

成功认知老化的研究综述

林岚, 金悦, 吴水才

北京工业大学 环境与生命学部 生物医学工程系 (智能化生理测量与临床转化北京市国际科研合作基地), 北京 100124

[摘要] 人口老龄化的快速发展使得成功认知老化在基础科学和公共卫生的研究工作中越来越受关注。本文对成功认知老化的相关研究进行了综述, 首先概述了成功认知老化的定义与划分, 然后讨论了影响成功认知老化的决定因素, 随后介绍了成功脑老化并结合相关模型解释了它们之间的关系, 最后对成功认知老化这一研究领域进行了回顾与展望。

[关键词] 老化; 神经保护; 成功认知老化; 成功脑老化

Review of Successful Cognitive Aging

LIN Lan, JIN Yue, WU Shucai

Department of Biomedical Engineering (Beijing International Scientific Research Cooperation Base for Intelligent Physiological Measurement and Clinical Transformation), Faculty of Environment and Life sciences, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China

Abstract: With the rapid development of population aging, successful cognitive aging has attracted more and more attention in basic science and public health research. This paper summarized the research on successful cognitive aging. Firstly, it outlined the definition and division of successful cognitive aging, and discussed the determinants in successful cognitive aging; then introduced successful brain aging and explained the relationship between them with relevant models; finally, reviewed and prospected the research field of successful cognitive aging.

Key words: aging; neuroprotection; successful cognitive aging; successful brain aging

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2022.05.032

[文章编号] 1674-1633(2022)05-0150-07

引言

从世界范围来看, 老年人口的规模、比例都在不断增加。医疗与公共卫生的进步、生活水平的提高、教育以及营养水平的改善都不断延长着老年人的寿命。2019年, 全球60岁以上老年人口约为10亿。预计到2050年, 这一数字将增至21亿^[1]。神经退行性疾病, 尤其是阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD), 已成为致老年人死亡的一项关键疾病^[2], 且患有这一疾病的老年人数量在过去的几十年里迅速增加。是否是成功的老龄化在很大程度上取决于是否可以在老化过程中保持一定水平的认知能力、是否能够与周边环境进行有效的互动。对老年人来说, 如何延长寿命和提高生活质量是其最为关注的问题。65岁以上的老年人中, 超过半数人群对自己的记忆力表示担忧^[3-5]。当前, 与心血管疾病的治疗与预防相比, 预防认知的衰退尚缺乏有效策略。

认知老化是一个非常复杂的生物学过程, 与感觉、运动和认知功能的衰退有关。认知老化在个体间存在差异, 在个体内部具有可塑性^[6]。学者们从神经科学、遗传变异、环境条件和生活方式对成年人的认知发展过程影响的角度提出的解释显示, 与血管疾病、代谢综合征、慢性压力、

炎症以及 β -淀粉样蛋白沉积相关的多种因素都会加速大脑老化^[7-8]。与此同时, 神经可塑性有可能对老年人的大脑结构与功能产生积极影响, 延缓认知衰退的发生^[9-11]。根据认知老化程度的不同, 认知老化一般被分为病理老化、正常老化两种类型^[12-13]。目前, 国内外众多研究基本都集中在增龄性认知衰退相关的正常老化与神经退行性疾病相关的病理老化, 如AD。对于老年人, 随着年龄的增长其对不同认知领域的认知能力会逐渐减弱。然而, 不同老年个体间在认知表现上存在较大的差异^[14], 其认知表现的衰退主要表现为以下几种情况: 迅速下降、缓慢下降、保持稳定或有所提高^[15]。Rowe等^[16]认为, 健康老年人在各个认知领域存在差异, 正常与病理的差别不足以描述认知老化过程。因此, 正常认知老化被进一步分为加速认知老化、常态认知老化和成功认知老化。Baran等^[17]发现成功认知老化人群具有皮质糖代谢维持不变、右扣带回峡部糖代谢水平较低的特点。Mapstone等^[18]对224名老年对象进行研究, 发现其中41人属于成功认知老化人群。该类人群的血浆代谢物方面有12个代谢物的浓度远高于同龄老人。这些代谢物是调节氧化应激、炎症和一氧化氮生物利用度代谢途径的重要组成部分。Chen等^[19]发现在成功认知老化人群中存在一个位于同一半球中额叶、扣带回、顶叶、颞叶和皮层下区域之间的连接结构的连接组。由于成功认知

收稿日期: 2021-12-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971683); 北京市自然科学基金项目(L182010)。

