

认知训练在遗忘型轻度认知功能障碍患者中应用的研究进展

黄晓旭 李绪领

150001 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科

通信作者: 李绪领, Email: 644720207@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.013

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是常见的进行性中枢神经系统退行性疾病,以进行性认知功能下降为主要临床特征,是导致痴呆的主要原因。遗忘型轻度认知功能障碍(a-MCI)是轻度认知功能障碍(MCI)的一种亚型。研究表明, a-MCI大多会进展为AD, 积极干预 a-MCI是延缓或减少AD发生的关键。目前用于治疗 a-MCI的药物均缺少大样本的循证医学证据, 临床科研工作者越来越关注认知训练在 a-MCI非药物治疗领域的研究。认知训练的研究在 a-MCI患者的非药物干预方面具有广阔的应用前景。现就认知训练在 a-MCI患者临床中应用的研究进展进行综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知障碍; 一般认知训练; 计算机化认知训练; 综述

Research progress of cognitive training in patients with amnesic mild cognitive impairment Huang Xiaoxu, Li Xuling

Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Li Xuling, Email: 644720207@qq.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a common progressive degenerative disease of central nervous system, with progressive cognitive decline as the main clinical feature, and is the main cause of dementia. Amnesic mild cognitive impairment (a-MCI) is a subtype of mild cognitive impairment (MCI). Studies have shown that most of a-MCI will progress to AD, and active intervention of a-MCI is the key to delay or reduce the occurrence of AD. Currently, the drugs used for the treatment of amnesic MCI (a-MCI) lack large sample evidence-based medical evidence, and clinical researchers are paying more and more attention to the research of cognitive training in the field of non-drug treatment of a-MCI. The research of cognitive training has broad application prospect in the non-drug intervention of patients with a-MCI. This paper reviews the research progress of cognitive training in the clinical application of patients with a-MCI.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognition disorders; General cognitive training; Computerized cognitive training; Review

AD是最常见的痴呆类型, 约占所有痴呆患者的2/3, 随着全球老龄化的进程加快和人类寿命的延长, 痴呆的发病率正逐年上升。预计到2050年, 中国将有超过8 000万痴呆症患者, 这给家庭和社会带来沉重的经济和照料负担^[1]。AD的主要神经病理学变化是细胞外的 β -淀粉样蛋白斑块的沉积和细胞内tau蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结, 这些病理变化出现在AD疾病诊断前的几十年^[2]。遗忘型轻度认知功能障碍(amnesic mild cognitive impairment, a-MCI)被认为是AD的前驱形式。a-MCI的临床症状特点为日常生活能力、常规认知功能正

常, 显著的记忆功能异常, 特别是近期记忆减退。相关研究发现, 认知训练可以对定向力、记忆、计算、综合、理解、判断、结构能力等方面进行训练, 可直接改善a-MCI患者的认知功能^[3]。早期识别、诊断、积极干预a-MCI对AD的防控具有重要意义。现对处于a-MCI阶段患者进行认知功能训练的研究进行综述。

一、轻度认知功能障碍

目前, AD被定义为3个不同的疾病阶段: 临床前AD、因AD引起的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和因AD引起的痴呆^[4]。在被诊断

为AD之前,患者会经历MCI阶段^[5],MCI患者发展AD或其他类型的痴呆症的风险较高,每年的转化率为10%~15%,高于社区对照^[6];随访研究发现,80%的MCI在大约6年内转化为AD。对将来可能发展成为AD的MCI患者进行MR研究发现,疾病中观察到的认知缺陷可能与内侧颞叶功能障碍有关。MCI患者表现出的症状可在各种神经认知测试中都可能存在功能缺陷^[7],例如,MCI患者的联想学习功能明显受损,这表明他们可能处于早期阶段的AD,通过观察对人和物体命名的任务发现,MCI患者表现出特定知识的选择性丧失,以及情景记忆和语义记忆的缺陷,包括情景记忆编码和检索的障碍。研究表明,MCI患者和AD患者存在视觉运动处理障碍,并伴有记忆缺陷^[8]。因此视觉空间损伤也可能是MCI的标志。也有研究发现,MCI患者在执行功能的许多方面都存在缺陷,包括反应抑制、转换和认知灵活性障碍等^[9]。巩固性缺陷和执行功能的细微下降也被认为是AD早期迹象的认知缺陷标志物。目前,越来越多的研究人员关注两个问题,一是寻找MCI进展为AD的生物标志物,另外是寻找MCI安全有效的治疗方法。

