

· 老年人衰弱专家论坛 ·

衰老相关标志物的研究进展

张红梅 魏君 高振宇 吴俊杰 肖雄

四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院流行病与卫生统计学系,成都 610041

通信作者:肖雄,Email:xiaoxiong.scu@scu.edu.cn

【摘要】 老龄化问题逐渐成为老年医学领域的重要话题,探索衰老相关标志物为采取干预措施延缓和逆转衰老提供依据。近年来已有大量细胞水平(衰老机制、组学)与个体水平(复合型指标、功能指标)的衰老标志物,本文系统论述了细胞和个体水平重要生物标志物的特点和适用场景,并概述了衰老标志物的比较研究。未来的研究可考虑综合多层次多维度的衰老标志物,以更准确、可靠地评估衰老。此外,组学数据对于进一步挖掘衰老标志物具有较大潜力。

【关键词】 衰老; 分子生物学; 生物标志物**基金项目:**国家自然科学基金(82273740)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2024.06.003

Research progress of aging-related biomarkers

Zhang Hongmei, Wei Jun, Gao Zhenyu, Wu Junjie, Xiao Xiong

Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Xiao Xiong, Email: xiaoxiong.scu@scu.edu.cn

【Abstract】 Aging has become an increasingly important topic in the field of geriatrics, with the exploration of aging-related biomarkers providing a foundation for interventions aimed at delaying and reversing aging. Over the years, numerous biomarkers have been developed at both the cellular level (aging mechanisms, histology) and individual level (composite biomarkers, functional biomarkers). This article systematically discusses the characteristics and application scenarios of significant biomarkers at these two levels, and also outlines comparative studies conducted on aging biomarkers. Future research should consider synthesizing multidimensional aging biomarkers at all levels to achieve a more accurate and reliable assessment of aging. Furthermore, there is great potential for further exploration of aging biomarkers through the analysis of histologic data.

【Key words】 Aging; Molecular biology; Biomarkers**Fund Program:** National Natural Science Foundation of China(82273740)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2024.06.003

衰老是随着时间的推移,生物体细胞、组织、器官等各个层面发生退行性变化,进一步导致功能衰退、疾病和死亡的易感性增加。目前的研究表明,衰老过程是可延缓甚至逆转的,衰老相关标志物可为延缓或逆转衰老提供有效途径^[1]。已有大量研究致力于发现衰老的潜在生物标志物,现有综述大多集中于衰老标志物的某个或某几个亚群标志物(如基于衰老机制的标志物、临床和实验室标志物等)^[2-4],国内外少有研究结合微观(分子细胞)和宏观(机体系统、生理功能)水平,对衰老标志物进行全面的整合。已有的结合微观和宏观衰老标志物的研究,通常受限于不同研究目的(如关注临床实践相关的衰老标志物、抗衰老干预相关衰老指标等^[1,5])或特殊限制(如仅关注经大量人群队列研究验证的衰老标志物^[6]),因此忽略了一些潜

在的生物标志物。本综述全面回顾了分子细胞水平和个体功能水平重要的衰老标志物,并对相关标志物的特点进行系统梳理,此外论述各生物标志物的不同适用场景,旨在为不同类型的研究选择相关标志物提供依据。

一、细胞水平生物标志物

目前细胞分子生物学已经成为探索衰老相关生物标志物的重要领域,既往研究已经提出了转录组学、表观遗传学等组学方面的生物标志物。此外,衰老的潜在生物学机制或可解释衰老表型与健康维度之间的相关性,细胞衰老的机制主要包括端粒缩短、线粒体功能障碍、基因组不稳定等。基于衰老机制的生物标志物或可为延缓或逆转衰老的生物过程提供有效途径,从细胞水平方面,目前的研究主要提出了以下生物标志物,见表 1。

