



专家简介:马丽娜,主任医师,博士研究生导师;首都医科大学宣武医院老年医学科副主任;美国约翰霍普金斯大学老年医学博士后,奥地利因斯布鲁克大学认知神经科学访问学者;中华医学会老年医学分会青年委员、北京医学会老年医学分会委员兼秘书、中国老年学和老年医学学会教学研究分会副主任委员、中国老年学和老年医学学会老年医学科建设分会副主任委员、北京市老年学学会理事、中国医师协会老年医学科医师分会青年委员;《协和医学杂志》青年编委、*Journal of Geriatric Cardiology* 青年编委;主持国家自然科学基金项目等 10 余项;在 SCI 收录的期刊上发表论文 70 余篇;获美国老年医学会优秀青年研究者奖。Email:malina0883@126.com

2020 年国际衰弱和肌肉减少症研究会议工作组 识别生物学年龄的标志物指南解读

李晓珺,刘盼,马丽娜

首都医科大学宣武医院老年医学科,国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100053

[摘要] 衰老与癌症、心血管疾病、呼吸道疾病、内分泌代谢和神经退行性改变等多种疾病密切相关。可量化生物学年龄的标志物在探索衰老的生物学机制、识别生物学年龄、延缓衰老、维持功能和预防衰弱甚至死亡方面具有重要作用。为进一步探索衰老的生物学机制和识别生物学年龄,2020 年国际衰弱和肌肉减少症研究会议工作组发布了关于可识别生物学年龄的生物标志物指南,探讨了 9 种潜在的衰老生物标志物和衰弱组学标志物,旨在提供识别和量化生物学年龄的统一标准,促进老年科学的跨学科发展。现对该指南中衰老的生物学机制和相应生物标志物方面内容进行解读,以期对识别我国老年人群生物学年龄提供参考。

[关键词] 年龄;生物标记;生物学现象;衰老;老年科学

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.06.003

Interpretation of guideline for identifying biomarkers for biological age,2020 geroscience and the ICFSR task force

Li Xiaojun,Liu Pan, Ma Li'na

Department of Geriatrics, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100053, China

Corresponding author: Ma Li'na, Email: malina0883@126.com

[Abstract] Aging is closely associated with cancer, cardiovascular disease, respiratory disease, endocrine metabolism disease and neurodegeneration. The biomarkers which can quantify biological age play important roles in exploring the biological mechanism of aging, identifying biological age, delaying senescence, maintaining function, and preventing frailty and death. The International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR) Task Force published a guideline in 2020, which raised nine hallmarks of aging and biological markers, aiming to provide standards for identifying biological age and advancing the interdisciplinary field of geroscience. This review interprets the biological mechanisms of aging and their biomarkers, to better identify biological age in the Chinese older adults.

[Keywords] Age; Biomarkers; Biological Phenomena; Aging; Geroscience

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC2008604)

作者简介:李晓珺,硕士研究生,Email:xiaojun_lee@126.com

通信作者:马丽娜,主任医师,博士研究生导师,Email:malina0883@126.com

衰老是随着年龄的增长,参与构成机体的分子和细胞损伤及修复累积,使老年人罹患慢性病风险增高的过程,与癌症、心血管疾病、呼吸道疾病、内分泌代谢和神经退行性改变等多种疾病密切相关^[1-2]。探索衰老的生物学机制,对于开发有效干预措施延缓衰老、维持功能、预防衰弱和失能具有重要意义。衰老的损伤及修复积累受到行为、环境、遗传等因素的共同影响,在不同个体之间,同一个体的不同器官、组织、细胞均存在异质性^[3],因此生物学年龄不同于实足年龄^[2,4]。然而,与实足年龄相比,生物学年龄难以量化^[5],这导致现有的文献中关于生物学年龄的定义存在差异。因此,2020 年国际衰弱和肌肉减少症研究会议工作组(ICFSR)专门提出了针对识别生物学年龄的指南^[6]。不同于 2019 年 ICFSR 制定的肌少症和衰弱生物标志物指南^[7],该指南旨在从标志物方面识别生物学年龄。本文主要对此指南进行解读。

