2	72.7	60.1	0.134
北方地区, %	37.2	37.9	39.9	36.3	0.834
初中及以上, %	46.4	51.3	49.8	47.7	0.865
家庭收入≥35,000 元/年, %	74.8	73.0	75.4	75.9	0.031
<b>生活方式</b>					
当前吸烟, %					
男性	52.9	53.3	53.9	55.6	0.121
女性	1.1	1.7	1.9	1.8	0.209
过量饮酒, %					
男性	7.6	7.4	7.4	9.4	0.053
女性	0.2	0.0	0.1	0.1	0.605
缺乏体力活动, %	73.2	74.8	75.2	76.5	0.002
不健康体型, %	13.3	14.6	15.0	15.5	0.013
不健康膳食。%	71.2	73.6	73.8	77.0	<0.001
<b>肝脏超声检测</b>					
FAP (IQR), dB/m	255.0	251.	247.	242.0	<0.001
LSM (IQR), kPa	6.3 (2.6)	6.8	7.0	7.7 (3.3)	<0.001
<b>血糖及血生化检测</b>					
RPG (SD), mmol/L	6.4 (2.5)	6.5	6.5	6.7 (2.7)	<0.001
LDL-C (SD), mg/dL	108.5	107.	108.	109.3	0.316
ALT (IQR), U/L	21.3	20.0	19.3	19.2	<0.001
AST (IQR), U/L	23.9	22.9	22.4	22.0	<0.001
GGT (IQR), U/L	21.9	22.1	20.8	24.3	<0.001
<b>疾病状况</b>					
进展期肝纤维化, %	5.7	12.2	17.0	26.2	<0.001
现患高血压, %	53.0	53.1	53.0	54.1	0.317
现患糖尿病, %	13.3	14.5	14.3	17.1	<0.001
自评健康良好, %	8.1	6.5	6.3	5.5	<0.001

注: BMI, 身体质量指数; FAP, 脂肪衰减参数; LSM, 肝脏硬度值; RPG, 随机血糖; SD, 标准差; WC, 腰围。表内数据报告调整年龄、性别和城乡地区的均值 (SD) 和构成比 (%). 中位数 (IQR) 未调整年龄、性别和城乡地区。

### 3.2.3 肝脏生物学年龄随实足年龄的变化趋势

图 3.4 展示肝脏生物学年龄与实足年龄分布散点图，并采用限制性立方样条函数分析生物学年龄测量值随实足年龄的变化趋势，肝脏生物学年龄随实足年龄具有强正相关性。尽管在训练集中肝脏生物学年龄拒绝了线性假设 ( $P<0.05$ )，但从图形上看，变化趋势未见明显非线性形状，即肝脏生物学年龄岁与实足年龄变化相对稳定。图 3.5 展示肝脏生物学年龄及其年龄加速的分布。在训练集和检验集中，肝脏生物学年龄分布与实足年龄分布类似（附录 H）。肝脏生物学年龄加速呈正态分布，在训练集和检验集中年龄加速标准差分别为 2.84 和 2.78 年。

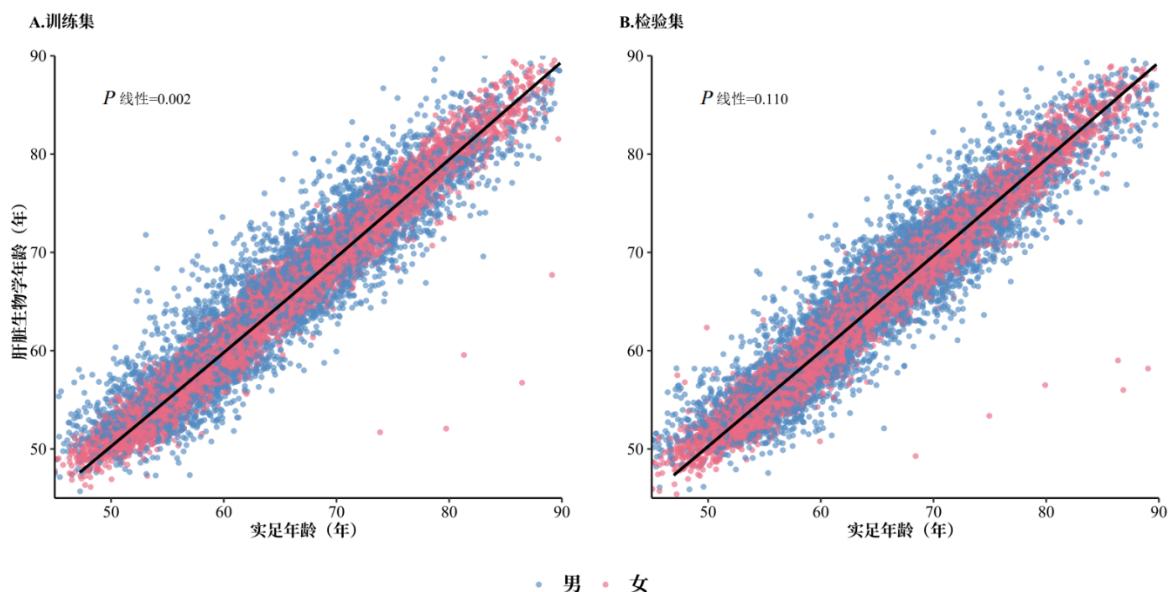


图 3.4 肝脏生物学年龄随实足年龄的变化趋势

注：采用限制性立方样条函数，分别选取研究人群的实足年龄的 5、50、95 三个百分位点为节点；实线代表肝脏生物学年龄指标随实足年龄的变化趋势。

### 第三章 研究结果

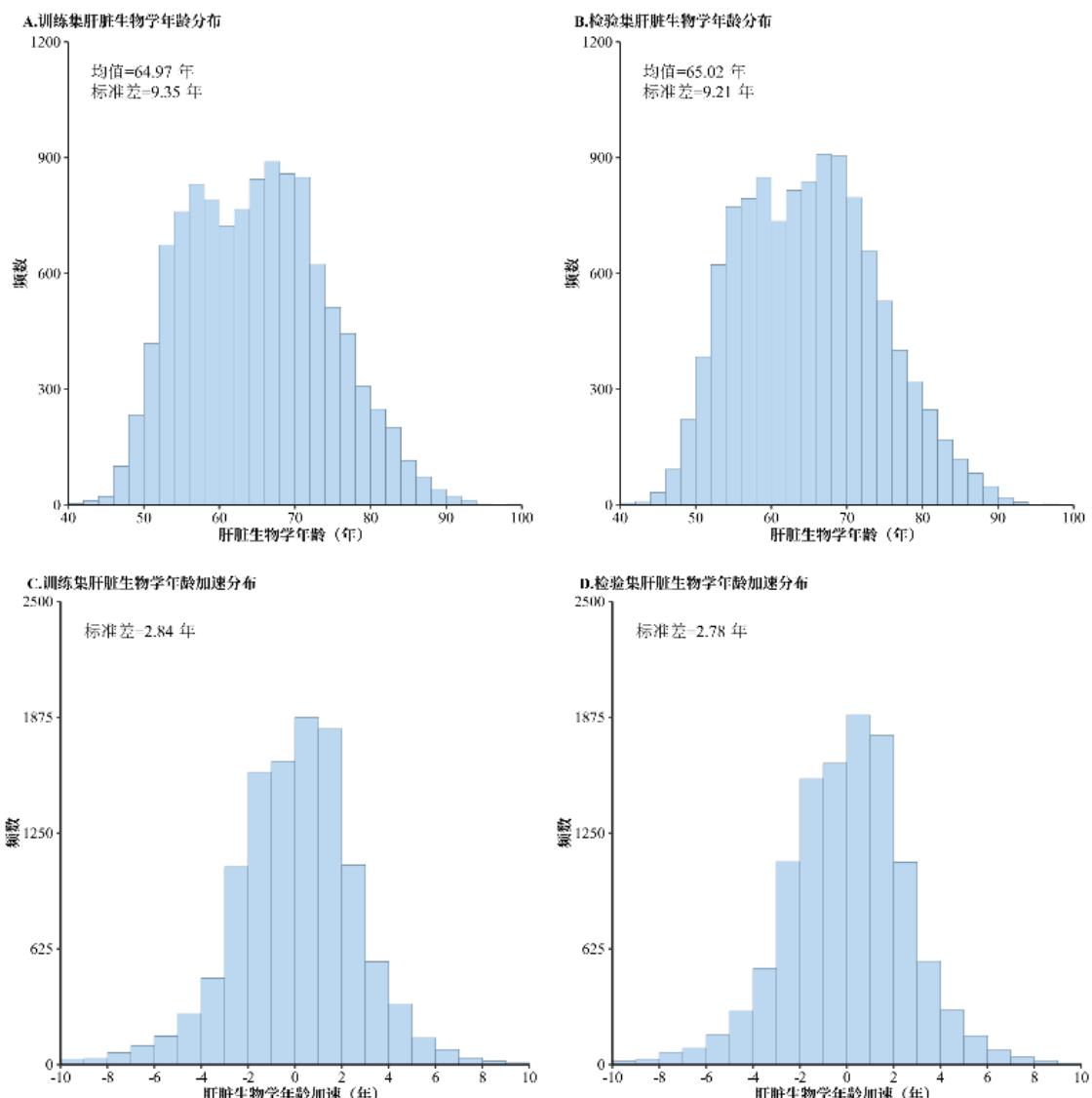


图 3.5 肝脏生物学年龄及其年龄加速的频数分布图

注：肝脏生物学年龄加速为肝脏生物学年龄与实足年龄回归的残差。

### 3.2.4 肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡的关联分析

图 3.6 展示肝脏生物学年龄和实足年龄对全因死亡的预测能力。在训练集和检验集中，肝脏生物学年龄受试者工作特征曲线下面积（Receiver Operating Characteristic Curve Area Under Curve, AUC）分别为 0.816 (95%CI: 0.775, 0.857) 和 0.788 (95%CI: 0.737, 0.839)，实足年龄的 AUC 为 0.797 (95%CI: 0.755, 0.838) 和 0.769 (95%CI: 0.717, 0.822)。肝脏生物学年龄对全因死亡的预测能力大于实足年龄，差异具有统计学显著性 ( $P<0.05$ )。

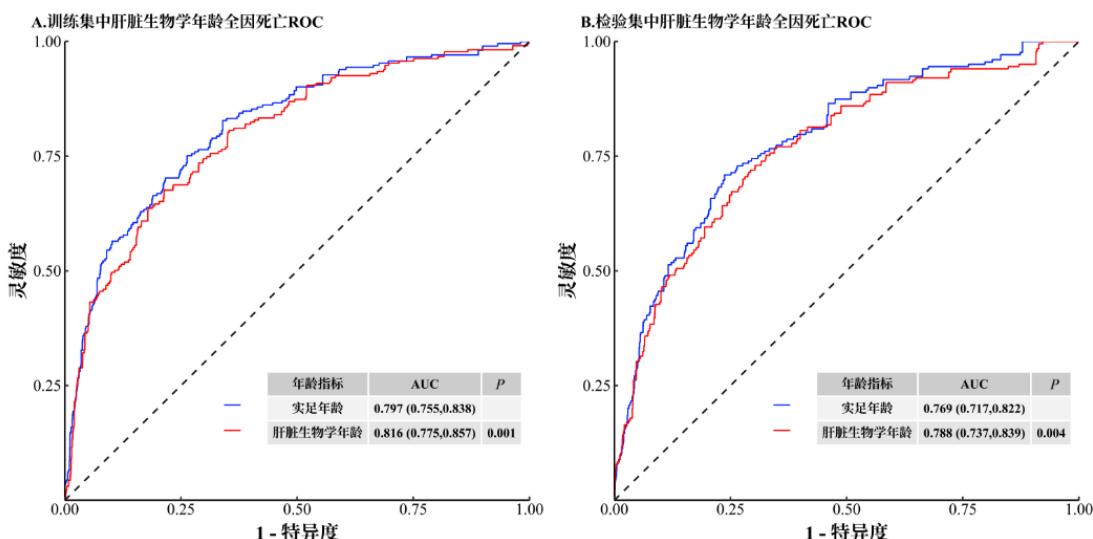


图 3.6 肝脏生物学年龄与全因死亡 ROC 曲线

注：AUC，受试者工作特征曲线下面积；ROC，受试者工作特征曲线。

表 3.8 展示肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡、肝脏疾病相关死亡和非肝脏疾病相关死亡风险的关联。肝脏生物学年龄每增加 1 个标准差，全因死亡风险增加 1.37 倍， $HR$  (95%CI) = 2.37 (1.62, 3.45)。肝脏生物学年龄每增加 1 个标准差，肝脏疾病相关死亡增加 1.73 倍， $HR$  (95%CI) = 2.73 (1.11, 6.70)。非肝脏疾病相关死亡的结果与全因死亡趋势类似，肝脏生物学年龄每增加一个标准差，全因死亡风险增加 1.35 倍， $HR$  (95%CI) = 2.35 (1.58, 3.48)。肝脏生物学年龄加速与全因死亡、肝脏疾病相关死亡和非肝脏疾病相关死亡风险均呈显著正向关联，肝脏生物学年龄加速与肝脏疾病相关死亡风险的关联比非肝脏疾病相关死亡风险关联效应值更大，但异质性检验不显著 ( $P>0.05$ )。在调整基本人口统计学特征、社会经济因素和生活方式后，肝脏生物学年龄加速与全因死亡关联显著。肝脏生物学年龄加速每增加一个标准差 (2.8 年)，全因死亡风险增加 23% ( $HR$ : 1.23, 95% CI: 1.08-1.40)。肝脏疾病相关死亡风险增加 50%，( $HR$ : 1.50, 95% CI: 1.00-2.26)，非肝脏疾病相关死亡风险

### 第三章 研究结果

增加 23%， $HR (95\% CI) = 1.19 (1.08, 1.40)$ 。尽管肝脏生物学年龄加速与肝脏疾病相关死亡的关联效应值大于与非肝脏疾病相关死亡的关联效应值，但异质性检验不显著 ( $P > 0.05$ )。

表 3.8 肝脏生物学年龄及其年龄加速与死亡风险的前瞻性关联

测量指标	模型 1		模型 2	
	HR (95%CI)	异质性 $P$	HR (95%CI)	异质性 $P$
<b>肝脏生物学年龄</b>				
全因死亡	2.87 (2.03, 4.07)		2.37 (1.62, 3.45)	
肝脏疾病相关死亡	2.75 (0.96, 7.84)		2.73 (1.11, 6.70)	
非肝脏疾病相关死亡	2.89 (2.03, 4.11)	0.964	2.35 (1.58, 3.48)	0.905
<b>肝脏生物学年龄加速</b>				
全因死亡	1.29 (1.14, 1.45)		1.23 (1.09, 1.40)	
肝脏疾病相关死亡	1.49 (1.14, 1.96)		1.50 (1.00, 2.26)	
非肝脏疾病相关死亡	1.28 (1.14, 1.45)	0.599	1.23 (1.08, 1.40)	0.549

注：CI，置信区间；HR，风险比。模型 1 调整实足年龄、性别、城乡地区和空腹状态，模型 2 在模型 1 的基础上额外调整了文化水平、家庭年收入和生活方式。展示肝脏生物学年龄及其年龄加速每增加 1 个标准差的 HR (95%CI)。Cochran's Q 检验法检验结局为肝脏疾病相关死亡和非肝脏疾病相关死亡时效应值的异质性。

图 3.7 展示 Kaplan-Meier 曲线绘制有无肝脏生物学年龄加速研究对象的生存曲线，采用 Log-rank 检验比较有无肝脏生物学年龄加速研究对象的生存率。在训练集和检验集中，与肝脏生物学年龄加速  $< 0$  年的研究对象相比，肝脏生物学年龄加速  $\geq 0$  年的研究对象死亡风险更高 ( $P < 0.05$ )。

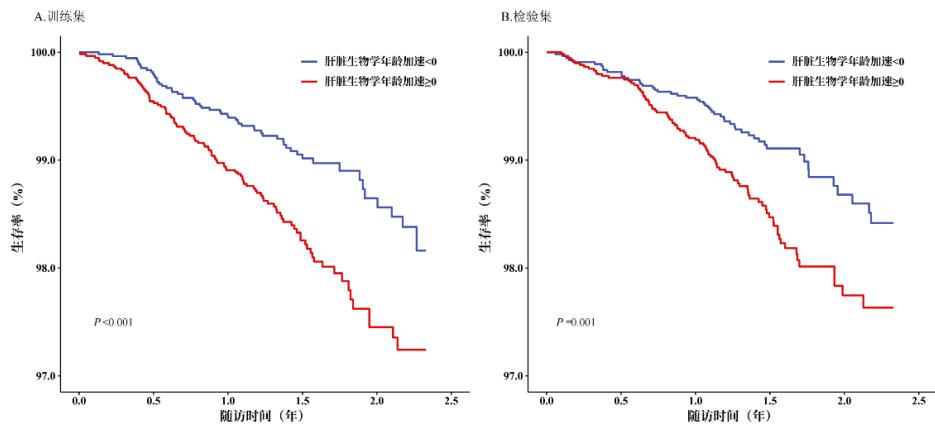


图 3.7 肝脏生物学年龄加速分组的生存曲线比较

注：肝脏生物学年龄加速分组的生存率比较采用 Log-rank 检验。

### 3.2.5 亚组分析

图 3.8 展示亚组分析中肝脏生物学年龄对死亡的 AUC。在训练集和检验集中，肝脏生物学年龄 AUC 在性别、年龄和 BMI 分层间差异无统计学显著性 ( $P>0.05$ )。

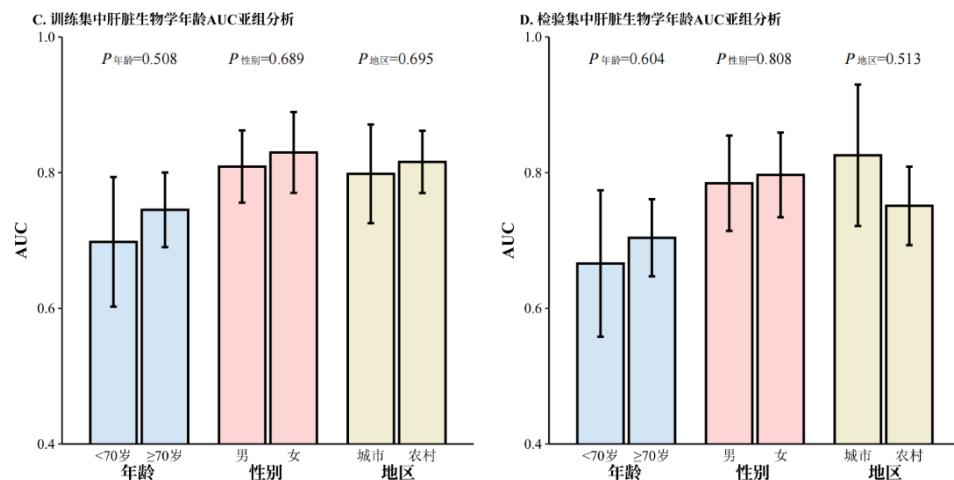


图 3.8 亚组中肝脏生物学年龄与全因死亡 ROC 曲线下面积

图 3.9 展示采用 Cox 比例风险模型，在性别、年龄、地区、文化水平和家庭年收入 5 个亚组中，分析肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡关联的结果。地区（城市和农村）对肝脏生物学年龄与全因死亡的关联存在效应修饰作用。在农村和城市人群中，肝脏生物学年龄与全因死亡的关联均显著，但在农村人群中的肝脏生物学年龄与全因死亡的关联效应值大于城市人群的关联效应值。性别、年龄、文化水平和家庭

### 第三章 研究结果

---

年收入亚组分析肝脏生物学年龄与全因死亡的关联未见显著的效应修饰作用。性别、年龄、地区、文化水平和家庭年收入对肝脏生物学年龄加速与全因死亡的关联未见显著的效应修饰作用。在各亚组中，肝脏生物学年龄每增加一个标准差，全因死亡风险增加 81%-184% (HR: 1.81-2.84)，肝脏生物学年龄加速每增加一个标准差，全因死亡风险增加 17%-43% (HR: 1.17-1.43)。

图 3.10 展示采用 Fine-Gray 竞争风险模型，在性别、年龄、地区、文化水平和家庭年收入 5 个亚组中，分析肝脏生物学年龄及其年龄加速与肝脏疾病相关死亡和非肝脏疾病相关死亡关联的结果。在性别、年龄、地区、文化水平和家庭年收入 5 个亚组分析中，肝脏生物学年龄及其年龄加速与肝脏疾病相关死亡关联效应值均大于 1，但置信区间较宽。性别、年龄、文化水平和家庭年收入对肝脏生物学年龄及其年龄加速与肝脏疾病相关死亡关联未见显著的效应修饰作用。在性别、年龄、地区、文化水平和家庭年收入 5 个亚组分析中，肝脏生物学年龄及其年龄加速与非肝脏疾病相关死亡关联效应值均大于 1，效应值与肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡的关联效应值类似。地区（城市和农村）对肝脏生物学年龄与非肝脏疾病相关死亡的关联存在效应修饰作用。在农村和城市人群中，肝脏生物学年龄与非肝脏疾病相关死亡的关联均显著，但在农村人群中的肝脏生物学年龄与全因死亡的关联效应值大于城市人群的关联效应值。性别、年龄、地区、文化水平和家庭年收入对肝脏生物学年龄及其年龄加速与非肝脏疾病相关死亡关联未见显著的效应修饰作用。

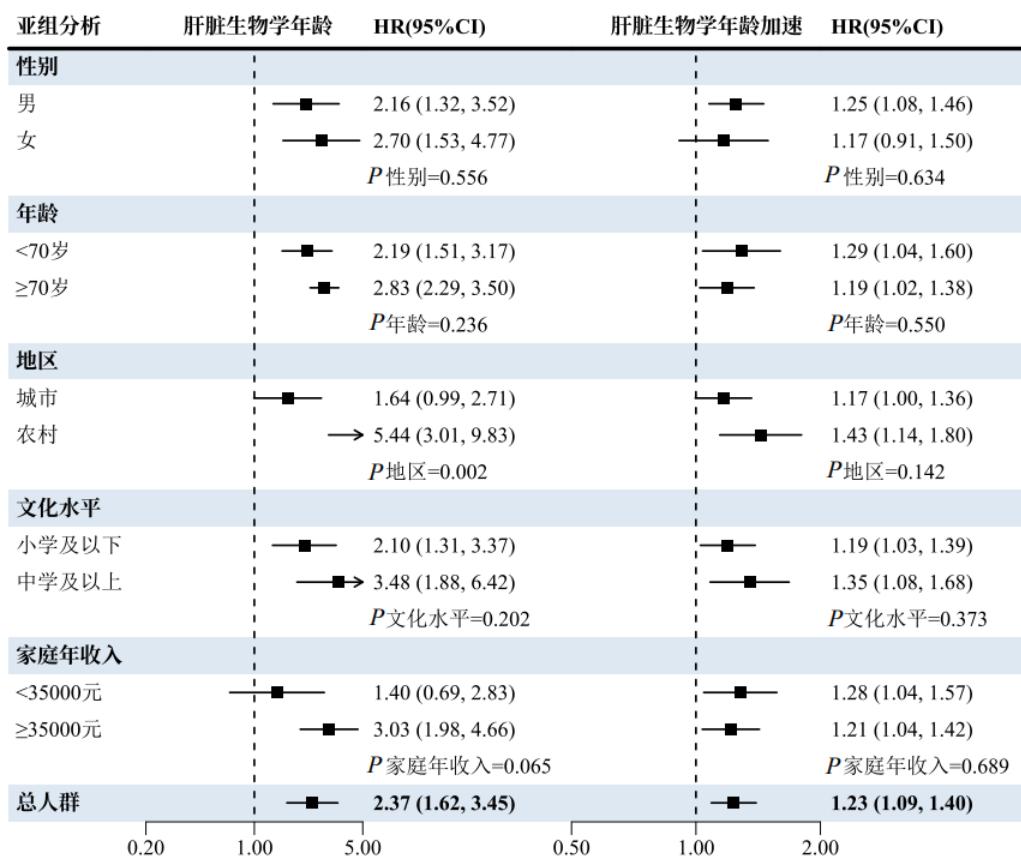


图 3.9 肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡关联的亚组分析

注: CI, 置信区间; HR, 风险比。HR 表示肝脏生物学年龄或其年龄加速每增加一个标准差时死亡风险的变化。采用 Cox 比例风险模型, 模型调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态、文化水平、家庭年收入和生活方式。

