

专题 · 认知功能障碍



专家简介:宋鲁平,医学博士、心理学博士后,首都医科大学教授、博士研究生导师;中国康复研究中心北京博爱医院神经康复科副主任、主任医师;中华医学会物理医学与康复学分会康复教育组副组长,中国医师协会住院医师规培康复专业委员会副主任委员,北京神经内科学会神经康复专业委员会主任委员;主持国家自然科学基金项目等国家级和省部级项目10余项,实用新型专利1项,认知评估与训练系统、言语评估及训练系统软著共4套;主编《康复评定常用量表》和《神经康复典型病历荟萃》等著作3部、主译1部、参编著作10余部,发表SCI论文20篇、核心期刊30余篇。Email: songluping882002@aliyun.com

认知功能障碍非药物干预的研究进展

雷幸幸¹, 宋鲁平^{1,2,3}

(1.首都医科大学康复医学院,北京100068;2.中国康复研究中心北京博爱医院;3.神经损伤与康复北京市重点实验室)

[摘要] 认知功能障碍泛指各种原因导致的各种程度的认知功能损害。由于药物治疗效果有限,非药物干预逐渐成为研究热点。非药物干预在配合改善认知功能药物(如胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂)治疗的同时,不仅可以改善认知功能障碍患者的认知功能,增加认知储备,还可使患者的生活充实有意义。非药物干预手段以认知训练为主,计算机辅助认知训练逐渐成为发展新趋势,其具有训练难度自适应、减轻工作量、远程居家训练和及时反馈等优点。其他方法包括运动干预(有氧运动、抗阻运动和太极等)、神经调控技术(重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激等)、中医非药物干预(针刺治疗和推拿疗法等)、饮食干预、怀旧疗法和音乐疗法等。本研究对认知功能障碍的非药物治疗手段进行综述,以期对认知功能障碍的治疗提供理论支撑。

[关键词] 认知功能障碍;处方,非药物;认知矫正;生活质量;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.004

Study progress on the non-pharmacological treatments for cognitive impairment Lei Xingxing*, Song Luping
(* School of Rehabilitation, Capital Medical University, Beijing 100068, China)

Corresponding author: Song Luping, Email: songluping882002@aliyun.com

[Abstract] Cognitive impairment refers to various levels of cognitive function impairment. Due to the limited effect of drug treatment, non-pharmacological interventions have gradually become a research hotspot. Non-pharmacological treatment improves cognitive function in patients with cognitive impairment, increases cognitive reserve and makes patients' life more meaningful. Non-pharmacological treatment is mainly based on cognitive training. Computer-aided cognitive training is a new trend. It has the advantages of adaptive training difficulty, reduced workload, home training and timely feedback. Other methods include exercise intervention (aerobic exercise, resistance exercise and tai chi, etc.), neuromodulation techniques (repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation, etc.), Chinese medicine non-pharmacological interventions (acupuncture and massage therapy, etc.), di-

基金项目:国家重点研发计划重点专项(2016YFF0201002);北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-84);中国康复研究中心项目(2018ZX-12)

作者简介:雷幸幸,硕士研究生,Email:leixingxing2013@163.com

通信作者:宋鲁平,主任医师,教授,博士研究生导师,Email:songluping882002@aliyun.com

etary intervention, nostalgic therapy, music therapy, etc. Here we reviewed the non-pharmacological treatments for cognitive impairment in order to provide theoretical support for the treatment of cognitive impairment.

