

孟德尔随机化在衰弱相关研究中的应用

黄丽娟¹, 王敏娟^{2*}

¹西安医学院第一附属医院全科医学科, 陕西 西安

²西安医学院第三附属医院全科医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年12月29日; 录用日期: 2026年1月23日; 发布日期: 2026年2月2日

摘要

随着全球人口老龄化进程的加速, 衰弱已成为影响老年人健康的重要公共卫生问题, 而传统观察性研究因混杂偏倚和反向因果限制难以阐明其确切病因, 孟德尔随机化为病因探究提供了新途径。该研究系统回顾了近年来以衰弱为结局指标的孟德尔随机化研究进展, 着重介绍了此方法在生活行为方式(吸烟、饮酒、睡眠特征、饮食、体育活动)、疾病(心脏代谢疾病、炎症性肠病、抑郁)及生物标志物(肠道微生物、血脂)等暴露因素与衰弱因果关系验证中的应用, 丰富了衰弱的致病因素和防治思路, 为后续临床和公共卫生决策提供了理论依据。

关键词

衰弱, 孟德尔随机化, 生活行为方式, 疾病, 生物标志物

Application of Mendelian Randomization in Frailty-Related Research

Lijuan Huang¹, Minjuan Wang^{2*}

¹Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of General Medicine, The Third Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: December 29, 2025; accepted: January 23, 2026; published: February 2, 2026

Abstract

With the accelerating pace of global population aging, frailty has become a critical public health issue affecting the health of older adults. Traditional observational studies are limited by confounding bias and reverse causality, making it difficult to elucidate its exact etiology. Mendelian Randomization (MR) provides a novel approach for etiological investigation. This study systematically reviews recent progress in MR research with frailty as the outcome measure, focusing on the application of

*通讯作者。

文章引用: 黄丽娟, 王敏娟. 孟德尔随机化在衰弱相关研究中的应用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 520-531.
DOI: 10.12677/acm.2026.162421

this method in validating causal relationships between frailty and exposure factors such as lifestyle behaviors (smoking, alcohol consumption, sleep patterns, diet, physical activity), diseases (cardiometabolic diseases, inflammatory bowel disease, depression) and biomarkers (gut microbiota, blood lipids), enriching the understanding of pathogenic factors and prevention strategies for frailty, and providing a theoretical basis for subsequent clinical and public health decision-making.

Keywords

Frailty, Mendelian Randomization, Lifestyle Behaviors, Diseases, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据第七次全国人口普查的统计数据[1]显示,我国 65 周岁及以上的老年群体规模已达 1.9 亿,在全国总人口中的占比为 13.50%,相关预测表明,到 2040 年,该年龄段人口占比将突破 20%大关。我国现已正式步入老龄化社会,人口老龄化速度快且呈加速发展趋势。在人口老龄化持续加剧的背景下,老年健康问题逐渐成为公共卫生领域的研究热点。其中,衰弱(frailty)作为影响老年人健康水平的关键因素[2],其重要性愈发凸显。衰弱指的是老年群体因生理机能储备下降,致使机体易感性增强、应激耐受性降低的一种非特异性病理状态。处于该状态的老年人,在遭遇轻微外部刺激时,极易诱发跌倒、谵妄及残疾等一系列不良临床事件[3]。流行病学调查[4]显示,我国老年群体中衰弱问题较为突出,社区老年人群的衰弱患病率达 12.8%,医院就诊老年人群为 22.6%,而养老机构中的老年人群更高达 44.3%。由于衰弱与跌倒、骨折、住院治疗、功能残疾及死亡等不良健康事件密切相关,患有衰弱的老年人不仅生活质量显著降低,往往还需要更多的医疗支出与资源投入,这无疑给个人和家庭带来沉重的经济压力,同时也对社会保障体系形成严峻挑战[5]。因此,尽早探索衰弱的病因,以延缓衰弱的发生和进展,显得至关重要。

尽管流行病学研究已识别出吸烟、饮酒、睡眠障碍、慢性疾病等诸多衰弱相关危险因素,但现有研究多基于传统观察性方法,易受混杂偏倚和反向因果效应的制约,难以准确判定因果关系,致使预防干预措施缺乏针对性和科学依据。因此,亟需引入可靠的因果推断方法,深入解析衰弱的发病机制,为衰弱早期防控与进程延缓提供坚实的理论依据。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)研究借助与暴露因素紧密关联的遗传变异作为工具变量,通过对比不同基因型个体在表型或疾病表现上的差异,进而探究暴露因素与健康结局之间的因果联系[6]。其理论根基源于孟德尔遗传定律,由于遗传变异在群体中的分配遵循随机原则,且不易受环境、行为等混杂因素干扰,因此能有效规避混杂偏倚及反向因果效应,使其成为推断因果关系的可靠手段[7]。根据研究样本统计量来源的不同,MR 模型可以分为单样本 MR 模型和两样本 MR 模型,常用的统计方法包括逆方差加权(Inverse-Variance Weighted, IVW)、MR-Egger 回归、加权中值估计和惩罚加权中值估计,其中逆方差加权法是 MR 汇总和分析数据的标准方法[8]。同时,为了克服 MR 模型在实际运用过程中所面临的一些局限性问题,得到有效、稳健的估计量,MR 研究常需进行敏感性分析[9],比如进行异质性[10]、多效性[11]检验,从而更精确地推断暴露与结局是否存在因果关系。近年来,随着生物医学领域不断发现大量与特定表型相关的遗传变异,加之众多大样本全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)数据的公开,越来越多的研究者采用该方法从遗传学层面剖析疾病危险因素,评估各因素与疾病间的因果关联。本文对 MR 方法应用于衰弱病因研究的相关进展展开系统综述,重点阐述生活行为方式

(吸烟、饮酒、睡眠特征、饮食、体育活动)、疾病(心脏代谢疾病、炎症性肠病、抑郁)及生物标志物(肠道微生物、血脂)等暴露因素与衰弱间的因果关系(见表 1), 对传统观察性研究结论进行验证和补充, 进一步明晰衰弱的发病机制, 为临床延缓衰弱进展的干预措施制定提供理论依据与创新思路。

Table 1. Summary of frailty as an outcome measure in Mendelian randomization studies

