

# 脑老化过程中认知储备的神经影像学回顾

林 岚, 熊 敏, 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:** 以往关于认知储备(cognitive reserve, CR)研究的综述分析, 主要集中于阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病, 对正常衰老过程中 CR 的作用少有涉及。为了探究正常老化中 CR 的作用, 从不同的 CR 构建方法出发, 综述了 CR 与大脑老化相关的影像学研究。首先, 回顾了静态的 CR 指标与大脑老化的关系。然后, 介绍了残差法这一动态的 CR 构建方法及其应用。最后, 总结和讨论了脑老化过程中 CR 的神经影像学研究成果, 并为该领域的未来研究提供有益的建议。

**关键词:** 认知储备; 正常老化; 大脑老化; 认知储备指标; 残差法; 神经影像

**中图分类号:** R 749. 16

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0254 - 0037(2022)07 - 0794 - 11

**doi:** 10. 11936/bjutxb2021040001

## Review of Neuroimaging Studies of Cognitive Reserve During Brain Aging

LIN Lan, XIONG Min, JIN Yue, WU Shuicai

(Intelligent Physiological Measurement and Clinical Translation, Beijing International Base For Scientific and Technological Cooperation, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Environment and Life, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

**Abstract:** Previous reviews and analysis of cognitive reserve (CR) studies have focused on neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, with little coverage of the role of CR in normal ageing. To investigate the role of CR in normal ageing, a review of imaging studies related to CR and brain ageing was presented from different methods of CR construction. First, the relationship between static CR metrics and brain ageing was reviewed. Then, the residual method, a dynamic method of CR construction and its application were presented. Finally, the neuroimaging findings of CR during brain ageing were summarized and discussed, and valuable suggestions for future research in this field were provided.

**Key words:** cognitive reserve (CR); normal ageing; brain ageing; indicators of cognitive reserve; residual method; neuroimaging

根据联合国最新的《世界人口展望》, 预计全球 65 岁及以上人口比例将在 2030 年达到 12%, 2050 年达到 16%。由于我国人口持续老龄化, 将有更多

的人会面临认知能力下降的风险。老年人认知能力的下降可能是由于多种形式的与年龄有关的神经生物学衰退造成的, 包括灰质萎缩<sup>[1]</sup>、白质完整性缺

收稿日期: 2021-04-01; 修回日期: 2021-06-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81971683); 北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金资助项目(L182010); 北京市教育委员会科技计划资助项目(KM201810005033)

作者简介: 林 岚(1974—), 男, 副教授, 主要从事神经影像方法学方面的研究, E-mail: lanlin@bjut.edu.cn

失<sup>[2]</sup>以及网络间连接的减少<sup>[3]</sup>。在大脑衰老的过程中,工作记忆<sup>[4]</sup>、语言能力<sup>[5]</sup>与多种其他认知功能<sup>[6]</sup>会表现出年龄相关的负面影响。衰老过程中,大脑衰退与认知功能之间存在着一定程度的异质性<sup>[7]</sup>,不同个体会呈现出病态老化、常态老化和成功老化3种不同状态<sup>[8]</sup>。这些老化状态的不同在一定程度上与大脑内部变化(如脑损伤)、外部刺激(如体育锻炼)以及大脑结构、功能网络的重组等因素有关。

大脑的储备模型反映了个体在神经损伤过程中所具有的减轻症状和延迟疾病发生的能力。从神经可塑性的观点出发,可将其分为被动型和主动型2种类型<sup>[9]</sup>,被动模型也被称为大脑储备,表现为个体在大脑结构上的差异,如大脑容量或其他结构的数量特征(神经元、突触或树突分支的数量)。主动模型也即认知储备(cognitive reserve, CR)<sup>[10]</sup>,是指使用替代神经网络或通过更有效地利用现有网络来优化认知表现的能力。它反映出当大脑遭受脑损伤,习惯性策略不能产生预期效果时,大脑可以采用不同的认知策略来消除或者减缓脑损伤对认知的影响。就老年人而言,一个简单的假设是,CR较高的个体,其认知功能的年龄相关性下降较少。CR自然地依赖于大脑储备,由于个体不同的神经基础以及根据神经系统经历的与年龄相关的结构变化,因此每个人的CR都有所不同。基本上,CR代理指标的理论构建主要有静态代理指标和动态代理指标2种,其中静态代理指标构建主要有3类:根据认知能力与训练(受教育程度、多语言、童年期智商(intelligence quotient, IQ)、职业复杂度等)、体能运动(有氧健身等)和休闲活动三方面指标构建;而动态代理指标则是根据残差法(即未被预测因子解释的残差)构建。残差法将CR定义为独立于人口统计学和大脑变量的残差变量,其反映的是个体在病理水平预测的认知表现与其实际表现之间的差异。此外,运用残差法还可以对CR进行纵向估计以了解衰老轨迹中的个体差异性和脑病理的个体特异性与敏感性<sup>[11]</sup>。深入了解这些CR代理指标对帮助老年人实现常态或成功认知老化,保持独立生活能力有很大帮助。

不同的生活经历会对个体的CR产生有着不同的影响。前人对CR研究的综述分析,主要集中在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)<sup>[12]</sup>、帕金森病<sup>[13]</sup>等神经退行性疾病,对正常老化中CR的影响少有涉及。正常衰老过程是一个“健康”的过程,发

生在没有明显病理学的情况下,更多地了解大脑老化过程中代偿性活动与储备和衰老之间的联系,将有助于预防神经退行性疾病的发生,并有可能改进其干预策略。本文通过对CR与大脑老化的相关研究进行系统的回顾,在CR的框架下基于结构和功能性神经影像研究,从不同的CR构建分别描述和讨论了该领域的研究结果,并为该领域的未来研究提供有价值的建议。