[Keywords] Cognitive dysfunction; Prescriptions, non-drug; Cognitive Remediation; Quality of life; Review

认知是指个体认识和理解事物的心理过程。认知功能由多个认知域组成,包括注意、定向、学习记忆、语言、视空间结构、执行功能、计算和社会认知等方面。认知功能障碍泛指各种原因导致的各种程度的认知功能损害,包括轻度认知功能障碍(MCI)、血管性认知功能障碍(VCI)和痴呆等。药物治疗以胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂为主,且主要针对痴呆期患者,目前还没有批准用于治疗 MCI 的药物^[1]。非药物治疗作为有效补充手段,是认知功能障碍领域的重要研究方向。因此本文对主要认知功能障碍非药物治疗手段进行综述。

1 认知训练

认知训练(Cognitive Training)通过对不同认知域和认知加工过程进行训练,改变神经可塑性(脑功能和结构以及神经递质),从而改善认知功能^[2]。认知训练方案应个体化,训练时间多为每次不短于 30 min,每周 5 d。研究表明患者认知获益在 6 个月的随访期消失,应持续进行认知训练^[3]。训练方式包括在医院或社区进行的一对一的传统人工训练以及基于互联网的认知训练和效果监控可居家的计算机辅助认知康复训练(CACR)。CACR 是随着计算机等电子技术发展形成的认知功能障碍康复新技术,因其具有题材丰富、趣味性强、训练难度自适应、减轻工作量、及时反馈和等优点,逐渐兴起。

分别纳入 17 项^[4]和 26 项^[5]随机对照临床研究的荟萃分析均认为,认知训练显著改善 MCI 患者的认知功能,目前针对 MCI 患者的大部分认知训练研究在入组时并未区分 MCI 的不同亚型。基于互联网的计算机化多认知域的认知训练(每天 30 min,每周 5 d,持续 7 周),改善皮层下血管性认知功能障碍非痴呆(VCIND)患者的整体认知功能^[3]。以上研究支持对 MCI 和 VCIND 患者进行认知训练。

目前针对痴呆患者的认知训练研究相对较少。联合应用认知训练和胆碱酯酶抑制剂对轻中度痴呆患者效果更为明显^[6]。纳入 11 项针对阿尔茨海默病(AD)痴呆患者的认知干预研究的荟萃分析结果提示,总体干预效应显著^[4]。但纳入 11 项针对轻到中度 AD 和血管性痴呆(VaD)患者的认知训练随机对照研究的荟萃分析结果提示,未表现出显著干预

效应^[7]。关于认知训练的现有证据数量有限,质量需要提高,且结果不一,未来需要进一步验证认知训练对痴呆患者的作用。

认知训练可与其他治疗手段结合,进行多模态认知训练。Park 等^[8]采用认知训练联合经颅直流电刺激对 VCIND 患者进行认知康复训练,发现联合治疗组在视听觉注意方面优于单纯认知训练。Kim 等^[9]采用认知训练联合虚拟现实(VR)技术对 VCIND 患者进行认知康复训练,发现联合治疗优于单纯认知训练。未来尚需更多研究去探讨多模态认知训练,以发挥更大认知康复作用。

2 运动干预

运动干预通过改变脑血管功能和神经可塑性来阻止或延缓认知下降。2018 年美国神经病学学会发布指南,首次将体育锻炼作为 MCI 干预的正式推荐,鼓励患者做有意义、感兴趣的活动以及规律运动等^[1]。有研究^[10]显示,有氧运动改善 MCI 患者的记忆和整体认知功能,多项研究表明持续 6 个月,每周 3 次的中等强度有氧运动改善 VCIND 患者的执行功能^[11]和视空间记忆并降低卒中风险^[12]。持续 6 个月的抗阻运动改善 MCI 患者的整体认知功能和执行功能,认知获益可持续至随访 18 个月后^[13]。研究^[14]报道持续 1 年的基于家庭的体育锻炼改善 AD 患者的执行功能。一项系统综述^[15]表明太极拳可改善 MCI 患者的认知功能。以上研究表明运动干预改善认知功能,未来需更多研究探讨运动的有效强度、持续时间、类型以及各自对具体认知域的影响。

3 神经调控技术

神经调控技术具有非侵入性、不良反应少等优点。

重复经颅磁刺激(rTMS)是在某一特定皮质部位给予重复连续磁刺激,兴奋或抑制神经元。以往研究^[16]表明,rTMS 可改善 AD 患者的认知功能和精神行为症状。有研究^[17]报道刺激强度为 3 mT、刺激频率为 2 Hz 持续 15 d 的 rTMS(刺激点置于额叶及双侧颞及枕叶对应的头皮投射位置)联合认知训练能改善 VCI 患者的认知功能。未来尚需更多研究来验证 rTMS 最优参数以及如何与认知训练结合改善认知功能。