表 1. 衰弱作为结局指标在 MR 中的研究汇总

暴露因素	结局指标	样本来源	样本量	研究结论	参考文献
吸烟	FI	欧洲英国生物库	吸烟 N = 2,669,029, FI N = 175,226	吸烟和衰弱存在正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.345$, 95% $CI = 0.316\sim 0.374$, $P = 1.36E-11$) 敏感性分析($\beta = 0.325$, 95% $CI = 0.235\sim 0.415$, $P = 1.15E-12$)	[13]
饮酒	FI	欧洲英国生物库	饮酒 N = 2,428,851, FI N = 175,226	饮酒量和衰弱存在提示性的负相关 IVW 方法($\beta = -0.090$, 95% $CI = -0.151\sim -0.029$, $P = 0.003$) 敏感性分析($\beta = -0.210$, 95% $CI = -0.279\sim -0.141$, $P = 2.37E-09$)	[13]
饮酒	FFS, FI	欧洲英国生物库	饮酒 N = 1,232,091, FFS N = 386,565, FI N = 175,226	饮酒和 FFS 存在正因果关系 IVW 方法($\beta = -0.01$, 95% $CI = -0.020\sim -0.001$, $P = 0.030$) 敏感性分析($\beta = -0.011$, 95% $CI = -0.020\sim -0.002$, $P = 0.021$) 未发现饮酒和 FI 存在因果关系 IVW 方法($\beta = -0.004$, 95% $CI = -0.029\sim 0.021$, $P = 0.747$) 敏感性分析($\beta = 0.049$, 95% $CI = -0.037\sim 0.135$, $P = 0.619$)	[16]
酒精频率	FI	欧洲英国生物库	酒精频率 N = 462,346, FI N = 164,610	酒精频率和衰弱存在显著的正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.109$, 95% $CI = 0.064\sim 0.154$, $P = 2.1E-6$) 敏感性分析($\beta = 0.096$, 95% $CI = 0.038\sim 0.154$, $P < 0.001$)	[17]
失眠	FI	欧洲英国生物库	失眠 N = 462,341, FI N = 175,226	失眠和衰弱存在正因果关系 IVW 方法($OR = 2.27$, 95% $CI = 1.97\sim 2.61$, $P = 8.59E-31$) 敏感性分析($OR = 2.01$, 95% $CI = 1.67\sim 2.42$, $P = 1.32E-13$)	[20]
白天打盹	FI	欧洲英国生物库	白天打盹 N = 462,400, FI N = 175,226	白天打盹和衰弱存在正因果关系 IVW 方法($OR = 1.30$, 95% $CI = 1.16\sim 1.46$, $P = 5.23E-06$) 敏感性分析($OR = 1.32$, 95% $CI = 1.14\sim 1.54$, $P = 2.30E-04$)	[20]
睡眠呼吸暂停综合征	FI	欧洲英国生物库	睡眠呼吸暂停综合征 N = 476,853, FI N = 175,226	睡眠呼吸暂停综合征和衰弱存在正因果关系 IVW 方法($OR = 1.03$, 95% $CI = 1.00\sim 1.05$, $P = 1.49E-02$) 敏感性分析($OR = 1.04$, 95% $CI = 1.01\sim 1.07$, $P = 4.34E-03$)	[20]
早晨起床	FI	欧洲英国生物库	早晨起床 N = 461,658, FI N = 175,226	早晨起床和衰弱存在负因果关系 IVW 方法($OR = 0.83$, 95% $CI = 0.75\sim 0.93$, $P = 1.01E-03$) 敏感性分析($OR = 0.88$, 95% $CI = 0.77\sim 1.00$, $P = 4.34E-02$)	[20]

续表

打鼾	FI	欧洲英国生物库	打鼾 N = 430,438, FI N = 175,226	打鼾和衰弱存在负因果关系 IVW 方法($OR = 0.84$, 95% $CI = 0.68\sim 1.05$, $P = 1.26E-01$) 敏感性分析($OR = 0.93$, 95% $CI = 0.72\sim 1.19$, $P = 5.64E-01$)	[20]
睡眠时间	FI	欧洲英国生物库	睡眠时间 N = 460,099, FI N = 175,226	睡眠时间和衰弱存在负因果关系 IVW 方法($OR = 0.75$, 95% $CI = 0.67\sim 0.83$, $P = 3.19E-08$) 敏感性分析($OR = 0.77$, 95% $CI = 0.68\sim 0.87$, $P = 4.81E-05$)	[20]
不吃早餐	FI	欧洲英国生物库	不吃早餐 N = 193,860, FI N = 175,226	不吃早餐与衰弱存在显著正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.29$, 95% $CI = 0.12\sim 0.45$, $P = 0.003$) 敏感性分析($\beta = 0.28$, 95% $CI = 0.10\sim 0.48$, $P = 0.002$)	[22]
谷物摄入	衰弱症	欧洲英国生物库	谷物摄入 N = 441,640, 衰弱 N = 175,226	谷物摄入与衰弱存在负因果关系 IVW 方法($OR = 0.756$, 95% $CI = 0.679\sim 0.841$, $P < 0.001$) 敏感性分析($OR = 0.754$, 95% $CI = 0.652\sim 0.872$, $P < 0.001$)	[24]
水果摄入	衰弱症	欧洲英国生物库	水果摄入 N = 446,462, 衰弱 N = 175,226	水果摄入与衰弱存在负因果关系 IVW 方法($OR = 0.881$, 95% $CI = 0.777\sim 0.999$, $P = 0.048$) 敏感性分析($OR = 0.945$, 95% $CI = 0.790\sim 1.130$, $P = 0.534$)	[24]
蔬菜摄入	衰弱症	欧洲英国生物库	蔬菜摄入 N = 448,651, 衰弱 N = 175,226	蔬菜摄入与衰弱不存在因果关系 IVW 方法($OR = 1.201$, 95% $CI = 0.960\sim 1.501$, $P = 0.109$) 敏感性分析($OR = 1.291$, 95% $CI = 0.981\sim 1.700$, $P = 0.069$)	[24]
中等强度体育活动(MVPA)	FI	欧洲英国生物库	MVPA N = 608,595, FI N = 175,226	MVPA 水平与衰弱存在负因果关系 IVW 方法($\beta = -0.28$, 95% $CI = -0.40\sim -0.16$, $P = 9.9 \times 10^{-6}$) 敏感性分析($\beta = -0.27$, 95% $CI = -0.39\sim -0.14$, $P = 6.1 \times 10^{-5}$)	[27]
自我报告的剧烈活动	FI	欧洲英国生物库	自我报告的剧烈活动 N = 261,005, FI N = 175,226	自我报告的剧烈活动与衰弱存在负因果关系 IVW 方法($\beta = -0.13$, 95% $CI = -0.20\sim -0.05$, $P = 7.9 \times 10^{-4}$) 敏感性分析($\beta = -0.18$, 95% $CI = -0.28\sim -0.07$, $P = 1.5 \times 10^{-10}$)	[27]
休闲屏幕时间(LST)	FI	欧洲英国生物库	LST N = 526,725, FI N = 175,226	休闲屏幕时间与衰弱呈正相关 IVW 方法($\beta = 0.18$, 95% $CI = 0.14\sim 0.22$, $P = 5.2 \times 10^{-20}$) 敏感性分析($\beta = 0.14$, 95% $CI = 0.10\sim 0.19$, $P = 0.0011$)	[27]
冠状动脉疾病(CAD)	FI	欧洲英国生物库	CAD N = 60,801, FI N = 164,610	CAD 与衰弱存在显著的正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.038$, 95% $CI = 0.018\sim 0.058$, $P = 2.7E-4$) 敏感性分析($\beta = 0.043$, 95% $CI = 0.016\sim 0.071$, $P = 0.0017$)	[17]
2 型糖尿病(T2DM)	FI	欧洲英国生物库	T2DM N = 62,892, FI N = 164,610	T2DM 与衰弱存在显著的正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.046$, 95% $CI = 0.032\sim 0.061$, $P = 3.9E-10$) 敏感性分析($\beta = 0.040$, 95% $CI = 0.021\sim 0.058$, $P < 0.001$)	[17]

