

不同类型非药物干预延缓老年认知衰退的核心统一神经标志物挖掘及其因果验证*

靳鑫虎^{1,2} 唐为^{1,2} 李娟^{1,2}

¹ 中国科学院心理研究所, 认知科学与心理健康全国重点实验室, 北京 100101

² 中国科学院大学心理学系, 北京 100049

摘要 针对人口老龄化背景下老年认知衰退及相关神经退行性疾病防治的重大公共卫生需求, 本研究聚焦非药物干预这一具有广阔应用前景的干预策略, 旨在探究其延缓老年认知衰退的核心统一神经标志物并进行因果验证。拟开展三项研究: 研究一基于不同类型多模态干预数据, 创新性地提出“共性脑网络”理论假说, 以此为基础从功能梯度、时间尺度、脑不对称性等多维度挖掘并解析不同类型非药物干预的统一神经标志物。研究二和三通过重复经颅磁刺激靶向调控研究一所发现的核心脑网络, 结合任务态功能磁共振和行为实验, 完成“健康老化-病理性老化”的双重验证机制, 实现“机制探究-因果验证”的完整研究闭环。预期成果将揭示跨干预类型的大脑神经可塑性共性规律, 为老年人群制定基于核心统一神经标志物的精准干预策略提供原创性理论依据。研究成果对提升我国老年健康管理水平、降低痴呆等疾病负担具有重要科学价值, 符合“积极应对人口老龄化”、“健康中国 2030”等战略需求。

关键词 认知老化, 非药物干预, 神经可塑性, 统一神经标志物, 多模态脑影像

分类号 B844.4

1 研究意义

人口老龄化已成为全球性挑战。国家统计局数据显示, 2025 年, 我国 60 岁及以上人口达 3.2 亿人 (占总人口 23.0%), 其中 65 岁及以上人口达 2.2 亿人 (占总人口 15.9%)。按照国际通行标准, 我国已经步入中度老龄化社会, 并且老龄化进程正在加速, 预计未来老龄化程度将持续加深。在此背景下, 老年人群的认知功能衰退及相关神经退行性疾病 (如阿尔兹海默病) 的防治已成为重大公共卫生问题。党的十八大以来, 以习近平同志为核心的党中央

* 收稿日期: 2026-4-22

国家自然科学基金青年科学基金项目 (C 类) (32500986) 支持。

通信作者: 靳鑫虎, E-mail: jinxh@psych.ac.cn; 李娟, E-mail: lijuan@psych.ac.cn

将积极应对人口老龄化上升为国家战略。党的二十大报告更进一步明确提出“实施积极应对人口老龄化国家战略，发展养老事业和养老产业”。这一战略部署精准把握了我国人口结构的深度演变趋势，为推进中国式现代化提供重要制度保障。

非药物干预指基于理论构建的标准化、可重复实施、具有定向性的非药物治疗策略(Sikkas et al., 2021)，包括运动训练、认知训练等多种手段，能够有效延缓老年群体认知功能衰退(Bamidis et al., 2014; Cespón et al., 2018)，降低轻度认知障碍或者痴呆的发病率(Yao et al., 2020)。与药物治疗相比，非药物干预具有无药物不良反应、老年群体依从性高及实施可行性强等优势，因而更具有普适性和可持续性。其作用机制涉及神经可塑性，能够引发大脑结构和功能的变化(Bamidis et al., 2014; Cespón et al., 2018)。既往研究已揭示，不同类型非药物干预在延缓老年认知衰退过程中会引发特定的大脑变化，其中部分脑区或脑网络甚至在多种干预措施中均有体现。然而人脑是一个分布式的信息加工系统，依赖多个脑区以网络化形式协同完成信息传递、加工和整合。因此，研究干预后的大脑变化不应局限于特定脑区，而应聚焦于脑网络层面的模块化-全局化协同机制。这一视角引出一个关键前沿问题：不同类型的非药物干预，除了各自特定的大脑变化，是否还存在共同的核心脑网络，在延缓老年认知衰退过程中发挥至关重要的作用。

面对人口老龄化给国民健康、国家经济带来的深远影响，深度践行积极应对人口老龄化国家战略，响应习近平总书记“四个面向”号召，提前缓解国家正在面临的重大问题，保卫我国老年居民晚年的生命健康和生活满意度，本文拟基于多个涵盖运动训练、认知训练等不同干预模态的数据库，结合多模态磁共振成像技术，从空间和时间维度、结构与功能视角，系统揭示不同类型非药物干预延缓老年认知衰退的核心统一神经标志物。研究成果将拓展非药物干预与老年神经可塑性研究理论框架，阐明非药物干预通过诱导神经可塑性在积极应对人口老龄化中的神经机制，为推进健康老龄化和老年疾病防治提供重要的理论依据。此外，通过非侵入性脑刺激技术，对建立的分析框架以及发现的核心干预靶点进行因果验证。研究成果可为老年人群非药物干预方案的制定和优化提供方法学指导和神经调控靶点，预期能为推进健康老龄化和老年疾病防治提供可靠的技术支撑，具有潜在的社会推广价值以及广阔的临床应用前景。

