

中国成年人血浆代谢物与死亡风险的前瞻性关联研究

巫婷¹ 宋树摇¹ 庞元捷^{1,2,3} 余灿清^{1,2,3} 孙点剑^{1,2,3} 裴培² 杜怀东⁴ 陈君石⁵ 陈铮鸣⁴ 潘安⁶ 吕筠^{1,2,3,7} 李立明^{1,2,3} 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

¹北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 北京 100191; ²北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心, 北京 100191; ³重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学), 北京 100191; ⁴英国牛津大学临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系, 牛津 OX3 7LF; ⁵国家食品安全风险评估中心, 北京 100022; ⁶华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 武汉 430030; ⁷北京大学血管稳态与重构全国重点实验室, 北京 100191

通信作者: 李立明, Email: lmleeph@bjmu.edu.cn

【摘要】目的 探究中国成年人血浆代谢物水平与全因死亡及各死因别死亡风险间的前瞻性关联。**方法** 基于中国慢性病前瞻性研究(CKB)中2183名健康成年人的血浆代谢组学数据, 采用靶向质谱技术检测代谢物水平。使用Cox比例风险回归模型分析630种血浆代谢物与全因死亡风险间的关联, 同时通过特定原因的风险回归模型, 评估血浆代谢物与心血管疾病(CVD)、癌症及其他原因死亡风险的关系。通过逐步回归筛选出与全因死亡独立相关的关键代谢物, 并采用受试者工作特征曲线下面积(AUC)评估这些血浆代谢物对传统预测因子在全因死亡预测能力上的提升。**结果** 研究对象年龄为(53.2±9.8)岁, 65.1%为女性, 中位随访14.5年, 共发生231名死亡。共有44种血浆代谢物与全因死亡风险显著相关[错误发现率(FDR)校正后均 $P<0.05$], 主要包括TG、神经酰胺和氨基酸类物质。同时, 分别发现29、15种与癌症死亡、其他原因死亡相关的血浆代谢物, 但FDR校正后未观察到与CVD死亡显著相关的血浆代谢物。将14种与全因死亡独立相关的血浆代谢物纳入传统预测模型后, 显著提升了模型的预测性能。其中, 在包含实验室检测指标的传统预测模型中加入血浆代谢物, 模型AUC达到0.798(95%CI:0.755~0.843), 相对于传统预测模型提升了0.088($P<0.001$)。**结论** 多种血浆代谢物与死亡风险相关, 并能显著提升死亡风险预测模型的准确性, 本研究为理解衰老的生理机制及开展个体化健康风险评估提供了新的线索。

【关键词】 代谢标志物; 死亡; 前瞻性队列研究

基金项目: 国家自然科学基金(82304223, 82192902, 82192904, 82192900, 81973125); 国家重点研发计划(2023YFC3606302); 中国香港Kadoorie Charitable基金

Associations of plasma metabolites with mortality in Chinese adults: a prospective study

Wu Ting¹, Song Shuyao¹, Pang Yuanjie^{1,2,3}, Yu Canqing^{1,2,3}, Sun Dianjianyi^{1,2,3}, Pei Pei², Du Huaidong⁴, Chen Junshi⁵, Chen Zhengming⁴, Pan An⁶, Lyu Jun^{1,2,3,7}, Li Liming^{1,2,3}, for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China; ³Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China; ⁴Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, United Kingdom; ⁵China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; ⁶Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ⁷State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li Liming, Email: lmleeph@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the prospective associations between plasma metabolites and the risks of all-cause and cause-specific mortality among Chinese adults. **Methods** This study analyzed plasma metabolomics data from 2183 healthy adults in the China Kadoorie Biobank (CKB), measured using targeted mass spectrometry. Cox proportional hazards regression models were used to examine the associations between 630 metabolites and the risk of all-cause mortality. Cause-specific hazard regression models evaluated the associations between metabolites and cardiovascular disease

(CVD) risks, cancer, and other-cause mortality. Stepwise regression was used to identify key metabolites independently associated with all-cause mortality, and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was calculated to assess the improvement in predictive performance when these metabolites were added to traditional risk prediction models. **Results** The mean age of the participants was (53.2±9.8) years, 65.1% of whom were female. During a median follow-up of 14.5 years, 231 deaths occurred. A total of 44 metabolites were significantly associated with the risk of all-cause mortality [false discovery rate (FDR)-adjusted $P < 0.05$], primarily including triglycerides, ceramides, and amino acids. Additionally, 29 and 15 metabolites were found to be associated with cancer and other-cause mortality, respectively, but no metabolites were significantly associated with CVD mortality after FDR corrections. Adding 14 metabolites independently associated with all-cause mortality into the traditional prediction model significantly improved its predictive performance. Specifically, incorporating metabolites into the traditional model, which already included laboratory biomarkers, increased the AUC to 0.798 (95%CI: 0.755-0.843), an improvement of 0.088 compared to the traditional model ($P < 0.001$). **Conclusions** Multiple metabolites are significantly associated with mortality risk and can substantially improve the accuracy of mortality risk prediction models. These findings provide new insights into the physiological mechanisms of aging and offer valuable clues for personalized health risk assessment.

