



生物学衰老可影响中老年群体认知功能的下降速度—— 基于CHARLS数据的队列研究*

贺绘宇¹, 魏孟伶¹, 钟娇², 王娟³, 黄磊⁴, 兰亚佳¹, 张洋^{5,6Δ}

1. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 劳动卫生与环境卫生学系(成都 610041);
2. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 骨质疏松科(成都 610041);
3. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 健康管理中心(成都 610041);
4. 四川大学华西医院/四川大学华西临床医学院 研究生部(成都 610041);
5. 四川大学华西医院 中国循证医学中心(成都 610041); 6. 四川大学华西医院 华西期刊社(成都 610041)

【摘要】目的 探索中老年群体中生物学衰老与认知功能下降率的关系。**方法** 基于中国健康与养老追踪调查(CHARLS)获得纵向的认知功能追踪数据,采用Klemera and Doubal method(KDM)算法估计生物学年龄(biological age, BA),并计算生物学衰老指数(biological aging index, BAI)和衰老类型(biological aging type, BAT)。采用多因素线性回归模型分析基线BAI和BAT与认知功能评分的关系。在基线分析的基础上,使用混合效应模型分析研究对象的基线BAI和BAT与随访期间认知功能的纵向关联。**结果** 共纳入5 897名调查对象。BAI与基线认知功能评分呈负向关联,偏回归系数(β)和95%可信区间(confidence interval, CI)为 $-0.185(-0.231, -0.139)$, $P < 0.001$ 。相较于滞后衰老组,提前衰老组的认知功能评分更低[$\beta(95\%CI): -0.741(-0.966, -0.516)$]。仅调整年龄和性别时,基线BAI每增加1岁,认知功能评分平均每年多下降0.012(95%CI: $-0.019, -0.005$)分,调整其他协变量后,认知功能评分每年多下降0.011(95%CI: $-0.018, -0.004$)分;与滞后衰老的研究对象相比,提前衰老的认知功能评分每年平均多下降0.042(95%CI: $-0.075, 0.009$)分,调整其他协变量后,提前衰老组的认知功能评分比滞后衰老组多下降0.039(95%CI: $-0.072, -0.007$)分/年。**结论** 生物学衰老会影响中老年群体认知功能的下降速度,BAI越大,认知功能的下降速度越快。提前衰老的研究对象的认知功能下降率较滞后衰老更快。

【关键词】 衰老 生物学年龄 认知功能

Biological Aging Affects the Rate of Cognitive Decline in Middle-aged and Elderly Populations: A Cohort Study Based on CHARLS

HE Huiyu¹, WEI Mengling¹, ZHONG Jiao², WANG Juan³, HUANG Lei⁴, LAN Yajia¹, ZHANG Yang^{5,6Δ}.

1. Department of Environmental and Occupational Health, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
2. Department of Osteoporosis, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
3. Health Management Center, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
4. Department of Postgraduate Students, West China Hospital and West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
5. Chinese Evidence-Based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
6. West China Medical Publishers, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, E-mail: yangzhang0729@hotmail.com

[Abstract] Objective To investigate the relationship between biological aging and the rate of cognitive decline in middle-aged and elderly populations. **Methods** Longitudinal tracking data of cognitive function were obtained from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). We employed the Klemera and Doubal method (KDM) to estimate biological age (BA), and calculate the biological aging index (BAI) and biological aging type (BAT). A multivariate linear regression model was employed to analyze the relationships between baseline BAI, BAT, and cognitive function scores. Based on the baseline analysis, a mixed-effects model was used to examine the longitudinal associations

* 四川省科技厅四川省自然科学基金(No. 2023NSFSC1736)和四川省科技厅重点研发项目(No. 2022YFS0422)资助

Δ 通信作者, E-mail: yangzhang0729@hotmail.com

出版日期: 2025-03-20

between baseline BAI, BAT, and cognitive function during follow-up. **Results** A total of 5 897 participants were included in the study. BAI was found to be negatively associated with baseline cognitive function scores, with the partial regression coefficient (β) (95% CI) being -0.185 ($-0.231, -0.139$) ($P < 0.001$). Compared with the lagged aging group, the premature aging group had lower cognitive function scores (β [95% CI]: -0.741 [$-0.966, -0.516$]). For age and sex, for each additional year of baseline BAI, cognitive function scores declined by an average of 0.012 (95% CI: $-0.019, -0.005$) points per year after adjusting for age and sex, and declined by 0.011 (95% CI: $-0.018, -0.004$) points per year after adjusting for other covariates. Compared with participants with lagged aging, those with premature aging experienced, on average, an additional decline of 0.042 (95% CI: $-0.075, 0.009$) points per year in cognitive function scores after adjusting for age and sex alone, and by 0.039 (95% CI: $-0.072, -0.007$) points per year after adjusting for other covariates. **Conclusion** Biological aging affects the rate of cognitive decline in middle-aged and elderly populations. A higher BAI is associated with a faster decline in cognitive function. Compared with those with lagged aging, individuals with premature aging exhibit a more rapid rate of cognitive decline.