## 1 CR代理指标与大脑老化的关系

本小节将从认知能力与训练(受教育程度、多语言、童年期IQ、职业复杂度)、体能运动(有氧健身)和休闲活动3个传统的CR代理指标与大脑老化的关系来进行回顾。

### 1.1 认知能力与训练

CR反映的是脑网络对大脑损伤的一种补偿机制。对于健康个体,认知能力较强的个体具有更好的认知表现。一项认知训练研究表明<sup>[14]</sup>,对执行功能(例如工作记忆)的训练可以提高前额叶网络的效率,从而在认知衰退的情况下为大脑功能提供支持。认知训练增强了神经回路的功能和可塑性,从而以不同的方式支持CR。认知能力与训练活动包括但不局限于受教育程度<sup>[15]</sup>、多语言<sup>[16]</sup>、童年期IQ<sup>[17]</sup>和职业复杂度<sup>[18]</sup>,其中受教育程度是最常用的CR代理变量<sup>[19]</sup>。个体通过这些贯穿一生的认知训练,使大脑不断地接受刺激,提高自己的CR水平,减缓增龄所带来的不利影响。

#### 1.1.1 受教育程度

受教育程度是一种反映认知能力与训练活动的重要指标,在CR代理指标构建中被广泛使用。受教育年限与大脑老化的多模态影像研究对比如表1所示。

如表1所述,从大脑结构形态变化来看,受教育程度与部分脑区的皮层厚度呈正相关。其中3项研究<sup>[20-22]</sup>均表明受教育年限越高,前扣带皮层的灰质体积越大。此外,在涉及白质体积的研究中,多项研究<sup>[23-25]</sup>表明具有较高教育水平的健康老年人有更好的白质完整性。另有一项研究<sup>[26]</sup>通过构建白质子网络的方法验证了子网络中脑区连接的鲁棒性与教育水平间的正相关关系。从认知表现看,4项研究表明<sup>[20-21,24-25]</sup>受教育水平较高的老年人其认知表现更好,如高教育水平个体其前扣带区的功能连接会增强,使其语音流利性得到提高,又如受教育程度越高的老年人在记忆力和处理速度综合认知得分上

表1 受教育年限与大脑老化的多模态影像研究比较

Table 1 Comparison of years of education and brain aging in multimodal imaging studies

研究	受试者人数 (女性比例)	(平均年龄 ± 标准差)/岁	(受教育年限 ± 标准差)/a	影像 模态	特征 参数	研究结果
Boller 等 <sup>[20]</sup>	32(78.1%)	68.59 ± 6.50	15.25 ± 2.92	T1; fMRI	脑区体 积、N- back 任务	受教育年限与右侧额内侧回、额中回、中后部扣带回、右侧顶叶下叶的灰质体积之间存在正相关关系;左侧额中回和右侧内侧扣带回皮质的年龄相关萎缩有着保护性的调制作用;另外在年龄更大、受教育程度更高的受试者中,左侧额叶上、中、内侧回的任务相关活动更高
Arenaza- Urquijo 等 <sup>[21]</sup>	36(64.5%)	64.14 ± 5.45	11.69 ± 3.45	T1; T2; PET; FDG- PET; rsfMRI	灰质体 积、灰 质代 谢、功 能连接	受教育程度越高,其颞上回、岛叶和前扣带皮层的灰质萎缩越少,其前扣带皮层的代谢程度越高;种子连通性分析显示教育与前扣带皮层与海马体、额下叶、后扣带皮层和角回之间的功能连通性正相关;其中前扣带区的功能连接与认知能力的提高有关
Patrici 等 <sup>[22]</sup>	高教育组: 66(53.0%) 低教育组: 122(45.1%)	69.58 ± 4.33 70.63 ± 2.93	9.91 ± 3.73 2.89 ± 1.33	T1	区域灰 质	在2组老年人中,受教育程度对左前扣带皮层和左背内侧前额叶皮层的增龄性灰质体积萎缩有着正向调制作用
Teipel 等 <sup>[23]</sup>	18(44.4%)	66.2 ± 7.3	13.2 ± 3.7	T1; T2; DTI	白质微 结构	教育程度越高,颞中叶内侧区域和相关纤维束的白质完整性越好,同时脑白质微结构越强
Vaqué- Alcázar 等 <sup>[24]</sup>	高教育组: 45(46.7%) 低教育组: 55(83.6%)	68.25 ± 3.09 68.79 ± 3.14	15.31 ± 1.43 8.44 ± 2.54	T1; T2; DTI	灰质体 积、白 质完整 性	高教育水平与较好的认知表现、额叶灰质皮层厚度的增大和部分区域白质各向异性的降低有关;受教育程度越高的老年人在记忆力和处理速度综合认知得分上都表现得越好;增龄对白质的损伤较灰质更为严重,但这种趋势在高教育水平的老年人中一定程度上得到缓解
Chen 等 <sup>[25]</sup>	高教育组: 220(58.2%) 低教育组: 439(65.6%)	67.25 ± 6.87 63.59 ± 7.22	15.26 ± 1.47 9.49 ± 1.96	T1; DWI	区域灰 质体 积、白 质完整 性	受过高等教育的老年人在多领域的认知功能较好;年龄教育交互作用对前脑区域灰质体积和白质完整性有显著影响;早期的高等教育是衰老的保护因素,有助于延缓正常衰老过程中认知能力和大脑储备的下降;教育在大脑结构变化和认知功能之间起到调节作用
Yoo 等 <sup>[26]</sup>	80(52.5%)	70.18 ± 5.99	11.33 ± 4.77	T1; DWI	白质网 络	教育可以增强大脑网络的可靠性;白质网络的子网络主要由顶颞区、顶额叶区、顶边缘区和顶中区的连接组成,其中连接的鲁棒性与教育水平呈正相关

