

# 左、右手握力与认知功能间的孟德尔随机化研究

周一诺, 马蕊, 王珂瑞, 苏绍辉, 陈思燃, 周梦琦, 杨艳芳

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

**摘要:**目的 探索左、右手握力与认知功能之间可能的因果关联, 为预防老年人认知功能下降策略的制定提供参考依据。**方法** 左、右手握力的全基因组数据来源 UK Biobank, 认知功能的全基因组数据来源于一项基于认知基因组学联盟的 meta 分析。研究采用随机效应逆方差加权法 (Inverse - variance weighted, IVW)、MR - Egger 回归、加权中位数法三种回归模型对左、右手握力与认知功能的因果关系进行孟德尔随机化分析。**结果** IVW 模型计算结果显示右手握力 ( $\beta = 0.08$ , 95% CI: 0.03 ~ 0.14,  $P = 0.004$ )、左手握力 ( $\beta = 0.08$ , 95% CI: 0.01 ~ 0.14,  $P = 0.017$ ) 与认知能力之间存在正向因果关系。**结论** 本项研究结果支持左手握力和右手握力与认知功能之间存在因果关系。

**关键词:** 握力; 认知功能; 孟德尔随机化; 因果关系

中图分类号: R749.4 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507 (2024) 24 - 4454 - 06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202410061

## A Mendelian randomization study on the relationship between handgrip strength in both hands and cognitive function

ZHOU Yi - nuo, MA Rui, WANG Ke - rui, SU Shao - hui, CHEN Si - ran, ZHOU Meng - qi, YANG Yan - fang

Department of Epidemiology and Biostatistics, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

**Abstract: Objective** To explore the causal relationship between left and right handgrip strength and the onset of cognitive decline, providing a reference for developing strategies to prevent cognitive decline in the elderly. **Methods** Genome - wide data for left and right handgrip strength were obtained from the UK Biobank, while genome - wide data for cognitive function were sourced from a meta - analysis conducted by the Cognitive Genomics Consortium. The study employed three regression models: Inverse - Variance Weighted (IVW), MR - Egger regression, and Weighted Median, to conduct Mendelian randomization analyses on the causal relationship between left and right handgrip strength and cognitive function. **Results** The IVW model results demonstrated a positive causal relationship between right handgrip strength ( $\beta = 0.08$ , 95% CI: 0.03 - 0.14,  $P = 0.004$ ), left handgrip strength ( $\beta = 0.08$ , 95% CI: 0.01 - 0.14,  $P = 0.017$ ), and cognitive function. **Conclusion** The findings of this study support a positive causal relationship between left - hand grip strength, right - hand grip strength, and cognitive function.

**Keywords:** Handgrip strength; Cognitive function; Mendelian randomization; Causality

随着老龄化人口的快速增长, 认知障碍已成为一个突出的全球公共卫生问题<sup>[1]</sup>。因此, 早期识别认知能力下降的潜在危险因素对于延缓和预防认知障碍的发生至关重要。

在过去的十年里, 人们越来越关注肌肉力量下降的问题。而握力是衡量上肢力量的客观指标, 也是整体身体机能的指标<sup>[2]</sup>。它随年龄的增长而变化, 在 30 岁左右达到平台期, 然后在 50 岁后开始下降<sup>[3]</sup>。

越来越多的证据表明, 握力水平和随年龄的变化可能反映了指定和协调运动命令的能力, 并且可能对大脑健康的细微变化敏感<sup>[4]</sup>, 因此一些人认为握力可能对老龄化人群具有预后价值<sup>[5]</sup>。握力下降与多种负面结果有关, 会严重损害生活质量, 从而加重包括住院在内的医疗保健经济负担。从流行病学的角度来看, 多项观察性研究和系统综述报道了握力与轻度认知功能障碍 (Mild cognitive impairment, MCI) 之间的联系<sup>[6-9]</sup>。然而, 由于方法上的挑战, 如样本量不足, 握力和认知功能之间的关联仍然存在争议, 导致研究结果不一致<sup>[6-9]</sup>。本研究采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究设计, 利用从全基因组关联研究 (Genome - wide association studies, GWAS) 中获