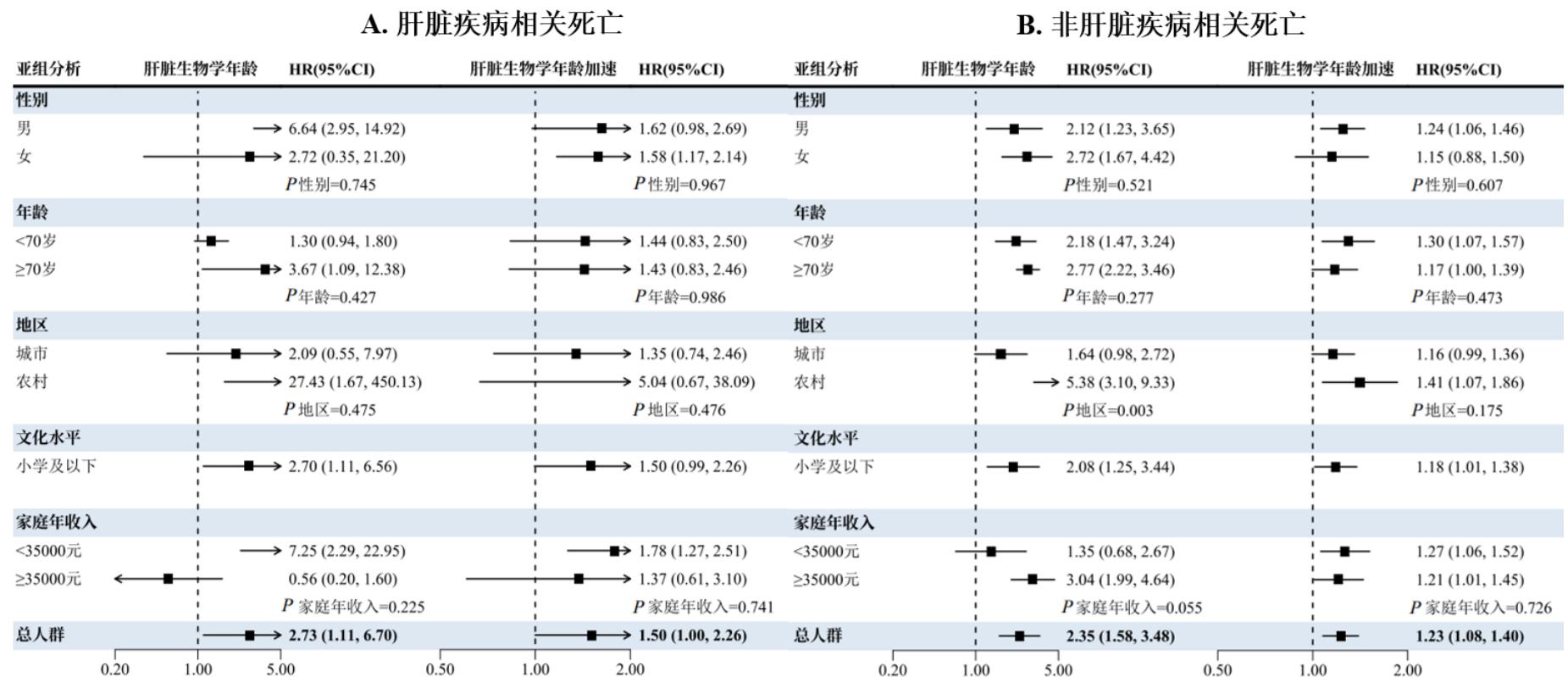


图 3.10 肝脏生物学年龄及其年龄加速与肝脏疾病和非肝脏疾病相关死亡关联的亚组分析

注: CI, 置信区间; HR, 风险比。HR 表示肝脏生物学年龄或其年龄加速每增加一个标准差时死亡风险的变化。采用 Fine-Gray 竞争风险模型, 模型调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态、文化水平、家庭年收入和生活方式。文化水平亚组分析中肝脏疾病相关死亡病例仅在化水平为小学及以下人群中。

### 3.2.6 敏感性分析

#### 3.2.6.1 敏感性分析构建的肝脏生物学年龄与实足年龄相关性

表 3.9 展示敏感性分析方案构建的肝脏生物学年龄指标与实足年龄的相关性，比较不同模型构建方法在训练集和检验集中的表现。结果显示，敏感性分析方案 1-4 的肝脏生物学年龄均表现出对实足年龄有较好的的相关性，RMSE 在训练集和检验集中分别为 2.29-3.59 年和 2.27-3.59 年，与实足年龄的 Pearson 相关系数分别为 0.875-0.968 和 0.872-0.968。采用第一代 KDM 构建肝脏生物学年龄，在训练集和检验集中表现出较大的误差（RMSE 为 6.27 和 7.52 年），与实足年龄的相关性显著较低（训练集  $r=0.728$ ；检验集  $r=0.550$ ），提示第一代 KDM 模型性能较差。

图 3.11 展示敏感性分析方案构建的肝脏生物学年龄和第一代 KDM 肝脏生物学年龄与实足年龄分布散点图，并采用非参数限制性立方样条函数分析肝脏生物学年龄随实足年龄的变化趋势。第一代 KDM 肝脏生物学年龄与实足年龄相关性较小，分布较分散。与主分析一致，采用 Gompertz 比例风险模型的敏感性分析方案构建的肝脏生物学年龄随实足年龄增长而增长，变化趋势未见明显非线性形状，即肝脏生物学年龄与实足年龄变化相对稳定。

表 3.9 肝脏生物学年龄指标特征敏感性分析

测量指标	指标均值, 岁 (SD)	RMSE, 年	年龄加速, 年 (SD)	与实足年龄的 Pearson 相关系数
<b>训练集</b>				
第一代 KDM 肝脏生物学年龄	65.26 (12.55)	6.27	8.61	0.728
敏感性分析 1	64.79 (9.46)	3.02	2.18	0.943
敏感性分析 2	64.23 (10.23)	4.42	4.88	0.875
敏感性分析 3	64.74 (9.57)	3.04	3.17	0.943
敏感性分析 4	65.03 (9.30)	2.29	2.32	0.968
<b>检验集</b>				
第一代 KDM 肝脏生物学年龄	65.24 (10.57)	7.52	8.82	0.550
敏感性分析 1	64.82 (9.40)	2.90	3.01	0.947
敏感性分析 2	64.35 (10.05)	4.40	4.86	0.872
敏感性分析 3	64.77 (9.43)	2.97	3.11	0.944
敏感性分析 4	65.05 (9.16)	2.27	2.31	0.968

注: RMSE, 预测误差。分析方案 1 为十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄; 分析方案 2 为肝脏生物标志物经 RINT 后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄; 分析方案 3 为肝脏生物标志物经自然对数转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄; 分析方案 4 为在主分析构建方案基础上, 纳入正交多项式。

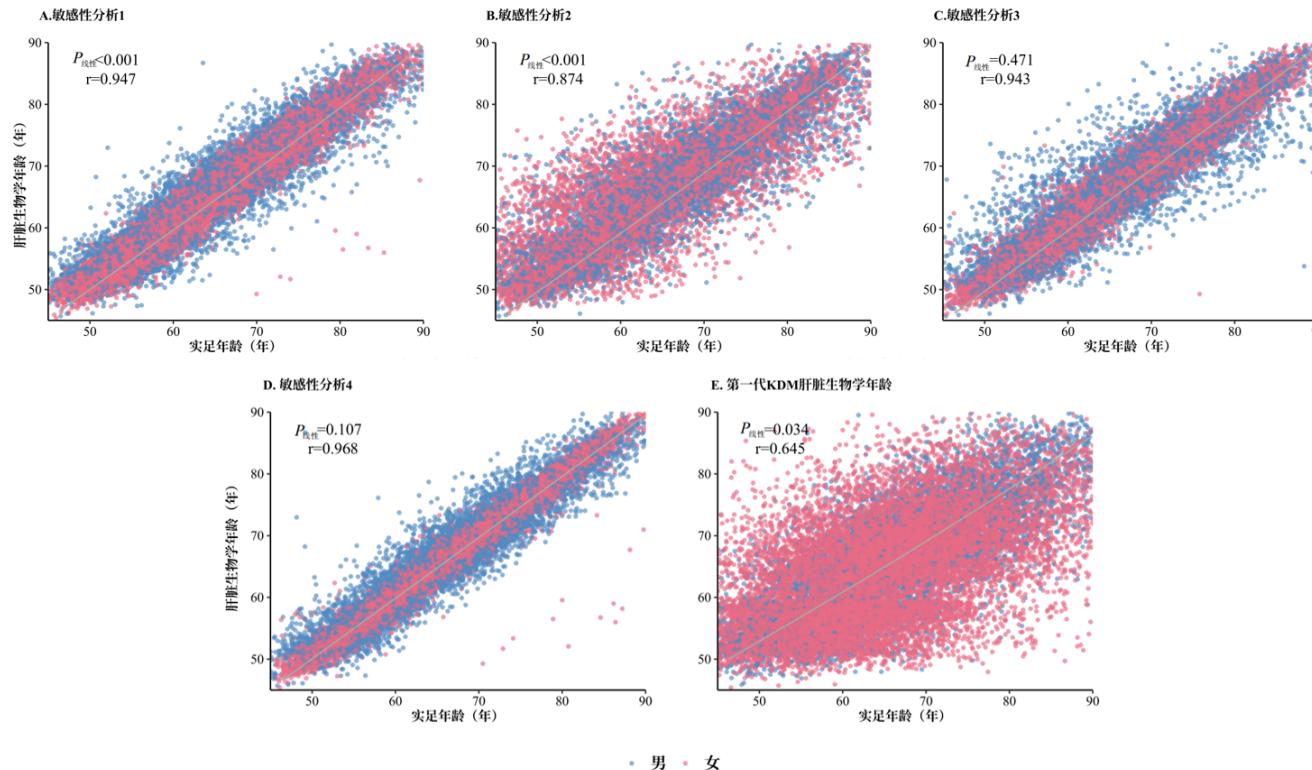


图 3.11 肝脏生物学年龄与实足年龄相关性敏感性分析

注：方案 1 为十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄；方案 2 为肝脏生物标志物经 RINT 转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；方案 3 为肝脏生物标志物经自然对数转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；方案 4 为在主分析构建方案基础上，纳入正交多项式。

### 3.2.6.2 敏感性分析构建的肝脏生物学年龄对死亡的预测能力

**表 3.10 和图 3.12** 展示采用 Gompertz 比例风险模型敏感性分析方案构建的肝脏生物学年龄和第一代 KDM 肝脏生物学年龄对全因死亡的预测能力。基于 Gompertz 比例风险模型的各种肝脏生物学年龄敏感性分析方案构建方法对死亡的预测能力均优于实足年龄 ( $P<0.05$ )。以实足年龄对全因死亡的 AUC (95%CI) 值 0.783 (0.750, 0.816) 为参照，肝脏生物学年龄敏感性分析方案 1 十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄的 AUC (95%CI) 值为 0.797 (0.764, 0.830)，相比实足年龄具有显著的提升 ( $P<0.05$ )。方案 2 和方案 3 分城乡地区和性别，分别纳入经 RINT 转换和自然对数转换后的肝脏生物学标志物构建的肝脏生物学年龄对全因死亡的 AUC (95%CI) 值分别为 0.804 (0.772, 0.836) 和 0.796 (0.764, 0.827)，其预测能力分别显著高于实足年龄 ( $P<0.05$ )。方案 4 纳入多项式构建肝脏生物学年龄的 AUC (95%CI) 值为 0.796 (0.764, 0.827)，同样显著高于实足年龄 ( $P<0.05$ )。而第一代 KDM 肝脏生物学年龄的 AUC (95%CI) 值仅为 0.713 (0.678, 0.748)，显著低于实足年龄 ( $P<0.001$ )，表明利用第一代 KDM 构建肝脏生物学年龄对全因死亡预测的预测能力较差。

表 3.10 肝脏生物学年龄敏感性分析对全因死亡预测能力的 AUC 值

	指标均值, 岁 (SD)	AUC (95%CI)	与实足年龄比较 $P$ 值
实足年龄	65.24 (9.07)	0.783 (0.750, 0.816)	
第一代 KDM 肝脏生物学年龄	65.25 (11.60)	0.713 (0.678, 0.748)	<0.001
敏感性分析 1	64.84 (9.37)	0.797 (0.764, 0.830)	0.009
敏感性分析 2	64.30 (10.13)	0.804 (0.772, 0.836)	<0.001
敏感性分析 3	64.76 (9.49)	0.796 (0.764, 0.827)	0.015
敏感性分析 4	65.04 (9.23)	0.797 (0.765, 0.829)	0.002

注：AUC，受试者工作曲线下面积。

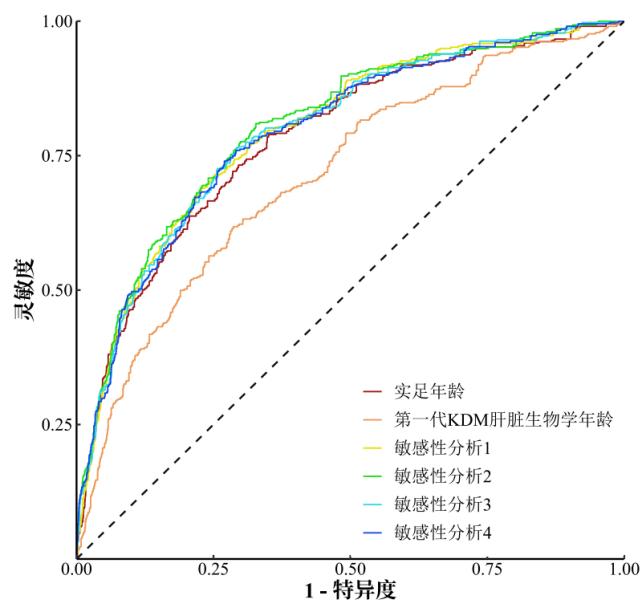


图 3.12 肝脏生物学年龄对全因死亡的预测能力敏感性分析

注：敏感性分析 1 为十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 2 为肝脏生物标志物经 RINT 转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 3 为肝脏生物标志物经自然对数转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 4 为在主分析构建基础上，纳入正交多项式。

### 3.2.6.3 敏感性分析构建的肝脏生物学年龄与全因死亡的前瞻性关联

表 3.11 展示敏感性方案构建的肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡风险的前瞻性关联。在调整基本社会人口学特征和生活方式因素后，基于 Gompertz 比例风险模型的敏感性分析方案构建的肝脏生物学年龄与全因死亡风险均有显著的正向关联，HR 在 1.83-2.37，显示基于 Gompertz 比例风险模型构建的肝脏生物学年龄每增加一个标准差，全因死亡风险增加约 83%-137%；相应的年龄加速与全因死亡风险均有显著的正向关联，HR 在 1.13-1.47，显示基于 Gompertz 比例风险模型构建的肝脏生物学年龄加速每增加一个标准差，全因死亡风险增加约 13%-47%。

图 3.13 展示敏感性分析肝脏生物学年龄及其年龄加速与死亡的关联。通过 Fine-Gray 竞争风险模型分析发现，基于第二代 Gompertz 比例风险模型敏感性分析构建的肝脏生物学年龄每增加一个标准差，肝脏疾病相关死亡风险 HR 为 1.61-3.41，非肝脏疾病相关死亡风险 HR 为 1.78-2.10。第一代 KDM 肝脏生物学年龄与全因死亡、肝脏疾病相关死亡和非肝脏疾病相关死亡关联不具有统计学显著性。

表 3.11 肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡的关联敏感性分析

测量指标	模型 1		模型 2	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
<b>肝脏生物学年龄</b>				
第一代 KDM 肝脏生物学年龄	1.08 (0.93, 1.26)	0.316	1.03 (0.88,	0.696
敏感性分析 1	2.12 (1.54, 2.92)	<0.00	1.83 (1.30,	<0.00
敏感性分析 2	2.47 (1.92, 3.18)	<0.00	2.22 (1.72,	<0.00
敏感性分析 3	2.68 (2.05, 3.51)	<0.00	2.37 (1.78,	<0.00
敏感性分析 4	2.58 (1.83, 3.62)	<0.00	2.09 (1.45,	<0.00
<b>肝脏生物学年龄加速</b>				
第一代 KDM 肝脏生物学年龄	1.06 (0.94, 1.19)	0.331	1.02 (0.90,	0.771
敏感性分析 1	1.17 (1.05, 1.31)	0.005	1.13 (1.00,	0.046
敏感性分析 2	1.55 (1.37, 1.75)	<0.00	1.47 (1.30,	<0.00
敏感性分析 3	1.28 (1.15, 1.41)	<0.00	1.23 (1.11,	<0.00
敏感性分析 4	1.11 (1.07, 1.15)	<0.00	1.08 (1.04,	<0.00
<b>实足年龄</b>	<b>2.98 (2.64, 3.35)</b>	<b>&lt;0.00</b>	<b>2.72 (2.39,</b>	<b>&lt;0.00</b>

注：CI，置信区间；HR，风险比。敏感性分析 1 为十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 2 为肝脏生物标志物经 RINT 转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 3 为肝脏生物标志物经自然对数转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 4 为在主分析基础上，纳入正交多项式。HR 表示肝脏生物学年龄或其年龄加速每增加一个标准差时死亡风险的变化，模型 1 调整实足年龄、性别、城乡地区和空腹状态，模型 2 在模型 1 的基础上额外调整了文化水平、家庭年收入和生活方式。

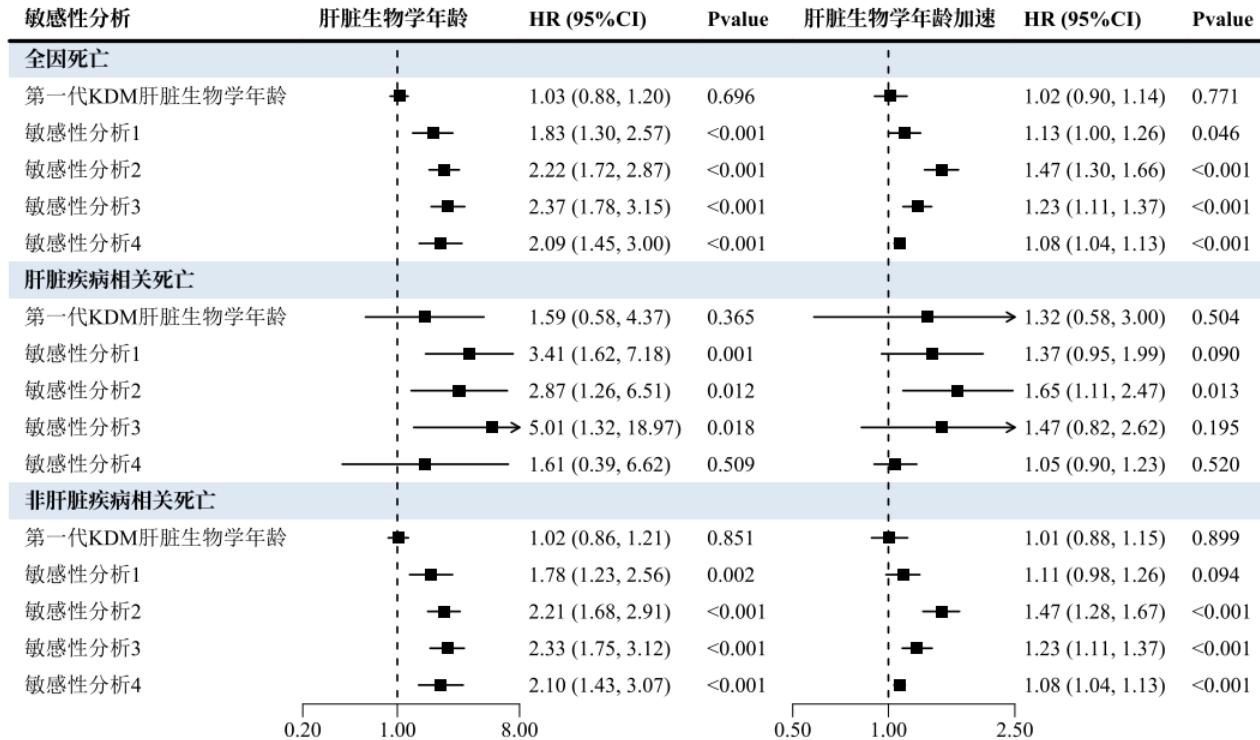


图 3.13 敏感性分析肝脏生物学年龄及其年龄加速与死亡的关联

注：CI，置信区间；HR，风险比。敏感性分析 1 为十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 2 为肝脏生物标志物经 RINT 转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 3 为肝脏生物标志物经自然对数转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 4 为在主分析基础上，纳入正交多项式。HR 表示肝脏生物学年龄或其年龄加速每增加一个标准差时死亡风险的变化，模型调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态、文化水平、家庭年收入和生活方式。

### 3.3 生活方式与肝脏生物学年龄

#### 3.3.1 生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联分析

表 3.12 展示不健康生活方式与肝脏生物学年龄及其加速之间的相关性。结果显示，不健康生活方式与肝脏生物学年龄及其加速相关，且具有统计学显著性 ( $P<0.001$ )。当前吸烟与肝脏生物学年龄增加 0.37 年 (95% CI: 0.28, 0.47) 相关，肝脏生物学年龄加速 0.27 年 (95% CI: 0.17, 0.36)。过量饮酒者与肝脏生物学年龄增加 0.35 (95% CI: 0.17, 0.53) 年相关，与肝脏生物学年龄加速增加 0.24 年 (95% CI: 0.06, 0.42) 相关。不健康膳食与肝脏生物学年龄增加 0.22 年 (95% CI: 0.15, 0.29) 相关，与肝脏生物学年龄加速增加 0.22 (95% CI: 0.15, 0.21) 年相关。不健康体型与肝脏生物学年龄增加 0.25 年 (0.17, 0.34) 相关，肝脏生物学年龄加速 0.13 年 (95% CI: 0.05, 0.21) 相关。缺乏体力活动与肝脏生物学年龄增加 0.12 年 (95% CI: 0.05, 0.19) 相关，肝脏生物学年龄加速增加 0.10 年 (95% CI: 0.03, 0.17) 相关。

与不健康生活方式得分 0-1 分组相比，不健康生活方式得分为 2、3 和 4-5 的个体肝脏生物学年龄分别高出 0.19 年 (95% CI: 0.12, 0.25)、0.41 年 (95% CI: 0.32, 0.50) 和 1.18 年 (95% CI: 1.00, 1.35)，肝脏生物学年龄加速分别为 0.16 年 (95% CI: 0.09, 0.23)、0.31 年 (95% CI: 0.22, 0.40) 和 0.82 年 (95% CI: 0.65, 1.00)。在不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄增加 0.23 年 (95% CI: 0.20, 0.27)，肝脏生物学年龄加速 0.18 年 (95% CI: 0.14, 0.21)，均具有统计学显著性 ( $P<0.001$ )。

表 3.12 生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联分析

不健康生活方式	分组人数	肝脏生物学年龄		肝脏生物学年龄加速	
		$\beta$ (95% CI)	P 值	$\beta$ (95% CI)	P 值
<b>当前吸烟</b>					
否	18158	参照组 0.37 (0.28, 0.47)	<0.00	参照组 0.27 (0.17, 0.36)	<0.001
是	4559		1		
<b>过量饮酒</b>					
否	22056	参照组 0.35 (0.17, 0.53)	<0.00	参照组 0.24 (0.06, 0.42)	<0.001
是	661		1		
<b>不健康膳食</b>					
否	5909	参照组 0.22 (0.15, 0.29)	<0.00	参照组 0.22 (0.15, 0.29)	<0.001
是	16808		1		
<b>不健康体型</b>					
否	19433	参照组 0.25 (0.17, 0.34)	<0.00	参照组 0.13 (0.05, 0.21)	<0.001
是	3331		1		
<b>缺乏体力活动</b>					
否	5678	参照组 0.12 (0.05, 0.19)	<0.00	参照组 0.10 (0.03, 0.17)	<0.001
是	17039		1		
<b>不健康生活方式得分</b>					
0-1	7449	参照组	<0.00	参照组	
2	10585	0.19 (0.12, 0.25)	1	0.16 (0.09, 0.23)	<0.001
3	4231	0.41 (0.32, 0.50)	1	0.31 (0.22, 0.40)	<0.001
4-5	805	1.17 (1.00, 1.35)	1	0.82 (0.64, 1.00)	<0.001
得分每增加 1 分	22773	0.23 (0.19, 0.27)	1	0.18 (0.14, 0.21)	<0.001

注: CI, 置信区间。采用一般线性模型, 以不健康生活方式为暴露, 肝脏生物学年龄及其加速为结局, 调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态、文化水平, 分析各不健康生活方式时同时调整其他不健康生活方式。

### 3.3.2 生活方式与肝脏生物学年龄加速分组的关联分析

表 3.13 展示不健康生活方式与肝脏生物学年龄加速四等分位数分组之间的关联。不健康生活方式与肝脏生物学年龄加速分组之间存在显著关联。与 Q1 分组（低加速）相比，当前吸烟者在肝脏生物学年龄加速在四分位数 Q2-Q4 分组中，其 OR (95% CI) 分别为 1.07 (=0.94, 1.23)、1.11 (0.95, 1.29) 和 1.15 (0.99, 1.31)，整体趋势检验  $P < 0.001$ 。过量饮酒者在肝脏生物学年龄加速的 Q2-Q4 分组中，与 Q1 分组相比，其 OR (95% CI) 分别为 0.95 (0.73, 1.24)、0.97 (0.72, 1.31) 和 1.28 (0.96, 1.70)，整体趋势检验  $P = 0.010$ 。不健康膳食者的肝脏生物学年龄加速 Q2-Q4 分组的 OR(95% CI) 分别为 1.17 (1.07-1.28)、1.16 (1.04, 1.29) 和 1.38 (1.24, 1.54)，整体趋势检验  $P < 0.001$ 。不健康体型者的肝脏生物学年龄加速 Q2-Q4 分组的 OR (95% CI) 分别为 1.08 (0.96, 1.21)、1.13 (0.99, 1.29) 和 1.15 (1.00, 1.32)，整体趋势检验  $P = 0.002$ 。缺乏体力活动者的肝脏生物学年龄加速 Q2-Q4 分组的 OR(95% CI) 分别为 1.08 (0.98, 1.19)、1.11 (1.00, 1.24) 和 1.22 (1.09, 1.36)，整体趋势检验  $P = 0.006$ 。