续表 1

研究	受试者人数 (女性比例)	(平均年龄 ± 标准差)/岁	(受教育年限 ± 标准差)/a	影像 模态	特征 参数	研究结果
Kim 等 <sup>[27]</sup>	1 959 (49.1%) 年轻老人组:1 082 老年组:877 高教育组:982 低教育组:977	63.8 ± 7.3 年龄 ≤ 64 年龄 > 64	12.7 ± 4.4 13.0 ± 3.9 12.3 ± 4.9	T1; T2	皮质厚度	高教育水平与大脑皮层的平均皮质厚度增加相关;在年轻的老年人群中,教育与皮质厚度之间没有显著关联,然而,在老年组中,受教育时间与全局以及额叶、顶叶和枕叶区域的平均皮质厚度增加有显著关系;随着年龄的增长,教育对皮质变薄的保护作用变得更加突出
Cox 等 <sup>[28]</sup>	617 (46.2%)	72.66 ± 0.33	10.78 ± 1.11	T1; T2	白质体积	当去除童年期 IQ 影响后,受教育程度对皮质萎缩的保护效益缩减了 90%

都表现得更好,可见教育可以通过产生新的认知策略来促进 CR,这也与储备假说或神经可塑性假说相印证。

### 1.1.2 多语言

不少研究表明,双语者在学习策略、问题解决、冲突解决、注意力调控、执行控制能力、认知切换等非言语方面,都表现出一定的优势<sup>[29]</sup>。更重要的是,这种积极影响还会延伸到老年阶段,帮助老年个体抵御由于大脑老化造成的认知水平下降<sup>[30]</sup>。双语可以成为大脑正常老化过程中延缓认知能力下降的保护源之一<sup>[31]</sup>。多语言与大脑老化的多模态影像研究比较如表 2 所示。

表 2 表明,在结构成像上,双语者较单语者有更好的白质完整性。在灰质体积中,单语者呈现出与年龄相关的灰质萎缩现象,而双语者部分脑区灰质具有较好地保留,其中尤以左前颞极区为甚。该区是一个语言可塑性特征区域,双语者在不断的语言积累、训练与切换中都通过它来进行存储和区分 2 种语言词汇,因而其灰质体积得到保持甚至增大。在认知表现上,Gold 等<sup>[32]</sup>研究发现双语老年人出现痴呆症状的时间推迟了约 4.5 a,这表明长期使用和掌握 2 种语言的经验可能对认知下降和大脑老化具有神经保护作用;Luk 等<sup>[33]</sup>也将神经保护与增强的执行控制能力联系起来。在 Li 等<sup>[34]</sup>的研究中,肯定了以上的研究结果,此外 Li 等还将双语者分为单模双语者和双模双语者,将 Abutalebi 等<sup>[35]</sup>研究中的 11 位单模双语者与自己研究中的 11 位单语者、11 位双模双语者进行对比分析,证实了无论语言模式如何,与单语者相比,双语者都表现出更高的灰质体积,双语的神经保护作用不仅限于口语。在 fMRI 方面,双语者的认知控制能力更强,在同样的认知任务下,其消耗的认知资源更少,终生双语会抵消与年龄

有关的认知控制过程中神经效率的下降。在双语者的组间比较中,老年双语者的额叶和顶叶区域的神经功能活动较年轻双语者有所增加,在注意力测试的警觉子成分中,老年双语者更具双语优势,表明终生双语的好处可能更依赖于注意力的警觉子成分<sup>[36]</sup>。

### 1.1.3 童年期 IQ

表 1 中的一项研究<sup>[28]</sup>表明,当去除童年期 IQ 影响后,受教育程度对皮质萎缩的保护效益缩减了 90%,这说明教育对皮质萎缩具有的正向调制作用可能更多来源于童年期 IQ。无独有偶,Richards 等<sup>[37]</sup>探讨了 CR 的前因变量对个体中年时期增龄性衰退产生的保护作用,路径分析结果显示,在受教育程度、童年期 IQ 和职业复杂度 3 个变量中,童年期 IQ 对认知衰退的影响最大。而认知衰退反映在大脑结构上,往往表现为大脑皮层的萎缩。Karama 等<sup>[38]</sup>通过大脑皮层厚度的检测,验证了童年期 IQ 与老年皮层厚度之间的正相关关系。因此通过测量其童年期 IQ,可以对其老年时的皮层厚度进行预测。11 岁时的智商在许多经常被报道参与智力差异的脑区中占老年智力和皮质厚度之间横断面关联的 2/3 以上<sup>[39]</sup>,由此可见,不能简单地将老年时的皮层厚度与认知衰退相关联,应考虑其终生的关联。

### 1.1.4 职业复杂度

同样,职业复杂度也是一个终生经历的指标。人的一生大部分时间都在从事职业活动,不同职业所需认知能力的复杂度和强度也会造成个体 CR 的差异,进而导致个体认知能力的差异。Finkel 等<sup>[40]</sup>将职业复杂度分为与复杂的数据处理(如数据分析师)、与人的复杂互动(如咨询师或社会工作者)或与物的精密工作(如手表维修工)相关的工作活动,通过检测语言、空间、记忆和速度 4 个领域的认知表现来研究终生职业的复杂度与认知老化的轨迹之间

表2 多语言与大脑老化的多模态影像研究比较

Table 2 Comparison of multilingualism and multimodal imaging studies of brain aging