续表

缺血性 脑卒中(IS)	FI	欧洲英国 生物库	IS N = 34,217, FI N = 164,610	IS 与衰弱存在显著的正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.060$, 95% $CI = 0.02 \sim 0.092$, $P = 2.6E-4$) 敏感性分析($\beta = 0.057$, 95% $CI = 0.013 \sim 0.102$, $P = 0.011$) AF 与衰弱存在显著的正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.022$, 95% $CI = 0.01 \sim 0.033$, $P = 4.1E-4$) 敏感性分析($\beta = 0.023$, 95% $CI = 0.005 \sim 0.042$, $P = 0.013$) IBD 与衰弱存在正因果关系 IVW 方法($OR = 1.015$, 95% $CI = 1.005 \sim 1.025$, $P = 0.004$) 敏感性分析($OR = 1.007$, 95% $CI = 0.994 \sim 1.020$, $P = 0.284$) CD 与衰弱存在正因果关系 IVW 方法($OR = 1.018$, 95% $CI = 1.0 \sim 1.027$, $P < 0.05$) 敏感性分析($OR = 1.015$, 95% $CI = 1.003 \sim 1.026$, $P < 0.05$) UC 与衰弱存在正因果关系 IVW 方法($OR = 1.016$, 95% $CI = 1.005 \sim 1.027$, $P < 0.05$) 敏感性分析($OR = 1.009$, 95% $CI = 0.995 \sim 1.023$, $P = 0.194$) 抑郁症和衰弱存在双向因果关系 IVW 方法(正向, $OR = 1.30$, 95% $CI = 1.23 \sim 1.37$, $P = 6.54E-22$; 反向, $OR = 1.69$, 95% $CI = 1.33 \sim 2.16$, $P = 2.09E-05$) 敏感性分析(正向, $OR = 1.31$, 95% $CI = 1.24 \sim 1.38$, $P = 1.42E-21$; 反向, $OR = 1.57$, 95% $CI = 1.24 \sim 1.98$, $P = 1.53E-04$) 粪甾醇真杆菌、阿利森细菌数、双歧杆菌属、霍氏菌属和瘤胃球菌属和衰弱存在暗示性的正因果关系, 而反刍真杆菌、阿克曼氏菌属、丁酸弧菌属、链杆菌属、克里斯滕森菌科 R-7 和脱氯菌科 UCG-011 和衰弱存在暗示性的负因果关系($P < 5 \times 10^{-8}$) LDL-C 终身降低与中老年衰弱风险下降存在遗传关联 IVW 方法(LDL-C 每下降一个 SD, FI 下降 0.23%, 95% $CI = -0.18 \sim -0.27$, $P < 0.0005$) 敏感性分析 LDL-C 每下降一个 SD, FI 下降 0.19%, 95% $CI = -0.28 \sim -0.11$) LDL-C 和衰弱存在正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.054$, 95% $CI = 0.037 \sim 0.071$, $P = 5.2E-10$) 敏感性分析($\beta = 0.057$, 95% $CI = 0.036 \sim 0.079$, $P < 0.001$) RC 和衰弱存在正因果关系 IVW 方法($\beta = 0.059$, 95% $CI = 0.033 \sim 0.085$, $P = 1.05E-05$) 敏感性分析($\beta = 0.063$, 95% $CI = 0.032 \sim 0.093$, $P = 5.18E-05$)	[17]
房颤(AF)	FI	欧洲英国 生物库	AF N = 60,620, FI N = 164,610		[17]
炎症性 肠病(IBD)	FI	欧洲英国 生物库	IBD N = 12,882, FI N = 175,226		[35]
克罗恩病 (CD)	FI	欧洲英国 生物库	CD N = 5956, FI N = 175,226		[35]
溃疡性 结肠炎(UC)	FI	欧洲英国 生物库	UC N = 6968, FI N = 175,226		[35]
抑郁症	衰弱	欧洲英国 生物库	-		[40]
肠道微生物	FI	MiBioGen 联合体, 欧洲英国 生物库	肠道微生物 N = 18,340, FI N = 175,226		[44]
低密度脂 蛋白胆固醇 (LDL-C)	FI	欧洲英国 生物库	LDL-C N = 378,161, FI N = 335,034		[48]
低密度脂 蛋白胆固醇 (LDL-C)	FI	欧洲英国 生物库	LDL-C N = 173,082, FI N = 164,610		[17]
残余胆固醇 (RC)	FI	欧洲英国 生物库	RC N = 115,082, FI N = 386,565		[49]

