

浙江省舟山市中老年人群生命历程因素与生理失调的关联研究

曹星琦^{1,2,3}, 赖章博^{1,2,3}, 李 嘉^{1,2,3}, 邵 伟⁴, 刘成国⁴, 贺 迪^{2,5}, 张静芸^{1,2,3}, 林永兴⁶, 朱益民^{2,7}, 刘足云^{1,2,3}

- 浙江大学医学院附属第二医院临床大数据和统计中心, 浙江 杭州 310009
- 浙江大学医学院公共卫生学院, 浙江 杭州 310058
- 全省智能预防医学重点实验室, 浙江 杭州 310058
- 舟山市普陀区人民医院内分泌科, 浙江 舟山 316100
- 浙江大学医学院附属邵逸夫医院心内科, 浙江 杭州 310016
- 浙江省疾病预防控制中心综合保障部, 浙江 杭州 310051
- 浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸科, 浙江 杭州 310016

[摘要] **目的:**分析浙江省舟山市中老年人群生命历程多重因素与生理失调的关联,并分析生活方式和心理健康状况在以上关联中的中介作用。**方法:**基于浙江代谢综合征队列舟山六横子队列,纳入1553名45岁及以上海岛居民的人口学信息、生命历程信息、生活方式和心理健康信息,并采集血液标本。通过生理失调计算模型对老化状态进行评估。采用夏普利值分解法评估生命历程多重因素对生理失调差异的累积和相对贡献度;采用主成分分析和层次聚类分析相结合的方法确定四个亚群,采用一般线性回归模型评估生命历程亚群与生理失调之间的关联,根据以上分析结果确定与老化相关的关键因素。采用Logistic回归模型、一般线性回归模型和中介分析模型评估生命历程亚群及关键因素、不健康生活方式、心理健康和老化之间的复杂关联。**结果:**夏普利值分解法结果表明,八类生命历程多重因素可以解释6.63%(SE=0.0008)的个体生理失调差异,其中成年时期逆境经历的相对贡献度最大(2.78%)。将研究对象聚类为四个亚群后发现,经历较多成年逆境且受教育程度低或经历较多儿童创伤和较差儿童关系的亚群的生理失调水平显著较



收稿日期(Received):2024-04-30 修改返回日期(Revised):2024-06-11 接受日期(Accepted):2024-07-03 网络预发表日期(Online):2024-09-06

基金项目(Funding):国家自然科学基金(72374180);浙江省医药卫生科技计划(2023KY639);浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目(2023C03163);浙江大学医学院老化病防治研究中心项目(2022010002);全省智能预防医学重点实验室(2020E10004);中央高校基本科研业务费专项资金;浙江大学公共卫生学院交叉研究创新团队建设项目

第一作者(First author):曹星琦,博士研究生,主要从事衰老分子流行病学研究;E-mail:xingqi.cao@outlook.com;ORCID:0000-0002-4726-7170. 赖章博,大学生,主要从事衰老流行病学研究;E-mail:cedriclua1214@hotmail.com;ORCID:0009-0007-7584-4610. 李 嘉,大学生,主要从事衰老流行病学研究;E-mail:lijia0910zju@outlook.com;ORCID:0009-0006-9815-501X

通信作者(Corresponding author):刘足云,研究员,博士生导师,主要从事衰老分子流行病学研究;E-mail:zuyunliu@zju.edu.cn;ORCID:0000-0001-6120-5913

高。生命历程亚群及关键因素儿童时期创伤、儿童时期健康、成年时期逆境经历和较低的教育程度与不健康生活方式呈显著正向关联($\beta=0.12\sim0.41$, 均 $P<0.05$); 生命历程亚群及关键因素成年时期逆境经历与心理健康状况呈显著正向关联($OR=2.14\sim4.68$, 均 $P<0.05$)。不健康生活方式评分与生理失调呈边缘显著正向关联($\beta=0.03$, $P=0.055$)。未发现心理健康状况与生理失调之间存在关联($\beta=0.03$, $P=0.748$)。中介分析模型结果显示, 不健康生活方式可能部分介导了生命历程亚群、成年时期逆境经历与生理失调之间的关联(中介效应占比为3.9%~6.8%)。结论: 浙江省舟山市中老年人中生命历程多重因素贡献了约6.63%的生理失调差异, 生命历程不良经历亚群的老化程度更高, 且该关联可能部分由不健康生活方式所介导。

[关键词] 老化; 生理失调; 生命历程; 生活方式; 心理健康

[中图分类号] Q945.48 [文献标志码] A

Association between factors in life course and physiological dysregulation among the middle-aged and older population in Zhoushan city of Zhejiang province

CAO Xingqi^{1,2,3}, LUA Cedric Zhang Bo^{1,2,3}, LI Jia^{1,2,3}, SHAO Wei⁴, LIU Chengguo⁴, HE Di^{2,5}, ZHANG Jingyun^{1,2,3}, LIN Yongxing⁶, ZHU Yimin^{2,7}, LIU Zuyun^{1,2,3} (1. Center for Clinical Big Data and Analytics, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. School of Public Health, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 3. Zhejiang Key Laboratory of Intelligent Preventive Medicine, Hangzhou 310058, China; 4. Department of Endocrinology, Zhoushan Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China; 5. Department of Cardiology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; 6. Department of Integrated Support, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; 7. Department of Respiratory Disease, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

CAO Xingqi, LUA Cedric Zhang Bo and LI Jia contributed equally to the article.