作者邮箱: lanlin@bjut.edu.cn

老化研究的结果可以指导老年人延缓病理性老化,帮助研究机构开发认知老化的早期生物标志物和治疗靶点,故而这一领域的研究越来越受关注。

本研究首先概述了成功认知老化的定义与划分,然后讨论了成功认知老化的决定因素;随后介绍了成功脑老化,并结合相关模型对它们之间的关系进行了回顾;最后对成功认知老化这一研究领域进行了回顾和展望。

1 成功认知老化的定义与划分

2006年,美国国立卫生研究院认知与情绪健康项目对成功认知老化进行了定义^[20]。实现成功认知老化的老年人不仅没有认知障碍,而且在多维的认知测试中表现良好。成功认知老化人群一般采用基于阈值的同辈比较法、代际比较法和纵向比较法来进行划分。

基于阈值的同辈比较法通过对认知测试得分设定一个阈值,以便在同辈群体中区分认知能力表现最好的成功认知老化人群。阈值一般分为静态阈值与动态阈值。静态阈值法的优点是易于推广,但认知表现会受到年龄等多种因素的影响,存在一定局限性。动态阈值法指基于群体认知测试设定一个动态的阈值,如认知测试的中值。这种方法在受试者较多、认知测试方差较大时比较适用。代际比较方式,较常对中老年群体(50~65岁)进行对比研究,认为成功认知老化的老年群体其认知能力水平与年轻人群相当。Harrison等^[21]将成功认知老化人群定义为年龄为80岁以上,且在情景记忆表现中其认知表现与50~65岁的中老年人表现相当的群体,影像学分析显示这类人群与中老年人的脑萎缩程度没有明显差异。该方法的一个默认假设是老年人在中年时,与对照组的中年群体在文化、生活方式、教育上基本相似,但有时中年受试者并不能简单被视为老年受试者年龄相当的对照组^[22]。纵向比较法与Hendrie等^[20]对成功认知老化的定义比较接近,是将相同个体当前的认知水平与中年个体的认知水平进行比较。Lin等^[23]连续5年对354名老年人进行纵向追踪,采用生长混合模型将受试者分为成功认知老化组、认知退化组和低稳态认知老化组,发现性别、载脂蛋白E(Apolipoprotein E, ApoE) ϵ 4、 β -淀粉样蛋白等对三组间认知轨迹有显著影响。该方法的缺点是试验周期较长,研究队列成员会由于死亡和疾病发作等原因被逐渐排除,从而带来实验结果的偏差。

总的来说,尽管成功认知老化存在较完整的定义,但其具体划分方面还存在一些挑战。首先,认知测试在设计上往往存在一定偏差。部分认知测试结果会受到语言与文化程度的影响^[24]。多次重复认知测试也会带来偏差。其次,认知测试的选择一定程度上决定了成功老化的定义,不同认知测试所定义的成功认知老化存在差异。再次,成功认知老化存在多种实现途径,一种是成功地维持大脑病理表现较少的状态;二是尽管大脑出现了一定程度的病理改变,但可以成功应对与年龄相关的脑病理表现。

2 成功认知老化的保护性因素

完整的认知功能是大多数研究者定义的成功认知老化的共同特征,促进成功认知老化的相关因素可以改善老年人的生活质量。

2.1 遗传

大多数探讨基因对老化影响的研究集中在长寿的表型上,有多项研究评估了基因对认知老化轨迹的影响^[25]。一项关于人类大脑老化的转录组分析显示,57.7%的基因表达在产前发育过程中发生变化^[26]。9.1%的新皮质表达基因转录本在出生后发育(20岁以下)期间发生变化,但在成年期时只有0.7%发生了变化。来自瑞典孪生研究的结果显示^[27],老年人的认知能力一定程度来自遗传,54%的一般认知因素方差归因于遗传;在中年人,认知因素方差归因于遗传因素的比例为80%。随着年龄的增长,生活行为方式对认知健康的相对影响会越来越大。

Greenwood等^[28]通过对比成功认知老化人群与他们后代的认知能力时发现,多项认知能力具有遗传性。虽然淀粉样前体蛋白、早老素-1和早老素-2基因突变会导致早期家族性AD,但这类病例只占所有AD的3%。晚发性、散发性AD占AD总病例的绝大多数,其主要由基因与生活因素以及它们在生命过程中的相互作用所决定。ApoE ϵ 4等位基因是一个确定的散发性AD的遗传因子^[29]。ApoE ϵ 4等位基因携带者的AD发病年龄会提前3~4年^[30]。与之相反,ApoE ϵ 2是一个长寿基因,对衰老过程具有系统性影响,可以显著降低晚发性AD的风险^[31]。ApoE多态性对大脑与认知的影响早在青年和成年早期就开始了^[32-33]。此外,一些与心脏代谢危险因素相关的候选基因,如血管紧张素转换酶基因、胆固醇24羟化酶基因、脂肪和肥胖相关基因以及胰岛素降解酶基因^[34-36]也与认知老化相关。

