· 流行病与统计方法 ·

表型年龄衰老加速与骨关节炎关联的前瞻性队列研究

田修泽,夏茂瑶,马小凤,邹雁秋,刘婷,夏红霞,胡梦婕,
苏颜,樊萌语,姜侠,蒲小兵,温晓玲
四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院,四川 成都 610041

摘要:目的 探索表型年龄衰老加速(PAA)与骨关节炎(OA)发病风险的关联,评估遗传易感性对 PAA 与 OA 关联的效应修饰作用及体质指数(BMI)的中介作用。**方法** 利用英国生物样本库(UK Biobank)中基线调查、疾病诊断及遗传数据,采用 Cox 比例风险回归模型分析 PAA、遗传风险评分与 OA 的关联,通过中介路径分析探索 BMI 的中介效应。**结果** 平均随访 13.7 年,共记录新发 OA 42 977 例。PAA 加速与 OA 发病风险显著相关(*HR* = 1.13,95% *CI*:1.11 ~ 1.15);BMI 部分介导关联,中介比例达 77.1% (95% *CI*:65.5% ~92.1%)。进一步亚组分析发现,不同性别、年龄及 BMI 中,PAA 与 OA 的关联均显著。联合分析、分层分析及交互效应分析未发现遗传易感性对 PAA 与 OA 关联的修饰。**结论** PAA 是 OA 的独立危险因素,BMI 是重要的中介变量。本研究对延缓衰老,防治 OA 具有一定公共卫生学启示。

关键词:生物衰老;表型年龄;遗传易感性;体质指数;骨关节炎
中图分类号:R681.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1003 - 8507(2026)10 - 1766 - 07
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202509065

The association between accelerated phenotypic age acceleration and osteoarthritis: a prospective cohort study

TIAN Xiu - ze, XIA Mao - yao, MA Xiao - feng, ZOU Yan - qiu, LIU Ting, XIA Hong - xia,
HU Meng - jie, SU Yan, FAN Meng - yu, JIANG Xia, PU Xiao - bing, WEN Xiao - ling
West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, *China*

Abstract: Objective To explore the association between accelerated phenotypic aging(PAA) and risk of osteoarthritis(OA), and to assess the modifying effect of genetic susceptibility, as well as the mediating effect of body mass index(BMI) on the PAA - OA association. **Methods** Using baseline survey, diagnostic, and genetic data from the UK Biobank(UKB), Cox proportional hazards regression models was employedto analyze the association between PAA and OA, and pathway analysis was employed to explore the mediating effect of BMI. **Results** With an average follow - up of 13.7 years, a total of 42 977 incident OA cases were recorded. PAA acceleration was significantly associated with an increased risk of OA(*HR* = 2.13, 95% *CI*:2.11 - 2.15). BMI mediated 77.1% (95% *CI*:65.5% - 92.1%) of the total effect. Further subgroup analyses revealed that the PAA - OA association was significant across all subgroups, including different sex, age, and BMI levels. No gene - PAA interaction was identified for OA risk. **Conclusion** PAA is an independent risk factor for OA, and BMI is an important mediating variable in the PAA - OA association. This study provides novel insights and public health implications for delaying aging and preventing OA.

Keywords: Biological aging; Phenotypic age acceleration; Genetic susceptibility; Body mass index; Osteoarthritis

骨关节炎(Osteoarthritis,OA)是老年人致残的主要原因之一,随着人口老龄化加剧,其疾病负担持续上升。由于目前尚无逆转 OA 病程的有效药物[1],识别可干预危险因素对其一级预防具有重要意义。

实足年龄是 OA 的重要危险因素,但难以解释同龄个体间发病风险差异[2]。相较而言,生物衰老可更全面反映机体功能退变程度,是多种衰老相关疾病的重要风险因素[3]。尽管端粒长度和表观遗传时钟等指标在揭示衰老分子机制方面具有优势,但其检测成本与技术要求限制了临床应用。表型年龄(phenotypic age,PA)基于常规临床指标构建,具有较好的临床应用潜力;表型年龄衰老加速(phenotypic age acceleration,PAA)反映个体相对于实足年龄的衰老速度,已被证实与多种慢性病相关[4-8]。既往关于

基金项目:四川省自然科学基金(2025ZNSFSC1775);教育部留学回国博士后科研启动基金;四川大学高层次人才科研启动基金(YJ202455);四川省科学技术厅创新研究团队科学基金(2024NSFTD0030)
作者简介:田修泽(2002—),男,硕士在读,研究方向:慢性病流行病学
通信作者:温晓玲,E - mail:843416455@qq.com