2 研究现状及发展动态

2.1 老化引发的认知衰退与大脑结构、功能改变

老化可引发多种认知功能的衰退，包括注意、记忆、执行控制能力等(Park et al., 2002;

Grady, 2012)。随着年龄增加,与晶体智力相关的认知功能(如词汇量)呈现上升趋势,但与流体智力相关的认知功能(如记忆、执行功能)呈现下降趋势,严重影响老年时期正常生活。记忆可能是认知功能中最先出现不同衰退模式的成分,处理速度以及执行功能范畴的注意力控制和工作记忆也出现显著衰退。研究发现认知功能衰退与老化相关的神经改变密切相关。结构影像学显示,衰老的典型特征为前额叶、内侧颞叶和海马等高级认知脑区的灰质萎缩(Fjell et al., 2009; Fjell et al., 2013)及相应白质体积和完整性下降(Raz et al., 2005; Sexton et al., 2014)。功能重组方面,老年群体呈现大脑半球不对称性降低和前后激活梯度的渐进性失衡(Cabeza et al., 2002; Davis et al., 2008)。记忆可能是认知老化的早期敏感指标,与老年人群记忆功能受损直接相关的大脑变化包括海马体积减小、前额叶和内侧颞叶的功能活动增加等。老化引发的认知功能衰退与大脑改变使老年人群可能出现轻度认知障碍症状并最终发展为痴呆。

2.2 非药物干预可有效延缓老年认知衰退

由于老年痴呆是一种涉及多种病理改变的复杂疾病,目前研发的药物大都只针对某单一靶点,使得通过药物缓解痴呆花费巨大但收效甚微。诸多研究发现对风险人群甚至健康人群实施运动训练、认知训练等非药物干预,对于改善老年人认知功能、预防和降低痴呆发病率、提升整体健康水平具有重要意义。非药物干预通过诱导突触连接重构、脑网络拓扑组织优化等神经可塑性机制,有效延缓老年认知衰退(Bamidis et al., 2014; Cespón et al., 2018)。有研究发现有氧运动、音乐训练等可以引发老年人大脑结构和功能的保留,并延缓认知衰退(Cespón et al., 2018; Jin, Zhang, et al., 2024)。与之相对应,老化与认知脚手架理论的修正模型指出,干预增强大脑功能代偿从而提高老年人认知功能,包括双侧脑区卷入、额顶脑区参与增强等(Reuter-Lorenz et al., 2014)。当前,在老年人群中广泛实施的非药物干预包括:①运动干预,涵盖有氧运动、抗阻训练、拉伸平衡和身心运动(如太极)等。元分析与系统综述证实其对老年人整体认知功能改善有稳定且中等的效应值(Sikkes et al., 2021);②认知干预,采用标准化认知训练范式对整体认知或特定领域能力实施结构化训练。目前已经开发多种认知干预方案用于提升不同认知领域功能,包括记忆、注意、执行功能、学习等(Cespón et al., 2018)。③非侵入性脑刺激干预,通过电能、磁能等外源性物理能量介导调控神经电生理活动,其主流范式包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等。研究证实个体化频率的 rTMS 可以精准逆转老年群体前额叶-颞叶信息流的关系异常,显著提升其工作记忆准确率,且效果可持续 50 分钟(Reinhart et al., 2019)。

但是以上非药物干预通过诱发大脑变化延缓老年认知衰退的机制仍不明确。具体来说,运动主要通过促进神经营养因子的释放增强神经发生和突触形成,因此“运动干预主要调控脑结构”的假设具有合理性,表现为大脑灰质体积和白质完整性增加。然而神经可塑性研究往往认为功能可塑性先于结构可塑性,目前运动干预研究结果在功能重组模式还存在差异(Bamidis et al., 2014; Cespón et al., 2018)。认知干预植根于内源性认知加工系统的神经可塑性框架,最终实现认知功能指标的量化提升或代偿性维持,但其诱导长时程增强与抑制动态平衡后的脑功能活动和连接改变规律尚不明确。深入理解认知干预对大脑关键脑区及脑网络结构性和功能性的影响,有助于依据这些神经改变科学指导干预任务的设计与筛选等核心环节(Bamidis et al., 2014; Cespón et al., 2018)。对于非侵入性脑刺激干预,受限于相关基础研究的数量不足并且被试样本量偏小,现有荟萃分析与综述关于其在痴呆谱系疾病中疗效的结论尚不一致。此外,不同老年人群研究之间的刺激靶点定位不明确且误差大,存在方法学异质性,这些问题导致刺激不同脑区会产生不同的干预效果(Sikkas et al., 2021)。