[Key words] Aging Biological age Cognitive function

痴呆是老年人群的常见病,是一种以认知功能障碍为主要特征的临床综合征。据统计,2019年全球痴呆患病人数约为5 500万,预计2050年将达1.39亿^[1]。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)区别于正常衰老造成的认知功能下降,其认知功能受损更严重,被认为是由认知正常到痴呆的过渡阶段^[2]。据调查,我国60岁以上人群MCI患病率约为15.5%,患病人数达3 877万^[3]。作为神经退行性疾病,认知功能障碍与年龄密切相关,痴呆和MCI发病风险随年龄增加而升高^[4],特别是65岁以后,痴呆发病风险呈指数增加^[5-6]。现有年龄与认知功能关系的研究多是基于时序年龄(chronological age, CA),但CA仅衡量客观时间的流逝,不能反映认知功能衰退的个体差异性^[7],故不利于早期识别出高危个体并及时干预。

生物学年龄(biological age, BA)通过各类生物标志物或生理指标,反映机体功能和器官组织的完整性以及个体之间差异化的生理状况,衡量不同个体真实生物学衰老程度,可用于预测包括痴呆在内的衰老相关疾病。近年来多个研究结果发现记忆力或总体认知功能的下降与加速的生物学衰老过程有关^[8-10]。但这些研究多在欧美人群中进行,且大部分是在65岁以上。而生物学衰老测量的最大潜在价值在于估计尚未患有衰老相关疾病的个体之间的差异,即中年人甚至更年轻的群体,因为危险因素的作用或不良影响在生命早期就已经开始积累。

中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)是针对我国45岁以上中老年人群的全国性调查,于2011年6月-2012年3月进行,并在2013年、2015年、2018年和2020年进行了4次随访^[11]。本研究基于CHARLS获得纵向的认知功能追踪数据,利用Klemera and Doubal method(KDM)生物年龄算法,探索中老年群体中生物学衰老与认知功能下降率的

关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

CHARLS通过面对面访谈收集调查对象的基本信息、家庭信息、健康和认知功能状况、医疗保健和保险、社会经济状况等,并在基线调查和2015年追踪调查时收集血液样本并进行体格检查。CHARLS各轮调查前均取得了参与者知情同意,并全部获得了北京大学生物医学伦理委员会的批准(批准号:IRB00001052-11015和IRB00001052-11014)。本研究纳入CHARLS基线年龄在45~88岁的调查对象,排除已患有影响记忆功能疾病的研究对象(238人)、认知功能及其他变量缺失的研究对象(3 698人)以及生理指标缺失的研究对象(1 860人)后,纳入至少进行了一次认知功能追踪调查的研究对象,最终纳入5 897名研究对象。

1.2 指标测量和定义

1.2.1 认知功能测量

CHARLS认知功能测试包括部分认知功能电话问卷量表(telephone interview of cognitive status, TICS)、单词回忆和画图测试,主要测量记忆力、定向力和执行功能三个方面。认知功能测量总分为32分,其中,记忆力的测量是通过对10个不相关的词语的即时和延迟回忆,每回忆起1个词语得1分,记忆力得分为两次回忆总和。定向力测量时,调查对象被要求告诉访员今天的日期(年、月、日以及星期几),每答对1项得1分。执行功能测试包括连续减7测试(从100中连续5次减7,每答对1次得1分)以及画图测试(要求调查对象画出访员所展示的图形,正确得3分)。

1.2.2 生物学衰老的测量

1.2.2.1 BA计算方法

本研究通过KDM算法将生化和体格测量得到的生

物标志物构建为生物年龄(KDM-BA)。根据既往研究经验和CHARLS数据可及性,初步纳入19个指标作为候选标志物以反映机体多个系统的功能,分性别将19个潜在指标与CA进行Pearson相关分析,选择与CA相关性较高的指标,保留相关系数 $|r|>0.10$ 且 $P<0.05$ 的指标。然后进行冗余性分析,计算备选指标的两两相关性,在 $r>0.5$ 的指标中只保留与CA相关性最高的指标。最后,计算VIF检查指标间是否存在共线性。最终纳入估计BA的指标,男、女性各7个。收缩压、呼气峰值流量、尿素、肌酐为男女共有,男性还包括血红蛋白、甘油三酯和超敏C反应蛋白,女性还包括尿酸、总胆固醇和糖化血红蛋白。

KDM算法是Klemera和Doubal提出的估计BA的全新算法^[12],并非基于线性回归来预测BA,而是直接计算BA、CA与生物标志物之间较为复杂的数学关系。KDM基本原理是使所有生物标志物的 m 维空间内所确定的 m 条回归线与 m 个生理指标所确定的点之间的距离最小^[13-14]。

1.2.2.2 生物学衰老指数(biological aging index, BAI)和生物学衰老类型(biological aging type, BAT)