【Key words】 Metabolites; Mortality; Prospective cohort study

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82304223, 82192902, 82192904, 82192900, 81973125); National Key Research and Development Program of China (2023YFC3606302); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong

据 WHO 估计, 全球平均预期寿命已从 2000 年的 66.8 岁提升至 2021 年的 71.4 岁^[1]。随着人类寿命的延长, 死亡和衰老过程中的新陈代谢变化逐渐成为研究关注的重点, 但这些变化的具体机制尚未完全明确^[2]。代谢组学作为系统生物学中处于末端的组学分支, 通过代谢物直接反映细胞或组织的生化活动和状态, 更能够体现人体遗传基础与外部环境的相互作用^[3]。近年来, 高通量代谢组学技术的快速发展, 为疾病机制的深入研究和早期风险评估提供了新的契机。

已有研究基于一般人群队列, 利用代谢组学探索死亡风险相关的血浆代谢物, 且发现部分关键代谢物能够显著提升传统危险因素预测死亡风险的能力, 为揭示衰老和长寿的生理机制提供了重要线索^[4-6]。然而, 这些研究主要集中于欧洲人群, 缺乏来自中国人群的证据。此外, 既往研究中分析的物质数量有限, 可能未能全面反映血浆代谢物与死亡风险的潜在关联。

本研究基于中国慢性病前瞻性研究 (CKB) 的健康人群血浆代谢组学数据, 包含 630 种代谢物, 覆盖主要生物代谢通路, 旨在通过系统性代谢组学分析识别与全因死亡及各死因别死亡相关的生物标志物, 并评估关键血浆代谢物在全因死亡风险预测中的应用潜力。

对象与方法

1. 研究对象: CKB 项目于 2004—2008 年在全国 5 个城市和 5 个农村地区开展基线调查, 包括问卷调查、体格指标测量和血液样本采集, 最终纳入 512 724 名有完整调查数据并签署知情同意的调查对象。项目的详细介绍参见文献^[7-9]。CKB 项目已通过英国牛津大学 (批准文号: 025-04) 和中国 CDC 伦理委员会审查 (批准文号: 005/2004)。

基线调查完成后, 于 2008 年 7—10 月在 10 个项目地区开展第 1 次重复调查, 采取整群随机抽样的方法抽取了 19 786 名调查对象。纳入标准: ①第 1 次重复调查采血时, 空腹时间 ≥ 8 h; ②有全基因组基因分型数据; ③在基线调查和第 1 次重复调查时, 自报未患心脑血管疾病、糖尿病和恶性肿瘤, 未服用降压药、降脂药、心脑血管疾病药物和糖尿病药物; ④截至 2017 年 12 月 31 日未失访。共纳入 2 183 名调查对象, 对其在第 1 次重复调查采集的空腹血浆进行靶向质谱代谢组检测。

2. 研究内容:

(1) 代谢组检测: 在第 1 次重复调查时, 由经过严格培训的调查员采用乙二胺四乙酸真空采血管为每名研究对象采集 10 ml 血样, 并记录距离最近一次进食 (不包括饮水) 的空腹时间。血样采集后经离心、分装后于 -80 °C 冰箱中长期保存, 于 2021 年 6—12 月完成代谢组检测。由

北京华大蛋白质研发中心有限公司对血液样本进行靶向质谱代谢组检测，采用奥地利 Biocrates Life Sciences AG 公司研发的 MxP® Quant 500 Kit 试剂盒，使用液相色谱串联三重四极杆质谱和流动注射分析/串联质谱法靶向定量分析血浆代谢物。共检测了 26 类、630 种血浆代谢物，包括酰基肉碱、生物胺、氨基酸、胆汁酸、磷脂、TG、神经酰胺 (Cer)、激素等，基本覆盖了生物体内的主要代谢通路。

(2) 结局：研究对象在随访期间的发病和死亡信息通过多种途径获取，包括当地的死亡监测系统和人口登记系统、常规疾病监测系统、全民医疗保险数据库以及工作人员主动定向监测（年度调查），发病或死因分类采用《国际疾病分类》第十版 (ICD-10) 进行编码。本研究的结局为全因死亡和按照根本死因分类的各死因别死亡，包括心血管疾病 (CVD, I00~I90) 死亡、癌症死亡 (C00~C96) 和其他原因死亡 (根本死因不是 CVD 或癌症)。随访截至 2022 年 12 月 31 日。

(3) 协变量评价：CKB 项目在基线调查和第 1 次重复调查时，由接受过统一培训的调查员通过面对面访谈研究对象进行问卷调查，收集了社会人口学特征、生活方式因素、个人及家庭健康状况、女性绝经状态等信息；由受过专业培训的技术人员按照统一的调查手册对研究对象进行了体格测量和血生化检测，并计算 BMI=体重(kg)/身高(m)²。

3. 统计学方法：

(1) 描述性分析：对研究人群的一般人口学特征和生活方式特征进行描述，并根据随访末生存状态（死亡、存活）对人群进行分组描述和比较。采用一般线性回归（连续变量）和 logistic 回归模型（分类变量），在调整年龄、性别、城乡后描述不同生存状态人群的基本特征，各项指标报告 $\bar{x} \pm s$ （连续变量）或构成比（分类变量）。

(2) 血浆代谢物与死亡风险的关联分析：在分析前，对每种血浆代谢物的原始测量值进行自然对数转换并除以标准差以标准化，使各物质水平趋近正态分布。采用 Cox 比例风险回归模型分析单一代谢物与全因死亡风险间的关联；对于各死因别死亡，考虑竞争风险，采用特定原因的风险回归模型分析单一代谢物与 CVD、癌症和其他原因死亡风险间的关联^[10]。模型均以年龄为时间尺度，调整第 1 次重复调查时收集的协变量信息，估计经自然对数转换后血浆代谢物浓度每升高 1 个标准差对应的死亡 HR 值及其 95%CI。

(3) 血浆代谢物对全因死亡风险的预测能力：首先，将分析识别的与全因死亡显著相关的血浆代谢物[错误发现率 (FDR) 校正后 $P < 0.05$ 者]，通过逐步回归筛选与全因死亡独立相关的关键代谢物。再将筛选得到的关键代谢物加入传统预测模型中，预测未来 10 年的全因死亡风险，绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线并计算曲线下面积 (AUC)^[11]，并采用 Blanche 等^[12] 开发的适用于生存数据的检验方法，比较加入血浆代谢物的新模型与传统预测模型对全因死亡预测的准确性。结合既往研究^[4]，采用 2 种传统预测模型：模型 1 中的传统预测因子为性别、城乡、BMI、吸烟、饮酒和 SBP，不含实验室检测指标，记作预测模型 non-lab；模型 2 中的传统预测因子在模型 1 的基础上额外包含 4 项实验室检测指标 (TC、HDL-C、TG 和肌酐)，记作预测模型 lab，分别探究关键代谢物对 2 种传统预测模型的改善能力。

