© 2026 国际老年医学杂志编辑部 © 2026 Editorial Office of *International Journal of Geriatrics*

表观遗传年龄与心力衰竭的因果关联及生物信息学研究*

单莹莹 张光玮**
吉林大学第一医院心血管内科，吉林 长春 130021

［摘 要］ **目的** 探讨表观遗传年龄与心力衰竭（HF）的潜在因果关联。**方法** 本研究基于英国生物银行、芬兰基因组计划及综合流行病学开放全基因组关联研究数据库，采用双样本孟德尔随机化（TSMR）分析排除混杂因素，探讨表观遗传年龄与 HF 之间的潜在关联。**结果** TSMR 分析中 Simple Mode 的结果表明，表观遗传相关衰老表型与 HF 均呈现出统计学显著的正向关联：内在表观遗传年龄加速、DNA 甲基化 GrimAge 加速、DNA 甲基化 Hannum 年龄加速、DNA 甲基化 PhenoAge 加速均可能是增加 HF 风险的因素（$P<0.05$）；生物信息分析的结果表明，表观遗传相关衰老表型与 HF 潜在的因果关联与相关信号通路（HIF-1 signaling pathway、TNF signaling pathway、mTOR signaling pathway 等）和相关核心基因（NFKB1、MECOM、PBX1 及 RPN1）密切相关。**结论** 本研究初步揭示了表观遗传相关衰老表型与 HF 之间的潜在因果关联，为 HF 的风险预测及早期干预提供了潜在的生物学靶点。

［关键词］ 表观遗传年龄；心力衰竭；双样本孟德尔随机化分析；因果关联；功能富集
doi：10.3969/j.issn.1674-7593.2026.06.004

Causal association between epigenetic age and heart failure and related bioinformatics research

Shan Yingying, Zhang Guangwei**
Department of Cardiology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China
** Corresponding author: Zhang Guangwei, email: zhanggw@jlu.edu.cn

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the potential causal association between epigenetic age and heart failure (HF). **Methods** Based on data from the UK Biobank, FinnGen Project, and Integrative Epidemiology Unit Open GWAS Database, Two-sample mendelian randomization analysis (TSMR) was employed to eliminate confounding factors and explore the potential relationship between epigenetic age and HF. **Results** The results of the Simple Mode in TSMR demonstrated statistically significant positive associations between epigenetic aging-related phenotypes and HF: Lntrinsic epigenetic age acceleration, DNA methylation-based GrimAge acceleration, DNA methylation-based Hannum age acceleration, and DNA methylation-based PhenoAge acceleration were all potential risk factors for increased HF risk ($P<0.05$). Bioinformatics analysis indicated that the potential causal association between epigenetic aging-related phenotypes and HF was closely related to relevant signaling pathways (HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway, mTOR signaling pathway, etc.) and core genes (NFKB1, MECOM, PBX1, and RPN1). **Conclusion** This study preliminarily reveals the potential causal association between epigenetic aging phenotypes and HF, providing potential biological targets for HF risk prediction and early intervention.

［**Key words**］ Epigenetic age; Heart failure; Two-sample Mendelian randomization analysis; Causal association; Functional enrichment

心力衰竭（Heart failure，HF）是多数心脏病的终末期表现，是全球重大健康问题，受年龄增长、性别、遗传性心肌病、高血压、糖尿病和肥胖等风险因素的影响，其患病率持续上升。而中国 25 岁及以上 HF 患者约 1 210 万人，每年新发病例约 300 万人，患者的医疗负担沉重[1]。虽然 HF 传统上被认为是老年人群的高发心血管疾病，但近年来年轻人中的发病率呈显著上升趋势，这一现象已引发全球公共卫生领域的广泛关注[2]。值得注意的是，表观遗传年龄作为反映机体生物学衰老状态的重要指标，其与传统实际年龄的差异，可能为解析年轻人早发 HF 的潜在机制提供关键线索，也为年轻人群心血管疾病的早期筛查、风险评估及精准防治开辟了新的研究方向[3]。孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）分析可以使用遗传变异作为工具变量来评估暴露与结果之间的因果关系。然而，将表观遗传学年龄与心脏系统疾病联系起来的 MR 证据有限。因此，本研究旨

收稿日期：2025-12-19 修回日期：2026-02-10 录用日期：2026-02-10
* 吉林省发展和改革委员会 2022 省内预算基本建设资金（2022C043-6）
** 通信作者：张光玮，电子邮箱 zhanggw@jlu.edu.cn

在利用双样本孟德尔随机化（Two-sample mendelian randomization，TSMR）分析来筛选和评估表观遗传学年龄与 HF 之间复杂的因果关系，同时最大限度地减少观察性研究设计中固有的局限性。基于以上的 TSMR 分析，本研究进一步得到了显著差异的单核苷酸多态性（Single nucleotide polymorphisms，SNPs），并对其进行基因组注释，以关注其在疾病中控制混杂因素的基因变异对相关信号通路的影响。

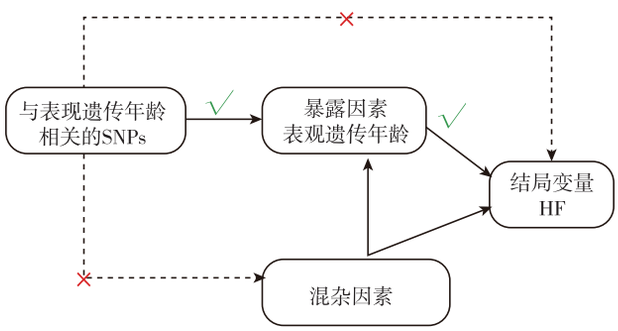
1 对象与方法

1.1 研究设计和研究人群

本研究的 MR 分析严格遵照 STROBE-MR 指南执行[4]。需明确的是，MR 方法的因果推断有效性与可靠性依赖 3 个核心假设：①所选工具变量（Instrumentalvariables，IVs）需准确且有效地表征目标暴露，本研究中，IVs 为与表观遗传年龄显著相关的遗传变异，即 SNPs；②上述遗传变异仅通过与目标暴露的关联影响 HF 结局，不存在直接作用路径；③不存在干扰 IVs 核心假设的混杂因素，确保 MR 分析的严谨性。TSMR 的核心假设图见图 1。研究所用数据均来自已获得受试者知情同意及伦理批准的相关研究，且属于公开数据库，数据级别为摘要级数据，不包含志愿者的个人隐私信息，因此本研究无需再经机构伦理审查委员会的伦理审查。

1.2 暴露数据和结局数据

本研究的暴露数据和结局数据来源于英国生物银行（UK Biobank，UKB）、芬兰基因组计划（FinnGen research project，FinnGen）、综合流行病学开放全基因组关联研究数据库（Integrative Epidemiology Unit open genome-wide association studies database，IEU open GWAS）及 BioBank Japan 数据库[5-8]。暴露数据为 DNA 甲基化 GrimAge 加速（ebi-a-GCST90014288，ebi-a-GCST90014300，ebi-a-GCST90014294）、DNA 甲基化 Hannum 年龄加速（ebi-a-GCST90014289，ebi-a-GCST90014295，ebi-a-GCST90014301）、DNA 甲基化 PhenoAge 加速（ebi-a-GCST90014292，ebi-a-GCST90014298，ebi-a-GCST90014304）、内在表观遗传年龄加速（ebi-a-GCST90014290，ebi-a-GCST90014302，ebi-a-GCST90014296）。结局数据为各种类型的 HF，包括 bbj-a-109、ebi-a-GCST009541、ebi-a-GCST90018586、ebi-a-GCST90018806、ukb-d-I50、ukb-e-428 _ CSA、finn-b-I9 _ HEARTFAIL、finn-b-I9 _ HEARTFAIL _ ALLCAUSE、ukb-d-HEARTFAIL、ukb-d-I9 _ HEARTFAIL、ukb-d-I9_ HEARTFAIL_ NS、ukb-e-I50_ CSA。GWAS 数据的详细信息见表 1。



