优雅地老去——北京BABRI老年脑健康计划

陈姚静^{1,2†}, 徐凯^{1,2†}, 杨财水^{1,2†}, 李馨^{1,2†}, 李鹤^{2,3†}, 张俊英^{2,3†}, 卫东锋^{2,3†}, 夏佳楠^{1,2}, 陶伍海^{1,2}, 卢朋^{1,2}, 王君^{1,2}, 舒妮^{1,2}, 彭丹涛⁴, 贾建军⁵, 张巍^{6,7}, 崔瑞雪⁸, 王燕平³, 关青⁹, 罗跃嘉⁹, 王芳¹⁰, 王青山¹¹, 陈克伟¹², 王晓民¹³, 赵继宗^{6,7}, 王永炎^{1,2,3}, 张占军^{1,2*}

1. 北京师范大学, 认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875;
2. 北京师范大学老年脑健康研究中心, 北京 100875;
3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700;
4. 卫生部中日友好医院神经内科, 北京 100029;
5. 中国人民解放军总医院南楼神经科, 北京 100039;
6. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050;
7. 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100050;
8. 中国医学科学院北京协和医院核医学科, 北京 100730;
9. 深圳大学心理与社会学院, 深圳 518060;
10. 北京市东城区社区卫生服务管理中心, 北京 100010;
11. 中国兵器集团北京北方医院, 北京 100089;
12. Banner Alzheimer's Institute, Phoenix AZ 85006, USA;
13. 首都医科大学基础医学院, 北京 100069

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: zhang_rzs@bnu.edu.cn

收稿日期: 2018-05-31; 接受日期: 2018-07-06; 网络版发表日期: 2018-07-12

国家自然科学基金(批准号: 81625025, 81430100)、北京市科学技术委员会脑科学研究计划(批准号: Z161100000216135)和北京市教育委员会新医药学科群项目(批准号: XK100270569)资助

摘要 随着人口老龄化的日趋严重, 老年认知障碍相关疾病给社会和家庭带来巨大危害. 对老年人群的认知老化水平进行客观评价, 解析认知老化的规律和脑机制, 才能为疾病早期预警与治疗提供依据, 而构建大规模、高标准的老年脑健康社区队列是实现上述目标的前提和基础. 本文详细介绍了2008年依托于北京师范大学发起的“北京BABRI老年脑健康促进计划”(BABRI)社区临床队列研究, 该研究计划在20年内建成覆盖10000名社区中老年人样本、5000例多模态神经影像数据的本土化认知老化与脑健康数据库. 经过10年的不懈努力, 已完成7000余人次(≥ 50 岁)社区中老年人群的数据采集工作, 目前BABRI计划已经逐渐成长为一个初具规模的队列研究. 该计划进展10年来, 初步建立了中国人群的认知老化常模, 揭示了轻度认知障碍的发生率及其影响因素, 并系统阐释了轻度认知障碍及其高危因素脑损伤的影像特征, 为认知障碍早期预警提供了较为可靠的神经影像学指标. 今后, 结合我国社会需求与国际科学前沿, 组织实施大型的老年脑健康社区队列研究是一项长期工作, 而构建多维度的老

引用格式: 陈姚静, 徐凯, 杨财水, 等. 优雅地老去——北京BABRI老年脑健康计划. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 721–734

Chen Y J, Xu K, Yang C S, et al. Beijing Aging Brain Rejuvenation Initiative: aging with grace (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 721–734, doi: 10.1360/N052018-00106

年脑健康基础数据库, 无论对于研究中国老年人群的认知衰退规律, 促进老年脑健康、预防认知障碍及其相关重大脑疾病, 还是实施中国脑科学计划都有着重要意义。

关键词 阿尔茨海默病, BABRI计划, 社区队列, 认知老化与脑老化, 认知障碍

人口老龄化已经成为21世纪面临的主要挑战。随着全球人类平均寿命逐年增长, 老龄人口基数逐渐增大^[1,2]。老龄化问题逐渐成为全球老龄化背景下制约国家经济发展、关系国家战略布局的核心因素之一^[3]。世界卫生组织早在2002年正式提出“健康老龄化”架构, 倡议世界各国在老龄化工作中, 不仅要保障老年身体健康, 更应着重关注老年期的认知功能状况, 强调老年身心健全在推动老龄化社会发展、提升老年生活质量中的重要地位^[4]。认知功能减退与年龄增长密切相关, 尽管当今医疗卫生的快速发展有效降低了其他重大疾病的危害, 但老年期慢性非传染性疾病的广泛流行仍是老年人群身心健全的主要威胁, 其中以阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为典型代表的老年痴呆症更是将老年认知损伤的危害推向个人、家庭, 乃至社会、国家都难以承受的境地。

AD是一种以进行性认知障碍、日常生活能力退化为主要临床表现的疾病, 目前在全球已有超过三千万患者, 其发病率随年龄的增长呈现指数上升趋势, 在80岁以上人群中该病发病率将达30%~50%^[5]。据统计, 2015年AD相关的医疗卫生支出已超过8000亿美元, 预计到2030年, 支出将突破20000亿美元^[5]。目前, 针对AD尚无有效的治疗手段与药物, 专家广泛共识是将AD的治疗和干预期前移, 因为AD是慢性神经退行性疾病, 在有明显症状之前具有漫长的潜伏期, 对临床前期高危老年人群进行早期预防和早期干预将显著降低老年性痴呆发病率, 从而起到控制疾病和降低医疗支出的目的。

在最早进入老龄化社会的欧美发达国家中, 痴呆及其相关疾病已成为国家公共卫生战略的重要组成部分, 美国2012年投入1.56亿美元推动的“国家阿尔茨海默病计划”(National Alzheimer's Plan)、英国2009~2014年投入1.5亿英镑展开的“与痴呆共存”(Living with Dementia: A National Dementia strategy)国家计划, 以及欧盟2011年启动的“欧盟神经退行性疾病研究联合项目”(EU Joint Programme-Neurodegenerative

Disease Research, JPND), 一方面以加强痴呆防治的宣传教育、改善患者临床治疗与社会家庭支持为主要工作内容, 另一方面则更为强调加快疾病早期筛查, 以实现痴呆早期干预为重点目标。当前, 越来越多的国家正在加入到应对痴呆的队伍中, 据国际阿尔茨海默病学会(Alzheimer's disease International)统计, 至2017年, 全球已有20个国家或地区出台了痴呆防控的战略计划, “痴呆”显然已成为世界范围内的公共卫生重点问题。