PAA 与 OA 关系的研究结论并不一致,且以前瞻性证据为缺。

此外,PAA 驱动 OA 的具体生物学通路尚待阐明。鉴于肥胖是 OA 的关键风险因素,且其与衰老过程关系复杂[9-12],阐明 BMI(Body Mass Index,身体质量指数)在 PAA - OA 关联中的潜在中介作用至关重要。同时,考虑到遗传背景的重要性,本研究将利用多基因风险评分(Polygenic Risk Score,PRS)评估个体的遗传易感性,探究其对 PAA 与 OA 关联中的修饰效应,以期为精准识别高危人群提供依据[13-14]。综上所述,本研究旨在利用英国生物样本库(UK Biobank,UKB)阐明 PAA 与新发 OA 的纵向关联,并检验遗传易感性的修饰效应以及 BMI 的中介作用。

1　材料与方法

1.1　*研究设计与对象*　本前瞻性队列研究数据来源于英国生物样本库(UK Biobank,UKB)。基线共纳入 502 366名参与者,排除基线已患 OA、PAA 相关数据缺失、PA 极端值及非白人参与者后,最终纳入 278 664人进行主要分析;遗传相关分析进一步排除遗传数据缺失者后,最终纳入229 747人。鉴于本研究构建的 OA 多基因风险评分基于以欧洲人群为主的大规模全基因组关联研究结果,为减少不同祖源人群间遗传结构差异导致的群体分层偏倚,并提高遗传分析结果的可比性,本研究主要纳入白人参与者。UK Biobank 已获得 North West Multi - centre Research Ethics Committee 伦理批准(REC reference: 16/NW/0274),本研究基于 UK Biobank 申请号 99713 开展。

1.2　*研究方法*

1.2.1　PA 及其加速的定义　PA 基于“BioAge”R 包[15],由包括白蛋白、肌酐、葡萄糖、C 反应蛋白、淋巴细胞百分比、平均细胞容积、红细胞分布宽度、碱性磷酸酶、白细胞计数在内的 9 种临床检测指标计算而来。PAA 定义为通过 PA 对 CA 进行普通最小二乘法线性回归分析计算所产生的残差(即 $PAA = PA - (\beta_0 + \beta_1 \times CA)$,其中 β_0 和 β_1 分别为回归截距和斜率),以剔除实足年龄的线性效应[16]。PAA 值越大,表示衰老越快。$PAA > 0$ 表示个体的生物年龄高于预期。

1.2.2　多基因风险评分的计算　本研究的多基因风险评分基于 Boer 等人(2021)发表的大规模 OA 全基因组关联研究 Meta 分析结果构建[17]。该研究纳入了826 690名个体,识别出 100 个全基因组显著($P < 1.3 \times 10^{-8}$)且相互独立的风险位点。鉴于这些位点在原始研究中已经通过严格的连锁不平衡修剪(LD Clumping,$r^2 < 0.10$)即条件联合分析(GCTA - COJO)确证为独立信号,本研究直接纳入这 100 个 Lead SNPs(Single Nucleotide Polymorphism,单核苷酸多态性),未进行额外的 LD 修剪[17]。采用加权求和法计算每位参与者的 OA 多基因风险评分,计算公式为:

$$PRS_j = \sum_{i=1}^{100} (\beta_i \times dosage_{ij})$$

其中 PRS_j 为个体 j 的多基因风险评分,β_i 为第 i 个 SNP 的效应值(lnOR,来源于 Boer 等人的 Meta 分析),$dosage_{ij}$为个体 j 在第 i 个位点的效应等位基因剂量(0、1 或 2)[13]。PRS 越高代表个体对 OA 的遗传易感性越强。

1.2.3　结局与协变量　本研究结局为新发 OA,根据国际疾病分类第十版修订(International Classification of Diseases 10th Revision,ICD - 10)编码、ICD - 9 编码以及自报疾病记录识别。基线时已患 OA 者被排除。协变量包括人口学特征(年龄、性别、教育程度、汤森剥夺指数(Townsend deprivation Index,TDI))、生活方式(吸烟、饮酒状况、体力活动水平、健康睡眠评分及健康膳食评分)和基线共病(心血管疾病、骨质疏松、类风湿性关节炎、糖尿病、代谢综合征和痛风,根据 ICD9/10 编码以及自报疾病记录定义)。遗传分析中额外校正了前十个遗传主成分与基因分型批次。健康睡眠评分基于 UKB 中 5 项睡眠相关变量,参照既往文献定义自行计算[18]。健康膳食评分基于食物频率问卷相关条目,参照既往文献标准自行计算[19]。体力活动水平根据 UKB 收集的国际体力活动问卷相关信息,按预设阈值分类,每周中等强度≥150 分钟或剧烈强度≥75 分钟为高强度,否则为低强度。TDI 为 UKB 提供的地区层面社会经济剥夺指标。