Corresponding author: LIU Zuyun, E-mail: zuyunliu@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0001-6120-5913

[Abstract] **Objective:** To analyze the associations between factors in life course and physiological dysregulation in the middle-aged and elderly population in Zhoushan city of Zhejiang province, and the mediating roles of lifestyle and mental health. **Methods:** A total of 1553 island residents aged ≥ 45 years were enrolled from the Zhejiang Metabolic Syndrome Cohort Zhoushan Liuheng Sub-cohort. The demographic information, life course information, lifestyle, and mental health information of the participants were documented and blood samples were collected. The status of aging was evaluated by physiological dysregulation calculation model previously developed by the authors. The Shapley value decomposition method was used to assess the cumulative and relative contribution of multiple factors in life course to the aging. Principal component analysis and hierarchical clustering analysis were used to classify subgroups. General linear regression model was used to assess associations between the life course subgroups

and physiological dysregulation, and the key factors associated with aging were finally identified. Logistic regression model, general linear regression model, and mediation analysis model were used to assess the complex associations between life course subgroups, key factors, unhealthy lifestyle, mental health, and aging. **Results:** Shapley value decomposition method indicated that eight types of life course factors explained 6.63% ($SE=0.0008$) of the individual physiological dysregulation variance, with the greatest relative contribution (2.78%) from adversity experiences in adulthood. The study participants were clustered into 4 subgroups, and subgroups experiencing more adversity in adulthood and having low educational attainment or experiencing more trauma and having poorer relationships in childhood had significantly higher levels of physiological dysregulation. Life course subgroups and key factors childhood trauma and health, adversity experience in adulthood, and lower education were positively associated with unhealthy lifestyles ($\beta=0.12-0.41$, all $P<0.05$). In addition, life course subgroups and key factor adversity experience in adulthood were positively associated with psychological problems ($OR=2.14-4.68$, all $P<0.05$). Unhealthy lifestyle scores showed a marginal significant association with physiological dysregulation ($\beta=0.03$, $P=0.055$). However, no significant association was found between psychological problems and physiological dysregulation ($\beta=0.03$, $P=0.748$). The results of the mediation analysis model suggested that unhealthy lifestyles partially mediated the associations between the life course subgroups, adversity experience in adulthood and physiological dysregulation, with the proportions mediating ranging from 3.9%–6.8%. **Conclusion:** Multiple life course factors contribute about 6.63% of the variance in physiological dysregulation in the middle aged and elderly population of the study area; subgroups with adverse life course experiences have higher levels of aging; and the association may be partially mediated by unhealthy lifestyles.

[**Key words**] Aging; Physiological dysregulation; Life course; Lifestyle; Mental health

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(1): 39-48.]

[**缩略语**] 置信区间 (confidence interval, CI); 比值比 (odds ratio, OR); 标准误 (standard error, SE)

老化是老年人患病最大的风险因素,个体之间老化状态的差异会导致其罹患老年慢性疾病的风险不同^[1-4]。面对我国人口老龄化的加速发展以及老化相关的巨大疾病负担,亟需进行适当的政策、行为干预。基于生命历程理论、多哈理论等,既往研究重点关注社会经济地位^[5-6]、逆境经历^[7-9]、生活环境^[10-11]、生活方式^[12-13]等因素,并探究这些因素在生命历程的不同阶段(儿童期、成年期)对个体老化状态的影响。然而,在我国人群中同时关注生命历程多类因素与老化之间关联的研究较少^[14-15]。此外,生命历程的多重因素可能会

通过调节成年时期的生活方式和心理健康,进而影响老化状态^[16-18]。本研究基于浙江代谢综合征队列舟山六横子队列,通过生理失调评估老化状态,分析多类生命历程因素与老化之间的关联,并利用中介分析模型,进一步探究成年时期的不健康生活方式和心理健康在生命历程亚群及关键因素与老化状态关联中的中介效应。

1 对象与方法

1.1 研究对象

浙江代谢综合征队列是一项基于社区人群

的纵向队列研究^[19],基线调查于2010—2014年开展,覆盖浙江省舟山市普陀县(海岛)、嘉兴市桐乡市(农村)、杭州市江干区(城区)、杭州市萧山区(农村)和东阳市(农村),采取整群多阶段随机抽样(以社区为整群)方式纳入受访者,并于2020年在普陀县六横岛开展重复调查并采集生命历程的数据。

本研究纳入2020年浙江代谢综合征队列舟山六横子队列生命历程调查的研究对象,排除年龄小于45岁($n=75$)、未采集血液标本或临床生物标志物检测数据缺失($n=20$)、社会人口学信息缺失($n=20$)以及生命历程数据缺失($n=114$)的个体,最终纳入1553名研究对象。研究对象的年龄为(64 ± 9)岁,范围为45~87岁,女性1089名(70.1%),汉族1548名(99.7%),其他基线特征详见附表1。

1.2 生命历程因素收集

本研究采用问卷调查的形式收集研究对象的生命历程多重因素,共提取八类生命历程因素,包括社会人口学信息、行为、儿童时期的四类因素(社会经济地位、健康、创伤经历和关系)和成年时期的两类因素(逆境经历和社会经济地位),见附表2。