注: FI: Frailty Index, 衰弱指数, FFS: Fried Frailty Score, Fried 衰弱评分, 均为评估衰弱的指标。

2. 本文文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)等数据库,检索时间设定为建库至 2025 年 10 月。第一步,中文检索词包括“衰弱”、“致病因素”,英文检索词包括“frailty”、“pathogenic factor”,明确研究因素为:生活行为方式(吸烟、饮酒、睡眠特征、饮食、体育活动)、疾病(心脏代谢疾病、炎症性肠病、抑郁)及生物标志物(肠道微生物、血脂)。第二步,将各研究因素分别作为暴露因素与“衰弱”、“孟德尔随机化”组合,进行中英文文献检索。纳入条件:文献应包含各研究因素对衰弱产生影响的相关内容,以及运用孟德尔随机化探究各暴露因素与衰弱关联的研究。排除条件:剔除与本研究主题不相关、质量不达标以及无法获取完整文本的文献。

3. MR 在衰弱病因研究中的应用

目前,MR 已在衰弱病因研究领域有了一定范围的应用,主要包括探索生活行为方式、常见疾病及生物标志物与衰弱的因果关系,下面就每个领域分别进行阐述。

3.1. 生活行为方式与衰弱

3.1.1. 吸烟、饮酒

既往观察性研究显示许多生活行为方式与衰弱风险相关,其中吸烟、饮酒作为常见的可改变危险因素,受到广大学者的关注。一项关于五项研究的系统综述[12]提供了吸烟作为社区居民衰弱状况恶化的预测因素的证据,但强调无法确定其中的因果关系。Lv 等[13]通过利用吸烟和衰弱的 GWAS 汇总数据进行双样本 MR,结果显示遗传预测的吸烟与衰弱指数(Frailty Index, FI)增加显著相关。当前的 MR 研究进一步证实了吸烟会加剧衰弱程度的因果关系,比传统的观察性研究更不容易受到混淆因素的影响,为倡导和推行戒烟行动提供了科学依据。

相较于吸烟与衰弱之间的关联研究,有关饮酒与衰弱风险的纵向研究情况则要复杂得多,多项研究结论相悖。一项荟萃分析[14]显示,大量饮酒的社区中老年人比不饮酒者出现衰弱事件的风险低,这一现象或许和适度饮酒能够增强社交、降低孤独感有关,而这也可能正是适度饮酒对衰弱起保护作用的原因。另一项 30 年的纵向随访研究[15]指出,中年时高饮酒量(但不是零)预示着老年衰弱,而老年时零饮酒量与衰弱相关,这可能会受到反向因果关系的影响。Lv 等[13]的 MR 研究显示,遗传层面上饮酒量与 FI 存在提示性的负相关,为饮酒对衰弱的因果保护作用提供了提示性证据。Xin 等[16]分别以 FI、Fried 衰弱评分(Fried Frailty Score, FFS)作为衰弱指标进行 MR 研究,发现饮酒与 FFS 之间存在保护性因果关系,但未发现饮酒与 FI 之间存在显著的因果关系,这种结果差异或许可以用 GAWs 中不同衰弱诊断标准解释:通过 FI 衡量的衰弱群体,可能因潜在健康状况(如疾病、残疾)减少或停止饮酒,从而引入反向因果关系,干扰研究结果。同时,Zhang 等[17]的 MR 研究指出,酒精频率与衰弱风险增加存在显著的遗传因果关系。当前研究不仅与前期观察性研究相悖,各项 MR 研究之间也互有局限,由于研究设计、样本选取和评估指标的不同,结果存在差异,表明饮酒与衰弱之间可能并非简单的线性关联。未来需要基于年龄、性别、群体分层,结合饮酒量和饮酒频率开展差异化研究设计,综合考虑多因素,以明确饮酒与衰弱之间的真实因果关系,从而有助于预防策略的实施。

3.1.2. 睡眠特征

当前,全球范围内睡眠障碍的罹患率呈上升态势,约半数老年人称存在睡眠问题,越来越多的研究表明,睡眠特征与衰弱之间存在关系。Pourmotaabedp 等[18]通过系统综述和荟萃分析研究发现,长时间(超过 8 小时)和短时间(低于 6 小时)的睡眠会增加衰弱的风险。一项横断面研究[19]指出,存在睡眠障碍

的老年人发生衰弱的几率更高, 而本身衰弱的老年人也更容易出现睡眠障碍, 两者之间相互影响, 最终导致身体机能的下降。Deng 等[20]通过 MR 探究七种睡眠特征与衰弱之间的因果关系, 发现失眠、白天打盹和睡眠呼吸暂停综合征与衰弱呈正因果关系, 而早晨起床、打鼾与睡眠时间与衰弱呈负因果关系; 研究同时进行了反向 MR, 结果显示, 衰弱与失眠、白天打盹和睡眠呼吸暂停综合征存在正向关联, 与睡眠时间呈负相关。该 MR 为睡眠特征、衰弱之间单向或双向的因果联系提供了新证据。不过, 研究中睡眠特征的 GWAS 数据源于自我报告, 而非客观评估, 可能存在偏差。未来需更完善的 GWAS 客观数据, 并在不同人群中进一步验证。

3.1.3. 饮食方面

早餐对人体新陈代谢至关重要, 被视为一天中最重要的一餐, 但在当今社会常因各种原因被跳过, 这可能引发一系列健康问题。有研究[21]表明, 每日规律吃早餐可能降低衰弱的发生率。Zhang 等[22]的研究进一步证实, 不吃早餐与衰弱程度增加之间存在显著因果关系。可见, 养成吃早餐的习惯对预防衰弱、维持身心健康至关重要。

膳食纤维是一种无法被人体消化吸收的重要营养物质, 它能促进肠道蠕动, 与肠道内有毒物质结合并排出体外, 对维持机体健康起着关键作用。一项横断面研究[23]指出, 食用谷物、蔬菜和水果等富含膳食纤维的食物, 能有效预防体质衰弱。Li 等[24]的 MR 研究发现, 富含膳食纤维的谷物摄入、水果摄入与衰弱发生风险呈负因果关系, 而蔬菜摄入与衰弱发生风险不存在因果关系。综上, 充足的膳食纤维摄入可能是预防衰弱的一种创新饮食策略, 未来需更多的 GWAS 数据重复研究, 以明确不同膳食纤维摄入与衰弱间的因果关系。