注：把暴露因素设定为所假定的风险因子，而将结局视为最终结果；虚线所代表的是那些不符合 MR 假设的作用路径。

图 1 TSMR 分析的核心假设图

Fig. 1 Core assumptions of TSMR analysis

表 1 各种数据库来源的 GWAS 队列数据的详细信息

Tab. 1 Detailed information of GWAS cohort data from various databases

GWAS ID	年份	队列	规模	SNPs 数量	分组
ebi-a-GCST90014288	2021	DNA 甲基化 GrimAge 加速	34 467	7 544 493	暴露
ebi-a-GCST90014300	2021	DNA 甲基化 GrimAge 加速	34 467	6 196 605	暴露
ebi-a-GCST90014294	2021	DNA 甲基化 GrimAge 加速	6 148	12 962 189	暴露
ebi-a-GCST90014289	2021	DNA 甲基化 Hannum 年龄加速	34 449	7 541 726	暴露
ebi-a-GCST90014295	2021	DNA 甲基化 Hannum 年龄加速	6 148	12 962 074	暴露
ebi-a-GCST90014301	2021	DNA 甲基化 Hannum 年龄加速	6 148	6 196 386	暴露
ebi-a-GCST90014292	2021	DNA 甲基化 PhenoAge 加速	34 463	7 545 555	暴露
ebi-a-GCST90014298	2021	DNA 甲基化 PhenoAge 加速	6 148	12 962 515	暴露
ebi-a-GCST90014304	2021	DNA 甲基化 PhenoAge 加速	6 148	6 196 223	暴露
ebi-a-GCST90014290	2021	内在表观遗传年龄加速	34 461	7 544 289	暴露
ebi-a-GCST90014302	2021	内在表观遗传年龄加速	34 461	6 197 103	暴露
ebi-a-GCST90014296	2021	内在表观遗传年龄加速	6 148	12 962 691	暴露
bbj-a-109	2019	充血性 HF	212 453	8 885 805	结局
ebi-a-GCST009541	2020	HF	977 323	7 773 021	结局
ebi-a-GCST90018586	2021	慢性 HF	178 726	12 454 705	结局
ebi-a-GCST90018806	2021	慢性 HF	486 160	24 178 220	结局
finn-b-I9_HEARTFAIL	2021	严格定义的 HF	13 087	16 380 422	结局

续表 1

GWAS ID	年份	队列	规模	SNPs 数量	分组
finn-b-I9_HEARTFAIL_ALLCAUSE	2021	全因 HF	23 397	16 380 447	结局
ukb-d-HEARTFAIL	2018	HF	361 194	9 858 439	结局
ukb-d-I50	2018	诊断:I50HF	361 194	9 806 537	结局
ukb-d-I9_HEARTFAIL	2018	严格定义的 HF	361 194	9 858 439	结局
ukb-d-I9_HEARTFAIL_NS	2018	非严格定义的 HF	361 194	9 858 439	结局
ukb-e-428_CSA	2020	非高血压性充血性 HF	8 833	9 751 297	结局
ukb-e-I50_CSA	2020	I50 HF	8 876	9 751 263	结局

1.3　工具变量的选择

本研究采用一系列全面的质量控制流程，以保障所选 IVs 的有效性。具体步骤如下：①对暴露相关 SNPs 进行严格筛选（筛选阈值 $P<5\times10^{-7}$），并通过连锁不平衡修剪法（$r^2=0.001$，距离阈值 10 000 kb）剔除相关性冗余的变异，确保工具变量的独立性与可靠性；②整合暴露与结局数据集，剔除重复 SNPs、等位基因方向不一致及信息不明确的变异位点；③针对整合后的数据开展基因水平的多效性与异质性检验，以 $\alpha=0.05$ 为检验水准，判断工具变量的因果效应是否存在多效性及异质性；④采用留一法（Leave-one-out analysis）评估结果稳定性，剔除存在多效性或异质性的异常工具变量后，重新进行 MR 分析，直至获得稳定可靠的结果。本研究联合应用 Cochrane Q 检验、MR Egger 截距回归等方法评估 MR 结果的异质性与多效性。

1.4　TSMR 分析

在 R 语言软件（版本 4.4.3）中使用 TwoSampleMR 包（版本 0.6.19）执行 MR Egger（MRE）、Weighted Median（WME）、Inverse Variance Weighted（IVW）、Simple Mode（SMO）和 Weighted Mode（WMO）的 TSMR 分析。鉴于暴露数据与结局数据均为多数据集整合所得，本研究将 SMO 方法作为主要分析策略；同时纳入其他 MR 分析方法作为因果效应探究的补充手段，以进一步验证潜在的因果关联。$P<0.05$ 提示暴露与结局间存在显著因果关联，而 $0.05\leq P<0.10$ 的结果则表明可能存在潜在因果关联。

1.5　表观遗传年龄加速的暴露与 HF 相关基因的鉴定及功能富集分析

在 R 语言软件（版本 4.3.2）中，借助 biomaRt 软件包（版本 2.58.2）结合 Ensembl 基因组浏览器（http://grch37.ensembl.org），对 TSMR 筛选出的显著 SNPs 进行基因注释与鉴定[9]。随后，基于京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）数据库和基因本体（Gene Ontology，GO）数据库，对上述注释获得的基因开展功能富集分析，重点探究表观遗传年龄相关的基因变异对 HF 相关整体信号通路的潜在影响[10-11]。同时，通过 String 数据库预测蛋白间的相互作用关系，构建蛋白质-蛋白质相互作用（Protein-protein interaction，PPI）网络，筛选关键核心蛋白，为明确表观遗传年龄与 HF 相关联的遗传机制提供证据支持[12]。本研究的整体设计框架见图 2。

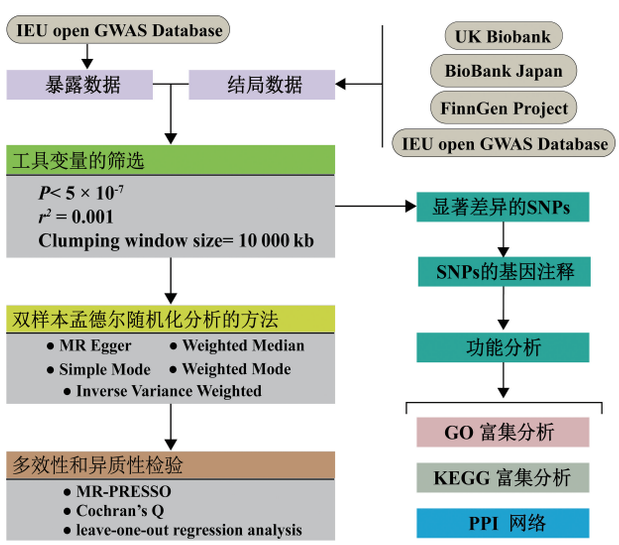


图 2　研究的整体设计框架

Fig. 2　Overall design framework of the study

2　结果

2.1　TSMR 分析的数据多效性和异质性检验

本研究基于 UKB 项目，FinnGen 项目，IEU open GWAS 数据库及 BioBank Japan 数据库等公开可用的 GWAS 数据库，针对表观遗传衰老（DNA 甲基化 GrimAge 加速、DNA 甲基化 GrimAge、DNA 甲基化 Hannum 年龄加速、DNA 甲基化 PhenoAge 加速和内在表观遗传年龄加速）与 HF 开展 TSMR 分析，以此探索它们之间潜在的因果关联。本研究采用了严格的质量控制措施以保障工具变量的有效性，对暴露数据中的 SNPs 进行严格筛选（$P<5\times10^{-7}$），并使用连锁不平衡聚类法（$r^2=0.001$，Clumping window size=10 000 kb）确保工具变量的可靠性，筛选出相互独立且具有代表性的遗传变异位点，见表 2。