不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄加速 Q2-Q4 分组的 OR(95%CI) 分别为 1.10 (1.05, 1.15)、1.12 (1.06, 1.19) 和 1.24 (1.17, 1.31)，整体趋势检验  $P < 0.001$ 。

表 3.13 生活方式与肝脏生物学年龄加速分组的关联

不健康生活方式	肝脏生物学年龄加速 OR (95% CI)				趋势 P 值
	Q1 (低)	Q2	Q3	Q4 (高)	
当前吸烟	1.00	1.07 (0.94, 1.23)	1.11 (0.95, 1.29)	1.15 (0.99, 1.33)	<0.001
过量饮酒	1.00	0.95 (0.73, 1.24)	0.97 (0.72, 1.31)	1.28 (0.96, 1.70)	0.010
不健康膳食	1.00	1.17 (1.07, 1.28)	1.16 (1.04, 1.29)	1.38 (1.24, 1.54)	<0.001
不健康体型	1.00	1.08 (0.96, 1.21)	1.13 (0.99, 1.29)	1.15 (1.00, 1.32)	0.002
缺乏体力活动	1.00	1.08 (0.98, 1.19)	1.11 (1.00, 1.24)	1.22 (1.09, 1.36)	0.006
不健康生活方式得分每增加 1 分	1.00	1.10 (1.05, 1.16)	1.12 (1.06, 1.19)	1.24 (1.17, 1.31)	<0.001

注：CI，置信区间；OR，比值比。采用多元 logistics 模型调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态、文化水平和家庭年收入，分析各不健康生活方式时同时调整其他不健康生活方式。

### 3.3.3 敏感性分析

**表 3.14** 基于 Gompertz 比例风险模型，采用了 4 种不同的敏感性分析方案，不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄及其加速之间的正相关关系均保持稳健。

在敏感性分析中，不健康生活方式得分为 2、3 和 4-5 的个体肝脏生物学年龄分别高出 0.13-0.38 年、0.41-0.66 年和 0.93-1.90 年。不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄高出 0.21-0.37 年，均具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。不健康生活方式得分为 2、3 和 4-5 的个体肝脏生物学年龄加速分别高 0.13-0.39 年、0.21-0.50 年和 0.16-1.06 年。不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄高 0.09-0.25 年。

表 3.14 生活方式得分与肝脏生物学年龄及其加速关联的敏感性分析

不健康 生活方式得分	敏感性分析 1		敏感性分析 2		敏感性分析 3		敏感性分析 4	
	$\beta$ (95% CI)	P 值	$\beta$ (95% CI)	P 值	$\beta$ (95% CI)	P 值	$\beta$ (95% CI)	P 值
<b>肝脏生物学年龄</b>								
0-1	参照组		参照组		参照组		参照组	
2	0.26 (0.19, 0.34)	<0.001	0.38 (0.24, 0.53)	<0.001	0.13 (0.04, 0.23)	0.001	0.18 (0.11, 0.25)	<0.001
3	0.66 (0.56, 0.76)	<0.001	0.63 (0.43, 0.83)	<0.001	0.41 (0.28, 0.54)	<0.001	0.42 (0.33, 0.52)	<0.001
4-5	1.90 (1.70, 2.09)	<0.001	1.22 (0.84, 1.60)	<0.001	1.12 (0.88, 1.37)	<0.001	0.93 (0.75, 1.11)	<0.001
每增加 1 分	0.37 (0.33, 0.41)	<0.001	0.31 (0.23, 0.39)	<0.001	0.22 (0.17, 0.28)	<0.001	0.21 (0.17, 0.25)	<0.001
<b>肝脏生物学年龄加速</b>								
0-1	参照组		参照组		参照组		参照组	
2	0.19 (0.12, 0.27)	<0.001	0.39 (0.24, 0.53)	<0.001	0.13 (0.03, 0.22)	0.010	0.14 (0.07, 0.21)	0.010
3	0.50 (0.39, 0.60)	<0.001	0.62 (0.42, 0.82)	<0.001	0.40 (0.27, 0.53)	<0.001	0.21 (0.12, 0.31)	<0.001
4-5	1.06 (0.86, 1.26)	<0.001	1.20 (0.82, 1.58)	<0.001	0.94 (0.69, 1.18)	<0.001	0.16 (-0.02, 0.35)	0.080
每增加 1 分	0.25 (0.21, 0.29)	<0.001	0.30 (0.23, 0.38)	<0.001	0.20 (0.15, 0.25)	<0.001	0.09 (0.05, 0.13)	<0.001

### 第三章 研究结果

---

注：采用一般线性模型，调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态和文化水平。敏感性分析方案 1 为十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄；敏感性分析方案 2 为肝脏生物标志物经 RINT 转换后分性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析方案 3 为肝脏生物标志物经自然对数转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析方案 4 为在主分析构建方案基础上，纳入正交多项式。

### 3.3.4 亚组分析

图 3.14 展示采用多元线性回归模型，在性别、年龄、地区、文化水平和家庭年收入亚组中分析不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄及其加速的关联结果。不健康生活方式得分增加与肝脏生物学年龄及其年龄加速的增加在各亚组内均显著相关。

性别对不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄的关联存在效应修饰作用。男性人群不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄的关联较女性人群更强（交互  $P<0.001$ ）。在男性人群中，不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄增加 0.35 年（95% CI: 0.28-0.42）。在女性人群中，不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄增加 0.08 年（95% CI: 0.04-0.12）。年龄对不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄的关联存在效应修饰作用。 $\geq 70$  岁人群不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄的关联较 $<70$  岁人群更强（交互  $P<0.001$ ）。 $<70$  岁人群中，不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄及其加速的增加效应值较 $\geq 70$  岁人群中更强（交互  $P<0.001$ ）。在 $<70$  岁人群中，不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄增加 0.41 年（95% CI: 0.30-0.53）。在 $\geq 70$  岁中，不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄增加 0.77 年（95% CI: 0.63-0.92）。地区、文化水平和家庭年收入对肝脏生物学年龄加速与全因死亡的关联未见显著的效应修饰作用。

性别对不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄加速的关联存在效应修饰作用。男性人群不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄加速的关联较女性人群更强（交互  $P<0.001$ ）。在男性人群中，不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄加速增加 0.24 年（95% CI: 0.18-0.30）。在女性人群中，不健康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄增加 0.09 年（95% CI: 0.05-0.14）。年龄、地区、文化水平和家庭年收入对肝脏生物学年龄加速与全因死亡的关联未见显著的效应修饰作用。

### 第三章 研究结果

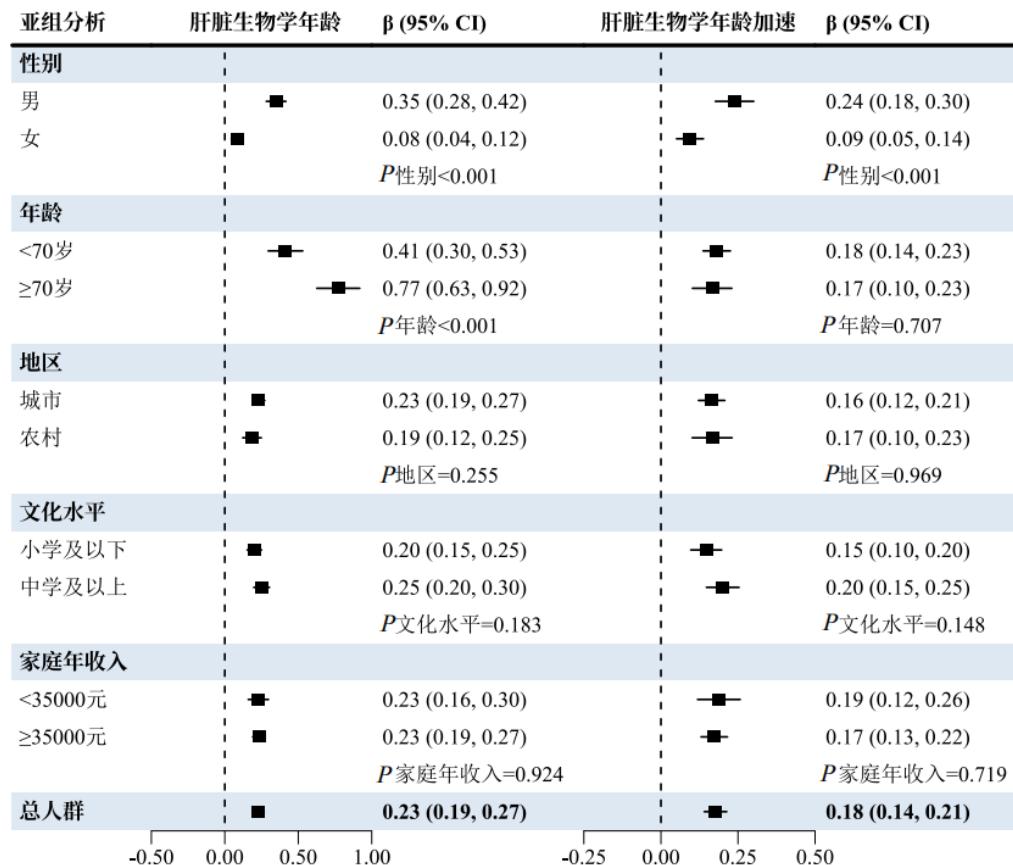


图 3.14 不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄及其年龄加速关联的亚组分析

注：CI，置信区间。 $\beta$  (95%CI) 表示不健康生活方式得分每增加 1 分肝脏生物学年龄及其年龄加速的变化值。采用一般线性回归模型，调整实足年龄、性别、城乡地区、空腹状态、文化水平和家庭年收入。

## 3.4 肝脏生物学年龄对生活方式与死亡关联的介导作用

### 3.4.1 肝脏生物学年龄及其年龄加速对生活方式与死亡关联的介导作用

图 3.14 展示肝脏生物学年龄及其年龄加速在不健康生活方式得分与全因死亡风险中的介导作用。研究结果显示，不健康生活方式得分与死亡风险存在总关联效应。在肝脏生物学年龄在不健康生活方式得分与全因死亡风险之间关联的中介分析中，生活方式得分每增加 1 分，死亡风险变化总效应为 1.271 (95%CI: 1.112, 1.454),  $P < 0.001$ ，肝脏生物学年龄的间接效应为 1.024 (95%CI: 1.015, 1.035),  $P < 0.001$ ，中介比例为 10.01%。在肝脏生物学年龄加速在不健康生活方式得分与全因死亡风险之间关联的中介分析中，生活方式得分每增加 1 分，死亡风险变化总效应为 1.281 (95%CI: 1.120, 1.464),  $P < 0.001$ ，肝脏生物学年龄加速的间接效应为 1.015 (95%CI: 1.007, 1.024),  $P = 0.002$ ，中介比例为 6.02%。因此，肝脏生物学年龄及其年龄加速介导了不健康生活方式得分与全因死亡风险之间的关联。

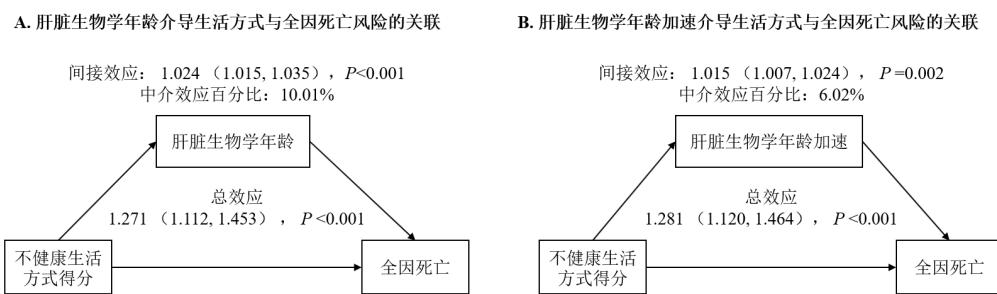


图 3.15 肝脏生物学年龄及其年龄加速介导不健康生活方式得分与全因死亡风险的关联

注：CI，置信区间；HR，风险比。图中汇报不健康生活方式得分每增加 1 分，全因死亡风险增加的总效应和肝脏生物学年龄及其年龄加速的间接效应的 HR (95%CI) 和  $P$  值。调整实足年龄、性别、城乡、空腹状态、文化水平和家庭年收入。

### 3.4.2 肝脏生物标志物对生活方式与死亡关联的介导作用

**表 3.15 展示肝脏生物标志物介导不健康生活方式得分与全因死亡风险的关联进行分析。5 个肝脏生物标志物介导不健康生活方式得分与全因死亡风险的关联 0.05%-6.75%。FAP 与全因死亡风险的总效应为 1.274 (95% CI: 1.113, 1.457)，间接效应为 1.272 (95%CI: 1.111, 1.455)，中介效应比例为 0.61%。LSM 的总效应为 1.291 (95%CI: 1.129, 1.477)，中介效应比例为 6.75%。ALT 总效应为 1.284 (95%CI: 1.122, 1.468)，中介效应为 0.05%，AST 总效应 1.283 (95%CI: 1.121, 1.467)，中介效应 1.31%。GGT 的总效应为 1.280 (95%CI: 1.120, 1.464)，直接效应为 1.270 (95%CI: 1.111, 1.453)，中介效应比例为 3.17%。**

表 3.15 肝脏生物标志物介导不健康生活方式得分与全因死亡风险的关联

肝脏生物标志物	不健康生活方式得分与全因死亡 HR (95%CI)		中介效应比例 (%)
	总效应	直接效应	
FAP (dB/m)	1.274 (1.113, 1.457)	1.272 (1.111, 1.455)	0.61
LSM (kPa)	1.291 (1.129, 1.477)	1.269 (1.109, 1.452)	6.75
ALT (U/L)	1.284 (1.122, 1.468)	1.284 (1.122, 1.468)	0.05
AST (U/L)	1.283 (1.121, 1.467)	1.279 (1.118, 1.462)	1.31
GGT (U/L)	1.280 (1.120, 1.464)	1.270 (1.111, 1.453)	3.17

注：CI，置信区间；HR，风险比。调整实足年龄、性别、城乡、空腹状态、文化水平和家庭年收入。

### 3.4.3 敏感性分析

表 3.16 展示 4 个敏感性分析构建肝脏生物学年龄在不健康生活方式得分与全因死亡风险之间的中介效应。以死亡为训练表型的敏感性分析肝脏生物学年龄在不健康生活方式得分与全因死亡风险之间的中介效应均显著，总效应 HR: 1.272-1.284 ( $P<0.001$ )，中介效应比例为 8.18-10.67%。肝脏生物学年龄加速在不健康生活方式得分与全因死亡风险之间的中介效应比例为 0.42-10.11%。实足年龄在不健康生活方式得分与全因死亡风险之间的中介效应分析显示，不健康生活方式得分每增加 1 分，全因死亡风险增加总效应 1.317 (1.150, 1.507)，直接效应为 1.287 (95%CI: 1.125, 1.473)，实足年龄在不健康生活方式得分与全因死亡风险之间的中介效应比例为 14.34%。

表 3.16 肝脏生物学年龄介导不健康生活方式得分与全因死亡风险关联的敏感性分析

	不健康生活方式得分与全因死亡 HR (95%CI)		中介效应比例 (%)
	总效应	直接效应	
<b>肝脏生物学年龄</b>			
敏感性分析 1	1.278 (1.118, 1.461)	1.245 (1.088, 1.425)	10.67
敏感性分析 2	1.284 (1.122, 1.468)	1.252 (1.094, 1.431)	10.25
敏感性分析 3	1.280 (1.120, 1.464)	1.253 (1.095, 1.432)	8.81
敏感性分析 4	1.272 (1.112, 1.454)	1.247 (1.090, 1.426)	8.18
<b>肝脏生物学年龄加速</b>			
敏感性分析 1	1.285 (1.123, 1.470)	1.270 (1.110, 1.453)	4.57
敏感性分析 2	1.284 (1.123, 1.469)	1.252 (1.095, 1.432)	10.11
敏感性分析 3	1.279 (1.118, 1.463)	1.261 (1.103, 1.443)	5.76
敏感性分析 4	1.284 (1.122, 1.468)	1.282 (1.121, 1.467)	0.42
实足年龄	1.317 (1.150, 1.507)	1.287 (1.125, 1.473)	8.21

注：CI，置信区间；HR，风险比。敏感性分析 1 为十折交叉验证法构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 2 为肝脏生物标志物经 RINT 转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 3 为肝脏生物标志物经自然对数转换后分城乡和性别构建肝脏生物学年龄；敏感性分析 4 为主析构建方案基础上，纳入正交多项式。

### 3.4.4 亚组分析

表 3.17 展示肝脏生物学年龄及其年龄加速对生活方式与死亡关联的中介作用。性别、年龄、地区和家庭年收入亚组中肝脏生物学年龄对生活方式与死亡关联的中介比例差异较大。在性别亚组分析中，男性人群中肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 17.86% (总效应 HR: 1.243, 直接效应 HR: 1.195)，在女性人群中肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 3.12 % (总效应 HR: 1.337, 直接效应 HR: 1.325)。在年龄亚组分析中，<70 岁人群中肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 8.06% (总效应 HR: 1.579, 直接效应 HR: 1.522)，≥70 岁人群中肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 39.43% (总效应 HR: 1.273, 直接效应 HR: 1.158)。在地区亚组分析中，城市人群中肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 30.88% (总效应 HR: 1.126, 直接效应 HR: 1.085)，农村人群中肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 4.85% (总效应 HR: 1.346, 直接效应 HR: 1.327)。在家庭年收入亚组分析中，年收入<35,000 元人群中肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 2.90% (总效应 HR: 1.425, 直接效应 HR: 1.410)，年收入≥35,000 元人群中肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 17.48% (总效应 HR: 1.189, 直接效应 HR: 1.154)。

性别和地区亚组中肝脏生物学年龄对生活方式与死亡关联的中介比例差异较大。在性别亚组分析中，男性人群中肝脏生物学年龄加速介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 11.04% (总效应 HR: 1.251, 直接效应 HR: 1.220)，在女性人群中肝脏生物学年龄加速介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 1.80% (总效应 HR: 1.338, 直接效应 HR: 1.331)。在地区亚组分析中，城市人群中肝脏生物学年龄加速介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 18.37% (总效应 HR: 1.143, 直接效应 HR: 1.115)，在农村人群中肝脏生物学年龄加速介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的中介效应比例为 3.40% (总效应 HR: 1.349, 直接效应 HR: 1.336)。

表 3.17 肝脏生物学年龄介导不健康生活方式与全因死亡风险关联的亚组分析

	肝脏生物学年龄			肝脏生物学年龄加速		
	总效应 HR (95%CI)	直接效应 HR (95%CI)	中介效应比例 (%)	总效应 HR (95%CI)	直接效应 HR (95%CI)	中介效应比例 (%)
<b>性别</b>						
男	1.243 (1.054, 1.465)	1.195 (1.012, 1.411)	17.86	1.251 (1.059, 1.476)	1.220 (1.033, 1.440)	11.04
女	1.337 (1.060, 1.686)	1.325 (1.050, 1.671)	3.12	1.338 (1.062, 1.684)	1.331 (1.056, 1.676)	1.80
<b>年龄</b>						
<70岁	1.579 (1.210, 2.058)	1.522 (1.166, 1.985)	8.06	1.558 (1.194, 2.032)	1.532 (1.173, 1.999)	3.81
≥70岁	1.273 (1.088, 1.490)	1.158 (0.989, 1.354)	39.43	1.262 (1.080, 1.473)	1.246 (1.067, 1.456)	5.30
<b>地区</b>						
城市	1.126 (0.875, 1.447)	1.085 (0.844, 1.396)	30.88	1.143 (0.886, 1.472)	1.115 (0.865, 1.437)	18.37
农村	1.346 (1.149, 1.576)	1.327 (1.131, 1.555)	4.85	1.349 (1.152, 1.581)	1.336 (1.140, 1.565)	3.40
<b>文化程度</b>						
小学及以下	1.244 (1.059, 1.461)	1.221 (1.039, 1.435)	8.41	1.253 (1.067, 1.471)	1.239 (1.055, 1.456)	4.70
初中及以上	1.390 (1.087,	1.342 (1.049, 1.718)	10.50	1.400 (1.092,	1.368 (1.067,	6.87

### 第三章 研究结果

	1.776)		1.793)	1.753)
<b>家庭年收入</b>				
<35,000 元	1.425 (1.143, 1.775)	1.410 (1.131, 1.758)	2.90	1.424 (1.144, 1.773) 1.398 (1.122, 1.741)
≥35,000 岁	1.189 (1.004, 1.408)	1.154 (0.973, 1.367)	17.48	1.211 (1.023, 1.434) 1.195 (1.008, 1.416)

注: CI, 置信区间; HR, 风险比。调整实足年龄、性别、城乡、空腹时间和文化水平。

### 3.5 研究结果小结

本研究共纳入 CKB 第三次重复调查肝超声和血生化检测数据合格的 22,773 名 45-95 岁研究对象，平均年龄 65.2 岁，女性占比 64.8%。截至 2022 年 12 月 31 日，平均随访时长 1.5 年，本研究纳入的分析的研究对象中共观察到 307 例死亡，包括 6 例肝脏疾病相关死亡与 301 例非肝脏疾病相关死亡。

#### (1) 肝脏生物学年龄构建与评价

肝脂肪化标志物 FAP 中位数为 249.0 (IQR: 52.0) dB/m，肝纤维化标志物 LSM 中位数为 6.9 (IQR: 3.0) kPa；3 个血清肝酶 ALT、AST、GGT 中位数分别为 20.0 (IQR: 11.5) U/L、22.8 (IQR: 8.5) U/L 和 22.2 (IQR: 16.1) U/L。5 个肝脏生物标志物在性别、文化程度、吸烟状况、体型间的分布差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。重度肝脂肪变性、肝纤维化程度升高和 GGT 水平升高与死亡风险增加相关 (HR: 1.80-2.62,  $P<0.05$ )。

将研究对象随机等分为训练集和检验集，纳入 5 个肝脏生物标志物，采用 Gompertz 比例风险模型，以死亡为训练表型构建肝脏生物学年龄。通过肝脏生物学年龄与实足年龄回归的残差计算肝脏生物学年龄加速。在训练集和检验集中，肝脏生物学年龄均值分别为 64.97 和 65.02 年，标准差分别为 9.35 和 9.21 年。肝脏生物学年龄与实足年龄高度相关，在训练集和检验集中肝脏生物学年龄与实足年龄的相关性均为 0.95，均方根误差分别为 2.78 年和 2.72 年。肝脏生物学年龄对全因死亡的预测能力大于实足年龄。在训练集和检验集中，肝脏生物学年龄 AUC 分别为 0.816 (95% CI: 0.775, 0.857) 和 0.788 (95% CI: 0.737, 0.839)，高于实足年龄的 0.797 (95% CI: 0.755, 0.838;  $P<0.05$ ) 和 0.769 (95% CI: 0.717, 0.822;  $P<0.05$ )。肝脏生物学年龄及其年龄加速与全因死亡风险的关联有统计学显著性。在全部研究对象中，肝脏生物学年龄加速每增加一个标准差 (2.8 年)，全因死亡风险增加 28% (HR: 1.28, 95% CI: 1.14-1.43)，肝脏疾病相关死亡风险增加 48% (HR: 1.48, 95% CI: 1.09-1.99)，非肝脏疾病相关死亡 27% (HR: 1.27, 95% CI: 1.14-1.42)。在训练集和检验集中，与肝脏生物学年龄加速 $<0$  年的研究对象相比，肝脏生物学年龄加速 $\geq 0$  年的研究对象死亡风险更高 ( $P<0.05$ )。

#### (2) 不健康生活方式与肝脏生物学年龄

当前吸烟、过量饮酒、不健康膳食摄入、低体力活动和不健康体型 5 种不健康生活方式与肝脏生物学年龄增加 0.12-0.37 年相关，与肝脏生物学年龄加速增加 0.10-0.27 年相关。与不健康生活方式得分 0-1 分组相比，不健康生活方式得分 2 分，3 分和 4-5 组，肝脏生物学年龄增加 0.19-1.17 年，肝脏生物学年龄加速增加 0.16-0.82 年。不健

康生活方式得分每增加 1 分，肝脏生物学年龄升高 0.23 年 (95% CI: 0.19–0.27)，肝脏生物学年龄加速升高 0.18 年 (95% CI: 0.15–0.22)，均具有统计学显著性 ( $P < 0.001$ )。肝脏生物学年龄和及其年龄加速在不健康生活方式得分与全因死亡风险的关联中存在中介效应，中介比例分别为 10.01% 和 6.02% ( $P < 0.05$ )。5 个肝脏生物标志物中，肝脂肪化标志物 FAP、肝纤维化标志物 LSM、和 3 个血清肝酶标志物 (ALT、AST 和 GGT) 介导不健康生活方式得分与全因死亡风险的关联 0.05%–6.75%。

