·论 著·

石家庄市老年人轻度认知障碍的危险因素分析及风险预测模型的构建

张圆圆[1],李秀莉[2],孟宇晗[3],孙克娟[2],崔慧先[4],李 妍[3*]

(1.河北医科大学第一医院心血管内科,河北 石家庄 050031;2.河北医科大学第一医院护理部,河北 石家庄 050031;3.河北医科大学护理学院,河北 石家庄 050017;4.河北医科大学基础医学院解剖学教研室,河北 石家庄 050017)

[摘要] **目的** 识别老年人轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)的相关危险因素并建立 MCI 风险的列线图,为临床早期识别和干预提供参考。**方法** 选取 2021 年 9 月—2022 年 7 月于石家庄市社区体检的 322 例老年人作为研究对象,采集一般资料、临床检测指标以及日常休闲活动现状,采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析确定老年人患 MCI 风险的独立危险因素,建立列线图预测模型,并用受试者工作曲线(receiver operating characteristic,ROC)曲线、拟合优度 Hosmer-Lemeshow(H-L)检验以及校准曲线评价列线图模型的区分度和校准度。**结果** 多因素 Logistic 回归分析显示,高龄、低教育程度、低认知活动参与以及携带载脂蛋白 E(apolipoprotein E,ApoE)ε4 风险基因是 MCI 的独立危险因素。建立列线图预测模型,预测 MCI 的 ROC 曲线下面积=0.887(95% *CI*:0.834~0.939,$P<0.001$),H-L 检验$P=0.675$。校准曲线 Brier 值为 0.078,绝对误差为 0.013,校准曲线极其接近理想参考线。**结论** 基于年龄、教育程度、认知活动指数、ApoE ε4 风险基因四项风险因素的列线图模型能够有效预测石家庄市老年人 MCI 风险,可进一步开展外部验证研究。

[关键词] 认知功能障碍;比例危险度模型;危险因素 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.012

[中图分类号] R741 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)01-0066-06

Risk factor analysis of mild cognitive impairment and construction of the risk prediction model in the elderly in Shijiazhuang City

ZHANG Yuan-yuan[1], LI Xiu-li[2], MENG Yu-han[3], SUN Ke-juan[2], CUI Hui-xian[4], LI Yan[3*]

(1.*Department of Cardiovascular Medicine*, *the First Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050031, *China*; 2.*Department of Nursing*, *the First Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050031, *China*; 3.*School of Nursing*, *Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050017, *China*; 4.*Department of Anatomy*, *the School of Basi Medicine*, *Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050017, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To identify the relevant risk factors of mild cognitive impairment (MCI) in the elderly and to establish a nomogram of MCI risk, so as to provide references for early clinical identification and intervention. **Methods** A total of 322 elderly people who underwent physical examination in the community of Shijiazhuang City from September 2021 to July 2022 were selected as the research subjects, and the general information, clinical detection indicators, and status of daily leisure activities were collected. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to determine the independent risk factors of MCI risk in the elderly. The nomogram prediction model was established and the discrimination

[收稿日期]2024-06-26

[基金项目]国家自然科学基金项目(91849134);河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2022055)

[作者简介]张圆圆(1997-),女,河北保定人,河北医科大学第一医院主管护师,医学硕士,从事老年护理研究。

* 通信作者。E-mail: liyan@hebmu.edu.cn

and calibration of the nomogram model were evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve, Hosmer-Lemeshow (H-L) test, and calibration curve. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that advanced age, low education level, low cognitive activity participation, and Apolipoprotein E (ApoE) ε4 risk gene were independent risk factors for MCI. A nomogram predictive model was established and the area under the ROC curve (AUC) was 0.887 (95%*CI*: 0.834－0.939, $P<0.001$), and the P value of the H-L test was 0.675. The Brier value of the calibration curve was 0.078, the absolute error was 0.013, and the calibration curve was very close to the ideal reference line. **Conclusion** The nomogram model based on the four risk factors, including age, education level, cognitive activity index, and ApoE ε4 risk gene, can effectively predict the risk of MCI in the elderly in Shijiazhuang City, and further external verification research can be carried out.