对 MR 分析的所有数据进行异质性检验，研究结果显示内在表观遗传年龄加速和 HF 数据无显著异质性（$P_{MRE}=0.128$，$P_{IVW}=0.147$）；DNA 甲基化 GrimAge 年龄加速和 HF 数据无显著异质性（$P_{MRE}=0.733$，$P_{IVW}=0.708$）；DNA 甲基化 Hannum 年龄加速和 HF 数据无显著异质性（$P_{MRE}=0.574$，$P_{IVW}=0.530$）；DNA 甲基化 PhenoAge 加速和 HF 数据无显著异质性（$P_{MRE}=0.058$，$P_{IVW}=0.065$），见表 2。

表 2 表观遗传衰老和 HF 数据的异质性检验

Tab. 2 Heterogeneity test of data on epigenetic aging and HF

暴露变量	结局变量	方法	*Q*	*df*	*P* 值
内在表观遗传年龄加速	HF	MRE	71.477	59	0.128
内在表观遗传年龄加速	HF	IVW	71.508	60	0.147
DNA 甲基化 GrimAge 加速	HF	MRE	28.528	34	0.733
DNA 甲基化 GrimAge 加速	HF	IVW	29.996	35	0.708
DNA 甲基化 Hannum 年龄加速	HF	MRE	37.713	40	0.574
DNA 甲基化 Hannum 年龄加速	HF	IVW	39.665	41	0.530
DNA 甲基化 PhenoAge 加速	HF	MRE	61.997	46	0.058
DNA 甲基化 PhenoAge 加速	HF	IVW	62.494	47	0.065

注：*Q* 用于检验研究间的异质性；*df* 指 *Q* 统计量的自由度；*P*<0.05 表示研究间存在显著的异质性。

对 MR 分析的所有数据进行多效性检验，研究结果显示内在表观遗传年龄加速和 HF 数据无显著多效性（$P=0.873$）；DNA 甲基化 GrimAge 加速和 HF 数据无显著多效性（$P=0.234$）；DNA 甲基化 Hannum 年龄加速和 HF 数据无显著多效性（$P=0.170$）；DNA 甲基化 PhenoAge 加速和 HF 数据无显著多效性（$P=0.547$），见表 3。以上结果表明，整合后的 MR 数据可以用于后续分析。

表 3 表观遗传衰老和 HF 数据的多效性检验

Tab. 3 Pleiotropy test of epigenetic aging and HF data

暴露变量	结局变量	Egger_intercept	SE	*P* 值
内在表观遗传年龄加速	HF	3.32^{e-05}	2.08^{e-04}	0.873
DNA 甲基化 GrimAge 加速	HF	-1.10^{e-04}	9.05^{e-05}	0.234
DNA 甲基化 Hannum 年龄加速	HF	1.63^{e-04}	1.17^{e-04}	0.170
DNA 甲基化 PhenoAge 加速	HF	-9.53^{e-05}	1.57^{e-04}	0.547

注：Egger_ intercept 为 Egger 回归分析中的截距参数，如果显著不为 0，可能提示存在水平多效性；SE 越小表明统计量越稳定，估计值越接近真实值；*P*<0.05 认为 Egger 截距显著不为 0，提示可能存在水平多效性等情况。

2.2 表观遗传年龄暴露对 HF 的影响

TSMR 分析结果表明，SMO 分析方法表明内在表观遗传年龄加速和 HF 之间存在显著的因果关联（*P*<0.05），见图 3 和表 4。虽然 MRE、WME、IVW 和 WMO 等 MR 分析方法没有显著的因果关联（*P*>0.05），但所有方法对应的 OR 均呈现正向趋势。此外，MR 留一法敏感性分析结果显示多数点分布集中，提示单个 SNPs 对整体结果的干扰较小，分析结果的稳定性较强，见图 4。漏斗图内各 SNPs 对应的点大致呈对称分布，无明显偏离漏斗中心的极端值，且未出现单侧聚集或不对称缺口现象，见图 5。上述结果证实，MR 结果不受单个 SNPs 的过度干扰，不存在显著的水平多效性，整体稳定性良好，无明显偏倚。综上所述，内在表观遗传年龄加速可能升高 HF 的发病风险。

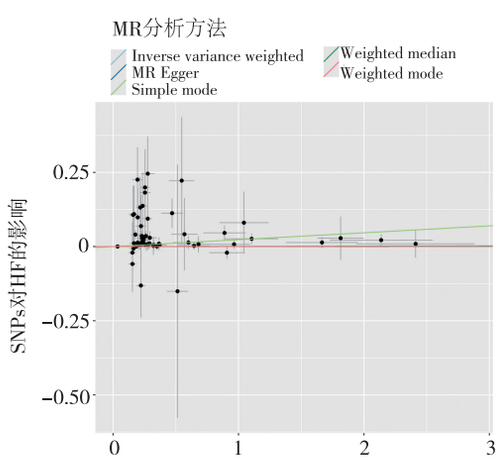


图 3 内在表观遗传年龄加速和 HF 因果关联的散点图

Fig. 3 Scatter plot for the causal association between intrinsic epigenetic age acceleration and HF

表 4　内在表观遗传年龄加速和 HF 因果关联的分析结果

Tab. 4　Pleiotropy test of intrinsic epigenetic age acceleration and HF data

方法	SNPs 样本量	β	SE	P 值	OR	OR_lci95	OR_uci95
MRE	61	0.000 5	0.001 5	0.728	1.000 5	0.997 5	1.003 6
WME	61	0.000 2	0.000 9	0.809	1.000 2	0.998 5	1.001 9
IVW	61	0.000 7	0.000 9	0.390	1.000 7	0.999 1	1.002 4
SMO	61	0.023 2	0.008 9	0.012	1.023 5	1.005 8	1.041 5
WMO	61	0.000 9	0.002 1	0.669	1.000 9	0.996 8	1.005 0

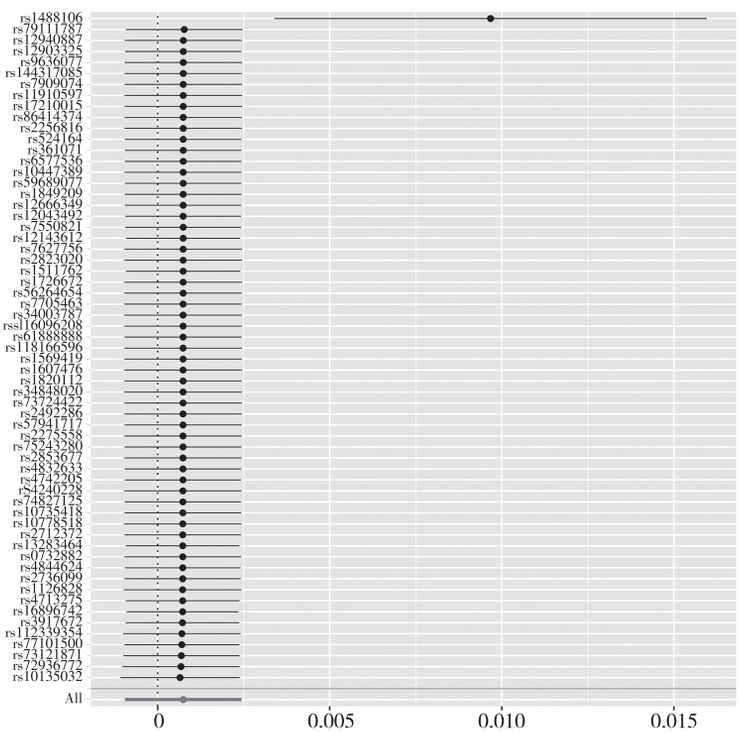


图 4　内在表观遗传年龄加速和 HF 因果关联的逐一剔除分析图

Fig. 4　Leave-one-out analysis plot for the causal association between intrinsic epigenetic age acceleration and HF