其中, 2004年启动的“阿尔茨海默病神经影像计划”(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) (<http://adni.loni.usc.edu/>)是目前痴呆研究中最重要影像数据库之一, 该计划旨在通过检测一系列影像学资料及生物学标记研究AD的发病进程; 2008年启动的显性遗传性阿尔茨海默病网络(Dominantly Inherited Alzheimer Network, DIAN)项目(<http://www.dian-info.org/>)是以显性遗传人群为主的数据库, 通过标准化的临床和认知测试、脑成像及生物体液收集(血液、脑脊液), 以确定AD各标记的变化顺序并早期发现和治疗; 2006年启动的澳大利亚老龄化影像学、生物标记和生活方式研究(The Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing, AIBL) (<https://aibl.csiro.au/>), 主要汇集了认知、生物标记物、生活方式等资料, 以探索AD的危险及保护因素。国内临床科研人员积极行动, 例如, 北京协和医院张振馨团队^[6]、北京宣武医院贾建平团队^[7]等的流行病学调查工作, 为初步掌握我国老年痴呆症的患病率、发病率、城乡差异等关键信息, 推动我国老年性痴呆防治事业提供了关键的数据与理论支撑。

但由于AD具有病理复杂、病程长、中晚期干预效果不佳等原因, 不同数据库项目从不同角度揭示AD发生发展进程, 寻找AD早期改变的生物标记物, 确定早期干预的最佳时间窗。因此, 亟需一个研究对象稳定、个体信息丰富、持续追踪的大样本数据库作为强大支撑。我国是世界上老龄人口最多的国家, 同时也是

AD患者最多的国家。然而与西方发达国家相比,我国本土针对脑老化和AD的研究体量还有很大差距,尤其缺乏针对中国认知衰退与脑老化的大型数据库,分散的小样本研究很难得出稳定的结果,也无法与我国如此大量的AD患者治疗需求相匹配。同时,也应清醒地认识到,由于西方人群与国人在种族、身体条件、生活习惯以及对认知损伤的认识理念等诸多方面存在较大差异,需要更多来自本土化的社区队列的研究证据。另外西方著名的数据库也存在各自的不足之处,例如,大多数数据来自多中心临床横向数据,这类数据库的数据一方面由于数据来源于多中心,数据采集标准不一;临床数据一般疾病严重程度较重,不利于发现疾病早期的病理特征,而数据库单独纳入的健康被试又受人为选择因素影响,不能很好地反映原生态社区人群实际情况,结果难以推广。因此,痴呆防治是一项系统工程,需要多层次、多学科的通力合作,既要解决患者的治疗与护理问题,也需着力于疾病早期阶段的筛查干预与风险调控,才能更为有效地降低疾病危害与负担,构建完整理论体系的需求日益凸显。

鉴于此,聚焦于痴呆早期防控的主题,以认知老化与脑老化为切入点,以早期筛查诊断、老化风险保护因素调控等为核心目标,北京师范大学王永炎院士、董奇教授、张占军教授、首都医科大学赵继宗院士共同倡议,在2008年由北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室张占军教授正式启动“北京BABRI老年脑健康促进计划”(Beijing Aging Brain Rejuvenation Initiative, BABRI)社区临床队列研究(BABRI计划),计划在20年内建设覆盖10000名社区老年样本、积累5000例多模态神经影像数据的本土化认知老化与AD患者数据库。首都医科大学宣武医院、北京天坛医院、北京中医药大学临床医院、卫生部北京医院、卫生部中日友好医院,以及中国人民解放军总医院等多家科研临床单位相继加入该计划。该计划启动伊始,王永炎院士提出要以“过程系统、大尺度、细粒化”思路为指导核心:(i) 认知老化及AD的发病都是一个渐进且连续的过程,因此BABRI数据库入组人群以稳定的社区中老年人群为主,以便能够长期地追踪随访;(ii) 数据库应涵盖认知行为、情绪、脑影像、生理生化、中医证候、遗传、体质、社会交往、生活方式等多个维度的信息;(iii) 坚持测查维度、研究手段与时俱进的工作策略,不断纳入新方法、新技术、新手段,

在注重课题整体设计和研究思路的同时,加强“细粒化”的科学问题导向,能够在数据库建设的漫长过程中,不断产出新成果。此外,遵从“治疗在医院,早期发现和预防在社区”的工作方案,从“治已病”向“治未病”转变,做好实验室-社区-医院的有效衔接。

以下将从BABRI计划的研究设计与实施方案、数据采集、近10年阶段性成果进展以及未来发展等方面对BABRI计划进行介绍。

1 BABRI计划整体目标和需要解决的科学问题

BABRI计划是一个大型的、长期性的研究,主要是采集认知行为、生理生化、情绪、遗传、体质、社会交往、生活方式、证候、脑影像等多个维度的数据资料,通过对一系列生理心理社会指标的不断追踪,运用多种统计分析方法和数学模型,对正常老化和病理老化的各种轨迹进行刻画:(i) 围绕人类高级认知功能的老化衰退规律及其脑机制这一个关键科学问题,深入研究人类老化进程中不同高级认知能力的衰退模式与关键期、人脑结构和功能的退化规律;(ii) 基于脑健康多维度数据库,建立中国本土化的老年认知衰退常模及评定工具,完善认知障碍的临床诊断方法,提高早期筛查的准确性与灵敏度;(iii) 寻找认知障碍进展的不同时期敏感性和特异性水平高的指标,为AD早期预警提供可靠的神经影像学标记。一方面构建基于社区的老年脑健康管理体系,掌握社区老年人群中痴呆及其早期阶段的流行病学特征,探索正常老化与病理老化在认知功能上的特点与风险保护因素;另一方面,通过对上述样本群体的纵向追踪,在较短研究周期内描绘认知功能和大脑指标的变化曲线,描绘中国老年人的认知老化与脑老化规律,寻找AD病理发展中的关键时期以及认知与脑指标,为AD早期患者的识别和干预提供本土化的指标与参照标准。

2 BABRI计划设计与实施

2.1 研究设计方案

BABRI计划采用加速追踪研究设计(accelerated longitudinal design, ALD),最大程度兼顾横断设计与纵向设计的优势。ALD设计能够有效回避单纯横断设计