1 衰老与老年科学

衰老涉及多个方面,包括生物特征、器官损伤、功能受限以及疾病和缺陷累积。老年科学是一个跨学科领域,旨在了解衰老生物学与年龄相关疾病的生物学之间的关系^[8]。“老年科学假说”认为,延缓衰老将预防或延缓许多慢性病的出现,因为这些疾病具有共同的危险因素——年龄^[9-10]。2016 年 Sierra 围绕“老年科学”总结出^[11]:(1)生物医学研究的最终目的是提高人类的生命质量;(2)老年人的慢性病和身体状况是实现这一目标的主要障碍;(3)因为衰老是可塑的(至少在动物模型中是),而且衰老也是这些疾病的主要危险因素,所以解决衰老的基本生物学问题可能比一次治疗一个疾病更能获益。

2 衰老与健康老龄化

老年科学认为衰老是参与构成机体的分子和细胞损伤及修复的累积,使老年人罹患慢性病的风险增高的过程^[12]。全球人类预期寿命在 20 世纪显著增加^[13],而且这一改变还将继续;各种慢性疾病的高发病率随之而来,例如糖尿病、心脑血管疾病、神经变性疾病、慢性肾病和癌症,这表明年龄是常见的慢性病高危因素^[14-15]。与此同时,这种改变产生的大量失能人口给社会带来了严重的负担^[16]。为此,指南对 2016 年 WHO 提出的健康老龄化和预防疾病进行了阐述,其关键在于防止内在能力的下降,内在能力是一种身体和心理能力的综合,在成年早期达到顶峰状态,后逐渐趋于下降^[17]。衰老涉及生物

特征、器官损伤、功能受限及疾病和缺陷累积等多个方面。衰弱是由与衰老相关的多个生理系统的储备和功能下降导致的过程,衰弱使躯体脆性增加,更容易出现负性临床事件^[18]。个体随着年龄的增长,逐渐从健壮过渡到衰弱,即对内源性和外源性刺激的易损性增加,以及在多个器官系统的生理储备和功能降低^[19]。因此,衰弱和内在能力是两个不同但有关联的概念,两者有着相似的生理基础^[13,16]。弹性和储备的机制进一步影响个体克服负性事件的能力^[20]。

3 衰老的潜在生物标志物

López-Otín 等^[21]提出的 9 种不同但相互关联的标志物,是目前公认的重要的衰老潜在生物标志物,包括:基因组失衡、端粒磨损、表观遗传改变、蛋白质失衡、营养素感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞衰竭和细胞间通讯改变,可通过获取相应的生物介质进行评估(表 1)。这些生物标志物可逐渐导致细胞内稳态的失衡,多个生理系统失调,最终导致疾病、失能和死亡。由于衰老的积累和修复受到行为、环境和遗传的强烈影响,个体之间存在异质性,因此,生理年龄可能与实足年龄存在差异^[4]。了解这些不同领域的生物标志物是否存在机制上的关联及时间关系,对于将老年科学转化为有效的干预措施至关重要。

衰老是多种慢性疾病和老年综合征的驱动因素,可量化生物年龄的指标或与之相关的“生物标志物”,对于预测寿命晚期严重不良后果、采取优化健康老龄化的干预措施,并检测相应干预措施的有效性等方面有重要作用。在功能衰减前采取促进健康衰老的干预措施的效果优于已经处于失能进程中的效果,针对高风险的健康人群提前采取适合的干预措施可有效减低不必要的健康保健支出^[22]。基于生物学的危险分层选取可能产生不良临床结局的实验对象,有利于在临床试验中减少样本量和缩短试验周期。在临床实践中,生物标志物可以帮助医护人员区分实足年龄和生物年龄,进而作为风险的决定因素并指导临床决策例如药物治疗与手术治疗^[23]。

衰老研究是当前国内外研究的热点之一,关于衰老的机制仍处于不断探索阶段。2023 年 López-otín 等^[24]在 9 种潜在衰老标志物的基础上新增了慢性炎症和菌群失调、巨噬失活。铁死亡参与多种疾病的发生和发展,例如癌症、缺血再灌注引起的心肌病和卒中^[25]。我国研究者发现衰老骨骼肌 Tfr1-Slc39a14 的功能转化可促进骨骼肌铁离子吸收、

