

# 脑维持与认知功能:测量、影响因素和机制

宋一鸣<sup>1,2</sup>,王佳丰<sup>2</sup>,韩晓娟<sup>2</sup>,杜怡峰<sup>1,2</sup>

(1.山东大学齐鲁医学院,山东 济南 250012; 2.山东第一医科大学附属省立医院神经内科/  
内分泌糖脂代谢与脑老化教育部重点实验室,山东 济南 250021)

**摘要:**脑维持指通过减少与年龄相关的脑组织改变以及由遗传因素或生活方式导致的脑病理变化,从而维持大脑结构和功能完整性的过程。这一过程涉及神经发生、脑内微环境稳态调节及神经补偿等多个复杂的生理机制。目前,基于纵向观测数据的脑结构相对变化分析是最受认可的脑维持测量方法。多种可调控因素能够通过减缓大脑生理性或病理性衰退、促进神经修复过程等方式有效维持大脑的年轻化状态。研究表明,老年群体保持良好认知功能的主要机制在于大脑衰老相关变化的相对延缓。维持老年人良好的大脑结构及功能有助于提升老年人生活质量及减轻家庭照护压力。本综述从测量方法、影响因素和机制三个方面总结脑维持的研究进展,为制定脑老化的干预策略提供理论依据。

**关键词:**脑维持;脑老化;认知功能;认知储备;影响因素;人群干预研究

中图分类号:R742

文献标志码:A

## Brain maintenance and cognitive function: measurement, influencing factors and mechanism

SONG Yiming<sup>1,2</sup>, WANG Jiafeng<sup>2</sup>, HAN Xiaojuan<sup>2</sup>, DU Yifeng<sup>1,2</sup>

(1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University/Key Laboratory of Endocrine Glucose & Lipids Metabolism and Brain Aging, Ministry of Education, Jinan 250021, Shandong, China)

**Abstract:** Brain maintenance (BM) refers to the process of preserving the structural and functional integrity of the brain by reducing age-related brain tissue alterations and pathological brain changes caused by genetic factors or lifestyle. This process encompasses multiple complex physiological mechanisms, including neurogenesis, regulation of cerebral micro-environment homeostasis, and neural compensation. Currently, the most widely recognized method for measuring BM is the analysis of relative structural brain changes based on longitudinal observational data. Various modifiable factors can effectively maintain a youthful brain state by slowing physiological or pathological decline and promoting neural repair processes. Studies indicate that the primary mechanism underlying preserved cognitive function in older adults lies in the relative delay of age-related brain changes. Maintaining optimal brain structure and function in older populations contributes to improving quality of life and alleviating family caregiving burdens. This review summarizes research progress in BM from three perspectives—measurement methods, influencing factors, and mechanisms—to provide a theoretical basis for developing intervention strategies against brain aging.

**Key words:** Brain maintenance; Brain aging; Cognitive function; Cognitive reserve; Influencing factors; Population intervention studies

在衰老进程中,个体大脑老化的异质性表现显著:部分个体能够有效应对大脑的异常老化,维持比实际年龄更年轻的大脑状态;而另一些个体的脑老化速度较快,并伴随较高的认知障碍风险。为解释这一现象,研究者提出了脑维持(brain maintenance)的概念,即个体通过减少与年龄相关的大脑变化及由遗传或生活方式因素导致的病理改变,或增强对原发性病理进展的抵抗能力,从而延缓大脑衰退的过程<sup>[1-2]</sup>。目前脑维持的量化主要基于大脑结构的动态变化评估,但其标准化测量方法尚未达成共识。

研究表明,认知训练、参与社交活动和调整生活方式等干预方式有助于维持老年人更“年轻”的大脑状态<sup>[3]</sup>。积极的生活方式干预不仅能改善提高大脑异常老化或神经退行性疾病患者的生活质量,还可能延缓病情进展<sup>[4-7]</sup>。脑维持的研究重点并非探讨个体对相同病理损伤的敏感性差异,而是识别可预防或减缓大脑病理及衰老相关变化的保护性因素<sup>[8]</sup>。例如探究哪些因素可以减少脑容量损失、减少脑血管病变积累、降低 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积或tau蛋白负荷等<sup>[2,9]</sup>。本综述系统梳理了国内外关于脑维持与老年人认知功能的关系、测量方法、影响因素、生理机制的研究进展,为制定大脑老化的非药物干预策略提供理论依据。