表 1 细胞水平的生物标志物

类别	亚类别	生物标志物	功能/应用	特点
端粒 ^[7]	端粒相关标志物	端粒长度、端粒酶	预测癌症和心血管疾病死亡率；与组织器官老化、认知等有关	测量操作烦琐、成本高、技术难度大,不适于大样本人群研究；目前尚无测量的金标准；与年龄相关疾病的关系尚存争议
自噬 ^[8-10]	自噬体数量	微管相关蛋白轻链 3(LC3)	与衰老呈负相关	缺乏高效准确的检测方法
	自噬体降解水平	溶酶体降解衰老相关蛋白	与衰老呈正相关	缺乏高效准确的检测方法
	自噬相关基因	自噬相关基因 5(ATG5)、自噬相关基因 7(ATG7)等	与代谢健康、运动功能等有关	—
线粒体功能障碍 ^[10-13]	线粒体生理、功能测量	氧化应激水平	与衰老过程相关	氧化应激生物标志物对衰老的意义尚不确定
		线粒体 DNA 拷贝数和异质性程度	与癌症、心血管疾病等衰老结局相关	线粒体 DNA 拷贝数测量易受到其他因素的影响
	线粒体微蛋白	Humanin、MOTS-c	与代谢健康跨度、炎症等有关	—
营养素感应失调 ^[10]	营养素传感信号通路	生长轴如生长激素(GH)、胰岛素样生长因子-1(IGF1)、胰岛素样生长因子-1受体(IGF1R)等；代谢衰老相关的营养素传感信号通路如受体酪氨酸激酶、ALK、配体促进素 a 和 b 等	与自噬、蛋白质合成、脂质代谢等相关	—
细胞衰老 ^[10]	细胞衰老特征	高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)；异染色质灶；衰老相关分泌型(SASP)等	与组织修复过程、肺纤维化等有关	针对清除衰老细胞以治疗疾病的策略，目前正处于临床试验阶段
干细胞衰竭 ^[10]	细胞重组	八聚体结合转录因子 4(OCT4)、Kruppel 样因子 4(KLF4)等	与组织的损伤修复、寿命等相关	具体机制尚不清楚
细胞间通讯水平 ^[10]	衰老相关血源性因素	促衰老如趋化因子配体 11(CCL11)、转化生长因子 β (TGF- β)等	与造血老化、衰老相关肌肉再生等有关	—
		抗衰老如趋化因子配体 3(CCL3)、白细胞介素 37 等	与造血干细胞的再生、肌肉再生与修复等相关	—
	衰老相关细胞间通讯系统	细胞外分子(活性氧、一氧化氮等)；各种组织释放的可溶性因子(脂肪因子、心脏因子等)	在衰老过程中发生改变	目前尚不清楚潜在的抗衰老或促衰老特性
	细胞外基质损伤	转录共激活因子(TAZ)、转谷氨酰胺酶 2 等；细胞外基质复合物(如硫酸软骨素)	与纤维化、炎症等相关；与寿命、脑老化等有关	— —
慢性炎症 ^[10]	慢性炎症	转化生长因子 α 、1 型干扰素受体等	与基因组不稳定、自噬、认知功能等有关	—
肠道菌群失调 ^[10]	衰老相关菌群和代谢物	拟杆菌属、双歧杆菌属等；吲哚类代谢物、次级胆汁酸等	与衰弱、认知、抑郁和炎症等相关	—
表观遗传学 ^[10,14]	CPG 位点甲基化水平	DNA 甲基化	预测死亡风险的能力较强；广泛预测疾病风险；反映不同的生物生理领域和广泛的年龄范围内的衰老	不同组织的表观遗传老化率有较大不同,较难获得综合估计
	组蛋白修饰	组蛋白 H4 的第 16 位赖氨酸(H4K16)乙酰化、H3K4 三甲基化等；沉默信息调节因子(SIRT)蛋白去乙酰化酶、赖氨酸乙酰转移酶 7(KAT7)、乙酰转移酶抑制剂等	与认知功能、寿命等相关；SIRT 参与维持基因组稳定性、调控新陈代谢等	目前仍不清楚组蛋白修饰影响衰老的机制 目前仍不清楚组蛋白修饰影响衰老的机制
	染色质重塑	异染色质蛋白 1 α (HP1 α)、多肽脯氨酰顺反异构酶(PIN1)	与早衰、神经退化等有关	仍缺乏动物实验研究

表 1 细胞水平的生物标志物(续)