1.3　*统计分析*　使用 χ^2 检验和 Kruskal - Wallis 检验比较基线特征。采用 Cox 比例风险回归模型评估 PAA 与新发 OA 的关联,报告风险比(Hazard ratio,*HR*)及 95% 置信区间(Confidence interval,*CI*)。按照性别、年龄等特征进行亚组分析,并采取滞后分析策略,通过排除随访 2 年内发生 OA 的所有病例、在协变量未经填补的人群重复主分析和额外调整糖尿病、代谢综合、痛风以控制代谢炎症性疾病的潜在混杂偏倚等方式进行敏感性分析。使用“lavaan”R 包的路径模型分析 BMI 在 PAA - OA 关联中的中介效应,PAA(暴露)与 BMI(中介)均以连续型变量纳入模型。模型在暴露 - 中介模型和中介 - 结局模型中同步校正了包括人口学特征、生活方式及基线患病在内的所有协变量。通过评估加法交互与乘法交互来探究 PRS 的效应修饰作用。

所有分析均使用 R 4.5.2 软件完成,检验水准为 $\alpha = 0.05$。

2　结　果

2.1　*研究对象基线特征*　本研究最终纳入278 664

名参与者。在平均 13.72 年随访期间,共记录42 977 例新发 OA。基线时参与者平均年龄 56.08 岁、其中 53.18% 是女性。按基线 PAA 状态分为 PAA 未加速组(n = 149 177)与 PAA 加速组(n = 129 487)。在总人群中,PAA 呈近似正态分布,Pearson 相关分析显示 PAA 与实足年龄的相关系数 r < 0.001(P = 1.0),表明 PAA 已有效去除实足年龄的线性效应。研究对象的基线特征详见表 1,总体而言,与 PAA 未加速组相比,PAA 加速组在多项生活方式、BMI、TDI 及部分基线共病指标上表现出较不利的分布特征。

表 1 研究对象基线特征[$\bar{x} \pm s$, n(%)]

Table 1 The baseline characteristics of study participants [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

组别	总人群 n = 278 664	PAA 未加速 n = 149 177	PAA 加速 n = 129 487	F/χ^2	P 值[a]
年龄(岁)	56.08 ± 8.08	56.05 ± 7.93	56.12 ± 8.25	5.26	0.022
PA(岁)	49.58 ± 9.06	46.65 ± 8.17	52.96 ± 8.84	38 223.64	< 0.001
性别				7 018.12	< 0.001
女性	148 196(53.18)	90 340(60.56)	57 856(44.68)		
男性	130 468(46.82)	58 837(39.44)	71 631(55.32)		
TDI	-1.58 ± 2.92	-1.78 ± 2.79	-1.33 ± 3.04	1 648.72	< 0.001
教育程度				1 014.03	< 0.001
高	29 080(10.44)	16 426(11.01)	12 654(9.77)		
中	46 046(16.52)	25 145(16.86)	20 901(16.14)		
低	91 104(32.69)	44 894(30.09)	46 210(35.69)		
缺失	112 434(40.35)	62 712(42.04)	49 722(38.40)		
吸烟状况				5 730.05	< 0.001
仍吸烟	27 751(9.96)	9 015(6.04)	18 736(14.47)		
以前吸	94 011(33.74)	50 742(34.01)	43 269(33.42)		
从不吸	155 984(55.98)	88 974(59.64)	67 010(51.75)		
缺失	918(0.33)	446(0.30)	472(0.36)		
饮酒状况				152.49	< 0.001
从不喝	17 726(6.36)	8 746(5.86)	8 980(6.94)		
偶尔/经常喝	260 747(93.57)	140 358(94.09)	120 389(92.97)		
缺失	191(0.07)	73(0.05)	118(0.09)		
体力活动[a]				312.78	< 0.001
低强度体力活动	38 607(13.85)	19 419(13.02)	19 188(14.82)		
高强度体力活动	180 877(64.91)	98 944(66.33)	81 933(63.28)		
缺失	59 180(21.24)	30 814(20.66)	28 366(21.91)		
健康睡眠评分	2.99 ± 1.07	3.05 ± 1.05	2.92 ± 1.09	927.7	< 0.001
健康膳食评分	2.35 ± 1.15	2.48 ± 1.12	2.21 ± 1.16	4 073.26	< 0.001
BMI 分组(kg/m^2)				6 705.96	< 0.001
< 25	97 014(34.81)	59 825(40.10)	37 189(28.72)		
25 ~ 29.9	120 798(43.35)	64 679(43.36)	56 119(43.34)		
≥30	60 852(21.84)	24 673(16.54)	36 179(27.94)		
基线是否患心血管疾病				1 204.60	< 0.001
否	265 414(95.25)	144 029(96.55)	121 385(93.74)		
是	13 250(4.75)	5 148(3.45)	8 102(6.26)		
基线是否患骨质疏松				84.57	< 0.001
否	273 954(98.31)	146 343(98.10)	127 611(98.55)		
是	4 710(1.69)	2 834(1.90)	1 876(1.45)		
基线是否患类风湿性关节炎				332.75	< 0.001
否	277 764(99.68)	148 895(99.81)	128 869(99.52)		
是	900(0.32)	282(0.19)	618(0.48)		
随访发生骨关节炎	42 977(15.42)	21 851(14.65)	21 126(16.32)	147.63	< 0.001
随访人年(年)	13.72 ± 3.10	13.82 ± 3.00	13.60 ± 3.20	332.75	< 0.001

