· 论著 ·

生物学年龄在社区人群队列中预测心血管病风险的应用

陆梦溪[1],王炳翰[1],康佳丽[1],刘秋萍[1],周逸帆[1],孙烨祥[2],沈 鹏[2],林鸿波[2],唐 迅[1,3,4△],高 培[1,3,4△]
[1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,北京 100191; 2. 宁波市鄞州区疾病预防控制中心,浙江宁波 315101; 3. 重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学),北京 100191; 4. 北京大学临床研究所真实世界证据评价中心,北京 100191]

[摘 要] **目的**:在大样本社区人群队列中独立验证 Light BioAge 模型计算的简易生物学年龄预测全因死亡的区分度,并探索其与时序年龄的差值和心血管病发病及死亡结局事件的关联,以及生物学年龄对心血管病风险预测的实际应用价值。**方法**:研究对象为中国鄞州电子健康档案研究(CHinese Electronic health Records Research in Yinzhou,CHERRY)队列中 40 ~ 79 岁基线无心血管病史的人群,利用 C 统计量(Harrell's concordance index,C-index)评估仅通过空腹血糖、血清肌酐和超敏 C 反应蛋白三个临床常用指标构建的 Light BioAge 模型在全人群及不同性别亚组中预测全因死亡的外部验证区分度,采用 Cox 比例风险模型分析年龄差值与首次发生的心血管病发病和心血管病死亡复合终点的关联,调整时序年龄、性别、教育水平、居住地、吸烟状态、体重指数、收缩压、总胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇等影响因素后计算风险比(hazard ratio,*HR*)及其 95% 置信区间(confidence interval,*CI*)。采用限制性立方样条回归方法进一步分析年龄差值与心血管病结局事件的潜在非线性关联。在 2019 年世界卫生组织(World Health Organization,WHO)开发的心血管病风险预测简易模型中采用生物学年龄替换时序年龄,评估对 10 年心血管病风险预测区分度和校准度的影响。**结果**:共纳入 226 406 名研究对象,人群的基线平均年龄为 55.0 岁,53.2% 为女性。在中位 7.39 年(累计 1 562 141 人年)的随访期间,共有 11 703 人(7.49/1 000 人年)发生死亡,9 815 人(6.30/1 000 人年)发生心血管病发病和死亡复合结局事件。Light BioAge 模型计算的生物学年龄及年龄差值的中位数分别为 49.31 和 -5.19,提示其整体上低于时序年龄;虽然 Light BioAge 模型在全人群中预测全因死亡的区分度较好(C 统计量:0.742,95% *CI*:0.738 ~ 0.746),但在男性中的区分度低于女性[C 统计量分别为 0.722(95% *CI*:0.714 ~ 0.730)和 0.755(95% *CI*:0.749 ~ 0.761)]。调整其他影响因素后,心血管病结局事件的风险呈现随年龄差值增大而增高的趋势(P_{trend} < 0.001);年龄差值处于上四分位数组与下四分位数组相比,男性心血管病结局事件的风险增加了 21%(*HR* = 1.21,95% *CI*:1.12 ~ 1.30),女性增加了 27%(*HR* = 1.27,95% *CI*:1.17 ~ 1.38)。限制性立方样条回归的结果进一步显示,总人群的心血管病结局事件的风险随年龄差值的增加而升高,且男性、女性亚组中并未发现明显的阈值效应(非线性关联 P > 0.05)。在 WHO 模型中采用生物学年龄替换时序年龄后,预测心血管病风险的区分度无改善,但校准度有明显提升,尤其是在女性人群中从时序年龄模型整体风险高估的 20.5%[预测/观察比(expected/observed ratio,EOR) = 1.205,95% *CI*:1.167 ~ 1.246]改善为生物学年龄替换后的整体风险仅略微低估 2.1%(EOR = 0.979,95% *CI*:0.948 ~ 1.012)。**结论**:Light BioAge 模型构建的简易生物学年龄在大样本社区人群中预测全因死亡的区分度较好,生物学年龄和时序年龄的差值增大将增加心血管病结局事件的风险,在 WHO 心血管病风险预测模型中用生物学年龄替换时序年龄后,模型的校准度明显改善,特别是在女性人群。

[关键词] 生物学年龄;心血管病;队列研究;风险评估;性别差异
[中图分类号] R181.2 [文献标志码] A [文章编号] 1671-167X(2026)03-0543-08
doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2026.03.014

Application of biological age for cardiovascular risk prediction in a community-based Chinese cohort

LU Mengxi[1], WANG Binghan[1], KANG Jiali[1], LIU Qiuping[1], ZHOU Yifan[1], SUN Yexiang[2], SHEN Peng[2], LIN Hongbo[2], TANG Xun[1,3,4△], GAO Pei[1,3,4△]
[1. Department of Epidemiology and Biostatistics, Peking University School of Public Health, Beijing 100191, China; 2.