蓄积并诱发骨骼肌铁死亡的发生,有望为骨骼肌衰老的早期预防和干预提供新的靶点和干预方案^[26]。

表 1 衰老相关生物标志物

特征指标	生物标志物	生物介质
线粒体功能障碍	线粒体功能/呼吸	PBMC
	线粒体体积、数量、形态	组织活检
	生物合成的标志	mtDNA
	mtDNA 拷贝数、突变、单倍型	
	NAD ⁺ 代谢物	
	Sirtuins	
蛋白质失衡	自噬标志物和通量	血液
	伴侣蛋白	组织活检
	晚期糖基化终末产物	肝细胞
	蛋白质聚集	脑脊液
干细胞功能障碍	复制/分化潜能	血液
	组织再生	组织活检
		肝细胞
营养素感应	IGF-1 通路	血液
	mTOR 信号通路	组织活检
基因组失衡	单细胞/NGS, SNP 分析	血液
	DNA 修复	PBMC
	DNA 修饰的测量	组织活检
	长散在核元件	肝细胞
	逆转录酶	
端粒功能障碍	端粒长度	血液
	DNA 损伤应答标志物	PBMC
	端粒酶活性	组织活检
	端粒中点	
细胞衰老	p16、p21、p53	血液
	组织学标记物(SABG、TAF、SAD)	PBMC
	SASP 产物、miRNA、循环 mtDNA	组织活检
	胞外囊泡和微囊泡	脑脊液
	循环 p16Ink4A ⁺ CD3 ⁺ T 细胞	尿液
表观遗传改变	甲基化	血液
	组蛋白乙酰化作用	PBMC
	非编码 RNA	组织活检 拭子
细胞间通信改变	神经、内分泌、神经/内分泌系统(多巴胺能系统、肾上腺素能系统、肾素-血管紧张素系统、胰岛素/IGF-1 通路、性激素)调控细胞基因表达的细胞因子(如 VEGF、YAP、IL-37、GDF-11、TIMP2、MIP1 α)	血液 PBMC 组织活检

注:mtDNA 为线粒体 DNA;NAD⁺ 为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;Sirtuins 为 NAD⁺ 依赖性蛋白质去乙酰化酶家族;IGF-1 为胰岛素样生长因子 1;mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;NGS 为二代测序;SNP 为单核苷酸多态性;SABG 为 β -半乳糖苷酶;TAF 为肿瘤相关成纤维细胞;SAD 为衰老相关卫星扩张;SASP 为衰老相关的外分泌表型;miRNA 为微小 RNA;p16Ink4A⁺ 是肿瘤抑制因子之一,其表达与细胞衰老有关;IGF-1 为胰岛素样生长因子-1;VEGF 为血管内皮生长因子;YAP 为 Yes 相关蛋白;IL-37 为白细胞介素-37;GDF-11 为生长分化因子-11;TIMP2 为金属蛋白酶组织抑制剂 2;MIP1 α 为巨噬细胞炎性蛋白 1 α ;PBMC 为外周血单核细胞。

4 衰弱的潜在生物标志物

指南介绍了基于组学的 FRAILOMIC 计划^[27],以及在探索阶段所发现的多种潜在的生物标志物,包括来自基因与转录组学、蛋白组学、代谢组学和传统非组学的生物标志物(见表 2)。例如,可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)被证实可独立预测衰弱个体的死亡率,这表明 sRAGE 水平可能有助于预后评估和治疗分层^[28]。衰弱人群的血浆 3-甲基组氨酸、血浆 3-甲基组氨酸/尿素氮和血浆 3-甲基组氨酸/估算的肾小球滤过率比明显高于健壮者,而且这些生物标志物与体弱状态呈正相关,说明这些标志物可能是识别衰弱或衰弱高风险人群的潜在生物标志物,而且可能存在阈值,对衰弱有预测价值^[29]。此外,基于衰弱组学的研究发现,衰弱的生物标志物与研究对象的临床特征相关,表明存在不同的衰弱临床表型。组学生物标志物也可能与失能、肌少症或者其他器官特异性疾病相关,并且存在性别、民族和种族差异^[30]。肌少症是衰弱的生物学基础,衰弱和肌少症的共同特征包括肌肉萎缩、活力下降和运动功能减退,且进展通常与不运动的生活方式和疲劳有关^[31-32]。有研究者发现在患有衰弱和肌少症的老年人中 C 反应蛋白升高,而髓过氧化物、白细胞介素 8、单核细胞趋化蛋白 1、血小板源性生长因子 BB 降低^[33]。GRIN2B 基因与认知缺陷相关,因此被认为是早期诊断衰弱的一个潜在的标志物,可能在人类长寿中发挥作用^[34]。