研究	受试者人数 (女性比例)	(平均年龄 ± 标准差)/岁	语言数量/种(人 数/女性比例)	影像 模态	特征 参数	研究结果
Gold 等 <sup>[32]</sup>	30(53.3%) 40(50%)	63.3 ± 3.8 64.1 ± 4.4 64.4 ± 5.1 63.9 ± 4.0	1(15/53.3%) 2(15/53.3%) 1(20/50%) 2(20/50%)	T1; T2; fMRI	灰质体 积、知 觉 转换任务	老年双语者和单语者之间没有明显的脑 区体积差异;在知觉转换任务中,相对于 单语者,双语者不仅反应时间短,且左侧 前额叶皮层和前扣带皮层等负责执行控 制的大脑区域激活明显减弱;终生双语 可以减轻与年龄相关的知觉转换任务能 力的下降
Luk 等 <sup>[33]</sup>	28(53.6%)	70.5 ± 3.0	1(14/50.0%) 2(14/57.1%)	DTI; fMRI	白质完整 性、功 能 连接性	在胼胝体及其周围的纤维束白质密度 上,双语老年人较单语老年人显著增加; 在具有白质结构差异的额叶区域,双语 者比单语者具有更强的静息态功能连接
Li 等 <sup>[34]</sup>	43(72.1%) 33(66.7%)	48.33 46.05 54.91 58.2 57.64	1(22/68.2%) ①(21/76.2%) 1(11/81.8%) ②(11/54.5%) ①(11/54.5%)	T1	灰质体积	双模双语者的灰质体积略有增加,而单 语者则有显著的增龄性脑萎缩;双模双 语者在左岛、左前颞叶的灰质体积大于 单语者,单模双语者在左岛、左前颞叶、 右前颞叶的灰质体积均大于单语者,但 是2组双语者在这3个区域的灰质体积 没有显著差异;神经保护作用主要发生 在皮质表面积而不是皮质厚度上
Abutalebi 等 <sup>[35]</sup>	46(58.7%)	61.92 ± 6.8 62.17 ± 5.36	1(23/56.5%) 2(23/60.9%)	T1	灰质体积	与年龄相关的大脑皮层灰质体积的减少 更广泛地存在单语者大脑中,而双语者 大脑中左颞极区的灰质体积显著增加, 此外,ROI(感兴趣区)分析显示双语者 在两语命名任务中的表现与左颞极区灰 质体积之间呈显著正相关;双语对增龄 性脑萎缩有保护作用
Dash <sup>[36]</sup>	38(52.6%)	32.6 ± 3.1 73.94 ± 2.8	2(20/45%) 2(18/61.1%)	T1; fMRI	注意网络 任务、注 意力警觉 子成分	与年轻的双语者相比,老年双语者的额 叶和顶叶区域的神经功能活动有所增 加;此外,较高的第二语言熟练度可使老 年双语者保持警觉能力且与额叶区的激 活呈负相关,这种相关性在年轻的双语 者中不存在;较快的反应时间与额叶和 顶叶区域的激活呈负相关

①双模双语者,即经常使用手语和2种口语的双语者;②单模双语者,即经常使用2种口语的双语者。

的关联。他们发现,只有与人打交道的职业复杂度与认知老化有关,这也与 Salthouse<sup>[41]</sup>的保留分化假说不谋而合,即从事更复杂职业的人会有更高的认知表现水平,在速度、语言、空间这3个领域的认知表现佐证了这一点。在处理速度这一认知领域,从事与人有关且职业复杂度高的个体处理速度平均要比从事与人有关且职业复杂度低的个体处理速度更

快。在语言和空间领域的研究结果还可以用 Salthouse 等的差异性保存假说来解释,从事与人打交道的职业的个体在退休前获得了语言技能,同时通过这一复杂工作进行心理锻炼可能会促进语言能力的提高,从而导致该技能的差异性保存。当该个体退休后其空间技能较之前急剧下降,意味着削弱语言能力会对认知衰老造成潜在的不利影响。总

的来说,这些发现进一步支持了职业复杂度在认知老化中起作用的观点<sup>[42]</sup>.

## 1.2 体能运动

体能运动可以通过多种途径保护大脑健康<sup>[43]</sup>.如体能运动通过降低血管疾病的可能性<sup>[44]</sup>、改善呼吸功能<sup>[45]</sup>并下调氧化应激和炎症反应<sup>[46-47]</sup>,从而保护大脑健康和促进神经可塑性.基于这些原因,体能运动的认知益处似乎更多地倾向于有氧体能<sup>[48]</sup>.同时,需要注意的是,许多体能运动还具有精神刺激的特性,如那些需要眼手协调和视觉空间记忆的活动,从而进一步增强其对大脑认知功能的影响.

### 1.2.1 有氧体能影响大脑储备

大脑储备的增加之一可表现为大脑相关脑区灰质体积的增大. Weinstein 等<sup>[49]</sup>对 142 名老年人(平均年龄为 66.6 岁)完成了 MRI 扫描、心肺体能评估和空间工作记忆量表测试.结果表明,体能水平较好的老年人在量表测试中表现得更好,较高的有氧体能水平与执行功能提升之间的关联由前额叶皮层灰质体积增大所介导.因此,有氧体能可以通过减少健康老年人前额叶皮层的脑萎缩来影响认知功能.最近的一项研究<sup>[50]</sup>也表明有氧体能可以减少灰质萎缩,延缓大脑老化.该研究通过构建脑年龄预测模型得出受试者的大脑年龄估值差(brain age gap estimation, Brain AGE)<sup>[51]</sup>,并将身体素质指标与 Brain AGE 进行相关性分析,发现有氧体能可以更好地预测 Brain AGE.个体进行有氧体能时间越长,其 Brain AGE 越低,其脑老化过程就会越缓慢.

### 1.2.2 有氧体能改善大脑功能

大脑的老化会导致大脑利用神经资源的效率降低,还会影响大脑对其他神经网络资源的募集能力. Burdette 等<sup>[52]</sup>将老年人分为锻炼组和控制组,在为期 4 个月的干预后,进行了静息脑血流和连通性的 MRI 测量.与控制组相比,锻炼组的海马脑血流量表现出统计学上的显著增加.新型全脑网络连通性分析显示,与控制组相比,锻炼组参与者海马的连通性更高.此外,海马被证明只有在锻炼组内才与前扣带皮层处于同一网络邻域(模块)内.因此,在锻炼组内,海马和前扣带是高度相互连接的,并定位在同一网络邻域.该项研究结果显示了神经网络功能和海马脑血流量之间的联系,并且功能性大脑网络的这种改变可能导致运动后老年人认知功能的改善. Voss 等<sup>[53]</sup>研究了有氧体能、默认模式网络的功能连接性和认知表现之间的关系.研究结果表明,

随着有氧体能水平的提高,默认模式网络的功能连接性有所提高.这证实了默认模式网络中的功能连接性介导了有氧体能和认知能力之间关系的变化,并且默认模式网络功能和有氧体能的增加都与老年人更好的认知能力相关.