本研究将BA和CA做一般线性回归分析后的残差值定义为BAI。若个体BAI >0 ,则表示个体相较于同龄人衰老程度更大即实际生理机能更“老”;若个体BAI $=0$,则表示个体的衰老程度与预期相符;若个体BAI <0 ,则表示个体相较于同龄人衰老程度更小即实际生理机能更“年轻”。根据BAI值,本研究理论上定义三种BAT:正常衰老(BAI $=0$)、提前衰老(BAI <0)和滞后衰老(BAI >0)。

1.2.3 协变量

协变量包括一般人口学特征和其他可能影响因素。一般人口学特征包括年龄、性别、文化程度、婚姻状况和居住地。其他影响因素包括吸烟和饮酒情况、夜间睡眠和午睡时长等。

1.3 统计学方法

对纳入研究对象的一般人口学特征、协变量以及认知功能评分等变量进行统计描述,连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类变量用计数及其百分比表示。连续变量的认知功能组间差异采用Mann-Whitney U 检验、方差分析或 t 检验,分类变量的组间差异采用 χ^2 检验或Fisher精确性检验。

采用KDM法计算BA估计值并计算BAI。采用多因素线性回归模型分析基线BAI与认知功能评分的关系,并进一步探索两种BAT与对认知功能评分的相关性。

基于CHARLS基线和4轮追踪数据,使用混合效应模型分析研究对象的基线BAI与随访期间认知功能下降的关联。考虑到多轮随访带来的数据缺失和每轮随访时间间隔不同,混合效应模型纳入了至少进行过一次认知功

能追踪调查的研究对象并允许个体有不同的基线认知功能评分和认知功能下降率,模型包括了随机截距和随机斜率。拟合模型中包括BAI、时间(从基线到随访的时间间隔)以及BAI和时间的交互项。为了探索两种BAT对认知功能下降率的影响,拟合模型中包括BAT、时间(从基线到随访的时间间隔)以及BAT和时间的交互项。此外,按CA分组进行亚组分析以探究生物学衰老对认知功能下降率的影响在中年和老年组中是否存在差异。以上分析中,模型1仅调整年龄和性别^[15],模型2进一步调整受教育年限、收入、婚姻状况和生活方式等其他协变量。

所有统计分析使用R(4.1.1版本)软件进行。

2 结果

2.1 研究对象基本特征描述

本研究共纳入调查对象6460人,男性3250人(50.31%),女性3210人(49.69%)。总体人群的平均CA和BA分别为(58.23 \pm 8.73)岁和(58.22 \pm 9.09)岁。总体平均认知功能评分为16.32 \pm 5.11,中年组高于老年组。各变量特征分布及比较详见表1。

2.2 BAI和BAT分布

本研究纳入的CHARLS总体研究对象BAI范围为-11.84到13.72,平均0.00 \pm 2.46,近似正态分布。按性别分组,女性的频数分布近似研究总体人群的分布且范围一致,而男性的分布范围较女性小,为-5.94到11.40,男性和女性的BAI平均为0.09 \pm 2.24和-0.09 \pm 2.67。

研究对象BAT分布情况见表2。CHARLS研究总体人群中滞后衰老组的占比大于提前衰老组(53.5% vs. 46.5%),两组BAI分别为-1.79 \pm 1.32和2.07 \pm 1.75。从性别上看,男性和女性的BAT的比例与研究总体人群相近($\chi^2=0.012$, $P=0.912$),均是滞后衰老人群占比大于提前衰老(男性53.5% vs. 46.5%, 女性53.6% vs. 46.4%)。

2.3 生物学衰老与认知功能评分的关系

利用多因素线性回归模型分析基线BAI与认知功能评分的关系,模型1仅调整年龄和性别,BAI与认知功能呈负向关联偏回归系数(β)和95%可信区间(95%CI)为-0.205(-0.254, -0.155), $P<0.001$;进一步调整其他协变量后,二者关联仍具有统计学意义[β (95%CI): -0.185(-0.231, -0.139), $P<0.001$]。按照年龄组进行亚组分析,中年组和老年组的2个模型均具有统计学意义。线性回归模型及亚组分析结果见表3。