2.2 压力管理

压力指一个人在感觉需求超出其个人和社会资源的情况下的感受。一般而言,急性压力会暂时降低诸如工作记忆、处理速度和注意力等认知能力^[37]。要维持成功的老化过程,老年人需要进行压力管理。老年人与年轻人相比有不同的压力来源,如老年人所面临的问题往往是与健康有关的、长期的且不可控的。慢性疾病会带给老年人持续的压力,而这会影响一系列的生理过程。具体来说,压力会刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴分泌皮质醇等糖皮质激素,而这会使大脑结构发生改变,特别是海马体的萎缩。正确应对压力的方法可能有助于降低AD风险,实现成功认知老化^[38]。冥想或正念减压法就是非常有效的压力管理策略^[39]。冥想与正念减压法被证明可以减少过量皮质醇的释放,增加额叶内的脑血流量^[40]。一项研究压力管理和认知关系的荟萃研究发现,正念减压法或冥想可以缓解认知障碍患者的认知能力下降、增加脑功能的连通性、改善脑体积变化百分比和大脑皮层区域的脑血流^[41]。瑜伽是一项与减压和放松有关的活动^[42]。瑜伽被发现对细胞老化的生物标志物有积极影响^[43]。Berk等^[44]的研究发现,瑜伽还能改善轻

度认知障碍患者的日常注意力、记忆力和执行功能。鼓励老年人有效管理压力可以降低认知能力衰退的风险,帮助其实现成功认知老化。

2.3 生活行为方式

持续性的体育运动可以降低心血管疾病与骨质疏松症的发生风险,以及老年人死亡的风险。动物实验研究证明,小鼠长期跑轮可以显著减缓增龄性脑萎缩,改善认知能力^[45]。在人类中,De la Rosa 等^[46]研究发现体育运动(有氧和阻力)训练可以更有效地保持老年人认知能力。Kramer 等^[47]的荟萃分析发现体育活动与老年人的多个认知领域,特别是执行功能的表现增加有关。Chapman 等^[48]还发现即使是短期有氧运动也可以促进神经可塑性。体育锻炼具有延缓老年人认知衰退的量效关系^[49]。长期运动对认知老化人群大脑皮质的功能活动性有明显改善,其潜在的生理学机制可能是运动能促进海马区脑源性神经营养因子的表达,进而起到改善认知功能的作用^[50]。积极生活方式的终身稳定性被发现有助于增强工作记忆和注意力^[51]。

在延长寿命的干预措施中,饮食限制具有非常好的效果。对啮齿动物来说,限制食量为自由进食的1/3,可延长小鼠寿命30%~40%。对于人类来说,肠道微生物群被认为是高脂饮食摄入与个体认知受损之间联系的一部分^[52]。长期食用高脂饮食与认知能力下降有关^[53]。有很多营养品,如B族维生素、抗氧化维生素、硒、维生素D、中链甘油三酯和长链 ω -3脂肪酸,可以保护认知健康^[54]。Jennings 等^[55]发现鱼油、生酮干预和推迟神经元退化的地中海饮食干预具有很强的缓解老年人认知衰退的潜力。鱼油中的二十二碳六烯酸是大脑细胞膜的重要构成成分,可维持神经细胞的正常生理活动。酮是大脑第二重要的燃料,当老化过程中脑葡萄糖摄取慢性缺失时,酮会取代葡萄糖。膳食营养素和食物指南在很大程度上是基于心脏代谢风险的管理制定的,鉴于心脏代谢健康对认知功能的既定重要性,饮食习惯的改善可以帮助老年人维持成功认知老化。

2.4 认知刺激

多学科研究的证据表明,早期受教育程度、社会经济状况、中年后职业复杂程度、某些个性特点等因素,以及老年时多参加闲暇活动可降低晚年认知障碍的风险^[56]。英国医学研究委员会的认知功能和老龄研究表明,无论中年还是老年,积极的认知生活方式(如高学历、职业复杂程度和经常社交活动)均与良好的认知轨迹相关联,并能降低AD风险^[57]。与普通老年人相比,双语老年人具有较强的认知能力,终身具有的双语经验延缓了认知老化^[58]。此外,Karp 等^[59]发现,不同类型的休闲活动具有积累效应,参与多种类型休闲活动比只参加一种活动更有利于降低AD风险。认知储备被认为具有部分调节闲暇时间社交、心理和身体活动与晚年认知能力间联系的功能^[60]。