既然以上提到的干预方式都可以有效对抗衰老,那么将其结合在一起是否会产生更好的干预效果?相较于传统的单一干预模式,多模态干预整合运动训练、认知训练或非侵入性脑刺激等模块,主要包括以下两种形式:一种包含两种及以上独立干预类型,例如干预方案同时包含认知和运动干预(Li et al., 2014; Dimitriadis et al., 2024);另一种包含两种及以上干预要素,例如舞蹈训练、体感游戏同时具备运动和认知成分(Burzynska et al., 2017; Cui et al., 2023)。相关研究证实多模态干预会产生协同认知增益效应(Li et al., 2014; Cui et al., 2024),其增效机制可能源于不同干预模块对神经可塑性机制的时空互补性调控(Bamidis et al., 2014; Cespón et al., 2018),但其有效延缓老年认知衰退的核心共性脑机制仍不清楚。

2.3 背侧注意网络在非药物干预中的重要作用

尽管不同类型的非药物干预实施方式不同,但均涉及注意加工这一基本过程。注意加工是一种普遍但非单一的功能,其核心在于资源限制迫使个体在感知、行动与记忆间做出选择(Fox et al., 2006)。选择性注意对于认知学习至关重要,并可能是其产生远迁移效应的基础,而这正是针对老年人实施干预的终极目标(Strenziok et al., 2014)。作为大脑功能组织的基本轴之一,背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)在结构与功能层面均支持这一目标的实现,负责调控环境导向的过程(例如感知与行动)(Draganski et al., 2004; Lewis et al., 2009; Fox et al., 2005)。神经影像研究进一步表明,背侧注意网络能够维持自上而下的信号调节,以促进目标相关刺激的加工(Baluch & Itti, 2011)。

无论干预类型是什么,背侧注意网络都是老年人非药物干预中需要调控的关键神经靶点。

已有研究表明在不同的认知训练中,背侧注意网络在感觉加工的自上而下控制中发挥着重要作用,并且其连接性的变化与远迁移效应密切相关(Strenziok et al., 2014)。体育活动能持续改善注意力,通过增强左右半球间背侧注意网络的连接提升注意表现(Veldsman et al., 2017)。此外,结合认知干预与体育活动的多模态干预同样激活背侧注意网络的连接性,且功能连接强度的增加与任务完成时间的缩短呈正相关(Pieramico et al., 2012)。因此注意是认知加工的门控,不同类型非药物干预均需通过背侧注意网络增强注意控制,从而实现远迁移效应。

3 问题提出

当前研究存在以下局限:首先,多数研究样本的规模有限且缺乏多模态干预数据融合,制约了结论的普适性;其次,神经影像学现有证据多聚焦局部脑区形态学或功能激活的改变,存在结果变异性,未能从脑网络组织特性层面建立统一的解释框架;最后,不同类型非药物干预的神经机制研究呈碎片化态势,尚未阐明跨干预类型的核心共性脑机制。

基于图论的脑网络分析表明,人脑通过拓扑优化实现信息传递效率最大化,这为阐释非药物干预的神经机制提供全新视角(Bamidis et al., 2014; Cespón et al., 2018)。值得注意的是,现有研究多聚焦于单一干预措施的特异性网络响应,而忽视了跨干预类型的大尺度核心统一神经标志物。事实上认知干预诱导的可塑性增强不仅提升任务特异性表现(即近迁移效应),还借助核心脑网络完成功能重组实现跨认知域的正向迁移(即远迁移效应)(Strenziok et al., 2014);多模态干预促进替代性神经加工募集,进一步支持核心脑网络满足任务需求(Sherman et al., 2017)。这些发现提示可能存在跨干预类型的核心脑网络延缓老年认知衰退:除了特定的大脑变化,不同类型非药物干预通过作用于某核心共性脑网络实现异曲同工的神经可塑性提升(图1)。