基金项目:国家科技创新 2030 四大慢病重大专项(2024ZD0527406)、国家自然科学基金(82373662)和北京市自然科学基金(IS24047)Supported by the Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2024ZD0527406), the National Natural Science Foundation of China (82373662) and the Beijing Natural Science Foundation (IS24047)
△ Corresponding author's e-mail, tangxun@bjmu.edu.cn, peigao@bjmu.edu.cn
网络出版时间:2026-04-29 11:35:28 **网络出版地址**:http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20260427.1419.004.html

Yinzhou District Center for Disease Control and Prevention, Ningbo 315101, Zhejiang, China; 3. Key Laboratory of Epidemiology of Major Disease (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China; 4. Center for Real-world Evidence Evaluation, Peking University Clinical Research Institute, Beijing 100191, China]

ABSTRACT **Objective**: To independently evaluate the discrimination of the light version of biological age (Light BioAge) model for predicting all-cause mortality, to explore the association of the difference on Light BioAge and chronological age (AgeDiff) with the composite outcomes of cardiovascular disease (CVD), and to assess the performance of CVD risk prediction using the Light BioAge instead of chronological age in a large Chinese population-based cohort. **Methods**: Participants aged 40 – 79 years without a history of CVD at baseline were drawn from the CHinese Electronic health Records Research in Yinzhou (CHERRY) study. Harrell's concordance index (C-index) was employed to assess the discrimination of Light BioAge in predicting all-cause mortality across the overall population and sex-specific subgroups. Cox proportional hazards models were used to assess the association between AgeDiff and the composite outcome of CVD onset and death, adjusting for chronological age, sex, education, region, smoking status, body mass index, systolic blood pressure, total cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol. Hazard ratios (*HR*) and 95% confidence intervals (*CI*) were calculated. Restricted cubic spline (RCS) regression was used to further analyze the potential nonlinear association between AgeDiff and CVD outcomes. Light BioAge was introduced to replace chronological age in the World Health Organization (WHO) non-laboratory CVD risk model to evaluate the discrimination and calibration in predicting 10-year CVD risk. **Results**: A total of 226 406 adults were included, with a mean age of 55.0 years at baseline, 53.2% of whom were women. During a median follow-up of 7.39 years (cumulative 1 562 141 person-years), 11 703 deaths (7.49 per 1 000 person-years) and 9 815 CVD events (6.30 per 1 000 person-years) occurred. The median Light BioAge and AgeDiff were 49.31 and –5.19 years, respectively, suggesting an underestimation of chronological age. Although the Light BioAge model demonstrated good discrimination for predicting all-cause mortality in the overall population (C-index: 0.742, 95%*CI*: 0.738 – 0.746), discrimination was lower in men (0.722, 95% *CI*: 0.714 – 0.730) than in women (0.755, 95% *CI*: 0.749 – 0.761). After adjusting for confounders, the risk of CVD events showed an elevated trend with increasing AgeDiff ($P_{trend} < 0.001$). Compared with the lowest quartile of AgeDiff, the risk of CVD events in the highest quartile increased by 21% in men (*HR* = 1.21, 95% *CI*: 1.12 – 1.30) and 27% in women (*HR* = 1.27, 95% *CI*: 1.17 – 1.38). RCS regression further indicated that in the overall population, the risk of CVD events increased with AgeDiff. Besides, no significant threshold effect was observed in sex-specific subgroups (*P* for non-linearity >0.05). Replacing chronological age with the Light BioAge in the WHO model did not improve discrimination; however, it significantly enhanced calibration. Calibration improvement was especially evident in women: while chronological age overestimated risk by 20.5% [expected/observed ratio (EOR) = 1.205, 95% *CI*: 1.167 – 1.246), the Light BioAge reduced this to a marginal 2.1% underestimation (EOR = 0.979, 95% *CI*: 0.948 – 1.012). **Conclusion**: The discrimination of the Light BioAge in predicting all-cause mortality seems good, and a wider AgeDiff indicates higher cardiovascular risk in this large population-based Chinese cohort. Replacing chronological age with biological age in the WHO non-laboratory model significantly improved calibration for women.

KEY WORDS Biological age; Cardiovascular disease; Cohort study; Risk assessment; Sex disparity

心血管病风险评估是人群分层后精准干预的基石,时序年龄是几乎所有指南推荐的风险预测模型中最重要但不可改变的危险因素,由于时序年龄相同的不同个体存在衰老异质性,从而形成难以捕捉的残余风险[1-2]。生物学年龄旨在通过生理、生化或生物标志物评估个体的综合健康状态,以反映衰老过程中的多病共患及死亡竞争风险[3-4]。2025 年欧洲心血管病学会(European Society of Cardiology,ESC)临床共识提出使用生物学年龄评估老年人群健康状况和期望寿命,例如生物学年龄与时序年龄的差值提示个体的加速衰老状态[5-6]。多项研究已指出年龄差值增长将独立增加心血管病风险,对识别残余风险具有潜在价值;并且年龄差值可动态反映干预效果,在公共卫生领域的可解释性更好,因此有望提升个体的干预依从性[7-9]。

由于生物学年龄模型的构建通常涉及多组学指标和复杂计算,限制了其广泛应用[10-11]。近期 Hao 等[12]构建了仅利用 3 个临床常用指标的简易生物学年龄模型(Light BioAge),其内部验证结果提示预测死亡风险的区分度较好,但目前仍缺乏大样本中国人群队列的外部验证和心血管病风险预测领域的应用探索。因此,本研究拟独立验证 Light BioAge 模型预测全因死亡的性能,并探索年龄差值与心血管病结局事件的关联,以及采用生物学年龄替换时序年龄后对心血管病风险预测准确性的影响,为后续改善心血管病的残余风险评估及公共卫生精准干预提供真实世界证据。

1　资料与方法

1.1　研究对象

本研究的研究对象来自中国鄞州电子健康档案研究(CHinese Electronic health Records Research in Yinzhou,CHERRY)项目,这是一项在浙江省宁波市鄞州区开展的自然人群双向性队列研究,详细的队列概况和数据来源已在之前发表的研究方案中介绍[13],研究开始前已通过北京大学生物医学伦理委员会的审查批准(IRB00001052-16011)。