总结来看，本研究构建的肝脏生物学年龄能较好拟合实足年龄，对死亡有较好的预测能力，肝脏生物学年龄加速与死亡的前瞻性关联显著。不健康生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的增加正相关，肝脏生物学年龄及其年龄加速可部分介导生活方式与死亡风险之间的关联。

## 第四章 讨论

### 4.1 肝脏生物学年龄的构建和评价

本研究利用 CKB 第三次重复调查研究数据，基于肝脏超声影像标志物和血清肝酶生物标志物指标，以死亡为训练表型，利用 Gompertz 比例风险模型，构建中老年人肝脏生物学年龄。研究结果显示，本研究构建的肝脏生物学年龄与实足年龄相关性强，对死亡的预测能力优于实足年龄，通过肝脏生物学年龄与实足年龄回归的残差计算肝脏生物学年龄加速，肝脏生物学年龄加速增大与全因死亡和肝脏疾病相关死亡风险均呈正向关联，与肝脏疾病相关死亡的关联略强于与全因死亡的关联。本研究所构建的肝脏生物学年龄及其年龄加速指标有望对中国中老年人衰老状态进行预警，指导中老年人群的健康管理。

本研究纳入 5 个肝脏生物标志物，即肝脂肪化标志物 FAP、肝纤维化标志物 LSM 和 3 个血清肝酶生物标志物（ALT、AST 和 GGT）构建肝脏生物学年龄模型。FAP 和 LSM 为肝脏振动控制瞬时弹性成像检测指标，分别量化肝脏脂肪浸润和纤维化程度<sup>[82]</sup>，3 个血清肝酶生物标志物可反应肝脏损伤<sup>[40]</sup>，5 个肝脏生物标志物可构成肝脏健康评估体系，此外，5 个肝脏生物标志物已普遍应用于评估肝脏健康状况的实践中<sup>[83-87]</sup>，具有易于检测、适用于大规模人群流行病学调查的优势。纳入 5 个肝脏生物标志物构建肝脏生物学年龄，既能反应肝脏健康状况，也具备广泛应用的潜力。然而，目前中国中老年人肝脏生物标志物与死亡风险的前瞻性关联研究有限，缺乏在同一研究人群中全面评估肝脏生物标志物与死亡风险的前瞻性关联和非线性关联的研究证据<sup>[88,89]</sup>。

参考既往研究和现有生物学年龄领域共识<sup>[13]</sup>，本研究首先系统分析了 5 个中国中老年人肝脏生物标志物随实足年龄的变化趋势和与死亡风险的前瞻性关联，为后续肝脏生物学年龄构建和评价提供基础。本研究发现与无肝脂肪化（FAP<244 dB/m）人群相比，重度肝脂肪化（FAP≥296 dB/m）人群死亡风险增加 80%（HR: 1.80, 95%CI: 1.07, 3.05），LSM 与全因死亡风险呈显著正向关联，LSM 每升高 1 个标准差，死亡风险增加 23%（HR: 1.23, 95%CI: 1.12, 1.35）。既往肝脂肪化和肝纤维化与死亡的关联研究证据主要基于西方人群数据<sup>[90-94]</sup>，本研究结果与既往研究结果基本一致，并补充了中国中老年人群重度肝脂肪变性和肝纤维化水平升高与死亡呈正向关联的研究证据。血清肝酶与死亡的非线性关联分析结果显示，血清肝酶 GGT 与全因死亡的正向关联效应值在较高水平时趋于平缓，血清肝酶标志物 AST 与死亡呈 U 形关联。尽管既往多项研究在西方自然人群队列中分析血清肝酶与死亡的关联<sup>[95-97]</sup>，但亚洲人群研究证据有

限，以及多基于体检数据库开展<sup>[98-100]</sup>。性别亚组分析显示女性人群中肝脂肪化标志物 FAP 和血清肝酶标志物 ALT 与实足年龄和全因死亡的复杂非线性关联。女性肝脏生物标志物与死亡的非线性关联可能受女性围绝经期雌激素变化影响。既往研究发现女性绝经后雌激素分泌改变，对肝脏糖代谢和脂代谢有较为显著的影响<sup>[101]</sup>。研究结果显示了在构建预警中老年人衰老的生物学年龄时分性别构建的必要性。通过分析肝脏生物标志物与训练表型（死亡）之间关联并分析其与死亡的非线性关联，为后续构建肝脏生物学年龄构建时模型选择提供依据。

不同于既往研究多采用第一代生物学年龄构建方法，本研究采用第二代生物学年龄构建方法，即采用以死亡为训练表型的 Gompertz 比例风险模型。Gompertz 比例风险模型方法是基于 Gompertz 曲线的参数估计风险预测模型。本研究以全因死亡为训练表型，纳入反应肝脂肪化水平的 FAP 和反应肝脏纤维化水平的 LSM 以及 3 个血清肝酶标志物 ALT、AST 和 GGT，结合肝脏生物标志物与死亡关联的强度与形状，分性别构建肝脏生物学年龄。采用 Gompertz 比例风险模型方法并分性别构建，综合考虑肝脏生物标志物性别差异和与死亡的关联的特点。本研究还利用基于 Gompertz 比例风险模型的多个敏感性分析方案，证实了该模型在中国人群中老年人中预测衰老的稳健性。

相较既往研究，本研究所构建的肝脏生物学年龄有以下三点优势。

首先，本研究纳入构建的肝脏生物标志物指标覆盖肝脏健康的多个维度，应用广泛，提升了本研究构建的肝脏生物学年龄的人群应用潜力。既往共 8 项研究在西方和中国人群中专门构建和评价了肝脏生物学年龄，或在构建多器官系统特异性生物学年龄时包含肝脏生物学年龄，既往研究纳入指标存在着较大差异。在构建肝脏生物学年龄的 2 项研究中，1 项研究在英国生物银行（UK biobank, UKB）的 43,267 名研究对象中，基于卷积神经网络模型以实足年龄为预测表型，利用肝脏磁共振影像数据构建了肝脏生物学年龄，测量成本高昂，普及性较差，难以应用于一般人群流行病学研究调查<sup>[41]</sup>。另 1 项研究在美国国家健康与营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES）的 3,193 名研究对象中仅纳入了血清肝酶指标，采用第一代 KDM 法构建肝脏生物学年龄，纳入指标类型单一，难以综合反应肝脏健康状况<sup>[42,45]</sup>。在多器官系统生物学年龄研究中构建肝脏生物学年龄时，主要基于数据驱动的方法纳入变量，变量筛选缺乏明确的器官系统特异性，临床转化应用价值相对较低<sup>[43-45,47]</sup>。本研究同时纳入了肝脏影像标志物和血清肝酶标志物，能够综合反应肝脂肪化、肝脏纤维化和肝脏代谢健康，纳入标志物普遍应用于评估肝脏健康状况的临床实践和慢性代谢性肝脏疾病的风险预测<sup>[83-87]</sup>，因此，未来本研究所构建的肝脏生物学年龄有较大的一般人群应用价值。

第二，本研究构建方法较第一代生物学年龄更新，为第二代生物学年龄构建思路，以死亡为训练表型，捕捉人群衰老风险。既往肝脏生物学年龄构建研究构建方法主要为以实足年龄为训练表型的第一代生物学年龄，这类指标将实足年龄作为衰老的替代表型，捕获生物标志物与实足年龄的关联信息，削弱生物学年龄对实际衰老状态的预测能力，无法分析生物标志物与死亡的关联信息<sup>[22,30]</sup>。既往6项研究以死亡为训练表型（附表2），纳入人体测量指标或血生化检测指标构建生物学年龄，3项汇报了构建的生物学年龄对全死因死亡的预测能力均优于实足年龄。Jia等<sup>[102]</sup>在239,291名UKB研究对象（平均年龄58.3岁）中，纳入代谢组学标志物，采用Gompertz比例风险模型构建代谢年龄。研究结果显示，代谢年龄对全因死亡的预测能力（AUC: 0.753）优于实足年龄（AUC: 0.702）。Liu等<sup>[31]</sup>在11,432 NHANES研究对象（20–84岁）中，纳入9个血生化生物标志物，采用Gompertz比例风险模型，以全因死亡为训练表型，构建表型年龄（PhenoAge）。研究结果显示，表型年龄对全因死亡的预测能力（AUC=0.879）优于实足年龄（AUC=0.856）。Fermín-Martínez等<sup>[30]</sup>使用18 794名NHANES研究对象（≥20岁，中位年龄45岁），利用皮褶厚度法和人体测量法测量了5类人体测量指标，采用Gompertz比例风险模型，以全因死亡为训练表型，分性别纳入体成分指标构建体测量年龄。在女性中纳入体重、腰臀比、大腿围、肩胛下和肱三头肌皮褶，在男性中纳入腰臀比、臂围和大腿围。研究结果显示，体测量年龄对全因死亡的预测能力（AUC=0.894）优于实足年龄（AUC=0.888）。Sehgal等<sup>[44]</sup>利用美国健康与退休研究队列5,127名研究对象（51–100岁），以死亡为训练表型，纳入血液生化标志物和DNA甲基化数据，基于主成分分析和弹性网状Cox比例风险模型方法，构建了包含肝脏生物学年龄在内的11个器官系统特异性生物学年龄，较既往第一代生物学年龄研究，以死亡为训练表型的肝脏生物学年龄与更多衰老相关结局（如全因死亡，癌症、心血管系统疾病、身体功能、认知功能等的关联等）关联显著。本研究对比了第一代生物学年龄方法KDM构建的肝脏生物学年龄和第二代Gompertz比例风险模型构建的肝脏生物学年龄。本研究发现第一代生物学年龄构建方法构建的肝脏生物学年龄加速与全因死亡、肝脏相关死亡关联均无统计学显著性，对死亡的预测能力小于实足年龄。本研究基于Gompertz比例风险模型构建的第二代肝脏生物学年龄加速与肝脏疾病相关死亡关联强于全因死亡关联，肝脏生物学年龄加速每增加1个标准差，肝脏疾病相关死亡和全因死亡风险分别增加50%（HR: 1.50; 95%CI: 1.01, 2.21）和23%（HR: 1.23; 95%CI: 1.09, 1.40）。肝脏生物学年龄对死亡的预测能力大于实足年龄（检验集AUC: 0.788, P<0.05）。总结既往研究和本研究结果发现，相较于第一代生物学年龄构建方法构建的肝脏生物学年龄，基于Gompertz比例风险模型的第二代肝脏生物学年龄指标对死亡的预测能力更优。本研究结果表明，基于Gompertz比例

风险模型构建的主分析模型和敏感性分析模型的结果稳健，考虑以分性别建模的主分析模型为核心方法，该模型既考虑了肝脏衰老生物标志物在衰老进程作用中的性别差异，结果可解释性佳，具备可推广潜能。

第三，本研究对构建的肝脏生物学年龄模型进行详细评价和全面汇报。既往生物学年龄评价结果汇报的不全面，缺乏前瞻性研究汇报与肝脏相关疾病结局的关联研究结果。仅 2 项研究汇报与肝脏疾病相关结局的前瞻性关联结果<sup>[47,48]</sup>。不同研究在汇报与衰老相关结局的关联时参照组，汇报单位也存在差异，故研究之间效应值的比较需谨慎<sup>[49]</sup>。本研究结合既往研究和领域共识，详尽报告总研究人群及亚组人群的肝脏生物学年龄及其年龄加速与实足年龄的相关性、对全因死亡的预测能力，与全因死亡、肝脏相关疾病死亡的前瞻性关联。本研究结果为未来在其他队列人群中验证该指标以及在人群调查中实际应用该指标提供了基础。

## 4.2 生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速的关联分析

本研究发现，五种不健康的生活方式（当前吸烟、过量饮酒、不健康膳食、不健康体型和缺乏体力活动）均与中国人群中老年人肝脏生物学年龄及其年龄加速呈正相关( $\beta$ : 0.12-0.37,  $P<0.001$ )。相对于不健康生活方式得分 0-1 分者，得 4-5 分者肝脏生物学年龄增加 1.17 (95%CI: 1.00, 1.35) 年，肝脏生物学年龄加速增加 0.82 (95% CI: 0.64, 1.00) 年。不健康生活方式每增加 1 分，肝脏生物学年龄增加 0.23 (0.19, 0.27) 年，肝脏生物学年龄加速增加 0.18 (95% CI: 0.14, 0.21) 年。本研究证实，肝脏生物学年龄能对不健康生活方式响应。

目前尚缺乏多种生活方式及生活方式评分与肝脏生物学年龄的关联研究证据<sup>[43]</sup>。本研究系统性地分析了五种不健康生活方式及不健康生活方式得分与肝脏生物学年龄及其加速之间的关联，补充了中国老年人多种生活方式及综合生活方式得分对肝脏特异性生物学年龄影响的研究证据。总结生活方式与肝脏生物学年龄及其年龄加速相关的研究证据，仅 2 项横断面研究评价了生活方式与肝脏生物学年龄的关联。Goallec 等<sup>[41]</sup>在 UKB 的 43,267 名研究对象中基于腹部磁共振影像数据构建了肝脏生物学年龄，分析发现多个生活方式（吸烟、饮酒、体力活动和膳食）相关变量与肝脏生物学年龄相关。Xing 等<sup>[42]</sup> 基于 KDM 利用 GGT、ALT、AST、白蛋白 4 个血液生化指标，在 NHANES 的 3,193 名研究对象中构建了肝脏生物学年龄，并计算 $\Delta$ 年龄（肝脏生物学年龄与实际年龄之差），分析膳食黄酮类化合物摄入与 $\Delta$ 年龄的关联，研究结果显示发现，较高的黄酮类化合物摄入量与肝脏的 $\Delta$ 年龄呈负相关，提示膳食黄酮类化合物的摄入有助于延缓肝脏的生物衰老过程。2 项包含肝脏生物学年龄的多器官系统特异性生物

学年龄研究，发现吸烟和体重变化可能与肝脏生物学年龄相关<sup>[43,48]</sup>。既往研究未评估综合生活方式评分对肝脏生物学年龄及其年龄加速的影响，本研究分析发现不健康生活方式，即吸烟、过量饮酒和不健康膳食、低体力活和不健康体型，与肝脏生物学年龄及其年龄加速的增加正向关联，不健康生活方式会增加肝脏生物学年龄及其年龄加速，即增加肝脏衰老。当以生活方式组合评分进行分析时，不健康生活方式得分每增加1分，肝脏生物学年龄加速0.23年，肝脏生物学年龄加速0.18年，均具有统计学显著性 ( $P<0.001$ )。

衰老是一种增龄伴随的机体功能衰退的过程，是慢性肝脏疾病的危险因素<sup>[103]</sup>，脂肪肝、肝纤维化和肝硬化等慢性肝脏疾病（Chronic liver diseases, CLD）及其死亡是评价肝脏衰老临床表型。既往研究表明，在一般人群、慢性乙肝病毒感染人群和代谢异常人群中采取综合生活方式干预措施均能有效预防肝癌发生及肝病相关死亡，生活方式因素在慢性肝脏疾病各阶段和疾病进展中起着关键作用<sup>[104]</sup>。CKB 既往研究证据表明，高危生活方式因素（吸烟、饮酒、体力活动和不健康体型）显著增加 CLD 的发病风险，人群从健康状态到首次慢性肝脏疾病发病、再到进一步的肝脏心血管代谢合并症以及死亡的疾病进程中生活方式因素均具有重要作用 (HR: 1.15-1.30)，生活方式因素与首次慢性肝脏疾病发病的关联效应值大于从首次慢性肝脏疾病发病到肝脏心血管代谢合并症的关联效应值<sup>[50]</sup>。本研究在既往研究的基础上，进一步补充了不健康生活方式与衰老关联的研究证据，在中国中老年人群中系统分析了多种生活方式因素对肝脏衰老的影响。

本研究构建的肝脏生物学年龄指标能对不健康生活方式因素产生响应。亚组分析结果表明，男性群体中肝脏生物学年龄加速与不健康生活方式之间的关联更为显著。该现象可能因为男性中不健康生活方式的比例较高，研究发现，男性中具有三种及以上不健康生活方式的比例为 44.1%，而女性为 11.0%。这一发现为早期识别和预警肝脏衰老高风险个体提供了可能，进而为精准实施个性化健康生活方式干预措施提供依据，从而有助于提高健康生活方式的普及。

### 4.3 肝脏生物学年龄及其年龄加速对生活方式与全因死亡风险的介导作用

本研究通过中介分析研究结果提示，肝脏生物学年龄介导了不健康生活方式与全因死亡风险之间的关联。肝脏生物学年龄及其年龄加速分别介导了生活方式与全因死亡关联的 10.01% 和 6.01%。

既往仅 2 项研究分析综合生物学年龄，即表型年龄 (PhenoAge) 和生理年龄，能

介导不健康生活方式与死亡风险之间的关联。本研究在既往研究证据的基础上，补充了器官系统特异性生物学年龄在不健康生活方式与死亡风险之间的关联中介作用的研究证据。1项研究基于405,944名40-69岁UKB的研究对象和9,972名20-84岁的NHANES研究对象，分析表型年龄和KDM生物学年龄在不健康生活方式（吸烟、饮酒、低体力活动、不健康膳食和不健康体型）与死亡风险之间的关联中的中介作用<sup>[105]</sup>。表型年龄纳入实足年龄和9个临床血液生化标志物，包括白蛋白、碱性磷酸酶、肌酐、血糖、C反应蛋白、淋巴细胞百分比、平均细胞体积、红细胞分布宽度和白细胞计数，采用Gompertz参数比例风险模型构建；生理年龄纳入实足年龄和7种临床血液生化标志物，包括白蛋白、肌酐、C反应蛋白、碱性磷酸酶、糖化血红蛋白、收缩压和总胆固醇，使用KDM构建。通过表型年龄和生理年龄与实足年龄回归的残差计算表型年龄加速和生理年龄加速指标。研究结果显示，不健康生活方式评分（吸烟、饮酒、低体力活动、不健康膳食和不健康体型）与表型年龄加速和生理年龄加速显著正相关（UKB:  $\beta=0.741$ ; NHANES:  $\beta=0.874$ ,  $P<0.001$ ）。表型年龄加速和生理年龄加速独立预测心血管疾病、癌症及全因死亡风险，并在不健康生活方式与不良健康结局的关联中发挥中介作用。在UKB中，表型年龄加速介导了不健康生活方式与心血管疾病、癌症和全因死亡风险关联的20.0%、17.8%和26.6%，生理年龄加速介导了生活方式与心血管疾病和全因死亡风险关联的18.7%和6.5%。在NHANES中，表型年龄加速介导了生活方式与癌症和全因死亡风险关联的25.7%和35.2%，生理年龄加速介导了生活方式评分与全因死亡风险关联的6.6%。1项研究基于UKB的134,616名研究对象，探讨NAFLD在不健康生活方式与主要心血管不良事件和全因死亡关联中的中介作用<sup>[106]</sup>。结果显示，NAFLD分别介导了生活方式与心血管不良事件和全因死亡关联的19.4%和21.7%。本研究结果显示，肝脏生物学年龄及其年龄加速分别介导了生活方式与全因死亡关联的10.01%和6.01%。

研究结果提示不健康生活方式可能通过加速肝脏衰老过程升高健康风险，其主要病生理机制可能为炎症与氧化应激。既往研究表明，包括不健康膳食模式、体力活动在内的不健康生活方式可能通过导致炎症发生与氧化应激水平增加，从而加速增龄过程中的肝脂肪化与肝纤维化<sup>[107,108]</sup>。此外，最新研究证据概述了在生理变化分子层面导致衰老的主要途径，其中涵盖12个已被证明与衰老关联密切的生物标志物（包括DNA不稳定、端粒损耗、表观遗传改变、蛋白质稳态丧失、营养感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭、细胞间通讯改变、巨噬失能、慢性炎症和生态失调）<sup>[109]</sup>。不健康生活方式可影响端粒损耗、介导线粒体生物功能、细胞间通讯动态网络和质量控制途径而加速衰老<sup>[110]</sup>。解析不同组织器官的衰老特征以及分子机制，是发展延缓衰老的干预手段、防治衰老相关疾病的重要理论基础。器官系统特异性衰老生物学年龄

的开发将为在延长健康寿命的有效干预措施提供改进的框架<sup>[103]</sup>。

本研究发现肝脂肪化生物标志物 FAP、肝纤维化生物标志物 LSM、血清肝酶生物标志物 (AST、ALT 和 GGT) 对不健康生活方式与全因死亡风险之间的中介作用效应为 0.05-6.75%。肝脏生物学年龄及其年龄加速指标对不健康生活方式与全因死亡风险之间的中介作用效应为 10.01% 和 6.01%。这些研究结果提示不健康生活方式可能部分通过增加中老年人群的肝脂肪化程度、肝脏纤维化程度以及损伤肝脏合成和代谢功能从而增大中老年人群死亡风险。

#### 4.4 本研究的公共卫生学意义

本研究构建和评价肝脏生物学年龄具有以下三点公共卫生意义。首先，本研究基于在广泛应用，测量简便的肝脏生物标志物，利用 Gompertz 比例风险模型，以死亡为训练表型，构建肝脏生物学年龄，并证实肝脏生物学年龄对死亡预测具有良好性能，有望作为早期识别健康风险和衰老预警的工具。本研究所构建的这项新的衰老预警指标肝脏生物学年龄，通过与实足年龄回归的残差计算的肝脏生物学年龄加速指标与全因死亡和肝脏疾病相关死亡均关联显著，有望区分具有相同实足年龄的中老年人的死亡风险。本研究纳入构建肝脏生物学年龄的 5 个肝脏生物标志物具有易于检测、适用于大规模人群流行病学调查的优势，基于 5 个肝脏生物标志物构建的肝脏生物学年龄具备广泛运用的潜力。

第二，本研究以肝脏生物学年龄为例，提供了器官系统视角的衰老科学的研究证据，提供了来源于中国大型中老年人群前瞻性队列研究的衰老科学研究证据，其方法和思路将有望促进对衰老科学的理解。本研究提供了肝脏生物学年龄对不健康生活方式产生响应的研究证据，丰富了对生活方式与肝脏健康、衰老及死亡之间的相互作用的生物学理解。既往研究提示不健康生活方式可能增加肝脂肪化、肝脏纤维化程度、损伤肝脏代谢功能从而加速肝脏衰老，增大中老年人群死亡风险。然而，现有衰老影响因素的研究仍然以动物实验为主<sup>[103]</sup>。现有动物试验研究证据表明，调整代谢活动或改变饮食的干预措施可以显著延长苍蝇、蠕虫甚至小鼠等物种的寿命，但动物模型中的研究结论应用在延缓人群衰老的效果仍待验证。在人群中开展以衰老相关结局（如死亡）为观察终点的临床干预试验需要长达十余年的随访，研究成本较高，研究对象随访率难以保证。肝脏生物学年龄有望作为衰老干预研究的替代指标，减少试验的随访时间，降低研究成本。现有的人群衰老影响因素的研究样本量较少 (<10,000 人)<sup>[41,42]</sup>，以横断面研究和队列研究为主，以西方人群为主。然而，西方人群衰老生物标志物的影响因素研究证据不一定适用于中国人群，首先是中国人群慢性肝脏疾病病因和西方

人群存在差异<sup>[111]</sup>；其次我国人群生活方式与西方人群存在差异<sup>[112]</sup>，因此，本研究提供了中国人群队列研究证据，并构建了能反应死亡风险的，对衰老干预措施有效响应的反应肝脏健康的中国中老年人肝脏生物学年龄指标。

第三，本研究构建的肝脏生物学年龄未来具有较大的应用潜力，并为利用人群队列数据开展衰老科学研究提供思路。本研究纳入测量便捷以及成本低的健康评估指标，基于大规模自然人群队列数据，利用统计学模型，构建了能评价人群衰老程度的肝脏生物学年龄，并发现该指标能对衰老重要影响因素即生活方式产生响应。本研究构建肝脏生物学年龄所需的肝脏影像标志物和血清肝酶标志物检测快速简便，增强了预测模型的实用价值。这一思路和研究模式有助于促进流行病学队列研究、统计学和衰老科学等多学科知识融合，为未来衰老的影响因素研究提供启发。

## 4.5 优势与局限性

本研究主要有以下四点优势：(1) 研究在设计、数据收集和分析阶段均进行了严格的质量控制，确保了数据的准确性和研究的有效性。现场调查采取严格的质控措施，采集到的信息缺失率低；队列随访通过链接多种监测或数据系统进行，所获取的疾病或死亡信息比依赖研究对象自报更全面、准确；队列人群的失访率低于1%。上述要素均保证了研究结果具有较好的内部真实性。(2) CKB队列项目覆盖了全国的5个城市和5个农村地区，所纳入的研究对象具有不同的社会经济特征。(3) 研究基于肝脏生物标志物，采用第二代生物学年龄构建方法构建肝脏生物学年龄，提高了对死亡风险预测的准确性。(4) 全面的生活方式评估，考虑了包括膳食、体力活动、吸烟、饮酒和不健康体型在内的多种生活方式因素，分析了生活方式对肝脏生物学年龄的影响。有助于制定中老年人群肝脏衰老防控策略。