## 1 脑维持与老年人认知功能的关系

目前主流理论认为,老年期维持正常认知功能的关键在于相对缺乏与衰老相关的变化(包括病理变化)<sup>[1]</sup>。不同脑区的维持水平与特定认知功能的衰退密切相关。Armstrong等<sup>[10]</sup>通过评估47个感兴趣脑区发现,记忆功能的加速衰退与颞叶和枕叶等14个脑区的萎缩程度显著相关。Gorbach等<sup>[11]</sup>研究发现,4年内未出现明显情景记忆衰退的65岁及以上的老年人,其海马萎缩程度显著低于记忆衰退严重的同龄人群。Gustavson等<sup>[12]</sup>研究发现,大脑结构较同龄人更年轻的个体表现出更好的执行功能,且12年内执行功能的下降幅度更小。然而,也有部分研究发现脑维持与认知功能之间无相关性:如Schwarz等<sup>[13]</sup>研究发现,当仅以阿尔茨海默病易感性脑区作为脑维持测量指标时,其相对体积变化与情景记忆功能改变无显著相关性;Anatürk等<sup>[14]</sup>通过比较脑龄差与认知功能的关系,同样未发现脑维持对整体或特定认知领域的显著影响。这些矛盾的结果表明,未来研究需采用更全面的脑结构评估体系和标准化的认知测试方案,以更准确和深入地

解析脑维持与认知功能的关系。

尽管多数研究支持脑维持在认知功能保护中的作用,但其仍存在局限性:①无法解释已明确的脑部病变(如卒中、多发性硬化或白质高信号等)对认知功能的异质性影响;②难以解释部分与年龄相关的认知衰退<sup>[15]</sup>。这表明成功的认知功能老化并非仅依赖脑维持,而是多种机制共同作用的结果。其中,认知储备理论提供了重要补充。认知储备是指大脑在面对损伤、疾病或老化时,通过灵活调整和补偿机制来维持正常认知功能的能力,通常采用受教育水平、职业复杂性、休闲活动等社会行为学指标间接评估<sup>[2]</sup>。高认知储备的个体能够承受大脑中更多的病理变化,从而维持较好的认知功能<sup>[16]</sup>。Members等<sup>[17]</sup>研究表明,教育年限虽不直接影响神经退行性或血管病理,但可缓冲这些病理变化对临床表现的负面影响。由此可见,区分脑维持与认知储备的实际贡献仍面临挑战,因二者可能协同作用并相互影响<sup>[8]</sup>。建议在未来的研究中结合多模态神经影像技术等多种方法,以精准地解析两者的独立及交互效应。

## 2 脑维持的测量方法

脑维持的评估体系涵盖从微观结构到宏观皮质厚度的多维度神经结构指标,以及功能磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表征的脑功能动态<sup>[1]</sup>。在具体实施层面,既可通过检测脑脊液生物标志物等病理指标的变化进行评价,亦可基于特定脑区或全脑结构的形态学改变开展分析,同时还能通过纵向MRI数据追踪脑功能网络的动态演变。然而受限于微观层面检测技术的局限性,当前研究主要依托颅脑磁共振技术进行脑结构评估<sup>[18]</sup>。

现有脑维持测量范式可分为两大类型:①纵向追踪模式,通过系列磁共振扫描观察年龄增长过程中脑结构参数的动态演变;②残差分析法,将个体当前脑状态与同年龄常模进行标准化比对。其中,基于纵向数据的评估方法因其能够捕捉个体化发展轨迹,被学界普遍认为具有更高的信效度<sup>[2]</sup>。Gazzina等<sup>[19]</sup>通过纵向T1加权磁共振数据定量分析全脑灰质体积的年变化率来表征脑维持水平;Bagarinao等<sup>[20]</sup>构建了多维指标体系,综合考察白质体积、灰质体积及海马、苍白球、杏仁核等关键脑区的皮质体积演变规律。