注:a 表示使用χ^2 检验和 Kruskal - Wallis 检验比较基线特征。

2.2 PAA 与 OA 的关联 多变量校正后,PAA 与新发 OA 风险呈显著正向关联(表 2)。当 PAA 作为连续变量(每增加 1 单位,HR = 1.02,95% CI:1.01 ~ 1.02,P < 0.001)、四分位变量(最高 vs 最低组,HR = 1.22,95% CI:1.18 ~ 1.25,P < 0.001)及二分类变量(PAA > 0 vs PAA < 0,HR = 1.13,95% CI:1.11 ~ 1.15)时,该关联均具有统计学意义,且存在显著剂量反应关系(P for trend < 0.001)。在排除随访早期病例

(*HR* = 1.12,95% *CI*:1.10 ~ 1.14)和协变量未经填补的人群(*HR* = 1.12,95% *CI*:1.09 ~ 1.16)的敏感性分析中,结果依然稳健。当进一步校正糖尿病、代谢综合征及痛风病史后,PAA 与 OA 的关联强度所有轻微减弱,但仍有统计学意义(*HR* = 1.07,95% *CI*:1.05 ~ 1.09),提示 PAA 对 OA 的风险预测能力独立于既往临床诊断的代谢性疾病。

表 2　PA 和 PAA 与 OA 发生风险的关联

Table 2　The association of PA and PAA with the risk of OA

生物衰老指标	发生数/总人数	模型 1		模型 2	
		HR (95% *CI*)	*P* 值	*HR* (95% *CI*)	*P* 值
PA(连续变量)	42 977/278 664	1.02(1.02 ~ 1.03)	<0.001	1.02(1.02 ~ 1.03)	<0.001
PAA(连续变量)	42 977/278 664	1.02(1.01 ~ 1.02)	<0.001	1.02(1.01 ~ 1.02)	<0.001
PAA 四分位数					
Q1	10 133/69 755	1.00	Ref.	1.00	Ref.
Q2	10 312/69 851	1.06(1.04 ~ 1.09)	<0.001	1.06(1.03 ~ 1.08)	<0.001
Q3	10 620/69 777	1.12(1.09 ~ 1.15)	<0.001	1.10(1.07 ~ 1.13)	<0.001
Q4	11 912/69 281	1.28(1.25 ~ 1.32)	<0.001	1.22(1.18 ~ 1.25)	<0.001
PAA 二分类变量					
未加速	21 851/149 177	1.00	Ref.	1.00	Ref.
加速	21 126/129 487	1.17(1.15 ~ 1.19)	<0.001	1.13(1.11 ~ 1.15)	<0.001

注:模型 1 校正了基线年龄、性别;模型 2 校正了模型 1 + 汤森剥夺指数、教育程度、吸烟状况、饮酒状况、健康睡眠评分、健康膳食评分、身体活动水平、心血管疾病、类风湿性关节炎和骨质疏松症。

2.3　PAA 与 OA 关联的亚组分析　亚组分析显示,PAA 与 OA 的风险关联在按性别、年龄及 BMI 等分层的人群中表现稳定(表 3)。值得注意的是,PAA 加速与体力活动水平存在显著交互作用(*P* for interaction = 0.002),在低强度体力活动人群中效应更强(*HR* = 1.20,95% *CI*:1.14 ~ 1.27),在高强度体力活动人群中效应减弱(*HR* = 1.09,95% *CI*:1.06 ~ 1.12),提示高强度体力活动可能部分抵消 PAA 加速所致 OA 风险。