研究对象纳入标准:(1)2010 年 1 月 1 日至 2020 年 5 月 31 日在区域卫生信息平台有医疗记录,且有效身份识别的健康档案号唯一;(2)基线年龄 40 ~ 79 岁。排除标准:(1)基线时已有心血管病史;(2)随访期间无任何一次临床核心指标测量信息。研究对象的基线时间定义为 40 岁生日、临床核心指标测量日期或本研究开始日期(2010 年 1 月 1 日)中最晚的时间。个体的随访截止时间定义为发生研究关注结局事件(全因死亡、心血管病发病和死亡的复合终点)或研究周期结束这两个时间点中最早的时间。

1.2　暴露因素

生物学年龄根据已发表的 Light BioAge 模型构建,由空腹血糖(fasting glucose,单位 mmol/L)、血清肌酐(creatinine,单位 mg/dL)、自然对数转化后的超敏 C 反应蛋白(ln-transformed hypersensitive C-reactive protein,lnCRP,CRP 单位为 mg/dL)和时序年龄(chronological age)计算得到。具体计算公式为:$Light\ BioAge = chronological\ age + 8.3313 \times creatinine + 0.8270 \times fasting\ glucose + 5.7305 \times \mathrm{Ln}CRP - 13.5298$[12]。

本研究的暴露因素为生物学年龄与时序年龄的差值(以下简称年龄差值,AgeDiff),$AgeDiff = Light\ BioAge - chronological\ age$。

本研究涉及的社会人口学变量包括时序年龄、性别、居住地(城市/农村)、教育水平(初中及以下/高中及以上);心血管病危险因素变量包括收缩压、舒张压、血糖、血脂水平、体重指数(body mass index,BMI)、吸烟史、糖尿病史等。心血管病风险预测采用 2019 年世界卫生组织(World Health Organization,WHO)开发的心血管病风险预测简易模型[14],纳入的预测变量包括年龄、性别、吸烟状况、收缩压和 BMI,采用东亚人群的模型参数计算十年心血管病风险。体格检查和生化检测数据来源于区域卫生信息平台的电子病历和体检数据库。若存在多条检测记录,则选择与该研究对象的基线时间最接近且在结局事件发生前的检测记录作为基线数据。

1.3　结局事件

根据 WHO 心血管病风险预测模型使用的结局事件定义,本研究的结局事件为心血管病发病和心血管病死亡的复合终点[14],以及全因死亡。按照国际疾病分类第十版(International Classification of Disease 10th,ICD-10)编码,心血管病发病和心血管病死亡的复合结局事件(以下简称心血管病结局事件)包括非致死性或致死性脑卒中(I60 ~ I69)、非致死性心肌梗死(I21 ~ I23)、冠心病死亡(I21 ~ I25)。心血管病结局事件诊断由专业医生在浙江省疾病监测及死因登记平台核查确认。本研究中基线无心血管病史的个体如在随访期间出现多次心血管病结局事件,则结局事件的时间取首次发生事件时间。全因死亡事件通过死因登记平台核查确认。

1.4　统计学分析

研究人群基线特征分性别进行描述,符合正态分布的连续变量使用均数 ± 标准差表示,不符合正态分布的连续变量用中位数(四分位数间距)表示;使用频数(百分数)描述分类变量。采用 t 检验比较连续变量的组间差异,如变量不满足正态分布则采用 Wilcoxon 秩和检验;采用卡方检验比较分类变量的组间差异。采用 Pearson 相关系数评估生物学年龄与时序年龄的相关性,绘制频率直方图描述年龄差值在研究人群中的分布,并计算年龄差值的四分位数分组。采用 Kaplan-Meier 曲线描述随访期间结局事件的发生情况。在评价 Light BioAge 模型外部验证的全因死亡预测性能时,使用 C 统计量(Harrell's concordance index,C-index)评估 Light BioAge 模型在全人群和不同性别亚组中对全因死亡的区分度,并计算其 95% 置信区间(confidence interval,*CI*)。

采用 Cox 比例风险模型分析年龄差值及其四分位数分组与心血管病结局事件的关联,计算风险比(hazard ratio,*HR*)及其 95% *CI*。为控制混杂因素,Cox 模型中调整的变量包括时序年龄、性别、教育水平、居住地、吸烟状态、BMI、收缩压、总胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇。使用 Schoenfeld 残差图检验模型调整变量的等比例风险假设。采用限制性立方样条(restricted cubic spline,RCS)回归方法进一步探索年龄差值与心血管病结局事件之间的非线性关联,考虑到本研究样本量较大,选取 5 个节点(即 AgeDiff 分布的第 5、27.5、50、72.5 和 95 百分位数)进行分析并作图[15]。为了评估生物学年龄对心血管病

风险预测的实际应用价值,本研究比较了采用 Light BioAge 模型计算的生物学年龄替换时序年龄后对 WHO 心血管病风险预测模型的影响,使用 C 统计量评价区分度,采用预测/观察比(expected/observed ratio,EOR)和校准图评价校准度。使用 R 4.3.3 统计软件分析,均为双侧检验,显著性水平 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 队列人群的基线特征和结局事件