得的独立数据集,在总结水平上阐明左、右手握力与认知功能之间关联的因果关联。据检索,目前还没有 MR 分析来分别探讨右手握力、左手握力与认知功能之间的潜在因果关系。本研究对老年人认知能力下降的早期预防具有重要意义。

## 1 资料与方法

**1.1 研究方法** 采用双样本 MR 分析,以调查左、右双手握力与认知功能之间的关系。在 MR 分析中选择单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量(instrumental variables, IVs)取决于三个关键假设<sup>[10]</sup>:首先,选择作为 IVs 的 SNPs 应与感兴趣的暴露表现出很强的相关性;其次,IV 必须没有混杂因素;最后,IVs 对结果的影响应该仅通过暴露而起作用,没有任何直接影响。

**1.2 数据来源** 右手握力( $n = 461\ 089$ )和左手握力( $n = 461\ 026$ )的 GWAS 数据是来源于 UK Biobank 的用经过验证且广泛使用的 Jamar 测功机收集的数据<sup>[11]</sup>。

与一般认知能力关联的汇总统计数据是从最近的一项涉及欧洲血统个体( $n = 257\ 841$ )的 GWAS 中提取的。本数据是由一项基于认知基因组学联盟(COGENT)数据使用样本大小加权 meta 分析方法进行合并得出的<sup>[12]</sup>。研究对象的年龄从 16 岁到 102 岁不等,没有中风或痴呆的病史。

**1.3 工具变量选择** 执行一系列质量控制程序以确定合适的工具变量。首先,选择独立的 SNP(连锁不平衡  $r^2 < 0.001$ )<sup>[13]</sup>,这些 SNP 与感兴趣的暴露表现出显著的相关性( $P < 5 \times 10^{-8}$ )。随后,从结果 GWAS 中获得的汇总统计数据中获得了这些 SNP 的相应效应估计。在结果数据集中没有 SNP 的情况下,使用与期望 SNP 具有高相关性( $r^2 > 0.8$ )的代理 SNP。这些

精心挑选的 SNP 然后被用作 MR 分析的最后一套工具。为了评估潜在的弱工具变量偏差的存在,使用以下公式计算  $F$  统计量: $F$  统计量 =  $(\beta/SE)^2$ 。确定作为工具的 SNP 的平均  $F$  统计量, $F$  统计量大于 10 表示工具可靠<sup>[14]</sup>。最后,为了确保数据的一致性,我们剔除了所有具有中间等位基因频率的回文 SNP<sup>[15]</sup>。

**1.4 MR 分析** 本研究进行了双样本 MR 分析。使用逆方差加权法(Inverse - variance weighted, IVW)、MR - Egger 回归和加权中位数法(Weighted median, WM)进行 MR 分析,其中用于评估暴露与结果之间因果关系的主要方法是 IVW 方法。使用  $\beta$  值和 95% 置信区间量化暴露对结果的因果影响。为了增强的结果的稳健性,使用 Bonferroni 调整后的  $P < 0.025$  ( $0.05/2 = 0.025$ ) 来评估结果的显著性。采用 Cochran's  $Q$  检验对遗传工具间的异质性进行量化<sup>[16]</sup>。采用 MR - Egger 方法鉴定工具变量的潜在多效性<sup>[16]</sup>。此外,采用 MR - PRESSO 统计技术检测和消除潜在的多效性 IVs。最后,运用留一法,以评估特定 SNP 对总体估计值的潜在不成比例的影响。异质性和多效性检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。所有数据分析均在 R 语言统计软件(4.2.2 版)中的“TwosampleMR”和“MRPRESSO”包中进行。

## 2 结果

**2.1 工具的选择** 为研究左、右手握力对认知功能的影响,综合选择过程从 GWASs 中分别获得了 105 个与右手握力和 92 个与左手握力独立且有效的 IVs。

**2.2 左、右手握力对认知功能的影响** IVW 结果显示,右手握力( $\beta = 0.08$ , 95% CI: 0.03 ~ 0.14,  $P = 0.004$ )、左手握力( $\beta = 0.08$ , 95% CI: 0.01 ~ 0.14,  $P = 0.017$ )与认知功能间存在因果关联,结果见表 1。