进一步分析基线衰老类型与认知功能评分的关系,利用多因素线性回归模型分析基线两组BAT与认知功能评分的关系,结果如图1所示。模型1仅调整年龄和性别,

表 1 CHARLS研究对象基本情况
Table 1 Basic characteristics of CHARLS study participants

Characteristic	Overall (n=6 460)	Middle-age group (< 65 years old) (n=4 963)	Elderly group (≥ 65 years old) (n=1 497)	χ^2/t	P
Sex/case (%)					
Male	3 250 (50.3)	2 381 (48.0)	869 (58.0)	46.69	< 0.001
Female	3 210 (49.7)	2 582 (52.0)	628 (42.0)		
Educational attainment/case (%)					
Less than junior high school	4 170 (64.6)	2 981 (60.1)	1 189 (79.4)	256.75	< 0.001
Junior high school	1 513 (23.4)	1 313 (26.5)	200 (13.4)		
High school	145 (2.2)	87 (1.7)	58 (3.9)		
College or above	632 (9.8)	582 (11.7)	50 (3.3)		
Marital status/case (%)					
Married	5 521 (85.5)	4 391 (88.5)	1 130 (75.5)	156.23	< 0.001
Divorce/separation/widowhood	939 (14.5)	572 (11.5)	367 (24.5)		
Place of residence/case (%)					
City	2 453 (38.0)	1 864 (37.6)	589 (39.3)	1.56	0.223
Countryside	4 007 (62.0)	3 099 (62.4)	908 (60.7)		
Smoking/case (%)	2 705 (41.9)	1 994 (40.2)	711 (47.5)	25.30	< 0.001
Alcohol consumption/case (%)					
No	4 202 (65.0)	3 181 (64.1)	1 021 (68.2)	10.01	0.007
≤ 1 time/month	528 (8.2)	427 (8.6)	101 (6.7)		
> 1 time/month	1 730 (26.8)	1 355 (27.3)	375 (25.1)		
Nighttime sleep/case (%)					
< 7 hours	3 239 (50.1)	2 395 (48.3)	844 (56.4)	45.74	< 0.001
7-8 hours	2 740 (42.4)	2 218 (44.7)	522 (34.8)		
≥ 9 hours	481 (7.5)	350 (7.0)	131 (8.8)		
The length of the nap/case (%)					
No naps	2 912 (45.1)	2 312 (46.6)	600 (40.1)	20.33	< 0.001
≤ 30 minutes	1 143 (17.7)	861 (17.3)	282 (18.8)		
31-60 minutes	1 450 (22.4)	1 085 (21.9)	365 (24.4)		
> 60 minutes	955 (11.8)	705 (14.2)	250 (16.7)		
CA ($\bar{x} \pm s$)	58.23 \pm 8.73	54.49 \pm 5.67	70.62 \pm 4.73	-110.20	< 0.001
BA ($\bar{x} \pm s$)	58.22 \pm 9.09	54.51 \pm 6.26	70.54 \pm 5.42	-96.63	< 0.001
Cognitive function score ($\bar{x} \pm s$)	16.32 \pm 5.11	16.97 \pm 4.90	14.19 \pm 5.22	18.31	< 0.001

CA: chronological age; BA: biological age.

表 2 总体研究人群和性别亚组BAT分布情况
Table 2 Distribution of BAT in the overall study population and by sex subgroups

BAT	n	Composition ratio/%	BAI ($\bar{x} \pm s$)	BAI extremum
Overall	6 460	100.0	0.00 \pm 2.46	-11.84-13.72
Premature (BAI > 0)	3 001	46.5	2.07 \pm 1.75	0.00-13.72
Lagged (BAI < 0)	3 459	53.5	-1.79 \pm 1.32	-11.84-0.00
Male	3 250	100.0	0.09 \pm 2.24	-5.94-11.40
Premature (BAI > 0)	1 512	46.5	1.94 \pm 1.74	0.01-11.40
Lagged (BAI < 0)	1 738	53.5	-1.53 \pm 1.07	-5.94-0.00
Female	3 210	100.0	-0.09 \pm 2.67	-11.84-13.72
Premature (BAI > 0)	1 489	46.4	2.20 \pm 1.74	0.00-13.72
Lagged (BAI < 0)	1 721	53.6	-2.06 \pm 1.48	-11.84-0.00

表 3 基线生物学衰老指数与认知功能评分的关系分析

Table 3 Analysis of the relationship between baseline biological aging index and cognitive function scores

Population	Model 1			Model 2		
	β	95% CI	P	β	95% CI	P
Overall	-0.205	-0.254, -0.155	< 0.001	-0.185	-0.231, -0.139	< 0.001
Middle-age group	-0.237	-0.294, -0.179	< 0.001	-0.212	-0.265, -0.159	< 0.001
Elderly group	-0.113	-0.211, -0.015	0.025	-0.092	-0.183, -0.001	0.048

β : partial regression coefficient. The middle-age group is defined as individuals aged < 65 years, whereas the elderly group includes those aged \geq 65 years. Adjustments are made only for age and sex in Model 1; further adjustments for other covariates such as educational attainment, marital status, and lifestyle factors are made in Model 2.