本研究共纳入 226 406 名研究对象(表 1),平均年龄为(55.0±9.3)岁,其中 53.2% 为女性。Light BioAge 模型计算的生物学年龄中位数为 49.3 岁,年龄差值平均 -5.1 年,年龄差值的下四分位数、中位数和上四分位数分别为 -10.9、-5.2 和 0.7,提示其整体上低于时序年龄。空腹血糖、血清肌酐、超敏 C 反应蛋白水平及 Light BioAge 模型计算的简易生物学年龄,男性均高于女性($P<0.001$),提示存在明显的性别差异。在中位随访时间 7.39 年,累计 1 562 141 人年的随访期间,共有 11 703 人死亡(7.49/1 000 人年),9 815 人发生心血管病结局事件(6.30/1 000 人年)。Kaplan-Meier 曲线展示了按照性别分组的心血管病结局事件发生率的差异(图 1A),Schoenfeld 残差检验提示调整变量符合等比例风险假设。

表 1 研究对象的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of study participants

Characteristics	Total (n=226 406)	Men (n=105 848)	Women (n=120 558)	P value
Age/years, $\bar{x}\pm s$	55.0±9.3	55.5±9.9	54.5±9.9	<0.001
Region (urban), n(%)	154 444 (68.2)	73 345 (69.3)	81 099 (67.3)	<0.001
Education (senior high school or higher), n(%)	34 238 (15.1)	19 442 (18.4)	14 796 (12.3)	<0.001
Smoker, n(%)	41 861 (18.5)	40 238 (38.0)	1 623 (1.3)	<0.001
Hypertension, n(%)	74 319 (32.8)	35 014 (33.1)	39 305 (32.6)	0.016
Diabetes, n(%)	19 701 (8.7)	9 226 (8.7)	10 475 (8.7)	0.823
SBP/mmHg, $\bar{x}\pm s$	131.2±16.3	131.9±15.9	130.6±16.7	<0.001
DBP/mmHg, $\bar{x}\pm s$	81.6±9.6	82.5±9.5	80.8±9.6	<0.001
BMI/(kg/m^2), $\bar{x}\pm s$	23.3±2.8	23.3±2.7	23.2±2.9	<0.001
TG/(mg/dL), M (IQR)	145.5 (111.5, 179.1)	141.6 (106.4, 172.8)	151.2 (116.4, 185.7)	<0.001
TC/(mg/dL), $\bar{x}\pm s$	190.2±37.8	185.6±37.3	194.3±37.7	0.030
HDL-C/(mg/dL), $\bar{x}\pm s$	50.3±12.9	48.5±13.1	52.0±12.4	<0.001
LDL-C/(mg/dL), $\bar{x}\pm s$	109.7±31.0	111.5±31.3	107.2±30.6	<0.001
GLU/(mmol/L), M (IQR)	5.3 (4.9, 5.9)	5.4 (5.0, 6.0)	5.3 (4.9, 5.8)	<0.001
Creatinine/(mg/dL), $\bar{x}\pm s$	0.7±0.2	0.8±0.2	0.7±0.2	<0.001
hs-CRP/(mg/dL), M (IQR)	0.6 (0.3, 1.7)	0.7 (0.3, 1.8)	0.6 (0.2, 1.7)	<0.001
Light BioAge, M (IQR)	49.3 (40.3, 58.9)	50.9 (41.7, 60.6)	47.9 (39.0, 57.4)	<0.001
AgeDiff, $\bar{x}\pm s$	-5.1±8.3	-4.1±8.4	-6.0±8.3	<0.001

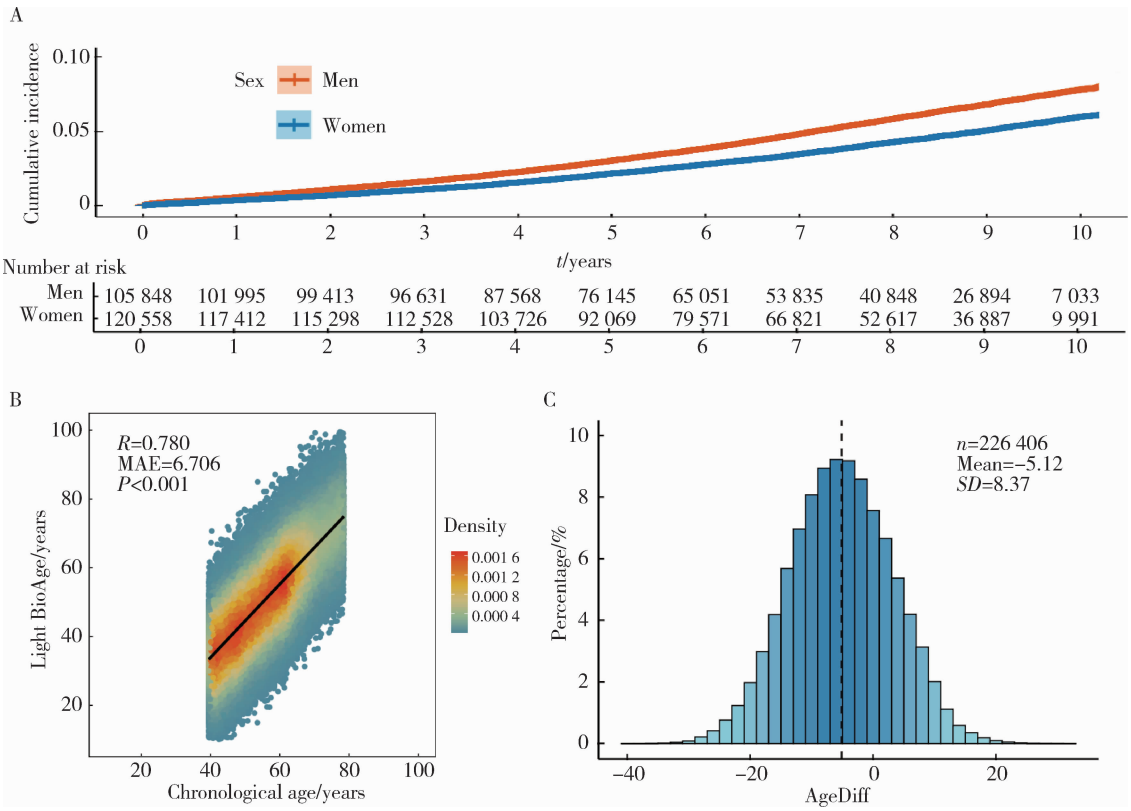
SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; TG, triglyceride; TC, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; GLU, serum glucose; hs-CRP, hypersensitive C-reactive protein; Light BioAge, the light version of biological age; AgeDiff, age difference on Light BioAge and chronological age; IQR, interquartile range.