表 1 左、右手握力对认知功能影响的因果效应

Table 1 Causal effects of bilateral grip strength on cognitive performance

暴露	结局	SNPs 数目	方法	$\beta$ (95% CI)	SE	P
右手握力	认知功能	105	MR Egger	0.20(-0.02~0.43)	0.11	0.074
			Weighted median	0.08(-0.00~0.16)	0.04	0.05
			IVW	0.08(0.03~0.14)	0.03	0.004
			MR - PRESSO(NA)	0.08(0.03~0.14)	0.03	0.006
左手握力	认知功能	92	MR Egger	0.28(0.04~0.53)	0.13	0.026
			Weighted median	0.08(-0.01~0.16)	0.04	0.079
			IVW	0.08(0.01~0.14)	0.03	0.017
			MR - PRESSO(NA)	0.08(0.01~0.14)	0.03	0.019

**2.3 敏感性分析** 经计算,所有 IVs 的  $F$  统计值均超过 10,表明弱 IV 偏倚的可能性极小。MR - PRESSO 分析中均未发现异常值 IVs。表 3 的 MR 异

质性和多效性检验表明所有分析中均不存在异质性和多效性。散点图描述了单个 SNP 效应和每种 MR 方法的联合效应。采用留一法的敏感性分析进一步

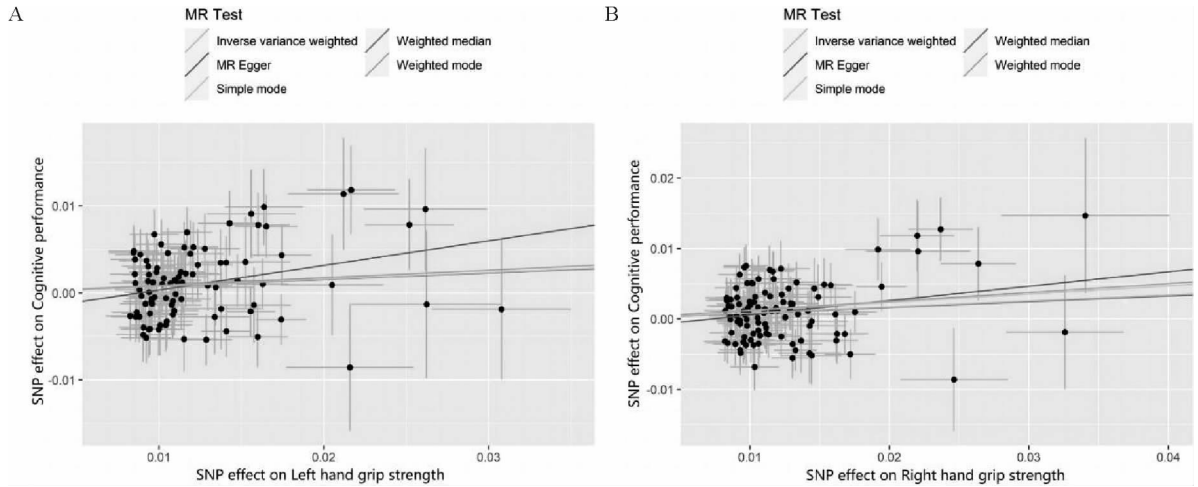
证实了 MR 分析结果的可靠性。本 MR 研究的散点图、漏斗图和留一法结果见图 1、2、3。

表 2 认知功能与双手握力之间 MR 的异质性和多效性分析

Table 2 Heterogeneity and pleiotropy analysis between cognitive function and bilateral grip strength

暴露	结局	Heterogeneity test <sup>a</sup>		Horizontal pleiotropy <sup>b</sup>		MR - PRESSO global test	
		Q - statistics	P	Egger - intercept	P	RSSobs	P
右手握力	认知功能	125.94	0.071	-0.001	0.278	128.67	0.083
左手握力	认知功能	113.22	0.057	-0.002	0.094	115.98	0.057