统计学分析均采用 R 3.4.1 软件进行。在血浆代谢物与死亡风险的关联分析中，由于物质数量较多，为控制多重检验带来的假阳性率升高，使用 Benjamini-Hochberg 法进行 FDR 校正，以 FDR 校正后 $P < 0.05$ 为显著性结果，报告校正前后的 P 值。

结果

1. 基本特征：共纳入 2 183 名研究对象，在 CKB 第 1 次重复调查时年龄为(53.2±9.8)岁，女性占 65.1%，27.3%居住于城市地区。研究人群中位随访 14.5 年，累计随访 30 299.6 人年。随访期间共观察到 231 名死亡 (7.6/1 000 人年)，其中 CVD 死亡 68 名 (2.2/1 000 人年)、癌症死亡 78 名 (2.6/1 000 人年)、其他原因死亡 85 名 (2.8/1 000 人年)。与存活人群相比，死亡人群年龄较高、多为男性，家庭年收入、体力活动水平和 BMI 较低。见表 1。

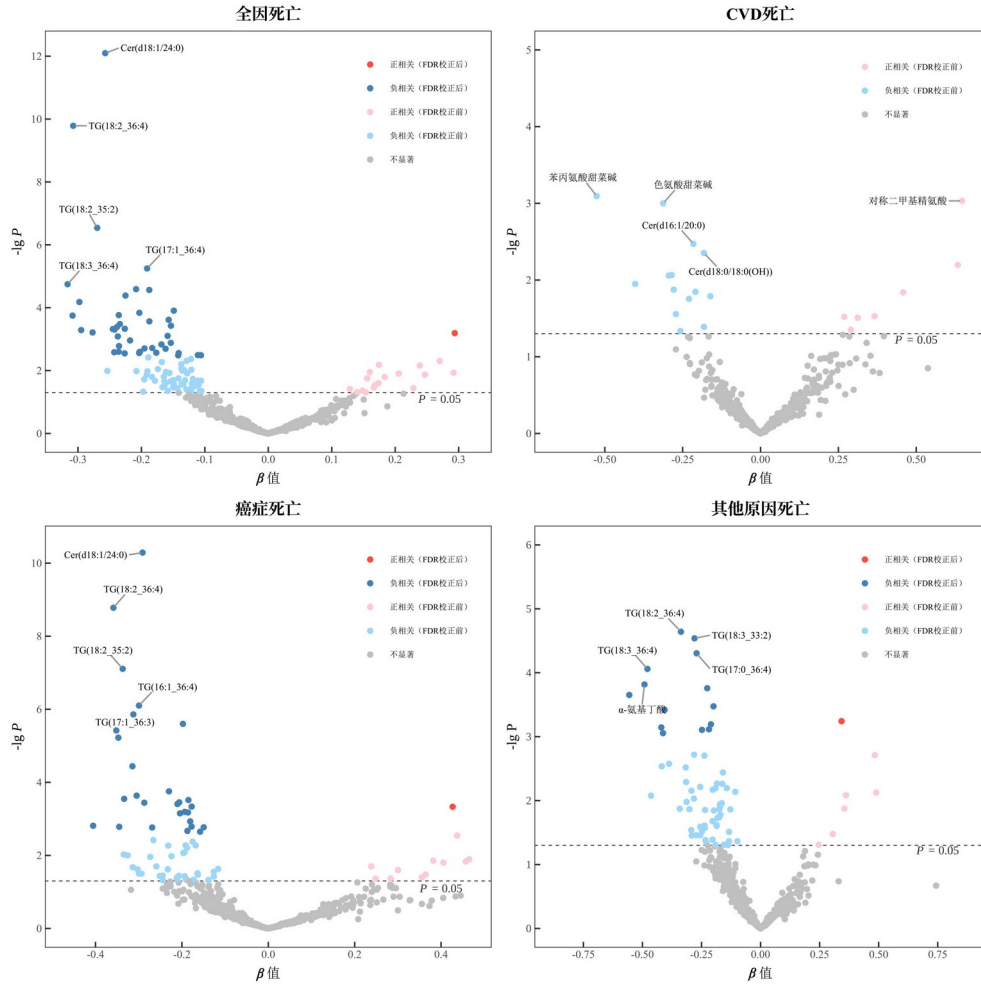
表 1 不同生存状态研究对象基本特征

特征	总体 (n=2 183)	死亡人群 (n=231)	存活人群 (n=1 952)	P 值
年龄 (岁, $\bar{X} \pm S$)	53.2±9.8	63.9±9.5	52.0±9.1	<0.001
女性 (%)	65.1	52.8	66.6	<0.001
城市 (%)	27.3	27.2	27.4	0.959
初中及以上文化程度 (%)	37.7	38.9	37.6	0.686
家庭年收入 ≥35 000 元 (%)	48.4	38.8	49.5	0.002
体力活动水平 (MET-h/d, $\bar{X} \pm S$)	25.9±15.7	24.0±15.3	26.1±15.7	0.041
当前吸烟 (%) ^a	23.3	22.4	23.5	0.580
每周饮酒 (%)	13.1	13.1	13.1	0.985
每天摄入新鲜蔬菜 (%) ^b	88.8	88.2	88.9	0.771
每天摄入新鲜水果 (%) ^b	15.4	12.7	15.7	0.231
每天摄入红肉 (%) ^b	16.2	15.1	16.3	0.618
BMI (kg/m ² , $\bar{X} \pm S$)	23.1±3.3	22.3±3.5	23.2±3.2	<0.001