2.2 Light BioAge 模型预测全因死亡区分度的验证

如图 1B 所示,根据 Pearson 相关系数,Light BioAge 模型计算的简易生物学年龄与时序年龄呈高度正相关($R=0.780$,$P<0.001$),并且研究对象的年龄差值标准差较原始研究更大(8.37 *vs.* 3.17,图 1C),提示生物学年龄在真实世界大样本人群中存在明显的异质性。年龄差值在男性、女性的上四分位数分别为 1.70 和 -0.27,说明绝大部分人群的年龄差值小于 0。

预测全因死亡的外部验证结果显示,在全部 226 406 名研究对象中的 C 统计量为 0.742(95% *CI*:0.738 ~ 0.746),提示 Light BioAge 模型计算的简易生物学年龄对死亡风险的区分度较好,但并未优于时序年龄的全因死亡预测区分度(C 统计量:

0.762,95% *CI*:0.758 ~ 0.766);进一步探索在不同性别亚组中的预测区分度,发现 Light BioAge 模型在男性亚组低于女性[C 统计量分别为 0.722(95% *CI*:0.714 ~ 0.730)和 0.755(95% *CI*:0.749 ~ 0.761)]。考虑到性别差异,本研究将分性别探讨年龄差值与心血管病结局的关联。



A, Kaplan-Meier curve of cardiovascular composite outcome by sex; B, correlations of Light BioAge with chronological age; C, the distribution of age difference on Light BioAge and chronological age(AgeDiff). MAE, mean absolute error; SD, standard deviation.

图 1　研究人群的心血管病发病和死亡复合结局与简易生物学年龄的分布情况

Figure 1　Distribution of cardiovascular composite outcome and Light BioAge of study participants

2.3　不同性别亚组中的年龄差值与心血管病结局事件的关联

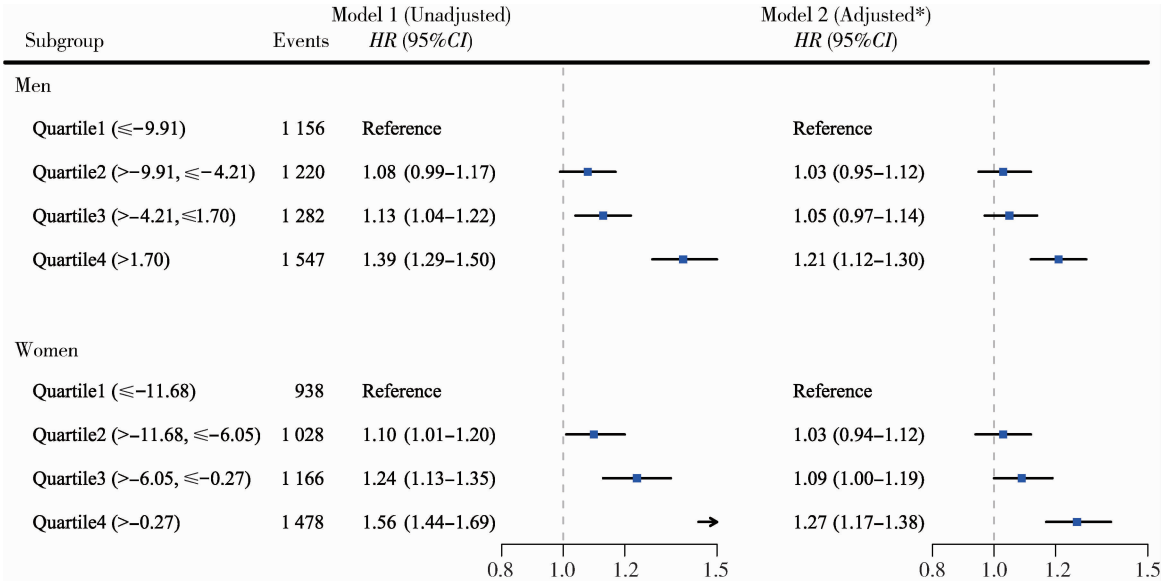
在连续变量分析的 Cox 比例风险模型中调整混杂因素后,年龄差值每增加一个标准差,心血管病结局事件发生风险在男性中增加 7%(*HR* = 1.07,95% *CI*:1.05 ~ 1.10),在女性中增加 10%(*HR* = 1.10,95% *CI*:1.07 ~ 1.13),随着年龄差值的增大,心血管病结局事件的风险增高(P_{trend} < 0.001)。如图 2 所示,以年龄差值的下四分位数组(男性:≤ −9.91,女性:≤ −11.68)为参照,调整混杂因素后,男性年龄差值的上四分位数组(> 1.70)增加心血管病结局事件的风险为 21%(*HR* = 1.21,95% *CI*:1.12 ~ 1.30),在女性亚组的上四分位数组(> −0.27)中,心血管病结局事件的风险增加 27%(*HR* = 1.27,95% *CI*:1.17 ~ 1.38),提示年龄差值是发生心血管病结局事件的独立危险因素。但不同性别亚组在调整混杂因素后,近中位数的两组与下四分位数组相比,心血管病结局风险增加未发现统计学意义(P > 0.05),提示有必要进一步探索年龄差值与心血管病结局事件之间的非线性关联。