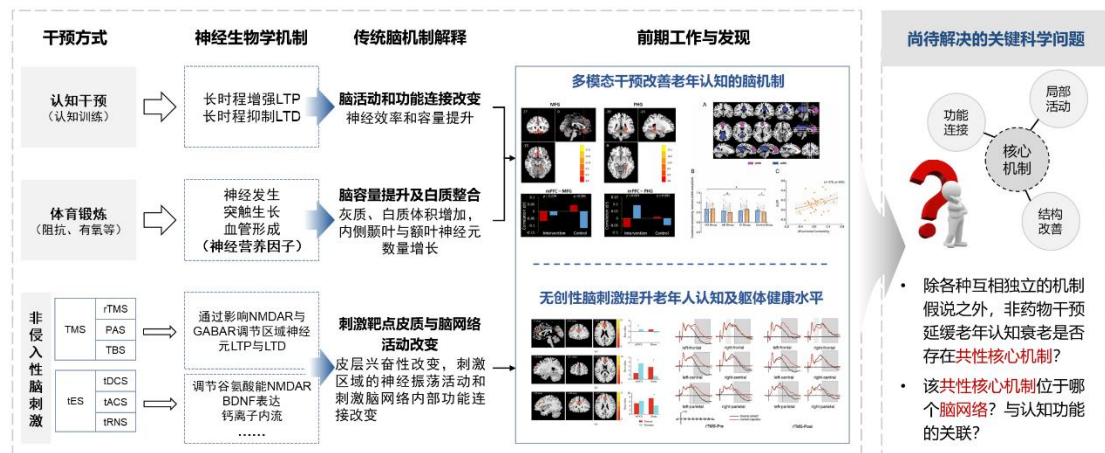


图1 老年人群非药物干预研究现状与尚待解决的关键科学问题

功能梯度作为刻画大脑功能层级架构的新颖指标(Margulies et al., 2016), 可以揭示不同

类型非药物干预对全脑功能层级组织的共性影响,结合虚拟损伤的计算模拟方法(Dong et al., 2024)可进一步找到非药物干预延缓老年认知衰退的共性脑网络(如背侧注意网络),为不同类型非药物干预建立统一的抗老化共性理论,助力回答“是何起效”。在此基础上,由于脑网络会按照从初级功能到高级功能的顺序在时间尺度(代表信息处理的时间窗口)上排列(Wolff et al., 2022),干预或正常老化前后脑网络所负责具体职能层级的改变可能反映在时间尺度的变化值上,因此使用时间尺度这一指标可以进一步揭示干预前后各个脑网络功能层级的共性变化,从具体职能改变的层面解释核心共性脑网络靶点“为何起效”;另一方面,为区分干预引发的究竟是神经效率优化(同侧半球网络内连接增强)还是代偿机制(对侧半球网络间功能重组),利用脑不对称性指标对该脑网络进行衡量(Jin, Liang, et al., 2024; Wu et al., 2018; Pu et al., 2024)将从功能偏侧化改变的层面回答核心共性脑网络靶点“如何起效”。本研究拟利用功能梯度、时间尺度和脑不对称性多指标协同分析,为揭示跨干预类型起效的核心共性脑网络并阐明具体作用机制提供全新范式。最终,以所发现的共性脑网络核心区域作为非侵入性脑刺激如重复经颅磁刺激的干预靶点对以上研究结果进行因果验证,有望针对老年认知衰退开发更加便捷、高效的干预方案。

综上所述,本研究拟提出并解答以下两个科学问题:(1)对于不同类型的非药物干预,除了各自特定的干预改变,是否存在有效延缓老年认知衰退的统一标志物(表现为核心共性脑网络)?拟从空间和时间维度、结构与功能视角,揭示不同类型非药物干预延缓老年认知衰退的核心共性脑网络并阐明具体作用机制,借助非侵入性脑刺激干预完成因果验证。研究结果为老年干预领域提供全新的分析思路以及度量指标,为非药物干预在我国积极应对人口老龄化的巨大应用潜力提供直接的理论指导和证据支持。这属于老年干预领域脑机制探究的基础性科学问题;(2)老年干预方案评价、制订和优化的标准是什么?考虑到老年人有健康状况不佳、主观认知功能下降等特点,甚至发展为痴呆等疾病,本研究采用的不同类型非药物干预方案,包括干预剂量的确定(如强度、频率、时长)和所发现的跨干预类型核心共性脑网络,为健康老化-病理性老化人群干预方案的效果评价和非侵入脑刺激干预方案的制订、优化提供参考标准和操作依据,为今后个性化干预在老年人群的实现奠定基础。这属于老年干预领域非药物干预推广普及的应用性科学问题。