注：除年龄、性别、城乡外，死亡和存活人群各项指标均调整年龄、性别和城乡；MET：代谢当量；^a包括因病戒烟者；^b为第1次重复调查时收集的研究对象过去1年中该类食物的食用频率

2. 血浆代谢物与死亡风险的关联：

(1) 全因死亡：在 630 种血浆代谢物中，共观察到 111 种血浆代谢物与全因死亡风险相关 (均 $P < 0.05$)，其中 18 种呈正相关、93 种呈负相关。经 FDR 校正后，44 种血浆代谢物与全因死亡风险间仍有统计学关联 (FDR 校正后 $P < 0.05$)，包含的物质为：TG (18 种)、Cer (8 种)、氨基酸 (4 种)、磷脂酰胆碱 (PC, 4 种)、溶血磷脂酰胆碱 (LysoPC, 3 种)、甘油二酯 (DG, 3 种)、氨基酸衍生物 (2 种)、激素及衍生物 (1 种)、鞘磷脂 (SM, 1 种)。其中，仅 PC Aa C32:1 呈正相关，其余 43 种血浆代谢物均与全因死亡呈负相关。见图 1。FDR 校正后 P 值最小的 5 个血浆代谢物为 Cer(d18:1/24:0) ($HR=0.77$, $95\%CI$: 0.72~0.83)、TG(18:2_36:4) ($HR=0.74$, $95\%CI$: 0.67~0.81)、TG(18:2_35:2) ($HR=0.76$, $95\%CI$: 0.69~0.85)、TG(17:1_36:4) ($HR=0.83$, $95\%CI$: 0.76~0.90) 和 TG(18:3_36:4) ($HR=0.73$, $95\%CI$: 0.63~0.84)。见表 2。



注：CVD：心血管疾病；FDR：错误发现率；Cer：神经酰胺；仅对P值最小的5个血浆代谢物进行了名称标注；模型调整性别、年龄、城乡、文化程度、吸烟状况、饮酒状况、体力活动水平、膳食摄入情况（新鲜蔬菜、新鲜水果、红肉）、BMI、SBP和空腹时间

图1 中国成年人血浆代谢物与死亡风险的关联

表2 中国成年人全因死亡风险显著相关的血浆代谢物分析

血浆代谢物	HR 值(95%CI)	P 值	FDR 校正后 P 值
氨基酸			
赖氨酸	0.79 (0.69~0.90)	<0.001	0.014
亮氨酸	0.73 (0.63~0.86)	<0.001	0.009
丝氨酸	0.79 (0.69~0.91)	0.001	0.020
缬氨酸	0.80 (0.70~0.91)	<0.001	0.015
氨基酸衍生物			
α-氨基丁酸	0.80 (0.69~0.93)	0.003	0.044
色氨酸甜菜碱	0.84 (0.75~0.94)	0.003	0.044
激素及衍生物			
硫酸脱氢表雄酮	0.80 (0.71~0.92)	0.001	0.026
SM			
SM C26:0	0.85 (0.77~0.94)	0.002	0.039
PC			
PC Aa C32:1	1.34 (1.13~1.59)	0.001	0.017
PC Ae C34:2	0.79 (0.68~0.92)	0.003	0.044
PC Ae C36:2	0.79 (0.68~0.92)	0.002	0.035
PC Ae C40:1	0.89 (0.83~0.96)	0.003	0.047
LysoPC			
LysoPC(17:0)	0.78 (0.68~0.90)	<0.001	0.015
LysoPC(18:0)	0.79 (0.70~0.89)	<0.001	0.009

血浆代谢物	HR 值(95%CI)	P 值	FDR 校正后 P 值
LysoPC(18:2)	0.85 (0.76~0.94)	0.001	0.032
Cer			
Cer(d16:1/20:0)	0.87 (0.79~0.95)	0.003	0.047
Cer(d18:1/16:0)	0.85 (0.79~0.93)	<0.001	0.011
Cer(d18:1/22:0)	0.78 (0.67~0.92)	0.003	0.044
Cer(d18:1/24:0)	0.77 (0.72~0.83)	<0.001	<0.001
Cer(d18:2/20:0)	0.87 (0.79~0.95)	0.003	0.044
Cer(d18:2/22:0)	0.90 (0.84~0.97)	0.003	0.047
Cer(d18:2/23:0)	0.85 (0.78~0.94)	0.001	0.020
Cer(d18:2/24:0)	0.76 (0.65~0.89)	0.001	0.017
DG			
DG(16:0_18:2)	0.86 (0.80~0.93)	<0.001	0.008
DG(18:1_18:3)	0.79 (0.70~0.90)	<0.001	0.013
DG(18:2_18:2)	0.74 (0.63~0.88)	0.001	0.015
TG			
TG(14:0_36:4)	0.82 (0.71~0.93)	0.003	0.044
TG(16:0_36:4)	0.83 (0.76~0.90)	<0.001	0.002
TG(16:1_36:4)	0.80 (0.72~0.89)	<0.001	0.003
TG(17:0_36:4)	0.81 (0.74~0.89)	<0.001	0.002
TG(17:1_36:3)	0.82 (0.73~0.91)	<0.001	0.008
TG(17:1_36:4)	0.83 (0.76~0.90)	<0.001	0.001
TG(18:1_36:5)	0.83 (0.74~0.93)	0.002	0.039
TG(18:2_33:2)	0.86 (0.79~0.93)	<0.001	0.014
TG(18:2_34:4)	0.82 (0.72~0.93)	0.003	0.044
TG(18:2_35:2)	0.76 (0.69~0.85)	<0.001	<0.001
TG(18:2_36:3)	0.86 (0.78~0.94)	0.001	0.029
TG(18:2_36:4)	0.74 (0.67~0.81)	<0.001	<0.001
TG(18:2_36:5)	0.74 (0.64~0.86)	<0.001	0.005
TG(18:3_33:2)	0.83 (0.75~0.92)	<0.001	0.011
TG(18:3_36:3)	0.78 (0.68~0.90)	<0.001	0.015
TG(18:3_36:4)	0.73 (0.63~0.84)	<0.001	0.002
TG(20:5_36:3)	0.82 (0.72~0.93)	0.003	0.044
TG(22:5_34:3)	0.82 (0.73~0.93)	0.002	0.039