1.3 不健康生活方式评估方法

本研究纳入的生活方式相关条目包括睡眠、身体活动、吸烟、饮酒、体重指数和腰围。参考文献^[16]构建不健康生活方式评分:每种生活方式未达到相应标准则定义为不健康,赋值为1分,否则赋值为0分;六种生活方式条目得分求和即为不健康生活方式的总分。不健康的生活方式包括:每日睡眠时间少于6 h^[20];每周少于三次剧烈或中度身体活动(能达到出汗)^[21];当前吸烟或曾经吸烟;当前饮酒或曾经饮酒^[22];体重指数 18.5 kg/m^2 以下或 24 kg/m^2 及以上^[23];男性腰围85 cm及以上、女性腰围80 cm及以上^[23]。

1.4 心理健康状况评估方法

本研究通过以下八个条目评估研究对象的心理健康状况:①比平常感觉更加伤心或沮丧;②对之前感兴趣的事情失去兴趣;③对生活失望以至于对自己喜爱的食物都没有食欲;④感觉自己没有用;⑤大部分时间觉得担心、紧张或焦虑并且这种情绪影响了生活且持续了一个月或更长时间;⑥原因不明或经常变动的身体疼痛或不适持续至少3个月并且影响生活;⑦突发性或一

过性的恐惧或焦虑以及不适感,伴一种及以上的躯体症状(如心跳加快、脸红等);⑧对密闭空间(封闭的地道、电梯、飞机等)、人群或大广场有莫名的强烈恐惧以致回避去这些地方。每个条目的选项为“否”或“是”,条目①~④在过去一年中持续时间至少有两周以上则为“是”,条目⑤~⑧在过去一年里曾出现过则为“是”。任一条目为“是”则定义为存在心理问题。

1.5 生理失调计算模型评估老化状态

根据Cohen等^[24]提出的模型,课题组早先基于我国人群构建了生理失调计算模型,效果好^[25]。基于10种生物标志物(即总胆固醇、三酰甘油、糖化血红蛋白、尿酸、肌酐、高敏C反应蛋白、血小板计数、红细胞计数、白蛋白和收缩压),本研究计算了个体所有观察值的马氏距离,进行对数转换后计算生理失调值。生理失调值越高表示老化风险越高^[25]。生理失调进行Z分数标准化后用于后续统计分析。

1.6 统计学方法

以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述正态分布的计量资料;以中位数(上下四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 描述非正态分布的计量资料;以频数和相应构成比(%)描述分类资料。

采用夏普利值分解法评估生命历程多重因素对老化状态差异的累积和相对贡献度。对生命历程多重因素(除社会人口学和行为两类因素)使用主成分分析,根据方差解释比例和特征值的大小(>2)提取若干非线性相关的主成分,以降低众多潜在相关的生命历程变量的维度。取前三个主成分,并将提取的主成分作为层次聚类分析法的输入值,以将研究人群聚类为四个不同的亚群。对于每个亚群,采用加权基因共表达网络分析将第一主成分的值作为该亚群的特征值,然后利用每个亚群的特征值与生命历程多重因素的相关信息进行Spearman相关性分析,记录相关系数和 P 值。最后,采用一般线性回归模型评估生命历程亚群与生理失调之间的关联,以生命历程亚群1为参照组,记录其他亚群的回归系数 β 值及其95%CI。

采用一般线性回归模型评估生命历程亚群及关键因素与不健康生活方式评分之间的关联,记录回归系数 β 值及其95%CI。使用Logistic回归模型评估生命历程亚群及关键因素与心理健

康之间的关联,记录OR值及其95%CI。利用一般线性回归模型评估不健康生活方式评分、心理健康(以“无心理问题”组作为参照组)与老化状态之间的关联,记录回归系数 β 值及其95%CI。最后,利用R包“mediation”评估不健康生活方式和心理健康在生命历程亚群及关键因素与老化状态关联中的中介效应,记录中介比例及其95%CI。

本研究采用SAS 9.4、Stata 14.0和R 3.6.2完成分析。所有分析均采用双侧检验, $P<0.05$ 定义为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 生理失调、不健康生活方式和心理健康状况评估结果

1553名研究对象生理失调评分为(2.1±0.7)分;不健康生活方式评分为(2.5±1.2)分,其中睡眠条目不健康280名(18.0%),身体活动条目不健康1204名(77.5%),吸烟条目不健康304名(19.6%),饮酒条目不健康255名(16.4%),体重指数条目不健康836名(53.8%),腰围条目不健康980名(63.1%);73名(4.7%)研究对象存在心理问题。见附表1。

2.2 生命历程与生理失调之间的关联

夏普利值分解法结果见图1。八类生命历程多重因素可解释6.63%($SE=0.0008$)个体生理失调差异。成年时期两类因素共贡献了3.36%的生理失调差异,其中成年时期逆境经历在八类因素中对生理失调差异的相对贡献度最大(2.78%),成年时期社会经济地位(0.58%)对生理失调差异的贡献度次之。儿童时期四类因素共贡献1.59%的生理失调差异,其中儿童时期创伤经历在四类儿童时期因素中相对贡献度最大(0.69%)。社会人口学和行为因素分别贡献1.52%和0.16%的生理失调差异。结果提示,生命历程因素与老化状

态相关。

由于生命历程因素数众多且因素之间相关性较强(附图1),本研究运用主成分分析和层次聚类分析法将研究对象聚类为四个亚群(主要并非全部特征),见附图2。亚群1主要特征:较少的成年逆境、儿童时期的健康状况较好、生命历程的社会经济地位较高;亚群2主要特征:更少的成年逆境、更多的儿童创伤、接受较多的教育;亚群3主要特征:较多的成年逆境和更少的教育;亚群4主要特征:更多的儿童创伤和较差的童年关系。同一亚群的研究对象具有相似的生命历程经历,每个亚群的主要特征如图2所示。