中群组效应与年龄效应混淆、个体内部发展变化无法衡量的固有缺陷, 并且较大程度上避免纵向设计中的样本选择性耗损与脱落的风险, 在保证研究结果有效性的基础上, 提高结果的可推广性^[8]。

基于ALD建成本土化认知老化与脑老化数据库后, 更能够依据样本多维指标的不同水平(是否患有糖尿病、教育水平高低、或者基因遗传信息等)构建子数据库, 形成以老化为核心(A)、其他样本特征为控制条件(X)的“A+X”数据库管理模式, 从不同角度深入研究老年人群脑健康问题。

2.2 实施方案

BABRI计划以北京城区的50岁及以上社区老年人群为主要研究对象。考虑到样本代表性与实施的需求, 首先在北京市海淀区、东城区和朝阳区等区域的试点社区开展, 前期包括与社区共同组织脑健康相关医学讲座、结合最新科研临床成果进行老年性痴呆、社区慢病科普活动等普及脑健康意识的工作内容。BABRI计划实施中根据试点社区老年人群规模与抽样比例估算样本数量大小, 通过简单随机抽样确定样本群体后进行数据收集工作。项目组在各试点社区采取同等抽样比例, 以避免社区规模、设施条件等因素影响研究结果推广性。

BABRI计划对所有入组样本进行长期追踪随访, 样本入组后每隔两年进行一次回访随访, 直到研究结束或者样本脱落(如2008年入组样本将在2011, 2014, 2017年等时间点接受回访)。基于ALD研究设计, BABRI计划对多个入组样本分别进行追踪回访, 自第一次

回访起, 要求完成对已入组样本的回访及新样本的入组工作。新入组样本规模根据已入组样本规模、老年人口流动及上一轮追踪回访样本比例等条件共同决定。图1显示了BABRI计划多样本追踪回访的工作方案。

2.3 样本量计算

AD早期阶段, 也即轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI), 是BABRI计划实现痴呆早期防控工作的重要时期。国内外相关研究显示, 老年人群中的MCI患病率在5%~40%, 发病率则为每年5~168/千人; 同时, MCI患者痴呆转化率是正常老年人群的5~6倍, 在10%~15%波动^[9]。参照这些数据, 以MCI转化相关研究作为BABRI计划主要工作内容, 考虑MCI人群年转化率 c 为10%, 样本转化率容许误差 d 为5%且置信水平 $1-\alpha$ 为95%时, 研究所需样本量 n 的最小估计值将为:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 c(1-c)}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.1(1-0.1)}{0.05^2} = 139$$

也即在研究进行19年后(也即入组样本的第七次回访后), BABRI计划需要至少139名MCI患者才足以进行第8次回访中转化率的评估工作。因此在控制样本脱落比率 f 为10%的基础上, 依据正常老年人群MCI发病情况, 样本基线纳入MCI患者人数 n_1 最少将为:

$$n_1 = \frac{n}{(1-f)^7 \times (1-c)^{19}} = \frac{139}{0.9^7 \times 0.9^{19}} = 2152$$

也即BABRI计划入组样本中应包括至少2152名

图1 BABRI计划实施方案一览

MCI患者, 在此, 仅根据老年人群中MCI患病率 p 为20%计算, BABRI计划样本大小 N 的最小值为:

$$N = \frac{n_1}{p} = \frac{2152}{0.20} = 10760$$

结合上述样本估计值以及多样本入组的研究设计与具体实施方案, BABRI计划入组样本规模设定为10000人, 所有样本在入组后均按照实施方案设定追踪回访计划。

2.4 样本纳入标准

BABRI计划主要关注正常老年人群以及AD早期患者的认知老化与脑老化过程, 并着重考察这些指标在疾病早期筛查干预中的临床应用价值, 因而要求入组样本具备基本生活能力, 能够独立完成数据采集过程。为此, BABRI项目组对入组样本设定如下标准: (i) 具有6年及以上受教育经历, 矫正听力视力正常; (ii) 未被临床诊断为AD、帕金森症等神经退行性疾病; (iii) 未患有可能导致认知功能损伤的神经系统疾病, 如严重的脑血管病、脑外伤、颅内肿瘤等; (iv) 未患有已知影响认知功能的精神疾病, 包括严重的抑郁、躁狂、精神分裂症等; (v) 无酒精成瘾、药物滥用史。

此外, 为保证入组样本在多模态大脑磁共振扫描过程中的人身安全与数据质量, 样本还需满足以下标准: (i) 体内无任何金属植入物(如金属假体、支架、心脏起搏器等); (ii) 未患有幽闭恐惧症、美尼尔氏综合征等不适合进行扫描的疾病。

2.5 数据采集与临床评估

为了实现认知老化与认知障碍过程的全面评估, 进行人口学信息、行为、认知、情绪、脑影像、生化、遗传等多维度的数据采集与评估工作。其中, 人口学信息包含年龄、性别、社会经济地位等人口统计学, 以及家族遗传疾病情况、常见疾病史等功能病史资料。行为调查包含闲暇活动、饮食、生活作息等生活方式信息。认知调查涵盖了总体认知能力、记忆能力、言语能力、视空间能力、加工速度、执行功能六大领域的神经心理学测评, 具体包括简易精神状态量表^[10]、蒙特利尔认知评估^[11]、听觉词语学习测验^[12]、RO复杂图形测验^[13]、数字广度测验^[14]、分类词语流

畅性测验^[15]、波士顿命名测验^[16]、画钟测验^[17]、符号数字转换测验^[18]、连线测验^[19]和Stroop色词测验^[20]。情绪情感调查主要针对抑郁和孤独感的测评, 具体包括老年抑郁量表^[21]和孤独感量表^[22]。脑部磁共振扫描包括 T_1 加权结构像、静息态功能像和弥散张量成像3种模态的影像学数据。生化与遗传学检查主要包含AD高危基因筛查, 如载脂蛋白E (apolipoprotein E, APOE)、神经元分选蛋白相关受体(neuronal sortilin-related receptor, SORL1)、磷脂酰肌醇结合网格蛋白组装蛋白(phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein, PICALM)等, 以及血常规、糖化血红蛋白、血糖、血脂四项、同型半胱氨酸与提取外泌体内淀粉样蛋白- β 和tau蛋白等。图2及网络版附表1列出了BABRI计划采集数据的主要内容。