注：FDR：错误发现率；SM：鞘磷脂；PC：磷脂酰胆碱；LysoPC：溶血磷脂酰胆碱；DG：甘油二酯；Cer：神经酰胺；HR 值 (95%CI) 为经自然对数转换后血浆代谢物浓度每升高 1 个标准差的死亡 HR 值及其 95%CI；模型调整性别、年龄、城乡、文化程度、吸烟状况、饮酒状况、体力活动水平、膳食摄入情况（新鲜蔬菜、新鲜水果、红肉）、BMI、SBP 和空腹时间

(2) CVD 死亡：共 21 种血浆代谢物与 CVD 死亡风险相关 (均 $P < 0.05$)，其中 7 种呈正相关、14 种呈负相关，多为 PC 和氨基酸及其衍生物。FDR 校正后，该 21 种血浆代谢物均不再显著。见图 1。

(3) 癌症死亡：共 74 种与癌症死亡风险相关 (均 $P < 0.05$)，其中 29 种血浆代谢物通过了 FDR 校正，包含的物质类别主要为 TG 和 Cer。其中 28 种血浆代谢物与癌症死亡呈负相关，酰基肉碱 C14:1 呈正相关。见图 1。 P 值最小的 5 个血浆代谢物为 Cer(d18:1/24:0)、TG(18:2_36:4)、TG(18:2_35:2)、TG(16:1_36:4)和 TG(17:1_36:3)，均呈负相关，HR 值为 0.70~0.75。

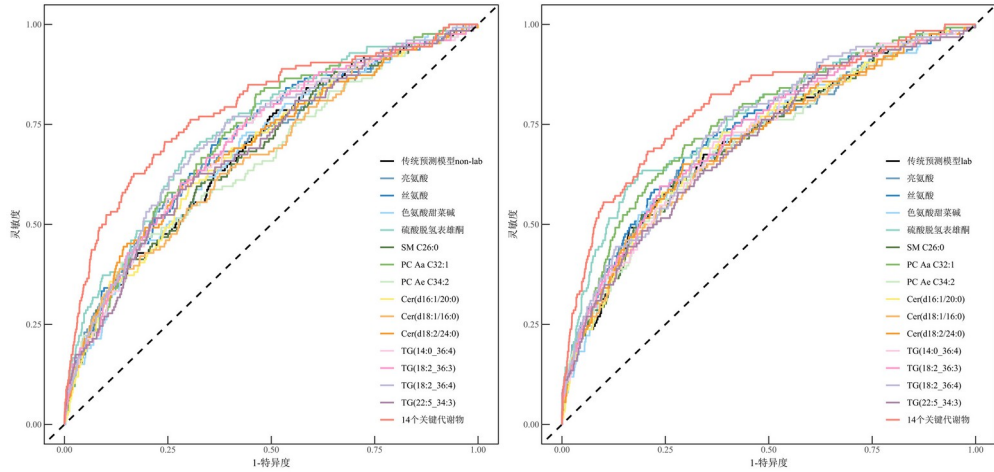
(4) 其他原因死亡：共 71 种相关血浆代谢物 (均 $P < 0.05$)，FDR 校正后有 15 种血浆代谢物仍显著，主要为 TG。其中牛磺胆酸呈正相关，其余 14 种血浆代谢物均呈负相关。见图 1。 P 值最小的 5 个血浆代谢物为 TG(18:2_36:4)、TG(18:3_33:2)、TG(17:0_36:4)、TG(18:3_36:4)和 α -氨基丁酸，均呈负相关，HR 为 0.61~0.76。

3. 关键代谢物对全因死亡的预测能力：

(1) 关键代谢物识别：将与全因死亡显著相关的 44 种血浆代谢物纳入原模型，通过逐步回归筛选得到 14 个独立相关的关键代谢物：亮氨酸、丝氨酸、色氨酸甜菜碱、硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)、SM C26:0、PC Aa C32:1、PC Ae C34:2、Cer(d16:1/20:0)、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:2/24:0)、TG(14:0_36:4)、TG(18:2_36:3)、TG(18:2_36:4)和 TG(22:5_34:3)。

(2) 血浆代谢物对全因死亡的预测能力：加入了单个和全部关键代谢物的 10 年全因死亡

风险预测模型的 ROC 见图 2。纳入关键代谢物和传统预测因子的预测模型优于仅含传统预测因子的模型。在不含实验室检测指标的预测模型 non-lab 加入单一代谢物，共观察到 4 个血浆代谢物能够显著改善模型预测性能 ($P<0.001$)：DHEAS、PC Aa C32:1、TG(18:2_36:3)和 TG(18:2_36:4)，模型 AUC 的提升程度为 0.023~0.050；将 14 个关键代谢物加入模型时，模型 AUC 值提升了 0.099 ($P<0.001$)，为 0.787 (95%CI:0.742~0.833)。对于预测模型 lab，丝氨酸也显著提升了模型预测能力；在加入了 14 个关键代谢物的模型中，AUC 达到 0.798 (95%CI:0.755~0.843)，相对于传统预测模型提升了 0.088 ($P<0.001$)。见表 3。



注：SM：鞘磷脂；PC：磷脂酰胆碱；Cer：神经酰胺；预测模型 non-lab：传统预测因子为性别、城乡、BMI、吸烟、饮酒和 SBP，不含实验室检测指标；预测模型 lab：在预测模型 non-lab 的基础上，传统预测因子额外包含 TC、HDL-C、TG 和肌酐 4 项实验室检测指标