类别	亚类别	生物标志物	功能/应用	特点
表观遗传学 ^[10,14]	非编码 RNA	长链非编码 RNA(lncRNAs)、微小 RNA、环状 RNA	与线粒体动力学、寿命等有关	—
	逆转录基因的去抑制	核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)	与 DNA 损伤、骨骼肌肉表型等有关	—
基因组学 ^[15-16]	DNA 损伤	体细胞突变积累	与衰老呈正相关；影响转录、信号细胞凋亡等	缺乏可靠、有效的定量分析方法
	DNA 修复	羟基-20-脱氧鸟苷加合物 DNA 的循环抗体	与衰老呈负相关 与癌症等衰老表型有关	群体研究中未得到广泛的验证
转录组学 ^[17]	衰老相关基因表达	p16	与卒中、听力、炎症等有关	作为可靠指标仍需验证
		Jund、Apoe、Fos 等 330 种衰老基因	与衰老呈正(负)相关	作为可靠指标仍需验证
蛋白组学 ^[11,18]	蛋白质稳态	碳基	碳基积累发生在各年龄段相关疾病中	与衰老相关结局的相关性仍有待验证
	蛋白质糖基化	糖基化模式	与纤维蛋白原、体质指数、三酰甘油等健康变量相关	与衰老相关结局的相关性仍有待验证
	年龄相关蛋白	多效生长因子 (PTN)、腱蛋白样蛋白 1 (CHRD1)等	与低出生体重、心脏代谢危险因素等衰老表型相关	与衰老相关结局的相关性仍有待验证
代谢组学 ^[15,19]	衰老相关代谢物	脂质(乳糜微粒、游离脂肪酸等)、支链氨基酸(如亮氨酸)、肽(如血管活性肽)、维生素(如维生素 C)、有机酸、碳水化合物	与肺功能等衰老表型相关,可预测年龄相关疾病(如癌症、糖尿病)	代谢物检测分析技术具有高灵敏度和特异性； 代谢组谱易受遗传、环境等影响； 代谢组学纵向验证研究较少,仍有待研究

注：—示无相关内容；ALK：间变性淋巴瘤激酶，CPG：胞嘧啶(C)-磷酸(P)-鸟嘌呤(G)，H3K4：组蛋白 H3 的第 4 位赖氨酸，Humanin、MOTS-C 为 2 种线粒体衍生肽

衰老机制相关标志物常用以衡量衰老水平。端粒是细胞衰老的重要机制之一，端粒酶能延长缩短的端粒，其活性的增加与寿命延长有关。衰老的另一重要机制是细胞自噬，自噬随增龄而功能失调，并与心脑血管疾病等有关^[9]。可通过测量微管相关蛋白轻链 3(LC3)等反映自噬活性，间接衡量衰老^[8]。随增龄线粒体功能发生紊乱，伴有线粒体呼吸能力的下降以及氧自由基的产生^[12]，两者均可诱导衰老和衰老相关疾病的产生^[11]。此外营养素感应失调、细胞衰老、干细胞衰竭、细胞间通讯改变、慢性炎症以及肠道菌群失调等衰老相关的分子、细胞特征也已得到了实验研究的验证^[10]，与各衰老相关表型和机制密切相关。

近年组学相关生物标志物得到广泛关注。表观遗传学主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA。其中 DNA 甲基化与广泛的年龄相关疾病和表型有关。组蛋白修饰、染色

质重塑、非编码 RNA、逆转录基因的去抑制与认知、寿命等衰老特征以及线粒体动力学改变等其他衰老机制有关^[10,14]。另一个与 DNA 相关的衰老特征是随增龄 DNA 损伤所致的体细胞突变的积累，以及与 DNA 修复相关的 DNA 循环抗体等的产生^[15]。转录组学旨在探索分析衰老相关基因，并认为衰老基因与衰老存在不同关联(正/负相关)^[17]。蛋白组学广泛评估衰老过程中蛋白质稳态、糖基化模式以及相关蛋白表达的变化^[11,18]。而代谢组学探索衰老相关代谢物，其中已有研究表明脂质与心血管疾病风险的关联^[11,15]。