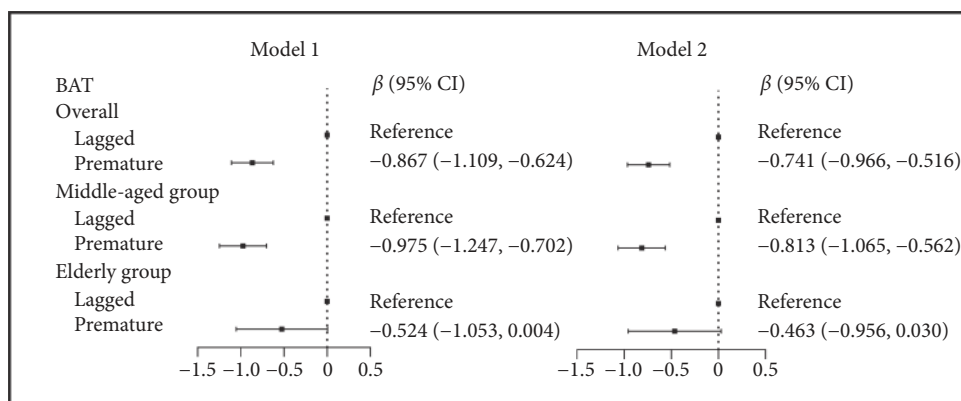


图 1 生物学衰老类型与认知功能评分的关系

Fig 1 Relationship between biological aging types and cognitive function scores

The middle-aged group is defined as individuals aged < 65 years, whereas the elderly group includes those aged \geq 65 years. Adjustments are made only for age and sex in Model 1; further adjustments for other covariates such as educational attainment, marital status, and lifestyle factors are made in Model 2.

相较于滞后衰老组, 提前衰老组的认知功能评分更低 [β (95%CI): -0.867(-1.109, -0.624)], 进一步调整其他协变量后, 模型结果仍有统计学意义 [β (95%CI): -0.741(-0.966, -0.516)]。根据CA分层进行亚组分析, 在中年组也发现上述关联, 调整协变量后的模型系数 β (95%CI) 为 -0.813(-1.065, -0.562), 但老年组中两个模型都不具有统计学意义。

2.4 生物学衰老对认知功能下降的影响

基于基线分析的结果, 利用混合效应模型分析生物学衰老与认知功能下降率的纵向关联, 结果见表4。BAI项代表控制协变量时基线BAI与认知功能评分的关联, 两模型结果均显示, 控制协变量时二者存在有统计学意义的负向关联。时间项是BAI为平均值时的认知下降率, 调整协变量后, 研究总体的认知下降率 β 为 0.097分/年 (95%CI: -0.165, -0.080)。交互项系数代表BAI每增加1岁时认知功能下降率(分/年)的平均差值。仅调整年龄和性别时, BAI每增加1岁, 认知功能下降率增加0.012分/年, 进一步调整其他协变量后, 认知功能下降率增加0.011分/年。

根据CA分层进行亚组分析发现, 中年组基线BAI与

认知功能评分仍存在关联, 但基线BAI对随访期间的认知功能下降率的影响不具有统计学意义, 且模型的交互项系数均趋近于0。在老年组中, 两个模型中基线BAI与认知功能评分的关联不具有统计学意义, 但基线BAI与随访期间认知功能的下降率有关, 调整协变量后BAI每增加1岁, 认知功能评分平均每年多下降0.037分。

进一步探索不同衰老类型对认知功能下降的影响, 结果如表4所示。混合效应模型以滞后衰老组作为参照组, 对研究总体人群, 调整协变量后滞后衰老的研究对象的平均认知功能下降率为 -0.077分/年 (95%CI: -0.097, -0.056)。仅调整年龄和性别时, BAI每增加1岁, 提前衰老组的认知功能评分平均每年比滞后衰老组多下降0.042分 (95%CI: -0.075, 0.009), 调整其他协变量后, 差异仍有统计学意义 [β (95%CI): -0.039(-0.072, -0.007)]。计算可得提前衰老的研究对象的平均认知功能下降率为 0.116分/年。

亚组分析显示调整协变量后, 中年组滞后衰老的研究对象的平均认知功能下降率为 -0.064分/年 (95%CI: -0.086, -0.041), 老年组为 -0.186分/年 (95%CI: -0.255, -0.117)。中年组的结果支持与滞后衰老的研

表4 生物学衰老指数与认知功能下降率的纵向关联

Table 4 Longitudinal association between biological aging index and the rate of cognitive decline