图 2 中国成年人全因死亡预测模型的受试者工作特征曲线

表 3 中国成年人关键血浆代谢物对全因死亡的预测能力分析

模型	预测模型 non-lab			预测模型 lab		
	AUC (95%CI)	模型提升	P 值	AUC (95%CI)	模型提升	P 值
传统预测模型	0.688 (0.640~0.736)	-	-	0.710 (0.662~0.759)	-	-
亮氨酸	0.699 (0.649~0.749)	0.011	0.423	0.713 (0.663~0.763)	0.003	0.822
丝氨酸	0.711 (0.664~0.758)	0.023	0.051	0.736 (0.690~0.782)	0.026	0.038
色氨酸甜菜碱	0.688 (0.641~0.736)	0.000	0.987	0.711 (0.662~0.760)	0.001	0.944
硫酸脱氢表雄酮	0.738 (0.693~0.784)	0.050	<0.001	0.762 (0.715~0.808)	0.051	<0.001
SM C26:0	0.682 (0.632~0.731)	-0.007	0.326	0.706 (0.657~0.755)	-0.004	0.587
PC Aa C32:1	0.723 (0.679~0.768)	0.035	0.021	0.755 (0.710~0.799)	0.044	0.006
PC Ae C34:2	0.668 (0.616~0.720)	-0.020	0.121	0.704 (0.655~0.753)	-0.007	0.502
Cer(d16:1/20:0)	0.688 (0.640~0.736)	0.000	0.952	0.711 (0.662~0.759)	0.000	0.982
Cer(d18:1/16:0)	0.670 (0.620~0.721)	-0.018	0.054	0.701 (0.652~0.751)	-0.009	0.238
Cer(d18:2/24:0)	0.696 (0.646~0.746)	0.008	0.555	0.710 (0.661~0.760)	0.000	0.988
TG(14:0_36:4)	0.707 (0.659~0.754)	0.018	0.114	0.717 (0.669~0.764)	0.006	0.487
TG(18:2_36:3)	0.712 (0.665~0.758)	0.023	0.003	0.724 (0.676~0.771)	0.014	0.018
TG(18:2_36:4)	0.725 (0.679~0.771)	0.037	0.023	0.737 (0.692~0.782)	0.026	0.057
TG(22:5_34:3)	0.689 (0.640~0.738)	0.001	0.936	0.705 (0.657~0.754)	-0.005	0.625
14个关键代谢物	0.787 (0.742~0.833)	0.099	<0.001	0.798 (0.755~0.843)	0.088	<0.001

注：AUC：受试者工作特征曲线下面积；SM：鞘磷脂；PC：磷脂酰胆碱；Cer：神经酰胺；预测模型 non-lab：传统预测因子为性别、城乡、BMI、吸烟、饮酒和 SBP，不含实验室检测指标；预测模型 lab：在预测模型 non-lab 的基础上，传统预测因子额外包含 TC、HDL-C、TG 和肌酐 4 项实验室检测指标；模型提升和 P 值分别为纳入血浆代谢物的预测模型与传统预测模型相比，AUC 值的差异及差异检验结果

讨论

本研究基于中国人群的血浆代谢组学数据，探讨了 630 种血浆代谢物与全因死亡及不同死因别死亡的关联，识别出 14 种与全因死亡风险独立相关的血浆代谢物，涵盖 TG、Cer、氨基酸及其衍生物等多种类别，部分血浆代谢物能够显著提高传统预测模型对死亡风险的预测能力。这一发现为理解代谢变化在衰老与死亡过程中的作用机制提供了新证据，并为未来风险预测模型的改进提出了潜在的方向。

本研究发现了 14 种与全因死亡独立相关的血浆代谢物，包括某些 TG、PC、Cer 和氨基酸，与全因死亡风险呈显著负相关，这与部分欧美人群队列的发现相符。结合了 3 项前瞻性美国队列数据的研究表明，TG 与死亡风险间的关联取决于脂肪酸链中的双键数量，>3 个双键的 TG 与较低的死亡风险相关，这可能与不饱和脂质易被氧化的特性有关^[13]。本研究识别的与全因死亡风险负相关的 TG 所含双键个数均 ≥ 4 ，双键少的 TG 与死亡呈正相关但无统计学意义。SM 是细胞膜的重要结构成分，具有维持膜结构稳定的作用并参与细胞信号转导^[14]。本研究结果显示，SM C26:0 与全因死亡呈显著负相关。这是一种机体内含量较少的超长链 SM，在既往人群研究中鲜有检测和报告。动物实验表明，SM 的功能因其碳链长度而异，超长链 SM 在调节胆固醇稳态和炎症反应中可能发挥着特殊功能^[15-16]。Cer 是参与信号传导、调控细胞及代谢过程的一类重要脂质分子，与多种疾病密切相关^[17]。2 项基于美国一般人群队列的前瞻性研究表明，Cer 与死亡风险的关联取决于脂肪酸链长[例如，Cer(d18:1/16:0)中的 16 代表脂肪酸链长度]，Cer-16:0 与全因死亡呈正相关，而超长链 Cer-20:0、Cer-22:0、Cer-22:0 与全因死亡则呈负相关^[18-19]。然而，在本研究中，Cer-16:0、Cer-22:0、Cer-23:0、Cer-24:0 与死亡风险均呈负相关，这可能提示了人群异质性。