目前研究表明，细胞水平生物标志物与广泛的衰老特征有关，可见细胞分子层面是探索衰老标志物的重要领域，但其作为可靠的衰老标志物有待验证，大多受限于缺乏验证性的研究、高效准确的测量方法以及对衰老的评估缺乏特异性，测量也易受到其他干扰因素影响^[8,11,14-15]。

二、个体水平

以上细胞水平的生物标志物多来自体外细胞、组织的基础实验研究,难以反映个体和人群层面的生物衰老。在个体水平验证细胞水平标志物的有效性以及探索反映个体整体衰老水平的标志物是必要的,以评估个体和人群层面的衰老干预措施的有效性。目前已有研究提出,个体水平的生物标志物主要分为两类,包括复合生物标志物以及功能性生物标志物。其中,复合生物标志物侧重于反映随年龄增长人体各个系统生理、生化指标的改变,而功能性生物标志物更注重反映个体多系统生理功能的整体衰退水平。

1. 复合生物指标:由于不同个体间,以及同一个体不同组织器官的衰老速率不同,基于多个组织系统的生理生化指标构建的复合生物指标或可更准确地衡量实际衰老水平。根据已有的衰老相关生理生化指标^[14-15,20],将其按照不同系统分类,主要包括神经系统、免疫系统、内分泌系统、肌肉骨骼系统、呼吸系统、心血管系统、消化系统、泌尿系统,如图 1 所示。

客观测量的生理生化指标是较为可靠的衰老预测指标,各系统的衰老相关生化指标可能反映了器官或系统独特的衰老迹象,以衡量各器官系统不同的老化率。通过整合多系统衰老指标构建的复合型指标,可对机体各组织的老化率进行综合评估,更准确地衡量衰老。此外,已有研究表明,复合型指标与年龄相关疾病和表型有关,且对生物年龄

具有较好的预测效果。基于各项生化指标和 Klemra 和 Doubal (KDM) 算法^[21]构建的 KDM 生物年龄,被认为是对生物年龄的准确测量。

2. 功能性生物标志物:复合指标的量化客观可靠,但通常基于复杂的实验室检测且生物样本的采集常需要对受试者进行侵入性医疗操作,一定程度上影响在实践中的应用。而功能性指标可利用临床量表等方法测量,具有操作简单、非侵入性以及基于人体功能的特点^[22]。目前研究提出的功能性生物标志物可分为两类:第 1 类为衡量个体某类功能特性的指标,包括物理功能、认知功能等;第 2 类为综合功能评估指标,包括衰弱指数(FI)、Fried 衰弱表型等。

对于单一功能生物标志物,根据反映的功能特性不同,主要介绍物理功能、认知功能和反应时间相关的指标^[22]。身体功能变化是衰老过程的重要标志,随增龄可能发生物理功能、认知功能和反应能力的下降,并与死亡率和年龄相关疾病有关^[23]。此外对于各项身体功能的测量大多基于客观和标准化测量工具,与物理功能相关的手握力、肺功能等,利用 1 s 用力呼吸率、兰杜特环焦点测试等客观标准来测量。对于认知功能相关的关联记忆力、拓扑记忆力等,采用记忆测试等标准测试工具。而与反应能力相关的声音、视觉和肌肉反应时间,直接测量具体时间来量化。总之,身体功能作为反应衰老的重要特征之一,采用客观、标准的测量方法,结果较可靠,更有利于在实践中的运用。