3.1.4. 体育活动

体育活动与衰弱之间的关系一直是研究热点。有研究[25]表明, 社区久坐不动老年人执行结构化的中等强度体育活动(Moderate to Vigorous Physical Activity, MVPA)计划, 两年内衰弱风险未降低。这一结果可能受“久坐不动”这一混杂因素影响。另一项前瞻性研究[26]显示, 控制中等强度体育活动时间和其他协变量后, 每日久坐时间越长, 衰弱发生率越高。Zhou 等[27]基于欧洲人群 GWAS 数据, 提取体育活动和久坐行为相关汇总数据开展的 MR 研究发现, 体育活动分级中, MVPA 水平升高和自我报告的剧烈活动与衰弱风险降低存在因果关系; 久坐行为方面, 休闲屏幕时间(Leisure Screen Time, LST)水平与衰弱风险呈正相关。综上可见, 除了积极增加体育活动外, 针对性采取减少久坐行为的干预措施, 可能对降低衰弱的发生风险具有积极作用。

3.2. 疾病与衰弱

3.2.1. 心脏代谢疾病

衰弱作为一种重要的老年综合征, 常与多个系统的疾病有关, 其中与心脏代谢疾病的关联尤为突出。一项纵向随访研究[28]显示, 患心力衰竭的老年人更易出现衰弱, 而衰弱的老年人患心血管疾病的风险并未增加。另一项关于多病模式和衰弱风险的研究[29]也显示, 衰弱在患有以心血管疾病模式为特征的多病症老年人中最为常见。同时, 诸多证据[30][31]显示, 糖尿病及其危险因素(如代谢综合征、胰岛素抵抗)是导致衰弱风险增加的重要因素。不过, 既往观察性研究易受混杂因素和反向因果影响, 难以判断心脏代谢疾病与衰弱谁先发生及是否存在双向关联。一项涉及心脏代谢疾病对衰弱的 MR 研究[17]显示, 冠状动脉疾病(CAD)、2 型糖尿病(T2DM)、缺血性脑卒中(IS)和房颤(AF)与衰弱风险增加存在显著的遗传因果效应, 同时反向 MR 研究显示, 衰弱与 T2DM、CAD 风险增加存在显著的因果关系, 但与 AF 或 IS 无关。综上, 鉴于双向关联逐渐受到重视, 除了优化对心脏代谢并发症的处理, 针对心脏代谢疾病和衰弱

的共同危险因素(如肥胖、缺乏运动)来设计和实施干预措施,或许能更有效地预防或延缓衰弱进展,进而实现对患者的更优管理,有力推动患者的健康发展。

3.2.2. 炎症性肠病(IBD)

炎症性肠病属于慢性非特异性肠道炎症疾病范畴,其确切病因至今尚未完全阐明。该疾病主要表现为溃疡性结肠炎(UC)与克罗恩病(CD)两种经典类型。在全球人口老龄化加剧的背景下,老年人群 IBD 患病率逐年上升[32]。既往观察性研究[33][34]显示,IBD 患者衰弱发生率显著高于普通人群(随访一年后分别为 61%和 27%),且衰弱与不良后果密切相关,突出表现为再次住院和死亡风险显著增高。一项 MR 研究[35]为避免 IBD 两种亚型对结果的影响,分别纳入与 IBD、UC、CD 相关的不同遗传数据,结果显示,IBD、UC 和 CD 均为衰弱的遗传危险因素,但无证据支持衰弱与 IBD (包括 UC 和 CD)存在明确的遗传关联。综上,IBD (包括 UC 和 CD)是衰弱的重要危险因素,因此临床医生有必要对 IBD (包括 UC 和 CD)患者尽早开展衰弱评估工作,这为预防和干预衰弱提供了全新的视角和方法。

3.2.3. 抑郁

近年来,抑郁症在老年群体中的患病率呈持续上升态势,已成为一个重要的公共卫生问题。既往观察性研究[36][37]揭示了抑郁与衰弱之间的关联,患有晚期抑郁症的老年人发生衰弱风险是无抑郁者的 2~4 倍,且老年男性抑郁者的衰弱风险高于女性,因此要特别注意患有抑郁症的老年男性。同时,有研究[38]提出“衰弱与抑郁在时间进程中相互影响”,认为二者互为彼此发展的危险因素,但另一项研究[39]质疑称,个体层面没有证据显示两者存在相关交叉滞后效应,提示二者可能是由共同原因驱动,而非相互作用。目前观察性研究显示,抑郁与衰弱的双向因果效应尚无定论,存在争议。Sang 等的一项 MR 研究[40]显示,抑郁与衰弱在遗传层面存在双向因果关系,且在单独和组合校正体重指数、月经初潮年龄和腰臀比三个混杂因素后,该双向遗传关联仍成立。确认抑郁和衰弱的双向因果关系对公共卫生和临床实践意义重大:对老年人开展抑郁早期筛查及适当管理,有助于预防及干预衰弱;临床医生亦可通过干预衰弱,预防抑郁及延缓其进展。目前抑郁与衰弱之间的双向因果关系所涉及的病因模型非常复杂,绝非单一因素或少数几个因素可解释。未来需深入探究抑郁和衰弱之间双向因果关系的具体作用机制,为疾病的预防提供切实有效的理论依据。