尽管纵向个体内评估能够最大程度实现脑变化的客观量化<sup>[21]</sup>,但该方法在实施层面却面临挑战:

一方面,纵向队列研究存在随访周期长、失访率高等操作难点;另一方面,现有研究样本量普遍有限,其方法学代表性和外部效度仍需大规模多中心研究加以验证。

基于上述研究现状,亟待开发更为简捷高效的评估手段以完善脑维持测量体系。残差分析法因其操作的便捷性成为重要突破口<sup>[1]</sup>。其中,最常见的一种方法是通过机器学习算法,解析脑磁共振影像特征建立的脑龄预测模型,可量化个体的脑生物学年龄,其与实际年龄的差值即构成脑龄差指标。该参数现已成为表征脑维持水平的重要代理变量<sup>[22]</sup>。Anatürk等<sup>[14]</sup>率先在 Whitehall II MRI 队列中应用机器学习技术,通过计算个体脑衰老轨迹与正常模式的偏离度构建脑龄预测模型,并将脑龄差作为脑维持的量化指标,为脑维持研究开辟了新路径。Cole等<sup>[23]</sup>整合了六种多模态神经影像参数,构建了

具有更高生物标记效力的跨模态脑龄预测框架。然而,在进行应用残差分析法的横断面研究时,需警惕队列效应对结果的干扰,如年轻组与老年组的脑结构差异可能源于早年环境暴露等混杂因素,而非单纯反映衰老进程本身<sup>[24]</sup>。

综上,脑维持的直接测量尚未形成标准化的评估范式。因此,探索精准的脑维持测量方法应成为未来研究的重点方向。

### 3 脑维持的影响因素

脑维持模型的重点研究目标是识别能够延缓或阻止病理性脑改变及生理性衰老的关键因素<sup>[25]</sup>。现有研究表明,生活方式选择、基础疾病管理、综合健康指标等因素可通过多种途径影响大脑结构及功能的维持<sup>[26]</sup>。见图1。