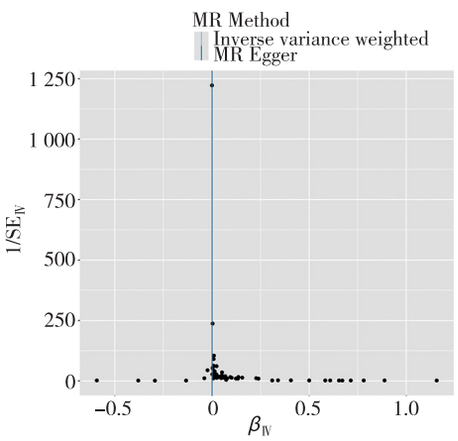


图 5　内在表观遗传年龄加速和 HF 因果关联异质性检验的漏斗图

Fig. 5　Funnel plot of heterogeneity test for the causal association between intrinsic epigenetic age acceleration and HF

对于 DNA 甲基化 GrimAge 加速与 HF 的关联，虽然 MRE、WME、IVW 及 WMO 等 MR 分析方法均未检测到显著的因果关联（P>0.05），但所有方法对应的 OR 值均略大于 1，呈现出正向关联的趋势；且 SMO 分析方法表明，DNA 甲基化 GrimAge 年龄加速是 HF 的显著风险因素（P<0.05），见图 6 和表 5。此外，漏斗图结果表明，纳入的 SNPs 无显著发表偏倚，且未检测到明显的水平多效性干扰，见图 7。MR 留一法敏感性分析结果提示单个 SNPs 对整体结果的干扰较小，分析结果的稳定性较强，见图 8。

对于 DNA 甲基化 Hannum 年龄加速与 HF 的关联，除 SMO 方法外（P < 0.05），MRE、WME、IVW 和 WMO 等 MR 分析方法均未检测到显著的因果关联（P>0.05），见图 9 和表 6。此外，MR 留一法敏感性分析结果和漏斗图结果表明，纳入分析的 SNPs 稳定性较强，无显著的水平多效性干扰，见图 10 和图 11。

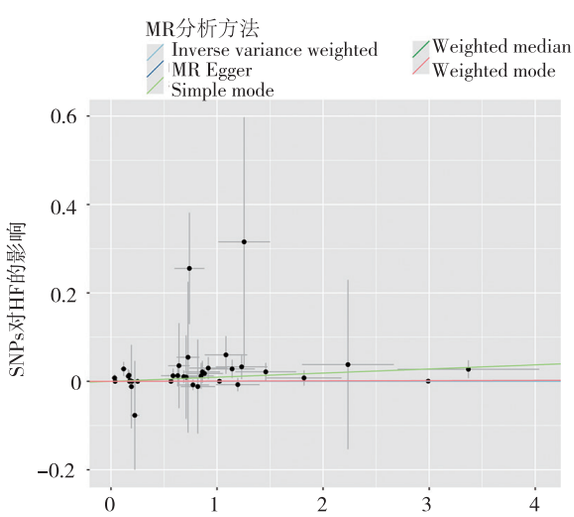


图 6　DNA 甲基化 GrimAge 加速和 HF 因果关联的散点图

Fig. 6　Scatter plot for the causal association between DNA methylation GrimAge acceleration and HF

表 5 五种 MR 方法对 DNA 甲基化 GrimAge 加速和 HF 因果关联的分析结果

Tab. 5 Pleiotropy test of DNA methylation GrimAge acceleration and HF data

方法	SNPs 样本量	β	SE	P 值	OR	OR_lci95	OR_uci95
MRE	36	0.000 2	0.000 2	0.370	1.000 2	0.999 8	1.000 5
WME	36	0.000 1	0.000 1	0.661	1.000 1	0.999 8	1.000 4
IVW	36	0.000 0	0.000 1	0.913	1.000 0	0.999 8	1.000 3
SMO	36	0.009 3	0.002 6	0.001	1.009 3	1.004 2	1.014 5
WMO	36	0.000 5	0.000 8	0.539	1.000 5	0.998 9	1.002 1

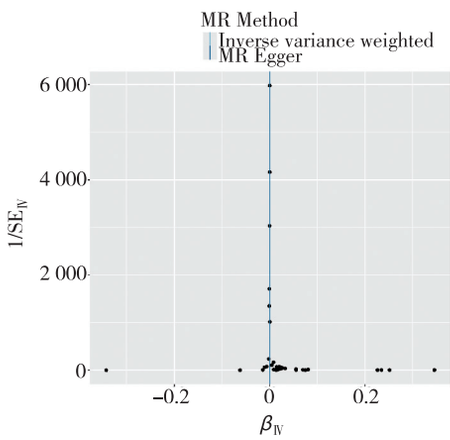


图 7 DNA 甲基化 GrimAge 加速和 HF 因果关联异质性检验的漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of heterogeneity test for the causal association between DNA methylation GrimAge acceleration and HF

DNA 甲基化 PhenoAge 加速与 HF 关联的 MR 分析共纳入 48 个 SNPs，其中 MRE、WME、IVW、WMO 均未检测到显著的因果关联，呈现出 DNA 甲基化 PhenoAge 加速与 HF 风险正向关联的趋势（P>0.05）；仅 SMO 检测到显著关联（P<0.05），见图 12 和表 7。此外，MR 留一法敏感性分析和漏斗图结果结果表明，纳入分析的 SNPs 稳定性较强，无显著的水平多效性干扰，见图 13 和图 14。

紧接着，本研究总结了所有表观遗传年龄衰老对 HF 的整体因果效应，见图 15。SMO 方法在 4 类表观遗传年龄加速指标中，均呈现出统计学显著的正向关联：内在表观遗传年龄加速、DNA 甲基化 GrimAge 加速、DNA 甲基化 Hannum 年龄加速、DNA 甲基化 PhenoAge 加速均可能是增加 HF 风险的因素（P<0.05）。

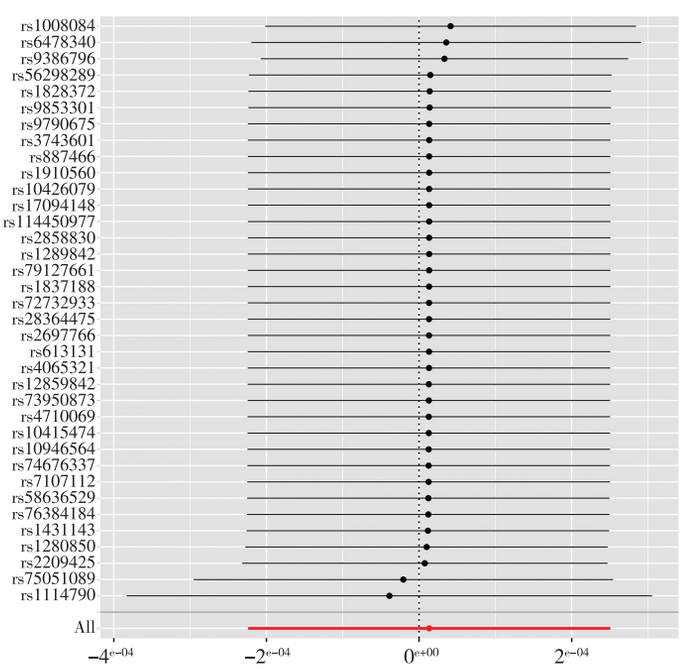


图 8 DNA 甲基化 GrimAge 加速和 HF 因果关联的逐一剔除分析图

Fig. 8 Leave-one-out analysis plot for the causal association between DNA methylation GrimAge acceleration and HF