3.3. 生物标志物与衰弱

3.3.1. 肠道微生物

人体肠道内栖息着种类繁多、结构复杂的共生微生物群落,其菌群组成与结构的动态变化对人类健康及疾病发展具有重要影响。有研究[41]表明,部分肠道菌群产生的短链脂肪酸(Short Chain Fatty Acids, SCFA)可以参与机体慢性抗炎、肌肉损伤修复、葡萄糖和脂质代谢等多种病理生理过程。近年来研究发现,肠道微生物与衰弱关系密切。一项研究[42]显示,老年人衰弱评分与肠道微生物多样性呈负相关,同时指出衰弱老年人体内有益菌群数量减少(如 *Prevotella copri* 普雷沃氏菌属、*Coprococcus eutactus* 类杆菌属),有害菌群增加(如 *Bacteroides fragilis* 脆弱拟杆菌、*Clostridium hatheway* 大肠杆菌哈塞韦菌)。另有研究[43]强调,衰弱老年人肠道内产生 SCFA 的菌群数量较健康老年人少。这种特异性菌群改变提示可通过菌群特异性具体分析作为早期筛查衰弱的工具。Cui 等的一项 MR 研究[44]发现,十二种属级水平肠道微生物与衰弱存在暗示性的遗传因果关系,即粪甾醇真杆菌(*Eubacterium coprostanoligenes*)、阿利森细菌数(*Allisonella*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、霍氏菌属(*Howardella*)和瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)相对丰度增加在遗传层面是衰弱的危险因素,而反刍真杆菌(*Eubacterium ruminantium*)、阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)、丁酸弧菌属(*Butyrivibrio*)、链杆菌属(*Catenibacterium*)、克里斯滕森菌科 R-7 (*Christensenellaceae* R-7)

和脱氯菌科 UCG-011 (Defluviitaleaceae UCG-011)相对丰度增加是衰弱的遗传保护因素。这些潜在的遗传因果关系对未来制定衰弱干预措施、寻找治疗靶点极具参考价值。但因肠道微生物受诸多因素影响, 且此 MR 研究未达到传统显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$), 后续需更多人群观察研究及动物实验, 以明确肠道微生物与衰弱间的确切因果关系及潜在机制。

3.3.2. 血脂水平

血脂异常在全球普遍存在, 据统计[45], 约 30%~40%的成年人存在某种程度的血脂异常, 且老年人比例更高。近年来, 关于血脂水平与中老年衰弱相关性的研究逐渐增多。一项研究[46]显示, 衰弱患者血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)水平明显高于正常人群。另有研究[47]指出, 胆固醇水平与中老年人衰弱呈正相关, 即胆固醇每增加一个单位, 衰弱风险增加约 7%, 这提示干预血脂水平或可降低衰弱发生风险。Wang 等[48]的 MR 研究显示, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)终身降低与中老年衰弱风险下降存在遗传关联, 且两者关联独立于动脉粥样硬化发病机制, 这为 LDL-C 在衰弱预测中的作用提供了证据支持。从作用机制来看, 低密度脂蛋白胆固醇兼具氧化应激生物标志物与循环促炎刺激物的双重属性, 它可作用于全身多组织的局部微循环, 诱发组织炎症反应, 最终促进衰弱状态的发生发展。另一项 MR 研究[17]也证实 LDL-C 水平与衰弱间存在遗传因果关系, 同时, 在多变量 MR 分析中, 调整 LDL-C 对衰弱的影响后, 发现甘油三酯对衰弱的不良影响和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)对衰弱的保护作用均减弱了。综上所述, LDL-C 在衰弱的监测和管理衰老中具有重要意义。

此外, 另有 MR 研究[49]显示, 残余胆固醇(RC)水平与衰弱在遗传层面存在因果关系, 这提示降低 RC 水平或为预防和控制衰弱的一种创新性有效策略。RC 为总胆固醇(TC)与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的总和之差, 其核心反映富含甘油三酯的脂蛋白(TRLs)亚群的胆固醇水平。已有机制表明, TRLs 的水解产物可能会加速多种细胞的衰老, 而细胞衰老正是诱发衰弱的关键通路。本研究校正心血管疾病、T2DM 等混杂因素后, 血清 RC 水平与衰弱之间的关联仍然存在, 提示二者的关联并非完全源于 RC 升高带来的心血管疾病高易感性。临床医生和研究人员应优先关注合并冠心病、糖尿病等潜在心脏代谢疾病的人群, 因为他们的 RC 水平较高, 其发生衰弱的风险较大。需要注意的是, 常规他汀类药物以降低低密度脂蛋白胆固醇为主, 对 RC 的调控作用有限, 因此, 针对性控制 RC 水平升高, 对抵消其加速细胞衰老、诱发衰弱的潜在危害至关重要。综上, RC 水平有望成为衰弱防控的创新有效靶点, 但其临床应用价值仍需更多研究进一步验证。

4. 总结与展望

随着 GWAS 数据资源的日益丰富, MR 作为强有力的流行病学研究方法, 在基因水平探索疾病危险因素、解析复杂病理机制及揭示疾病间双向因果关联等方面的应用愈发广泛。然而, 由于人口亚群结构差异、机体发育代偿机制、表型异质性等因素的制约, MR 方法仍存在一定的应用局限性。随着遗传流行病学研究的持续深入, 未来 MR 有望在传统观察性研究与随机对照试验之间架起桥梁, 成为构建因果证据链条的关键环节。

本文系统梳理了 MR 方法在探讨生活行为方式、疾病及生物标志物等暴露因素与衰弱之间遗传层面因果关系的应用成果, 旨在为临床实践和公共卫生决策提供理论支撑, 并为衰弱的预防与干预策略提供创新思路。未来, 临床工作者应重点关注上述暴露因素, 通过制定并实施精准化干预措施, 有效预防衰弱发生、延缓疾病进展。