本研究具有以下四点局限性：(1) 研究对象为中国中老年人群，可能影响结果在更年轻人群或其他种族人群中的适用性。(2) 肝脏生物学年龄的构建和验证主要在CKB队列中进行，尽管既往1项研究外部验证了第二代生物学年龄方法构建的生物学年龄对死亡的预测能力强于实足年龄<sup>[31]</sup>，提示第二代生物学年龄方法的优越性，但本研究所构建的肝脏生物学年龄需要在其他独立人群中进行进一步验证其性能。后续研究将在有更长随访时间、在基线特征有差异性的人群中寻找外部验证。(3) 生活方式与肝脏生物学年龄的相关性研究部分的分析基于横断面数据。尽管研究对死亡进行了前瞻性随访，并发现了肝脏生物学年龄在生活方式与死亡关联中的中介效应，但本研究无法确立生活方式和生物学年龄的因果关联。(4) 本研究死亡随访时间较短，中位随访时间1.5年。肝脏生物学年龄对短期死亡具有良好预测能力，未来需延长随访验证其

长期预警价值。(5) 尽管研究排除了自报患有恶性肿瘤、慢性肝炎或肝硬化的研究对象，并在分析中调整了多种可能的影响因素，但仍可能存在因其他因素导致的残余混杂。

## 第五章 结论及展望

本研究基于 CKB 队列第三次重复调查招募的 22,773 名中老年人研究数据，纳入肝脏生物标志物，以全因死亡为训练表型，构建了预测性能良好、有望捕获肝脏特异性衰老特征的肝脏生物学年龄。不健康生活方式（吸烟、过量饮酒、不健康膳食、低体力活和不健康体型）和不健康生活方式评分，与肝脏生物学年龄及其年龄加速的增加正相关；肝脏生物学年龄及其年龄加速可部分介导生活方式与死亡风险之间的关联。

基于本研究提出以下四点展望。第一，本研究构建肝脏生物学年龄的思路将有望为多器官系统特异性生物学年龄的构建提供参考。可进一步结合多组学数据，构建器官系统特异性生物学年龄，为衰老机制探索提供思路。第二，未来可以继续结合遗传数据，探索器官系统特异性衰老进程，为器官系统特异性生物学年龄的临床应用提供理论基础，为疾病的早期预测和干预提供思路和方法。开展器官系统特异性生物学年龄的全基因组关联研究（Genome-wide association studies, GWAS），及以器官系统特异性生物学年龄为暴露，死亡或衰老相关疾病为结局的孟德尔随机化研究，分析器官系统特异性生物学年龄与疾病结局的潜在因果关联。第三，未来的研究可以结合遗传数据，环境暴露数据，探索遗传、环境、生活方式影响因素之间对生物学年龄的复杂作用，为分层干预提供依据。第四，未来的研究可以基于干预试验研究，探索改变生活方式的具体成分（如特定饮食模式或运动类型）对生物学年龄及其加速的影响。

根据《健康中国 2030 规划纲要》，实施健康中国战略应坚持预防为主，倡导健康文明生活方式，预防控制重大疾病<sup>[114]</sup>。未来，该肝脏生物学年龄指标有望在一级预防中评估中老年人群健康状况，指导生活方式健康宣教和制定个性化的衰老干预方案。本研究结果支持了推广健康生活方式的重要性，有望为公共卫生政策制定提供依据。

## 参考文献

- [1] 施小明. 新形势下我国老年人口面临的主要公共卫生挑战[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(44): 3613-3619.
- [2] Moqri M, Herzog C, Paganik J R, et al. Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions[J]. Cell, 2023, 186(18): 3758-3775.
- [3] 曹利美, 陈淑婷, 王彤. 生物学年龄量化方法研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(3): 516-520.
- [4] 陈晨, 张莹, 杨睿悦, 等. 生物学年龄在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.
- [5] Wu X-N, Xue F, Zhang N, et al. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019[J]. BMC public Health, 2024, 24(1): 363.
- [6] Wong V W-S, Ekstedt M, Wong G L-H, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD[J]. Journal of Hepatology, 2023, 79(3): 842-852.
- [7] Riazi K, Azhari H, Charette J H, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology, 2022, 7(9): 851-861.
- [8] Liu S, Wan H, Yang L, et al. High prevalence of steatotic liver disease and fibrosis in the general population: A large prospective study in China[J]. Journal of Hepatology, 2025, 82(1): e23-e25.
- [9] Man S, Deng Y, Ma Y, et al. Prevalence of Liver Steatosis and Fibrosis in the General Population and Various High-Risk Populations: A Nationwide Study With 5.7 Million Adults in China[J]. Gastroenterology, 2023, 165(4): 1025-1040.
- [10] Aging Biomarker Consortium, Jiang M, Zheng Z, et al. A biomarker framework for liver aging: the Aging Biomarker Consortium consensus statement[J]. Life Medicine, 2024: Inae004.
- [11] Li Y, Wang K, Jigeer G, et al. Healthy Lifestyle and the Likelihood of Becoming a Centenarian[J]. JAMA network Open, 2024, 7(6): e2417931.
- [12] Sun Q, Yu D, Fan J, et al. Healthy lifestyle and life expectancy at age 30 years in the Chinese population: an observational study[J]. The Lancet Public Health, 2022, 7(12): e994-e1004.
- [13] Moqri M, Herzog C, Paganik J R, et al. Validation of biomarkers of aging[J]. Nature Medicine, 2024, 30(2): 360-372.
- [14] Aging Biomarker Consortium, Bao H, Cao J, et al. Biomarkers of aging[J]. Science China Life Sciences, 2023, 66(5): 893-1066.

- [15] Qiu W, Chen H, Kaeberlein M, et al. ExplaiNABle BioLogical Age (ENABL Age): an artificial intelligence framework for interpretable biological age[J]. *The Lancet Healthy Longevity*, 2023, 4(12): e711-e723.
- [16] Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates[J]. *Molecular Cell*, 2013, 49(2): 359-367.
- [17] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types[J]. *Genome Biology*, 2013, 14(10): R115.
- [18] Fleischer J G, Schulte R, Tsai H H, et al. Predicting age from the transcriptome of human dermal fibroblasts[J]. *Genome Biology*, 2018, 19(1): 221.
- [19] Wood T, Kelly C, Roberts M, et al. An interpretable machine learning model of biological age[J]. *F1000Research*, 2019, 8: 17.
- [20] Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(5): e12799.
- [21] Lehallier B, Gate D, Schaum N, et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(12): 1843-1850.
- [22] Zhang Q, Vallerga C L, Walker R M, et al. Improved precision of epigenetic clock estimates across tissues and its implication for biological ageing[J]. *Genome Medicine*, 2019, 11(1): 54.
- [23] Fransquet P D, Wrigglesworth J, Woods R L, et al. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Epigenetics*, 2019, 11(1): 62.
- [24] 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.
- [25] Levine M E. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age?[J]. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2013, 68(6): 667-674.
- [26] Klemara P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2006, 127(3): 240-248.
- [27] 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.
- [28] Krøll J, Saxtrup O. On the use of regression analysis for the estimation of human biological age[J]. *Biogerontology*, 2000, 1(4): 363-368.
- [29] Chen A T, Thrush K L, Wang Y, et al. A computational solution for bolstering reliability of epigenetic clocks: implications for clinical trials and longitudinal tracking[J]. *Nature Aging*, 2022, 2(7): 644-661.
- [30] Fermín-Martínez C A, Márquez-Salinas A, Guerra E C, et al. AnthropoAge, a novel approach to integrate body composition into the estimation of biological age[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(1): e13756.

- [31] Liu Z, Kuo P-L, Horvath S, et al. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study[J]. PLoS Medicine, 2018, 15(12): e1002718.
- [32] Levine M E, Lu A T, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan[J]. Aging, 2018, 10(4): 573-591.
- [33] Lu A T, Quach A, Wilson J G, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan[J]. Aging, 2019, 11(2): 303-327.
- [34] Zhang Y, Wilson R, Heiss J, et al. DNA methylation signatures in peripheral blood strongly predict all-cause mortality[J]. Nature Communications, 2017, 8: 14617.
- [35] Cohen N M, Lifshitz A, Jaschek R, et al. Longitudinal machine learning uncouples healthy aging factors from chronic disease risks[J]. Nature Aging, 2024, 4(1): 129-144.
- [36] Putin E, Mamoshina P, Aliper A, et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development[J]. Aging, 2016, 8(5): 1021-1033.
- [37] Lehallier B, Shokhirev M N, Wyss-Coray T, et al. Data mining of human plasma proteins generates a multitude of highly predictive aging clocks that reflect different aspects of aging[J]. Aging Cell, 2020, 19(11): e13256.
- [38] 陈璐, 樊俊宁, 孙点剑一, 等. 生物学年龄评价方法进展[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(09): 1683-1688.
- [39] He Y, Su Y, Duan C, et al. Emerging role of aging in the progression of NAFLD to HCC[J]. Ageing Research Reviews, 2023, 84: 101833.
- [40] Aging Biomarker Consortium, Jiang M, Zheng Z, et al. A biomarker framework for liver aging: the Aging Biomarker Consortium consensus statement[J]. Life Medicine, 2024, 3(1): Inae004.
- [41] Le Goallec A, Diai S, Collin S, et al. Using deep learning to predict abdominal age from liver and pancreas magnetic resonance images[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 1979.
- [42] Xing W, Gao W, Zhao Z, et al. Dietary flavonoids intake contributes to delay biological aging process: analysis from NHANES dataset[J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 492.
- [43] Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose S M, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling[J]. Nature Medicine, 2020, 26(1): 83-90.
- [44] Sehgal R, Markov Y, Qin C, et al. Systems Age: A single blood methylation test to quantify aging heterogeneity across 11 physiological systems[J]. bioRxiv: The Preprint Server for Biology, 2024: 2023.07.13.548904.
- [45] Nie C, Li Y, Li R, et al. Distinct biological ages of organs and systems identified from a multi-omics study[J]. Cell Reports, 2022, 38(10): 110459.
- [46] Tian Y E, Cropley V, Maier A B, et al. Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality[J]. Nature Medicine, 2023, 29(5):

- 1221-1231.
- [47] Oh H S-H, Rutledge J, Nachun D, et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease[J]. *Nature*, 2023, 624(7990): 164-172.
- [48] Goeminne L J E, Vladimirova A, Eames A, et al. Plasma protein-based organ-specific aging and mortality models unveil diseases as accelerated aging of organismal systems[J]. *Cell Metabolism*, 2025, 37(1): 205-222.e6.
- [49] Tian Y E, Cropley V, Maier A B, et al. Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality[J]. *Nature Medicine*, 2023, 29(5): 1221-1231.
- [50] Pang Y, Han Y, Yu C, et al. The role of lifestyle factors on comorbidity of chronic liver disease and cardiometabolic disease in Chinese population: A prospective cohort study[J]. *The Lancet Regional Health. Western Pacific*, 2022, 28: 100564.
- [51] Powell E E, Wong V W-S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Lancet (London, England)*, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [52] Lloyd-Jones D M, Allen N B, Anderson C A M, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2022, 146(5): e18-e43.
- [53] Wang X, Wang A, Zhang R, et al. Life's Essential 8 and MAFLD in the United States[J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 78(2): e61-e63.
- [54] Fan H, Xu C, Li W, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics Are Associated with Reduced Severity of Hepatic Steatosis and Liver Fibrosis Detected by Transient Elastography[J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5344.
- [55] Wang L, Yi J, Guo X, et al. Associations between life's essential 8 and non-alcoholic fatty liver disease among US adults[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 616.
- [56] Mazidi M, Katsiki N, Mikhailidis D P, et al. Ideal cardiovascular health associated with fatty liver: Results from a multi-ethnic survey[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 129-135.
- [57] DeCoste L R, Wang N, Palmisano J N, et al. Adherence to Ideal Cardiovascular Health Metrics Is Associated With Reduced Odds of Hepatic Steatosis[J]. *Hepatology Communications*, 2021, 5(1): 74-82.
- [58] Oni E, Ogunmoroti O, Allen N, et al. Life's Simple 7 and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiethnic Study of Atherosclerosis[J]. *The American Journal of Medicine*, 2021, 134(4): 519-525.
- [59] Shim S Y, Jung S J, Kim S U, et al. Ideal cardiovascular health metrics and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults[J]. *Clinical Hypertension*, 2023, 29(1): 3.
- [60] Liu H, Yao Y, Wang Y, et al. Ideal cardiovascular health metrics and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in northern China[J]. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2019, 39(5): 950-955.

- [61] He P, Zhang Y, Ye Z, et al. A healthy lifestyle, Life's Essential 8 scores and new-onset severe NAFLD: A prospective analysis in UK Biobank[J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 2023, 146: 155643.
- [62] Jang E-H, Chang Y, Ryu S, et al. Cardiovascular Health Metrics in the Development and Regression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study[J]. Journal of Clinical Medicine, 2019, 8(5): 610.
- [63] Wang L, Li M, Zhao Z, et al. Ideal Cardiovascular Health Is Inversely Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Analysis[J]. The American Journal of Medicine, 2018, 131(12): 1515.e1-1515.e10.
- [64] Liu X, Yang W, Petrick J L, et al. Higher intake of whole grains and dietary fiber are associated with lower risk of liver cancer and chronic liver disease mortality[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 6388.
- [65] Huang Y, Xu J, Yang Y, et al. Association between Lifestyle Modification and All-Cause, Cardiovascular, and Premature Mortality in Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. Nutrients, 2024, 16(13): 2063.
- [66] Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40(6): 1652-1666.
- [67] 郭彧, 余灿清, 吕筠, 等. 大型自然人群队列示范研究进展与成果[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(1): 1-6.
- [68] Duan W J, Wang X Z, Ma A L, et al. Multicenter prospective study to validate a new transient elastography device for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Journal of Digestive Diseases, 2020, 21(9): 519-525.
- [69] Qu Y, Song Y-Y, Chen C-W, et al. Diagnostic Performance of FibroTouch Ultrasound Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Hepatic Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Clinical and Translational Gastroenterology, 2021, 12(4): e00323.
- [70] Zhu N, Yu C, Guo Y, et al. Adherence to a healthy lifestyle and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a 10-year prospective study of 0.5 million people[J]. The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 2019, 16(1): 98.
- [71] Qin C, Guo Y, Pei P, et al. The Relative Validity and Reproducibility of Food Frequency Questionnaires in the China Kadoorie Biobank Study[J]. Nutrients, 2022, 14(4): 794.
- [72] Fan M, Yu C, Guo Y, et al. Effect of total, domain-specific, and intensity-specific physical activity on all-cause and cardiovascular mortality among hypertensive adults in China[J]. Journal of Hypertension, 2018, 36(4): 793-800.
- [73] China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Healthy lifestyle and life expectancy free of major chronic diseases at age 40 in China[J]. Nature Human Behaviour, 2023.
- [74] Han Y, Hu Y, Yu C, et al. Lifestyle, cardiometabolic disease, and multimorbidity in a

- prospective Chinese study[J]. European Heart Journal, 2021, 42(34): 3374–3384.
- [75] Lv Y, Zhang Y, Li X, et al. Body mass index, waist circumference, and mortality in subjects older than 80 years: a Mendelian randomization study[J]. European Heart Journal, 2024, 45(24): 2145–2154.
- [76] Blanche P, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks[J]. Statistics in Medicine, 2013, 32(30): 5381–5397.
- [77] Austin P C, Fine J P. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data[J]. Statistics in Medicine, 2017, 36(27): 4391–4400.
- [78] HARRINGTON D P, FLEMING T R. A class of rank test procedures for censored survival data[J]. Biometrika, 1982, 69(3): 553–566.
- [79] Chien L-C. A rank-based normalization method with the fully adjusted full-stage procedure in genetic association studies[J]. PloS One, 2020, 15(6): e0233847.
- [80] Huang Y-T, Yang H-I. Causal Mediation Analysis of Survival Outcome with Multiple Mediators[J]. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2017, 28(3): 370–378.
- [81] Lv J, Yu C, Guo Y, et al. Adherence to Healthy Lifestyle and Cardiovascular Diseases in the Chinese Population[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 69(9): 1116–1125.
- [82] Qu Y, Song Y-Y, Chen C-W, et al. Diagnostic Performance of FibroTouch Ultrasound Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Hepatic Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Clinical and Translational Gastroenterology, 2021, 12(4): e00323.
- [83] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病防治指南（2024年版）[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418–434.
- [84] Hepatology C S Of, Association C M. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2019, 27(11): 846–865.
- [85] 中华医学会感染病学分会, 肝炎炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝炎炎症及其防治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 07(01): 4–12.
- [86] Rinella M E, Neuschwander-Tetri B A, Siddiqui M S, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2023, 77(5): 1797–1835.
- [87] Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F, et al. Development, validation, and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population: a multicohort study[J]. The Lancet, 2023, 402(10406): 988–996.
- [88] Lee S W, Huang D Q, Bettencourt R, et al. Low liver fat in non-alcoholic steatohepatitis-related significant fibrosis and cirrhosis is associated with hepatocellular carcinoma, decompensation and mortality[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2024, 59(1): 80–88.

- [89] Kouvari M, Chrysohou C, Damigou E, et al. Non-invasive tools for liver steatosis and steatohepatitis predict incidence of diabetes, cardiovascular disease and mortality 20 years later: The ATTICA cohort study (2002–2022)[J]. *Clinical Nutrition* (Edinburgh, Scotland), 2024, 43(3): 900–908.
- [90] Park J, Kim G, Kim H, et al. The association of hepatic steatosis and fibrosis with heart failure and mortality[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2021, 20(1): 197.
- [91] Dulai P S, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2017, 65(5): 1557–1565.
- [92] Simon T G, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort[J]. *Gut*, 2021, 70(7): 1375–1382.
- [93] Unalp-Arida A, Ruhl C E. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population[J]. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2016, 63(4): 1170–1183.
- [94] Golabi P, Paik J, Reddy R, et al. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States[J]. *BMC Gastroenterology*, 2019, 19: 56.
- [95] Monami M, Bardini G, Lamanna C, et al. Liver enzymes and risk of diabetes and cardiovascular disease: results of the Firenze Bagno a Ripoli (FIBAR) study[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2008, 57(3): 387–392.
- [96] Ruhl C E, Everhart J E. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 477–485.e11.
- [97] Lee T H, Kim W R, Benson J T, et al. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community[J]. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2008, 47(3): 880–887.
- [98] Kunlin X, Chienhua C, Shanpou T, et al. Loss of Life Expectancy by 10 Years or More From Elevated Aspartate Aminotransferase: Finding Aspartate Aminotransferase a Better Mortality Predictor for All-Cause and Liver-Related than Alanine Aminotransferase[J]. *The American journal of Gastroenterology*, 2019, 114(9).
- [99] Choi K M, Han K, Park S, et al. Implication of liver enzymes on incident cardiovascular diseases and mortality: A nationwide population-based cohort study[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 3764.
- [100] Cho E J, Jeong S-M, Chung G E, et al. Gamma-glutamyl transferase and risk of all-cause and disease-specific mortality: a nationwide cohort study[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 1751.
- [101] Goossens G H, Jocken J W E, Blaak E E. Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver[J]. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2021, 17(1): 47–66.
- [102] Jia X, Fan J, Wu X, et al. A Novel Metabolomic Aging Clock Predicting Health Outcomes and Its Genetic and Modifiable Factors[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(43): 2406670.

- [103] Cai Y, Song W, Li J, et al. The landscape of aging[J]. Science China. Life Sciences, 2022, 65(12): 2354-2454.
- [104] Saran U, Humar B, Kolly P, et al. Hepatocellular carcinoma and lifestyles[J]. Journal of Hepatology, 2016, 64(1): 203-214.
- [105] Li X, Cao X, Zhang J, et al. Accelerated aging mediates the associations of unhealthy lifestyles with cardiovascular disease, cancer, and mortality[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2024, 72(1): 181-193.
- [106] Wentao W, Wen M, Shiqi Y, et al. Associations of Unhealthy Lifestyle and Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Cardiovascular Healthy Outcomes[J]. Journal of the American Heart Association, 2023, 12(23).
- [107] Anonymous. Oxidative stress, inflammation and hormesis: The role of dietary and lifestyle modifications on aging[J]. Neurochemistry International, 2023, 164: 105490.
- [108] Ungvari Z. PCSK9 Inhibition: A Novel Approach to Attenuate Cardiovascular and Liver Aging[J]. JACC. Basic to translational Science, 2023, 8(10): 1354-1356.
- [109] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe[J]. Cell, 2023, 186(2): 243-278.
- [110] Blackburn E H, Epel E S, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection[J]. Science, 2015, 350(6265): 1193-1198.
- [111] 庞元捷, 余灿清, 郭彧, 等. 中国成年人行为生活方式与主要慢性病的关联——来自中国慢性病前瞻性研究的证据[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(03): 369-375.
- [112] Walters R G, Millwood I Y, Lin K, et al. Genotyping and population characteristics of the China Kadoorie Biobank[J]. Cell Genomics, 2023, 3(8): 100361.
- [113] Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data[J]. Nature reviews. Genetics, 2022, 23(12): 715-727.
- [114] “健康中国 2030”规划纲要[R]. 中共中央、国务院办公厅, 2016.
- [115] Fong S, Pabis K, Latumalea D, et al. Principal component-based clinical aging clocks identify signatures of healthy aging and targets for clinical intervention[J]. Nature Aging, 2024, 4(8): 1137-1152.
- [116] Bortz J, Guariglia A, Klaric L, et al. Biological age estimation using circulating blood biomarkers[J]. Communications Biology, 2023, 6(1): 1-10.