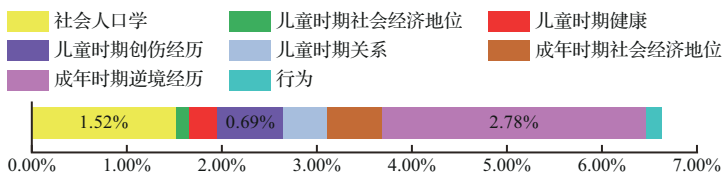
生命历程亚群与老化状态之间的关联如表1所示。调整实足年龄、性别和行为因素后,与亚群1比较,亚群3和亚群4的生理失调分别增加0.11(95%CI: 0.03~0.19, $P=0.010$)和0.15(95%CI: 0.06~0.25, $P=0.001$)。

上述结果提示,与老化状态相关的生命历程关键因素(除社会人口学和行为因素)主要包括成年时期逆境经历、儿童时期创伤经历、成年时期社会经济地位、儿童时期关系和儿童时期健康。

2.3 生命历程亚群及关键因素与不健康生活方式、心理健康状态及生理失调之间的关联

生命历程亚群及关键因素与不健康生活方式和心理健康状况之间的关联见表2。调整实足年龄和性别后,生命历程亚群3($\beta=0.20$, 95%CI: 0.06~0.34, $P=0.005$)和亚群4($\beta=0.37$, 95%CI: 0.21~0.52, $P<0.001$)、儿童时期创伤($\beta=0.12$, 95%CI: 0.01~0.24, $P=0.034$)、儿童时期健康($\beta=0.14$, 95%CI: 0.03~0.26, $P=0.014$)、成年时期逆境经历($\beta=0.25$, 95%CI: 0.15~0.35, $P<0.001$)和较低的教育程度(文盲: $\beta=0.41$, 95%CI: 0.09~0.73, $P=0.013$;小学: $\beta=0.26$, 95%CI: 0.02~0.50, $P=0.032$)

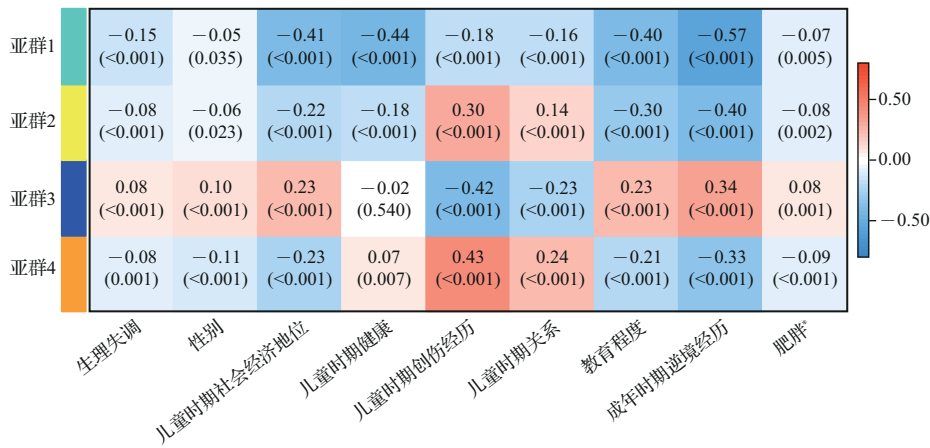
均与不健康生活方式呈显著正向关联。此外,生命历程亚群2($OR=4.68$, 95%CI: 1.26~17.38, $P=0.021$)、亚群3($OR=2.23$, 95%CI: 1.17~4.24, $P=0.015$)和亚群4($OR=2.43$, 95%CI: 1.23~4.84, $P=0.011$)及成年时期逆境经历($OR=2.14$, 95%CI: 1.49~3.06, $P<0.001$)与心理健康状况呈显著正向关联。结果提示,生



八类生命历程多重因素贡献了6.63%($SE=0.0008$)的生理失调差异,图中呈现了贡献度排名前三的数值。

图1 生命历程多重因素对个体生理失调差异的贡献度示意图

Figure 1 Contribution of multiple life-course factors to physiological dysregulation differences



热图展示了生命历程亚群(特征值)与各类生命历程因素和生理失调的斯皮尔曼相关性分析结果(斯皮尔曼相关系数及相应P值)。*体重指数在28 kg/m²及以上。

图2 生命历程亚群与生理失调及各类生命历程因素之间的相关性热图

Figure 2 Physiological dysregulation and multiple life-course factors in subgroups

式可能部分介导了生命历程亚群、成年时期逆境经历与生理失调之间的关联(中介效应占比为3.9%~6.8%),见表4。结果提示,针对有过生命历程不良经历的“高危”人群,开展生活方式干预也许可以帮助延缓老化。

3 讨论

表1 生命历程亚群与生理失调之间的相关性分析

Table 1 Association of life-course subgroups with physiological dysregulation

变 量	模型 1		模型 2	
	β (95%CI)	P值	β (95%CI)	P值
亚群 1	0	—	0	—
亚群 2	0.02(−0.23~0.27)	0.895	−0.01(−0.26~0.25)	0.957
亚群 3	0.16(0.07~0.24)	<0.001	0.11(0.03~0.19)	0.010
亚群 4	0.22(0.14~0.31)	<0.001	0.15(0.06~0.25)	0.001