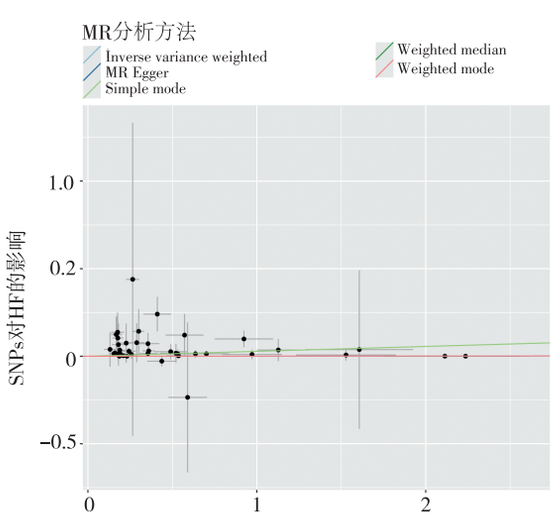


图 9 DNA 甲基化 Hannum 年龄加速和 HF 因果关联的散点图

Fig. 9 Scatter plot for the causal association between DNA methylation Hannum age acceleration and HF

表 6　DNA 甲基化 Hannum 年龄加速和 HF 因果关联的分析结果

Tab. 6　Pleiotropy test of DNA methylation Hannum age acceleration and HF data

方法	SNPs 样本量	β	SE	P 值	OR	OR_lci95	OR_uci95
MRE	42	0.000 0	0.000 1	0.724	1.000 0	0.999 8	1.000 3
WME	42	0.000 1	0.000 1	0.288	1.000 1	0.999 9	1.000 3
IVW	42	0.000 1	0.000 1	0.141	1.000 1	1.000 0	1.000 3
SMO	42	0.027 9	0.009 5	0.005	1.028 3	1.009 3	1.047 6
WMO	42	0.000 7	0.002 7	0.808	1.000 7	0.995 3	1.006 1

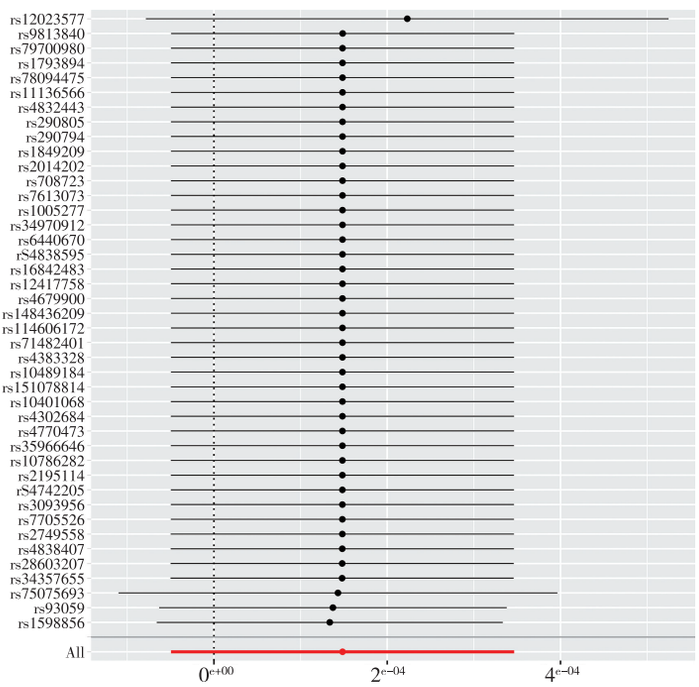


图 10　DNA 甲基化 Hannum 年龄加速和 HF 因果关联的逐一剔除分析图

Fig. 10　Leave-one-out analysis plot for the causal association between DNA methylation Hannum age acceleration and HF

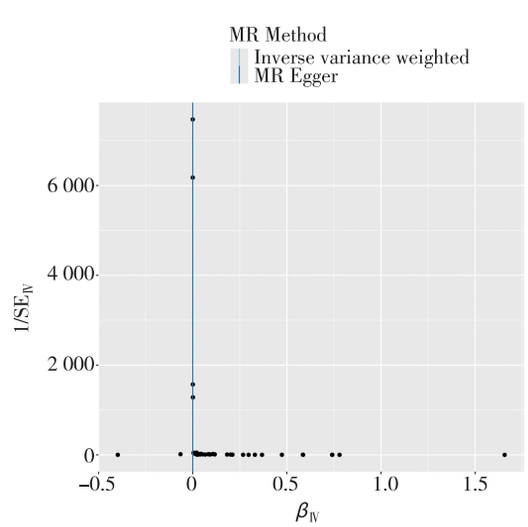


图 11　DNA 甲基化 Hannum 年龄加速和 HF 因果关联异质性检验的漏斗图

Fig. 11　Funnel plot of heterogeneity test for the causal association between DNA methylation Hannum age acceleration and HF

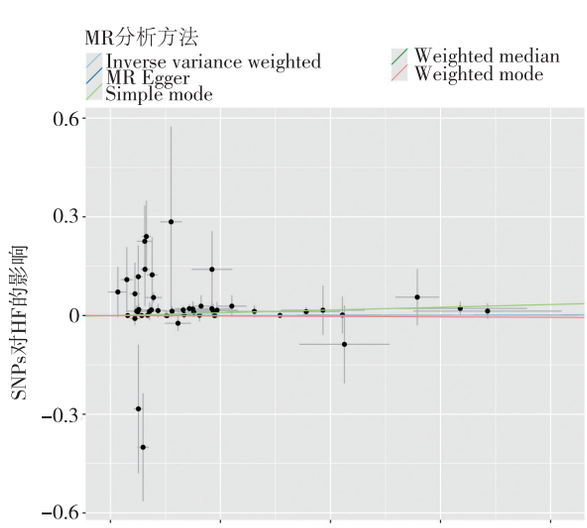


图 12　DNA 甲基化 PhenoAge 加速和 HF 因果关联的散点图

Fig. 12　Scatter plot of the causal association between DNA methylation PhenoAge acceleration and HF

表 7 DNA 甲基化 PhenoAge 加速和 HF 因果关联的分析结果

Tab. 7 Pleiotropy test of DNA methylation PhenoAge acceleration and HF data

方法	SNPs 样本量	β	SE	P 值	OR	OR_lci95	OR _uci95
MRE	48	0.000 3	0.000 2	0.117	1.000 3	0.999 9	1.000 8
WME	48	0.000 3	0.000 2	0.079	1.000 3	1.000 0	1.000 6
IVW	48	0.000 2	0.000 1	0.074	1.000 2	1.000 0	1.000 5
SMO	48	0.008 4	0.004 0	0.042	1.008 4	1.000 5	1.016 4
WMO	48	0.001 3	0.002 4	0.584	0.998 7	0.993 9	1.003 4