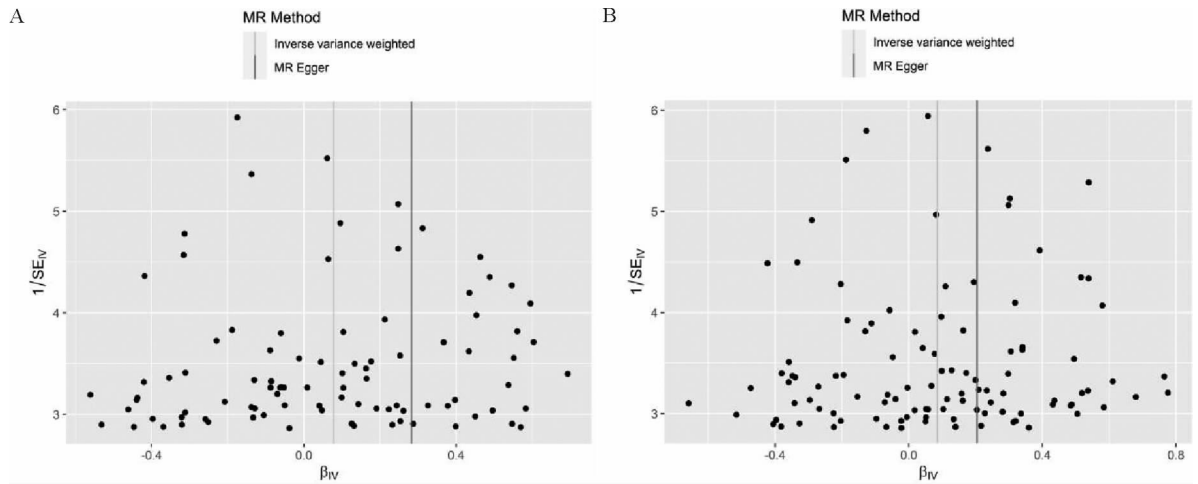
a; results were derived from IVW - test; b; results were derived from MR - Egger regression.



注:图 A 暴露为左手握力,结局为认知功能;图 B 暴露为右手握力,结局为认知功能。

图 1 左、右手握力与认知功能 MR 研究的散点图

Fig. 1 Scatter plot of the Mendelian randomization study on bilateral grip strength and cognitive function