—:无相关数据。模型1:粗模型;模型2:调整实足年龄、性别、体重指数、吸烟状态和饮酒状态后。CI:置信区间。

命历程亚群及关键因素均是不健康生活方式和心理健康状况的独立危险因素。

调整实足年龄、性别和生命历程亚群后,不健康生活方式评分与生理失调呈边缘显著正向关联。不健康生活方式评分每增加1分,生理失调水平平均增加0.03(95%CI:0.00~0.06, $P=0.055$)。未发现心理健康状况与生理失调之间存在关联($\beta=0.03$,95%CI:−0.14~0.19, $P=0.748$)。见表3。结果提示,不健康生活方式与老化状态可能相关。

2.4 不健康生活方式在生命历程亚群及关键因素与生理失调关联中的中介效应

由于儿童时期的关系与不健康生活方式之间的关联,以及心理健康状况与生理失调之间的关联无统计学意义,因此仅分析了不健康生活方式在生命历程亚群、儿童时期的创伤和健康,以及成年时期的逆境经历和教育程度与生理失调关联中的中介效应。中介分析结果显示,不健康生活方

本研究利用浙江代谢综合征队列舟山六横子队列的数据,聚焦海岛地区的居民,采用已被广泛验证的老化评估指标生理失调,探索影响老化状态的生命历程因素及其潜在的行为心理学机制。研究揭示了儿童时期和成年时期的多重因素可解释超过6.6%的老化状态差异。对生理失调差异贡献度排名前五的因素(除社会人口学和行为因素)是成年时期逆境经历、儿童时期创伤经历、成年时期社会经济地位、儿童时期关系和儿童时期健康。利用生命历程多重因素(除社会人口学和行为因素)对研究对象进行聚类,发现有生命历程不良经历的亚群均有较高水平的生理失调。此外,中介效应分析结果表明,生命历程亚群及关键因素与老化状态之间的关联可能部分由不健康生活方式介导。研究结果为深入理解生命历程多重因素影响老化状态的行为机制提供了重要线索,有助于制订更有效的老化干预策略,以减缓我国人口老龄化的进程。

既往研究发现,儿童时期的不良经历可能从生物学层面和社会心理层面损伤机体的系统功能,包括免疫、炎症和新陈代谢等^[26-28],而这些系统功能的损伤会加快老化进程^[29-30]。本文资料中,我们关注了儿童时期的创伤经历、不良社会关系等多类因素,发现这些因素的不良暴露与较高的老化程度相关。同时,本研究揭示了成年时期的逆境经历也会影响老化状态,提示预防或减少生命历程中负面事件的发生可能有助于延缓老化。

表2 生命历程亚群及关键因素与不健康生活方式和心理健康状态之间的关联

Table 2 Associations of life-course subgroups and key factors with unhealthy lifestyles and psychological problems

变 量	不健康生活方式		心理健康状况	
	β (95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
生命历程亚群				
亚群1	0	—	1	—
亚群2	0.11(−0.31~0.52)	0.615	4.68(1.26~17.38)	0.021
亚群3	0.20(0.06~0.34)	0.005	2.23(1.17~4.24)	0.015
亚群4	0.37(0.21~0.52)	<0.001	2.43(1.23~4.84)	0.011
生命历程关键因素				
儿童时期创伤*	0.12(0.01~0.24)	0.034	1.30(0.91~1.85)	0.153
儿童时期健康*	0.14(0.03~0.26)	0.014	0.66(0.39~1.12)	0.121
儿童时期关系*	0.18(−0.05~0.40)	0.125	1.39(0.66~2.94)	0.392
成年时期逆境经历*	0.25(0.15~0.35)	<0.001	2.14(1.49~3.06)	<0.001
成年时期教育程度				
高中及以上	0	—	1	—
初中	0.18(−0.06~0.43)	0.139	1.07(0.22~5.23)	0.933
小学	0.26(0.02~0.50)	0.032	3.63(0.84~15.60)	0.084
文盲	0.41(0.09~0.73)	0.013	2.42(0.43~13.47)	0.313

—:无相关数据。*每增加1分。所有模型均调整实足年龄和性别;模型分别调整生命历程亚群及关键因素。各类生命历程关键因素基于各自评估所含条目的赋分(附表2)进行求和,总分即代表该类关键因素的暴露水平;成年时期社会经济地位使用成年时期教育程度表征。CI:置信区间;OR:比值比。

表3 生命历程亚群、不健康生活方式和心理健康状况与生理失调之间的关联

Table 3 Associations of life course subgroups, unhealthy lifestyles and psychological problems with physiological dysregulation

变 量	模型1		模型2	
	β (95%CI)	P值	β (95%CI)	P值
生命历程亚群				
亚群1	0	—	0	—
亚群2	−0.01(−0.26~0.24)	0.963	−0.00(−0.26~0.25)	0.969
亚群3	0.11(0.02~0.19)	0.011	0.11(0.03~0.20)	0.008
亚群4	0.15(0.05~0.24)	0.002	0.16(0.07~0.25)	<0.001
不健康生活方式评分*	0.03(0.00~0.06)	0.055	—	—
心理问题				
无	—	—	0	—
有	—	—	0.03(−0.14~0.19)	0.748