4 研究构想

为了揭示不同类型非药物干预延缓老年认知衰退的统一神经标志物机制,挖掘响应干预的潜在核心共性脑网络并对其进行因果验证,本研究拟开展以下三项实验研究(图2)。

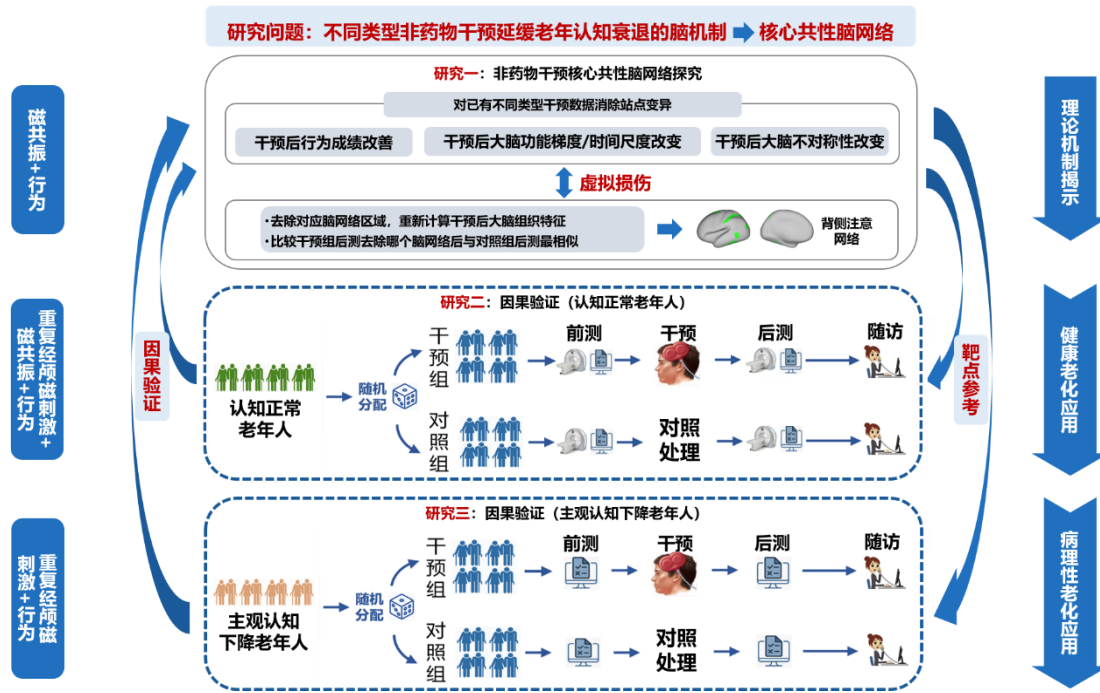


图2 研究内容框架图

4.1 非药物干预延缓老年认知衰退的核心共性脑网络机制探究

研究一整合在认知正常老年人中已采集的不同类型干预数据，包括认知干预、运动干预、多模态干预（运动/游戏/运动游戏联合）和多模态干预（认知+太极拳+团辅），自主构建非药物干预国人队列数据集（年龄 ≥ 60 岁，包含非药物干预组和对照组干预前后行为学和脑影像数据）。按照国际通用方法，使用fMRIprep、XCP-D进行影像数据预处理(Esteban et al., 2019; Mehta et al., 2024)，neurocombat消除站点变异(Fortin et al., 2018)。

为了解析老年人干预前后大脑的功能组织原理，对静息态功能连接矩阵降维分析，检查脑区和脑网络在功能连接梯度（如主梯度和次梯度）的分布位置。为了解析老年人干预前后大脑的时间整合与分离层级规律，计算静息态功能时间序列的内在时间尺度。比较干预前后两组被试大脑功能梯度和时间尺度的变化情况，采用虚拟损伤的计算模拟方法揭示不同类型非药物干预延缓老年认知衰退的核心共性脑网络。为了进一步探究非药物干预引发的老年大脑可塑性是神经效率优化还是功能代偿，计算两组被试在干预前后共性脑网络的脑不对称性变化情况。将脑不对称性变化与认知行为变化相关联，结果再次证明不同类型非药物干预通过核心共性脑网络延缓老年认知衰退，且老年人认知功能改善与干预引发的共性脑网络神经可塑性有关。

研究一预期，在干预前干预组(training group, TG)与对照组(control group, CG)被试（TG1/CG1）的功能梯度和时间尺度模式没有显著差异。老化影响大脑的功能梯度和时间尺度，在对照组后测（CG2）发生改变。干预引发大脑神经可塑性，使老化的一些变化恢复，

在干预组后测（TG2）表现为功能梯度、时间尺度恢复到和前测相似的模式。在TG2被试中去除背侧注意网络DAN脑区的功能连接、时间序列后，重新计算TG2的功能梯度和时间尺度，结果呈现和CG2类似的模式，提示背侧注意网络是不同类型非药物干预延缓老年认知衰退的核心共性脑网络。不对称性分析中，干预后CG2的DAN左右半球同位性升高，不对称性降低，与基线（TG1/CG1）不对称性模式越不相似，行为成绩越好，体现功能代偿；而干预后TG2的DAN左右半球同位性降低，不对称性升高，与基线（TG1/CG1）不对称性模式越相似，行为成绩越好，体现功能保留，具体表现为半球单侧神经效率优化。老年人干预后的结构与功能改变存在对应性。

4.2 在认知正常老年人中，结合重复经颅磁刺激和任务态功能磁共振成像进行因果验证

研究二招募认知正常老年人（年龄 ≥ 60 岁，教育年限 ≥ 9 年，蒙特利尔认知评估得分 ≥ 24 分，无脑外伤，符合磁共振扫描标准）随机分为对照组和干预组。借助重复经颅磁刺激（rTMS）技术对研究一结果进行因果验证，采用2（组别：干预组/控制组） \times 2（测量时间：前测/后测）两因素设计，前者为被试间变量，后者为被试内变量。根据rTMS的安全标准并结合以往相关研究，在干预组中设计、设置并调整参数，采用基于脑电图（electroencephalogram, EEG）的国际10-20系统进行定位。干预训练为期2周，每周5次每次20分钟。rTMS强度设置为10Hz，选择研究一所发现的背侧注意网络核心脑区顶上小叶（superior parietal lobule, SPL）作为刺激靶点。对照组参数设置与干预组相同，rTMS线圈垂直于头皮放置，使被试获得与干预组相似的身体感受，但是对大脑无实际作用。入组被试在干预前后（离线rTMS的存续时间内）各完成一次任务态功能磁共振扫描，使用记忆相似性任务（mnemonic similarity task, MST）来衡量作为认知老化早期敏感指标的记忆功能。测量干预组和对照组被试干预前后的记忆辨别力差异，考察记忆辨别过程中脑功能活动模式（激活、功能连接等）的显著改变，将脑活动变化与记忆表现相关联，从而明确这些变化的具体意义。干预完成前后各完成一次神经心理测验，包括认知功能评估（工作记忆、情景记忆、言语功能以及执行功能），精神心理评估（焦虑自评量表、流调中心抑郁量表）和认知障碍筛查（蒙特利尔认知评估量表）。