## 1.3 休闲活动

个人闲暇时间所进行的各种活动是研究者们重点研究的促进大脑健康认知老化的几个可改变因素之一<sup>[54]</sup>.在 Anatórk 等<sup>[55]</sup>归纳的 18 项研究中,休闲活动水平与全脑白质体积、白质病变和区域灰质体积相关.此外,Anatórk 等还发现积极参与休闲活动,特别是社会智力活动是促进大脑健康老化的有效措施之一.认知功能、身体功能和心理健康是大脑成功衰老的众多指标里的 3 个<sup>[56-57]</sup>,Sala 等<sup>[58]</sup>使用结构方程模型分析了休闲活动对 809 名日本老年人(年龄为 72 ~ 74 岁)在这些指标上的影响,该模型表现出很好的拟合,参与休闲活动与这 3 个成功老龄化指标都呈正相关,表明积极参加休闲活动有助于老年人保持认知、身体和心理健康.

## 2 残差法

传统上,CR 是通过静态代理指标来量化的,但该类方法不能动态反映 CR 在人的一生中的持续变化<sup>[9,59]</sup>.Reed 等<sup>[60]</sup>将 CR 定义为个体在病理水平预测的认知表现与其实际表现之间的差异.而实际认知表现好于病理学预测的个体,其 CR 值就高,反之就低.根据这个定义,Reed 等将一个潜变量模型应用到来自不同年龄的群体数据,并将情景记忆测试(西班牙语和英语神经心理评估量表测试的一个子集测试<sup>[61]</sup>)得分分解为 3 个部分:一个由人口统计学预测的记忆分数(记作 MEM-D)、一个由 MRI 测量的病理学预测的记忆分数(记作 MEM-B),以及独立于前两者潜在的(未测量的)个人特定因素预测的记忆分数(记作 MEM-R),该因素即为残差,其反映了认知中无法用可测量的大脑变量来解释的个体差异,并提供了前文所定义的 CR 的衡量标准,即该残差项记忆得分越高,个体 CR 越高.最后,在该测量模型中加入额外的变量,并评估它们与 MEM-R、MEM-B 和 MEM-D 的关系.除序数逻辑回归采用均值和方差调整加权最小二乘法估计外,所有分析均采用最大似然估计法,以确定统计学意义.残差法在 CR 研究中已逐步得到推广.

Zahodne 等<sup>[62]</sup>扩展了 Reed 等提出的残差方法,研究了残差储备变量是否能预测语言的纵向变化.

在 Reed 等的模型中,由于年龄已被证实对认知的影响完全是通过大脑容量的变化来调节的,故被排除在外<sup>[63]</sup>. 为了确定残差储备变量的解释能力是否超过了年龄,Zahodne 等又将年龄加入该模型中. 通过对年龄、阅读能力、3 a 内语言能力变化与 3 种记忆成分(MEM-B、MEM-D、MEM-R)的相关性分析发现,年龄与 MEM-D 无关,阅读能力与 MEM-B 无关,语言能力与 3 种记忆成分呈负相关关系. 此外,在评估 MEM-B 和 MEM-R 之间的交互作用对语言的影响时,发现 MEM-B 对语言衰退的影响在 MEM-R 值较低的个体中表现出更强的作用. 因此,如果 MEM-B 较低的个体也表现出较低的 MEM-R(即较低的 CR),那么他们更有可能表现出语言能力的严重衰退.

上述研究表明,CR 可以表示为在考虑了人口统计学因素和脑病理(全脑、海马和白质高信号体积)后仍然存在的情景记忆表现的残差变量. Zahodne 等<sup>[64]</sup>将这些方法扩展到一个基于社区的 244 名老年人队列中的纵向框架,这些老年人在 4.6 a 中接受了 2 次全面的神经心理学和结构 MRI 治疗. 与前文横断面研究<sup>[60,62]</sup>不同的是,该研究为了检验大脑变化和认知变化之间的关联是否在个体之间存在差异,从而使残差记忆变量显著下降,根据残差记忆变量的变化量创建了 3 组词块,采用方差分析和经 Bonferroni 校正的随访比较来描述各组基线特征和变化的差异. 残差记忆变量变化的个体差异反映了认知变化的不同模式,纵向测量的残差记忆变量更好地捕捉到了与大脑病变发展有关的认知变化.

这些结果表明,残差记忆变量的变化可能会捕捉到 CR 的一个动态方面,并可能是总结个体对大脑变化的认知反应的有用方法. 这种方法有可能改善 CR 干预措施的评估,促进对 CR 机制的研究.

### 3 讨论与结论

在使用单一 CR 代理指标对 CR 进行研究时,有时会出现多个指标交互影响的情况<sup>[65]</sup>. 如从事与人打交道的职业中,有的职业会需要熟练使用多种语言,所以职业复杂度与多语言会产生交叉影响. 另外,熟练地掌握多种语言往往与较好的受教育程度联系密切,而童年期较高的 IQ 又往往会使该个体具有较高的教育水平等. 在研究休闲活动与受教育程度对认知功能的影响中,Zhu 等<sup>[66]</sup>发现休闲活动与受教育程度之间存在显著的交互作用. 受过教育

的老年人的休闲活动对认知功能的有益影响大于未受教育的老年人,只有受过教育的老年人才能从认知活动中受益. Park 等<sup>[67]</sup>也探究了教育与各种休闲活动之间的交互作用对认知功能的预测作用,结果表明各种休闲活动与认知功能之间的关系可以根据休闲活动的性质和受教育程度的不同而有所不同. 研究者今后应更加关注不同 CR 代理指标的交互作用对大脑健康老化的影响,实验设计中应尽可能从多 CR 交互出发来进行设计.