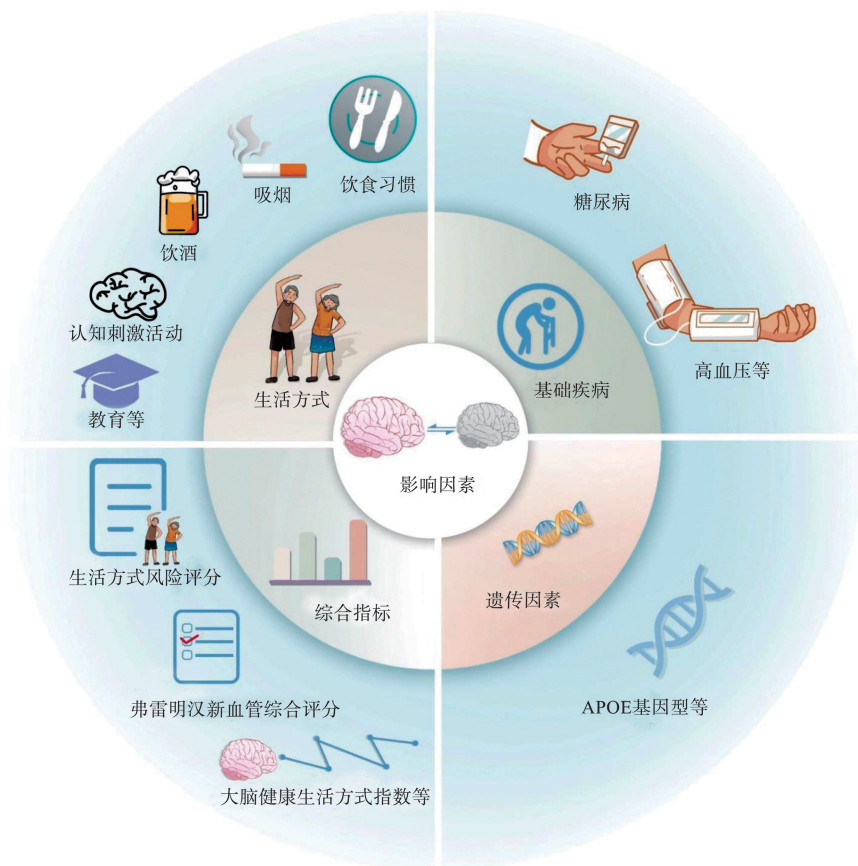


图1 脑维持的可能影响因素

Figure 1 Possible influencing factors of brain maintenance

#### 3.1 生活方式

生活方式因素主要包括膳食模式、成瘾物质管控及认知活动参与等方面。膳食模式方面,Zhang等<sup>[27]</sup>研究发现,日本中老年女性长期摄入全谷物、海产品、蔬菜水果等健康饮食模式与脑萎

缩速率减缓显著相关;Gu等<sup>[28]</sup>进行的多民族社区队列研究结果表明,地中海饮食模式可有效延缓老年群体脑结构的退化。成瘾物质方面,Daviet等<sup>[29]</sup>研究发现,酒精摄入量与脑宏观/微观结构损伤呈剂量依赖性负相关;Chang等<sup>[30]</sup>研究发现,长

期吸烟者脑体积损失更明显。认知活动参与方面, Landau 等<sup>[31]</sup> 研究发现书信写作、阅读等认知活动可延缓  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积; Liu 等<sup>[32]</sup> 研究发现, 受教育程度较高者的特定脑区(如颞叶皮层、脑岛等)皮质厚度更具优势。上述研究结果表明, 健康的生活方式有助于大脑结构和功能的保持, 其机制可能与改善血管功能、调节神经营养因子水平等机制有关<sup>[33-34]</sup>。

### 3.2 基础疾病

糖尿病和高血压作为常见的老年慢性病, 已被确认为加速脑老化的独立危险因素。Enzinger 等<sup>[35]</sup> 证实糖化血红蛋白水平升高可加速脑萎缩进展; Hu 等<sup>[36]</sup> 发现青年期血压异常升高者, 其脑小血管在中年期发生病变的风险显著增加; Won 等<sup>[37]</sup> 研究表明, 在健康青年群体中, 高舒张压与灰质及白质体积较小存在显著关联。这些效应可能与慢性脑灌注不足导致的大脑病理性损伤及神经退化有关<sup>[9]</sup>。因此, 尽早干预脑血管病危险因素对全生命周期的脑维持均有重要意义<sup>[38]</sup>。

### 3.3 综合健康指标

综合健康指标整合多个与健康相关的生理、行为及社会心理因素, 以全面反映个体健康状态及其对大脑结构与功能的影响。Cao 等<sup>[39]</sup> 研究发现, 弗雷明汉综合心血管风险评分的升高与白质高信号体积增加、皮质及灰质体积减小显著相关; Heger 等<sup>[40]</sup> 研究发现, 大脑健康生活方式指数评分升高与白质高信号体积增加存在明显相关性。Bittner 等<sup>[33]</sup> 研究发现, 生活方式风险评分(包括吸烟、饮酒等因素)每增加一个单位, 对应脑龄增加约 5.04 个月。综合健康指标可以更全面地评估个体健康状况, 揭示各因素间的协同作用机制<sup>[41]</sup>, 能够为脑维持的研究和临床实践提供理论依据。

### 3.4 遗传因素

遗传背景对脑维持的影响尚存在争议: 如 Saadmaan 等<sup>[42]</sup> 研究发现, 对脑淀粉样蛋白沉积的生活方式干预效果可能取决于遗传风险, 同时还指出 APOE4 基因与海马体及总灰质体积的纵向下降低显著相关; 而 Mulugeta 等<sup>[43]</sup> 研究未发现遗传风险对保护性因素的修饰作用。这种分歧可能与种族或测量方法学的差异有关, 提示需要进行更精准的基因-环境交互研究。