研究二预期，与对照组相比，干预组在rTMS干预后完成记忆相似性任务的成绩提高与额顶控制网络、背侧注意网络、海马等区域的激活和功能连接变化有关。重复测量方差分析结果显示，行为指标存在组别和测量时间的交互作用，进一步简单效应分析结果显示，干预组的后测行为成绩显著提高，而控制组的后测行为成绩有下降趋势，证明rTMS干预在认知正常老年人中有效，背侧注意网络是不同类型非药物干预有效延缓老年认知衰退的核心共性脑网络。

4.3 在主观认知下降老年人中，结合重复经颅磁刺激和行为实验进行因果验证

主观认知下降（subjective cognitive decline, SCD）指自我报告记忆下降，但是客观认知测验成绩仍处于认知正常范围。然而研究发现SCD的认知能力下降速度快，大脑结构、功能异常，被公认为认知障碍发展的临床前阶段(Tang et al., 2025)。因此在主观认知下降老年人中开展因果验证，可以为推进健康老龄化和老年疾病防治提供理论和技术支撑。研究三招募阿尔兹海默病临床前期极早期的主观认知下降老年人（年龄 ≥ 60 岁，教育年限 ≥ 9 年，蒙特利尔认知评估得分 ≥ 24 分，无脑外伤，符合磁共振扫描标准；中文版9条目的主观认知下降量表得分 > 3 分且对记忆下降感到担忧）随机分为对照组和干预组。本文在病理性老化群体中只关注认知行为改善，因而采用与研究二相同的干预设计，但是不进行任务态功能磁共振扫描。所有被试在干预前后（离线rTMS的存续时间内），于标准化的实验环境中使用计算机各完成一次神经心理测验和记忆相似性任务(MST)的行为数据采集。测量两组被试在干预前后完成MST的记忆辨别力有无显著差异。

研究三预期，重复测量方差分析结果显示，行为指标存在组别和测量时间的交互作用，进一步简单效应分析结果显示，干预组的后测行为成绩显著提高，而控制组的后测行为成绩有下降趋势，证明rTMS干预在主观认知下降老年人中有效，背侧注意网络是不同类型非药物干预有效延缓老年认知衰退的核心共性脑网络。

5 理论建构与创新

综上，针对人口老龄化背景下老年认知衰退及相关神经退行性疾病防治的重大公共卫生需求，本研究聚焦非药物干预这一具有广阔应用前景的策略(Sikkes et al., 2021)，旨在验证其延缓老年认知衰退的核心统一神经标志物及其因果机制。研究结果将为阐明非药物干预通过大脑神经可塑性抵抗衰老、以及为老年人群制定精准干预策略提供原创性理论依据。首先，解析共性机制，基于自建干预队列揭示不同类型非药物干预有效延缓老年认知衰退的核心共性脑网络及其作用机制；其次，验证因果关联，利用重复经颅磁刺激结合行为实验和任务态功能磁共振成像，开展随机对照试验，并分别在认知正常和主观认知下降老年人中实现机制解析-因果验证的闭环；最后，提供方案标准，跨干预类型的核心统一神经标志物的发现为老年非药物干预方案的效果评价提供参考标准，而用于因果验证的重复经颅磁刺激干预则为老年非侵入性脑刺激干预方案的制订与优化提供操作依据和实验证据。本研究的主要创新之处如下：

（1）理论范式创新：揭示非药物干预的共性神经机制

突破现有研究对单一干预手段特异性效应的局限(Cespón et al., 2018)，首次提出“跨干

预类型的核心共性脑网络”理论假说。基于实验室前期已经自主采集的非药物干预数据（含认知干预、运动干预、多模态干预等类型），通过多中心数据标准化处理(Fortin et al., 2018)消除站点异质性，构建非药物干预数据集。创新性地基于大脑整体脑网络视角，系统解析不同干预手段诱导的功能梯度共性规律，同时利用时间尺度与脑不对称性揭示干预的抗老化效应机制，并且通过重复经颅磁刺激干预进行因果验证。研究成果将填补非药物干预理论体系中“共性机制”研究的空白，为制定老年认知衰退干预的标准化评估体系奠定方法学基础，服务国家“主动健康与老龄化科技应对”战略实施。