## 附录

### 附录A. 生物学年龄构建方法

附表 1 生物学年龄构建方法

方法 <sup>[3]</sup>	描述	优点	局限性
多重线性回归	最早建立的方法之一, 基于与实足年龄相关性筛选纳入指标, 后进行回归	计算简便, 易于解释	对年龄谱两端生物学年龄的估计存在失真, 可能导致较低的决定系数; 纳入与 CA 的相关衰老生物标志物, 存在“生物标志物悖论”
PCA	主成分分析转换变量以解释最多的方差; 常为 5 个步骤: 相关分析、稳定性分析、冗余分析、PCA 和方程构建	对年龄谱两端的生物学年龄估计进行校正, 避免多重线性回归的缺陷	仍然为线性的, 未解决“生物标志物悖论”
KDM	不使用线性回归作为基本工具, 通过计算 BA、CA 和生物标志物之间的数学关系, 基于关联强度得出加权总和	将实足年龄纳入模型, 提高了生物学年龄估计精度, 阐明了已知的“生物标志物悖论”的相对性	在某些情况下可能需要更多的计算资源, 仍然以 CA 为训练表型
Gompertz 比例风险模型	以死亡为训练表型, 基于“死亡风险随年龄呈指数增长”的假设	能够有效量化生理衰老过程中的非线性风险变化, 预测效度高且与临床结局强关联, 参数可解释性强, 适应性别异质性	需要样本重组的队列数据, 依赖数据质量和指标选择, 与其他模型互补以提高预测能力
机器学习	从数据中学习关系, 无需事先定义关系, 包括线性模型和非线性模型 (如支持向量机、K 近邻法和随机森林等)	预测模型无需对潜在机制进行强有力假设, 适用于高维、异构、稀疏和不规则数据	通常需要特征提取以获得稳健性, 需要专业领域知识
深度学习	利用多层非线性计算单元建模复杂关系, 包括递归神经网络、卷积神经网络、生成对抗网络和迁移学习技术等	能够对复杂数据进行解读, 基于图像开发生物学年龄模型; 结合穿戴移动设备提供的身体活动数据开发生物学年龄模型	需要大量数据训练模型, 计算资源消耗大, 可能存在过拟合风险
多系统生理失调	测量各系统生物标志物值与参考群体平均值的距离, 进行对数转换	可作为从健康状态过渡到非健康状态的临床前指标	不能直接与实足年龄进行比较
其他方法 衰弱	衰弱表型和衰弱指数是常见的 2 种衰弱测量方法	应用广泛, 基于临床检测指标利于转化为临床实践	不能直接与实足年龄进行比较
结构方程模型	基于变量的协方差矩阵 来分析多指标变量间复杂关系结构	已用于衰老研究, 可能为分析潜在变量和各因素之间的相互作用提供思路	不能直接与实足年龄进行比较

## 附录

附表 2 基于第二代生物学年龄方法纳入体测量指标和血生化检测标志物构建生物学年龄的研究进展

参考文献	指标名称	构建人群	验证人群	纳入指标	构建模型和训练 表型	实足年龄 相关性	生物学年龄对死亡预测		优点与局限性
							AUC	HR	
Levine 等, 2018 <sup>[32]</sup> ; Liu 等, 2018 <sup>[31]</sup>	表型年龄 (PhenoAge)	9,926 名 ≥20 岁成年人,NHANES III, 随访 23 年	11,432 名 20-84 岁及 185 名 ≥85 岁成年人, NHANES IV; 随访 12.6 年	年龄和 9 个临床血生化检查指标	Gompertz 比例风险模型; 全因死亡	r=0.96	0.879	1.09, 每增加 1 个单位	不同亚组人群仍然适用, 与疾病负担的强关联, 方法学严谨性; 缺乏纵向数据
Martínez 等 , 2023 <sup>[30]</sup>	人体测量年 龄	11,774 名 ≥20 岁成年人,NHANES III	7,020 名 ≥20 岁 NHANES IV, 平均随访时间 15.6 年	10 个人体测量指标	Gompertz 比例风险模型; 全因死亡	-	0.876	-	构建性别差异性体成分生物学年龄; 未评估纵向变化, 未纳入其他衰老相关因素
Jia 等, 2024 <sup>[102]</sup>	MetaboAge Mort	239,291 名中位年龄 58.3 岁成年人, UKB, 中位随访时间 13.9 年	内验证 (训练集: 检验集为 7: 3)	249 个代谢物	Gompertz 比例风险模型	r = 0.85	0.756	1.07, 每增加 1 个单位	综合分析了代谢生物学年龄的可改变和不可改变的危险因素
Fong 等, 2024 <sup>[115]</sup>	LinAge	1775 名 40-84 岁成年人, NHANES III; 159 名 20-50 岁 CALERIE 热量摄入限制干预实验对象	2036 名 40-84 岁成年人,	61 个临床检测参数	主成分分析结合 Cox 比例风险模型; 全因死亡	r=0.90	0.864	2.43, 每增加 1 个单位	结合主成分分析法拓展第二代生物学年龄方法, 结合干预试验研究证实热量限制可降低生物学年龄; 特征缺失可能影响结果准确性

北京大学硕士学位论文

参考文献	指标名称	构建人群	验证人群	纳入指标	构建模型和训练	实足年龄	生物学年龄对死亡预测	优点与局限性
Qiu 等, 2023 <sup>[15]</sup>	ENABL Age	382,152 名 40-70 岁成年人, UKB; 随访时间 14 年	2036 名 40-84 岁成年人, NHANES 1999-2014; 随访 时间 16 年	问卷调查信 息和血液生 化检测数据	GBT 结合 Cox 比 例风险模型及; 心血管系统疾病 死亡和呼吸系统 疾病死亡	r=0.71-0. 78	0.818-0.9 11	结合机器学习和人工智 能算法提升生物学年龄 的性能; 依赖复杂机器 学习模型, 标准化应用 面临挑战
Bortz 等, 2023 <sup>[16]</sup>	Bortz's 时钟	306,116 名 37-73 岁成年人, UKB	内验证	25 个血液 生化检测指 标	弹性网状 Cox 比 例风险模型; 全 因死亡	-	0.778 <sup>*</sup> -	大规模数据, 机器学习 算法提升模型性能; 但 采用 KNN 法插补缺失值 可能高估模型在真实场 景中的表现

注: kNN, k-最近邻算法; \*为汇报生物学年龄模型对死亡预测的 C 指数。

## 附录B. 肝脏生物学年龄纳入测量指标检测信息

附表 3 肝脏生物学年龄纳入测量指标检测信息

指标类型	指标名称	变量单位	测量方法/定义方式
血液生化检测	丙氨酸氨基转移酶	U/L	Mindray BS-240 全自动化学分析仪，常规生化复合校准品进行校准，IFCC 法测定，参考值 110，扩展不确定度 4；
	天门冬氨酸氨基转移酶	U/L	Mindray BS-240 全自动化学分析仪，常规生化复合校准品进行校准，IFCC 法测定，参考值 107，扩展不确定度 4
	谷氨酰转肽酶	U/L	Mindray BS-240 全自动化学分析仪，常规生化复合校准品进行校准，IFCC 法测定，参考值 105，扩展不确定度 4
肝脏超声检测	脂肪衰减参数	kPa	FibroTouch FT-100 检测仪器，经过培训和认证的医生根据标准流程对研究对象进行肝脏振动控制瞬时弹性成像检测，通过 10 次及以上测量并达到>60%的成功率检测被视为合格检测
	肝脏硬度参数	kPa	

## 附录C. 第三次重复调查问卷中生活方式相关问题

### C.1 饮酒情况

1. 在过去一年里，你大概多长时间喝一次酒？

### C.2 吸烟情况

1. 现在多长时间吸一次烟（不含电子烟）？

- 不吸烟
- 偶尔吸
- 大部分天数吸
- 每天都吸

2. 你戒烟的主要原因是什么？

- 患病
- 因经济负担过重
- 担心吸烟影响健康（尚未患病）
- 家人反对
- 医生建议
- 其它

### C.3. 膳食因素

1. 在过去一年里，你大概多久食（或饮）用一次下列食物或饮品？

	每天	4-6 天/周	1-3 天/周	1-3 天/月	不吃/极少
大米	<input type="checkbox"/>				
面食	<input type="checkbox"/>				
杂粮	<input type="checkbox"/>				
水果	<input type="checkbox"/>				
红肉	<input type="checkbox"/>				
含糖饮料	<input type="checkbox"/>				

### C.4 体力活动

#### C.4.1 体力活动（非农业劳动者）

### C.4.1 体力活动 (农业劳动者)

8.1 在过去的一年里，你所从事的农活是否有明显的农忙和农闲季节之分吗？

- 否 → 若选此项，请转至问题 8.3  
 是

8.2 在过去一年的农忙季节的情况：

8.2.1 持续时间有多长？

--	--

 月

8.2.2 你干农活一般以什么方式为主？

- 人工     半机械化     全机械化

8.2.3 你平均每天干几小时农活？

--	--

 小时

8.2.4 你平均每天有几小时因干农活而出汗或心跳明显加快？

--	--

 小时

8.3 非农忙时，你通常平均每周干几个小时农活？

--	--

 小时

8.4 非农忙时，除农活外，你还有其它工作吗？

- 是  
 否 → 入选此项，请转至问题 8.7

8.5 你所从事的其它工作，上班时一般是以下哪种情况为主？

- 坐姿为主（如办公室工作，编织，缝纫等） 一般体力活动为主（如木工，电工等）  
 站立为主（如保安，商店营业员） 重体力活动为主（如装卸工，矿工等）

8.6 你平均每周有几天从事上面提到的其它工作？ \_\_\_\_\_ 天

8.6a 平均每天工作几小时？ \_\_\_\_\_ 小时

8.6b 平均每天有几小时的工作时间是坐着的？ \_\_\_\_\_ 小时

8.7 在过去的一年里，你通常采用哪种方式上下班或外出干活？

- 步行                           乘坐公共交通(公交车/轮渡/火车)  
 骑摩托车/电动车                   开(坐)私家车/搭出租车  
 骑自行车                           在家或家附近上班 → 若选此项，请转至问题 8.9

8.8 你每天上下班或外出劳动时，花在路上的往返时间有多长？ \_\_\_\_\_ 分钟

### C.4.2 体力活动 (共用部分)

8.9 在过去一年里，你业余时间多久参加一次体育锻炼？

- 从不或几乎从不 → } 若选此两项, 请转至问题 8.12  
 1-3 次/月  
 1-2 次/周  
 3-5 次/周  
 每天或几乎每天

8.10 你最常参加的业余体育锻炼是哪一种？

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 太极/气功/散步      | <input type="checkbox"/> 快走/扭秧歌         |
| <input type="checkbox"/> 跑步/有氧健身操      | <input type="checkbox"/> 游泳             |
| <input type="checkbox"/> 球类运动（篮球、乒乓球等） | <input type="checkbox"/> 其它(如爬山、跳绳、踢毽子) |

8.11 在过去一年里，你每周参加业余体育锻炼的时间有多长？ \_\_\_\_\_ 小时

8.12 在过去一年里，你平均每周有几天会因剧烈体育锻炼动而出汗或心跳明显加快？

- 从不或几乎不 } →若选此两项, 请转至问题 8.14  
 <1 次/周  
 1-2 次/周  
 3-5 次/周  
 每天或几乎每天

8.13 你每周参加这种强体力活动的时间有多长？ \_\_\_\_\_ 小时

8.14 你每天做家务（包括带孩子等）的时间有多长？ \_\_\_\_\_ 小时

8.15 在过去一年里，你平均每天用于看电视、读书、上网等坐姿活动的业余时间有多长？ \_\_\_\_\_ 小时  
 (精确到 0.5 小时)

8.16 在过去一年里，你多久进行一次以下的坐姿活动？

	每天	4-6天/周	1-3天/周	1-3天/月	从不/几乎不	进行这些活动时, 每天花 多长时间? (8.16a)
看电视/电脑/手机等电 子屏幕设备	<input type="checkbox"/>	_____ 小时/天				
看书/看报	<input type="checkbox"/>	_____ 小时/天				
吃饭/聚餐/闲聊	<input type="checkbox"/>	_____ 小时/天				
下棋/打牌/打麻将	<input type="checkbox"/>	_____ 小时/天				
文件整理/写作	<input type="checkbox"/>	_____ 小时/天				

8.17 和以往相比，你的体重在过去的一年里有明显变化吗？

- 没有，和之前差不多     是的，至少增加了5斤     是的，至少减少了5斤

8.18 在过去的一年里，你尝试过减肥吗？  是  否

## 附录D. 主要协变量的分组定义

附表 4 主要协变量的分组定义

变量名	变量赋值	关联分析分类	亚组分析分类
年龄 (岁)	连续型变量	连续型变量	(1) <70; (2) $\geq 70$
性别	1=女性 0=男性	(1) 女性 (2) 男性	(1) 女性 (2) 男性
地区	12=青岛 (城镇) 16=哈尔滨 (城镇) 26=海口 (城镇) 36=苏州 (城镇) 46=柳州 (城镇) 52=四川 (农村) 58=甘肃 (农村) 68=河南 (农村) 78=浙江 (农村) 88=湖南 (农村)	城乡: (1) 城镇=12+16+26+36+46 (2) 农村=52+58+68+78+88	城乡: (1) 城镇=12+16+26+36+46 (2) 农村=52+58+68+78+88
文化水平	0=未正规上过小学 1=小学 2=初中 3=高中 (包括中专/技校) 4=大专 5=大学 (包括研究生)	文化水平三分类: (1) 小学及以下=0+1 (2) 初高中=2+3 (3) 大专及以上=4+5	文化水平二分类: 小学及以下=0+1 中学及以上=2+3+4+5
家庭年收入	2=< 10,000 元 3=10,000-20,000 元 4=20,000-35,000 元 5=35,000-50,000 元 6=50,000-75,000 元 7=75,000-100,000 元 8=100,000-200,000 元 9= $\geq 200,000$ 元	收入 $\geq 35,000$ 元/年 (1) 是=5+6+7+8+9 (2) 否=2+3+4	收入 $\geq 35,000$ 元/年 (1) 是=5+6+7+8+9 (2) 否=2+3+4

## 附录E. 生活方式变量的分组定义

附表 5 生活方式变量的分组定义

变量	问卷中分类	研究目的I作为模型协变量	研究目的II作为模型因变量
吸烟			
吸烟状况	1=从来不吸 2=偶尔吸 3=现在不吸或偶尔吸, 但曾经大部分天数或每天都吸 4=目前大部分天数吸或每天都吸 0=因为所患的疾病 1=因经济负担过重 2=担心影响今后的健康 3=家庭成员反对 4=其他原因	(1) 从不/偶尔吸烟 (吸烟状况=1+2)  (2) 戒烟者 (吸烟状况=3 且戒烟原因=1+2+3+4)  (3) 当前吸烟者 (吸烟状况=1+2; 吸烟状况=3 且戒烟原因=1+2+3+4; 根据吸烟量分 3 类)	(1) 当前不吸烟 (吸烟状况=1+2; 吸烟状况=3 且戒烟原因=1+2+3+4)  (2) 当前吸烟 (吸烟状况=4; 吸烟状况=3 且戒烟原因=0)
戒烟的主要原因			
饮酒分类	1=从不或几乎从不饮酒 2=目前基本不喝酒, 但以前曾经有过每周都喝酒并且至少持续一年时间的经历	(1) 从不/偶尔饮酒/曾经饮酒 (饮酒分类=2+5) (饮酒分类=1+2+3+4+5)  (3) 每周饮酒 (饮酒分类=6 且每周饮酒天数=0+1)	(1) 不过量饮酒 (饮酒分类=1+3+4; 饮酒分类=6 且每周饮酒天数=0+1 且每日饮酒量<60dg/d)  (2) 过量饮酒或戒酒 (饮酒分类=2+5; 饮酒分类=6 且每周饮酒天数)

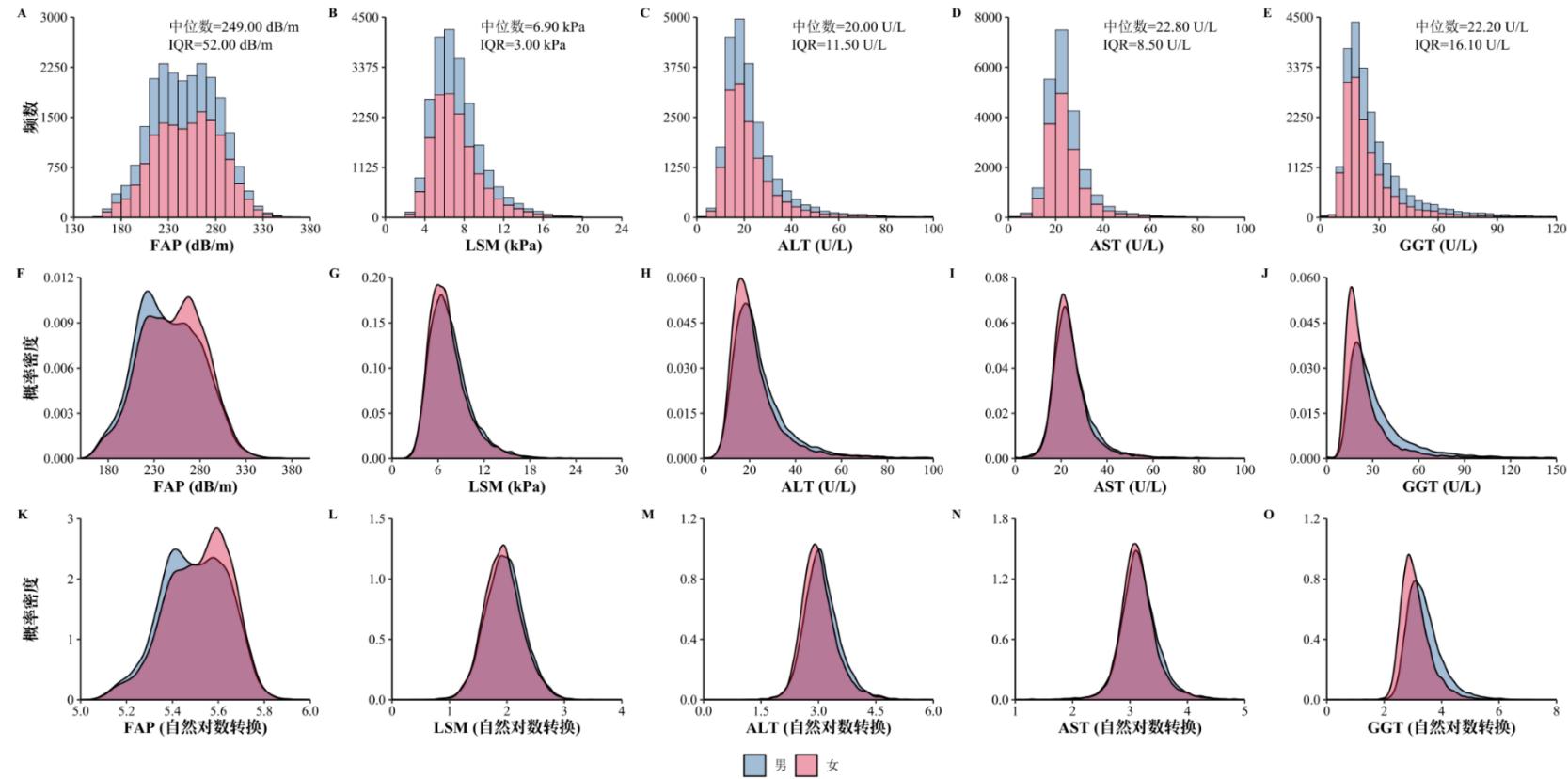
## 附录

---

变量	问卷中分类	研究目的I作为模型协变量	研究目的II作为模型因变量
			=2 且每日饮酒量≥30g/d)
	3=目前只在特殊场合下偶尔喝或一年当中只在特定几个月里饮酒，以前也不曾有过每周都喝的经历	(4) 每日饮酒(饮酒分类=6 且 每周饮酒天数=2, 再根据每日饮酒量分四类)	
	4=一年当中不分季节，每个月都喝，但频度不到每周一次，以前也不曾有过每周都喝的经历		
	5=目前在特殊场合、特殊季节、或每月都喝但不到一周一次，但以前曾经有过每周都喝酒并且至少持续一年时间的经历		
	6=目前每周至少喝一次		
每周饮酒天数	0=1-2 天/周 1=3-5 天/周 2=每天或几乎每天		
每周饮酒者：饮酒量 (酒精量, g/d)	连续变量		
膳食			
杂粮	0=每天都吃	健康饮食定义为每日摄入杂粮、每日摄入水果、<3天/周摄入红肉、<3天/周摄入精致谷物（大米、面食）、<3天/周摄入含糖饮料	健康饮食定义为每日摄入杂粮、每日摄入水果、<3天/周摄入红肉、<3天/周摄入精致谷物（大米、面食）、<3天/周摄入含糖饮料
水果	1=每周有 4-6 天吃	杂粮=0；水果=0；肉类及其制品≥2；大米≥2；面食≥2；含糖饮料≥2；根据上述标准计算膳食得分，满足一条计 1 分，范围 0-6	杂粮=0；水果=0；肉类及其制品≥2；大米≥2；面食≥2；含糖饮料≥2；根据上述标准计算膳食得分，满足一条计 1 分，范围 0-6
肉类及其制品	2=每周有 1-3 天吃	(1) 0; (2) 1; (3) 2; (4) 3; (5) 4; (6) 5; (7) 6	(1) 不健康膳食：膳食得分 0-3 分

变量	问卷中分类	研究目的一作为模型协变量	研究目的二作为模型因变量
大米	3=每月吃数次		(2) 健康膳食: 膳食得分为 4-6 分
面食	4=不吃/极少吃		
含糖饮料			
体力活动	一天总体力活动的运动代谢当量值 (MET-h/d)	性别、年龄别 (<60岁, 60-70岁, ≥60岁) 总体 力活动水平排位前 25%, 前 25-49%, 前 50-74% 和后 25%	性别、年龄别 (<60岁, 60-70岁, ≥60岁) 总体力活动水平排位在同性 别年龄组人群的前 25%分位数为健 康体力活动组, 反之则为不健康体 力活动组
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	连续变量	连续变量	(1) 不健康体型: BMI<20.0 kg/m <sup>2</sup> 或 BMI≥30.0 kg/m <sup>2</sup> (2) 健康体型: BMI 20.0- 30.0 kg/m <sup>2</sup>

## 附录F. 肝脏生物标志物的分布特征



附图 1 肝脏生物标志物的分布直方图和概率密度分布图

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; FAP, 脂肪衰减参数; GGT, 谷氨酰转肽酶; IQR, 四分位距; LSM, 肝脏硬度值。

附表 6 肝脏生物标志物原形和自然对数转换后正态性检验统计值

肝脏生物标志物（原形）		肝脏生物标志物（自然对数转换）	
检验	Kolmogorov-Smirnov	检验	Anderson-Darling
FAP	0.0377	42.9803	0.0504
LSM	0.0922	389.7928	0.0245
ALT	0.1712	1629.8642	0.0678
AST	0.1615	1444.7772	0.1505
GGT	0.2730	3271.1657	0.1136

注：FAP，脂肪衰减参数；LSM，肝脏硬度值；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；GGT，谷氨酰转肽酶。

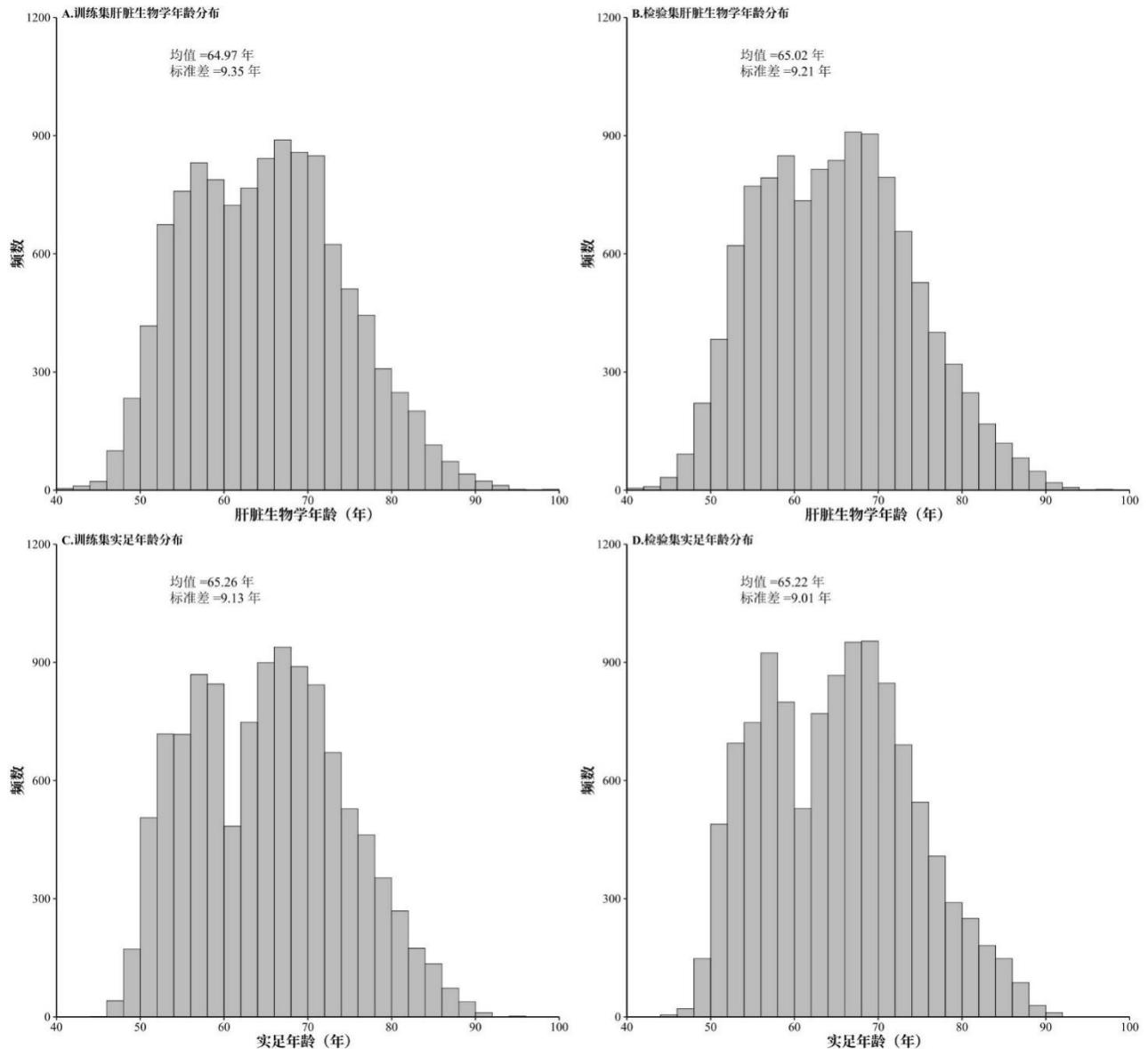
## 附录G. 肝脏生物学年龄模型参数

附表 7 肝脏生物学年龄模型参数

模型	参数	$\beta$ 系数 (95%CI)
肝脏生物学年龄 (男性)	形状参数	0.59 (0.21,0.98)
	速率参数	-6.46 (-15.05,2.13)
	实足年龄	0.10 (0.08,0.13)
	FAP	-1.26 (-2.73,0.22)
	LSM	0.77 (0.15,1.40)
	ALT	-0.02 (-0.42,0.37)
	AST	-0.08 (-0.43,0.27)
	GGT	0.09 (-0.25,0.42)
肝脏生物学年龄 (女性)	形状参数	0.38 (-0.06,0.81)
	速率参数	-14.20 (-23.50,-4.90)
	实足年龄	0.13 (0.10,0.16)
	FAP	0.01 (-1.62,1.63)
	LSM	0.12 (-0.55,0.80)
	ALT	-0.26 (-0.62,0.10)
	AST	-0.19 (-0.32,-0.05)
	GGT	0.32 (-0.10,0.73)
	城乡地区	-0.34 (-0.81,0.13)