综上, 影响脑维持的因素繁多, 机制复杂, 且各因素间可能存在交互作用。未来研究应着力解决以下关键问题: ①不同因素的作用强度和时效性差异; ②多因素间的交互作用和权重; ③通过标准化的大

规模纵向队列研究获取更精准的数据。

## 4 脑维持的生理机制

### 4.1 成人神经发生

神经发生过程并非仅局限于胚胎发育阶段, 在成年期大脑中仍持续存在<sup>[44-45]</sup>。该过程主要起源于两个脑区: 侧脑室内壁的脑室下区(subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回的颗粒下区(subgranular zone, SGZ)<sup>[46]</sup>。在 SVZ 新生的神经元通过喙侧迁移流(rostral migratory stream, RMS) 迁移至嗅球, 分化为颗粒神经元和球周神经元; 在 SGZ 新生神经元先分化为齿状回的颗粒细胞, 进而整合至局部神经网络<sup>[47]</sup>。上述新生神经元可迁移至远端脑区并实现功能重现, 甚至部分恢复已丧失的神经功能<sup>[48]</sup>。

研究表明, 神经干细胞数量减少和/或活性降低是导致脑功能衰退的重要因素<sup>[49]</sup>。Raber 等<sup>[50]</sup> 研究发现, 成年期神经发生缺陷小鼠的空间学习和记忆能力显著弱于正常小鼠。因此, 维持适当的神经发生水平不仅有助于维持大脑结构的完整, 还能改善学习、记忆等认知功能, 延缓认知衰退进程<sup>[51]</sup>。

### 4.2 神经胶质细胞与脑内微环境稳态

神经胶质细胞是中枢神经系统的重要组成部分, 能够通过多种途径维持脑内微环境的稳态, 并在病理状态下启动保护性应答反应, 降低神经损伤<sup>[52]</sup>。如由星形胶质细胞构成的类淋巴系统能够通过血管周围通道清除  $\beta$ -淀粉样蛋白等代谢废物, 在神经退行性疾病和脑损伤中发挥重要保护作用<sup>[53]</sup>; 小胶质细胞可通过参与髓鞘的维持和再生, 维持神经元轴突的结构及功能<sup>[54]</sup>; 少突胶质细胞可通过形成髓鞘和提供神经元支持, 维护神经元的功能和微环境稳态<sup>[55]</sup>。

Suhonen 等<sup>[56]</sup> 研究发现, 脱离特定微环境的神经干细胞会失去自我更新和分化能力, 提示微环境因子在维持脑健康中的关键作用。Colucci-D'Amato 等<sup>[57]</sup> 研究发现, 脑源性神经营养因子能通过调控 Ras-ERK-CREB 信号通路发挥神经保护作用; Jin 等<sup>[58]</sup> 研究发现, 成纤维细胞生长因子-2 和肝素结合表皮生长因子可显著促进神经发生, 使老年小鼠的神经发生水平恢复至年轻状态; Kalamakis 等<sup>[59]</sup> 研究发现, 分泌蛋白 sFRP5 可通过抑制 Wnt 信号通路, 激活老年小鼠大脑中的神经干细胞, 修复由衰老引起的损伤。上述研究为靶向调控脑内微环境以延缓衰老提供了新思路。

### 4.3 神经损伤的代偿机制

神经代偿是指当大脑或神经系统受到损伤或疾病影响时,未受影响的脑区或神经通过调整自身的活动来补偿受损区域的功能,从而维持正常的生理功能<sup>[24]</sup>。在大脑结构发生退行性改变时,神经代偿是维持功能的关键<sup>[60]</sup>。Ducharme-Laliberté 等<sup>[61]</sup>研究发现,在工作记忆任务中,尾状核激活增强可部分抵消年龄相关的认知能力下降;Tyler 等<sup>[62]</sup>研究发现,中老年人右额颞皮质的代偿性激活有助于中老年人语言功能的保留,且其激活程度与左额颞皮质结构的完整性负相关;Snytte 等<sup>[63]</sup>研究发现,在海马体后部体积较小和年龄较大的个体中,大脑前额叶、顶叶和枕叶等区域的活动会代偿性增强。这些代偿性神经网络虽然执行效率低于主要网络,但对维持脑功能至关重要。未来研究可以围绕结构与功能相结合的代偿机制解析以及可塑性通用代偿网络的识别与调控,为脑维持提供新的干预靶点。