[**Key words**] cognitive dysfunction; proportional hazards models; risk factors

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是正常衰老和痴呆之间的过渡状态。相较于正常人,MCI患者痴呆转化率将提高10倍[1-2]。若对MCI患者及时进行有效的认知干预,其认知功能有可能逆转为正常认知水平[3-4]。故MCI期的早期识别和干预尤为重要。MCI的发病机制复杂,是多种因素共同作用的结果。目前有学者已经开发了多种风险预测模型来预测MCI的发病[5-8]。世界卫生组织(World Health Organization,WHO)以及柳叶刀委员会均指出,对于老年人来说生活方式中的休闲活动是关键的可修正因素[9-10]。休闲活动包括身体锻炼、社会活动和认知活动3个维度,多数既往研究发现这3个维度是MCI的独立影响因素[7,11-12]。但是既往研究纳入的休闲活动变量存在局限性。一是既往研究把各项休闲活动单一归为某一个维度,未考虑到大多数休闲活动项目是属于身体、社会、认知中2个或3个维度的综合性活动。这样难免影响结果的准确性[13-14]。二是研究中纳入的活动较少,不能涵盖老年人活动的全貌。为解决以上局限性,本研究纳入更为丰富的休闲活动条目,并将每项休闲活动在身体、社会和认知3个维度的活动量根据权重累积计算后再单独纳入模型,同时纳入人口统计学指标以及临床检测指标,旨在开发一个石家庄老年人MCI风险的预测模型,为临床早期MCI识别提供参考。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021年9月—2022年7月随机选取河北省石家庄市一家社区卫生服务中心,对来社区中心进行体检的65岁及以上老年人进行筛查。入选标准:①年龄≥65岁;②日常活动能力正常;③自愿参加调查;④无明显听力、视力障碍;⑤非痴呆。排除标准:①脑血管病者;②患有严重系统性疾病如肝肾功能不全、甲状腺疾病等;③癌症。临床预测模型样本量的计算采用10EPV(events per variable)法则[15],即每个变量应有10个样本。本研究共纳入16个变量,故需160个样本。共发放问卷350份,收集有效问卷322份,有效率92%。

本研究经河北医科大学伦理委员会审批通过(伦理审批号:2021080),每位受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 收集一般资料 包括性别、年龄、教育程度、婚姻状况及既往职业。上述资料均由研究对象自我报告。

1.2.2 临床检测指标 获得老年人知情同意后,调取其健康档案,收集老人高血压、糖尿病的情况以及当日体检中的体重指数(body mass index,BMI)、总胆固醇、三酰甘油、血清低密度脂蛋白、血清高密度脂蛋白等生理指标。此外,对老年人是否携带载脂蛋白E(Apolipoprotein E,ApoE)ε4风险基因进行了检测。首先受试者处于空腹状态,于上午8:00～9:30在社区卫生服务中心签署知情同意书后抽取其肘静脉外周血2～3 mL;之后提取DNA,运用一代测序的方式检测rs429358和rs7412两个位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),根据两个位点的碱基分布情况对ApoE等位基因进行分型,最后根据ApoE等位基因中是否携带ε4基因,把研究对象分为ApoE ε4携带者(ε2/ε4、ε3/ε4、ε4/ε4)和ApoE ε4非携带者(ε2/ε2、ε2/ε3、ε3/ε3)。

1.2.3 休闲活动评估 休闲活动主要对老年人身体锻炼、社会活动及认知活动的3个方面进行评估。采用自制的老年人休闲活动调查问卷[16],该问卷经

检验信度为0.856，效度为0.973，信效度良好。该问卷共21个条目，包括散步、广场舞、购物、参加团体活动/俱乐部、园艺活动、看电视/听广播、上老年大学、下棋/打扑克、打麻将等活动。