注：在训练集人群中，分性别采用 Gompertz 比例风险模型拟合人群 2 年全因死亡风险，以城乡地区为形状参数。肝脏生物标志物经自然对数转换。

## 附录H. 肝脏生物学年龄的分布特征



附图 2 肝脏生物学年龄和实足年龄的频数分布

注: CKB 第三次重复调查开展于 2020-2021 年, 在第三次重复调查时实足年龄 59-62 岁人群出生于 1959-1961 年。

## 文献综述

# 器官系统特异性生物学年龄研究进展

全球范围人口老龄化加速, 年龄相关疾病 (Age-related Diseases) 导致沉重疾病负担<sup>[1,2]</sup>。准确度量个体衰老程度, 探究衰老机制, 将推进“健康老龄化”的实现<sup>[3]</sup>。衰老可用实足年龄 (Chronological Age, CA) 与生物学年龄 (Biological Age, BA) 两种指标评价。实足年龄指个体自出生所经历的时间, 不能完全反映衰老的异质性<sup>[4]</sup>。生物学年龄由与个体衰老相关的生理变化水平定义<sup>[2]</sup>。生物学年龄比实足年龄更好地表达了人体组织结构和生理功能的实际衰老程度<sup>[5]</sup>, 可实现对个体衰老程度的精准评估, 预测衰老相关疾病的发病和死亡风险<sup>[6]</sup>, 有助于探究衰老的影响因素, 指导健康管理策略的制定。

反应机体整体衰老程度的生物学年龄取得了重大进展和应用, 但衰老在同一群体的不同个体间以及在同一个体的不同组织器官间均存在异质性<sup>[2]</sup>, 这类指标难以反应器官系统的衰老特异性。近年来, 研究者尝试结合临床表型检测、多组学、影像数据与机器学习及深度学习方法, 构建器官系统特异性生物学年龄, 以探究不同器官及系统的衰老进程。因此本研究围绕器官系统特异性生物学年龄的研究进展进行梳理和总结, 以为研究开展提供理论支持。

## 一、生物学年龄构建方法概述

生物学年龄的构建主要基于以下 3 个步骤<sup>[5,7]</sup>: 衰老生物标志物的识别和筛选、生物学年龄量化方法及生物学年龄评价与验证。

### 1. 衰老生物标志物的识别和筛选

生物学年龄构建首先需确定研究对象, 描述其基本特征<sup>[7]</sup>, 进而识别并筛选衰老生物标志物。生物学年龄纳入多种类型的指标, 包括问卷调查信息、体格检测指标、临床生化、影像检查和多组学 (基因组、DNA 甲基化、转录组、蛋白质组、代谢组) 等<sup>[8,9]</sup>。体格检测及临床检验指标具有可及性高、价格可负担、检测方案标准化的优势<sup>[10]</sup>, 基于体格检测及临床检验指标构建生物学年龄具有较高临床应用转化价值<sup>[8]</sup>。CT、核磁共振和超声等成像技术为多种生物学年龄的构建提供了技术基础<sup>[11-13]</sup>。端粒长度是位于染色体末端 DNA 非编码重复序列, 控制细胞分裂次数和衰老过程, 全因死亡相关、心血管疾病和多种癌症等年龄相关疾病死亡相关<sup>[14,15]</sup>。DNA 甲基化年龄是基于在胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤二核苷酸 (CpG) 中胞嘧啶的 DNA 甲基化标记构建的生物学年龄, 可用于估计细胞、器官或个体的生物学年龄。DNA

甲基化年龄加速与全因死亡、心血管疾病和癌症等年龄相关疾病相关<sup>[16]</sup>。代谢组学、转录组学等组学数据，也是生物学年龄构建的重要指标，与老年肥胖、抑郁、2型糖尿病等疾病的发病相关<sup>[17]</sup>。

目前衰老生物标志物以及将其作为替代终点用于衰老临床干预试验的标准尚未统一。2023年，中国衰老标志物联合体（Aging Biomarker Consortium）提出衰老的生物标志物需具有三个基本特征<sup>[18]</sup>：①特异性：衰老生物标志物应具有器官特异性，且应设定特定阈值预测疾病风险；②系统性：多衰老生物标志物整合应从器官系统维度综合反映衰老系统性变化；③实用性：衰老生物标志物应通过无创或微创方式检测，并能在临床实践中应用。2024年，国际衰老标志物联盟（Biomarkers of Aging Consortium）提出符合以下4项要求的衰老标志物应优先作为衰老研究相关临床试验的替代终点<sup>[7]</sup>：①与实足年龄有中度到高度的相关性；②能够预测包括全因死亡在内的多种衰老相关结局，如功能衰退、衰弱、慢性疾病、残疾和共病；③对可能影响衰老的上游因素（如压力、不良生活事件、环境、遗传和生活方式）敏感，并能够介导这些因素与衰老结局之间的关系；④研究结果在多种族人群中得以验证。

## 2. 生物学年龄量化方法

根据训练表型的不同，生物学年龄通常分为两代。第一代生物学年龄，将实足年龄作为衰老的替代指标作为训练表型，纳入与实足年龄相关的生物标志物作为预测变量<sup>[3,19-23]</sup>。在第一代生物学年龄时钟中，多重线性回归方法作为最早的建立方式，通过筛选与实足年龄相关性强的生物标志物进行回归，其计算简便且易于解释，但对年龄谱两端生物学年龄估计失真<sup>[24,25]</sup>。主成分分析方法则通过转换原始生物标志物以解释最多方差，但仍为线性<sup>[26-28]</sup>。Klemara Doubal法（KDM）通过计算生物学年龄、实足年龄和生物标志物之间的数学关系，基于关联强度得出加权总和，不依赖于线性回归，提高了生物学年龄估计的精度<sup>[29-32]</sup>。典型的第一代生物学年龄包括第一代DNA甲基化年龄（Horvath时钟和Hannum时钟）<sup>[19,33]</sup>与KDM-生理年龄<sup>[29,34-36]</sup>。第一代生物学年龄为了能够更准确地预测实足年龄，模型在纳入变量时舍弃部分衰老相关的指标<sup>[19]</sup>。由于同一实足年龄的个体可能表现出不同的衰老速率，导致第一代生物学年龄与衰老关联不稳定，弱化生物学年龄与死亡风险的关联<sup>[22]</sup>。

第二代生物学年龄纳入与衰老临床结局相关（如死亡）的生物标志物作为预测变量<sup>[8-10,34,37,38]</sup>，利用Gompertz模型<sup>[9,34]</sup>、机器学习<sup>[39]</sup>和深度学习等方法<sup>[40-42]</sup>。第二代生物学年龄对疾病发病和死亡具有更好的预测性能，并且与衰老特征有较强关联<sup>[8,34,37]</sup>。典型的第二代生物学年龄包括第二代DNA甲基化年龄（GrimAge、DNAm PhenoAge和DNAmRS）、表型年龄与人体测量年龄<sup>[8,9,34,37]</sup>。随着计算机科学和人工智能的飞速发展，机器学习和深度学习方法也展示了其优势，但这类方法也面临需要更多的计算资源及可能存在的过拟合问题的挑战。

2020 年提出了第三代生物学年龄的概念，目前仅应用于 DNA 甲基化年龄，以生物标志物的纵向变化作为训练表型（DunedinPoAm 和 DunedinPACE）<sup>[43]</sup>。第三代 DNA 甲基化年龄与年龄相关表型（包括身体机能、认知能力、自我健康状况和死亡率）的关联更强、更显著<sup>[43]</sup>。此外，生物学年龄量化方法还包括马氏距离<sup>[44]</sup>、衰弱指数<sup>[45-47]</sup>和结构方程模型等<sup>[48,49]</sup>。这些方法各自具有特定的应用场景和局限性。例如，马氏距离能够测量多系统稳态失调评分（Homeostatic Dysregulation Score），可作为从健康状态过渡到非健康状态的临床前指标<sup>[44]</sup>。结构方程模型基于变量的协方差矩阵分析多指标变量间的关联结构。虽然应用于衰老研究，但仅构建了生物学年龄的潜在概念，而不产生特定的变量，因此不能直接与实足年龄进行比较<sup>[50]</sup>。

### 3. 生物学年龄的评价和验证

生物学年龄指标的可靠性、准确性、临床实用性及其应用条件需要多个步骤的完整评价与综合验证<sup>[7]</sup>。现仅有第一代 DNA 甲基化年龄、第二代 DNA 甲基化年龄、衰弱指数、KDM-生理年龄有较多的评价和验证研究证据<sup>[51]</sup>，但研究结果缺乏一致结论，其他生物学年龄普遍缺乏中国人群研究证据。绝大多数生物学年龄的精确度评价汇报了生物学年龄与实足年龄的相关系数，平均绝对误差（Mean Absolute Error, MAE）等参数<sup>[9,19,23,29,33,34]</sup>。衰老率定义为生物学年龄指标对实足年龄的偏离程度<sup>[52]</sup>，既往研究常通过生物学年龄与实足年龄回归的残差计算生物学年龄加速（Age Acceleration, AA）指标，或计算生物学年龄与实足年龄的差值  $\Delta$  年龄<sup>[5,52]</sup>。尽管研究证据显示 DNA 甲基化年龄与全因死亡存在关联，但第一代 DNA 甲基化年龄与心血管疾病死亡的关联不一致<sup>[53,54]</sup>。部分代表性生物学年龄在队列研究中进行了与全因死亡及死因别死亡的前瞻性关联研究，提供了预测性验证证据，但在不同人群中关联结果不一致<sup>[53,54]</sup>。此外，现有研究的预测性验证仍然局限于西方人群样本，仍待在多种族人群验证。

现有生物学年龄主要用于衡量总体衰老速度，尚无法衡量不同器官的衰老速度，难以进行器官系统衰老机制研究及临床验证<sup>[51]</sup>。部分研究整合基因组数据进行生物学年龄的全基因组关联分析及其下游分析，对生物学验证进行了初步探索。2016 年美国老龄化研究联合会（American Federation for Aging Research, AFAR）衰老生物标志物标准中包括了跨物种验证<sup>[55]</sup>。部分衰老标志物（如 DNA 甲基化年龄、端粒长度、转录组学生物标志物）在动物模型中进行了跨物种验证<sup>[33,51,56,57]</sup>。

## 二、器官系统特异性生物学年龄研究进展

普遍认为人体可分为 79 个器官和 11 个生理系统<sup>[58]</sup>。由于目前暂无器官的通用标准定义，一些组织群（如脂肪、肠系膜）也被考虑为“器官”<sup>[59,60]</sup>。人类衰老具有器官特异性和系统性<sup>[61,62]</sup>，单一指标往往难以全面反映个体衰老状态。近年来，研究者尝试纳入问卷调查信息、体格检

测指标、临床生化、影像检查和多组学等数据，使用机器学习及深度学习方法，构建器官系统特异性生物学年龄，以探索不同器官系统的衰老进程。

#### 4. 肝脏生物学年龄

共 8 项研究在西方和中国人群中构建并评价了肝脏生物学年龄，其中 6 项研究在同一人群中构建多器官系统生物学年龄时包含了肝脏生物学年龄。这些研究纳入肝功能相关临床血液生化检测指标或肝脏核磁共振影像数据<sup>[66,67]</sup>，以实足年龄为训练表型，使用 KDM 或机器学习模型。研究发现，肝脏生物学年龄与全因死亡和心血管疾病死亡相关，通过肝脏生物学年龄构建衰老率指标为预测个体肝脏衰老速度提供了重要参考。

Nie 等在中国深圳志愿招募的 2,599 名研究对象中，利用 47 个血液生化指标<sup>[63]</sup>，以及在美国国家健康与营养调查的 3 868 名研究对象中，利用谷氨酰转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、白蛋白 4 个血液生化指标，基于 KDM 构建肝脏特异性生物学年龄。研究发现在中国人群中，肝脏生物学年龄的差异较大，与实足年龄相关度低 ( $R^2=0.14$ )，但肝脏生物学年龄与非酒精性脂肪肝的严重程度相关。在美国人群中，肝脏生物学年龄与全因死亡和心血管疾病死亡相关 (HR:1.6–1.8)。Xing 等利用与 Nie 等相同的方法在美国国家健康与营养调查的 3193 名研究对象中构建了肝脏生物学年龄，并计算肝脏生物学年龄与实际年龄之间的差异 $\Delta$ 年龄，分析膳食黄酮类化合物摄入与 $\Delta$ 年龄的关联<sup>[68]</sup>。研究发现，较高的黄酮类化合物摄入量与肝脏的 $\Delta$ age 呈负相关，提示膳食黄酮类化合物的摄入有助于延缓肝脏的生物衰老过程。 $\Delta$ 年龄作为肝脏衰老指征，为预测个体肝脏衰老速度提供了重要参考。Goallec 等人在 UKB 欧洲裔白人的 43 267 名研究对象中，纳入肝脏磁共振影像数据，以实足年龄为预测表型，训练卷积神经网络模型，构建肝脏生物学年龄<sup>[66]</sup>。研究发现，肝脏生物学年龄与实足年龄有较大的相关性 ( $R^2=0.73$ ;  $MSE=2.94\pm0.03$  年)，与健康同龄人群相比，肝硬化患者的肝脏生物学年龄差异可以达到 4 岁以上<sup>[66]</sup>。

#### 5. 其他单一器官系统特异性生物学年龄研究

体成分 (Body Composition) 通常分为脂肪组织和非脂肪组织两部分<sup>[69]</sup>。衰老会引起人体成分的变化，如脂肪增加 (肥胖)、骨密度和肌肉质量下降<sup>[70,71]</sup>。3 项西方人群研究纳入体成分测量指标构建并评价了体成分年龄。这些研究纳入了皮褶厚度法、人体测量法数据、双能 X 线吸收法及计算机断层扫描法测量的体成分数据，以实足年龄或死亡为训练表型，使用混合线性模型、Gompertz 比例风险模型或机器学习模型，构建了体成分生物学年龄。研究发现，体成分年龄与实足年龄相关性较强，对全因死亡和死因别死亡有较好的预测作用，与体能下降相关的慢性疾病存在关联。

Fermín-Martínez 等使用 18 794 名美国国家健康与营养调查研究对象，利用皮褶厚度法和人体测量法测量了 5 类人体测量指标<sup>[9]</sup>，采用 Gompertz 比例风险模型，以全因死亡为训

练表型, 分性别构建并验证了人体测量年龄 (AnthropoAge)。在女性中纳入体重、腰臀比、大腿围、肩胛下和肱三头肌皮褶, 在男性中纳入腰臀比、臂围和大腿围, 均为体成分指标<sup>[9]</sup>。人体测量年龄对全因死亡和死因别死亡均有较好的预测作用 (AUC=0.76–0.88)。Rule 等人利用 4900 名欧洲裔研究对象的腹部 CT 扫描数据<sup>[72]</sup>, 纳入 7 种体成分指标, 采用深度学习模型, 以实足年龄为训练表型, 分性别构建体成分年龄。研究结果显示, 体成分年龄对实足年龄有较好的相关性 ( $R^2=0.82$ ), 体成分年龄与体能下降相关的慢性病 (如慢性阻塞性肺病、关节炎、心血管疾病和行为失调) 存在关联<sup>[72]</sup>。Kuo 等人在美国巴尔的摩老龄化纵向研究的 968 名研究对象中, 利用人体测量法和双能 X 线吸收法测量 7 个体成分指标的纵向变化轨迹, 采用线性混合模型, 以实足年龄为训练表型, 分性别构建体成分年龄<sup>[73]</sup>。研究发现, 体成分年龄加速与认知下降、共病发生和寿命缩短有关<sup>[73]</sup>。

血管年龄构建方法的发展有别于经典的生物学年龄, 现有血管年龄研究主要分为两代。第一代血管年龄以心血管事件发生作为训练表型<sup>[74]</sup>, 常基于传统心血管疾病风险预测模型或将动脉衰老指标纳入传统心血管疾病风险预测模型, 将个体患病风险转换为参照人群中具有同样患病风险者的实足年龄。弗雷明汉血管年龄 (Framingham Vascular Age) 是典型的基于传统心血管疾病风险预测模型计算的血管年龄<sup>[75]</sup>。虽然研究提示纳入动脉衰老指标提高心血管事件发生风险预测模型的性能<sup>[76–81]</sup>, 但大部分研究样本量整体较小 (20–6,814 名研究对象), 集中于西方国家的白种人研究队列, 其预测血管年龄整体高于实际年龄<sup>[82]</sup>, 平均值高 2–26 岁不等。第一代血管年龄缺乏于衰老相关结局 (死亡) 的关联研究证据。第二代血管年龄以实足年龄为训练表型, 用于评估个体血管衰老, 研究尚处起步阶段。两项研究分别在欧洲裔白人队列和中国人群队列构建血管年龄<sup>[82,83]</sup>, 研究发现血管衰老与心血管疾病发病风险存在正向关联。Bruno 等<sup>[83]</sup>在马尔默饮食与癌症研究队列的 3,347 名白人研究对象中, 纳入检测的传统心脑血管危险因素和脉搏波传导速度信息, 基于多元线性回归模型, 以实足年龄为训练表型构建血管年龄。Zuo 等<sup>[82]</sup>在中国开滦队列的 20 917 名研究对象中以与 Bruno 等相似的方法, 构建了中国人群血管年龄指标。两项研究均以血管年龄与实足年龄的差值  $\Delta$  年龄大于 90 百分位数的研究对象定义为早期血管衰老组。研究发现, 与正常血管年龄组相比, 早期血管衰老与心血管疾病发病风险成正相关 (HR: 1.82–3.11)。尽管早期血管衰老在白人和中国人群中与全因死亡的关联效应值大于 1, 但关联均无统计学显著性 (HR: 1.35–1.48)。

大脑年龄是通过统计学方法、机器学习或深度学习方法纳入神经影像数据, 主要以实足年龄为训练表型, 构建模型预测大脑的衰老程度, 又称“大脑预测年龄”, 通常简称“脑龄”<sup>[84]</sup>。随着功能成像的发展, 多模态神经影像技术被应用于脑龄构建, 近年来脑龄研究呈指数级增长<sup>[85]</sup>。常根据脑龄与实足年龄之间的差值, 即脑龄差值 (brain age gaps, BAG) 评估脑龄加速或延迟, 脑龄差值通常在 1 到 10 岁之间。脑龄差值可作为大脑健康的标志物, 帮助早期发现脑部疾病, 预测多种脑部疾病的预后。研究发现, 脑龄差值为正或升高与认知障碍、脑外伤和精神分裂症的风险有关<sup>[11]</sup>。大脑年龄还与各种功能标志物有关 (认知功能和临床量

表评分)，这些标志物有助于识别出现严重症状的潜在研究对象，尽早开始临床干预<sup>[85]</sup>。

基于心脏衰老的分子基础构建生物学年龄为心脏衰老提供了新见解。Estel Ramos Marquès 等人基于基因-组织表达项目 (GTEx) 第 5 版的 132 名非心血管疾病死亡的白人男性心脏标本转录组数据构建心脏生物学年龄<sup>[86]</sup>。研究发现，心脏年龄比实足年龄可以解释衰老心肌的转录组变化，与心脏功能障碍相关的衰老表型心脏纤维化的程度存在正向关联，揭示了人类心脏衰老进程中的分子功能。

慢性肾病促进多器官疾病网络的老龄化。Belur Nagaraj 等在 PREVEND 队列的 7,963 名欧洲裔白人研究对象 (30-70 岁) 中，纳入体格测量及血生化检测的 13 个生物标志物，利用神经网络算法构建肾脏年龄，并计算肾脏生物学年龄与实足年龄之间的差值Δ年龄，称为肾脏年龄指数 (Kidney Age Index, KAI)，以量化肾功能衰老程度<sup>[87]</sup>；并在两个白人糖尿病患者干预期试验人群中外部验证。研究发现肾脏生物学年龄与实足年龄相关 ( $r: 0.62$ )，糖尿病肾病患者与健康同龄人相比有较高的肾脏年龄，同时患糖尿病肾病和心血管系统疾病患者 KAI 高于患有仅患糖尿病肾病的患者。肾脏年龄提供了更全面的慢性肾脏疾病状态信息<sup>[87]</sup>。

人类晶状体随年龄发生变化。Li 等使用 8,255 名中国人 (20-96 岁) 的晶状体图像，通过卷积神经网络模型，开发晶状体年龄<sup>[41]</sup>。晶状体年龄与相对健康个体的实足年龄密切相关 ( $R^2 > 0.80$ )。通过对晶状体年龄和实足年龄差值计算晶状体年龄加速，以反映个体相对于同龄人的衰老速度。晶状体年龄加速与年龄相关的眼部和全身疾病发生的风险存在正向关联，与全因死亡风险存在关联。晶状体年龄加速对年龄相关的疾病风险预测能力强于实足年龄 ( $P < 0.001$ )<sup>[41]</sup>。

## 6. 多器官特异性生物学年龄研究进展

总结既往构建并评价了多器官系统特异性生物学年龄的研究发现，研究纳入血液生化检测、多组学（蛋白质组、代谢组、表观遗传）与影像数据，以实足年龄或死亡为训练表型，使用了 KDM 或机器学习方法<sup>[8,61-67]</sup>，构建了 9 个器官和 4 个生理系的特异性生物学年龄。构建器官系统特异性生物学年龄的 2 个主要依据：①某一检测指标在特定器官系统中表达增加，如某蛋白质的基因在特定器官系统中表达超其它器官系统至少四倍，则该蛋白质为对应器官系统特异性蛋白质；②基于生物医学专业知识，比如基于脑成像测量指标构建脑生物学年龄，基于颈动脉超声测量指标构建血管年龄。研究发现器官系统衰老在不同个体间有较大差异，同一个体的不同器官系统衰老也存在差异，器官系统特异性生物学年龄有助于预测全因死亡及对应器官系统的疾病风险。

Tian 等<sup>[67]</sup>利用 UKB 队列 143,423 名研究对象的 2,387 项指标，基于支持向量回归方法构建了 8 个器官系统特异性生物学年龄（肾脏、肝脏、脑、肌肉、心血管系统、呼吸系统、免疫系统、代谢系统），并构建综合生物学年龄。各器官系统生物学年龄与实足年龄的相关性差异较大（男性： $r=0.30-0.80$ ；女性： $r=0.30-0.79$ ），随访发现各器官系统生物学年龄与全

因死亡、心血管系统疾病死亡及呼吸系统疾病死亡风险均呈正关联（风险比[Hazard Ratio, HR]: 1.03-1.19），部分器官系统特异性生物学年龄与对应器官系统疾病的关联强于综合生物学年龄。例如，呼吸系统生物学年龄与呼吸系统疾病关联  $HR=1.33$ ，综合生物学年龄  $HR=1.14$ 。

Nie 等利用在中国深圳招募的 4,066 名研究对象的 403 个测量指标<sup>[63]</sup>，基于 KDM 构建 9 个器官系统特异性的生物学年龄（肾脏、肝脏、肠道、面部皮肤、身体机能、营养、内分泌系统、心血管系统和免疫系统）及综合生物学年龄，并在美国国家健康与营养调查的 3868 名研究对象（≥18 岁）中外部验证<sup>[63]</sup>。研究发现各生物学年龄指标与实足年龄的相关性差异大 ( $r=0.11-0.70$ )，但各生物学年龄指标均与全因死亡和心血管疾病死亡呈正关联。其中，综合生物学年龄与全因死亡及心血管系统疾病死亡关联最强。而与其他器官系统特异性的生物学年龄相比，心血管系统生物学年龄与心血管系统疾病死亡的关联最强。但研究未验证所构建的全部生物学年龄指标，且未验证各生物学年龄与其他死因别死亡的关联。

Se-Hwee Oh 等利用美国奈特老年痴呆症研究中心队列的 1,398 名研究对象（27-104 岁）检测的 4979 种血浆蛋白质，基于 LASSO 回归方法构建 11 个器官系统特异性的生物学年龄（大脑、心脏、肝脏、肠道、肾脏、肺、胰腺、肌肉、脂肪、动脉、免疫系统），并在 4 个独立队列的 2,603 名研究对象（19-95 岁）中进行外部验证<sup>[61]</sup>。研究发现器官特异性的生物学年龄与实足年龄的相关性差异较大（相关系数  $r: 0.18-0.76$ ）。器官系统特异性的生物学年龄加速每增加 1 个标准差，全因死亡风险升高 4%-51%（ $HR: 1.04-1.51$ ）。与同龄心脏年龄无加速者相比，心脏年龄加速者心力衰竭发病风险升高 1.37 倍（ $HR: 2.37$ ）。

Ahadi 等利用美国加州斯坦福地区招募的 106 名糖尿病前期和健康研究对象（29-75 岁）的血液生化检测及多组学（转录组、蛋白组、代谢组、粪便微生物组及其基因组和鼻腔微生物组及其基因组）的数据，采用线性回归模型构建肝脏、肾脏、免疫系统及代谢系统的 4 个器官系统特异性的生物学年龄<sup>[65]</sup>。尽管研究发现生活方式的改善可能会影响器官系统特异性的衰老途径，但研究仅对 36 名研究对象进行了随访，样本量较少且汇报结果有限。

Sehgal 等<sup>[64]</sup>利用在美国健康与退休研究队列 5,127 名研究对象（51-100 岁）的疾病患病情况信息、血液生化检测及血液 DNA 甲基化数据，以死亡为训练表型，基于主成分分析和弹性网状 Cox 比例风险模型方法，构建了 11 个器官系统特异性的生物学年龄（心、肺、肾、肝、脑、肌肉骨骼、炎症、激素、血液、免疫和代谢），研究发现器官系统特异性的生物学年龄与对应器官系统的疾病风险存在关联，包括大脑特异性的生物学年龄与认知功能，肌肉骨骼特异性的生物学年龄与体能、糖尿病、关节炎和合并症，血液特异性的生物学年龄与白血病等。