入组样本签署纸质知情同意后, 首先完成行为学资料与认知情绪信息的采集, 其后在3个月内参加大脑磁共振成像扫描与空腹外周血指标采集。除生理生化指标外, 数据采集均依照“一对一”的方式进行, 主试人选通过“培训-实习-考核”流程筛选。脑磁共振成像扫描在北京师范大学脑成像中心进行, 考虑到老年人群大脑变化的特殊性, 不仅扫描了 T_1 加权结构成像、静息态功能成像、弥散张量成像, 且以老年人群最容易下降的记忆能力设计了情景记忆和工作记忆任务, 进行这两种任务态的功能磁共振成像扫描。另外, 为了从临床角度更好地对老年人群脑改变进行评估, 每位老年人也需要完成 T_2 加权成像、液体衰减反转恢复成像(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、磁共振血管成像扫描, 这部分扫描成像由临床合作单位影像科医生结合 T_1 加权结构成像进行诊断, 诊断报告与磁共振扫描影像图片一同反馈给受试者。

BABRI数据库入组样本临床疾病状态由至少两名临床专业医师共同进行诊断。老年性痴呆等疾病的诊断依据美国精神病协会的精神障碍诊断与统计手册第4版修订本(Dementia, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV-TR)和美国神经与传染性疾病研究所以及卒中或AD及相关疾病协会(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA)标准, 痴呆早期MCI的诊断参考Petersen标准^[9]。

图2 BABRI数据库建设维度及指标, 详细参见网络版附表1

3 研究进展与阶段成果

3.1 BABRI数据库建设进展

BABRI计划于2008年9月起正式在北京市海淀区、东城区与朝阳区的多家社区展开。首轮样本入组工作于2010年12月结束, 共纳入50岁及以上社区老年居民1178人; 首批样本的三轮随访分别于2011年9月、2014年9月、2017年9月启动, 期间新入组样本依据项目实施方案设定随访时间点。截至2017年12月,

BABRI数据库共入组样本7645人, 随访样本2095人次(图3)。与此同时, 已进行大脑磁共振扫描2301人次, 超过200名老年样本具有两套以上有效脑影像数据。在生化指标采集方面, 共采集老年外周血液样本2583例, 并且这批样本具有至少一次认知行为数据。入组样本数据采集与评估完成后, BABRI项目组及合作医院共完成七千余份认知评估报告、近千份磁共振成像诊断报告及血液生化检测报告的发放, 从防治大脑相关疾病与常见老年慢病、保持正常认知功能等角度为其提供

图 3 BABRI计划实施进展

指导建议。

自2008年项目启动至2017年12月，BABRI计划在北京城区内共启动18家社区基地，同时与青岛、包头、兰州、西宁等地的三甲医院确立合作关系，于2017年起参照BABRI计划北京地区的实验设计与实施方案，正式推动全国范围内的认知老化与脑老化多中心研究工作。2017年春，在裴钢院士的指导下，BABRI项目组与上海和重庆老年痴呆临床队列研究进一步协调沟通，三方统一了测量量表以及操作流程，使北京BABRI计划与上海、重庆形成了一个统一的整体。

3.2 阶段性研究成果

(1) 发布MCI发病率、影响因素及认知衰退常模。AD发病过程隐匿且漫长，而MCI阶段反映了AD病理积累引发轻微认知损伤的长期过程，且MCI患者痴呆转化率是正常老年人群的5~6倍^[9]。但是，由于我国当前对痴呆的认识与重视不足，其早期MCI阶段的临床流行病学信息更严重缺乏，疾病早期患者及高危人群往往停留在家庭、社区中，因而难以得到及时的诊断与干预。

为此，BABRI项目组在北京城区多个社区基地，通过全面的认知功能测量评估，发布了社区老年人群的MCI患病率为15.7%。同时，中老年期的高血压、糖尿病、脑血管疾病等风险因素会加速记忆、执行等多项认知能力的衰退。医学上虽没有延缓AD发展的有效药物和手段，但是项目组的研究表明早年的教育程度、丰富的脑力和社交类闲暇活动、健康的饮食方式都有

可能延缓认知障碍的发生^[23]。认知衰退常模是评定认知功能正常还是损伤的重要参考标准，本研究建立了中国北京本土化的老年认知衰退模型^[24]，揭示汉族老年人群认知老化的关键期的同时标定了认知功能障碍监测、实施认知干预的重要时间窗(图4)。

(2) 大脑网络连接模式失常是MCI的神经影像学表现。AD被认为是典型的大脑网络失连接疾病，其早期MCI阶段是否存在脑功能与结构的连接异常一直缺乏较有力的实验证据，因此限制了AD的早期识别与干预。项目组研究结合任务态和静息态功能fMRI数据，发现在完成情景记忆任务时，遗忘型MCI患者的默认网络出现前后脑区的失连接现象，而且这种失连接现象比静息状态下的失连接更加明显，说明在任务态下默认网络的失连接可以早期反映疾病的异常^[25]。项目组后续的研究发现，遗忘型MCI功能连接的改变可能与扣带束的纤维损伤有关^[26]。根据影响的认知领域，项目组进一步将遗忘型MCI患者分为了单一领域和多领域遗忘型MCI，单一领域遗忘型MCI亚型表现为孤立的记忆障碍，多领域遗忘型MCI亚型即伴多个认知领域损害的轻度认知损害，除了记忆功能损害，还有语言、执行等其他一个或多个认知领域损害。尽管当前研究认为这两种亚型可能是遗忘型MCI发展的不同阶段，然而少有研究从病程发展的角度探索不同亚型对网络失连接的影响。项目组基于全脑白质结构网络的研究发现正常老年人、单一领域遗忘型MCI、多领域遗忘型MCI在海马体积、情景记忆任务激活有差异^[27,28]，白质纤维完整性^[29]和白质结构网络的全局效

图4 认知老化轨迹/风险保护因素

率依次递减, 且失连接的程度与认知能力下降成正比^[30]。这些研究均表明, 脑网络失连接是MCI的核心神经学特征, 可以作为MCI诊断及AD早期预测的关键影像指标。