经颅直流电刺激 (tDCS) 通过在头皮释放微弱直流电 (1 ~ 2 mA) 调节神经细胞跨膜电位。而且 tDCS 安全性好, 便携经济, 容易操作, 具有居家治疗的潜力。一项纳入了 12 篇文章总共 202 名 MCI 或 AD 的综述^[18] 报道, 12 项研究中有 10 项研究显示 tDCS 改善患者认知功能。另外 tDCS 与认知训练结合可改善 MCI 患者脑功能连接及学习记忆功能^[19], 并改善 AD 患者的总体认知功能和命名能力^[20]。未来尚需更多研究来验证 tDCS 最优参数以及如何与认知训练结合提高效果。

研究报道通过脑部深刺激 (DBS) 和神经反馈 (NF) 治疗 AD, 改善患者认知功能^[21-22], 但总体来说研究相对较少。

综上所述, 神经调控技术可改善认知功能, rTMS 和 tDCS 可增强认知训练效果, 但尚需更多研究进一步验证神经调控技术的作用效果和其神经机制。

4 中医非药物干预

中医理论中认知功能障碍即为神气失用。针刺治疗通过调神益智来改善认知功能, 可选用头针或体针, 部分穴位可加用电针以增强疗效。研究表明针对 VCI 患者, 通督调神针刺法和常规针刺疗法均能改善其认知功能, 且通督调神针刺法作用更大^[23]。刘金欢等^[24] 通过 Meta 分析认为针刺治疗可显著改善 MCI 患者的预后。针对 AD 患者, 头针丛刺和常规针刺疗法均能改善其认知功能, 且头针丛刺效果更显著^[25]。孙莉等^[26] 发现, 推拿疗法可以改善脑部血流, 并提高 MCI 患者的认知功能。综上所述针刺治疗和推拿疗法等中医非药物干预方法可改善认知功能障碍, 但需要更多研究来证实其疗效及其神经机制。

5 饮食干预

纳入 51 项研究的荟萃分析认为饮食干预对多种类型和阶段的痴呆均有效^[27]。法国一项前瞻性队列研究^[28], 对 1 410 名年龄 65 岁以上老年人随访 5 年, 结果提示地中海饮食可以延缓认知下降, 但未降低痴呆风险。地中海饮食为富含营养的混合型食物, 包括 ω -3 脂肪酸、蔬菜、水果、谷类、豆类、乳制品、鱼肉和坚果等, 用餐时可饮用适量葡萄酒。国内饮食干预研究相对较少, 需要更多研究来探讨适合中国特点的饮食干预方案。

6 其他疗法

怀旧疗法可改善痴呆患者的认知和异常行

为^[29]。音乐疗法可改善 AD 患者的认知功能、抑郁情绪、活动参与和生活满意度等功能^[30]。

7 小结

大量研究表明非药物治疗可以改善认知功能障碍患者的认知功能。非药物治疗以认知训练为主, 其他手段包括运动干预、神经调控技术、中医非药物干预、饮食干预、怀旧疗法和音乐疗法等。非药物治疗在认知功能障碍的干预治疗策略中的积极作用, 值得进一步探索 and 关注。

参考文献

- [1] VALENZUELA M, SACHDEV P, BRODATY H. Reader response: Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology [J]. *Neurology*, 2018, 91 (8): 372.
- [2] 认知训练中国专家共识写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 认知训练中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(1): 4-8.
- [3] TANG Y, XING Y, ZHU Z, et al. The effects of 7-week cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-VACCINE study): A randomized controlled trial [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2019, 15(5): 605-614.
- [4] HILL N T, MOWSZOWSKI L, NAISMITH S L, et al. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(4): 329-340.
- [5] SHERMAN D S, MAUSER J, NUNO M, et al. The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a meta-analysis of outcomes on neuropsychological measures [J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27(4): 440-484.
- [6] LOEWENSTEIN D A, ACEVEDO A, CZAJA S J, et al. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, 12(4): 395-402.
- [7] BAHAR-FUCHS A, CLARE L, WOODS B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(4): 35.
- [8] PARK S H, KOH E J, CHOI H Y, et al. A double-blind, sham-controlled, pilot study to assess the effects of the concomitant use of transcranial direct current stimulation with the computer assisted cognitive rehabilitation to the