与既往研究结果一致^[20-23]，本研究观察到较高的丝氨酸和亮氨酸循环水平与较低的死亡风险相关，这是 2 种人体重要的氨基酸，在能量供应、代谢调节、组织生长等方面发挥重要功能^[24-25]。色氨酸甜菜碱是色氨酸的甲基化形式，属于吲哚生物碱，具有抗炎、降低血压等生物学作用^[26-27]。有研究表明，色氨酸甜菜碱具有显著的抗糖能力，能够抑制脂多糖介导的炎症反应^[28-29]。Zhang 等^[30]通过孟德尔随机化研究发现色氨酸甜菜碱是阿尔茨海默病和帕金森病的潜在保护因素。DHEAS 是人体血液中含量丰富的类固醇激素，可以改善身心健康、肌肉力量和骨密度，其水平随年龄增长而下降^[31-32]，本研究也证实了其在全因死亡风险间的负向关联。

值得注意的是，PC Aa C32:1 是本研究唯一与全因死亡呈正相关的血浆代谢物，基于美国人群队列的一项前瞻性研究也报道过类似结果^[13]。PC 广泛参与细胞膜结构的维持以及信号传导通路，其变化可能反映了体内代谢紊乱或炎症反应增加^[33]。本研究观察到 PC Aa C32:1 水平与较高的全因死亡风险相关，而其余几种 PC 则与较低的死亡风险相关，提示 PC Aa C32:1 在衰老或死亡风险中可能具有独特的作用机制，未来的机制研究可进一步探讨其潜在的生物学作用。

本研究还探讨了血浆代谢物在死亡风险预测中的应用潜力。通过逐步回归筛选关键代谢物后，将其纳入传统预测模型中，结果显示，新模型在预测全因死亡风险时的 AUC 显著提高，表明血浆代谢物能够补充传统危险因素和不足，有助于更全面地反映个体的代谢健康状况。目前已有部分研究整合代谢组学信息与传统预测模型以提升预测准确性，但多基于特定疾病患者开发，用于预测患者的短期死亡和预后^[34-35]，限制了模型的推广和应用，本研究为未来发展基

于代谢组学的一般人群死亡风险预测模型提供了有力支持。尽管如此，在实际应用中，代谢组学检测仍面临高成本、技术复杂性等挑战。代谢组学检测通常需要昂贵的设备和高水平的技术支持，这使得其在基层医疗和社区中的推广应用存在一定的限制。然而，随着技术的发展，代谢组学的应用潜力仍然不容忽视。未来可能通过优化检测流程、降低检测费用以及开发简化版检测工具，逐步实现代谢组学在社区和基层医疗中的应用^[36]。例如，可以在高风险人群中进行靶向筛查，结合已有的临床数据来提高疾病预测和早期干预的效果。

本研究基于健康中国成年人的代谢组检测数据开展，涵盖 26 个物质类别，涉及机体的主要代谢通路，与既往研究相比能够更全面地反映个体的代谢状况。本研究存在局限性。第一，本研究为观察性研究，血浆代谢物与死亡间的因果关系有待进一步验证。第二，代谢组数据基于单一时点采集的血样，无法捕捉个体随时间变化的代谢特征。第三，未发现与 CVD 死亡显著相关的血浆代谢物，这可能与统计效力不足有关。与癌症死亡（78 名）和其他原因死亡（85 名）相比，CVD 死亡的样本量较小（68 名），可能未能充分捕捉到血浆代谢物与 CVD 死亡之间的潜在关联。第四，本研究进行了 FDR 校正，可能一些真实存在的血浆代谢物与 CVD 死亡的关联未能通过严格的统计检验。因此，未来可能需要更大样本量或更长随访时间的研究以更准确地评估血浆代谢物与 CVD 死亡的关联。第五，本研究分析时控制了一系列潜在混杂因素，但仍不排除残余混杂的影响。

综上所述，本研究在中国人群中识别出多种与死亡风险相关的血浆代谢物，并证实这些代谢物能够显著提升死亡风险预测模型的准确性。本研究不仅为理解衰老和死亡的代谢机制提供了新的视角，也为未来个体化健康风险评估和干预策略的制定提供了数据支持。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

致谢 所有参加中国慢性病前瞻性研究项目的队列成员和各项目地区的现场调查队调查员。项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和 10 个项目地区办公室的工作人员

作者贡献声明 巫婷：分析数据、解释结果、撰写文章；宋树摇：分析/复核数据；庞元捷：构思研究、解释数据、修改文章、经费支持；余灿清：采集/解释数据、修改文章、经费支持；孙点剑一：采集/解释数据、修改文章；裴培、杜怀东：实施研究、采集数据；陈君石、陈铮鸣：项目设计、方案制定、经费支持；潘安：解释数据、修改文章；吕筠：采集/解释数据、修改文章、经费支持；李立明：采集/解释数据、项目设计、方案制定、经费支持

参考文献

- [1] World Health Organization. The Global Health Observatory: Life expectancy at birth (years)[Z]. 2024.
- [2] Guo J, Huang XQ, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 391. DOI: 10.1038/s41392-022-01251-0.
- [3] 庞元捷, 吕筠, 余灿清, 等. 多组学在慢性病病因学研究中的应用及其进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(1): 1-9. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201201-01370.
- Pang YJ, Lü J, Yu CQ, et al. A multi-omics approach to investigate the etiology of non-communicable diseases: recent advance and applications[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(1): 1-9. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201201-01370.
- [4] Deelen J, Kettunen J, Fischer K, et al. A metabolic profile of all-cause mortality risk identified in an observational study of 44,168 individuals[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3346. DOI: 10.1038/s41467-019-11311-9.
- [5] Balasubramanian R, Paynter NP, Giulianini F, et al. Metabolomic profiles associated with all-cause mortality in the Women's Health Initiative[J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49(1): 289-300. DOI: 10.1093/ije/dyz211.
- [6] Yan YX, Smith E, Melander O, et al. The association between plasma metabolites and future risk of all-cause mortality[J]. *J Intern Med*, 2022, 292(5): 804-815. DOI: 10.1111/joim.13540.
- [7] 李立明, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 研究方法和调查对象的基线特征[J]. *中华流*