注:图 A 暴露为左手握力,结局为认知功能;图 B 暴露为右手握力,结局为认知功能。

图 2 左、右手握力与认知功能 MR 研究的漏斗图

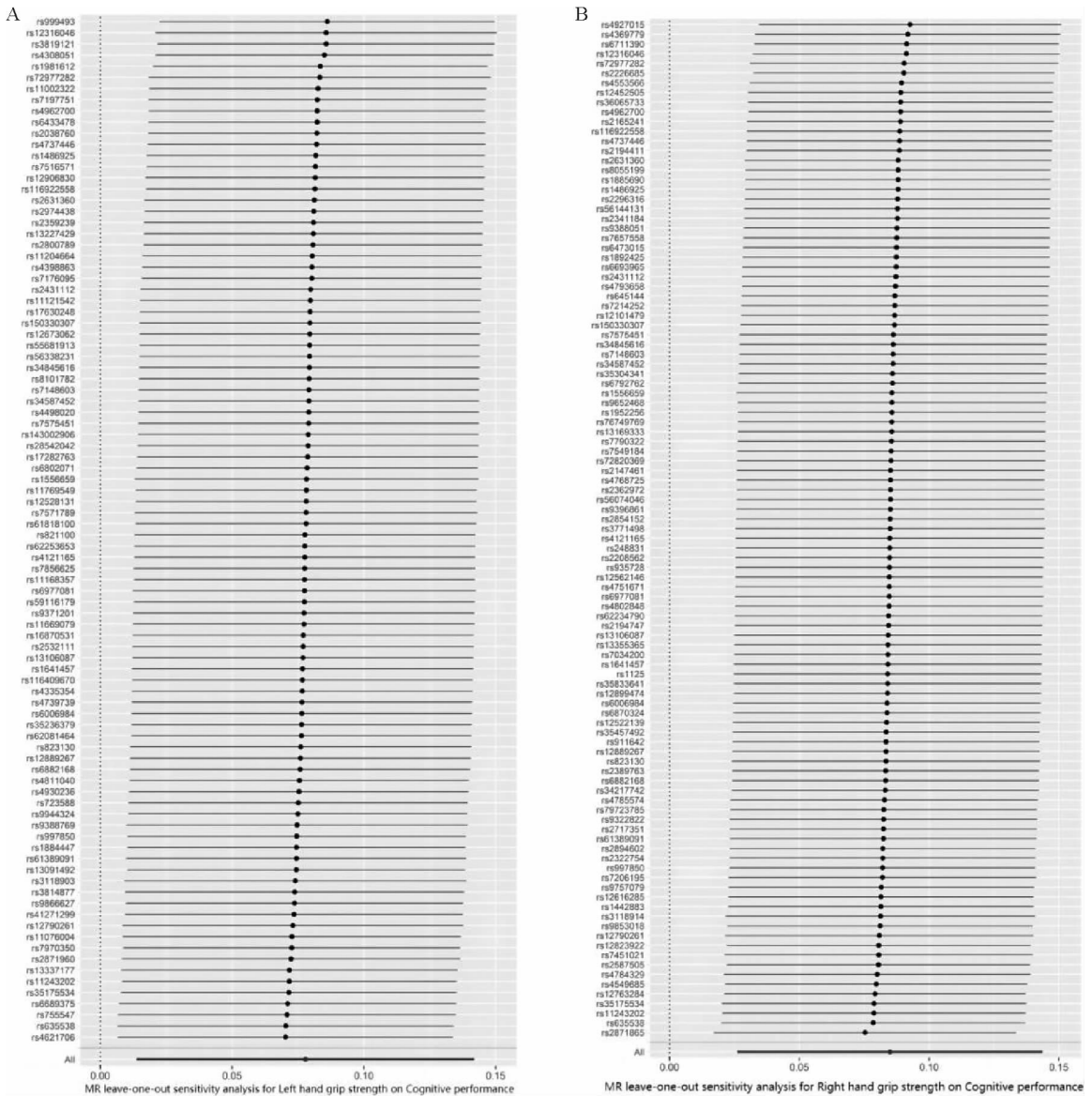
Fig. 2 Funnel plot of the Mendelian randomization study on bilateral grip strength and cognitive function

### 3 讨论

左、右手握力与认知功能之间的因果效应一直存在争议,本研究是第一个应用 MR 方法分别探索左、右手握力与认知功能之间因果关系的研究。本次研究结果确定了右手握力、左手握力对认知功能的因果

关联。

现有研究表明,低握力可以预测 10 年内认知功能的下降<sup>[18]</sup>。握力与身体其他部位的力量表现出适度的相关性,使其成为整体力量测量的可靠指标<sup>[19]</sup>。与年龄相关的力量下降也与阿尔茨海默病的风险增加有关<sup>[20]</sup>,在中国人群中,握力被认为是早期识别阿



注:图 A 暴露为左手握力,结局为认知功能;图 B 暴露为右手握力,结局为认知功能。

图 3 左、右手握力与认知功能 MR 研究的留一法分析结果

Fig. 3 leave - one - out sensitivity analysis of the Mendelian randomization study on bilateral grip strength and cognitive function

尔茨海默病患者的潜在标志<sup>[21]</sup>。一项在社区居住的老年人中进行的研究显示,低握力与 MCI 之间存在显著关联<sup>[22]</sup>。本研究的结论与这些相关研究的结果一致,进一步支持了左、右手握力与认知功能之间的关系。