(3) MCI风险因素认知损伤的影像学特征。社区常见慢病脑靶位损伤的差异。2型糖尿病、高血压、脑血管疾病是MCI重要的风险因素, 但不同疾病认知损伤的脑神经机制一直不明。基于脑白质微结构的研究表明, 2型糖尿病患者存在以髓鞘脱失为主的白质微结构的广泛损伤^[31], 而高血压患者的白质损伤则主要在上纵束^[32], 隐匿性梗死灶则主要影响大脑前部及深部白质区域^[33,34]。项目组进一步的功能fMRI研究表明, 不同疾病的认知损伤存在疾病的特异性, 通过经典的工作记忆任务, 研究了2型糖尿病患者在不同任务负荷下的脑激活变化, 发现患者在应对高负荷的任务时, 大脑有更多的额叶功能活动降低, 这种降低的模式与多项认知能力的损伤密切相关^[35], 尽管高血压患者日常血压控制稳定, 但负责执行功能的左侧额顶网络功能连接异常^[32], 很多研究证实大脑小血管疾病影响认知和运动功能, 研究进一步证实腔隙性梗死可能通过破坏网络连接而损伤认知功能^[36]。针对MCI高危因素的系列研究证实, 社区老年人群伴有这些慢性病将影响大脑结构及功能紊乱, 且存在脑靶位损伤的特异性。

AD高危基因导致的脑功能及结构失连接的脑神经影像学发现。一直以来, 高危基因都被认为是加速认知老化的危险因素, 也是影响AD发病的重要风险因素。APOE ε4是目前最为公认的AD患病危险基因, 携带该基因者, 不仅增加AD的患病率, 且发病年龄显著

提前。项目组对APOE基因的分析发现, 在认知功能完好的情况下, ε4携带者的大脑结构网络与功能网络均已经出现了连接效率的广泛下降, 并且局部的效率下降与个体胆固醇水平密切相关^[37], 而当携带者认知出现损伤时, 其大脑右侧海马等区域的节点效率会出现损伤的加重, 并且全脑网络拓扑属性的降低也更加严重^[38], 此外, ε4携带者在完成记忆任务时, 默认网络中楔前叶区域自身功能活动以及与网络内其他区域之间的功能连接活动均出现了降低^[39,40]。Rs405509是APOE基因启动子区域上重要的SNP位点, 项目组研究发现rs405509 TT纯合子携带者左侧旁海马与额叶等脑区的联系随年龄增加而减弱(图5), 且这种连接减弱与一般认知能力紧密相关^[41]。除APOE基因外, 项目组对SORL1基因也展开了研究工作, 揭示了该基因多态性对大脑结构与认知功能的影响会受到性别的调节, 交互作用出现在大脑左侧扣带-海马纤维束的白质连接以及执行功能表现^[42]。此外, 项目组还发现AD风险基因PICALM的T等位基因在老化中对大脑额顶网络区域的灰质体积与功能连接的影响受到年龄的重要调节^[43]。

4 讨论

本文详细介绍了“北京BABRI脑健康计划”, 该计划以实现社区家庭的痴呆早期筛查、老年风险保护因素调控为核心目标, 在北京城区社区中老年人群中开展大样本临床队列研究, 建设中国本土认知老化与脑老化数据库。经过10年努力, 初步刻画了中老年人群认知老化轨迹, 初步掌握了社区老年人群痴呆早期

图 5 *APOE* 基因启动子 rs405509 多态性影响大脑皮层的老化

MCI 的流行病学特征, 探索了疾病早期及其风险因素的神经影像机制, 得到了疾病早期诊断的潜在影像标记, 在北京多个社区基地逐步建立起老年认知障碍预警体系; 此外, 通过多中心研究模式, BABRI 计划目前已在多地重复与推广, 努力推动我国老化研究、痴呆防控在医院、社区层面的广泛实践。

4.1 优雅地老去——构建中国老年脑健康数据库

“优雅地老去”是美国大卫·斯诺登博士详尽、全面记录其历经十余年, 主持了以 678 位 74~106 岁的修女为研究对象的书籍的名称, 该书描述了斯诺登博士每年对修女进行一次脑力测试和健康检查, 以及研究修女死后捐出大脑的经历, 将 AD 的症状和相关危险及保护因素以真实生动的故事形式展现出来。AD 是一个让患病者丧失尊严的疾病, 如何优雅地老去, 防患痴呆是无数医学科研工作者的梦想。优雅地老去, 不仅时常鞭策着科研工作者勇往直前, 也无时不在唤醒全社会对 AD 防控的关注。

迄今为止, BABRI 计划已经走过了 10 个年头, 在实施过程中也遇到了诸多困难和阻力, 计划启动的最初 5 年, 由于经费紧张、人员有限, 以及社区支持力度匮乏等限制, 项目一度进展缓慢。直到 BABRI 进展到第 6 年, 细粒化的科研成果不断产出, 激发了研究者的信心。与

此同时, BABRI 计划开始得到社会的广泛关注, 2012 年 9 月 21 日中国中央电视台焦点访谈节目对 BABRI 工作进行了报道。2014 年是 BABRI 计划迈入快速发展的转折点, 为了更好地加强科研协作和组建科研队伍, 北京师范大学老年脑健康研究中心于 2014 年 10 月成立, 多家企业纷纷捐款资助; 2016 年, BABRI 计划得到了北京市科委的支持, 成为北京脑科学计划的重要组成部分。2017 年开始, 该计划联合全国多家临床科研单位开展多中心的数据采集和合作研究工作, BABRI 计划已经自发地成为一个全国性的团队网络。

当前, 国家层面的“脑科学计划”也呼之欲出, “脑科学与类脑研究”已经作为重大科技项目被列入“十三五”规划。脑科学计划以阐释人类认知的神经基础(认识脑)为主体和核心(一体), 同时展现“两翼”: 其中一翼是大力加强预防、诊断和治疗脑重大疾病的研究(保护脑), 另一翼是在大数据快速发展的时代背景下, 受大脑运作原理及机制的启示, 通过计算和系统模拟推进人工智能的研究(模拟脑)^[44]。BABRI 计划正是向“保护脑”的目标奋力迈进的一支力量。BABRI 计划已经逐渐成长为一个初具规模的全国范围大型队列研究雏形。