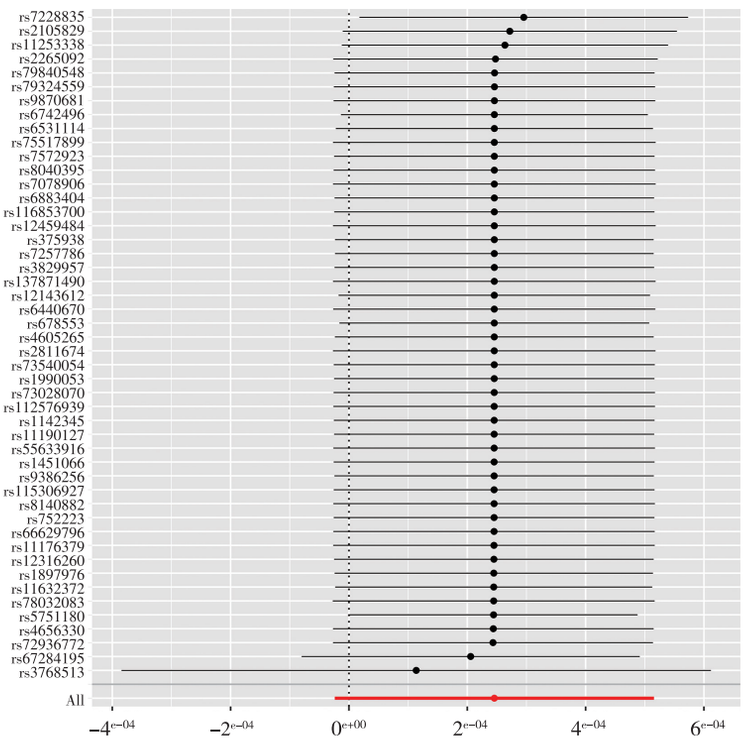


图 13 DNA 甲基化 PhenoAge 加速和 HF 因果关联的逐一剔除分析图

Fig. 13 Leave-one-out analysis plot for the causal association between DNA methylation PhenoAge acceleration and HF

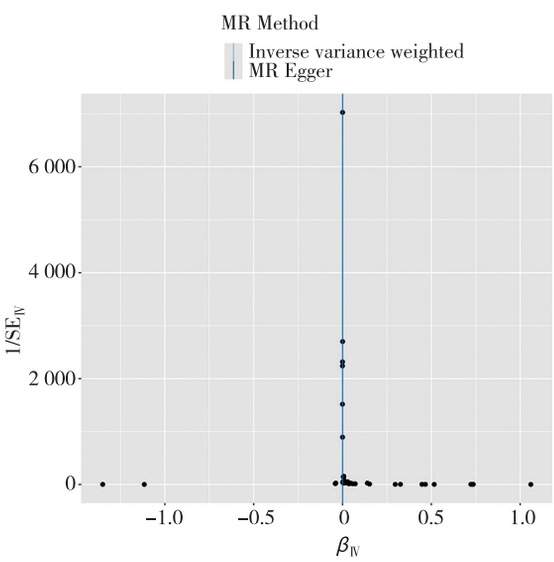


图 14 DNA 甲基化 PhenoAge 加速和 HF 因果关联异质性检验的漏斗图

Fig. 14 Funnel plot of heterogeneity test for the causal association between DNA methylation PhenoAge acceleration and HF

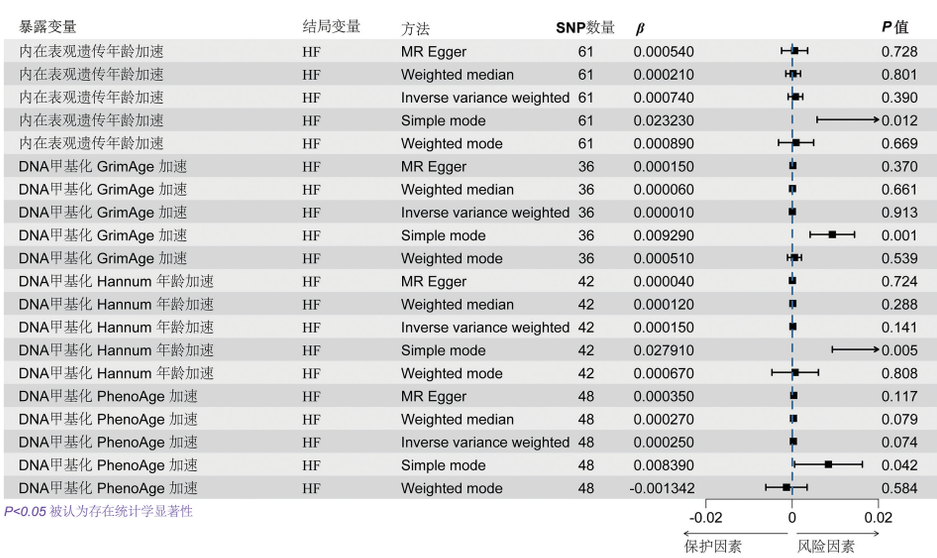


图 15 表观遗传年龄衰老对 HF 的整体因果效应

Fig. 15 The overall causal effect of epigenetic aging on HF

2.3　表观遗传年龄加速与 HF 相关遗传基因的功能富集分析

基于前述分析筛选得到的差异 SNPs，本研究最终注释获得 84 个潜在靶基因。为进一步阐明这些基因的生物学功能及潜在调控机制，对其进行了 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析。图 16 和表 8 展示了 GO 功能富集分析结果，提示表观遗传年龄加速可能通过 skeletal muscle tissue regeneration（$P<0.001$）、collagen-activated tyrosine kinase receptor signaling pathway（$P<0.001$）、PML body（$P=0.006$）、mitotic spindle pole（$P=0.007$）、histone H3K9 methyltransferase activity（$P<0.001$）、S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase activity（$P=0.004$）等生物学过程（Biological process，BP）、细胞组分（Cellular component，CC）、分子功能（Molecular function，MF）参与 HF 的发病机制。KEGG 通路富集分析结果显示，Longevity regulating pathway（$P=0.004$）、Cellular senescence（$P=0.018$）、Growth hormone synthesis, secretion and action（$P=0.009$）、HIF-1 signaling pathway（$P=0.007$）、TNF signaling pathway（$P=0.009$）、mTOR signaling pathway（$P=0.019$）、MAPK signaling pathway（$P=0.021$）和 PI3K-Akt signaling pathway（$P=0.039$）等信号通路可能介导了表观遗传年龄加速对 HF 的潜在调控作用，见图 17 和表 9。基于 String 数据库构建 PPI 网络，对差异 SNPs 注释基因的相互作用关系进行预测分析，结果显示：NFKB1、MECOM、PBX1 和 RPN1 基因与其他注释基因的相互作用最为紧密，是该 PPI 网络中的核心节点基因，见图 18。