（2）研究方法创新：先进的研究手段促进技术融合

针对以往研究因为方法单一、指标选择不当导致的异质性问题，突破性地构建“时空多维度-多模态交互”的分析框架：①空间维度整合功能梯度，时间维度引入时间尺度，揭示非药物干预延缓老年认知衰退的脑网络层级化功能重组以及职能改变；②利用结构和功能脑不对称性进一步地阐明功能重组源于神经效率优化；③采用重复经颅磁刺激结合任务态功能磁共振成像、行为实验，建立跨人群的稳健性验证范式完成“健康老化-病理性老化”双重验证机制。这种多模态数据驱动的技术融合策略，不仅显著提升神经影像标记物的解释力，也为今后老年个体化干预方案的开发提供坚实的理论基础和技术支撑。

参考文献:

- Baluch, F. & Itti, L. (2011). Mechanisms of top-down attention. *Trends in Neurosciences*, 34(4), 210–224.
- Bamidis, P. D., Vivas, A. B., Styliadis, C., Frantzidis, C., Klados, M., Schlee, W., Siountas, A., & Papageorgiou, S. G. (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 44, 206–220.
- Burzynska, A. Z., Jiao, Y., Knecht, A. M., Fanning, J., Awick, E. A., Chen, T., Gothe, N., Voss, M. W., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2017). White matter integrity declined over 6-months, but dance intervention improved integrity of the fornix of older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 59.
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, 17(3), 1394–1402.
- Cespón, J., Miniussi, C., & Pellicciari, M. C. (2018). Interventional programmes to improve cognition during healthy and pathological ageing: cortical modulations and evidence for brain plasticity. *Ageing Research Reviews*, 43, 81–98.
- Cui, X., Gui, W., Miao, J., Liu, X., Zhu, X., Zheng, Z., Wan, W., Shao, Q., Kray, J., Jiang, Y., & Li, J. (2023). A combined intervention of aerobic exercise and video game in older adults: The efficacy and neural basis on improving mnemonic discrimination. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 78(8), 1436–1444.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué PASA: The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201–1209.
- Dimitriadis, S. I., Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., García-Molina, A., Monte-Rubio, G., Stillman, C., Perera-Lluna, A., & Mataró, M. (2024). Intrinsic functional brain connectivity changes following aerobic exercise, computerized cognitive training, and their combination in physically inactive healthy late-middle-aged adults: The projecte moviment. *Geroscience*, 46(1), 573–596.
- Dong, H., Zhang, X., Labache, L., Zhang, S., Ooi, L. Q. R., Yeo, B. T. T., Margulies, D. S., Holmes, A. J., & Zuo, X. (2024). Ventral attention network connectivity is linked to cortical maturation and cognitive ability in childhood. *Nature Neuroscience*, 27(10), 2009–2020.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972), 311–312.
- Esteban, O., Markiewicz, C. J., Blair, R. W., Moodie, C. A., Isik, A. I., Erramuzpe, A., Kent, J. D., Goncalves, M., DuPre, E., Snyder, M., Oya, H., Ghosh, S. S., Wright, J., Durnez, J., Poldrack, R. A., & Gorgolewski, K. J. (2019). fMRIPrep: A robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature Methods*, 16(1), 111–116.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., & Dale, A. M. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *Journal of Neuroscience*, 29(48), 15223–15231.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlie, I., Espeseth, T., & Reinvang, I. (2013). Critical ages in the life course of the adult brain: Nonlinear subcortical aging. *Neurobiology of Aging*, 34(10), 2239–2247.
- Fortin, J., Cullen, N., Sheline, Y. I., Taylor, W. D., Aselcioglu, I., Cook, P. A., Adams, P., Cooper, C., Fava, M., McGrath, P. J., McInnis, M., Phillips, M. L., Trivedi, M. H., Weissman, M. M., &

- Shinohara, R. T. (2018). Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *NeuroImage*, 167, 104–120.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), 9673–9678.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(26), 10046–10051.
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(7), 491–505.
- Jin, X., Liang, X., & Gong, G. (2024). The relationship between interhemispheric homotopic functional connectivity and left-right difference of intrahemispheric functional integration in the human brain. *Imaging Neuroscience*, 2, imag-2–00205.
- Jin, X., Zhang, L., Wu, G., Wang, X., & Du, Y. (2024). Compensation or preservation? Different roles of functional lateralization in speech perception of older non-musicians and musicians. *Neuroscience Bulletin*, 40(12), 1843–1857.
- Lewis, C. M., Baldassarre, A., Comitteri, G., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2009). Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(41), 17558–17563.
- Li, R., Zhu, X., Yin, S., Niu, Y., Zheng, Z., Huang, X., Wang, B., & Li, J. (2014). Multimodal intervention in older adults improves resting-state functional connectivity between the medial prefrontal cortex and medial temporal lobe. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 39.
- Margulies, D. S., Ghosh, S. S., Goulas, A., Falkiewicz, M., Huntenburg, J. M., Langs, G., Bezgin, G., Eickhoff, S. B., Castellanos, F. X., Petrides, M., Jefferies, E., & Smallwood, J. (2016). Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(44), 12574–12579.
- Mehta, K., Salo, T., Madison, T. J., Adebimpe, A., Bassett, D. S., Bertolero, M., Cieslak, M., Covitz, S., Houghton, A., Keller, A. S., Lundquist, J. T., Luo, A., Miranda-Dominguez, O., Nelson, S. M., Shafiei, G., Shanmugan, S., Shinohara, R. T., Smyser, C. D., Sydnor, V. J., . . . Satterthwaite, T. D. (2024). XCP-D: A robust pipeline for the post-processing of fMRI data. *Imaging Neuroscience*, 2, imag-2–00257.
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Salthouse, T. A. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17(2), 299–320.
- Pieramico, V., Esposito, R., Sensi, F., Cilli, F., Mantini, D., Mattei, P. A., Frazzini, V., Ciavardelli, D., Gatta, V., Ferretti, A., Romani, G. L., & Sensi, S. L. (2012). Combination training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes. *PLoS One*, 7(8), e43901.
- Pu, Y., Francks, C., & Kong, X. Z. (2024). Global brain asymmetry. *Trends in Cognitive Sciences*, 29(2), 114–117.
- Reinhart, R. M., & Nguyen, J. A. (2019). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nature Neuroscience*, 22(5), 820–827.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355–370.