通过一对一的方式，由受培训的研究者在社区对受试者进行现场调查，询问受试者参加活动的类型及参与频率，根据老年人的回答填写量表。采用3分Likert表评分（从不或不到每月1次＝0；不到每周1次但至少每月1次＝1；不到每天至少每周1次＝2；几乎每天＝3），“旅游”条目：从不或不到每年1次＝0；每年1次＝1；每年2～3次＝2；大于每年3次＝3。此外，该问卷中各项活动在身体、社会、认知三个维度均有权重赋值，权重值范围0～3（无＝0，低＝1，中＝2，高＝3），数值越大，代表该活动在此维度的特征越明显。最后，根据休闲活动指数来评估受试者的参与水平。身体锻炼指数＝∑各项活动的参与频率×该活动在身体组分的权重，社会活动指数＝∑各项活动的参与频率×该活动在社会组分的权重，认知活动指数＝∑各项活动的参与频率×该活动在认知组分的权重。

1.2.4　认知功能评估　用简易精神状态量表（mini-mental state examination，MMSE）和蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）评估老年人的认知功能。MMSE常用于痴呆的辅助诊断，MMSE总分0～30分，得分越高代表认知功能越好。本研究使用该量表对痴呆患者进行排除[17]。MoCA对于MCI的筛查更具敏感性，MoCA总分0～30分，得分越高代表认知功能越好。本研究使用该量表对MCI人群进行划分[18]。此外，运用日常生活能力评估量表（activity of daily living，ADL）[19]对老年人的日常活动能力进行评估以辅助MCI的诊断。

MCI的诊断入组标准[20]：①患者主诉有记忆障碍并得到知情人证实；②存在1个或多个认知领域受损的客观证据（MoCA得分：文盲≤13分、小学文化程度者≤19分、初中及以上文化程度者≤24分[18]）；③日常生活能力完整或仅轻度受损[19,21]（ADL量表得分≤26分）；④无痴呆（MMSE：文盲＞17分、小学文化程度者＞20分、初中及以上文化程度者＞24分）[17]。

1.3　统计学方法　应用SPSS 26.0及R统计软件分析数据和制图。符合正态分布的计量资料比较采用t检验，非正态分布的计量资料比较采用非参数秩和检验，计数资料比较采用χ^2检验。为纳入更广泛的因素进入模型筛选避免丢失一些有意义的因素，本研究将单因素回归分析中$P<0.1$的自变量纳入多因素分析，确定老年人患MCI风险的影响因素。并将多因素分析筛选出的独立影响因素导入R4.2.1，基于R中的“rms”包构建列线图预测模型。并根据模型的区分度和校准度对模型进行评价。首先计算一致性指数（concordance index，C-index）并绘制ROC曲线评估模型的区分度，一般C-index越大表示模型的区分度越好；之后采用拟合优度检验（hosmer-lemeshow，H-L）以及校准曲线评价模型的校准度。H-L检验$P>0.05$提示模型的拟合较好。基于Bootstrap方法，计算Brier值、平均绝对误差值（mean absolute error，MAE）并绘制校准曲线对预测模型的校准度进行内部验证，校准曲线的斜率越接近1，模型的预测准确度越高。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　2组临床资料的单因素分析　本研究共纳入研究对象322例，其中认知正常（normal cognition，NC）组275例，MCI组47例。MCI患病率为14.60%。单因素分析结果显示，MCI组年龄、ApoE ε4携带者占比高于NC组，教育程度、老年人脑力职业者占比、身体锻炼、社会活动以及认知活动均低于NC组，差异有统计学意义（$P<0.1$），2组其余指标差异无统计学意义（$P>0.1$）。见表1。

2.2　社区老年人MCI风险的多因素Logistic回归分析　以研究对象是否是MCI（是＝1，否＝0）为因变量，以年龄（连续变量）、教育程度（连续变量）、职业（脑力职业者＝0，体力职业者＝1）、ApoE ε4基因（ApoE ε4基因携带者＝1，ApoE ε4基因非携带者＝0）、身体活动（连续变量）、社会活动（连续变量）、认知活动（连续变量）为自变量，纳入多因素回归方程进行多因素Logistic回归分析。结果显示，年龄、教育程度、携带ApoE ε4基因、认知活动是老年人患MCI风险的独立影响因素（$P<0.05$）。高龄是MCI的危险因素，高教育程度、不携带ApoE ε4基因、高认知活动参与是MCI的保护因素。见表2。