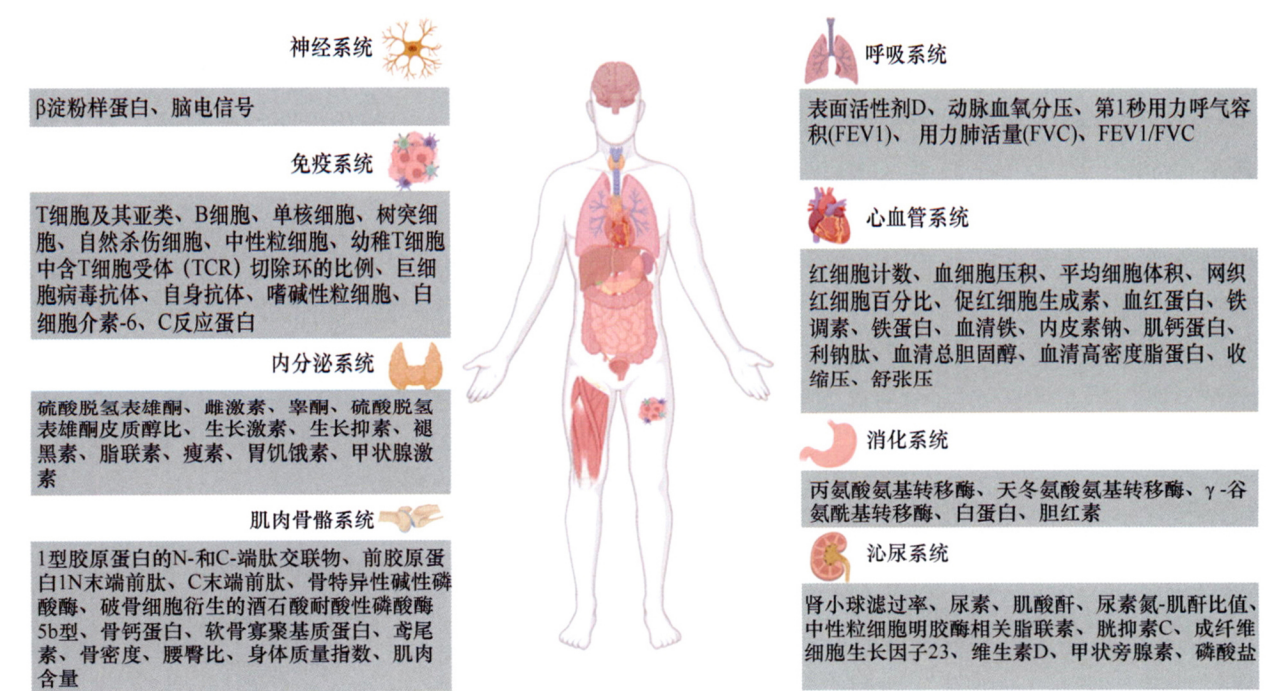


图 1 人体各系统生物标志物

对于综合功能评估,常通过衰弱水平来衡量。衰弱表现为衰老进程中,健康缺陷的积累而引起多系统的功能衰退。目前对于衰弱的评估主要包括 FI、Fried 衰弱表型等。FI 由疾病、症状、身体测量和一般健康状况等构建而成^[6],利用评估量表来衡量衰弱和机体功能能力。FI 的测量简单,且可衡量生物衰老、社会和心理健等多维健康状况,但难以发现潜在的衰老生物学机制,不能衡量自然生物衰老过程,且不适用于评估年轻人的生物衰老^[24]。Fried 衰弱表型基于有无 5 种体征或症状(在过去 12 个月内体重减轻 10 磅、自我报告的疲惫、握力弱、步行速度慢和低体力活动)来量化衰弱,Fried 衰弱表型衡量的衰弱维度较 FI 低,且不需要进行完整的老年功能综合评估,可更好地实施,因此可作为一种筛查工具或纳入排除标准^[6]。

三、衰老相关标志物的应用与比较

以上提到的生物标志物结合了细胞和个体水平,不同的指标有其特点和独特的适用场景。细胞水平标志物更多地应用于基础性实验研究,尤其是组学相关标志物的发展,促进监测和探索衰老生物过程。个体水平的复合指标以及功能性指标,由于易于获得和测量,且大多经大型队列研究验证,较为可靠,常用于临床实践或人群研究中,以评估老年疾病的风险,为早期干预提供目标人群等。

1. 衰老相关标志物的应用:细胞水平生物标志物常应用于基础实验研究中,临床应用较局限。其中多组学多参与探索衰老机制,与复杂的老化代谢、遗传、信号转导通路等过程有关^[25]。表观遗传与促炎、干扰素、DNA 损伤修复等衰老生物过程有关^[26],且在动物和人群研究中作为验证衰老干预措施的分子靶点以及评估衰老干预(饮食限制、药物治疗)效果^[27]。蛋白质组学与凝血、趋化因子、肽酶活性等衰老重要途径有关^[28]。而转录组学已用以验证线粒体障碍、免疫衰老等衰老机制^[29]。多组学的临床应用受限于较高成本、复杂的数据处理和缺乏纵向研究证据,但已有研究表明可用以开发肿瘤联合疗法^[30]。此外端粒也应用于癌症治疗和抗肿瘤药物开发^[31]。