表 3　PAA 与 OA 发生风险关联的亚组分析

Table 3　Subgroup analysis of the association between PAA and the risk of OA

亚组	发生数/总人数	*HR* (95% *CI*)	*P* 值	交互 *P* 值
性别				
男性	18 559/130 468	1.11(1.08 ~ 1.15)	0.001	0.001
女性	24 418/148 196	1.13(1.10 ~ 1.16)	0.001	
年龄(岁)				
<60	18 661/164 780	1.12(1.09 ~ 1.16)	0.001	0.088
≥60	24 316/113 884	1.13(1.10 ~ 1.16)	0.001	
BMI(kg/m^2)				
<25	10 780/97 014	1.04(1.00 ~ 1.08)	0.062	0.992
25 ~ 29.9	18 748/120 798	1.04(1.01 ~ 1.07)	0.006	
≥30	13 449/60 852	1.04(1.01 ~ 1.08)	0.015	
教育程度				
低	3 503/29 080	1.11(1.04 ~ 1.19)	0.002	0.443
中	7 245/46 046	1.15(1.10 ~ 1.21)	0.001	
高	17 830/91 104	1.12(1.09 ~ 1.16)	0.001	
吸烟状况				
仍吸烟	4 189/27 751	1.14(1.06 ~ 1.22)	0.001	0.067
以前吸	16 573/94 011	1.10(1.07 ~ 1.14)	0.001	
从不吸	22 036/155 984	1.14(1.11 ~ 1.17)	0.001	
饮酒状况				
从不喝	3 277/17 726	1.11(1.03 ~ 1.19)	0.004	0.381
偶尔/经常喝	39 673/260 747	1.12(1.10 ~ 1.15)	0.001	
体力活动				
低强度体力活动	5 470/38 607	1.20(1.14 ~ 1.27)	0.001	0.002
高强度体力活动	26 619/180 877	1.09(1.06 ~ 1.12)	0.001	
基线是否患心血管疾病				
是	3 033/13 250	1.09(1.01 ~ 1.17)	0.001	0.089
否	39 944/265 414	1.13(1.10 ~ 1.15)	0.001	

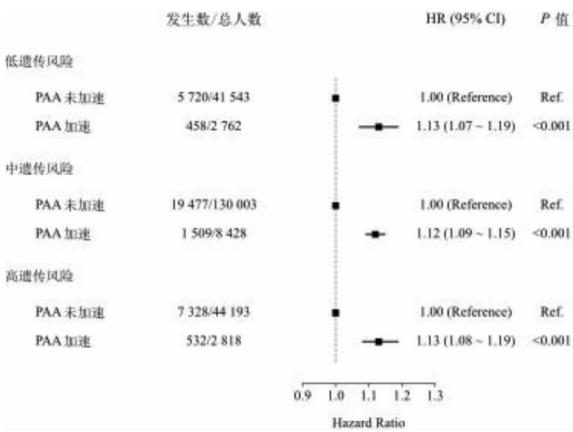
（续表）

亚组	发生数/总人数	*HR*（95% *CI*）	*P* 值	交互 *P* 值
基线是否患骨质疏松				
是	1 205/4 710	1.10（0.98 ~ 1.24）	0.011	0.815
否	41 772/273 954	1.12（1.10 ~ 1.15）	0.001	
基线是否患类风湿关节炎				
是	349/900	1.16（0.92 ~ 1.47）	0.22	0.774
否	42 628/277 764	1.12（1.10 ~ 1.14）	0.001	

注：模型校正了基线年龄、性别、汤森剥夺指数、教育程度、吸烟状况、饮酒状况、健康睡眠评分、健康膳食评分、身体活动水平、心血管疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症。

2.4 PAA、遗传风险与 OA 的联合及分层分析 如图 1 所示，分层分析显示，在低、中和高遗传风险人群中，PAA 加速均显著增加 OA 风险。如图 2 所示，联合分析进一步揭示了两种因素对 OA 风险的累积效应。当高遗传风险与 PAA 加速同时存在时，个体发生 OA 的风险最高（*HR* = 1.39，95% *CI*：1.33 ~ 1.46）。当进一步评估 PAA 和遗传风险的交互作用，未发现显著结果：似然比检验显示，PAA 加速与遗传风险之间无乘法交互作用（*P* for interaction = 0.87）；RERI 为 0.03（95% *CI*：−0.02 ~ 0.09），AP 为 0.02（95% *CI*：−0.02 ~ 0.07），S 为 1.12（95% *CI*：0.92 ~ 1.35），提示 PAA 加速与遗传风险之间无加性交互作用。以上结果表明，PAA 加速、遗传易感性均是 OA 独立危险因素，两者共同存在时，罹患 OA 风险最大。