表 1　MCI 组和 NC 组临床资料比较

Table 1　Comparison of clinical data between the MCI and NC groups

组别	例数	性别(例数,%)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	教育程度	既往职业(例数,%)		婚姻状况(例数,%)	
		男性	女性		[M(QR),年]	脑力职业者	体力职业者	已婚	单身或丧偶
NC	275	156(56.70)	119(43.30)	71.33±4.73	9(6)	153(55.85)	121(44.20)	236(85.80)	39(14.20)
MCI	47	23(48.90)	24(51.10)	72.64±5.18	6(6)	12(25.50)	35(74.50)	40(85.10)	7(14.90)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.987		1.723	3.729	14.752		0.017	
P 值		0.320		0.086	<0.001	<0.001		0.897	

组别	例数	高血压(例数,%)	糖尿病(例数,%)	APOE ε4 基因(例数,%)		BMI($\bar{x}\pm s$)	总胆固醇[M(QR),mmol/L]
				携带	不携带		
NC	275	158(57.50)	208(75.60)	22(8.00)	253(92.00)	25.23±3.12	5.12(1.10)
MCI	47	22(46.80)	34(72.30)	24(51.10)	23(48.90)	25.64±3.42	5.41(1.98)
$\chi^2/t/Z$ 值		1.845	0.234	60.792		0.836	0.876
P 值		0.174	0.629	<0.001		0.404	0.381

组别	例数	三酰甘油[M(QR),mmol/L]	血清低密度脂蛋白[M(QR),mmol/L]	血清高密度脂蛋白[M(QR),mmol/L]	休闲活动($\bar{x}\pm s$,分)		
					身体活动	社会活动	认知活动
NC	275	1.30(0.90)	2.80(0.92)	1.50(0.37)	23.40±8.20	25.07±9.85	36.49±12.42
MCI	47	1.20(0.52)	3.09(1.37)	1.50(0.34)	16.47±6.71	17.70±9.35	25.21±9.91
$\chi^2/t/Z$ 值		0.928	1.245	0.309	5.479	4.772	5.908
P 值		0.353	0.213	0.757	<0.001	<0.001	<0.001

表 2　MCI 风险的多因素 Logistic 回归分析

Table 2　Multivariate Logistic regression analysis of MCI risk

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
常数	−3.686	2.949	1.562	0.211	0.025	—
年龄	0.118	0.043	7.597	0.006	1.125	1.035～1.224
教育程度	−0.196	0.056	12.267	<0.001	0.822	0.737～0.917
不携带 ApoE ε4 基因	−3.060	0.476	41.310	<0.001	0.047	0.018～0.119
认知活动	−0.095	0.021	19.719	<0.001	0.909	0.872～0.948

2.3　MCI 风险列线图预测模型的构建与评价　根据上述多因素 Logistic 回归分析结果,应用 R 中的“rms”包绘制社区老年人 MCI 风险的列线图(图 1)。结果显示,老年人年龄每增加 5 岁,列线图模型评分增加 7.5 分;教育程度每低两年,列线图模型评分增加 5 分;携带 ApoE ε4 基因的老年人较不携带 ApoE ε4 基因的老年人列线图模型评分增加 42.5 分;认知活动指数每降低 5 个单位,列线图模型评分增加 7 分。例如 1 例 76 岁老年人,9 年教育经历,携带 ApoE ε4 基因,认知活动指数评估后为 50。根据列线图,得出该老年人在这四个变量的预测指标对应的分数值分别为 20、30、40、35,计算总分为 125 分,相对应预测概率为 20%。

基于上述 4 个影响因素构建列线图预测模型,C-index 为 0.887 绘制 ROC 曲线图(图 2),预测老年人患 MCI 风险的曲线下面积=0.887(95%CI:0.834～0.939,P<0.001),表示该列线图区分度较好。拟合优度检验结果显示 χ^2=5.761,P=0.675。之后采用 calibration 校准曲线评估预测模型的校准度(图 3),以 Bootstrap(B=1 000)进行重复抽样,获得 MCI 预测模型校准曲线,Brier 值为0.078,绝对误差 MAE=0.013,校准曲线图中预测结果及实际结果发生率的曲线极其接近理想参考线,预测模型的校准度较好。