5 指南更新

2019 年 ICFSR 制定了肌少症和衰弱生物标志物指南^[7],其指出衰弱是一种与衰老相关的老年综合征,与本指南一样也强调了衰弱是多个生理系统的失调,单一的衰弱生物标志物作用有限,因此,应将未来的工作重心放在生物组学研究。但是 2019 年 ICFSR 制定的肌少症和衰弱生物标志物指南^[7]中对衰弱标志物的探讨侧重在肌少症对衰弱的影响,衰弱的机制包括慢性炎症、下丘脑-垂体-肾上腺轴对压力的反应、葡萄糖-胰岛素动力学改变、内分泌失调等,这与本指南所示的标志物有部分重合,但多局限在细胞、蛋白质水平,本指南从组学角度对基因水平的潜在衰弱生物标志物,以及可以检测到的生物递质也进行了阐述。

表 2 FRAILOMIC 计划在探索阶段所发现的
潜在生物标志物

基因与转录组学	Sistemas Genomicos	256 个单核苷酸多态性备选基因分型: IL4、IL7、IL17A、FASLG、MTOR、BCL2L1、FAS、OAZ1_HK、PMAIP1、IL10、NFE2L2、IL6、IFNG、TGFB1、PPARGC1A、TP53、PPARD、B2M_HK
	Life Length	端粒长度
	Evercyte	96 种循环 miRNA (衰老/老化/炎症/长寿、骨代谢、肌肉骨骼功能、骨折风险、心血管疾病)
	Sermas	研究报道与编码低氧诱导因子相关的靶基因: HIF、ACE2、ARG2、CXCL10、EGLN3、EPAS1、MAS1、HMOX2、HIF1A、HIF3A、IL10、IL6、KDR、NOS2、NFE2L2、PTGS2、SOD2、SIRT1、CXCL2、TXNRD1、CYP27B1、VDR
蛋白组学	Innsbruck	衰老内皮细胞分泌蛋白的血清浓度
	Cardiff	JAG1、IGFBP6、VERSICAN 血糖糖化蛋白水平及其可溶性受体和认知功能生物标志物: CCL11、RAGE
	Sermas	低氧诱导因子的血清浓度
	DIFE	氧化蛋白质: 羰基化蛋白质、3-硝基酪氨酸
	Mosaiques	尿蛋白分析
代谢组学	U. Valencia	代谢物: FFAA-CH2& 二别异亮氨基、羧戊酸 & 乳酸 & 苏氨酸、赖氨酸/缬氨酸、CH2-异亮氨酸 & CH-CH2-CH2
传统非组学生物标志物	Parma	与衰弱相关的传统标志物: SuPAR、ProBNP、Troponin T、VCAM、ICAM-1、MMP-9、MMP-11、ACTIVIN-A、ADIPONECTIN、MYOSTATIN、GALECTIN-3、PCT、ESTRADIOL、A. N. A
	U. Valencia	尿液中的脂质氧化应激生物学标志物: 丙二醛、多肽
	DIFE	脂溶性微量元素、25-羟维生素 D、D ₂ 、D ₃ 、总叶黄素-玉米黄质 β、α-胡萝卜素、视黄醇、羰基蛋白、3-硝基酪氨酸、生育酚、-生育酚、-隐黄质、番茄红素、叶黄素/玉米黄质