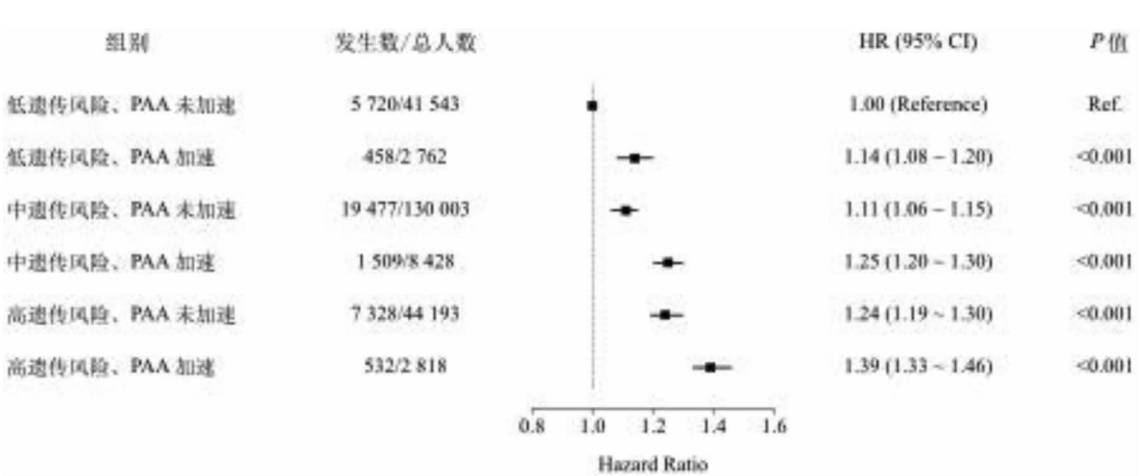
2.5 BMI 在 PAA 与 OA 关联中的中介作用 在中介分析前，对 PAA 与 BMI 进行共线性检验。Pearson 相关分析显示两者呈弱相关（$r = 0.21$，$P < 0.001$）。在同时纳入 PAA 与 BMI 的 Cox 回归模型中，两者的方差膨胀因子（Variance Inflation Factor，VIF）分别为 1.10 和 1.06，远低于共线性阈值（*VIF* < 5），表明模型估计不受严重多重共线性的影响。中介分析表明，BMI 在 PAA 与 OA 的关联中起到部分中介作用，其介导的效应占总效应的 77.1%（95% *CI*：65.5% ~ 92.1%）。



注：模型校正了基线年龄、性别、汤森剥夺指数、教育程度、吸烟状况、饮酒状况、健康睡眠评分、健康膳食评分、身体活动水平、心血管疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症、遗传主成分、基因分型批次。

图 1 遗传风险得分和 PAA 与 OA 发生风险的分层分析

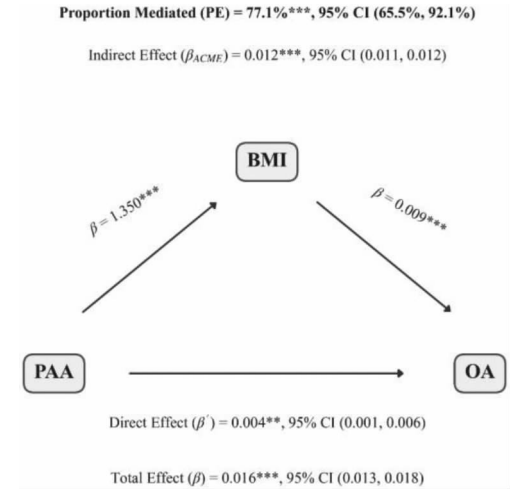
Fig. 1 Stratified analysis of Genetic Risk Score, PAA, and the risk of incident OA



注：模型校正了基线年龄、性别、汤森剥夺指数、教育程度、吸烟状况、饮酒状况、健康睡眠评分、健康膳食评分、身体活动水平、心血管疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症、遗传主成分、基因分型批次。

图 2 遗传风险得分和 PAA 与 OA 发生风险的联合分析

Fig. 2 Joint analyses of Genetic Risk Score, PAA, and the risk of incident OA



注:OA 表示骨关节炎;*HR* 表示风险比;*CI* 表示置信区间;PAA 表示 Phenotypic Age acceleration,表型年龄加速;BMI 表示 Body mass index,体质指数。

图 3　体质指数在 PAA 与 OA 发病风险关联中的中介作用

Fig. 3　The mediating effect of BMI in the association between PAA and the risk of OA

3　讨　论

本研究基于 UK Biobank 大型前瞻性队列发现,表型年龄衰老加速(PAA)与新发骨关节炎(OA)风险升高显著相关。进一步分析显示,BMI 在该关联中起重要中介作用,而遗传易感性未见明显修饰效应。上述结果提示,生物衰老可能通过肥胖相关通路参与 OA 发生发展,并为 OA 的早期识别和干预提供了新的流行病学证据。