—:无相关数据。*每增加1分。模型1:调整实足年龄、性别和不健康生活方式;模型2:调整实足年龄、性别和心理问题。CI:置信区间。

本文资料显示,儿童时期的创伤经历和自身健康状况等与不健康生活方式之间存在关联。该结果支持既往研究中有生命历程不良经历的人群对不健康生活方式的倾向性选择,如儿童时期的创伤经历与睡眠不足^[31]、成年时期的吸烟、

酗酒等不健康生活习惯^[32-33]相关。这可能是由于不良经历一方面可能导致社会、情感和认知障碍^[34],另一方面会影响家庭结构和个体适应能力等^[35-36],从而诱导不健康行为^[37-38]。生活方式是被公认的与老化状态密切相关的重要因素之一^[12-13,39-40]。本文资料还显示,不健康生活方式评分可能部分(3.9%~6.8%)解释了生命历程亚群、成年时期逆境经历与老化状态之间的关联,揭示了生命历程不良经历通过生活方式影响老化的潜在途径,这与既往研究的结论基本是一致的^[17,41-42],强调了生活方式干预对延缓老化的重要性。需要注意的是,本文资料中观察到的中介效应比例较小,研究结果尚需在更大样本的人群中进行验证。

另外,本研究中未观察到心理健康与老化状态之间存在关联。这可能是由于研究中并未采用衡量心理健康的常规量表,而是基于八个与心理健康相关的条目,可能导致未真实捕捉到个体心理健康问题的存在。而且,在1553名研究对象中仅有73人应答存在心理健康问题,过低的检出率可能是观察到正向关联的趋势却无统计学意义的一个原因。该研究结果尚需在其他人群中进行验证。

本研究存在一些局限性。首先,通过问卷调查收集生命历程多重因素的信息,可能存在较大的回忆偏倚;其次,除了纳入的生命历程关键因素外,可能还存在其他影响老化状态的因素,导致低估生命历程因素对老化状态的影响;最后,仅采用生理

失调对老化状态进行评估,未涉及其他整合性的老化评估指标如生物学/表型年龄、压力负荷等,未来还需要结合这些指标进一步验证。

综上所述,本研究探究生命历程多重因素与老化状态的关联及潜在机制,结果显示不健康生

表4 不健康生活方式在生命历程亚群及关键因素与生理失调关联中的中介效应

Table 4 Mediating effects of unhealthy lifestyle on the association of life-course subgroups and key factors with physiological dysregulation

变 量	中介效应占比(95%CI, %)	P 值
生命历程亚群		
亚群 1	0	—
亚群 2	0.1(−68.4~58.0)	0.980
亚群 3	4.8(−0.3~22.0)	0.064
亚群 4	6.8(−0.2~20.0)	0.064
生命历程关键因素		
儿童时期创伤*	6.5(−153.3~189.0)	0.662
儿童时期健康*	6.5(−0.7~48.0)	0.080
成年时期逆境经历*	3.9(−0.2~10.0)	0.060
成年时期教育程度		
高中及以上	0	—
初中	−0.4(−163.8~214.0)	0.970
小学	−5.8(−221.2~230.0)	0.734
文盲	3.6(−184.2~231.0)	0.910

—:无相关数据.*每增加1分。所有模型均调整实足年龄和性别;模型分别调整生命历程亚群及关键因素。各类生命历程关键因素(包括儿童时期创伤、儿童时期健康、儿童时期关系、成年时期逆境经历)基于各自评估所含条目的赋分(附表2)进行求和,总分即代表该类关键因素的暴露水平;成年时期社会经济地位使用成年时期教育程度表征。CI:置信区间。

活方式部分介导了生命历程多重因素对老化状态的影响,提示针对有过生命历程不良经历的“高危”人群,可聚焦行为因素,构建延缓老化的干预方案,这将有助于推动实现健康老龄化。

本文附表、附图见电子版。



志谢 研究得到国家自然科学基金(72374180)、浙江省医药卫生科技计划(2023KY639)、浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目(2023C03163)、浙江大学医学院老化病防治研究中心项目(2022010002)、全省智能预防医学重点实验室(2020E10004)、中央高校基本科研业务费专项资金、浙江大学公共卫生学院交叉研究创新团队建设项目的支持

Acknowledgements This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (72374180), Zhejiang Provincial Medical and Health Science and Technology Plan (2023KY639), “Pioneer” and “Leading Goose” R&D Programs of Zhejiang Province (2023C03163), Program of Research Center of Prevention and Treatment of Senescence

Syndrome, School of Medicine Zhejiang University (2022010002), Zhejiang Key Laboratory of Intelligent Preventive Medicine (2020E10004), Fundamental Research Funds for the Central Universities, Zhejiang University School of Public Health Interdisciplinary Research Innovation Team Development Project

医学伦理 研究符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修正版或类似的伦理标准,通过浙江大学医学院公共卫生学院伦理委员会审查(ZGL201304-3),所有研究对象均签署知情同意书

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of School of Public Health, Zhejiang University School of Medicine (ZGL201304-3), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All individual participants have signed informed consent

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

[1] KENNEDY B K, BERGER S L, BRUNET A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 709-713.

[2] SIERRA F, KOHANSKI R. Geroscience and the trans-NIH geroscience interest group, GSIG[J]. *Geroscience*, 2017, 39(1): 1-5.