注: JAG1 为锯齿状典型 Notch 配体 1; IGFBP6 为胰岛素样生长因子结合蛋白 6; VERSICAN 为多功能蛋白聚糖; CCL11 为干扰趋化因子 11; RAGE 为高级糖基化终产物受体; FFAA 为游离脂肪酸; CH_n-为含碳基团; SuPAR 为可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体; ProBNP 为 B 型脑钠肽前体; Troponin T 为肌钙蛋白 T; VCAM 为血管细胞黏附分子; ICAM-1 为细胞间黏附因子-1; MMP 为基质金属蛋白酶; ACTIVIN-A 为激活素-a; ADIPONECTIN 为脂联素; MYOSTATIN 为肌生成抑制素; GALECTIN-3 为半乳糖凝集素-3; PCT 为降钙素原; ESTRADIOL 为雌二醇; A. N. A 为腺苷酸。

6 总结与展望

健康老龄化旨在增龄过程中延缓衰老和保持躯体功能,将工作重心从治疗疾病转移到维持老年人功能、保持老年人生活独立性。衰老的生物学机制研究有助于识别生物年龄,如能及时有效干预潜在的危险因素,可延缓生物年龄的进展,预防衰弱和失能,促进健康老龄化。理想的健康老龄化生物标志物应与增龄导致的疾病和功能下降相关,能反映多个系统衰老情况,具有预测价值且为无创检测,而目前已知的生物标志物尚不能完全满足以上条件^[35]。由于衰老过程的复杂性,单一的生物标志物可能对识别生物学衰老的作用有限^[2,30]。因此,已有学者^[36]将组学和综合生物信息学方法用于探索衰老和衰弱的潜在生物标志物,为深入研究衰老和衰弱的病理生理机制提供了有效的新型方法。此外,应促进研究成果转化,重视对躯体评估工具的革新,还要考虑经济成本^[35]。探索衰老的生物学机制和识别生物年龄的标志物,指南强调要进行老年科学的跨学科发展。通过组学和综合生物信息学方法对潜在生物标志物进行更广泛地筛选,进而推进探索进程。其他技术如诱导多能干细胞对衰老标志物的研究也可推动个体化医疗的发展。

参 考 文 献

[1] SIERRA F. Geroscience and the coronavirus pandemic: the whack-a-mole approach is not enough [J]. J Am Geriatr Soc, 2020, 68 (5): 951-952.

[2] WILEY C D, FLYNN J M, MORRISSEY C, et al. Analysis of individual cells identifies cell-to-cell variability following induction of cellular senescence [J]. Aging Cell, 2017, 16 (5): 1043-1050.

[3] SOLOVEV I, SHAPOSHNIKOV M, MOSKALEV A. Multi-omics approaches to human biological age estimation [J]. Mech Ageing Dev, 2020, 185: 111192.

[4] ASHIQUR RAHMAN S, GIACOBBI P, PYLES L, et al. Deep learning for biological age estimation [J]. Brief Bioinform, 2021, 22 (2): 1767-1781.

[5] GALKIN F, MAMOSHINA P, ALIPER A, et al. Biohorology and biomarkers of aging: Current state-of-the-art, challenges and opportunities [J]. Ageing Res Rev, 2020, 60: 101050.

[6] LEBRASSEUR N K, DE CABO R, FIELDING R, et al. Identifying biomarkers for biological age: geroscience and the ICFSR task force [J]. J Frailty Aging, 2021, 10 (3): 196-201.

[7] RODRIGUEZ-MAÑAS L, ARAUJO DE CARVALHO I, BHASIN S, et al. ICFSR task force perspective on biomarkers for sarcopenia and frailty [J]. J Frailty Aging, 2020, 9 (1): 4-8.