3 成功脑老化

老年人认知能力的异质性中至少部分差异是由大脑结

构的不同导致。对认知能力有预测作用的脑结构,是成功认知老化的神经解剖学基础。成功脑老化指年龄相对较高的老年人的大脑形态结构与相对低龄的老年人相似。了解成功老化的中老年人的年龄、大脑结构和认知之间的关系,可以揭示这些因素是如何相互影响的。

关于老年人额叶测量与认知之间关系的研究中,执行功能是研究最多的领域。多数证据表明额叶结构的大小与执行功能呈正相关^[61-62]。额叶测量与其他认知领域之间既存在正相关,也存在关系不明显的情况^[63]。海马体及相关结构与整体认知间存在正相关关系^[64]。认知与其他额叶脑区之间的关系被探索得更少,比较一致的发现是,除海马外,其他额叶脑区与记忆表现无关^[65]。探讨顶叶、枕叶、皮质下和小脑测量与认知之间关系的研究相对较少。有限的研究发现后顶叶皮质与整体认知之间存在正相关关系^[64],杏仁核体积与记忆之间同样存在正相关关系等^[62]。

除研究大脑结构与认知的关系外,生物标志物也被用于成功脑老化的研究。以脑图像为基础,可利用机器学习与深度学习算法来定义脑老化生物标志物^[66-67]。脑年龄估计差是最为常用的脑老化生物标志物^[68]。音乐创作^[69]、冥想^[70]和提升身体素质^[71-72]都被发现可以促进成功脑老化。

4 认知老化与脑老化关系及模型解释

认知老化、脑老化之间的关系并不总是完全匹配。Katzman 等^[73]基于AD尸检发现,部分生前认知水平完全正常的老年人,大脑却呈现出AD晚期病理特征。这种脑老化水平与认知功能的不匹配现象在后续的研究中也屡次被发现^[74]。此外,学者们还发现了相当多的“受保护的认知成功老化人群”。这类人群健康风险因素水平较高(高血脂^[75]、肥胖^[76]、心脏病^[77]),但是这些高风险因素不会导致认知功能下降,这一结果与大量认知老化的研究结果相矛盾。对于老年人,根据风险因素可将其分为低风险和高风险两类,根据保护因素可将其分为受保护和不受保护两类。而在中老年群体中,只有少数人属于受保护对象。随着年龄的增加,会有越来越多的未受保护的高风险人群出现认知衰退。相比之下,受保护的个体,即使是那些有高风险因素的个体,在成功认知老化人群中会占有越来越高的比例。最终,成功认知老化人群可能主要由两类人群组成,低风险人群和受保护人群(低风险和高风险)。随着成功认知老化人群中受保护对象的增加,高风险因素与随后认知能力下降的相关性逐渐减弱甚至出现逆转。所以在如何解释认知与大脑的关系方面,还有很长的路要走。

认知能力不同的人可能有相同程度的大脑老化,而不同老化程度的大脑也可能具有相同的认知功能。成功认知老化对象的记忆功能的保留可以用大脑维持、脑储备、认知储备等模型^[78]来解释。大脑维持指在大脑老化过程中^[79],脑结构与功能的保存较完整。该类人群大脑中较少出现与年龄相关的大脑变化和病理学表现,绝大多数该类人群可以在实现成功脑老化的同时,实现成功认知老化。大脑维

持侧重于老年时结构和功能完整性的保存。储备模型是大脑维持的一个互补概念,旨在解释为什么有些人在存在脑病理的情况下还具有完备的认知功能。储备概念被用于捕获大脑的保护属性(脑储备),以及认知的保护属性(认知储备)。脑储备主要强调人脑内在组织结构(如大脑的尺寸、神经密集程度等)对大脑认知的保护作用。认知储备则强调大脑能够积极地调动尚存的脑储备来弥补脑损伤所带来的认知功能消耗,保障个体临床表现的最优化。认知老化的支架理论进一步将认知储备概念扩展到整个生命周期^[80]。大脑会构建代偿性支架以应对神经结构和功能衰退带来的挑战。代偿性支架贯穿整个生命周期,包括使用与开发互补的、替代性的神经回路,来实现特定的认知目标。内在和外在的认知保护性因素一定程度上可以促进大脑维持,以及储备和代偿性支架的构建,促进成功脑和(或)认知老化。认知老化的关系如图1所示。