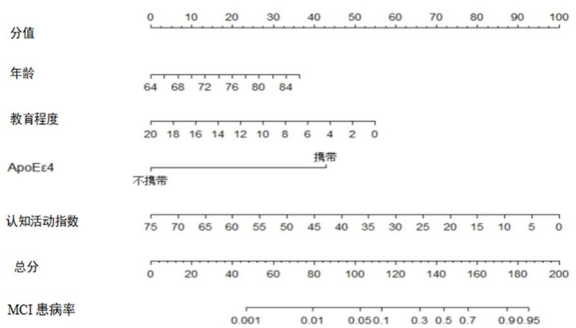

图 1　社区老年人 MCI 风险列线图

Figure 1　Nomogram of MCI risk among elderly people in the community

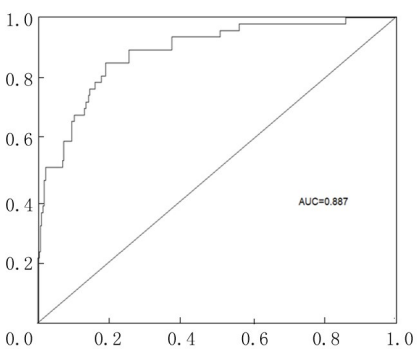

图 2　预测模型的 ROC 曲线

Figure 2　ROC curves for the predictive model

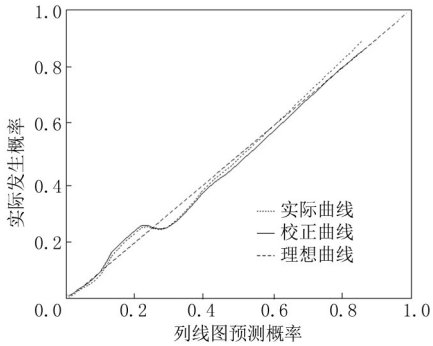

图3　预测模型校准曲线

Figure 3　Calibration curves for the predictive model

3　讨　　论

本研究开发并验证了一种针对石家庄65岁及以上老年人MCI风险的预测列线图。列线图包括年龄、教育程度、是否携带ApoE ε4风险基因、认知活动指数四个预测因子。这些独立预测因子都较容易获得，并有良好的内部验证结果。本研究结果支持先前的年龄[22]、教育程度[11]、休闲活动[23]、认知活动[24]、风险基因[25]等预测因素研究。表明所选择的预测因素是可靠的。

本研究结果显示，年龄是MCI患病风险的预测因素之一。既往研究也表明，MCI的患病率随年龄逐年增加[26]，高龄是痴呆以及认知障碍发病的一项重要危险因素[7,27]。可能是因为随着年龄的增加脑内神经元逐渐衰弱从而导致与痴呆相关的病理改变如β-淀粉样蛋白(amyloid β-peptide，Aβ)的异常堆积以及Tau蛋白的过度磷酸化[28-30]。教育水平在轻度认知障碍的进程中也起着重要的作用。研究表明，低教育程度的老年人患MCI风险更高[11]，而较高的教育水平(尤其是超过12年)对MCI有保护作用[31]。这可能是因为高教育程度可以增加认知储备[32]、提高老年人活动参与的积极性[33]从而维持认知功能。

休闲活动作为退休后老年人生活方式的重要组成部分，本研究结果显示，认知活动的低参与是MCI患病的独立危险因素。认知活动可以通过提高脑内结构的完整性[34]、增加神经突触蛋白的数量[35]以及认知储备[32]从而保护认知功能。认知活动可以降低MCI患病风险目前已经得到众多学者研究证实。但是既往研究对于认知活动的研究多是从活动单一属性的角度入手探究某一项活动如阅读[36]、看电视或听广播、养花[7]等能否作为MCI风险的预测因子。考虑到老年人平时从事的各项活动如打牌、广场舞、太极等都可能或多或少存在认知刺激，不仅仅是读书等认知需求占比较高的活动。本研究把老年人中常见的各项休闲活动中的认知组分提取并汇总，结果仍显示高认知活动指数与低MCI风险有关。这提示老年人生活中各种具有认知需求的日常休闲活动对其认知功能可能都是有保护作用的。后续可通过纵向追踪随访进行证实。有趣的是，本研究发现身体锻炼以及社会活动参与并不是MCI预测因子。但是既往有研究发现，身体锻炼及社会参与均可作为MCI风险预测因子[11-12]。可能与本研究根据权重把每项活动的身体组分、社会组分、认知组分单独分开有关。既往研究中身体活动、社会活动与认知功能的关系很可能是通过这些活动的认知刺激成分存在造成的。