[8] SIERRA F, KOHANSKI R. Geroscience and the trans-NIH Gero-

- science Interest Group, GSIG[J]. *Geroscience*, 2017, 39(1):1-5.
- [9] KENNEDY B K, BERGER S L, BRUNET A, et al. Geroscience; linking aging to chronic disease[J]. *Cell*, 2014, 159(4):709-713.
 - [10] BURCH J B, AUGUSTINE A D, FRIEDEN L A, et al. Advances in geroscience; impact on healthspan and chronic disease[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(Suppl 1):1-3.
 - [11] SIERRA F. The Emergence of geroscience as an interdisciplinary approach to the enhancement of health span and life span[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(4):a025163. DOI:10.1101/cshperspect. a025163.
 - [12] BEARD J R. Editorial; linking geroscience and integrated care to reinforce prevention [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2020, 7(2):68-69.
 - [13] RIVERO-SEGURA N A, BELLO-CHAVOLLA O Y, BARRERA-VÁZQUEZ O S, et al. Promising biomarkers of human aging; In search of a multi-omics panel to understand the aging process from a multidimensional perspective [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64:101164.
 - [14] TANAKA T, BASISTY N, FANTONI G, et al. Plasma proteomic biomarker signature of age predicts health and life span [J/OL]. *Elife*, 2020, 9:e61073. DOI:10.7554/eLife.61073.
 - [15] YU M, ZHANG H, WANG B, et al. Key signaling pathways in aging and potential interventions for healthy aging [J]. *Cells*, 2021, 10(3):660.
 - [16] BELLONI G, CESARI M. Frailty and intrinsic capacity; two distinct but related constructs [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6:133.
 - [17] CESARI M, ARAUJO DE CARVALHO I, AMUTHAVALLI THIY-AGARAJAN J, et al. Evidence for the domains supporting the construct of intrinsic capacity [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73(12):1653-1660.
 - [18] MOSKALEV A, GUVATOVA Z, LOPES I A, et al. Targeting aging mechanisms; pharmacological perspectives [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(4):266-280.
 - [19] DODIG S, ČEPELAK I, PAVIĆ I. Hallmarks of senescence and aging [J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2019, 29(3):030501.
 - [20] FRAGALA M S, CADORE E L, DORGO S, et al. Resistance training for older adults; position statement from the National Strength and Conditioning Association [J]. *J Strength Cond Res*, 2019, 33(8):2019-2052.
 - [21] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153(6):1194-1217.
 - [22] BESWICK A D, REES K, DIEPPE P, et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people; a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2008, 371(9614):725-735.
 - [23] GILL T M, BAKER D I, GOTTSCHALK M, et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(14):1068-1074.
 - [24] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe [J]. *Cell*, 2023, 186(2):243-278.
 - [25] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis; an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
 - [26] DING H, CHEN S, PAN X, et al. Transferrin receptor 1 ablation in satellite cells impedes skeletal muscle regeneration through activation of ferroptosis [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(3):746-768.
 - [27] RODRÍGUEZ-MAÑAS L. Use of biomarkers [J]. *J Frailty Aging*, 2015, 4(3):125-128.
 - [28] BUTCHER L, CARNICERO J A, GOMEZ CABRERO D, et al. Increased levels of soluble Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) are associated with a higher risk of mortality in frail older adults [J]. *Age Ageing*, 2019, 48(5):696-702.
 - [29] KOCHLIK B, STUETZ W, PÉRÈS K, et al. Associations of plasma 3-methylhistidine with frailty status in French Cohorts of the FRAILOMIC Initiative [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):1010.
 - [30] SKOV J, KRISTIANSEN K, JESPERSEN J, et al. Status and perspectives of biomarker validation for diagnosis, stratification, and treatment [J]. *Public Health*, 2021, 190:173-175.
 - [31] LANDI F, CALVANI R, CESARI M, et al. Sarcopenia as the biological substrate of physical frailty [J]. *Clin Geriatr Med*, 2015, 31(3):367-374.
 - [32] COELHO-JUNIOR H J, MARZETTI E, PICCA A, et al. Protein intake and frailty; a matter of quantity, quality, and timing [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10):2915.
 - [33] MARZETTI E, CALVANI R, CESARI M, et al. Operationalization of the physical frailty & sarcopenia syndrome; rationale and clinical implementation [J]. *Transl Med UniSa*, 2015, 13:29-32.
 - [34] MEKLI K, STEVENS A, MARSHALL A D, et al. Frailty Index associates with GRIN2B in two representative samples from the United States and the United Kingdom [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0207824. DOI:10.1371/journal.pone.0207824.
 - [35] GUERVILLE F, DE SOUTO BARRETO P, ADER I, et al. Revisiting the hallmarks of aging to identify markers of biological age [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2020, 7(1):56-64.
 - [36] ZIERER J, MENNI C, KASTENMÜLLER G, et al. Integration of 'Omics' data in aging research; from biomarkers to systems biology [J]. *Aging Cell*, 2015, 14(6):933-944.

(收稿日期:2023-10-05)