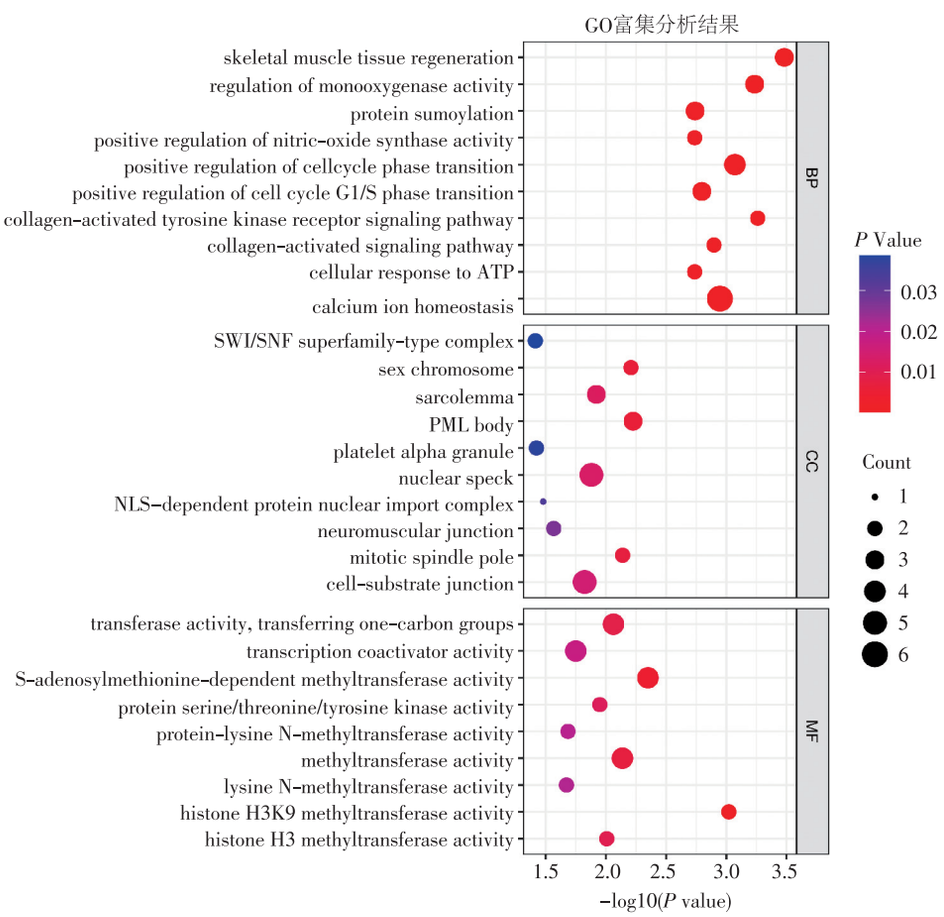


图 16　差异靶基因的 GO 功能富集分析

Fig. 16　GO functional enrichment analysis of the differential target genes

表 8　差异 SNPs 注释基因的 GO 功能富集分析结果

Tab. 8　Results of GO functional enrichment analysis of genes annotated with differential SNPs

类别	GO 条目名称	*P* 值
BP	skeletal muscle tissue regeneration	<0.001
	collagen-activated tyrosine kinase receptor signaling pathway	<0.001

续表 8

类别	GO 条目名称	*P* 值
BP	regulation of monooxygenase activity	<0. 001
	positive regulation of cell cycle phase transition	<0. 001
	calcium ion homeostasis	0. 001
CC	PML body	0. 006
	sex chromosome	0. 006
	mitotic spindle pole	0. 007
	sarcolemma	0. 012
	nuclear speck	0. 013
MF	histone H3K9 methyltransferase activity	<0. 001
	S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase activity	0. 004
	methyltransferase activity	0. 007
	transferase activity, transferring one-carbon groups	0. 008
	histone H3 methyltransferase activity	0. 010

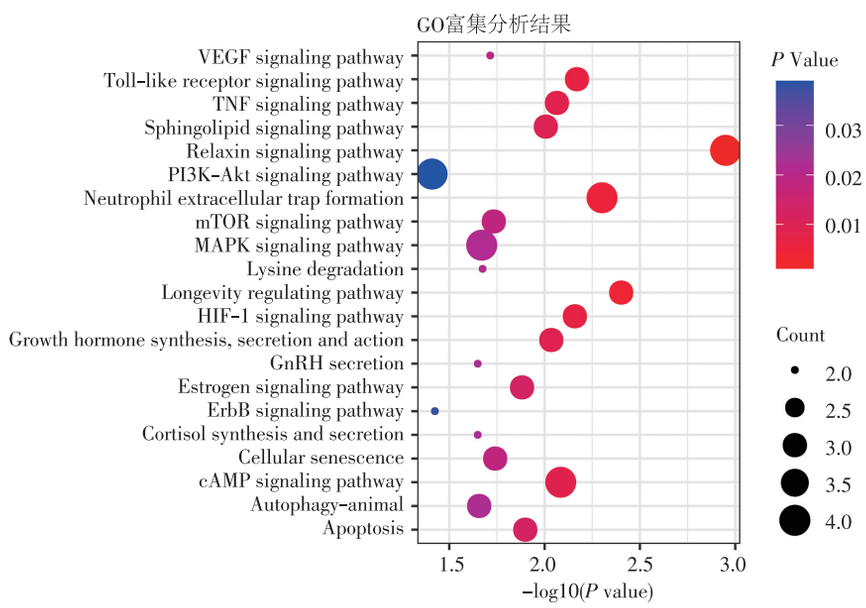


图 17　差异靶基因的 KEGG 通路富集分析

Fig. 17　KEGG pathway enrichment analysis of the differential target genes

表 9　差异 SNPs 注释基因的 KEGG 功能富集分析结果

Tab. 9　Results of KEGG functional enrichment analysis of genes annotated by differential SNPs

KEGG 通路名称	*P* 值	KEGG 通路名称	*P* 值
Longevity regulating pathway	0. 004	HIF-1 signaling pathway	0. 007
Lysine degradation	0. 021	cAMP signaling pathway	0. 008
Apoptosis	0. 013	TNF signaling pathway	0. 009
Cellular senescence	0. 018	Sphingolipid signaling pathway	0. 010
Relaxin signaling pathway	0. 001	mTOR signaling pathway	0. 019
Growth hormone synthesis, secretion and action	0. 009	VEGF signaling pathway	0. 019
Estrogen signaling pathway	0. 013	MAPK signaling pathway	0. 021
Cortisol synthesis and secretion	0. 022	ErbB signaling pathway	0. 038
GnRH secretion	0. 022	PI3K-Akt signaling pathway	0. 039
Neutrophil extracellular trap formation	0. 005	Autophagy-animal	0. 022
Toll-like receptor signaling pathway	0. 007		