个体水平标志物多应用于临床实践和人群研究中。复合指标对生物年龄和衰老速度具有较好的预测效果^[32],同时与年龄相关疾病及表型相关^[33],可为临床衰老和老年疾病的早期评估和干预提供目标人群。FI 是临床实践和人群研究中应用广泛的指标之一,在疾病预防方面,衰弱评估可

用以指导高风险个体的三级预防;在临床诊断治疗方面,对老年人衰弱的测量可辅助临床决策、指导个性化治疗方案^[34];在临床护理方面,指导各临床环境中的衰弱护理,以识别具有不良健康结局风险的个体^[35]。复合指标和 FI 反映机体各系统以及生理功能水平的改变,难以解释衰老生理过程的变化,大多不用于探索衰老机制。

2. 衰老相关标志物的比较:不同层面的衰老指标常应用于不同的研究类型。目前已有针对特定研究目标、以及对不同指标的比较研究。Li 等^[24]收集了 845 名瑞典中老年人的纵向数据,并评估多个生物年龄测量指标,包含复合指标、功能性指标、端粒、表观遗传时钟等,该研究结果显示,FI 和甲基化年龄(GrimAge)预测死亡风险的效应最大。Kim 等^[36]比较甲基化年龄与 FI 对死亡率的预测效果,研究结果发现 FI 的预测效果优于 DNA 甲基化,并且认为 DNA 甲基化预测的死亡率很大程度上反映了实际年龄的变化。Hastings 等^[37]利用美国国家健康和营养调查(NHANES)的横断面数据,比较端粒长度、KDM 生物年龄、Levine 方法(LM)生物年龄、稳态失调与健康跨度相关特征之间的相关性,结果显示,3 种复合型指标与健康跨度特征的关联效应始终大于端粒长度。Belsky 等^[38]利用新西兰但尼丁纵向研究中重复测量的生理和基因组数据,比较 11 种生物衰老量化方法与衰老特征的相关性,包括端粒长度、表观遗传时钟、KDM 生物年龄等复合生物标志物,结果显示,复合生物标志物和表观遗传时钟始终与身体功能、认知能力下降、衰老的主观迹象等有关,并认为不同的衰老量化方法可能衡量了衰老的不同维度。

目前对于评估生物衰老、衰老相关疾病及表型的生物标志物选择尚无定论。根据现有研究,FI 对死亡率的预测效果较好,复合生物标志物则表现出预测年龄相关疾病和表型的潜力,表观遗传时钟能够广泛评估衰老及相关疾病的风险,尤其表现出对生物年龄的准确预测,而端粒对于各衰老相关表型的预测能力较弱。

四、总结

目前衡量衰老的生物标志物主要分为细胞水平和个体水平指标,不同层面的指标可能衡量了衰老的不同维度,对于更全面更深刻地衡量衰老具有重要的作用。此外,由于不同指标度量了衰老的不同特征,各指标具有其独特的适用场景,也适用于

不同的研究类型。细胞水平的衰老指标多用以探索衰老生物过程和机制,而个体水平指标多用于临床实践和人群研究中,对衰老及老年疾病风险的预测与干预,尤以 FI 预测死亡率的效果较好,而复合指标适用于预测衰老相关疾病及表型。