3.1　PAA 是 OA 的独立风险因素　本研究发现,PAA 加速与 OA 发病风险增加 13% 相关。在排除随访前 2 年内发生的病例后,该关联方向和强度未见明显变化;进一步调整糖尿病、代谢综合征等疾病后,结果仍具有统计学意义,提示 PAA 与 OA 的关联具有一定稳健性。这一发现与细胞衰老、慢性炎症等衰老相关机制参与 OA 发生发展的基础研究结果一致[20-23]。既往人群研究中,仅有一项横断面研究报告 PAA 较高者 OA 患病风险增加[24],但其难以明确时序关系。本研究基于大规模前瞻性设计,为 PAA 与新发 OA 风险之间的关联提供了进一步证据。

3.2　BMI 的中介效应　本研究的另一重要发现是,BMI 介导了 PAA 与 OA 关联中的较大比例,提示肥胖可能是连接生物衰老与 OA 的重要环节。已有研究表明,生物衰老相关的炎症反应、代谢异常及氧化应激可能促进脂肪堆积,而肥胖又可通过增加关节负荷、促进炎症反应和代谢紊乱参与 OA 发生发展[25-26];需要注意的是,较高的中介比例也可能与 PAA 和 BMI 在代谢异常通路上的重叠,以及 PAA 作为估算指标存在测量误差有关,因此仍需谨慎解释[27]。尽管如此,该结果仍提示,在衰老相关 OA 预防中,体重管理可能是更具可行性的干预方向。

3.3　PAA 与遗传风险的独立效应　本研究未发现 PAA 与遗传风险评分对 OA 发生存在显著交互作用,提示二者可能分别反映不同层面的风险信息。既往研究显示,OA 遗传风险主要与关节结构和组织稳态相关,而 PAA 更多反映全身性的代谢和炎症累积[17]。因此,围绕生物衰老相关风险因素的干预,可能并不局限于高遗传易感人群。

3.4　研究的优势和局限性　本研究的优势在于采用大规模前瞻性队列设计,使用成熟的生物衰老指标,并同时评估了 BMI 的中介作用和遗传易感性的修饰效应。局限性方面:第一,PAA 和 BMI 均基于基线单次测量,未能反映其动态变化;第二,OA 诊断依赖自报和医疗记录,可能存在错分偏倚;第三,仍可能存在残余混杂;第四,研究对象以欧洲白人为主,结果外推需谨慎;第五,用于构建 PRS 的权重来源于包含 UK Biobank 的大型 GWAS,可能存在一定过拟合风险;第六,中介分析中 PAA 的测量误差可能导致 BMI 中介比例被高估,因此对 77.1% 的中介比例应审慎解读[27]。

综上所述,PAA 是 OA 的独立危险因素,BMI 在其与 OA 的关联中起重要中介作用,而遗传易感性未见明显修饰。结果提示,体重管理可能是降低生物衰老相关 OA 风险的潜在切入点。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1]　Collaborators G2O. Global, regional, and National burden of osteoarthritis, 1990 - 2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet Rheumatology, 2023, 5(9): e508 - e522.

[2]　Tang S, Zhang CQ, Oo WM, et al. Osteoarthritis[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2025, 11(1): 10.

[3]　Talifu Z, Ren Z, Chen C, et al. The association between accelerated biological aging and the physical, psychological, and cognitive multimorbidity and Life expectancy: cohort study[J]. Aging Cell, 2025, 24(9): e70142 - e70156.

[4]　Li XQ, Cao XQ, Zhang JY, et al. Accelerated aging mediates the associations of unhealthy lifestyles with cardiovascular disease, cancer, and mortality[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2024, 72(1): 181 - 193.

[5]　Gao X, Geng T, Jiang M, et al. Accelerated biological aging and risk of depression and anxiety: evidence from 424,299 UK Biobank participants[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 2277.

[6]　Liu WS, You J, Ge YJ, et al. Association of biological age with health outcomes and its modifiable factors[J]. Aging Cell, 2023, 22(12): e13995.

[7] Mak JKL, McMurran CE, Kuja - Halkola R, et al. Clinical biomarker - based biological aging and risk of cancer in the UK Biobank[J]. British Journal of Cancer, 2023, 129(1): 94 - 103.

[8] Faul JD, Kim JK, Levine ME, et al. Epigenetic - based age acceleration in a representative sample of older Americans: Associations with aging - related morbidity and mortality[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2023, 120(9): e2215840120.