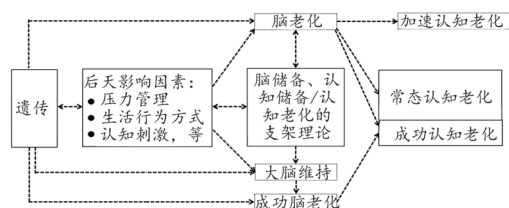


图1 认知老化关系图

5 结语

现代神经科学研究中面临的一个重要问题是如何改变老年人的生活方式与习惯,促进成功认知老化。认知老化是一个高度复杂的过程,它不仅受到内源性遗传因素的影响,而且与许多因素包括控制摄入的食物量和饮食成分、体育活动、压力管理等相关。青少年的大脑可以利用多种不同方式完成一项认知任务。不同的执行方式对大脑老化敏感性的影响存在差异,某些脑区、回路和激活模式比其他脑区、回路和激活模式更具有可塑性。随着年龄增长,大脑处理任务的路径和脑区会变得更稳定,这可能是选择生存的结果。成年后,有更多任务处理路径的个体,可能会具有较强的储备能力或构建了较完备的代偿性支架,而这在一定程度上可以减缓增龄性的认知衰退。当前对成功认知老化的研究更多集中在认知老化方面。对于认知老化与脑老化间的复杂关系,在后续研究中可以通过多模态神经影像,同时评估神经纤维体积、髓鞘含量、白质连接性和轴突完整性及功能组织,并运用相关模型将成功认知老化与成功脑老化相互结合,以便更好地了解成功认知老化的基本机制以及如何促进成功认知老化。

[参考文献]

- [1] United Nations.Population division (2019) world population prospects 2019: highlights[EB/OL].(2019-06-17)[2021-11-01].
<https://www.un.org/zh/node/89774>.
- [2] Lin L,Fu Z,Xu X,*et al*.Mouse brain magnetic resonance

microscopy: applications in Alzheimer disease[J].*Microsc Res Tech*,2015,78(5):416-424.

- [3] Page KS,Hayslip BJR,Wadsworth D,*et al*.Development of a multidimensional measure to examine fear of dementia[J].*Int J Aging Hum Dev*,2019,89(2):187-205.
- [4] Ostergren JE,Heeringa SG,Leon CFM,*et al*.The influence of psychosocial and cognitive factors on perceived threat of Alzheimer's disease[J].*Am J Alzheimers Dis Other Demen*,2017,32(5):289-299.
- [5] Molden J,Maxfield M.The impact of aging stereotypes on dementia worry[J].*Eur J Aging*,2016,14(1):29-37.
- [6] 刘涵慧,李会杰.老化认知神经科学:研究现状与未来展望[J].*中国科学:生命科学*,2021,51(6):743-763.
- [7] Hertzog C,Kramer AF,Wilson RS,*et al*.Enrichment effects on adult cognitive development: can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced?[J].*Psychol Sci Public Interest*,2010,9(1):1-65.
- [8] Raz N,Rodrigue KM.Differential aging of the brain:patterns, cognitive correlates and modifiers[J].*Neurosci Biobehav Rev*,2006,30(6):730-748.
- [9] 邓洁,李仲铭,张航铭,等.神经可塑性与认知功能关系研究进展[J].*中国组织化学与细胞化学杂志*,2019,28(5):462-466.
- [10] Power JD,Schlaggar BL.Neural plasticity across the lifespan[J].*Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*,2017,6(1):10.
- [11] Von Bernhardt R,Bernhardt LE,Eugenin J.What is neural plasticity?[J].*Adv Exp Med Biol*,2017,1015:1-15.
- [12] Lindenberger U.Human cognitive aging: corriger la fortune?[J].*Science*,2014,346(6209):572-578.
- [13] Myakotnykh VS,Sidenkova AP,Ostapchuk ES,*et al*.Cognitive aging and cognitive reserve: point of contact[J].*Adv Gerontol*,2020,33(2):256-264.
- [14] Zhang B,Lin L,Wu S.A review of brain atrophy subtypes definition and analysis for alzheimer's disease heterogeneity studies[J].*J Alzheimers Dis*,2021,80(4):1339-1352.
- [15] Shafto MA,Henson RN,Matthews FE,*et al*.Cognitive diversity in a healthy aging cohort: cross-domain cognition in the Cam-CAN project[J].*J Aging Health*,2020,32(9):1029-1041.
- [16] Rowe JW,Kahn RL.Human aging: usual and successful[J].*Science*,1987,237(4811):143-149.
- [17] Baran TM,Lin FV,Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.Amyloid and FDG PET of successful cognitive aging: global and cingulate-specific differences[J].*J Alzheimers Dis*,2018,66(1):307-318.
- [18] Mapstone M,Lin F,Nalls MA,*et al*.What success can teach us about failure: the plasma metabolome of older adults with