RCS 分析显示,年龄差值与心血管病结局事件的非线性关联没有统计学意义(P > 0.05)。如图 3 所示,在总人群中的心血管病结局事件的风险随着年龄差值增加而增大,未发现显著的非线性关联;此外,不同性别亚组中的 RCS 分析结果均提示年龄差值与心血管病结局事件之间没有明显的阈值效应(P > 0.05)。

2.4　生物学年龄对心血管病风险预测性能的影响

将 WHO 心血管病风险预测模型中的时序年龄替换为生物学年龄后,在模型的区分度方面生物学年龄并未显示出优势,且女性的 C 统计量(时序年龄:0.808;生物学年龄:0.774)均优于男性(时序年龄:0.750;生物学年龄:0.717)。但在校准度方面有明显改善,特别是在女性中,从时序年龄模型整体风险高估的 20.5%(EOR = 1.205,95% *CI*:1.167 ~ 1.246,图 4A)改善为生物学年龄替换后的整体风险仅略微低估 2.1%(EOR = 0.979,95% *CI*:0.948 ~

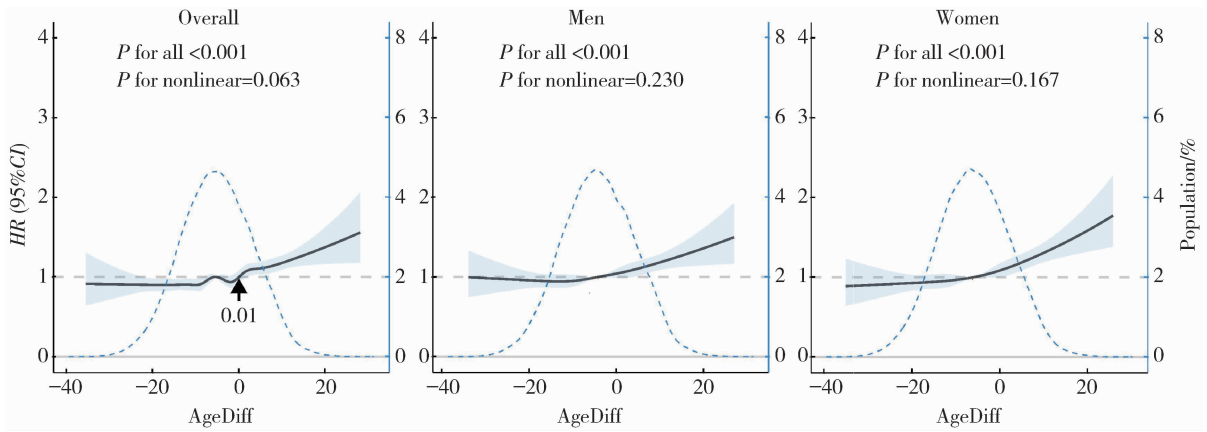
1.012,图4B),校准图中的各组预测风险更贴近45°对角线,提示生物学年龄对于女性人群残余风险的改善具有优势;而在男性中,校准度也从时序年龄模型整体风险高估的26.4%(EOR = 1.264,95% *CI*:1.226 ~ 1.305,图4C)改善为生物学年龄替换后的整体风险高估13.1%(EOR = 1.131,95% *CI*:1.096 ~ 1.167,图4D),校准图显示除最高风险组仍有明显高估(31.0%)外,其余各组预测风险均有改善,提示生物学年龄对心血管病风险预测性能的影响存在性别差异。



∗ Adjusted for chronological age, education, region, smoking status, body mass index, systolic blood pressure, total cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol. *HR*, hazard ratio; *CI*, confidence interval.

图2 不同性别人群生物学年龄差值与心血管病结局事件的关联

Figure 2 Association of age difference on Light BioAge and chronological age with cardiovascular composite outcome, by sex



P for all tested whether using splines improves the model compared to a simple linear term; *P* for nonlinear tested whether the nonlinear part of the spline model is statistically significant. Graphs show multivariate adjusted *HR* (solid lines) and 95% *CI* (shaded areas). Dashed lines represent the proportion of the population with different levels of age difference (AgeDiff) on Light BioAge and chronological age. Arrows indicate the age difference at the point where risk crosses the line (*HR* = 1). Analyses used variables in the Model 2 (adjusted for chronological age, education, region, smoking status, body mass index, systolic blood pressure, total cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol). *HR*, hazard ratio; *CI*, confidence interval.