基金项目

陕西省重点研发计划项目(2025SF-YBXM-177)。

参考文献

- [1] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报(第五号) [EB/OL]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203_1901085.html, 2021-05-11.
- [2] Dent, E., Martin, F.C., Bergman, H., Woo, J., Romero-Ortuno, R. and Walston, J.D. (2019) Management of Frailty: Opportunities, Challenges, and Future Directions. *The Lancet*, **394**, 1376-1386. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31785-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31785-4)
- [3] Dent, E., Hanlon, P., Sim, M., Jylhävä, J., Liu, Z., Vetrano, D.L., *et al.* (2023) Recent Developments in Frailty Identification, Management, Risk Factors and Prevention: A Narrative Review of Leading Journals in Geriatrics and Gerontology. *Ageing Research Reviews*, **91**, Article ID: 102082. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102082>
- [4] 田鹏, 杨宁, 郝秋奎, 等. 中国老年衰弱患病率的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(6): 656-664.
- [5] Ensrud, K.E., Kats, A.M., Schousboe, J.T., Taylor, B.C., Cawthon, P.M., Hillier, T.A., *et al.* (2018) Frailty Phenotype and Healthcare Costs and Utilization in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*, **66**, 1276-1283. <https://doi.org/10.1111/jgs.15381>
- [6] 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1227-1234.
- [7] Burgess, S., Davey Smith, G., Davies, N.M., Dudbridge, F., Gill, D., Glymour, M.M., *et al.* (2019) Guidelines for Performing Mendelian Randomization Investigations. *Wellcome Open Research*, **4**, Article No. 186. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.1>
- [8] Burgess, S., Butterworth, A. and Thompson, S.G. (2013) Mendelian Randomization Analysis with Multiple Genetic Variants Using Summarized Data. *Genetic Epidemiology*, **37**, 658-665. <https://doi.org/10.1002/gepi.21758>
- [9] Burgess, S., Bowden, J., Fall, T., Ingelsson, E. and Thompson, S.G. (2017) Sensitivity Analyses for Robust Causal Inference from Mendelian Randomization Analyses with Multiple Genetic Variants. *Epidemiology*, **28**, 30-42. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000559>
- [10] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2011) Avoiding Bias from Weak Instruments in Mendelian Randomization Studies. *International Journal of Epidemiology*, **40**, 755-764. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr036>
- [11] Greco, M.F.D., Minelli, C., Sheehan, N.A. and Thompson, J.R. (2015) Detecting Pleiotropy in Mendelian Randomisation Studies with Summary Data and a Continuous Outcome. *Statistics in Medicine*, **34**, 2926-2940. <https://doi.org/10.1002/sim.6522>
- [12] Kojima, G., Iliffe, S. and Walters, K. (2015) Smoking as a Predictor of Frailty: A Systematic Review. *BMC Geriatrics*, **15**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0134-9>
- [13] Lv, J., Wu, L., Sun, S., Yu, H., Shen, Z., Xu, J., *et al.* (2023) Smoking, Alcohol Consumption, and Frailty: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article 1092410. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1092410>
- [14] Kojima, G., Liljas, A., Iliffe, S., Jivraj, S. and Walters, K. (2017) A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Associations between Alcohol Consumption and Incident Frailty. *Age and Ageing*, **47**, 26-34. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx086>
- [15] Strandberg, A.Y., Trygg, T., Pitkälä, K.H. and Strandberg, T.E. (2017) Alcohol Consumption in Midlife and Old Age and Risk of Frailty: Alcohol Paradox in a 30-Year Follow-Up Study. *Age and Ageing*, **47**, 248-254. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx165>
- [16] Xin, M., Wang, W., Zhou, M., Geng, Y., Liu, H., Luo, W., *et al.* (2025) Genetically-Predicted Effects of Lifestyle Factors on Frailty: Evidence from Mendelian Randomization Study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **129**, Article ID: 105662. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105662>
- [17] Zhang, N., Jia, Z., Gu, T., Zheng, Y., Zhang, Y., Song, W., *et al.* (2023) Associations between Modifiable Risk Factors and Frailty: A Mendelian Randomisation Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **77**, 782-790. <https://doi.org/10.1136/jech-2023-220882>
- [18] Pourmotabbed, A., Boozari, B., Babaei, A., Asbaghi, O., Campbell, M.S., Mohammadi, H., *et al.* (2020) Sleep and Frailty Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep and Breathing*, **24**, 1187-1197. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02061-w>
- [19] Xu, X., Zhou, X., Liu, W., Ma, Q., Deng, X. and Fang, R. (2022) Evaluation of the Correlation between Frailty and Sleep Quality among Elderly Patients with Osteoporosis: A Cross-Sectional Study. *BMC Geriatrics*, **22**, Article No. 599. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03285-z>
- [20] Deng, Z., Hu, Y., Duan, L., Buyang, Z., Huang, Q., Fu, X., *et al.* (2024) Causality between Sleep Traits and the Risk of Frailty: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Public Health*, **12**, Article 1381482. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1381482>