量化生物衰老是延缓甚至逆转老龄化进程的关键,衰老是一个复杂、系统性的过程,涉及机体生理活动的多个领域。对衰老的综合评估需要多领域多维度的全面整合,未来的研究可以考虑综合微观和宏观等多维度指标以更准确、可靠地评估衰老。此外多组学数据对于开发新衰老指标具有潜在价值,尤其与计算机技术相结合,通过挖掘有用的组学数据,以揭示衰老分子细胞水平的变化,从而识别潜在的生物标志物。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Xu K, Guo Y, Li ZC, et al. Aging biomarkers and novel targets for anti-aging interventions[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1178: 39-56. DOI: 10.1007/978-3-030-25650-03.
- [2] Wang Q, Hou T, Wang Q, et al. An evaluation of aging measures: from biomarkers to clocks [J]. *Biogerontology*, 2022, 24 (3): 303-328. DOI: 10.1007/s10522-022-09997-4.
- [3] Erema VV, Yakovchik AY, Kashtanova DA, et al. Biological age predictors: the status quo and future trends[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15103. DOI: 10.3390/ijms232315103.
- [4] 高伟健,王征旭.人体衰老评估方法的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(5): 393-396. DOI: 10.11915/J.issn.1671-5403.2020.05.093.
Gao WJ, Wang ZX. Progress on assessment methods for aging[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2020, 19 (5): 393-396. DOI: 10.11915/J.issn.1671-5403.2020.05.093.
- [5] Hartmann A, Hartmann C, Secci R, et al. Ranking biomarkers of aging by citation profiling and effort scoring[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 686320. DOI: 10.3389/fgene.2021.686320.
- [6] Lohman T, Bains G, Berk L, et al. Predictors of biological age: the implications for wellness and aging research[J]. *Gerontol Geriatr Med*, 2021, 7: 23337214211046419. DOI: 10.1177/23337214211046419.
- [7] Lansdorp PM. Telomeres, aging, and cancer: the big picture[J]. *Blood*, 2022, 139 (6): 813-821. DOI: 10.1182/blood.2021014299.
- [8] Yoshii SR, Mizushima N. Monitoring and measuring autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1865. DOI: 10.3390/ijms18091865.
- [9] Kaushik S, Tasset I, Arias E, et al. Autophagy and the hallmarks of aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101468. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101468.
- [10] López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe[J]. *Cell*, 2023, 186 (2): 243-278. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- [11] Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, et al. Measuring biological aging in humans: a quest[J]. *Aging Cell*, 2020, 19 (2): e13080. DOI: 10.1111/accel.13080.
- [12] Miwa S, Kashyap S, Chini E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (13): e158447. DOI: 10.1172/JCI158447.
- [13] 黄婷婷,张丹妹,丁国宪,等.线粒体动力学与衰老相关疾病的研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41 (3): 355-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.03.025.
Huang TT, Zhang DM, Ding GX, et al. Research progress on mitochondrial dynamics and age-related diseases[J]. *Chin J Geriatr*, 2022, 41(3): 355-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.03.025.
- [14] Lara J, Cooper R, Nissan J, et al. A proposed panel of biomarkers of healthy ageing[J]. *BMC Med*, 2015, 13: 222. DOI: 10.1186/s12916-015-0470-9.
- [15] Engelbriet PM, Jansen EH, Picavet HS, et al. Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans[J]. *Epidemiol Rev*, 2013, 35(1): 132-151. DOI: 10.1093/epirev/mxs011.
- [16] 张楠,周起,陈晨,等.DNA 损伤在衰老相关疾病中的研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(1): 104-107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.01.022.
Zhang N, Zhou Q, Chen C, et al. Research progress on DNA damage in aging-related diseases [J]. *Chin J Geriatr*, 2022, 41 (1): 104-107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.01.022.
- [17] Zhang MJ, Pisco AO, Darmanis S, et al. Mouse aging cell atlas analysis reveals global and cell type-specific aging signatures[J]. *Elife*, 2021, 10: e62293. DOI: 10.7554/eLife.62293.
- [18] Ruhaak LR, Uh HW, Beekman M, et al. Plasma protein N-glycan profiles are associated with calendar age, familial longevity and health[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(4): 1667-1674. DOI: 10.1021/pr1009959.
- [19] Chen Y, Qi Y, Lu W. Endogenous vasoactive peptides and vascular aging-related diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1534470. DOI: 10.1155/2022/1534470.
- [20] Paixao L, Sikka P, Sun H, et al. Excess brain age in the sleep electroencephalogram predicts reduced life expectancy[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 88: 150-155. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.015.
- [21] Klemm P, Döbner S. A new approach to the concept and computation of biological age[J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127 (3): 240-248. DOI: 10.1016/j.mad.2005.10.004.
- [22] Cho IH, Park KS, Lim CJ. An empirical comparative study on biological age estimation algorithms with an application of Work Ability Index (WAI) [J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131 (2): 69-78. DOI: 10.1016/j.mad.2009.12.001.
- [23] Di Pietro L, Campbell WW, Buchner DM, et al. Physical activity, injurious falls, and physical function in aging: an umbrella review [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51 (6): 1303-1313. DOI: 10.1249/

MSS.0000000000001942.