与 CR 的静态代理指标不同,用残差记忆变量定量测量 CR 的一个主要优点是,CR 可以随着时间的推移被测量,且这个变量存在个体差异性,即残差记忆变量的变化与大脑病理变化并不一致. 这些个体差异的特征可通过测量 2 个时间点的残差记忆变量来确定. Zahodne 等<sup>[62,64]</sup>研究表明,虽然在理论上每个时间点计算的残差记忆变量与相应时间点收集的结构性 MRI 变量之间存在正交关系,但在实际应用中,残差记忆变量的变化仍然有可能与结构性 MRI 变量的变化相关. 具体来说,残差记忆变量的变化反映了认知变化,而非大脑结构变化. 进一步的研究应关注的是,通过干预措施(如休闲活动、认知训练等)后测量的残差记忆变量变化与大脑结构和认知表现变化间存在何种的关系.

大多数关于 CR 的影像学研究都是横断面研究. 这些研究反复展示,CR 可以通过一个或多个反映个体一生经历的代理变量来衡量. 且 CR 程度会调节认知或临床状态与年龄相关脑损伤(脑萎缩<sup>[22,50,68]</sup>、白质完整性<sup>[23,33,69]</sup>、代谢异常<sup>[21,70]</sup>)之间的关系. 年龄相关的大脑损伤对认知的影响在 CR 较高的个体中有所降低. 但是,横断面研究的局限性在于它们不能反映 CR、大脑完整性和认知之间的因果关系. 另外,他们也无法用于研究 CR 在增龄性的脑结构与功能变化中如何动态调节认知衰退和临床损害. 当前,纵向的 CR 研究还比较少,这些纵向研究深入探讨了 CR 在大脑老化过程中对纵向临床和认知结果的相互作用. 但值得注意的是,目前的纵向研究时间间隔相对较短(平均 2~4 a)<sup>[71]</sup>. 由于研究人员的寿命与其研究对象的寿命是可以相提并论的,因此探究 CR 对大脑结构和病理学标记物的长期影响是一项极具挑战性的任务. 完善已有的动物模型,从动物模型角度对其进行纵向研究,或许能从另一个角度探讨其机制. 另外,CR 保护能力的大量消耗可能是一些神经退行性疾病发生的诱因. 如 CR 水平较高的个体,在诊断为 AD 后,会遭受更

快的认知能力下降和具有更高的死亡率<sup>[72]</sup>。理解从正常老化到病态老化的纵向发展过程中 CR 的作用,将有助于更好地了解这些神经退行性疾病的发病机制。

本文从 CR 构建的静态代理指标和动态的残差法 2 个方面系统地综述了 CR 与大脑老化的相关研究进展。从大脑结构上看,各 CR 代理指标水平的提升与某些脑区的皮层厚度的保留程度呈正相关。从认知表现上看,各 CR 代理指标水平较高的个体其认知表现更好。多 CR 交互作用对大脑正常老化的影响也呈现上述规律。动态的残差法构建的 CR 模型能够反映人的一生中 CR 的持续变化。尽管 CR 在大脑老化研究中已经取得了许多进展,但仍有许多问题有待解决。未来的研究仍需着眼于明确不同 CR 代理指标之间的交互作用,了解干预措施后 CR 变化与大脑结构和认知表现改变之间的关系,以及从纵向角度理解 CR 从正常老化到病态老化发展过程中的作用。

#### 参考文献:

- [1] RAZ N, KENNEDY K M. *Imaging the aging brain* [M]. New York: Oxford University Press, 2009: 43-70.
- [2] 徐小亭, 林岚, 吴水才. 基于 DTI 影像建立大脑老化预测模型的研究[J]. 中国医疗设备, 2014, 29(12): 19-23.  
XU X T, LIN L, WU S C. Establishment of a brain aging prediction model based on DTI images[J]. *China Medical Devices*, 2014, 29(12): 19-23. (in Chinese)
- [3] 林岚, 张柏雯, 徐小亭, 等. 大脑老化对大规模皮层网络拓扑结构的影响[J]. 中国医疗设备, 2015, 30(6): 12-17.  
LIN L, ZHANG B W, XU X T, et al. Effects of brain aging on large-scale cortical network topology[J]. *China Medical Devices*, 2015, 30(6): 12-17. (in Chinese)
- [4] CABEZA R, DENNIS N A. *Frontal lobes and aging* [M]. New York: Oxford University Press, 2012: 628-652.
- [5] SHAFTO M A, BURKE D M, STAMATAKIS E A, et al. On the tip-of-the-tongue: neural correlates of increased word-finding failures in normal aging [J]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, 19(12): 2060-2070.
- [6] PAXTON J L, BARCH D M, RACINE C A, et al. Cognitive control, goal maintenance, and prefrontal function in healthy aging [J]. *Cerebral Cortex*, 2008, 18(5): 1010-1028.
- [7] 林岚, 张格, 吴水才. 基于 MRI 的阿尔茨海默病异质性研究进展[J]. 医疗卫生装备, 2020, 41(2): 96-100.
- [8] LIN L, ZHANG G, WU S C. Advances in MRI-based heterogeneity in Alzheimer's disease[J]. *Chinese Medical Equipment Journal*, 2020, 41(2): 96-100. (in Chinese)
- [8] 李会杰, 左西年. 认知与脑老化[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(3): 170-175.  
LI H J, ZUO X N. Cognition and brain aging[J]. *Chinese Journal of Modern Neurological Disorders*, 2014, 14(3): 170-175. (in Chinese)
- [9] 林岚, 张柏雯, 王婧璇, 等. 认知储备在大脑老化中的研究进展[J]. 医疗卫生装备, 2017, 38(9): 93-98.  
LIN L, ZHANG B W, WANG J X, et al. Progress in cognitive reserve in the aging brain [J]. *Chinese Medical Equipment Journal*, 2017, 38(9): 93-98. (in Chinese)
- [10] STERN Y. What is cognitive reserve? theory and research application of the reserve concept [J]. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2002, 8(3): 448-460.
- [11] BETTCHER B M, GROSS A L, GAVETT B E, et al. Dynamic change of cognitive reserve: associations with changes in brain, cognition, and diagnosis [J]. *Neurobiology of Aging*, 2019, 83: 95-104.
- [12] SOLDAN A, PETTIGREW C, ALBERT M. Cognitive reserve from the perspective of preclinical Alzheimer disease [J]. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2020, 36(2): 247-263.
- [13] HINDLE J V, MARTYR A, CLARE L. Cognitive reserve in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2014, 20(1): 1-7.
- [14] CHENG S T. Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities [J]. *Current Psychiatry Reports*, 2016, 18(9): 85.
- [15] BENNETT D A, WILSON R S, SCHNEIDER J A, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons[J]. *Neurology*, 2003, 60(12): 1909-1915.
- [16] BIALYSTOK E, CRAIK F I M, FREEDMAN M. Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia[J]. *Neuropsychologia*, 2007, 45(2): 459-464.
- [17] RICHARDS M, SACKER A. Lifetime antecedents of cognitive reserve [J]. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2003, 25(5): 614-624.
- [18] STAFF R T, MURRAY A D, DEARY I J, et al. What provides cerebral reserve [J]. *Brain*, 2004, 127(5): 1191-1199.