BABRI 计划近十年的开展及脑健康多维数据库的建设为在疾病发病早期寻找筛查、干预手段提供了

关键数据资料。应用严格标准以及精细评估工具, BABRI完成了近万人次的老年全面认知评估, 填补我国社区老人认知损伤患病数据空白的同时, 更明确了社区相关疾病在认知损伤乃至痴呆发病中的重要角色, 为这些疾病在社区家庭进行早期预防和干预提供了重要的理论依据和数据支持。通过对社区中老年人丰富、全面的数据信息进行采集, 本项目研究表明社区老年人在闲暇时间进行棋牌类活动(下棋、扑克、打麻将)和雕刻、编织、刺绣等手工制作类活动, 保持规律的生活方式, 健康的饮食方式对其保持大脑活力有积极的作用, 并进一步结合神经影像学揭示了认知障碍以及常见老年疾病(如糖尿病、高血压等)等的特异的大脑损伤模式, 在完善大脑网络失连接引发认知行为退化的理论学说的同时, 更进一步强调常见老年疾病在痴呆防治中的重要地位, 为科学合理制定老年人护脑方案、调整生活方式提供了科学证据。与此同时, 也看到了BABRI数据库存在的不足, 从样本量、数据结构维度和数据开放管理平台的建设等诸多方面需要不断改进。未来BABRI计划将着重从丰富测量维度、建立细分化的研究亚群常模、融入互联网技术积极响应国家“互联网+医疗健康”号召、成立老年脑健康科研应用产业转化平台、建立大脑捐献机制建立脑库等方面完善数据库的建设工作, 为认识脑、保护脑做出贡献。

4.2 从“疾病脑、老化脑、社会脑”到脑的毕生发展

大脑是人体最复杂的器官, 旨在阐明脑和神经系统工作原理和机制的脑科学, 已成为当今生命科学领域中发展最为迅速的学科之一。脑科学研究首要任务是如何保护脑免受疾病的侵袭, 保障其正常的功能。老年期作为生命历程的末端, 器官容易遭受疾病的伤害, 大脑也不例外。帮助大脑健康地度过老年期, 避免或延缓成为“疾病脑”, 已成为当前脑科学研究关注的焦点之一, 也是BABRI计划成立的初衷。同时, 随着项目的深入, 逐渐意识到保持大脑正常不生病迫切而重要, 但真正受益的人群却十分有限, 主要集中于AD和MCI的高危群体, 而对于数量更为庞大的健康老年人而言, 如何保持大脑的年轻活力、阻止或延缓各项认知功能的衰退却更有价值。因此针对“老化脑”, 先后展开了关于认知老化衰退轨迹、大脑结构与功能老化

模式等系列研究。

有关AD的防治与脑老化的研究常常忽略人的社会属性, 或者仅浅尝辄止而未深入探索。然而, 诸多社会因素深刻影响着个体大脑的健康水平。研究证据显示, 教育等社会经济地位是脑健康的积极因素, 而抑郁、孤独等消极情绪则是脑健康的消极因素。如何从“社会脑”的角度理解大脑, 探索社会因素对神经机制在老化或疾病进程中的影响, 对于降低AD等神经退行性疾病的危害, 构建脑健康的生态系统至关重要。另外, 人的发育和衰老不是独立的两个阶段, 而是统一在毕生发展的整体进程之中。在脑科学领域, 通过对比脑发育与脑老化两个过程, 探讨二者之间的共性和个性, 有助于深入了解大脑毕生发展的普遍规律, 并帮助更好地探讨大脑正常发展与异常发展的关系。人类的大脑从胚胎到儿童早期处于快速发育阶段, 且这一阶段显著地影响了后期的认知与行为发展, 甚至对晚年脑老化过程造成深远影响。儿童期的发育似乎可以和漫长脑老化过程建立某种内在联系, 如“后进先出”(Last in, first out)规律^[45], 研究者通过考察不同脑区进化过程中灰质皮层扩展的指数与发育及老化的关系, 发现那些在进化中较后发生且扩展指数越高的脑区发育成熟的较晚, 并且在老化过程中衰退较早^[46]。脑毕生发展曲线在不同的个体上表现出不同模式的细微差异, 大致可以用平移和拉伸两个维度来刻画这种曲线的个体差异。一项关于智商和脑灰质皮层厚度关系的研究表明, 超高智商儿童青少年部分脑区灰质皮层厚度达到的峰值的时间较晚(12岁左右), 比平均智商的儿童青少年的峰值时间要晚4年以上, 比高智商儿童青少年的峰值晚2年以上^[47]。而Karama等人^[48]的研究发现, 老年阶段智力与皮层厚度之间的关联关系超过2/3的部分可以由儿童时期的智力成绩解释。此外, 教育是经常提到的认知保留因素, 研究显示高教育水平有利于促进发展或者采用替代策略来应对病理过程^[49], 而低教育水平的老年人在晚期皮质萎缩更严重, 痴呆发生率更高^[50]。总体而言, 早年的脑发育情况或多或少会影响生命后期的脑老化及一些老年期病理过程的发生。掌握脑毕生发展规律和影响因素, 有助于帮助研究者们以共有规律为参考, 充分考虑疾病因素和各种个体社会因素, 将“疾病脑”、“老化脑”以及“社会脑”有机统一结合在一起, 对解决诸多脑健康重大科学问题至关重要。

4.3 薪火相传——脑健康计划的长征路

痴呆防控计划的广泛推出, 大规模纵向数据库的开展, 将为系统的研究提供重要平台和必要支持. 但大规模纵向数据库的建设, 需要长时间、高投入的积累. 以1948年开始实施的Framingham心血管病队列研究为例, 历经3代人、70年的努力, 为了解心血管流行病学和危险因素提供了大量的信息. 使用Framingham心血管病队列研究发表的论文数量已经高达2000余篇, 不少心脏疾病相关的重大科学发现来自于该队列研究, 为当代心血管疾病预防做出了卓越贡献. AD相关的病理异常可在临床症状发生的数十年前出现, 寻找可靠、易检、有效的生物标记物是疾病早预防、早发现、早治疗的关键, 需要大型前瞻性队列研究作为支持. 当前判断认知功能的衰退究竟属于正常还是病理范畴, 只能依据西方老年人群的标准, 而由于文化教育和生活方式等方面的差异, 往往难以得到准确的结果, 从而错过AD早期治疗的最佳时期. 因此, 建设中国本土化的认知衰退与脑老化的大型基础数据库, 不仅可以反映原生态中国老年人群的实际规律, 且配合促进国家建设基础资源信息数据库的大方向, 为创新提供

原动力, 为跨入“脑智时代”提供基础数据支撑.