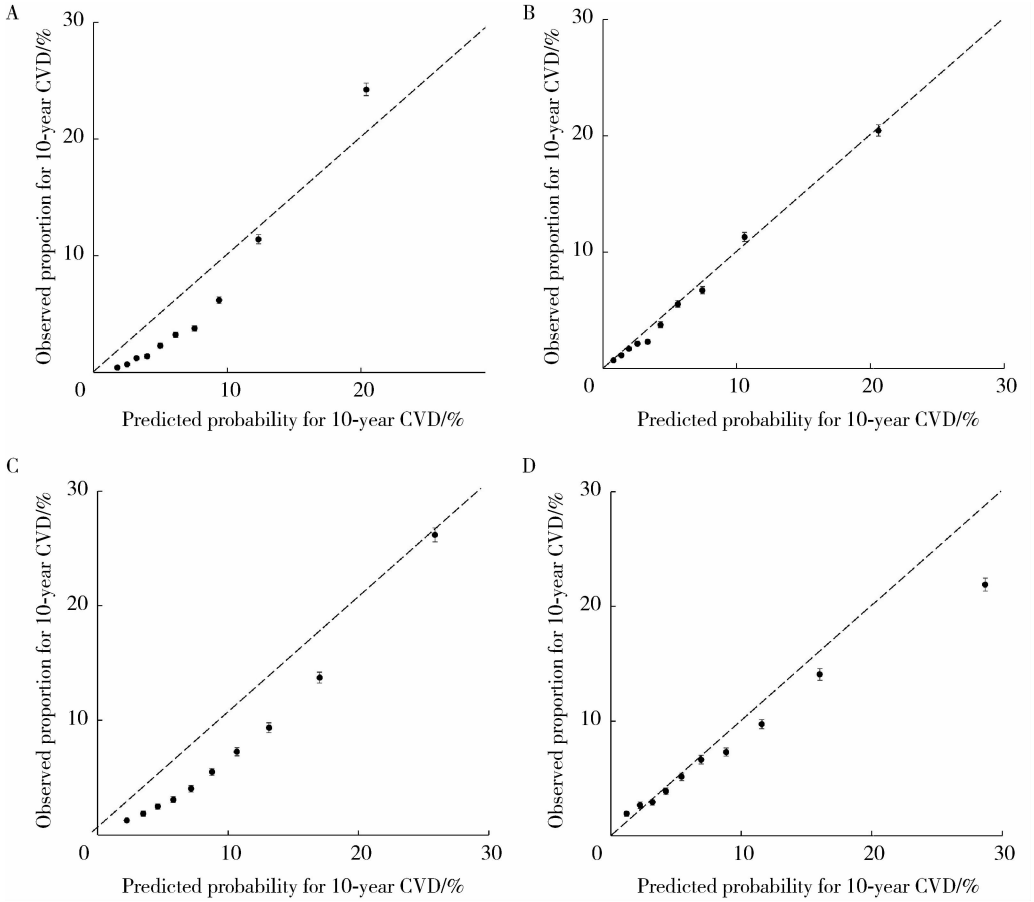
图3 按性别分组的生物学年龄差值与心血管病结局事件的非线性关联

Figure 3 Nonlinear association of age difference on Light BioAge and chronological age with cardiovascular composite outcome, by sex

3 讨论

生物学年龄模型的构建在识别疾病残余风险方面具有探索价值[6],可以作为公共卫生领域简易替代指标用于反映个体综合健康状况。本研究在大样本真实世界队列人群中开展外部验证,发现Light BioAge模型仅用3个临床常用指标计算的简易生物学年龄在全人群中预测全因死亡的区分度较好

(C 统计量为 0.74),但不及该模型原始研究[12]在中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study,CHARLS)队列中内部验证结果(C 统计量为 0.794),提示 Light BioAge 模型在大样本队列人群中开展独立验证的重要性。另外,本研究进一步发现 Light BioAge 模型对死亡的预测区分度在男性中明显低于女性,由于 Light BioAge 原始模型仅在全人群中简单建模,因此,本研究提示了不同性别之间存在明显的效应异质性及后续分性别建模的必要性。



A, WHO model by chronological age (women); B, WHO model by Light BioAge (women); C, WHO model by chronological age (men); D, WHO model by Light BioAge (men). WHO, World Health Organization; CVD, cardiovascular disease.

图 4　基于时序年龄与生物学年龄的 WHO 心血管病风险预测模型校准图

Figure 4　Calibration plots of the WHO cardiovascular risk models using chronological age or Light BioAge

生物学年龄与时序年龄的差值反映了同龄个体的超额死亡风险[16],年龄差值显著升高的个体通常处于慢性炎症和代谢紊乱相关的多病共患状态[17],因此年龄差值有望成为风险预测模型中的综合替代指标用以改善心血管病残余风险。本研究通过关联分析发现,在不同性别中年龄差值升高都将增加心血管病结局事件的风险,年龄差值每增加一个标准差,心血管病结局事件发生风险在男性中增加 7%,在女性中增加 10%,这与美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey,NHANES)队列中的结果一致(心肌梗死和脑卒中风险每标准差年龄差值分别增加 6.2% 和 9.6%)[12]。此外,虽然 Light BioAge 模型的原始研究中未涉及吸烟、肥胖、血压、血脂等心血管病传统危险因素,本研究调整协变量后发现年龄差值与心血管病结局事件的关联结果仍然稳健,显示了年龄差值用于识别残余风险的潜在应用价值。

本研究进一步探索了年龄差值与心血管病结局的非线性关联,在男性和女性中年龄差值与心血管病结局的非线性关联均未发现统计学意义($P > 0.05$)。既往研究在英国约 34 万的志愿者队列中发现生物学年龄和时序年龄的差值与心血管病结局事件呈现非线性关联[18],该差异提示性别可能存在效应修饰作用。本研究中女性的年龄差值整体分布较男性更低(中位数女性为 -6.05,男性为 -4.21),这可能与 Light BioAge 模型的构建指标(血糖、肌酐、超敏 C 反应蛋白)的性别特异性有关,例如女性肌肉含量普遍低于男性,相同水平的肌酐升高可能