Characteristic	Variable	Model 1			Model 2		
		β	95% CI	P	β	95% CI	P
BAI and the rate of decline in cognitive function	Overall						
	Time	-0.103	-0.120, -0.086	< 0.001	-0.097	-0.165, -0.080	< 0.001
	BAI	-0.143	-0.189, -0.096	< 0.001	-0.122	-0.114, -0.080	< 0.001
	Time \times BAI	-0.012	-0.019, -0.005	< 0.001	-0.011	-0.018, -0.004	0.002
	Middle-aged group						
	Time	-0.067	-0.085, -0.048	< 0.001	-0.063	-0.081, -0.044	< 0.001
	BAI	-0.181	-0.234, -0.128	< 0.001	-0.153	-0.201, -0.104	< 0.001
	Time \times BAI	-0.000	-0.008, 0.007	0.931	0.000	-0.007, 0.008	0.982
	Elderly group						
	Time	-0.256	-0.303, -0.210	< 0.001	-0.242	-0.287, -0.196	< 0.001
	BAI	-0.053	-0.152, 0.028	0.291	-0.049	-0.138, 0.041	0.289
	Time \times BAI	-0.038	-0.055, -0.021	< 0.001	-0.037	-0.054, -0.020	< 0.001
BAT and the rate of cognitive decline	Overall						
	Time	-0.082	-0.104, -0.060	< 0.001	-0.077	-0.097, -0.056	< 0.001
	BAT						
	Lagged aging	Reference	—	—	Reference	—	—
	Premature aging	-0.596	-0.823, -0.371	< 0.001	-0.456	-0.661, -0.251	< 0.001
	Time \times BAT	-0.042	-0.075, -0.009	0.012	-0.039	-0.072, -0.007	0.018
	Middle-aged group						
	Time	-0.067	-0.089, -0.044	< 0.001	-0.064	-0.086, -0.041	< 0.001
	BAT						
	Lagged aging	Reference	—	—	Reference	—	—
	Premature aging	-0.731	-0.980, -0.481	< 0.001	-0.555	-0.783, -0.327	< 0.001
	Time \times BAT	-0.002	-0.034, 0.038	0.906	0.004	-0.032, 0.039	0.846
	Elderly group						
	Time	-0.202	-0.271, -0.132	< 0.001	-0.186	-0.255, -0.117	< 0.001
	BAT						
	Lagged aging	Reference	—	—	Reference	—	—
	Premature aging	-0.312	-0.815, 0.193	0.226	-0.270	-0.732, 0.193	0.256
	Time \times BAT	-0.131	-0.218, -0.046	0.003	-0.131	-0.217, -0.045	0.003

The time refers to the interval from baseline to follow-up (in years). Adjustments are made only for age and sex in Model 1; further adjustments for other covariates such as education level, marital status, and lifestyle factors are made in Model 2.

研究对象相比, 提前衰老组的基线认知功能评分更低, 调整协变量后系数为 -0.555 (95%CI: $-0.783, -0.327$), 但未发现两种衰老类型对认知功能下降率的影响。老年组中两个模型均未发现基线BAT与认知功能评分存在有统计学意义的关联, 但交互项结果表明基线BAT与认知功能下降率有关, 调整其他协变量后, 提前衰老组的认知功能评分比滞后衰老组平均每年多降低 0.131 分(95%CI: $-0.217, -0.045$)。计算可得老年组提前衰老的研究对

象的评分认知功能下降率为 0.317 分/年。

3 讨论

本研究利用CHARLS纵向数据分析生物学衰老对认知功能下降的影响, 模型结果提示随着基线BAI的增大, 随访期间研究对象的认知功能的下降速度会加快; 同时基线BAT也会影响认知功能下降速度, 相较于滞后衰老, 提前衰老的研究对象的认知功能下降速度明显加快。既

往也有研究报告了生物学衰老与认知功能的纵向关联, KUO等^[16]以临床生理指标和表型构建总体纵向表型得分(global longitudinal phenotypic score)作为生物学衰老的测量指标,发现其每增加1分,以数字替代试验量表测量的认知功能平均每年多下降0.236分。

在亚组分析中发现中年组基线BAI和BAT虽与认知功能有相关性,但与认知功能的下降没有关联,而老年组恰好相反,混合效应模型结果提示虽基线BAI和BAT与认知功能评分不存在统计学意义的关联,但能影响随访期间认知功能的下降率。关于中年时期生物学衰老与认知功能的纵向关系,既往研究的结果不一致^[17-19],有研究发现表观遗传时钟与中年男性视觉记忆和注意力领域的认知能力的快速下降有关^[20],但也有研究认为中年人血液DNA甲基化计算的BA与纵向认知功能并无关联^[21]。BELSKY等^[22]在同一研究人群(新西兰达尼丁出生队列)中分析了端粒长度、3个表观遗传时钟(Horvath、Hannum和99-CpG时钟)以及3个基于临床生物标志物构建的复合指标(KDM-BA、HD和Pace of aging)与认知功能的纵向关联,发现Hannum时钟以及3个复合指标与认知功能的下降有关,而端粒长度^[23-24]、Horvath时钟以及99-CpG时钟与认知功能的下降无关。基于衰老的高度特异性,探索建立适合本国人群的生物学衰老测量指标,并比较分析衰老指标与众多健康结局的关系是非常有必要的。本研究受限于数据的可获得性,无法基于DNA甲基化构建表观遗传时钟,未来研究可在这一方面继续深入研究,比较多样化的生物学衰老指标对认知功能下降的影响。

本研究混合效应模型提示不同年龄组中生物学衰老与认知功能的关系以及对认知功能下降影响存在差异,但笔者认为不能完全排除中年时期生物学衰老与认知功能下降的关联性。纵向分析中研究对象的生物学衰老程度是在基线测量的,相比于老年人,中年人乃至更年轻群体的衰老轨迹有更多机会受到外界因素的影响而发生改变,如环境、生活方式和社会因素等^[25-30]。目前多次测量衰老情况并根据纵向数据分析生物学衰老率对健康的影响的研究较为缺乏,未来研究可以进一步深入探索。