今年, BABRI计划迎来第10个年头, 总结以往研究实施过程中的经验与体会, 分析学习国际上经典的大型队列研究的模式与成果, 进一步保障和完善BABRI计划的持续建设. 首先, 充分借助国家、政策以及社会的支持, 支撑和保障BABRI的稳步发展; 其次, 引进和培养高层次人才, 打造超强执行力和凝聚力的团队; 并且随着社会的进步和科学的发展, 需要与时俱进的自我完善能力; 此外, 稳定的研究对象资源库, 需要良好的参与者与研究者关系作为后盾, 既可以提升参与者在研究中的获益感和价值感, 也可以降低参与者脱落; 最后, 坚持不懈的长征精神.

综上所述, 老年脑健康研究计划, 也必然要走一条长期、高投入、严密组织计划和高效执行的长远之路. BABRI得以后续前进、推广仍然需要国家层面的战略部署和大力支持, 需要全国各个单位的密切合作和统一实施, 以及一个坚持不懈, 踏实肯干并能不断薪火相传的优秀科研团队的才能成就这一宏伟工程, 真正地实现一个让所有国人值得欣慰的梦想——“优雅地老去”.

致谢 BABRI项目开展10年以来, 得到了北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、河北蓝太资本、云南生物谷药业股份有限公司、陕西步长集团、河南佐今明药业等单位的大力支持. 感谢参与项目的北京市钟楼湾社区居委会、五道营社区居委会、国旺社区居委会、花家地社区居委会、菊儿胡同社区居委会、望京西园社区卫生服务站、季景社区卫生服务站、南门仓社区卫生服务站、安德里社区卫生服务站、和平里社区卫生服务站、清水苑社区卫生服务站、王家园社区卫生服务站、东华门社区卫生服务站、北新桥社区卫生服务站、和平里中街社区卫生服务站、东四社区卫生服务站、东花市社区卫生服务站、新中街社区卫生服务站、中国兵器集团北方医院在人员安排、脑健康宣传及测查场地提供等方面的支持. 感谢实验室历届的研究生及科研助理, 包括郑璐、邱蕾、朱小棠、张瑶、冯天骄、梁莹、李欣、马超、周晓庆、张婷、张仰君、王云霞、张思思、刘真、王爱琳、齐迪、范佳玲、裴静、毛郝浩、王文潇、杨意如、戴向唯、兰州、高淑丹、刘媛媛、贺旭文、杜超、桑峰、冯正美、钟海珍、安海婷、任建廷、韩熙瑞、秦婷、李浩、宋璐、李鹏博、牛吉攀、宋连猛、杨杰、李菲、王磊、李伟、陆惠、冯琪、尚华杰、刘美琪、孙璇、曾惟伊、王子静、葛玉霞、张筱、邵文、张淑娟、吕辰龙、钟宏丽等在具体数据库建设过程中付出的大量努力. 感谢黄伟、安瑞红、赵金颖、李欣欣、张明生、黄玉洁、李小红、王建军、李葆青、宋冬雪、杨海霞、张艳萍、彭军、但雁云、陆薇、徐薇、王燕宁、刘红霞、王飞飞、翟亚川、王秋华、马亚军、高怀婷、夏芸、李媛等社区工作人员帮助协调组织. 最后, 感谢每一位参与BABRI项目的老年被试者及家人.

参考文献

- 1 Publications UN. World Population Ageing, 2015. Highlights: UN, 2015

- 2 He W, Goodkind D, Kowal P. An Aging World. 2015
- 3 Aging WHOUnio. Global Health and Ageing. World Health Organization, 2011
- 4 Organisation WH. Active Ageing: A Policy Framework. WHO, 2002
- 5 Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International, 2015
- 6 Yuan J, Zhang Z, Wen H, et al. Incidence of dementia and subtypes: a cohort study in four regions in China. *Alzheimer's Dementia*, 2016, 12: 262–271
- 7 Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimer's Dementia*, 2014, 10: 1–9
- 8 唐文清, 张敏强, 黄亮, 等. 加速追踪设计的方法和应用. *心理科学进展*, 2014, 22: 369–380
- 9 Petersen R C. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 2011, 364: 2227–2234
- 10 Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*, 1975, 12: 189–198
- 11 Nasreddine Z S, Phillips N A, BÃ©dirian V Ã, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatrics Soc*, 2005, 53: 695–699
- 12 郭起浩, 孙一恣, 虞培敏, 等. 听觉词语学习测验的社区老人常模. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15: 132–134
- 13 Rey A. L-examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch Psychologie*, 1941, 1941: 286–340
- 14 Gong Y. Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised in China Version. Hunan Medical College, Changsha, Hunan, China. 1992
- 15 郭起浩, 金丽琳, 洪震, 等. 动物流畅性测验在中国老人中的应用. *中国心理卫生杂志*, 2007, 21: 622–625
- 16 郭起浩, 洪震, 史伟雄, 等. Boston命名测验在识别轻度认知损害和阿尔茨海默病中的作用. *中国心理卫生杂志*, 2006, 20: 81–84
- 17 Rouleau I, Salmon D P, Butters N, et al. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn*, 1992, 18: 70–87
- 18 龚耀先. 中国修订韦氏成人智力量表手册. 长沙: 湖南医学院出版社, 1992. 35
- 19 Reitan R M. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 1958, 8: 271–276
- 20 Golden C. Stroop Color and Word Test. Chiacago: Stoelting Company, 1978
- 21 Yesavage J A, Brink T L, Rose T L, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Res*, 1982, 17: 37–49
- 22 Russell D, Peplau L A, Cutrona C E. The revised UCLA Loneliness Scale: concurrent and discriminant validity evidence. *J Personality Social Psychol*, 1980, 39: 472–480
- 23 Li X, Ma C, Zhang J, et al. Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61: 2111–2119
- 24 Li H, Lv C, Zhang T, et al. Trajectories of age-related cognitive decline and potential associated factors of cognitive function in senior citizens of Beijing. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11: 806–816
- 25 Wang L, Li H, Liang Y, et al. Amnesic mild cognitive impairment: topological reorganization of the default-mode network. *Radiology*, 2013, 268: 501–514
- 26 Liang Y, Chen Y, Li H, et al. Disrupted functional connectivity related to differential degeneration of the cingulum bundle in mild cognitive impairment patients. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12: 255–265
- 27 Li X, Cao M, Zhang J, et al. Structural and functional brain changes in the default mode network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014, 27: 188–198
- 28 Li X, Zheng L, Zhang J, et al. Differences in functional brain activation and hippocampal volume among amnesic mild cognitive impairment subtypes. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10: 1080–1089
- 29 Li H, Liang Y, Chen K, et al. Different patterns of white matter disruption among amnesic mild cognitive impairment subtypes: relationship with neuropsychological performance. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36: 365–376
- 30 Shu N, Liang Y, Li H, et al. Disrupted topological organization in white matter structural networks in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype. *Radiology*, 2012, 265: 518–527
- 31 Zhang J, Wang Y, Wang J, et al. White matter integrity disruptions associated with cognitive impairments in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2014, 63: 3596–3605