## 5 小结与展望

综上所述,脑维持在延缓老年人群脑结构退化和认知功能衰退的过程中具有关键作用。成人神经发生、神经胶质细胞调控及神经代偿机制共同构成了脑维持的重要生理基础。生命历程中的多种可调控因素也可以通过复杂的机制影响脑维持水平。然而,当前研究尚存在以下问题:①脑维持的量化指标方面,仍缺乏标准化的评估体系;②影响因素和分子机制方面,各因素和调控因子间的交互作用及时空特异性尚未阐明;③应用转化方面,缺少针对不同年龄阶段个体的精准干预方案及效果评估体系。基于上述局限性,未来工作可着重从以下方面展开:①应建立多模态神经影像评估体系,并整合基因组学、蛋白组学等技术,开发具有人群特异性的脑维持预测模型;②采用类器官培养、单细胞测序等前沿技术,深入解析与脑维持相关的分子机制;③结合理论研究成果,针对不同人群制定个性化的脑维持干预方案并评估长期效果。此外,良好的脑维持与健康的生活方式密切相关,建议构建多层次脑健康促进体系,通过开展基于循证医学的公众健康教育项目,普及脑维持的科学知识;同时整合社区资源,系统性地宣传包含合理膳食、规律运动、认知训练和社会参与在内的健康生活方式,全面提升公众的脑健康维护意识。

## 参考文献:

- [1] Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, et al. Memory aging and brain maintenance [J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16(5): 292-305.
- [2] Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(9): 1305-1311.
- [3] Jia LF, Du YF, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [4] Li YJ, Wang MQ, Cong L, et al. Lifelong cognitive reserve, imaging markers of brain aging, and cognitive function in dementia-free rural older adults: a population-based study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 92(1): 261-272.
- [5] Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: state-of-the-science [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101108. doi:10.1016/j.arr.2020.101108
- [6] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 9984(985): 2255-2263.
- [7] 仇成轩, 杜怡峰. 重视阿尔茨海默病和老年痴呆症的人群干预研究 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2017, 55(10): 1-6, 20.  
QIU Chengxuan, DU Yifeng. A call for action to strengthen research on population interventions against Alzheimer's disease and senile dementia [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2017, 55(10): 1-6, 20.
- [8] Barulli D, Stern Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve [J]. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(10): 502-509.
- [9] Huang HJ, Wang J, Dunk MM, et al. Association of cardiovascular health with brain age estimated using machine learning methods in middle-aged and older adults [J]. *Neurology*, 2024, 103(2): e209530. doi:10.1212/WNL.000000000209530
- [10] Armstrong NM, An Y, Shin JJ, et al. Associations between cognitive and brain volume changes in cognitively normal older adults [J]. *Neuroimage*, 2020, 223: 117289. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117289
- [11] Gorbach T, Pudas S, Lundquist A, et al. Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic

- memory decline[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 51: 167-176. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.002
- [12] Gustavson DE, Elman JA, Reynolds CA, et al. Brain reserve in midlife is associated with executive function changes across 12 years [J]. *Neurobiol Aging*, 2024, 141: 113-120. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2024.05.001
- [13] Schwarz C, Franz CE, Kremen WS, et al. Reserve, resilience and maintenance of episodic memory and other cognitive functions in aging [J]. *Neurobiol Aging*, 2024, 140: 60-69. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2024.04.011
- [14] Anattürk M, Kaufmann T, Cole JH, et al. Prediction of brain age and cognitive age: quantifying brain and cognitive maintenance in aging[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(6): 1626-1640.
- [15] Boyle PA, Wilson RS, Yu L, et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(3): 478-489.
- [16] Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(11): 1006-1012.
- [17] Members EC, Brayne C, Ince PG, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? [J]. *Brain*, 2010, 133(8): 2210-2216.
- [18] Gazes Y, Lee S, Fang ZQ, et al. Effects of brain maintenance and cognitive reserve on age-related decline in three cognitive abilities [J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2023, 78(8): 1284-1293.
- [19] Gazzina S, Grassi M, Premi E, et al. Education modulates brain maintenance in presymptomatic frontotemporal dementia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(10): 1124-1130.
- [20] Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, et al. Reserve and maintenance in the aging brain: a longitudinal study of healthy older adults[J]. *eNeuro*, 2022, 9(1). doi:10.1523/ENEURO.0455-21.2022
- [21] Raz N, Lindenberger U. Only time will tell: cross-sectional studies offer no solution to the age-brain-cognition triangle: comment on salthouse (2011) [J]. *Psychol Bull*, 2011, 137(5): 790-795.
- [22] Cole JH, Franke K. Predicting age using neuroimaging: innovative brain ageing biomarkers [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(12): 681-690.
- [23] Cole JH. Multimodality neuroimaging brain-age in UK biobank: relationship to biomedical, lifestyle, and cognitive factors [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 92: 34-42. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.03.014
- [24] 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.
- [25] Lövdén M, Bäckman L, Lindenberger U, et al. A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity [J]. *Psychol Bull*, 2010, 136(4): 659-676.
- [26] Alvares Pereira G, Silva Nunes MV, Alzola P, et al. Cognitive reserve and brain maintenance in aging and dementia: an integrative review [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2022, 29(6): 1615-1625.
- [27] Zhang S, Sala G, Nakamura A, et al. Associations of dietary patterns and longitudinal brain-volume change in Japanese community-dwelling adults: results from the national institute for longevity sciences-longitudinal study of aging [J]. *Nutr J*, 2024, 23(1): 34. doi:10.1186/s12937-024-00935-3
- [28] Gu YA, Brickman AM, Stern Y, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort [J]. *Neurology*, 2015, 85(20): 1744-1751.
- [29] Daviet R, Aydogan G, Jagannathan K, et al. Associations between alcohol consumption and gray and white matter volumes in the UK Biobank [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1175. doi:10.1038/s41467-022-28735-5
- [30] Chang Y, Thornton V, Chaloehtuem A, et al. Investigating the relationship between smoking behavior and global brain volume [J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2023, 4(1): 74-82.
- [31] Landau SM, Marks SM, Mormino EC, et al. Association of lifetime cognitive engagement and low  $\beta$ -amyloid deposition [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(5): 623-629.
- [32] Liu YW, Julkunen V, Paajanen T, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease: evidence from structural MRI analysis [J]. *Neuroradiology*, 2012, 54(9): 929-938.
- [33] Bittner N, Jockwitz C, Franke K, et al. When your brain looks older than expected: combined lifestyle risk and BrainAGE [J]. *Brain Struct Funct*, 2021, 226(3): 621-645.
- [34] 国凯, 尹志娟, 周成超, 等. 山东省长寿地区百岁老人生活方式与慢性病的关系 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014, 52(1): 109-112.  
GUO Kai, YIN Zhijuan, ZHOU Chengchao, et al. Relationships between lifestyle and chronic diseases of centenarians in longevity areas of Shandong Province, China [J]. *Journal of Shandong University(Health Sciences)*, 2014, 52(1): 109-112.
- [35] Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, et al. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects [J]. *Neurology*, 2005, 64(10): 1704-1711.
- [36] Hu YH, Halstead MR, Nick Bryan R, et al. Association of early adulthood 25-year blood pressure trajectories with cerebral lesions and brain structure in midlife [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e221175. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.1175
- [37] Won J, Ashley J, Cardim D, et al. High blood pressure is associated with lower brain volume and cortical thickness in healthy young adults [J]. *Am J Hypertens*, 2024, 37(10): 792-800.