本研究具有一定的优势。一方面,本研究是首次在生物学衰老与认知功能存在相关性的基础上分析纵向关联,发现基线生物学衰老指数和类型会影响随访期间认知功能的下降率。另一方面,本研究纳入了45岁以上的中老年群体,不同于既往研究多关注老年人,本研究扩大了一般认知功能有关研究的对象,并得到生物学衰老与认知功能的相关性在两个群体中存在差异的结果。研究

从衰老的视角强调了通过估计BA早期识别高危个体,特别是在中年人中进行干预以预防或延缓认知功能下降的重要性。同时,本研究也存在一些局限性。其一,本研究用于BA估计的生理指标多为临床常见的指标,虽易于获取、成本低廉且适合于更普遍化的临床或社区诊疗背景,但未尽可能全面地纳入与衰老相关的众多生物标志物,当前BA估计可能受到标志物可获得性的影响。其二,虽然在生物学衰老与认知功能的回归分析中调整了潜在的影响因素,但仍有其他未被测量的混杂因素可能影响研究结果的稳健性和效应量。

综上所述,本研究探究了生物学衰老对认知功能下降之间的纵向关联,结果显示生物学衰老会影响认知功能的下降速度,BAI越大,认知功能的下降速度越快;提前衰老的研究对象的认知功能下降率较滞后衰老更快。延缓生物学衰老有利于维持较好的认知功能,在中年甚至更早时期识别加速衰老的个体并采取干预措施将有利于痴呆防治。

* * *

作者贡献声明 贺绘宇负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究、研究方法、软件、初稿写作和审读与编辑写作,魏孟伶负责数据审编、正式分析、调查研究、软件和审读与编辑写作,钟娇、王娟和黄磊负责调查研究、监督指导、验证和审读与编辑写作,兰亚佳负责正式分析、研究方法、监督指导和审读与编辑写作,张洋负责论文构思、正式分析、经费获取、提供资源、监督指导和初稿写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution HE Huiyu is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, software, writing--original draft, and writing--review and editing. WEI Mengling is responsible for data curation, formal analysis, investigation, software, and writing--review and editing. ZHONG Jiao, WANG Juan, and HUANG Lei are responsible for investigation, supervision, validation, and writing--review and editing. LAN Yajia is responsible for formal analysis, methodology, supervision, and writing--review and editing. ZHANG Yang is responsible for conceptualization, formal analysis, funding acquisition, resources, supervision, and writing--original draft. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] NICHOLS E, STEINMETZ J D, VOLLSET S E, *et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*, 2022, 7(2): e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
- [2] 赖婉琳,夏逸林,傅宇童,等. 血浆磷酸化-tau217等生物标志物对四川