- 32 Li X, Liang Y, Chen Y, et al. Disrupted frontoparietal network mediates white matter structure dysfunction associated with cognitive decline in hypertension patients. *J Neurosci*, 2015, 35: 10015–10024
- 33 Tang J, Zhong S, Chen Y, et al. Aberrant white matter networks mediate cognitive impairment in patients with silent lacunar infarcts in basal ganglia territory. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35: 1426–1434
- 34 Chen Y, Wang A, Tang J, et al. Association of white matter integrity and cognitive functions in patients with subcortical silent lacunar infarcts. *Stroke*, 2015, 46: 1123–1126
- 35 Chen Y, Liu Z, Zhang J, et al. Altered brain activation patterns under different working memory loads in patients with type 2 diabetes. *Dia Care*, 2014, 37: 3157–3163
- 36 Chen Y, Wang J, Zhang J, et al. Aberrant functional networks connectivity and structural atrophy in silent lacunar infarcts: relationship with cognitive impairments. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 42: 841–850
- 37 Chen Y, Chen K, Zhang J, et al. Disrupted functional and structural networks in cognitively normal elderly subjects with the *APOE* 4 allele. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 1181–1191
- 38 Ma C, Wang J, Zhang J, et al. Disrupted brain structural connectivity: pathological interactions between genetic *APOE* ϵ 4 status and developed MCI condition. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 6999–7007
- 39 Chen Y, Liu Z, Zhang J, et al. Precuneus degeneration in nondemented elderly individuals with *APOE* ϵ 4: evidence from structural and functional MRI analyses. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38: 271–282
- 40 Shu N, Li X, Ma C, et al. Effects of *APOE* promoter polymorphism on the topological organization of brain structural connectome in nondemented elderly. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36: 4847–4858
- 41 Chen Y, Li P, Gu B, et al. The effects of an *APOE* promoter polymorphism on human cortical morphology during nondemented aging. *J Neurosci*, 2015, 35: 1423–1431
- 42 Liang Y, Li H, Lv C, et al. Sex moderates the effects of the *Sor11* gene rs2070045 polymorphism on cognitive impairment and disruption of the cingulum integrity in healthy elderly. *Genes Dev*, 2015, 40: 1519–1527
- 43 Liu Z, Dai X, Zhang J, et al. The interactive effects of age and PICALM rs541458 polymorphism on cognitive performance, brain structure, and function in non-demented elderly. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 1271–1283
- 44 Poo M M, Du J L, Ip N Y, et al. China Brain Project: basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing. *Neuron*, 2016, 92: 591–596
- 45 Whalley K. Brain ageing: last in, first out? *Nat Rev Neurosci*, 2014, 16: 2
- 46 Hill J, Inder T, Neil J, et al. Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 13135–13140
- 47 Shaw P, Greenstein D, Lerch J, et al. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, 2006, 440: 676–679
- 48 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. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 555–559
- 49 Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 1006–1012
- 50 Barulli D, Stern Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17: 502–509

Beijing Aging Brain Rejuvenation Initiative: aging with grace

CHEN YaoJing^{1,2}, XU Kai^{1,2}, YANG CaiShui^{1,2}, LI Xin^{1,2}, LI He^{2,3}, ZHANG JunYing^{2,3},
WEI DongFeng^{2,3}, XIA JiaNan^{1,2}, TAO WuHai^{1,2}, LU Peng^{1,2}, WANG Jun^{1,2}, SHU Ni^{1,2},
PENG DanTao⁴, JIA JianJun⁵, ZHANG Wei^{6,7}, CUI RuiXue⁸, WANG YanPing³, GUAN Qing⁹,
LUO YueJia⁹, WANG Fang¹⁰, WANG QingShan¹¹, CHEN KeWei¹², WANG XiaoMin¹³,
ZHAO JiZong^{6,7}, WANG YongYan^{1,2,3} & ZHANG ZhanJun^{1,2}

¹State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

²Beijing Aging Brain Rejuvenation Initiative Centre, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

³Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

⁴Department of Neurology, China-Japan Friendship Institute of Clinical Medicine, Beijing 100029, China;

⁵Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China;

⁶Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;

⁷China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100050, China;

⁸PET Center, Nuclear Medicine Department of Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China;

⁹School of Psychology and Society, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;

¹⁰Dongcheng District Community Health Service Centre, Beijing 100010, China;

¹¹Beijing Northern Hospital, China North Industries Group, Beijing 100089, China;

¹²Banner Alzheimer's Institute, Phoenix, AZ 85006, USA;

¹³School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

With the aging of the population, diseases related to cognitive impairment have caused great harm to society and families. Objective evaluation of the level of cognitive aging and clarification of the process and neural mechanism of cognitive aging would provide a basis for forewarning and treatment in the early stages of disease. Thus, there is a necessity to establish large-scale, high-standard community-based elderly brain health cohorts. Detailed in this paper, the Beijing Aging Brain Rejuvenation Initiative (BABRI) project, which launched in 2008 by Beijing Normal University and aimed to build a database focusing on cognitive aging and brain health, encompasses 10000 samples from elderly individuals in local communities and over 5000 multimodal neuroimaging cases. After ten years of unremitting efforts, the BABRI database has taken shape with more than 7000 community-based cases for individuals above 50 years of age. Ever since, BABRI has been used to preliminarily establish cognitive aging norms for native Chinese senior citizens, revealing the incidence and risk factors for mild cognitive impairment and systematically identifying their specific neural characteristics that may potentially serve as biomarkers for early detection before the onset of disease. Based on social needs and international trends in neuroscience, the implementation of large community-based elderly brain health cohort studies and the establishment of a multidimensional database to document the patterns of cognitive aging would provide high quality and innovative resources for elderly brain health promotion, major brain disease prevention and development of related researches, and play a key role in the implementation of new projects related to brain science in China.

Alzheimer's disease, BABRI project, community-based cohort, cognitive aging and brain aging, cognitive impairment

doi: [10.1360/N052018-00106](https://doi.org/10.1360/N052018-00106)