反映了女性更严重的肾功能减退或代谢储备丢失[17]。后续研究迫切需要进一步探索分性别构建生物学年龄模型的预测准确性增益,这也与目前国际指南普遍采用的风险预测工具中分性别构建预测模型的思路一致[1]。

考虑到 WHO 心血管病风险预测模型应用的简约性和国际比较的权威性[14],本研究初步探讨了采用 Light BioAge 模型计算的生物学年龄替换时序年龄后,其在心血管病风险预测中的应用价值。目前在未按性别分层构建生物学年龄模型的情况下,由于原始 WHO 模型的预测区分度较高但校准度欠佳(存在明显高估风险的倾向),引入生物学年龄虽然未能进一步提升区分度,但在改善模型校准度、更准确评估人群残余风险方面展现出了明显优势,特别是在女性人群中的高估程度明显改善。校准度的提升能避免过度治疗,对于人群精准干预具有更重要的公共卫生意义[11]。

本研究是样本量较大的探讨生物学年龄与心血管病风险的中国人群队列研究,但本研究也存在一些局限性。首先需要特别强调的是,本研究仅发现了关联,不能反映年龄差值与心血管病的因果关系。其次,本研究利用大样本真实世界数据,并未对电子健康档案中的体检数据和电子病历门诊与急诊数据进行额外区分,但本研究样本量大,研究结果稳健且与其他研究结论一致。最后,由于本研究数据来源于区域人群,可能会影响结论的外推性,后续还需要在其他人群中验证,以提供更多的真实世界证据。

综上所述,本研究发现 Light BioAge 模型构建的简易生物学年龄在大样本社区人群中预测全因死亡的区分度较好,生物学年龄和时序年龄的差值增大将增加心血管病结局事件的风险;在 WHO 心血管病风险预测模型中用生物学年龄替换时序年龄后,模型的校准度明显改善,特别是在女性人群。因此,利用生物学年龄可以改善心血管病残余风险的评估,但后续研究需要进一步探索分性别构建生物学年龄模型以提升公共卫生精准干预的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 陆梦溪、唐迅、高培:提出研究思路,设计研究方案;陆梦溪、王炳翰、康佳丽、刘秋萍、孙烨祥、沈鹏、林鸿波:收集、分析、整理数据;陆梦溪:撰写论文;王炳翰、康佳丽、刘秋萍、周逸帆、唐迅、高培:稿件修改;唐迅、高培:总体把关和审定论文。所有作者均参与论文修改,并对最终文稿进行审读和确认。

参考文献

[1] van Daalen KR, Zhang D, Kaptoge S, et al. Risk estimation for the primary prevention of cardiovascular disease: Considerations for appropriate risk prediction model selection[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(8): e1343 – e1358.
[2] Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, et al. Measuring biological aging in humans: A quest[J]. Aging Cell, 2020, 19(2): e13080.
[3] Jiang M, Tian S, Liu S, et al. Accelerated biological aging elevates the risk of cardiometabolic multimorbidity and mortality[J]. Nat Cardiovasc Res, 2024, 3(3): 332 – 342.
[4] Moqri M, Herzog C, Poganik JR, et al. Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions[J]. Cell, 2023, 186(18): 3758 – 3775.
[5] Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, et al. Biological versus chronological aging[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(8): 919 – 930.
[6] Pedretti RFE, Asteggiano R, Gevaert AB, et al. Cardiovascular risk factors management in older adults: A clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology of the ESC and the ESC Council for Cardiology Practice[J]. Eur J Prev Cardiol, 2025: zwaf175.
[7] Joyce BT, Gao T, Zheng Y, et al. Epigenetic age acceleration reflects long-term cardiovascular health[J]. Circ Res, 2021, 129(8): 770 – 781.
[8] Cui X, Yi C, Zhang H, et al. DNA methylation algorithms of aging and incident cardiovascular disease: A prospective cohort study[J]. J Am Heart Assoc, 2025, 14(23): e045545.
[9] Macdonald-Dunlop E, Taba N, Klarić L, et al. A catalogue of omics biological ageing clocks reveals substantial commonality and associations with disease risk[J]. Aging, 2022, 14(2): 623 – 659.
[10] Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data[J]. Nat Rev Genet, 2022, 23(12): 715 – 727.
[11] Khan SS, Greenland P, Hayman LL, et al. Criteria to assess the predictive and clinical utility of novel models, biomarkers, and tools for risk of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2026, 153(11): e953 – e970.
[12] Hao M, Zhang H, Wu J, et al. Gompertz law-based biological age (GOLD BioAge): A simple and practical measurement of biological ageing to capture morbidity and mortality risks[J]. Adv Sci, 2025, 12(32): e01765.
[13] Lin H, Tang X, Shen P, et al. Using big data to improve cardiovascular care and outcomes in China: A protocol for the CHinese Electronic health Records Research in Yinzhou (CHERRY) Study[J]. BMJ Open, 2018, 8(2): e019698.
[14] WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: Revised models to estimate risk in 21 global regions[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(10): e1332 – e1345.
[15] Harrell FE. Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis[M]. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2015: 26 – 28.
[16] Fransquet PD, Wrigglesworth J, Woods RL, et al. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 62.
[17] Liu Z, Kuo PL, Horvath S, et al. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES Ⅳ: A cohort study[J]. PLoS Med, 2018, 15(12): e1002718.
[18] Lin S, Liu M, Lu X, et al. Association between biological aging and coronary heart disease: A secondary analysis of two observational studies[J]. iScience, 2025, 29(1): 114478.

(2026-02-24 收稿)
(本文编辑:赵 波)