握力与认知功能之间的关联可能与生物年龄有关。生物年龄是比实际年龄更准确的定量指标,用于评估人体的衰老<sup>[23]</sup>。DNA 甲基化(DNA<sub>m</sub>)是一种更可靠的检测生物年龄的方法,称为表观遗传时钟<sup>[24]</sup>。DNA<sub>m</sub> 年龄可以更好地估计真实生物年龄,握力与 DNA<sub>m</sub> 年龄相关,表明以握力为标志的肌肉无力与加速的生物年龄之间存在生理联系,并且在基因水平上握力相对较弱的人比握力较强的人衰老得更快<sup>[23]</sup>。与实际年龄相比,握力是更好的生存和保持健康状况

的预测指标,肌肉力量可以成为有力而准确的生存预测指标<sup>[25]</sup>。调节大脑生物学并影响认知和行为的表观遗传修饰与阿尔茨海默病有关,显示患者和对照个体之间的 DNA<sub>m</sub> 不同,表明 DNA<sub>m</sub> 影响了认知功能<sup>[23]</sup>。认知功能受损不是由实际年龄的增长引起的,而是由于生物年龄的衰老,肌肉力量下降意味着生物年龄增加,从而导致认知功能下降<sup>[23]</sup>。

握力与认知功能间关联的潜在生物学机制可能与神经系统的结构与功能有关。握力和认知功能与左小脑灰质体积(GMV)呈正相关<sup>[26]</sup>。平均区域 GMV 在很大程度上介导了握力与认知功能的几种测量之间的关联<sup>[27]</sup>。海马体与大脑认知功能相关区域之间的连接在老年人中减弱;海马旁回、后扣带回、颞叶前叶、杏仁核和壳核<sup>[28]</sup>。有氧活动与较大的海马

体积、额叶、顶叶和颞叶皮层完整性有关,表明海马体可能在握力与认知功能之间的关联中起中介作用<sup>[9]</sup>。众所周知,运动对认知功能有许多有益影响,肌肉分泌因子使肌肉和大脑功能之间能够直接串扰<sup>[29]</sup>。运动可以增加肌肉力量,影响中枢神经系统,并导致大脑功能发生变化,尤其是额叶<sup>[30]</sup>。前额叶皮层中 BAZ2B 和 EHMT1 的表达与阿尔茨海默病的进展呈正相关,调节靶基因的 H3K9 甲基化水平可以改善线粒体功能和认知功能,从而促进健康老龄化,提高老年生活质量<sup>[31]</sup>。

本研究存在一些局限性。首先,本研究中使用的遗传工具变量和 GWAS 队列主要来自欧洲人群,因此需要验证以确定研究结果对其他种族的普遍性。其次,由于 MR 分析的工作原理是在遗传水平上推断因果关系,本研究只能识别潜在的因果关系,而这些因果关系背后的特定生物学途径无法明确确定。