Qiu 等<sup>[8]</sup>利用在 UKB 的 382,152 名研究对象（40-70 岁）的问卷调查信息和血液生化检测数据，利用 Cox 比例风险模型及梯度提升机器学习算法，分别以全因死亡与死因别死亡为训练表型，构建了综合生物学年龄、循环系统生物学年龄和呼吸系统生物学年龄，并在 NHANES 中 47 084 名研究对象（18-80 岁）中验证。研究发现，各生物学年龄与实际年龄显著相关研究( $r=0.71-0.78$ )，对死亡的预测效果好(10 年死亡受试者工作特曲线下面积[Area

Under the Receiver Operating Characteristic Curve, AUC]=0.91), 各系统生物学年龄加速之间的 Pearson 相关系数低于 0.8。循环系统生物学年龄与心梗发生关联最强, 呼吸系统生物学年龄与慢性阻塞性肺疾病关联最强。

### 三、思考与展望

基于第一代生物学年龄构建方法, 以实足年龄为训练表型的器官系统特异性生物学年龄已取得一定进展, 但第二代方法以衰老相关结局为训练表型的生物学年龄在准确性和应用性上具有明显优势, 应进一步探索和应用第二代生物学年龄量化方法构建器官系统特异性生物学年龄。器官系统特异性生物学年龄的研究面临以下挑战。首先, 现有研究常利用大型人群的标准化生物银行的高通量组学数据或影像学检测数据, 检测成本高, 向临床实践及应用的转化价值略低。其次, 研究设计多为无前提假设、以数据驱动的方法纳入变量构建生物学年龄, 变量筛选缺乏明确特异性。第三, 同一人群中的多个器官系统特异性生物学年龄和实足年龄的相关性差异大, 对全死因死亡及其他衰老相关结局的预测性验证结果存在差异。第四, 同一研究中不同器官系统特异性生物学年龄的样本量不同, 在分析与疾病关联时可能引入选择偏倚。最后, 器官系统特异性生物学年龄与相应器官系统疾病的发生风险、预后评估及死亡的前瞻性关联研究证据仍然较少。现有研究多集中在西方人群, 中国人群在行为生活方式、代谢因素、遗传背景等方面与西方人群有显著不同, 亟需针对中国人群开展更大样本量的器官系统特异性生物学年龄研究。

### 四、小结

综上所述, 器官系统特异性生物学年龄可精准评估个体器官系统衰老程度, 为衰老相关疾病的早期预警和干预提供科学依据。未来亟需完善器官系统特异性生物学年龄构建方法, 在中国人群以衰老相关结局为训练表型构建性能良好的器官系统特异性生物学年龄, 探索器官系统特异性衰老机制, 推进其在实践中应用。

## 参考文献

- [1] GBD 2017 DALYs And HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *The Lancet*, 2018, 392(10159): 1859–1922.
- [2] Moqri M, Herzog C, Poganik J R, et al. Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions[J]. *Cell*, 2023, 186(18): 3758–3775.
- [3] Lehallier B, Gate D, Schaum N, et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(12): 1843–1850.
- [4] Kennedy B K, Berger S L, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 709–713.
- [5] 曹利美, 陈淑婷, 王彤. 生物学年龄量化方法研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(3): 516–520.
- [6] 陈晨, 张莹, 杨睿悦, 等. 生物学年龄在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.
- [7] Moqri M, Herzog C, Poganik J R, et al. Validation of biomarkers of aging[J]. *Nature Medicine*, 2024, 30(2): 360–372.
- [8] Qiu W, Chen H, Kaeberlein M, et al. ExplaiNABle BioLogical Age (ENABL Age): an artificial intelligence framework for interpretable biological age[J]. *The Lancet Healthy Longevity*, 2023, 4(12): e711–e723.
- [9] Fermín-Martínez C A, Márquez-Salinas A, Guerra E C, et al. AnthropoAge, a novel approach to integrate body composition into the estimation of biological age[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(1): e13756.
- [10] Liu Z, Kuo P-L, Horvath S, et al. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study[J]. *PLoS Medicine*, 2018, 15(12): e1002718.
- [11] Kaufmann T, Van Der Meer D, Doan N T, et al. Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain[J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(10): 1617–1623.
- [12] Huang C-C, Chou K-H, Lee W-J, et al. Brain white matter hyperintensities-predicted age reflects neurovascular health in middle-to-old aged subjects[J]. *Age and Ageing*, 2022, 51(5): afac106.
- [13] Goallec A L, Diai S, Collin S, et al. Using deep learning to analyze the compositeness of musculoskeletal aging reveals that spine, hip and knee age at different rates, and are associated with different genetic and non-genetic factors[Z/OL]. medRxiv, 2021: 2021.06.14.21258896(2021-06-22)[2024-04-23].
- [14] Wang Q, Zhan Y, Pedersen N L, et al. Telomere Length and All-Cause Mortality: A

- Meta-analysis[J]. Ageing Research Reviews, 2018, 48: 11-20.
- [15] Mons U, Müezzinler A, Schöttker B, et al. Leukocyte Telomere Length and All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer Mortality: Results From Individual-Participant-Data Meta-Analysis of 2 Large Prospective Cohort Studies[J]. American Journal of Epidemiology, 2017, 185(12): 1317-1326.
- [16] Crimmins E M, Thyagarajan B, Levine M E, et al. Associations of Age, Sex, Race/Ethnicity, and Education With 13 Epigenetic Clocks in a Nationally Representative U.S. Sample: The Health and Retirement Study[J]. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2021, 76(6): 1117-1123.
- [17] Robinson O, Chadeau Hyam M, Karaman I, et al. Determinants of accelerated metabolomic and epigenetic aging in a UK cohort[J]. Aging Cell, 2020, 19(6): e13149.
- [18] Aging Biomarker Consortium, Bao H, Cao J, et al. Biomarkers of aging[J]. Science China Life Sciences, 2023, 66(5): 893-1066.
- [19] Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates[J]. Molecular Cell, 2013, 49(2): 359-367.
- [20] Wood T, Kelly C, Roberts M, et al. An interpretable machine learning model of biological age[J]. F1000Research, 2019, 8: 17.
- [21] Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans[J]. Aging Cell, 2018, 17(5): e12799.
- [22] Zhang Q, Vallerga C L, Walker R M, et al. Improved precision of epigenetic clock estimates across tissues and its implication for biological ageing[J]. Genome Medicine, 2019, 11(1): 54.
- [23] Fransquet P D, Wrigglesworth J, Woods R L, et al. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Clinical Epigenetics, 2019, 11(1): 62.
- [24] Dubina T L, Dyundikova V A, Zhuk E V. Biological age and its estimation. II. Assessment of biological age of albino rats by multiple regression analysis[J]. Experimental Gerontology, 1983, 18(1): 5-18.
- [25] Krøll J, Saxtrup O. On the use of regression analysis for the estimation of human biological age[J]. Biogerontology, 2000, 1(4): 363-368.
- [26] Jia L, Zhang W, Jia R, et al. Construction Formula of Biological Age Using the Principal Component Analysis[J]. BioMed Research International, 2016, 2016: 4697017.
- [27] Nakamura E, Miyao K. A method for identifying biomarkers of aging and constructing an index of biological age in humans[J]. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2007, 62(10): 1096-1105.
- [28] Chen A T, Thrush K L, Wang Y, et al. A computational solution for bolstering reliability of epigenetic clocks: implications for clinical trials and longitudinal tracking[J]. Nature Aging, 2022, 2(7): 644-661.

- [29] Levine M E. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age?[J]. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2013, 68(6): 667-674.
- [30] Klemara P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2006, 127(3): 240-248.
- [31] 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.
- [32] Belsky D W, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults[J]. Proceedings of the National Academy of Science, 2015, 112: E4104-E4110.
- [33] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types[J]. Genome Biology, 2013, 14(10): R115.
- [34] Levine M E, Lu A T, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan[J]. Aging, 2018, 10(4): 573-591.
- [35] 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.
- [36] Zhong X, Lu Y, Gao Q, et al. Estimating Biological Age in the Singapore Longitudinal Aging Study[J]. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2020, 75(10): 1913-1920.
- [37] Lu A T, Quach A, Wilson J G, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan[J]. Aging, 2019, 11(2): 303-327.
- [38] Zhang Y, Wilson R, Heiss J, et al. DNA methylation signatures in peripheral blood strongly predict all-cause mortality[J]. Nature Communications, 2017, 8: 14617.
- [39] Cohen N M, Lifshitz A, Jaschek R, et al. Longitudinal machine learning uncouples healthy aging factors from chronic disease risks[J]. Nature Aging, 2024, 4(1): 129-144.
- [40] Putin E, Mamoshina P, Aliper A, et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development[J]. Aging, 2016, 8(5): 1021-1033.
- [41] Li R, Chen W, Li M, et al. LensAge index as a deep learning-based biological age for self-monitoring the risks of age-related diseases and mortality[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 7126.
- [42] Lehallier B, Shokhirev M N, Wyss-Coray T, et al. Data mining of human plasma proteins generates a multitude of highly predictive aging clocks that reflect different aspects of aging[J]. Aging Cell, 2020, 19(11): e13256.
- [43] Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data[J]. Nature reviews. Genetics, 2022, 23(12): 715-727.
- [44] Cohen A A, Milot E, Yong J, et al. A novel statistical approach shows evidence for multi-system physiological dysregulation during aging[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2013, 134(3-4): 110-117.
- [45] Shi G-P, Ma T, Zhu Y-S, et al. Frailty phenotype, frailty index and risk of mortality in

- Chinese elderly population- Rugao longevity and ageing study[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2019, 80: 115-119.
- [46] Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Age and Ageing, 2018, 47(2): 193-200.
- [47] Fan J, Yu C, Guo Y, et al. Frailty index and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a prospective cohort study[J]. The Lancet. Public Health, 2020, 5(12): e650-e660.
- [48] Arbeev K G, Ukrainseva S V, 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]. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2019, 74(4): 462-468.
- [49] 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]. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2021, 76(9): 1627-1632.
- [50] Webber S C, Liu Y, Jiang D, et al. Verification of a comprehensive framework for mobility using data from the Canadian Longitudinal Study on Aging: a structural equation modeling analysis[J]. BMC Geriatrics, 2023, 23(1): 823.
- [51] Jylhävä J, Pedersen N L, Hägg S. Biological Age Predictors[J]. EBioMedicine, 2017, 21: 29-36.
- [52] 陈璐, 樊俊宁, 孙点剑一, 等. 生物学年龄评价方法进展[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(09): 1683-1688.
- [53] Perna L, Zhang Y, Mons U, et al. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort[J]. Clinical Epigenetics, 2016, 8: 64.
- [54] Lopez-Jimenez F, Kapa S, Friedman P A, et al. Assessing Biological Age: The Potential of ECG Evaluation Using Artificial Intelligence: JACC Family Series[J]. JACC: Clinical Electrophysiology, 2024, 10(4): 775-789.
- [55] American Federation For Aging Research. Biomarkers of Aging: an Introduction to Aging Science Brought to You by the American Federation for Aging Research[R]. New York: American Federation for Aging Research, 2016.
- [56] Yang Y, Teng Z, Meng S, et al. Identification of Potential Key lncRNAs and Genes Associated with Aging Based on Microarray Data of Adipocytes from Mice[J]. BioMed Research International, 2016, 2016: 9181702.
- [57] Calado R T, Dumitriu B. Telomere Dynamics in Mice and Humans[J]. Seminars in Hematology, 2013, 50(2): 165-174.
- [58] Biga L M, Bronson S, Dawson S, et al. Anatomy & Physiology[M/OL]. OpenStax/Oregon State University, 2019[2024-05-22].
- [59] Hampton T. Scientists Study Fat as Endocrine Organ[J]. JAMA, 2006, 296(13): 1573-1575.

- [60] Coffey J C, O'Leary D P. The mesentery: structure, function, and role in disease[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 1(3): 238-247.
- [61] Oh H S-H, Rutledge J, Nachun D, et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease[J]. *Nature*, 2023, 624(7990): 164-172.
- [62] Prattichizzo F, Frigé C, Pellegrini V, et al. Organ-specific biological clocks: Ageotyping for personalized anti-aging medicine[J]. *Ageing Research Reviews*, 2024, 96: 102253.
- [63] Nie C, Li Y, Li R, et al. Distinct biological ages of organs and systems identified from a multi-omics study[J]. *Cell Reports*, 2022, 38(10): 110459.
- [64] Sehgal R, Markov Y, Qin C, et al. Systems Age: A single blood methylation test to quantify aging heterogeneity across 11 physiological systems[J]. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2024: 2023.07.13.548904.
- [65] Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose S M, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(1): 83-90.
- [66] Le Goallec A, Diai S, Collin S, et al. Using deep learning to predict abdominal age from liver and pancreas magnetic resonance images[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 1979.
- [67] Tian Y E, Cropley V, Maier A B, et al. Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality[J]. *Nature Medicine*, 2023, 29(5): 1221-1231.
- [68] Xing W, Gao W, Zhao Z, et al. Dietary flavonoids intake contributes to delay biological aging process: analysis from NHANES dataset[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 492.
- [69] Ceniccola G D, Castro M G, Piovacari S M F, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages[J]. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 2019, 62: 25-31.
- [70] Newman A B, Haggerty C L, Goodpaster B, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study[J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2003, 51(3): 323-330.
- [71] Eitmann S, Matrai P, Hegyi P, et al. Obesity paradox in older sarcopenic adults - a delay in aging: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Research Reviews*, 2024, 93: 102164.
- [72] Rule A D, Grossardt B R, Weston A D, et al. Older Tissue Age Derived From Abdominal Computed Tomography Biomarkers of Muscle, Fat, and Bone Is Associated With Chronic Conditions and Higher Mortality[J/OL]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2024[2024-04-23].
- [73] Kuo P-L, Schrack J A, Levine M E, et al. Longitudinal phenotypic aging metrics in the Baltimore Longitudinal Study of Aging[J]. *Nature Aging*, 2022, 2(7): 635-643.
- [74] Groenewegen K A, Den Ruijter H M, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications[J]. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016, 23(3): 264-274.

- [75] D'Agostino R B, Vasan R S, Pencina M J, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2008, 117(6): 743-753.
- [76] Kabra A, Neri L, Weiner H, et al. Carotid intima-media thickness assessment in refinement of the Framingham Risk Score: can it predict ST-elevation myocardial infarction? A pilot study[J]. Echocardiography, 2013, 30(10): 1209-1213.
- [77] Junyent M, Zambón D, Gilabert R, et al. Carotid atherosclerosis and vascular age in the assessment of coronary heart disease risk beyond the Framingham Risk Score[J]. Atherosclerosis, 2008, 196(2): 803-809.
- [78] Gepner A D, Keevil J G, Wyman R A, et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction[J]. Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography, 2006, 19(9): 1170-1174.
- [79] Khalil Y, Mukete B, Durkin M J, et al. A comparison of assessment of coronary calcium vs carotid intima media thickness for determination of vascular age and adjustment of the Framingham Risk Score[J]. Preventive Cardiology, 2010, 13(3): 117-121.
- [80] Naqvi T Z, Mendoza F, Rafii F, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis[J]. Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography, 2010, 23(8): 809-815.
- [81] Stein J H, Fraizer M C, Aeschlimann S E, et al. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment[J]. Clinical Cardiology, 2004, 27(7): 388-392.
- [82] Zuo Y, Chen S, Tian X, et al. Association of Vascular Aging With Cardiovascular Disease in Middle-Aged Chinese People: A Prospective Cohort Study[J]. JACC: Asia, 2023, 3(6): 895-904.
- [83] Bruno R M, Nilsson P M, Engström G, et al. Early and Supernormal Vascular Aging: Clinical Characteristics and Association With Incident Cardiovascular Events[J]. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 2020, 76(5): 1616-1624.
- [84] 高昂. 基于深度学习的大脑健康评估[D/OL]. 中国科学院大学, 2023[2024-06-06].
- [85] Baecker L, Garcia-Dias R, Vieira S, et al. Machine learning for brain age prediction: Introduction to methods and clinical applications[J]. EBioMedicine, 2021, 72: 103600.
- [86] Ramos-Marquès E, García-Mendívil L, Pérez-Zabalza M, et al. Chronological and biological aging of the human left ventricular myocardium: Analysis of microRNAs contribution[J]. Aging Cell, 2021, 20(7): e13383.
- [87] Belur Nagaraj S, Kieneker L M, Pena M J. Kidney Age Index (KAI): A novel age-related biomarker to estimate kidney function in patients with diabetic kidney disease using machine learning[J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2021, 211: 106434.

## 致谢

诚挚地感谢党和祖国。作为一名来自贵州省纳雍县的彝族女生，我无比感恩生在新的时代，党和国家给予了我宝贵的机遇，让我有幸踏入北京大学的校门，开启了追逐梦想的征程。感谢北京大学和北京大学公共卫生学院给予我成长的摇篮。

诚挚地感谢我的导师庞元捷老师。庞老师是我学术学习道路上的亲切而坚定的引路人。庞老师以非凡的耐心陪伴我成长，从不因我基础薄弱而有丝毫嫌弃，庞老师详实又耐心的批注，每一个小小的礼物，都饱含温情。老师有着严谨的科学态度，老师既严格对待自己的每一项工作，又宽容地对待我犯下的每一个错误，并及时给予我学业和生活上的建议，让我明白“言传身教”的深刻内涵。这份恩情，我将永远铭记于心，化作前行的强大动力，激励我在未来继续为国家和社会的发展建设拼搏奋斗。

诚挚向中国慢性病前瞻性研究（CKB）项目组的每一位老师和前辈致以衷心的感谢！感谢李立明教授，作为 CKB 项目的奠基人，以二十年如一日的坚守，将研究成果转化为国家慢性病防治指南的核心依据。感谢吕筠教授，在慢性病流行病学研究领域的深耕，推动 CKB 科研成果登上《Lancet》等顶级期刊，为我国精准医学发展注入动力。感谢曹卫华老师、吴涛老师、余灿清老师高文静老师，您们在数据采集、质控与长期随访中的严谨态度，确保了 51 万样本队列的完整性与可靠性。感谢黄涛老师、余灿清老师和孙点剑一老师，您们在队列数据挖掘中的专业视角，助力多项研究揭示中国人群健康特征。感谢韩雨廷师兄、司佳卉师姐，您们发表的论文和独到的科学见解帮助我了解学术研究前沿。

感谢论文开题指导专家曹卫华老师、魏永越老师、魏雪涛老师、余灿清老师、孙点剑一老师和高文静老师，感谢论文盲审评阅专家和我的论文答辩委员专家。是老师们的专业指导，让我的论文得以不断完善。感谢班主任段瑞阳老师和廖春晓老师，在学习和生活中给予我的帮助。感谢许雅君老师、刘珏老师、崔富强老师、黄旸木老师、朱广荣老师、卢庆彬老师等所有帮助过我的老师们，每一堂课，都是你们智慧的馈赠。

感谢 LEE 战队的所有小伙伴们，是你们给了我家一样的温暖，每一次组会我都收获满满。感谢 Linux 互助小组的师兄师姐和小伙伴们。感谢杨淞淳师兄、胡一祯师姐、孙秋芬师姐、孙栋师兄和张艺倩师姐等等师兄师姐们的引领，师兄师姐是我的榜样，让我感受到“吾将上下而求索”的科研精神和态度。感谢程思师姐、之钰师姐、巫婷、鑫宇、丛雪和美丽手把手教会了我如何分析数据，如何进行流行病学研究。感谢 327 办公室的文秀师姐，小黄师兄，文迪师姐，佳琪师妹和塔里甫师兄，我们一起分享美

食，分享科研感悟，和大家在一起倍感温暖。感恩遇到如此优秀的同门们，让过去的两年里充实又甜蜜！

在思想成长的道路上，感谢我的入党培养联系人朱正学长、邢云飞学长、柯雅蕾同学、霍姗姗同学和马钰同学，你们见证了我的蜕变。感谢你们督促我学习党的知识与理论，让我不断用理论武装头脑，坚定信仰。

感谢我的舍友钟美龄同学、周美红同学和朱云霞同学，我们相伴走过7年青春岁月，从初逢时的青涩，到如今的彼此相知。这段独一无二的时光，将永远铭刻在我心中。感谢我的好朋友丁滢方同学、蒋宇玲同学和饶颖婷同学，我们一起品尝美食、彻夜长谈的日子，都成为了成长路上最美的风景。感谢2018级预防医学专业的同学们，我们共同度过的学习时光，充实而难忘。要深深感谢我的家人和所有朋友们，谢谢你们一直以来毫无保留的支持与关心，是你们给予我勇往直前的勇气。

感恩之情，溢于言表。我将带着这份感恩，继续在人生道路上坚定前行。

## 北京大学学位论文原创性声明和使用授权说明

### 原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品或成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本声明的法律结果由本人承担。

论文作者签名： 日期： 年 月 日

### 学位论文使用授权说明

(必须装订在提交学校图书馆的印刷本)

本人完全了解北京大学关于收集、保存、使用学位论文的规定，即：

- 按照学校要求提交学位论文的印刷本和电子版本；
- 学校有权保存学位论文的印刷本和电子版，并提供目录检索与阅览服务，在校园网上提供服务；
- 学校可以采用影印、缩印、数字化或其它复制手段保存论文；
- 因某种特殊原因需要延迟发布学位论文电子版，授权学校一年/两年/三年以后，在校园网上全文发布。

(保密论文在解密后遵守此规定)

论文作者签名：

导师签名：

日期： 年 月 日

## 个人简历、在学期间发表的学术论文与研究成果

### 个人简历

2000年10月19日出生于贵州省毕节市纳雍县。

2018年9月考入北京大学公共卫生学院预防医学专业（七年制），2023年7月本科毕业并获得医学学士学位。

2023年9月考入北京大学公共卫生学院攻读流行病与卫生统计学硕士。

### 在学期间发表的学术论文与研究成果

1. 宋树摇, 巫婷, 余灿清, 等. 中国中老年人肝脏生物标志物与死亡风险的前瞻性关联研究[J]. 中华流行病学杂志, 2025, 46(4): 549-556.
2. 宋树摇, 毋之钰, 孙点剑一, 等. 器官系统特异性生物学年龄研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(12): 1751-1760.
3. Song S, Wu Z, Lv J, et al. Dietary factors and patterns in relation to risk of later-onset ulcerative colitis in Chinese: A prospective study of 0.5 million people[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2024, 59(11): 1425-1434. (IF: 6.6, SCI, JCR Q1)
4. Song S, Lv J, Li L, et al. Editorial: Exploring the influence of diet on later-onset ulcerative colitis—Are eggs and spicy foods the key factors in Asia? Authors' reply[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2024, 59(11): 1453-1454. (IF: 6.6, SCI, JCR Q1)

## 学位论文答辩委员会名单

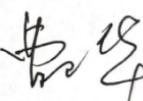
论文题目	生活方式与中国中老年人肝脏生物学年龄的关联研究			
作    者	宋树摇			
专    业	流行病与卫生统计学			
研究方向	慢性病流行病学			
答 辩 委 员 会	姓  名	职  称	学科专业	工作单位
	曹卫华	教授	流行病与卫生统计学	公共卫生学院
	吕筠	教授	流行病与卫生统计学	公共卫生学院
	吕跃斌	副研究员	老年流行病学	中国疾病预防控制中心环境 与健康相关产品安全所

## 学位论文答辩委员会决议书

姓名：宋树遥 学号：1810306132 院（部）：公共卫生学院 专业：流行病与卫生统计学

### 北京大学医学部医学科学（理学）硕士学位研究生 答辩委员会决议书（表六）

（本表一式两份。一份存学校档案，一份存研究生个人档案）

硕士学位论文题目	生活方式与中国中老年人肝脏生物学年龄的关联研究
答辩委员会意见（论文的选题意义，所用资料和数据的可靠性；论文取得的成果及学术水平；论文写作的规范化和逻辑性；论文存在的主要不足之处等。）  该论文基于中国慢性病前瞻性研究数据，构建和评价预测衰老的中国中老年人肝脏生物学年龄模型，分析生活方式与肝脏生物学年龄的相关性，进一步分析肝脏生物学年龄在生活方式与死亡关联中的相关作用。 该论文研究立题具有公共卫生意义，对既往文献回顾较为全面，研究数据可信，统计分析方法使用恰当，论文写作规范，达到硕士学位论文水平。 经答辩委员会讨论和无记名投票，一致认为该生论文达到了北京大学硕士学位论文要求，通过毕业答辩，同意毕业并建议授予医学科学（理学）硕士学位。	
<p>答辩委员会主席（签名）：</p> <p>答辩委员会表决结果：实到答辩委员：3人。 同意毕业论文通过：同意 3 人，不同意 0 人。 建议授予硕士学位：同意 3 人，不同意 0 人。 答辩时间：2015年5月15日 11:00时至 11:45时，答辩地点：新公卫楼 323</p>	
到会委员亲笔填写： 	