[3] 黄河浪, 刘 星, 李 翔, 等. 人体衰老认识与测试指标(量表)构建的理论思维与方法[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(1): 85-88, 103. HUANG Helang, LIU Xing, LI Xiang, et al. Theoretical thinking and method of cognition of human aging and test index (scale) construction[J]. *Chinese Journal of Disease Control & Prevention*, 2018, 22(1): 85-88, 103. (in Chinese)

[4] 何琪杨, 刘光慧, 保志军, 等. 中国衰老与抗衰老专家共识(2019年)[J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(5): 551-553. HE Qiyang, LIU Guanghui, BAO Zhijun, et al. Expert consensus of China for aging and antiaging (2019 edition)[J]. *Geriatrics & Health Care*, 2019, 25(5): 551-553. (in Chinese)

[5] STEPTOE A, ZANINOTTO P. Lower socioeconomic status and the acceleration of aging: an outcome-wide

- analysis[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2020, 117 (26): 14911-14917.
- [6] GRAF G H, ZHANG Y, DOMINGUE B W, et al. Social mobility and biological aging among older adults in the United States[J]. **PNAS Nexus**, 2022, 1(2): pgac029.
- [7] MIAN O, BELSKY D W, COHEN A A, et al. Associations between exposure to adverse childhood experiences and biological aging: evidence from the Canadian longitudinal study on aging[J]. **Psychoneuroendocrinology**, 2022, 142: 105821.
- [8] 王 伟, 姜 璇, 万宇辉, 等. 中学生童年期虐待经历与促炎因子白细胞介素-6水平的关联[J]. **中国学校卫生**, 2019, 40(3): 384-387, 391.
WANG Wei, JIANG Xuan, WAN Yuhui, et al. Associations among childhood abuse experience and Interleukin-6 in middle school students[J]. **Chinese Journal of School Health**, 2019, 40(3): 384-387, 391. (in Chinese)
- [9] 王 亚, 李 晶, 袁静怡, 等. 性早熟女童早期成长逆境暴露与非稳态负荷的关联[J]. **中国学校卫生**, 2022, 43(11): 1690-1694.
WANG Ya, LI Jing, YUAN Jingyi, et al. Association of early life adversity with allostatic load in girls with precocious puberty[J]. **Chinese Journal of School Health**, 2022, 43(11): 1690-1694. (in Chinese)
- [10] BARANYI G, DEARY I J, MCCARTNEY D L, et al. Life-course exposure to air pollution and biological ageing in the Lothian Birth Cohort 1936[J]. **Environ Int**, 2022, 169: 107501.
- [11] GAO X, HUANG J, CARDENAS A, et al. Short-term exposure of PM_{2.5} and epigenetic aging: a quasi-experimental study[J]. **Environ Sci Technol**, 2022, 56(20): 14690-14700.
- [12] KANKAANPÄÄ A, TOLVANEN A, HEIKKINEN A, et al. The role of adolescent lifestyle habits in biological aging: a prospective twin study[J/OL]. **eLife**, 2022, 11: e80729.
- [13] RAFFIN J, DE SOUTO BARRETO P, LE TRAON A P, et al. Sedentary behavior and the biological hallmarks of aging[J]. **Ageing Res Rev**, 2023, 83: 101807.
- [14] CAO X, MA C, ZHENG Z, et al. Contribution of life course circumstances to the acceleration of phenotypic and functional aging: a retrospective study[J]. **EClinical-Medicine**, 2022, 51: 101548.
- [15] YAN B, CHEN X, GILL T M. Health inequality among Chinese older adults: the role of childhood circumstances[J]. **J Econ Ageing**, 2020, 17: 10.1016/j.jeoa. 2020.100237.
- [16] ZHANG Y B, CHEN C, PAN X F, et al. Associations of healthy lifestyle and socioeconomic status with mortality and incident cardiovascular disease: two prospective cohort studies[J]. **BMJ**, 2021, 373: n604.
- [17] YANG G, CAO X, LI X, et al. Association of unhealthy lifestyle and childhood adversity with acceleration of aging among UK biobank participants[J/OL]. **JAMA Netw Open**, 2022, 5(9): e2230690.
- [18] OSLER M, BENDIX L, RASK L, et al. Stressful life events and leucocyte telomere length: do lifestyle factors, somatic and mental health, or low grade inflammation mediate this relationship? Results from a cohort of Danish men born in 1953[J]. **Brain Behav Immun**, 2016, 58: 248-253.
- [19] ZHENG R, YANG M, BAO Y, et al. Prevalence and determinants of metabolic health in subjects with obesity in Chinese population[J]. **Int J Environ Res Public Health**, 2015, 12(11): 13662-13677.
- [20] LEE S. Naturally occurring consecutive sleep loss and day-to-day trajectories of affective and physical well-being[J]. **Ann Behav Med**, 2022, 56(4): 393-404.
- [21] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030年)[EB/OL]. (2019-07-15)[2024-04-30]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3585u/201907/e9275fb95d5b4295be8308415d4cd1b2.shtml>.
Healthy China Action Promotion Committee. Healthy China action plan (2019—2030)[EB/OL]. (2019-07-15)[2024-04-30]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3585u/201907/e9275fb95d5b4295be8308415d4cd1b2.shtml>. (in Chinese)
- [22] GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. **Lancet**, 2018, 392(10152): 1015-1035.
- [23] ZHOU B F. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults——study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults[J]. **Biomed Environ Sci**, 2002, 15 (1): 83-96.
- [24] COHEN A A, MILOT E, YONG J, et al. A novel statistical approach shows evidence for multi-system physiological dysregulation during aging[J]. **Mech Ageing Dev**, 2013, 134(3-4): 110-117.
- [25] 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.
- [26] BERENS A E, JENSEN S, NELSON C A. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications[J]. **BMC Med**, 2017, 15(1): 135.
- [27] DUQUE-WILCKENS N, TEIS R, SARNO E, et al. Early life adversity drives sex-specific anhedonia and meningeal immune gene expression through mast cell activation[J]. **Brain Behav Immun**, 2022, 103: 73-84.
- [28] FAGUNDES C P, GLASER R, KIECOLT-GLASER J K. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan[J]. **Brain Behav Immun**, 2013, 27(1): 8-12.
- [29] JI Q, JIANG X, WANG M, et al. Multimodal omics approaches to aging and age-related diseases[J]. **Ph-**