- prefrontal cortex on cognitive functions in patients with stroke[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2013, 54(6):484-488.
- [9] KIM B R, CHUN M H, KIM L S, et al. Effect of virtual reality on cognition in stroke patients [J]. *Ann Rehabil Med*, 2011, 35(4):450-459.
- [10] 周香莲, 周媛媛, 王丽娜, 等. 老年性轻度认知功能障碍患者运动干预策略的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(12):1408-1412.
- [11] HSU C L, BEST J R, DAVIS J C, et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment[J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(3):184-191.
- [12] LIU-AMBROSE T, BEST J R, DAVIS J C, et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2016, 87(20):2082-2090.
- [13] FIATARONE SINGH M A, GATES N, SAIGAL N, et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study-resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(12):873-880.
- [14] OHMAN H, SAVIKKO N, STRANDBERG T E, et al. Effects of exercise on cognition: the finnish alzheimer disease exercise trial: a randomized, controlled trial [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(4):731-738.
- [15] ZHENG W, XIANG Y Q, UNGVARI G S, et al. Tai chi for mild cognitive impairment: a systematic review [J]. *Psychogeriatrics*, 2017, 17(6):514-516.
- [16] LIAO X, LI G, WANG A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in alzheimer's disease: a meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(2):463-472.
- [17] 张清华, 徐菁菁, 曹忠耀. 重复经颅磁刺激联合认知训练治疗血管性认知障碍临床研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(19):52-54.
- [18] LIU C S, RAU A, GALLAGHER D, et al. Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2017, 7(5):317-329.
- [19] HAMPSTEAD B, GOPINATH K. Behavioral and fMRI changes associated with combined tDCS and cognitive rehabilitation in a case series of patients with mild cognitive impairment[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(10):123-124.
- [20] RONCERO C, KNIEFEL H, SERVICE E, et al. Inferior parietal transcranial direct current stimulation with training improves cognition in anomic Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2017, 3(2):247-253.
- [21] LAXTON A W, TANG-WAI D F, MCANDREWS M P, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(4):521-534.
- [22] HOHENFELD C, NELLESSEN N, DOGAN I, et al. Cognitive improvement and brain changes after real-time functional MRI neurofeedback training in healthy elderly and prodromal alzheimer's disease[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:384.
- [23] 赵奕, 许能贵, 孙健, 等. 通督调神针刺法治疗血管性轻度认知障碍的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(23):6556-6557.
- [24] 刘金欢, 陈军, 严定芳. 针灸对轻度认知功能障碍治疗效果的 Meta 分析[J]. *长春中医药大学学报*, 2011, 27(4):537-538.
- [25] 黄东挺, 卢琰琰, 黄洪, 等. 头针丛刺对阿尔茨海默病认知功能的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2014, 33(10):888-889.
- [26] 孙莉, 项颖, 李秀玲. 推拿治疗轻度认知功能障碍的临床研究[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(23):50-51.
- [27] ABDELHAMID A, BUNN D, COPLEY M, et al. Effectiveness of interventions to directly support food and drink intake in people with dementia: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Geriatr*, 2016, 16:26.
- [28] FEART C, SAMIERI C, RONDEAU V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia [J]. *JAMA*, 2009, 302(6):638-648.
- [29] WOODS B, SPECTOR A E, JONES C A, et al. Reminiscence therapy for dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 3(3):CD001120.
- [30] 刘丽纯, 刘燕. 音乐治疗对老年痴呆症患者的干预效果[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(5):1215-1216.

(收稿日期:2019-09-20)