- [19] VALENZUELA M J, SACHDEV P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review [J]. *Psychological Medicine*, 2006, 36 (8): 1065-1073.
- [20] BOLLER B, MELLAH S, GABRIEL DUCHARME-LALIBERTÉ, et al. Relationships between years of education, regional grey matter volumes, and working memory-related brain activity in healthy older adults[J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2017, 11(2): 304-317.
- [21] ARENAZA-URQUIJO E M, LANDEAU B, LA JOIE R, et al. Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders[J]. *Neuroimage*, 2013, 83: 450-457.
- [22] PATRICI A, RZEZAK, PAULA, et al. Relationship between brain age-related reduction in gray matter and educational attainment[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e040945.
- [23] TEIPEL S J, MEINDL T, WAGNER M, et al. White matter microstructure in relation to education in aging and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2009, 17(3): 571-583.
- [24] VAQUÉ-ALCÁZAR L, SALA-LLOCH R, VALLS-PEDRET C, et al. Differential age-related gray and white matter impact mediates educational influence on elders' cognition [J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2017, 11(2): 318-332.
- [25] CHEN Y J, LV C, LI X, et al. The positive impacts of early-life education on cognition, leisure activity, and brain structure in healthy aging [J]. *Aging*, 2019, 11(14): 4923-4942.
- [26] YOO S W, HAN C E, SHIN J S, et al. A network flow-based analysis of cognitive reserve in normal ageing and Alzheimer's disease [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 12125.
- [27] KIM J P, SEO S W, SHIN H Y, et al. Effects of education on aging-related cortical thinning among cognitively normal individuals [J]. *Neurology*, 2015, 85(9): 806-812.
- [28] COX S R, DICKIE D A, RITCHIE S J, et al. Associations between education and brain structure at age 73 years, adjusted for age 11 IQ[J]. *Neurology*, 2016, 87(17): 1820-1826.
- [29] 何文广, 陈宝国. 语言对认知的影响——基于双语认知“优势效应”的分析[J]. *心理科学进展*, 2011, 19(11): 1615-1624.
- HE W G, CHEN B G. The influence of language on cognition: an analysis based on the “dominance effect” of bilingual cognition [J]. *Progress in Psychological Science*, 2011, 19(11): 1615-1624. (in Chinese)
- [30] BIALYSTOK E, CRAIK F I M, RYAN J. Executive control in a modified antisaccade task: effects of aging and bilingualism [J]. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 2006, 32(6): 1341-1354.
- [31] CHAN C G H, YOW W Q, OEI A. Active bilingualism in aging: balanced bilingualism usage and less frequent language switching relate to better conflict monitoring and goal maintenance ability [J]. *The Journals of Gerontology, Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 2020, 75(9): e231-e241.
- [32] GOLD B T, KIM C, JOHNSON N F, et al. Lifelong bilingualism maintains neural efficiency for cognitive control in aging [J]. *Journal of Neuroscience*, 2013, 33(2): 387-396.
- [33] LUK G, BIALYSTOK E, CRAIK F I M, et al. Lifelong bilingualism maintains white matter integrity in older adults[J]. *Journal of Neuroscience*, 2011, 31(46): 16808-16813.
- [34] LI L, ABUTALEBI J, EMMOREY K, et al. How bilingualism protects the brain from aging: insights from bimodal bilinguals [J]. *Human Brain Mapping*, 2017, 38(8): 4109-4124.
- [35] ABUTALEBI J, CANINI M, DELLA ROSA P A, et al. Bilingualism protects anterior temporal lobe integrity in aging[J]. *Neurobiology of Aging*, 2014, 35(9): 2126-33.
- [36] DASH T, BERROIR P, JOANETTE Y, et al. Alerting, orienting, and executive control: the effect of bilingualism and age on the subcomponents of attention[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 1122.
- [37] RICHARDS M, SACKER A. Lifetime antecedents of cognitive reserve [J]. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2003, 25(5): 614-624.
- [38] KARAMA S, BASTIN M E, MURRAY C, et al. Childhood cognitive ability accounts for associations between cognitive ability and brain cortical thickness in old age[J]. *Molecular Psychiatry*, 2014, 19(5): 555-559.
- [39] JUNG R E, HAIER R J. The parieto-frontal integration theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence [J]. *Behavioral and Brain Sciences*, 2007, 30(2): 135-154.
- [40] FINKEL D, ANDEL R, GATZ M, et al. The role of occupational complexity in trajectories of cognitive aging