- 德阳地区人群认知功能障碍的诊断价值. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(6): 1520-1526. doi: 10.12182/20241160206.
- LAI W L, XIA Y L, FU Y T, *et al.* Diagnostic value of phosphorylated tau217 and other plasma biomarkers for cognitive dysfunction in the populations of Deyang City, Sichuan Province, China. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2024, 55(6): 1520-1526. doi: 10.12182/20241160206.
- [3] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2024. *中华神经科杂志*, 2024, 57(7): 715-737. doi: 10.3760/cma.j.cn113694-20240320-00172. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2024. *Chin J Neurol Psychiatry*, 2024, 57(7): 715-737. doi: 10.3760/cma.j.cn113694-20240320-00172.
- [4] JIA L, DU Y, CHU L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. doi: 10.1016/s2468-2667(20)30185-7.
- [5] LIVINGSTON G, HUNTLEY J, SOMMERLAD A, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30367-6.
- [6] LIVINGSTON G, SOMMERLAD A, ORGETA V, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2673-2734. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31363-6.
- [7] 陈璐, 樊俊宁, 孙点剑一, 等. 生物学年龄评价方法进展. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(9): 1683-1688. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20201210-01396. CHEN L, FAN J N, SUN D J Y, *et al.* Progress in research of measurements of biological age. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(9): 1683-1688. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20201210-01396.
- [8] ELLIOTT M L, BELSKY D W, KNODT A R, *et al.* Brain-age in midlife is associated with accelerated biological aging and cognitive decline in a longitudinal birth cohort. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 3829-3838. doi: 10.1038/s41380-019-0626-7.
- [9] FORRESTER S N, MCMANUS D D, SACZYNSKI J S, *et al.* A cross-sectional analysis of racial differences in accelerated aging and cognitive function among patients with atrial fibrillation: the SAGE-AF study: forrester, accelerated aging and cognitive function. *EClinicalMedicine*, 2021, 39: 101060. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101060.
- [10] WU J W, YAQUB A, MA Y, *et al.* Biological age in healthy elderly predicts aging-related diseases including dementia. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15929. doi: 10.1038/s41598-021-95425-5.
- [11] ZHAO Y, HU Y, SMITH J P, *et al.* Cohort profile: the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *Int J Epidemiol*, 2014, 43(1): 61-68. doi: 10.1093/ije/dys203.
- [12] KLEMERA P, DOUBAL S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(3): 240-248. doi: 10.1016/j.mad.2005.10.004.
- [13] LEVINE M E. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(6): 667-674. doi: 10.1093/gerona/gls233.
- [14] 曹利美, 陈淑婷, 王彤. 生物学年龄量化方法研究进展. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(3): 516-520. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20220814-00709. CAO L M, CHEN S T, WANG T. Progress in research of quantification of biological age. *Chin J Epidemiol*, 2023, 44(3): 516-520. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20220814-00709.
- [15] HÄGG S, JYLHÄVÄ J. Sex differences in biological aging with a focus on human studies. *Elife*, 2021, 10: e63425. doi: 10.7554/eLife.63425.
- [16] KUO P L, SCHRACK J A, LEVINE M E, *et al.* Longitudinal phenotypic aging metrics in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Nat Aging*, 2022, 2(7): 635-643. doi: 10.1038/s43587-022-00243-7.
- [17] KARLSSON I K, ERICSSON M, WANG Y, *et al.* Epigenome-wide association study of level and change in cognitive abilities from midlife through late life. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 85. doi: 10.1186/s13148-021-01075-9.
- [18] REED R G, CARROLL J E, MARSLAND A L, *et al.* DNA methylation-based measures of biological aging and cognitive decline over 16-years: preliminary longitudinal findings in midlife. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(23): 9423-9444. doi: 10.18632/aging.204376.
- [19] SUGDEN K, CASPI A, ELLIOTT M L, *et al.* Association of pace of aging measured by blood-based DNA methylation with age-related cognitive impairment and dementia. *Neurology*, 2022, 99(13): e1402-e1413. doi: 10.1212/wnl.0000000000200898.
- [20] BEYDOUN M A, SHAKED D, TAJUDDIN S M, *et al.* Accelerated epigenetic age and cognitive decline among urban-dwelling adults. *Neurology*, 2020, 94(6): e613-e625. doi: 10.1212/wnl.00000000000008756.
- [21] STARNAWSKA A, TAN Q, LENART A, *et al.* Blood DNA methylation age is not associated with cognitive functioning in middle-aged monozygotic twins. *Neurobiol Aging*, 2017, 50: 60-63. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.025.
- [22] BELSKY D W, MOFFITT T E, COHEN A A, *et al.* Eleven Telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? *Am J Epidemiol*, 2018, 187(6): 1220-1230. doi: 10.1093/aje/kwx346.
- [23] 吴德静, 范芳, 陈佳瑜, 等. Gstm3在何首乌苷延缓SH-SY5Y细胞衰老中的作用. *遵义医科大学学报*, 2022, 45(3): 296-303. doi: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0061. WU D J, FAN F, CHEN J Y, *et al.* Effect of Gstm3 on Tetrahydroxy stilbene glycoside delaying senescence of SH-SY5Y cells. *J Zunyi Med Univ*, 2022, 45(3): 296-303. doi: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0061.
- [24] 李翔, 刘星, 何涛, 等. 社区不同年龄段女性端粒长度改变规律及其衰老分值变化趋势. *中山大学学报(医学科学版)*, 2019, 40(1): 155-160. doi: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2019.0022. LI X, LIU X, HE T, *et al.* Change rule of telomere length and the aging score changing trend in different aging groups of women. *J Sun Yat-Sen Univ (Med Sci)*, 2019, 40(1): 155-160. doi: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2019.0022.
- [25] LI X, CAO X, ZHANG J, *et al.* Accelerated aging mediates the associations of unhealthy lifestyles with cardiovascular disease, cancer, and mortality. *J Am Geriatr Soc*, 2024, 72(1): 181-193. doi: 10.1111/jgs.18611.
- [26] PANDICS T, MAJOR D, FAZEKAS-PONGOR V, *et al.* Exposome and unhealthy aging: environmental drivers from air pollution to occupational exposures. *Geroscience*, 2023, 45(6): 3381-408. doi: 10.1007/s11357-023-00913-3.
- [27] OBLAK L, Van der ZAAG J, HIGGINS-CHEN A T, *et al.* A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Res Rev*, 2021, 69: 101348. doi: 10.1016/j.arr.2021.101348.
- [28] PAN R, WANG J, CHANG W W, *et al.* Association of PM(2.5) components with acceleration of aging: moderating role of sex hormones. *Environ Sci Technol*, 2023, 57(9): 3772-3782. doi: 10.1021/acs.est.2c09005.
- [29] BELSKY D W, CASPI A, HOUTS R, *et al.* Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(30): E4104-E4110. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
- [30] SHANG X, LIU J, ZHU Z, *et al.* Metabolomic age and risk of 50 chronic diseases in community-dwelling adults: a prospective cohort study. *Aging Cell*, 2024, 23(5): e14125. doi: 10.1111/acel.14125.

(2024-09-23收稿, 2025-01-08修回)

编辑 吕熙



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*