MR 是利用遗传变异作为工具变量建立因果关系的一种强有力的方法,有效地解决了传统流行病学研究中固有的混杂偏差。本研究选择广泛的 GWAS 数据集从而减轻了由人口分层引起的偏差,采用严格的 MR 分析方法确保了研究结果的准确性和有效性。综上所述,本项研究证明了左手握力和右手握力与认知功能之间均存在正向因果关系,这为制定预防老年人认知能力下降政策提供了重要参考,对维持老年人身体健康具有重要意义。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia; A systematic review and metaanalysis[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2013, 9(1): 63–75. e2.
- Cooper R, Kuh D, Cooper C, et al. Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review[J]. *Age and Ageing*, 2011, 40(1): 14–23.
- Nahhas RW, Choh AC, Lee M, et al. Bayesian longitudinal plateau model of adult grip strength [J]. *American Journal of Human Biology*, 2010, 22(5): 648–656.
- Carson RG. Get a grip: individual variations in grip strength are a marker of brain health[J]. *Neurobiology of Aging*, 2018, 71: 189–222.
- Fritz NE, Mccarthy CJ, Adamo DE. Handgrip strength as a means of monitoring progression of cognitive decline – A scoping review [J]. *Ageing Research Reviews*, 2017, 35: 112–123.
- Ritchie SJ, Tucker – Drob EM, Starr JM, et al. Do cognitive and physical functions age in concert from age 70 to 76? evidence from the lothian birth cohort 1936 [J]. *The Spanish Journal of Psychology*, 2016, 19: E90.
- Yang JJ, Deng Y, Yan H, et al. Association between grip strength and cognitive function in US older adults of NHANES 2011–2014 [J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2022, 89(2): 427–436.
- Zhao XG, Huang HM, Du CY. Association of physical fitness with cognitive function in the community – dwelling older adults [J]. *BMC Geriatrics*, 2022, 22(1): 868.
- Zammit AR, Piccinin AM, Duggan EC, et al. A coordinated multi – study analysis of the longitudinal association between handgrip strength and cognitive function in older adults[J]. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 2021, 76(2): 229–241.
- Sekula P, Del greco m F, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 27(11): 3253–3265.
- Cox N. UK biobank shares the promise of big data[J]. *Nature*, 2018, 562(7726): 194–195.
- Lee JJ, Wedow R, Okbay A, et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome – wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals[J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(8): 1112–1121.
- Purcell S, Neale B, Todd – Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole – genome association and population – based linkage analyses [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2007, 81(3): 559–575.
- Brion MJA, Shakhbazov K, Visscher PM. Calculating statistical power in Mendelian randomization studies[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2013, 42(5): 1497–1501.
- Lukkunaprasit T, Rattanasiri S, Ongphiphadhanakul B, et al. Causal associations of urate with cardiovascular risk factors: Two – Sample mendelian randomization[J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 687279.
- Pierce BL, BurgessS. Efficient design for Mendelian randomization studies; subsample and 2 – sample instrumental variable estimators [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2013, 178(7): 1177–1184.
- Bowden J, Davey smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments; effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 512–525.
- Chou MY, Nishita Y, Nakagawa TKH, et al. Role of gait speed and grip strength in predicting 10 – year cognitive decline among community – dwelling older people[J]. *BMC Geriatrics*, 2019, 19(1): 186.
- Cruz – Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia; revised European consensus on definition and diagnosis [J]. *Age and Ageing*, 2019, 48(1): 601.
- Buchman AS, Wilson RS, Boyle PA, et al. Grip strength and the risk of incident Alzheimer's disease [J]. *Neuroepidemiology*, 2007, 29(1/2): 66–73.
- Su H, Sun XK, Li F, et al. Association between handgrip strength and cognition in a Chinese population with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *BMC Geriatrics*, 2021, 21(1): 459.
- Bai AY, Xu WH, Sun J, et al. Associations of sarcopenia and its defining components with cognitive function in community – dwelling oldest old[J]. *BMC Geriatrics*, 2021, 21(1): 292.