- [38] Cherbuin N, Walsh EI, Shaw M, et al. Optimal blood pressure keeps our brains younger[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 694982. doi: 10.3389/fnagi.2021.694982
- [39] Cao YY, Zhu GH, Feng CW, et al. Cardiovascular risk burden, dementia risk and brain structural imaging markers: a study from UK Biobank [J]. *Gen Psychiatr*, 2024, 37(1): e101209. doi:10.1136/gpsych-2023-101209
- [40] Heger IS, Deckers K, Schram MT, et al. Associations of the lifestyle for brain health index with structural brain changes and cognition: results from the maastricht study [J]. *Neurology*, 2021, 97(13): e1300-e1312.
- [41] Pan YS, Shen J, Cai XL, et al. Adherence to a healthy lifestyle and brain structural imaging markers[J]. *Eur J Epidemiol*, 2023, 38(6): 657-668.
- [42] Saadmaan G, Dalmaso MC, Ramirez A, et al. Alzheimer's disease genetic risk score and neuroimaging in the FINGER lifestyle trial [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(6): 4345-4350.
- [43] Mulugeta A, Navale SS, Lumsden AL, et al. Healthy lifestyle, genetic risk and brain health: a gene-environment interaction study in the UK biobank[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 3907. doi:10.3390/nu14193907
- [44] Kaneko N, Sawada M, Sawamoto K. Mechanisms of neuronal migration in the adult brain[J]. *J Neurochem*, 2017, 141(6): 835-847.
- [45] Pino A, Fumagalli G, Bifari F, et al. New neurons in adult brain: distribution, molecular mechanisms and therapies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 141: 4-22. doi:10.1016/j.bcp.2017.07.003
- [46] Apple DM, Solano-Fonseca R, Kokovay E. Neurogenesis in the aging brain [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 141: 77-85. doi:10.1016/j.bcp.2017.06.116
- [47] Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(5): 339-350.
- [48] Liu YF, Chen HI, Wu CL, et al. Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I [J]. *J Physiol*, 2009, 587(13): 3221-3231.
- [49] Schultz MB, Sinclair DA. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging [J]. *Development*, 2016, 143(1): 3-14.
- [50] Raber J, Rola R, LeFevour A, et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis[J]. *Radiat Res*, 2004, 162(1): 39-47.
- [51] Lazarov O, Hollands C. Hippocampal neurogenesis: learning to remember [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 138: 1-18. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.12.006
- [52] Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Parpura V. Neuroglia in ageing and disease [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 357(2): 493-503.
- [53] Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12): 2583-2599.
- [54] Kent SA, Miron VE. Microglia regulation of central nervous system myelin health and regeneration [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(1): 49-63.
- [55] Hughes EG, Orthmann-Murphy JL, Langseth AJ, et al. Myelin remodeling through experience-dependent oligodendrogenesis in the adult somatosensory cortex [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(5): 696-706.
- [56] Suhonen JO, Peterson DA, Ray J, et al. Differentiation of adult hippocampus-derived progenitors into olfactory neurons *in vivo* [J]. *Nature*, 1996, 383(6601): 624-627.
- [57] Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777. doi:10.3390/ijms21207777
- [58] Jin KL, Sun YJ, Xie L, et al. Neurogenesis and aging: FGF-2 and HB-EGF restore neurogenesis in hippocampus and subventricular zone of aged mice [J]. *Aging Cell*, 2003, 2(3): 175-183.
- [59] Kalamakis G, Brüne D, Ravichandran S, et al. Quiescence modulates stem cell maintenance and regenerative capacity in the aging brain [J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1407-1419.
- [60] Bunzeck N, Steiger TK, Krämer UM, et al. Trajectories and contributing factors of neural compensation in healthy and pathological aging [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 156: 105489. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105489
- [61] Ducharme-Laliberté G, Mellah S, Boller B, et al. More flexible brain activation underlies cognitive reserve in older adults [J]. *Neurobiol Aging*, 2022, 113: 63-72. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2022.02.001
- [62] Tyler LK, Shafto MA, Randall B, et al. Preserving syntactic processing across the adult life span: the modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy [J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(2): 352-364.
- [63] Snytte J, Fenerci C, Rajagopal S, et al. Volume of the posterior hippocampus mediates age-related differences in spatial context memory and is correlated with increased activity in lateral frontal, parietal and occipital regions in healthy aging [J]. *Neuroimage*, 2022, 254: 119164. doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119164