[9] Zhang YJ, Jiang YY, Yang XY, et al. Adipose tissue senescence: Biological changes, hallmarks and therapeutic approaches[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2024, 222: 111988.

[10] Ragusa FS, Tanaka T, Veronese N, et al. Weight of time: exploring the Link between obesity and aging[J]. Aging Clinical and Experimental Research, 2025, 37(1): 236.

[11] Zhao Y, Yang H, Jiao R, et al. Phenotypic age mediates effects of Life's Essential 8 on reduced mortality risk in US adults[J]. Precis Clin Med, 2024, 7(3): 19.

[12] Huang Y, Zhou A, Huang Y, et al. Association between phenotypic age and mortality risk in individuals with obesity: a retrospective cohort study[J]. Front Public Health, 2024, 12: 1505066.

[13] Collister JA, Liu XN, Clifton L. Calculating polygenic risk scores (PRS) in UK biobank: a practical guide for epidemiologists[J]. Frontiers in Genetics, 2022, 13: 818574.

[14] Choi SW, Mak TSH, O'reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses[J]. Nature Protocols, 2020, 15(9): 2759 - 2772.

[15] Kwon D, Belsky DW. A toolkit for quantification of biological age from blood chemistry and organ function test data: BioAge[J]. GeroScience, 2021, 43(6): 2795 - 2808.

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

[17] Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations[J]. Cell, 2021, 184(18): 4784 - 4818. e17.

[18] Fan M, Sun D, Zhou T, et al. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385 292 UK biobank participants[J]. European Heart Journal, 2020, 41(11): 1182 - 1189.

[19] Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, et al. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2019, 322(5): 430 - 437.

[20] Yılmaz D, Mathavan N, Wehrle E, et al. Mouse models of accelerated aging in musculoskeletal research for assessing frailty, sarcopenia, and osteoporosis - A review[J]. Ageing Research Reviews, 2024, 93: 102118.

[21] Suo JL, Shao R, Yang RC, et al. Accelerated aging in articular cartilage by ZMPSTE24 deficiency leads to osteoarthritis with impaired metabolic signaling and epigenetic regulation[J]. Cell Death & Disease, 2023, 14(5): 336.

[22] Turko R, Hajja A, Magableh AM, et al. The emerging role of miRNAs in biological aging and age - related diseases[J]. Non - coding RNA Research, 2025, 13: 131 - 152.

[23] Hambright WS, Niedernhofer LJ, Huard J, et al. Murine models of accelerated aging and musculoskeletal disease[J]. Bone, 2019, 125: 122 - 127.

[24] He Q, Luo H, Mei J, et al. The association between accelerated biological aging and the risk of osteoarthritis: a cross - sectional study[J]. Front Public Health, 2024, 12: 1451737.

[25] Chen LR, Jia C, Yang HQ. Causal effect of higher glycated hemoglobin (HbA1c) levels on knee osteoarthritis risk: a mendelian randomization study[J]. Rheumatol Ther, 2023, 10(1): 239 - 247.

[26] Seow SR, Mat S, Ahmad AA, et al. Impact of diabetes mellitus on osteoarthritis: a scoping review on biomarkers[J]. Expert Reviews in Molecular Medicine, 2024, 26: e8.

[27] Cheng C, Spiegelman D, Li F. Correcting for bias due to mismeasured exposure in mediation analysis with a survival outcome[J]. Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied Statistics, 2025, 74(4): 969 - 993.

收稿日期:2025-09-03

(上接第 1734 页)

[31] Zhu YD, Li CL, Xie WX, et al. Trajectories of depressive symptoms and subsequent cognitive decline in older adults: A pooled analysis of two longitudinal cohorts[J]. Age and Ageing, 2022, 51(1): 191.

[32] Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss[J]. The American Journal of Psychiatry, 2003, 160(8): 1516 - 1518.

[33] Sommerlad A, Kivimäki M, Larson EB, et al. Social participation and risk of developing dementia[J]. Nat Aging, 2023, 3(5): 532 - 545.

[34] Fang J, Cheng WC, Li HY, et al. Social isolation mediates association between depressive symptoms and cognitive function: Evidence from China health and retirement longitudinal study[J]. Journal of Affective Disorders, 2025, 388: 119465.

[35] 葛怀举,官为民,苏文钰,等. 中国老年人失能、抑郁症状及其交互作用对认知功能的影响分析[J]. 现代预防医学,2024,51(21):3948 - 3954.
Ge HJ, Guan WM, Su WY, et al. Analysis of the impact of disability, depression symptoms, and their interaction on cognitive function in elderly individuals in China[J]. Modern Preventive Medicine, 2024, 51(21): 3948 - 3954. (In Chinese)

收稿日期:2025-09-17