- 1792, 1798. (In Chinese)
- [12] First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility [J]. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2013, 201(9): 727 - 729.
- [13] 罗慧娟, 高若伊, 赵海, 等. 北京市中学生 2018—2022 年健康危险因素状况分析[J]. *中国学校卫生*, 2024, 45(3): 346 - 352.  
Luo HJ, Gao RY, Zhao H, et al. Analysis of health risk behaviors among middle school students in Beijing City from 2018 to 2022 [J]. *Chinese Journal of School Health*, 2024, 45(3): 346 - 352. (In Chinese)
- [14] 谭力铭, 普布卓玛, 马啸, 等. 西藏大中学生校园欺凌现状及相关因素[J]. *中国学校卫生*, 2023, 44(10): 1532 - 1536, 1541.  
Tan LM, Pu BZM, Ma X, et al. Current situation of school bullying and related factors among college and middle school students in Tibet [J]. *Chinese Journal of School Health*, 2023, 44(10): 1532 - 1536, 1541. (In Chinese)
- [15] Radloff LS. The use of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in adolescents and young adults [J]. *Journal of Youth and Adolescence*, 1991, 20(2): 149 - 166.
- [16] 陈祉妍, 杨小冬, 李新影. 流调中心抑郁量表在我国青少年中的试用[J]. *中国临床心理学杂志*, 2009, 17(4): 443 - 445, 448.  
Chen ZY, Yang XD, Li XY. Psychometric features of CES - D in Chinese adolescents [J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2009, 17(4): 443 - 445, 448. (In Chinese)
- [17] 刘福荣, 宋晓琴, 尚小平, 等. 中学生抑郁症状检出率的 meta 分析[J]. *中国心理卫生杂志*, 2020, 34(2): 123 - 128.  
Liu FR, Song XQ, Shang XP, et al. A meta - analysis of detection rate of depression symptoms among middle school students [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2020, 34(2): 123 - 128. (In Chinese)
- [18] 张红亚, 王智勇, 刘启贵, 等. 中学生抑郁症状的影响因素分析[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(4): 651 - 655.  
Zhang HY, Wang ZY, Liu QG, et al. Analysis of influencing factors of depressive symptoms among middle school students [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2022, 49(4): 651 - 655. (In Chinese)
- [19] 刘艳, 陈杰, 李新, 等. 青岛市中学生抑郁症状现状及影响因素分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2024, 32(7): 790 - 794, 808.  
Liu Y, Chen J, Li X, et al. Status quo and influencing factors of depression among middle school students in Qingdao [J]. *Chinese Journal of Child Health Care*, 2024, 32(7): 790 - 794, 808. (In Chinese)
- [20] Janecostello E, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? [J]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 2006, 47(12): 1263 - 1271.
- [21] 徐斐, 王晨阳, 李解权, 等. 南京地区中学生抑郁障碍及其影响因素的流行病学研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(4): 324 - 327.  
Xu F, Wang CY, Li JQ, et al. Study on the prevalence of depression and its risk factors among high school students in Nanjing [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2006, 27(4): 324 - 327. (In Chinese)
- [22] United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Behind the numbers: ending school violence and bullying [EB/OL]. [2024 - 11 - 01]. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000366483>.
- [23] Hernandez R, Bassett SM, Boughton SW, et al. Psychological well - being and physical health; associations, mechanisms, and future directions [J]. *Emotion Review: Journal of the International Society for Research on Emotion*, 2018, 10(1): 18 - 29.
- [24] Musso F, Bettermann F, Vucurevic G, et al. Smoking impacts on prefrontal attentional network function in young adult brains [J]. *Psychopharmacology*, 2007, 191(1): 159 - 169.
- [25] Yang X, Guo WJ, Tao YJ, et al. A bidirectional association between Internet addiction and depression: A large - sample longitudinal study among Chinese university students [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2022, 299: 416 - 424.

收稿日期: 2024-08-20

(上接第 4458 页)

- [23] Cui M, Wang J, Deng M, et al. Longitudinal relationship between grip strength and cognitive function in a European population older than 50 years: A cross - lagged panel model [J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2024, 122: 105396.
- [24] Liu ZY, Leung D, Thrush K, et al. Underlying features of epigenetic aging clocks in vivo and in vitro [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(10): e13229.
- [25] Scherbov S, Spitzer S, Steiber N. Thresholds for clinical practice that directly link handgrip strength to remaining years of life: estimates based on longitudinal observational data [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(7): e058489.
- [26] Liu LK, Chou KH, Hsu CCH, et al. Cerebellar - limbic neurocircuit is the novel biosignature of physio - cognitive decline syndrome [J]. *Aging*, 2020, 12(24): 25319 - 25336.
- [27] Jiang RT, Westwater ML, Noble S, et al. Associations between grip strength, brain structure, and mental health in > 40 000 participants from the UK Biobank [J]. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 286.
- [28] Cansino S. Brain connectivity changes associated with episodic recollection decline in aging: A review of fMRI studies [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 1012870.
- [29] Chung CP, Lee WJ, Peng LN, et al. Physio - Cognitive decline syndrome as the phenotype and treatment target of unhealthy aging [J]. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 2021, 25(10): 1179 - 1189.
- [30] Augusto - Oliveira M, Arrifano GP, Leal - Nazaré CG, et al. Exercise reshapes the brain: molecular, cellular, and structural changes associated with cognitive improvements [J]. *Molecular Microbiology*, 2023, 60(12): 6950 - 6974.
- [31] Yuan J, Chang SY, Yin SG, et al. Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing [J]. *Nature*, 2020, 579(7797): 118 - 122.

收稿日期: 2024-10-09