- nomics, 2024, 4(1): 56-71.
- [30] JIA Z, REN Z, YE D, et al. Immune-ageing evaluation of peripheral T and NK lymphocyte subsets in Chinese healthy adults[J]. **Phenomics**, 2023, 3(4): 360-374.
- [31] CHAPMAN D P, LIU Y, PRESLEY-CANTRELL L R, et al. Adverse childhood experiences and frequent insufficient sleep in 5 U.S. States, 2009: a retrospective cohort study[J]. **BMC Public Health**, 2013, 13: 3.
- [32] CAMPBELL J A, WALKER R J, EGEDE L E. Associations between adverse childhood experiences, high-risk behaviors, and morbidity in adulthood[J]. **Am J Prev Med**, 2016, 50(3): 344-352.
- [33] FORD E S, ANDA R F, EDWARDS V J, et al. Adverse childhood experiences and smoking status in five states [J]. **Prev Med**, 2011, 53(3): 188-193.
- [34] FELITTI V J, ANDA R F, NORDENBERG D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The adverse childhood experiences (ACE) study[J]. **Am J Prev Med**, 1998, 14(4): 245-258.
- [35] UNGER J A, NORTON G R, DE LUCA R V. The relationship between a history of childhood sexual abuse and gender role attitudes[J]. **J Child Sex Abus**, 2009, 18(6): 641-654.
- [36] ELLIOTT G C, CUNNINGHAM S M, LINDER M, et al. Child physical abuse and self-perceived social isolation among adolescents[J]. **J Interpers Violence**, 2005, 20(12): 1663-1684.
- [37] ARPAWONG T E, SUN P, CHANG M C, et al. Family and personal protective factors moderate the effects of adversity and negative disposition on smoking among Chinese adolescents[J]. **Subst Use Misuse**, 2010, 45(9): 1367-1389.
- [38] LAUDER W, MUMMERY K, JONES M, et al. A comparison of health behaviours in lonely and non-lonely populations[J]. **Psychol Health Med**, 2006, 11(2): 233-245.
- [39] FAN J, YU C, PANG Y, et al. Adherence to healthy lifestyle and attenuation of biological aging in middle-aged and older Chinese adults[J]. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 2021, 76(12): 2232-2241.
- [40] LIN W Y. Lifestyle factors and genetic variants on 2 biological age measures: evidence from 94 443 Taiwan biobank participants[J]. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 2022, 77(6): 1189-1198.
- [41] FITZGERALD K N, HODGES R, HANES D, et al. Potential reversal of epigenetic age using a diet and lifestyle intervention: a pilot randomized clinical trial [J]. **Aging (Albany NY)**, 2021, 13(7): 9419-9432.
- [42] WAZIRY R, RYAN C P, CORCORAN D L, et al. Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial[J]. **Nat Aging**, 2023, 3(3): 248-257.

[本文编辑 余方沈敏]

· 学术动态 ·

肠道金属离子转运体 SLC30A1 是调控机体循环锌离子稳态的关键

2024年10月18日,浙江大学医学院闵军霞、王福倬教授团队联合张岩教授团队在《先进科学》(*Advanced Science*)发表题为“The intestinal transporter SLC30A1 plays a critical role in regulating systemic zinc homeostasis”的研究论文(DOI: 10.1002/advs.202406421),阐明了肠道金属离子转运体溶质载体家族30成员1(SLC30A1)(ZnT1)在肠道上皮细胞的特殊定位是调控机体锌离子稳态的关键因素,揭示了其在维持正常的肠道屏障及功能中发挥着重要作用,并通过冷冻电镜解析了SLC30A1的蛋白结构,构建了SLC30A1选择性转运锌离子的途径模式。

研究人员聚焦于经典的金属离子转运体SLC30A1的组织特异性功能,利用一系列基因编辑小鼠,发现肠道SLC30A1功能丧失在短期内可引起小鼠肠道干细胞死亡,导致肠道屏障功能受损,诱导小鼠体内爆发免疫炎症反应并致小鼠死亡,而这一现象与体内锌离子稳态的失衡息息相关;随后研究人员发现SLC30A1在肠道上皮细胞中特异的基底膜侧定位是决定其调控机体锌离子稳态的关键,并通过解析SLC30A1的蛋白结构提出了其选择性转运锌离子的路径模式。该研究成果可为研究病理条件下的SLC30A1功能提供理论基础,或可加速靶向SLC30A1治疗相关疾病策略的开发。

孙淑敏博士、谢恩军博士研究生、徐杉博士、戢素玉博士研究生为论文第一作者。研究得到国家自然科学基金资助。