本研究结果显示，ApoE ε4基因是MCI风险的一个预测因素。ApoE ε4携带者MCI患病风险显著高于ApoE ε4非携带者[37]。ApoE ε4可作为一个预测标志物，可能是因为携带ApoE ε4基因可能会通过影响脑组织萎缩、脑内Aβ沉积以及破坏神经元等影响认知功能。鉴于目前在全世界范围内并没有有效的治愈痴呆的方法，在MCI期各种预测标志物的检测应该作为重点筛查内容，风险基因ApoE ε4也不应例外，而且该指标只需要检测一次不需要重复检测，不仅对于认知障碍的风险筛查有用，对于指导高脂血症患者用药也非常有价值。

本研究存在局限性。首先，在中国石家庄市进行了研究，这在推广到其他城市时可能会有一些限制。其次，使用Bootstrap重抽样对模型进行了内部验证，结果仍需在一个独立的队列中进行外部验证。未来的研究应包括更多样化的人群数据和外部验证，以提高模型的稳定性。

[参考文献]

[1] Manly JJ，Tang MX，Schupf N，et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community[J]. Ann Neurol，2008，63(4)：494-506.

[2] Morris JC，Storandt M，Miller JP，et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease[J]. Arch Neurol，2001，58(3)：397-405.

[3] Canevelli M，Grande G，Lacorte E，et al. Spontaneous reversion of mild cognitive impairment to normal cognition：a systematic review of literature and meta-analysis[J]. J Am Med Dir Assoc，2016，17(10)：943-948.

[4] Pandya SY，Lacritz LH，Weiner MF，et al. Predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition[J]. Dement Geriatr Cogn Disord，2017，43(3/4)：204-214.

[5] Hu M，Gao Y，Kwok T，et al. Derivation and validation of the cognitive impairment prediction model in older adults：a

national cohort study[J]. Front Aging Neurosci,2022,14:755005.

[6] Hu M,Shu X,Yu G,et al. A risk prediction model based on machine learning for cognitive impairment among Chinese community-dwelling elderly people with normal cognition: development and validation study[J]. J Med Internet Res,2021,23(2):e20298.

[7] Zhou J,Lv Y,Mao C,et al. Development and validation of a nomogram for predicting the 6-year risk of cognitive impairment among chinese older adults[J]. J Am Med Dir Assoc,2020,21(6):864-871.

[8] Wang S,Wang W,Li X,et al. Using machine learning algorithms for predicting cognitive impairment and identifying modifiable factors among Chinese elderly people[J]. Front Aging Neurosci,2022,14:977034.

[9] Chowdhary N,Barbui C,Anstey KJ,et al. Reducing the risk of cognitive decline and dementia: WHO recommendations[J]. Front Neurol,2021,12:765584.

[10] Livingston G,Huntley J,Sommerlad A,et al. Dementia prevention,intervention,and care: 2020 report of the lancet commission[J]. Lancet,2020,396(10248):413-446.

[11] Liu LY,Lu Y,Shen L,et al. Prevalence,risk and protective factors for mild cognitive impairment in a population-based study of Singaporean elderly[J]. J Psychiatr Res,2021,145:111-117.

[12] 王杰.轻度认知障碍危险因素的识别及 BP 神经网络预测模型的构建[D].湖州:湖州师范学院,2020.

[13] 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.