- before and after retirement [J]. *Psychology and Aging*, 2009, 24(3): 563-573.
- [41] SALTHOUSE T A. Mental exercise and mental aging: evaluating the validity of the “use it or lose it” hypothesis [J]. *Perspectives on Psychological Science*, 2006, 1(1): 68-87.
- [42] ANDEL R, KAREHOLT I, PARKER M G, et al. Complexity of primary lifetime occupation and cognition in advanced old age [J]. *Journal of Aging and Health*, 2007, 19(3): 397-415.
- [43] KEMPERMANN G, FABEL K, EHNINGER D, et al. Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2010, 4: 189.
- [44] CHURCHILL J D, GALVEZ R, COLCOMBE S, et al. Exercise, experience and the aging brain [J]. *Neurobiology of Aging*, 2002, 23(5): 941-955.
- [45] LIN X, ZHANG X, GUO J, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and bio-markers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2015, 4(7): e002014.
- [46] VINETTI G, MOZZINI C, DESENZANI P, et al. Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 9238.
- [47] NISHIDA Y, TANAKA K, HARA M, et al. Effects of home-based bench step exercise on inflammatory cytokines and lipid profiles in elderly Japanese females: a randomized controlled trial [J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2015, 61(3): 443-451.
- [48] GROOT C, HOOGHMESTRA A M, RAIJMAKERS P G, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: a meta-analysis of randomized control trials [J]. *Ageing Research Reviews*, 2016, 25: 13-23.
- [49] WEINSTEIN A M, VOSS M W, PRAKASH R S, et al. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume [J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2012, 26(5): 811-819.
- [50] 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, 11. LIN L, ZHANG G, WU S C. Effects of physical fitness on brain age gap estimation [J]. *Chinese Medical Equipment Journal*, 2020, 41(11): 1-5, 11. (in Chinese)
- [51] 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. LIN L, ZHANG G, WU S C. Progress of brain age estimation difference as a biomarker of brain aging [J]. *Journal of Beijing University of Technology*, 2021, 47(3): 303-310. (in Chinese)
- [52] BURDETTE J H, LAURIENTI P J, ESPELAND M A, et al. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2010, 2: 23.
- [53] VOSS M W, ERICKSON K I, PRAKASH R S, et al. Functional connectivity: a source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition? [J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(5): 1394-1406.
- [54] YATES L A, ZISER S, SPECTOR A, et al. Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis [J]. *International Psychogeriatrics*, 2016, 28(11): 1791-1806.
- [55] ANATÜRK M, DEMNITZ N, EBMEIER K P, et al. A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies investigating cognitive and social activity levels in older adults [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2018, 93: 71-84.
- [56] PAGGI M E, JOPP D, HERTZOG C. The importance of leisure activities in the relationship between physical health and well-being in a life span sample [J]. *Gerontology*, 2016, 62: 450-458.
- [57] CHAO S F. Changes in leisure activities and dimensions of depressive symptoms in later life: a 12-year follow-up [J]. *Gerontologist*, 2016, 56: 397-407.
- [58] SALA G, JOPP D, GOBET F, et al. The impact of leisure activities on older adults' cognitive function, physical function, and mental health [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225006.
- [59] 何燕, 余林, 闫志民, 等. 认知储备的测量及其在认知老化中的应用 [J]. *心理科学进展*, 2015, 23(3): 430-438. HE Y, YU L, YAN Z M, et al. Measurement of cognitive reserve and its application to cognitive aging [J]. *Advances in Psychological Science*, 2015, 23(3): 430-438. (in Chinese)
- [60] REED B R, MUNGAS D, FARIAS S T, et al. Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance [J]. *Brain*, 2010, 133(8): 2196-

- 2209.
- [61] GONZALEZ H M, MUNGAS D, HAAN M N. A verbal learning and memory test for English- and Spanish-speaking older Mexican-American adults [ J ]. *The Clinical Neuropsychologist*, 2002, 16: 439-451.
- [62] ZAHODNE L B, MANLY J J, BRICKMAN A M, et al. Quantifying cognitive reserve in older adults by decomposing episodic memory variance: replication and extension [ J ]. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2013, 19(8): 854-862.
- [63] MUNGAS D, REED B R, FARIAS S T, et al. Age and education effects on relationships of cognitive test scores with brain structure in demographically diverse older persons[ J ]. *Psychology and Aging*, 2009, 24: 116-128.
- [64] ZAHODNE L B, MANLY J J, BRICKMAN A M, et al. Is residual memory variance a valid method for quantifying cognitive reserve? a longitudinal application [ J ]. *Neuropsychologia*, 2015, 77: 260-266.
- [65] NELSON M E, JESTER D J, PETKUS A J, et al. Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Neuropsychology Review*, 2021, 31(2): 233-250.
- [66] ZHU X, QIU C, ZENG Y, et al. Leisure activities, education, and cognitive impairment in Chinese older adults: a population-based longitudinal study [ J ]. *International Psychogeriatrics*, 2017, 29(5): 727-739.
- [67] PARK S, CHOI B, CHOI C, et al. Relationship between education, leisure activities, and cognitive functions in older adults [ J ]. *Aging & Mental Health*, 2019, 23(12): 1651-1660.
- [68] MUNGAS D, FLETCHER E, GAVETT B E, et al. Comparison of education and episodic memory as modifiers of brain atrophy effects on cognitive decline: implications for measuring cognitive reserve[ J ]. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2021, 27(5): 401-411.
- [69] ANDERSON J A E, GRUNDY J G, DE FRUTOS J, et al. Effects of bilingualism on white matter integrity in older adults[ J ]. *Neuro Image*, 2018, 167: 143-150.
- [70] MIZUNO A, KARIM H T, LY M J, et al. An effect of education on memory-encoding activation in subjective cognitive decline [ J ]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2021, 81(3): 1065-1078.
- [71] PETTIGREW C, SOLDAN A. Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging [ J ]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2019, 19(1): 1.
- [72] STERN Y, ALBERT S, TANG M X, et al. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? [ J ]. *Neurology*, 1999, 53: 1942-1957.

(责任编辑 杨开英)