- Sherman, D. S., Mauser, J., Nuno, M., & Sherzai, D. (2017). The efficacy of cognitive intervention in mild cognitive impairment (MCI): A meta-analysis of outcomes on neuropsychological measures. *Neuropsychology Review*, 27(4), 440–484.
- Sikkes, S. A. M., Tang, Y., Jutten, R. J., Wesselman, L. M. P., Turkstra, L. S., Brodaty, H., Clare, L., Cassidy-Eagle, E., Cox, K. L., Chételat, G., Dautricourt, S., Dhana, K., Dodge, H., Dröes, R. M., Hampstead, B. M., Holland, T., Lampit, A., Laver, K., Lutz, A., . . . ISTAART Non-pharmacological. (2021). Toward a theory-based specification of non-pharmacological treatments in aging and dementia: focused reviews and methodological recommendations. *Alzheimer's & Dementia*, 17(2), 255–270.
- Strenziok, M., Parasuraman, R., Clarke, E., Cisler, D. S., Thompson, J. C., & Greenwood, P. M. (2014). Neurocognitive enhancement in older adults: Comparison of three cognitive training tasks to test a hypothesis of training transfer in brain connectivity. *NeuroImage*, 85, 1027–1039.
- Veldsman, M., Churilov, L., Werden, E., Li, Q., Cumming, T., & Brodtmann, A. (2017). Physical activity after stroke is associated with increased interhemispheric connectivity of the dorsal attention network. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31(2), 157–167.
- Wolff, A., Berberian, N., Golesorkhi, M., Gomez-Pilar, J., Zilio, F., & Northoff, G. (2022). Intrinsic neural timescales: Temporal integration and segregation. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(2), 159–173.
- Wu, X., Kong, X., Vatansever, D., Liu, Z., Zhang, K., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Feng, J., Thompson, P., & Zhang, J. (2022). Dynamic changes in brain lateralization correlate with human cognitive performance. *PLoS Biology*, 20(3), e3001560.
- Yao, S., Liu, Y., Zheng, X., Zhang, Y., Cui, S., Tang, C., Lu, L., & Xu, N. (2020). Do nonpharmacological interventions prevent cognitive decline? A systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 10(1), 19.

A core unifying biomarker underlying heterogeneous non-pharmacological interventions that attenuate age-related cognitive decline and its causal validation

JIN Xinhui^{1,2}, TANG Wei^{1,2}, LI Juan^{1,2}

(¹ State Key Laboratory of Cognitive Science and Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101,

China)

(² Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Addressing the critical public health need for the prevention and treatment of age-related cognitive decline and related neurodegenerative diseases in the context of population aging, the present study focuses on non-pharmacological interventions as a promising strategy for mitigating cognitive deterioration in older adults. We aim to identify a core unifying neural biomarker underlying heterogeneous interventions and to establish causal evidence for its role through three integrated studies. Study 1 utilizes multimodal data from different types of interventions (including behavioral and neuroimaging data) to propose the novel hypothesis of a “core convergent network”. Based on this framework, we will identify and characterize the shared neural biomarker across different non-pharmacological interventions through multidimensional analyses of functional gradients, intrinsic neural timescales, and brain asymmetry. Studies 2 and 3 employ repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to modulate the core brain network identified in Study 1. Combined with task-based functional magnetic resonance imaging and behavioral experiment, these studies will provide dual validation in healthy and pathological aging, thereby establishing a complete research framework from mechanistic investigation to causal verification. The expected outcomes will reveal common patterns of neuroplasticity across intervention types and provide an original theoretical basis for developing precision intervention strategies based on a core unifying neural biomarker in older adults. The findings will have important scientific value for improving healthy aging management and reducing the burden of dementia and related disorders, while supporting national strategic initiatives such as “Active Response to Population Aging” and “Healthy China 2030”.

Key words: cognitive aging, non-pharmacological intervention, neural plasticity, unifying

biomarker, multimodal neuroimaging

ChinaXiv:202605.00255v1