- superior memory and lessons for Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*,2017,51:148-155.
- [19] Chen Q,Baran TM,Rooks B,*et al*.Cognitively supernormal older adults maintain a unique structural connectome that is resistant to Alzheimer's pathology[J].*Neuroimage Clin*, 2020,28:102413.
- [20] Hendrie HC,Albert MS,Butters MA,*et al*.The NIH cognitive and emotional health project. Report of the critical evaluation study committee[J].*Alzheimers Dement*,2006,2(1):12-32.
- [21] Harrison TM,Weintraub S,Mesulam MM,*et al*.Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging[J].*J Int Neuropsychol Soc*,2012,18(6):1081-1085.
- [22] 赵鑫,郑巧萍.童年贫困与晚年认知老化:加速还是延缓?[J]. *心理科学进展*,2021,29(1):160-166.
- [23] Lin FV,Wang X,Wu R,*et al*.Identification of successful cognitive aging in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative study[J].*J Alzheimers Dis*,2017,59(1):101-111.
- [24] Devenney E,Hodges JR.The Mini-Mental State Examination: pitfalls and limitations[J].*Pract Neurol*,2017,17(1):79-80.
- [25] 雷鹏举,缙丽霞,陈天龙,等.遗传因素对认知老化的影响[J]. *甘肃医药*,2020,39(2):106-108.
- [26] Kang HJ,Kawasawa YI,Cheng F,*et al*.Spatio-temporal transcriptome of the human brain[J].*Nature*,2011,478(7370): 483-489.
- [27] Finkel D,Pedersen NL,Plomin R,*et al*.Longitudinal and cross-sectional twin data on cognitive abilities in adulthood: the Swedish adoption/twin study of aging[J].*Dev Psychol*, 1998,34(6):1400-1413.
- [28] Greenwood TA,Beri MS,Schmeidler J,*et al*.Heritability of cognitive functions in families of successful cognitive aging probands from the Central Valley of Costa Rica[J].*J Alzheimers Dis*,2011,27(4):897-907.
- [29] Reas ET,Laughlin GA,Bergstrom J,*et al*.Effects of APOE on cognitive aging in community-dwelling older adults[J].*Neuropsychology*,2019,33(3):406-416.
- [30] Sando SB,Melquist S,Cannon A,*et al*.APOE epsilon 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway[J].*BMC Neurol*,2008,8:9.
- [31] Suri S,Heise V,Trachtenberg AJ,*et al*.The forgotten APOE allele: a review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ϵ 2[J].*Neurosci Biobehav Rev*,2013,37(10):2878-2886.
- [32] Alexanderl GE,Bergfield KL,Chen K,*et al*.Gray matter network associated with risk for Alzheimer's disease in young to middle-aged adults[J].*Neurobiol Aging*,2012,33(12):2723-2732.
- [33] Iacono D,Feltis GC.Impact of Apolipoprotein E gene polymorphism during normal and pathological conditions of the brain across the lifespan[J].*Aging*,2019,11(2):787-816.
- [34] Schrijvers EM,Schurmann B,Koudstaal PJ,*et al*.Genome-wide association study of vascular dementia[J].*Stroke*, 2012,43(2):315-319.
- [35] Zettergren A,Kern S,Gustafson D,*et al*.The ACE gene is associated with late-life major depression and age at dementia onset in a population-based cohort[J].*Am J Geriatr Psychiatry*,2017,25(2):170-177.
- [36] Haithem H,Ons A,Salma N,*et al*.Association between dementia and vascular disease-associated polymorphisms in a Tunisian population[J].*Int J Neurosci*,2018,128(1):32-41.
- [37] Shields GS,Sazma MA,Yonelinas AP.The effects of acute stress on core executive functions: a meta-analysis and comparison with cortisol[J].*Neurosci Biobehav Rev*,2016,68:651-668.
- [38] Carlson LE,Toivonen K,Subnis U.Integrative approaches to stress management[J].*Cancer J*,2019,25(5):329-336.
- [39] Innes KE,Selke TK.Meditation as a therapeutic intervention for adults at risk for Alzheimer's disease - potential benefits and underlying mechanisms[J].*Front Psychiatry*,2014,5:40.
- [40] Sharma A,Kumar Y.Nature's derivative(s) as alternative anti-Alzheimer's disease treatments[J].*J Alzheimers Dis Rep*,2019,3(1):279-297.
- [41] Russell-Williams J,Jaroudi W,Perich T,*et al*.Mindfulness and meditation:treating cognitive impairment and reducing stress in dementia[J].*Rev Neurosci*,2018,29(7):791-804.
- [42] Field T.Yoga research review[J].*Complement Ther Clin Pract*,2016,24:145-161.
- [43] Tolahunase M,Sagar R,Dada R.Impact of yoga and meditation on cellular aging in apparently healthy individuals: a prospective, open-label single-arm exploratory study[J].*Oxid Med Cell Longev*,2017,2017:7928981.
- [44] Berk L,Warmenhoven F,Van Os J,*et al*.Mindfulness training for people with dementia and their caregivers: rationale, current research, and future directions[J].*Front Psychol*,2018,9:982.
- [45] Lin L,Fu Z,Wu Y,*et al*.Voluntary wheel running delays brain atrophy in aged mice[J].*Technol Health Care*,2019,27(S1): 175-184.
- [46] De La Rosa A,Olaso-Gonzalez G,Arc-Chagnaud C,*et al*. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease[J].*J Sport Health Sci*,2020,9(5):394-404.
- [47] Kramer AF,Erickson KI,Colcombe SJ.Exercise, cognition, and the aging brain[J].*J Appl Physiol*,2006,101(4):1237-1242.