- 行病学杂志, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.
- Li LM, Lü J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants[J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.
- [8] Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6): 1652-1666. DOI: 10.1093/ije/dyr120.
- [9] Chen ZM, Lee L, Chen JS, et al. Cohort profile: the Kadoorie Study of Chronic Disease in China (KSCDC)[J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6): 1243-1249. DOI: 10.1093/ije/dyi174.
- [10] Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks[J]. *Circulation*, 2016, 133(6): 601-609. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719.
- [11] Chiang CT, Hung H. Non-parametric estimation for time-dependent AUC[J]. *J Stat Plan Inference*, 2010, 140(5): 1162-1174. DOI: 10.1016/j.jspi.2009.10.012.
- [12] Blanche P, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks[J]. *Stat Med*, 2013, 32(30): 5381-5397. DOI: 10.1002/sim.5958.
- [13] Wang FL, Tessier AJ, Liang LM, et al. Plasma metabolomic profiles associated with mortality and longevity in a prospective analysis of 13,512 individuals[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5744. DOI: 10.1038/s41467-023-41515-z.
- [14] Slotte JP. Biological functions of sphingomyelins[J]. *Prog Lipid Res*, 2013, 52(4): 424-437. DOI: 10.1016/j.plipres.2013.05.001.
- [15] Kim Y, Mavodza G, Senkal CE, et al. Cholesterol-dependent homeostatic regulation of very long chain sphingolipid synthesis[J]. *J Cell Biol*, 2023, 222(12): e202308055. DOI: 10.1083/jcb.202308055.
- [16] Sakamoto H, Yoshida T, Sanaki T, et al. Possible roles of long-chain sphingomyelins and sphingomyelin synthase 2 in mouse macrophage inflammatory response[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(2): 202-207. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.041.
- [17] Parveen F, Bender D, Law SH, et al. Role of ceramidases in sphingolipid metabolism and human diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1573. DOI: 10.3390/cells8121573.
- [18] Fretts AM, Jensen PN, Sitlani CM, et al. Circulating sphingolipids and all-cause mortality: The strong heart family study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(13): e032536. DOI: 10.1161/JAHA.123.032536.
- [19] Fretts AM, Jensen PN, Hoofnagle AN, et al. Circulating ceramides and sphingomyelins and risk of mortality: The cardiovascular health study[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(12): 1650-1659. DOI: 10.1093/clinchem/hvab182.
- [20] Fischer K, Kettunen J, Würtz P, et al. Biomarker profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy for the prediction of all-cause mortality: an observational study of 17,345 persons[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(2): e1001606. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001606.
- [21] He QQ, Zhang N, Liang QY, et al. Serum serine and the risk of all-cause mortality: A nested case-control study from the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT)[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 946277. DOI: 10.3389/fnut.2022.946277.
- [22] Klobučar I, Vidović L, Arih I, et al. Low valine serum levels predict increased 1-year mortality in acute heart failure patients[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(9): 1323. DOI: 10.3390/BIOM13091323.
- [23] Welsh P, Rankin N, Li Q, et al. Circulating amino acids and the risk of macrovascular, microvascular and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: results from the ADVANCE trial[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(7): 1581-1591. DOI: 10.1007/s00125-018-4619-x.
- [24] Holeček M. Serine metabolism in health and disease and as a conditionally essential amino acid[J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1987. DOI: 10.3390/NU14091987.
- [25] Nie CX, He T, Zhang WJ, et al. Branched chain amino acids: Beyond nutrition metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 954. DOI: 10.3390/ijms19040954.
- [26] Sun HJ, Zhu XX, Cai WW, et al. Hypaphorine attenuates lipopolysaccharide-induced endothelial inflammation via regulation of TLR4 and PPAR- γ dependent on PI3K/Akt/mTOR signal pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 844. DOI: 10.3390/ijms18040844.
- [27] Rebholz CM, Lichtenstein AH, Zheng ZH, et al. Serum untargeted metabolomic profile of the

- Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) dietary pattern[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108(2): 243-255. DOI: 10.1093/ajcn/nqy099.
- [28] Ding YH, Miao RX, Zhang Q. Hypaphorine exerts anti-inflammatory effects in sepsis induced acute lung injury via modulating DUSP1/p38/JNK pathway[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(10): 883-893. DOI: 10.1002/kjm2.12418.
- [29] Luan GX, Tie FF, Yuan ZZ, et al. Hypaphorine, an indole alkaloid isolated from *Caragana korshinskii* Kom., Inhibites 3T3-L1 adipocyte differentiation and improves insulin sensitivity *in vitro*[J]. *Chem Biodivers*, 2017, 14(7): e1700038. DOI: 10.1002/cbdv.201700038.
- [30] Zhang A, Pan CC, Wu MF, et al. Causal association between plasma metabolites and neurodegenerative diseases[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, 134: 111067. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.111067.
- [31] Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hopes and hopes[J]. *Drugs*, 2014, 74(11): 1195-1207. DOI: 10.1007/s40265-014-0259-8.
- [32] Nenezic N, Kostic S, Strac DS, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA): Pharmacological effects and potential therapeutic application[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23(8): 941-952. DOI: 10.2174/1389557522666220919125817.
- [33] Dai YC, Tang HQ, Pang SS. The crucial roles of phospholipids in aging and lifespan regulation[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 775648. DOI: 10.3389/fphys.2021.775648.
- [34] Chen YZ, Wang BH, Zhao YZ, et al. Metabolomic machine learning predictor for diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1657. DOI: 10.1038/s41467-024-46043-y.
- [35] Scarale MG, Mastroianno M, Prehn C, et al. Circulating metabolites associate with and improve the prediction of all-cause mortality in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2022, 71(6): 1363-1370. DOI: 10.2337/db22-0095.
- [36] Odom JD, Sutton VR. Metabolomics in clinical practice: Improving diagnosis and informing management[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(12): 1606-1617. DOI: 10.1093/clinchem/hvab184.