[14] Zhu X,Qiu C,Zeng Y,et al. Leisure activities,education,and cognitive impairment in Chinese older adults: a population-based longitudinal study[J]. Int Psychogeriatr,2017,29(5):727-739.

[15] Peduzzi P,Concato J,Kemper E,et al. A simulation study of the number of events per variable in Logistic regression analysis[J]. J Clin Epidemiol,1996,49(12):1373-1379.

[16] 张圆圆,杨欣欣,郭琳琳,等.中国老年人休闲活动调查问卷的编制及信效度检验[J].天津护理,2022,30(1):18-22.

[17] 张明园.量表在痴呆诊断中的应用[J].实用内科杂志,1993,13(6):18-20.

[18] Lu J,Li D,Li F,et al. Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol,2011,24(4):184-190.

[19] 张明园,FlenaYU,何燕玲.日常生活功能量表[J].上海精神医学,1995,7(增刊):6.

[20] Knopman DS,Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective[J]. Mayo Clin Proc,2014,89(10):1452-1459.

[21] Sun Z,Wang Z,Xu L,et al. Characteristics of cognitive deficit in amnestic mild cognitive impairment with subthreshold depression[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol,2019,32(6):344-353.

[22] Liu Y,Wei K,Cao X,et al. Development and validation of a nomogram based on motoric cognitive risk syndrome for cognitive impairment[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:618833.

[23] Griffa A,Legdeur N,Badissi M,et al. Magnetoencephalography brain signatures relate to cognition and cognitive reserve in the oldest-old: the EMIF-AD 90^{+} study[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:746373.

[24] Li X,Zhang J,Hou R,et al. Bidirectional associations of intellectual and social activities with cognitive function among middle-aged and elderly adults in China[J]. J Affect Disord,2022,319:83-89.

[25] Kim SE,Woo S,Kim SW,et al. A nomogram for predicting amyloid PET positivity in amnestic mild cognitive impairment[J]. J Alzheimers Dis,2018,66(2):681-691.

[26] Xue J,Li J,Liang J,et al. The prevalence of mild cognitive impairment in China: a systematic review[J]. Aging Dis,2018,9(4):706-715.

[27] Fayosse A,Nguyen DP,Dugravot A,et al. Risk prediction models for dementia: role of age and cardiometabolic risk factors[J]. BMC Med,2020,18(1):107.

[28] Narasimhan S,Changolkar L,Riddle DM,et al. Human tau pathology transmits glial tau aggregates in the absence of neuronal tau[J]. J Exp Med,2020,217(2):e20190783.

[29] Tahmi M,Rippon B,Palta P,et al. Brain amyloid burden and resting-state functional connectivity in late middle-aged hispanics[J]. Front Neurol,2020,11:529930.

[30] Ibrayeva A,Bay M,Pu E,et al. Early stem cell aging in the mature brain[J]. Cell Stem Cell,2021,28(5):955-966.

[31] Assaf G,El KJ,Jawhar S,et al. Mild Cognitive Impairment and modifiable risk factors among Lebanese older adults in primary care[J]. Asian J Psychiatr,2021,65:102828.

[32] 陈宣吉.中国老年人认知储备与认知功能下降轨迹关系研究[D].重庆:重庆医科大学,2022.

[33] Payne BR,Jackson JJ,Noh SR,et al. In the zone: flow state and cognition in older adults[J]. Psychol Aging,2011,26(3):738-743.

[34] Arfanakis K,Wilson RS,Barth CM,et al. Cognitive activity,cognitive function,and brain diffusion characteristics in old age[J]. Brain Imaging Behav,2016,10(2):455-463.

[35] Honer WG,Barr AM,Sawada K,et al. Cognitive reserve,presynaptic proteins and dementia in the elderly[J]. Transl Psychiatry,2012,2(5):e114.

[36] Huang M,Gao X,Zhao R,et al. Development and validation of a nomogram for predicting mild cognitive impairment in middle-aged and elderly people[J]. Asian J Psychiatr,2022,75:103224.

[37] 谷愉愉,王丹,龚晨,等.ApoE 基因多态性与轻度认知障碍的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2021,28(1):5-10.

(本文编辑:赵丽洁)