- [21] Chen, A., Ren, L., Min, S., Li, P., Wei, K., Cao, J., *et al.* (2023) Analysis of the Relationship between Body Habitus and Frailty of Community Adults in Chongqing: A Cross-Sectional Survey Study. *Frontiers in Public Health*, **11**, Article 1189173. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1189173>
- [22] Zhang, Z., Tan, J. and Luo, Q. (2024) Associations between Breakfast Skipping and Outcomes in Neuropsychiatric Disorders, Cognitive Performance, and Frailty: A Mendelian Randomization Study. *BMC Psychiatry*, **24**, Article No. 252. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05723-1>
- [23] Tamaki, K., Kusunoki, H., Tsuji, S., Wada, Y., Nagai, K., Itoh, M., *et al.* (2018) The Relationship between Dietary Habits and Frailty in Rural Japanese Community-Dwelling Older Adults: Cross-Sectional Observation Study Using a Brief Self-Administered Dietary History Questionnaire. *Nutrients*, **10**, Article No. 1982. <https://doi.org/10.3390/nu10121982>
- [24] 李建兴, 王卓彦. 膳食纤维食物摄入与虚弱症的因果关系——一项两样本孟德尔随机化研究[J]. 现代预防医学, 2024, 51(17): 3128-3133.
- [25] Trombetti, A., Hars, M., Hsu, F., Reid, K.F., Church, T.S., Gill, T.M., *et al.* (2018) Effect of Physical Activity on Frailty: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, **168**, 309-316. <https://doi.org/10.7326/m16-2011>
- [26] Song, J., Lindquist, L.A., Chang, R.W., Semanik, P.A., Ehrlich-Jones, L.S., Lee, J., *et al.* (2015) Sedentary Behavior as a Risk Factor for Physical Frailty Independent of Moderate Activity: Results from the Osteoarthritis Initiative. *American Journal of Public Health*, **105**, 1439-1445. <https://doi.org/10.2105/ajph.2014.302540>
- [27] Zhou, Y., Zhu, J., Huang, Y., Ma, Y., Liu, Y., Wu, K., *et al.* (2024) Physical Activity, Sedentary Behavior, and the Risk of Frailty and Falling: A Mendelian Randomization Study. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, **34**, e14582. <https://doi.org/10.1111/sms.14582>
- [28] Kleipool, E.E., Hoogendijk, E.O., Trappenburg, M.C., Handoko, M.L., Huisman, M., Peters, M.J., *et al.* (2018) Frailty in Older Adults with Cardiovascular Disease: Cause, Effect or Both? *Ageing and Disease*, **9**, 489-497. <https://doi.org/10.14336/ad.2017.1125>
- [29] Tazzeo, C., Rizzuto, D., Calderón-Larrañaga, A., Roso-Llorach, A., Marengoni, A., Welmer, A., *et al.* (2021) Multimorbidity Patterns and Risk of Frailty in Older Community-Dwelling Adults: A Population-Based Cohort Study. *Age and Ageing*, **50**, 2183-2191. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab138>
- [30] Howrey, B.T., Al Snih, S., Markides, K.S. and Ottenbacher, K.J. (2018) Frailty and Diabetes among Mexican American Older Adults. *Annals of Epidemiology*, **28**, 421-426.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.04.009>
- [31] Pérez-Tasigchana, R.F., León-Muñoz, L.M., Lopez-Garcia, E., Gutierrez-Fisac, J.L., Laclaustra, M., Rodríguez-Artalejo, F., *et al.* (2017) Metabolic Syndrome and Insulin Resistance Are Associated with Frailty in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Age and Ageing*, **46**, 807-812. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx023>
- [32] Ananthakrishnan, A.N., Donaldson, T., Lasch, K. and Yajnik, V. (2017) Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly Patient: Challenges and Opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*, **23**, 882-893. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000001099>
- [33] Kochar, B., Jylhävä, J., Söderling, J., Ritchie, C.S., Olsson, M., Hjortswang, H., *et al.* (2022) Prevalence and Implications of Frailty in Older Adults with Incident Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 2358-2365.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.001>
- [34] Dai, C., Huang, Y. and Jiang, M. (2023) Frailty and Clinical Outcomes in Patients with Ibd. *Diseases of the Colon & Rectum*, **66**, e958-e959. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000002959>
- [35] Feng, J., Chen, X., Cai, W., Zhou, X. and Zhang, X. (2024) Association between Inflammatory Bowel Disease and Frailty: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Ageing Clinical and Experimental Research*, **36**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02688-1>
- [36] Chu, W., Chang, S., Ho, H. and Lin, H. (2019) The Relationship between Depression and Frailty in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of 84,351 Older Adults. *Journal of Nursing Scholarship*, **51**, 547-559. <https://doi.org/10.1111/jnu.12501>
- [37] Borges, M.K., Romanini, C.V., Lima, N.A., Petrella, M., da Costa, D.L., An, V.N., *et al.* (2021) Longitudinal Association between Late-Life Depression (LLD) and Frailty: Findings from a Prospective Cohort Study (MiMiCS-FRIL). *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **25**, 895-902. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1639-x>
- [38] Soysal, P., Veronese, N., Thompson, T., Kahl, K.G., Fernandes, B.S., Prina, A.M., *et al.* (2017) Relationship between Depression and Frailty in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **36**, 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.005>
- [39] Mayerl, H., Stolz, E. and Freidl, W. (2020) Frailty and Depression: Reciprocal Influences or Common Causes? *Social Science & Medicine*, **263**, Article ID: 113273. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113273>
- [40] Sang, N., Li, B., Zhang, M., Wei, M., Fang, R., Liu, W., *et al.* (2023) Bidirectional Causal Relationship between Depression and Frailty: A Univariate and Multivariate Mendelian Randomisation Study. *Age and Ageing*, **52**, afad113.

- <https://doi.org/10.1093/ageing/afad113>
- [41] Walsh, M.E., Bhattacharya, A., Sataranatarajan, K., Qaisar, R., Sloane, L., Rahman, M.M., *et al.* (2015) The Histone Deacetylase Inhibitor Butyrate Improves Metabolism and Reduces Muscle Atrophy during Aging. *Aging Cell*, **14**, 957-970. <https://doi.org/10.1111/acer.12387>
- [42] Lim, M.Y., Hong, S., Kim, J. and Nam, Y. (2021) Association between Gut Microbiome and Frailty in the Older Adult Population in Korea. *The Journals of Gerontology: Series A*, **76**, 1362-1368. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa319>
- [43] Rashidah, N.H., Lim, S.M., Neoh, C.F., Majeed, A.B.A., Tan, M.P., Khor, H.M., *et al.* (2022) Differential Gut Microbiota and Intestinal Permeability between Frail and Healthy Older Adults: A Systematic Review. *Ageing Research Reviews*, **82**, Article ID: 101744. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101744>
- [44] Cui, G., Li, S., Ye, H., Yang, Y., Jia, X., Lin, M., *et al.* (2023) Gut Microbiome and Frailty: Insight from Genetic Correlation and Mendelian Randomization. *Gut Microbes*, **15**, Article ID: 2282795. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2282795>
- [45] Kleipool, E.E., Dorresteyn, J.A., Smulders, Y.M., Visseren, F.L., Peters, M.J. and Muller, M. (2019) Treatment of Hypercholesterolaemia in Older Adults Calls for a Patient-Centred Approach. *Heart*, **106**, 261-266. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315600>
- [46] 田雨, 潘岳松, 管玲, 等. 高敏 C 反应蛋白与老年脑小血管病疾病总负荷的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(7): 720-723.
- [47] Brunner, E.J., Shipley, M.J., Ahmadi-Abhari, S., Valencia Hernandez, C., Abell, J.G., Singh-Manoux, A., *et al.* (2018) Midlife Contributors to Socioeconomic Differences in Frailty during Later Life: A Prospective Cohort Study. *The Lancet Public Health*, **3**, e313-e322. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(18\)30079-3](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30079-3)
- [48] Wang, Q., Wang, Y., Lehto, K., Pedersen, N.L., Williams, D.M. and Hägg, S. (2019) Genetically-Predicted Life-Long Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated with Decreased Frailty: A Mendelian Randomization Study in UK Biobank. *EBioMedicine*, **45**, 487-494. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.007>
- [49] Hu, Y., Wang, X., Lin, L., Huan, J., Li, Y., Zhang, L., *et al.* (2023) Association of Remnant Cholesterol with Frailty: Findings from Observational and Mendelian Randomization Analyses. *Lipids in Health and Disease*, **22**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01882-4>