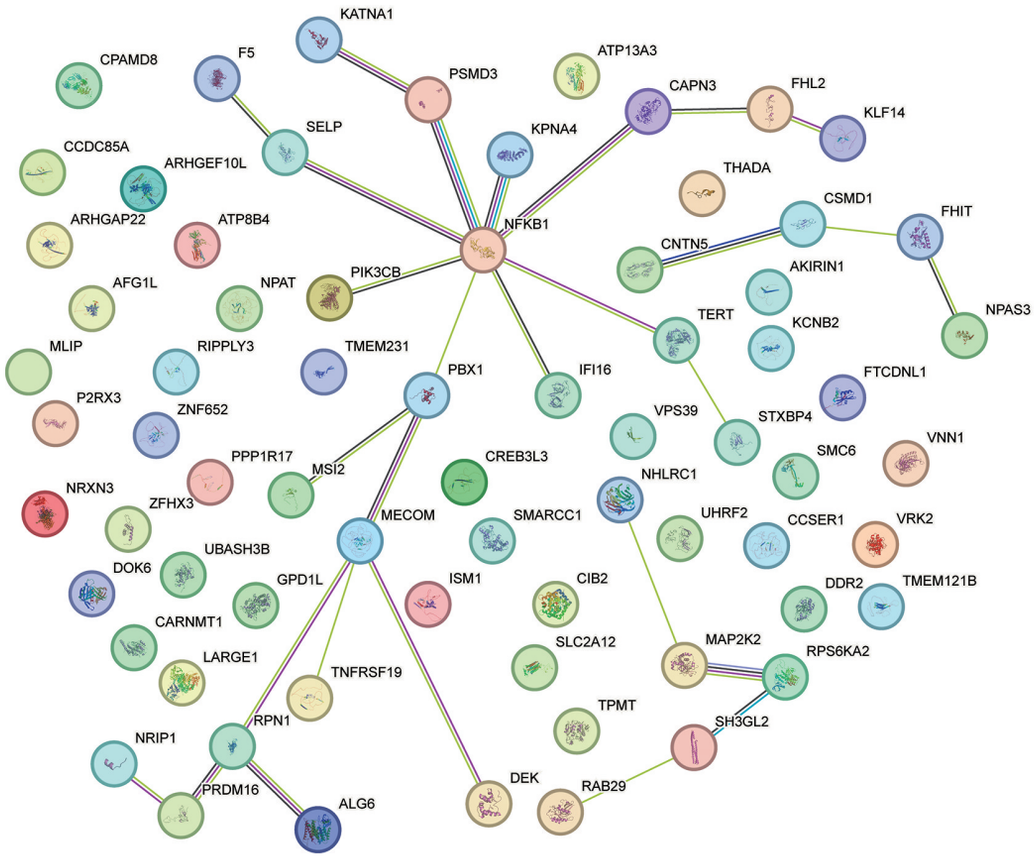


图 18　差异靶基因的 PPI 网络分析

Fig. 18　PPI network analysis of the differential target genes

3　讨论

衰老相关生物标志物的研究是近年来 HF 领域的热点方向。表观遗传修饰作为生物衰老的核心机制，其在心血管疾病发生发展中的作用已得到越来越多的关注[13-14]。由于老年人群的健康结局存在显著异质性，基于 DNA 甲基化的表观遗传年龄在预测老年人的生理衰老状态方面，比时序年龄（实际年龄）更具准确性[15-16]。各类表观遗传时钟通过检测特定 CpG 位点的 DNA 甲基化水平，捕捉个体的表观遗传衰老特征。随着全基因组甲基化研究的不断推进，表观遗传时钟已发展出包括 Intrinsic epigenetic age acceleration、HannumAge、PhenoAge 和 GrimAge 在内的多个表观衰老模式[17-20]。其中 HannumAge 作为首个经典时钟，计算简单、与时序年龄相关性高，适合大规模队列基础评估，但仅适配血液样本且易受环境干扰；Intrinsic epigenetic age acceleration 聚焦于细胞内在衰老，稳定性强、组织适用性广，是遗传导向研究的优选，但对疾病预测的特异性较弱；PhenoAge 整合临床生理表型，与年龄相关疾病关联紧密，适合机制链研究，但依赖临床数据且易受干预影响；GrimAge 预测全因及疾病特异性死亡率最精准，临床转化价值高，适配预后评估，但遗传力低、受环境因素干扰大。鉴于四大表观遗传衰老核心指标各有侧重且优势互补，因此，本研究对其进行了整合分析，以探究其在 HF 中的遗传效应机制。

本研究采用 TSMR 方法，系统探究 4 种表观遗传年龄相关衰老表型与 HF 之间的潜在因果关联。为提升研究结果的普适性与稳健性，本研究纳入了基于大规模全基因组关联研究的欧洲人群与东亚人群队列数据，通过整合不同遗传背景、种族特征的人群样本进行跨族群分析，有效降低了单一人群研究中可能存在的人群分层偏倚、种族特异性和遗传异质性等风险，同时增强了研究结论在不同族群中的外推能力，为明确表观遗传衰老与 HF 的因果关系提供了更全面、可靠的证据支持。本研究结果证实，表观遗传年龄相关衰老表型是 HF 发生的显著风险因素，其潜在调控机制可能与核心基因 NFKB1、MECOM、PBX1 及 RPN1 的表达调控或功能异常密切相关。

本研究存在若干局限性需予以说明：首先，由于仅获取全基因组关联研究的汇总统计数据，未获得个体水平原始数据，这不仅限制了本研究对表观遗传衰老与 HF 之间潜在非线性关系的验证能力，也无法充分校正样本重叠可能带来的偏倚，未来研究可通过获取个体层面数据，系统验证上述非线性关联并针对性校正该偏倚；其次，本研

究未遵循 Graham 等[21]的建议，评估不同祖先群体间 IVs 的异质性，且研究队列未能进一步扩大样本量，既无法校正部分弱 IVs 的影响，也限制了对其他复杂关联的深入探索；最后，尽管本研究采用 MRE 截距检验及 MR PRESSO 全局检验以最大程度降低水平多效性的干扰，但仍未能完全排除所有潜在混杂因素的影响，可能对研究结论的稳健性产生一定影响。

综上所述，本研究初步揭示了表观遗传相关衰老表型与 HF 之间的潜在因果关联，为 HF 的风险预测及早期干预提供了潜在生物学靶点。

参考文献

[1] Wang H, Chai K, Du M, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in China: a national population-based analysis[J]. Circ Heart Fail, 2021,14(10):e008406.

[2] Khan M S, Shahid I, Bennis A, et al. Global epidemiology of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2024,21(10):717-734.

[3] Duan R, Fu Q, Sun Y, et al. Epigenetic clock: a promising biomarker and practical tool in aging[J]. Ageing Res Rev, 2022,81:101743.

[4] Skrivankova V W, Richmond R C, Woolf B, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. BMJ, 2021,375:n2233.

[5] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. Nature, 2018,562(7726):203-209.

[6] Kurki M I, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature, 2023,613(7944):508-518.

[7] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. Elife, 2018,77:e34408.

[8] Enzan N, Miyazawa K, Koyama S, et al. Genome-wide analysis of heart failure yields insights into disease heterogeneity and enables prognostic prediction in the Japanese population[J]. Nat Commun, 2025,16(1):9680.

[9] Martin F J, Amode M R, Aneja A, et al. Ensembl 2023[J]. Nucleic Acids Res, 2023,51(D1):D933-D941.

[10] Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. Nucleic Acids Res, 2000,28(1):27-30.

[11] Gene Ontology Consortium. Gene Ontology Consortium: going forward[J]. Nucleic Acids Res, 2015,43(Database issue):D1049-D1056.

[12] Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest[J]. Nucleic Acids Res, 2023,51(D1):D638-D646.

[13] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular aging and heart failure: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019,74(6):804-813.

[14] 刘玉玲. 表观遗传年龄加速度在冠心病队列中与血浆代谢物、冠心病相关疾病和预后的研究[D]. 广州：华南理工大学, 2022.
Liu Y L. Epigenetic age acceleration is associated with plasma metabolome, coronary artery disease related diseases, and poor prognosis in coronary artery disease cohorts[D]. Guang Zhou: South China University of Technology, 2022.

[15] Lowsky D J, Olshansky S J, Bhattacharya J, et al. Heterogeneity in healthy aging[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014,69(6):640-649.

[16] 黄星宇，冯嘉财，邓仁丽. 表观遗传时钟在精准医学中的应用[J/OL]. 中国生物化学与分子生物学报, 2025. 10:13865.[2026-03-09]. https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjbmb.2025.09.1288.
Huang X Y, Feng J C, Deng R L. Application of epigenetic clocks in precision medicine[J/OL]. Chin J Biochem Mol Biol, 2025, 10:13865[2026-03-09]. https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjbmb.2025.09.1288.

[17] McCartney D L, Min J L, Richmond R C, et al. Genome-wide association studies identify 137 genetic loci for DNA methylation biomarkers of aging[J]. Genome Biol, 2021,22(1):194.

[18] Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates[J]. Mol Cell, 2013,49(2):359-367.

[19] Levine M E, Lu A T, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan[J]. Aging (Albany NY), 2018,10(4):573-591.

[20] Lu A T, Quach A, Wilson J G, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan[J]. Aging (Albany NY), 2019,11(2):303-327.

[21] Graham S E, Clarke S L, Wu K H, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids[J]. Nature, 2021,600(7890):675-679.