- [48] Chapman SB, Aslan S, Spence JS, *et al.* Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5:75.
- [49] 蔡治东, 姜淑杰, 陈爱国, 等. 体育锻炼延缓老年人认知衰退量效关系的专家共识[J]. 上海体育学院学报, 2021, 45(1): 51-65.
- [50] 郭晓征, 王兴. 运动改善认知功能研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(11): 1616-1620.
- [51] Schott N, Krull K. Stability of lifestyle behavior- the answer to successful cognitive aging? A comparison of nuns, monks, master athletes and non-active older adults[J]. *Front Psychol*, 2019, 10:1347.
- [52] Proctor C, Thiennimitr P, Chattipakorn N, *et al.* Diet, gut microbiota and cognition[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(1): 1-17.
- [53] Cordner ZA, Tamashiro KL. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory[J]. *Physiol Behav*, 2015, 152(Pt B): 363-371.
- [54] Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 1006-1015.
- [55] Jennings A, Cunnane SC, Minihane AM. Can nutrition support healthy cognitive ageing and reduce dementia risk? [J]. *BMJ*, 2020, 369: m2269.
- [56] Wang HX, Macdonald SW, Dekhtyar S, *et al.* Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: a community-based cohort study[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(3): e1002251.
- [57] Marioni RE, Van Den Hout A, Valenzuela MJ, *et al.* Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28(1): 223-230.
- [58] 罗浩东, 梁梦瑶. 双语经验对老年人认知能力的促进[J]. 区域治理, 2020, 281(3): 236-238.
- [59] Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, *et al.* Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 21(2): 65-73.
- [60] Clare L, Wu YT, Teale JC, *et al.* Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: a cross-sectional study[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(3): e1002259.
- [61] Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K, *et al.* Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment[J]. *Neurology*, 1997, 48(1): 148-153.
- [62] Zimmerman ME, Brickman AM, Paul RH, *et al.* The relationship between frontal gray matter volume and cognition varies across the healthy adult lifespan[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(10): 823-833.
- [63] Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults[J]. *Cereb Cortex*, 2002, 12(5): 494-505.
- [64] Tisserand DJ, Van Boxtel MP, Pruessner JC, *et al.* A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time[J]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(9): 966-973.
- [65] Golomb J, Kluger A, De Leon MJ, *et al.* Hippocampal formation size in normal human aging: a correlate of delayed secondary memory performance[J]. *Learn Mem*, 1994, 1(1): 45-54.
- [66] 林岚, 金悦, 吴水才. 基于卷积神经网络的脑年龄预测模型研究综述[J]. 医疗卫生装备, 2021, 42(5): 86-91.
- [67] 林岚, 王婧璇, 付振荣, 等. 脑老化中脑年龄预测模型研究综述[J]. 生物医学工程学杂志, 2019, 36(3): 493-498.
- [68] 林岚, 张格, 吴水才. 脑年龄估计差作为脑老化生物标志物的研究进展[J]. 北京工业大学学报, 2021, 47(3): 303-310.
- [69] Rogenmoser L, Kernbach J, Schlaug G, *et al.* Keeping brains young with making music[J]. *Brain Struct Funct*, 2018, 223(1): 297-305.
- [70] Luders E, Cherbuin N, Gaser C. Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: younger brains in long-term meditation practitioners[J]. *Neuroimage*, 2016, 134: 508-513.
- [71] 林岚, 张格, 吴水才. 身体素质对脑年龄估值差影响的研究[J]. 医疗卫生装备, 2020, 41(11): 1-5.
- [72] Dunås T, Wåhlin A, Nyberg L, *et al.* Multimodal image analysis of apparent brain age identifies physical fitness as predictor of brain maintenance[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(7): 3393-3407.
- [73] Katzman R, Terry R, Deteresa R, *et al.* Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques[J]. *Ann Neurol*, 1988, 23(2): 138-144.
- [74] Neuropathology Group. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales[J]. *Lancet*, 2001, 357(9251): 169-175.
- [75] Silverman JM, Schmeidler J. Outcome age-based prediction of successful cognitive aging by total cholesterol[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(7): 952-960.
- [76] Schmeidler J, Mastrogiacono CN, Beeri MS, *et al.* Distinct age-related associations for body mass index and cognition in cognitively healthy very old veterans[J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(6): 895-899.
- [77] Silverman JM, Schmeidler J. The protected survivor model: using resistant successful cognitive aging to identify protection in the very old[J]. *Med Hypotheses*, 2018, 110: 9-14.
- [78] Cabeza R, Albert M, Belleville S, *et al.* Maintenance, reserve and

compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing[J]. *Nat Rev Neurosci*,2018,19(11):701-710.

- [79] Nyberg L.Neuroimaging in aging: brain maintenance[J]. *FI000Res*,2017,6:1215.

上接第140页

variant and eQTLs may cause erythropoieticprotoporphyria (EPP) through a methylation-dependent mechanism[J].*Genet Med*,2020,22(1):35-43.

- [16] CSDN技术社区.基因测序技术发展历史及一、二、三代测序技术原理和应用[EB/OL].(2020-09-22)[2021-05-12]. <https://blog.csdn.net/u010608296/article/details/108741307>.

- [17] Teramura T,Mizuno M,Asano H,*et al*.Prevention of

- [80] Park DC,Reuter-Lorenz P.The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding[J].*Annu Rev Psychol*, 2009,60:173-196.

本文编辑 钟志霞

上接第145页

- [15] Witt K,Wolf H,Heuck C,*et al*.Establishing traceability of photometric absorbance values for accurate measurements of the haemoglobin concentration in blood[J].*Metrologia*, 2013,50(5):539.

- [16] Lewis KM,Spazierer D,Urban MD,*et al*.Comparison of regenerated and non-regenerated oxidized cellulose hemostatic agents[J].*Eur Surg*,2013,45(4):213-220.

- [17] Kanikireddy V,Varaprasad K,Jayaramudu T,*et al*. Carboxymethyl cellulose-based materials for infection control and wound healing: a review[J].*Int J Biol Macromol*, 2020,164:963-975.

- [18] Du H,Zhang D,Song G,*et al*.Effect of hydroxyethyl cellulose soluble hemostatic gauze on hemostasis in facial contouring surgery[J].*Medicine (Baltimore)*,2021,100(19):e25847.

- [19] Shariatinia Z.Pharmaceutical applications of chitosan[J].*Adv Colloid Interface Sci*,2019,263:131-194.

- [20] Achneck HE,Sileshi B,Jamiolkowski RM,*et al*.

photosensitivity with actionspectrum adjusted protection for erythropoietic protoporphyria[J].*J Dermatol*,2018,45(2):145-149.

- [18] Ercan-Sencicek AG,Davis Wright NR,Sanders SJ,*et al*. Abalanced t(10;15) translocation in a male patient with developmental language disorder[J].*Eur J Med Genet*,2012,55(2): 128-131.

本文编辑 钟志霞

A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use[J].*Ann Surg*,2010,251(2):217-228.

- [21] Momin M,Mishra V,Gharat S,*et al*.Recent advancements in cellulose-based biomaterials for management of infected wounds[J].*Expert Opin Drug Deliv*,2021,18(11):1741-1760.

- [22] 王璐璐,王少华.局部可吸收止血材料的应用现状及其研究进展[J].*医学研究生学报*,2018,31(1):109-112.

- [23] 尹军,刘相花,邓玲,等.基于物价政策的止血材料使用管控探讨[J].*中国医疗设备*,2020,35(1):99-102.

- [24] Naganuma M,Kanda K,Sasaki K,*et al*.New hemostatic technique with combined use of Hydrofit and Surgicel: an in vitro and in vivo study[J].*J Artif Organs*,2021,24(3):358-364.

- [25] Macdonald MH,Tasse L,Wang D,*et al*.Evaluation of the hemostatic efficacy of two powdered topical absorbable hemostats using a porcine liver abrasion model of mild to moderate bleeding[J].*J Invest Surg*,2021,34(11):1198-1206.

本文编辑 钟志霞