[24] Li X, Ploner A, Wang Y, et al. Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up [J]. *Elife*, 2020, 9: e51507. DOI: 10.7554/eLife.51507.

[25] Solovev I, Shaposhnikov M, Moskalev A. Multi-omics approaches to human biological age estimation [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 185: 111192. DOI: 10.1016/j.mad.2019.111192.

[26] Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan [J]. *Aging*, 2018, 10 (4): 573-591. DOI: 10.18632/aging.101414.

[27] Peng H, Gao W, Cao W, et al. Combined healthy lifestyle score and risk of epigenetic aging: a discordant monozygotic twin study [J]. *Aging*, 2021, 13(10): 14039-14052. DOI: 10.18632/aging.203022.

[28] Lehallier B, Gate D, Schaum N, et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan [J]. *Nat Med*, 2019, 25 (12): 1843-1850. DOI: 10.1038/s41591-019-0673-2.

[29] Peters MJ, Joehanes R, Pilling LC, et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8570. DOI: 10.1038/ncomms9570.

[30] John A, Qin B, Kalari KR, et al. Patient-specific multi-omics models and the application in personalized combination therapy [J]. *Future Oncology* (London, England), 2020, 16 (23): 1737-1750. DOI: 10.2217/fon-2020-0119.

[31] Vertecchi E, Rizzo A, Salvati E. Telomere targeting approaches in cancer: beyond length maintenance [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (7): 3784. DOI: 10.3390/ijms23073784.

[32] Belsky DW, Caspi A, Cohen HJ, et al. Impact of early personal-history characteristics on the pace of aging: implications for clinical trials of therapies to slow aging and extend healthspan [J]. *Aging Cell*, 2017, 16 (4): 644-651. DOI: 10.1111/ace.12591.

[33] Liu Z. Development and validation of 2 composite aging measures using routine clinical biomarkers in the Chinese population: analyses from 2 prospective cohort studies [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76 (9): 1627-1632. DOI: 10.1093/gerona/glaa238.

[34] P ilotto A, Custodero C, Maggi S, et al. A multidimensional approach to frailty in older people [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 60: 101047. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101047.

[35] Boreskie KF, Hay JL, Boreskie PE, et al. Frailty-aware care: giving value to frailty assessment across different healthcare settings [J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1): 13. DOI: 10.1186/s12877-021-02722-9.

[36] Kim S, Myers L, Wyckoff J, et al. The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age [J]. *Geroscience*, 2017, 39(1): 83-92. DOI: 10.1007/s11357-017-9960-3.

[37] Hastings WJ, Shalev I, Belsky DW. Comparability of biological aging measures in the National Health and Nutrition Examination Study, 1999-2002 [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 106: 171-178. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.012.

[38] Belsky DW, Moffitt TE, Cohen AA, et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? [J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(6): 1220-1230. DOI: 10.1093/aje/kwx346.

(收稿日期: 2023-04-20)
(本文编辑: 石婧)

《中华老年医学杂志》第九届编辑委员会通讯编委名单

(以下按姓氏汉语拼音排序)

白如雪	柏勇平	陈旭娇	邓一鸣	丁清清	符琳琳	郜攀	何慧薇
何平	胡坚	胡松	黄凯	惠海鹏	江文静	康琳	李煜
李锐	梁艳虹	林连君	刘宏	刘纪实	刘娟	刘岁丰	柳桢
罗钢	吕洋	马慧娟	糜涛	苗海军	钱力	乔薇	邱蕾
邵耘	沈琳	施晓芸	史静琚	史凯蕾	田应选	王戡萌	王云
魏雅楠	文宏	许伟	姚朝辉	殷实	岳冀蓉	詹俊鲲	张爱华
张宁男楠	张艺军	周白瑜	朱嘉琦				