二、a-MCI

根据记忆是否受损可将MCI分为a-MCI和非遗忘型MCI(non-amnesic mild cognitive impairment, na-MCI)两种主要临床亚型。它们可能具有不同的病因及预后,a-MCI被认为是AD的前驱形式,而na-MCI最有可能发展为非AD型痴呆^[10]。早期识别、诊断、积极干预a-MCI对延缓AD的发生和进展至关重要^[11]。传统的神经心理学测试通常用于捕捉与AD相关的认知缺陷,包括使用列表学习任务;发现患者对故事段落的即时记忆和延时记忆存在异常;言语配对联想学习任务;以及几何设计的即时和延时回忆都可发现认知缺陷。研究表明,传统神经心理学评估在区分AD痴呆患者与非痴呆对照组时的敏感性为80%~90%,特异性为82%~90%^[12]。而Loewenstein-Acevedo学习量表是一种具有强大心理测量特性的认知压力测试方法^[13],该量表对AD临床前和前驱阶段的微妙认知变化具有高度敏感性^[14]。其中根据Loewenstein-Acevedo学习量表的分量表可以有效地区分社区中患有a-MCI的老年人和没有认知障碍的老年人。近年来,AD的生物学标志物研究取得了显著进展,可以通过结构和分子神经成像、脑脊液分析和基因突变检测等手段精准识别AD相关的a-MCI,为AD的早期发现提供了更客观且敏感度更高、特异性更好的临床诊断方法^[15]。

三、认知训练及其在a-MCI患者中的应用

1. 一般认知训练: 认知训练的主要作用机制是利用中枢神经系统的可塑性达到改善认知功能的目的。中枢神经可塑性是指大脑通过结构、生理、连通性和功能的变化来适应疾病的影响过程,包括神经系统的发育、突触的形成和突触效能的改变等^[16]。研究证明,a-MCI患者表现出异常的皮质脊髓兴奋性被认为可能是AD的先兆,采用配对联想刺激可改变皮质脊髓的可塑性^[17]。即产生长期增强样改变。研究表明AD患者通过配对联想刺激诱导的长期增强样可塑性较弱,而a-MCI中可塑性可处于中等水平^[18]。所以a-MCI患者表现出更强的学习潜力以及认知可塑性,这表明他们可以从认知训练中受益。对AD和海马缺血损伤动物模型的研究发现,认知训练对学习和记忆功能有明显改善^[19]。另有研究发现,反复的认知训练可延缓AD小鼠模型的记忆损伤^[20],经过认知训练后,a-MCI患者在整体认知和整体自我评价方面都有很显著的改善^[21]。

认知训练包括指导练习和反馈,对个体进行标准化任务,涉及特定的认知领域,如执行能力、注意力、语言和记忆。虽然目前还没有指导认知训练项目的标准化原则,但是可以通过各种人工操作来增强参与者的学习体验^[3]。首先认知训练的内容取决于所训练的认知功能域。单一认知域的训练,需要改变的训练内容参数较少,例如,一个旨在提高记忆功能的特定训练项目,记忆训练通过传授有助于信息编码和检索的记忆策略来提高记忆性能;记忆策略主要包括位置记忆法、面孔-姓名记忆法、分类记忆法、联想记忆法、视觉表象记忆法、预习记忆法等。而一般的认知训练项目(即多领域)针对同一项目中的多个认知功能域(如记忆、处理速度等)可改变的训练内容参数较多,例如训练可分为不同阶段进行,训练注意力、处理速度和认知灵活性是初始阶段,然后是混合记忆和执行功能阶段^[22]。可以通过增加认知负荷或缩短练习反应时间窗口来增加认知训练的强度和难度。认知训练的效率可以通过观察训练后的即刻功能改善来对比评估。研究表明,认知训练对提高自我感知认知能力和自我报告认知功能方面也取得了重要成果^[23]。

2. 计算机化认知训练: 计算机化认知训练作为一种安全、相对廉价和可扩展的干预措施,旨在维持老年人的认知能力,已经引起了相当多的关注^[24]。计算机化认知训练是在标准化任务上加载特定认知过程的辅助训练和练习,通常设有明确的记忆教学

或问题解决策略。计算机化认知训练可以针对单个或多个领域,通常根据个人表现适应任务难度。计算机化认知训练对认知障碍患者的认知以及症状严重程度、日常生活能力产生可观影响^[25],对MCI患者的整体认知以及选择性的认知领域和社会心理功能都有积极的作用^[26]。应用动脉自旋标记MRI和静息状态功能MRI的研究发现,老年人的认知训练会增强整体和区域的脑血容量,增强默认模式和中央执行大脑网络内的连接,也可能增加海马体和额叶和颞叶区域之间的功能连接,从而促进内存功能^[27-28]。当研究a-MCI的特定干预措施时,患者在为期6周的基于计算机视觉的处理速度训练,其处理速度、注意力和工作记忆方面都有所改善^[29]。

一项基于游戏的神经反馈训练系统在提高a-MCI患者的认知表现方面获得明显的临床疗效。神经反馈训练系统包括5款游戏,包括对定向力、记忆、计算、综合、理解、判断、结构能力等方面的训练,旨在提高情景记忆和长期记忆回忆能力,增强数字、推理等所有的认知功能。神经反馈训练系统采用了脑-计算机连接(brain-computer interface, BCI)方式^[30],从脑电图中获取脑电波活动,然后提取脑电图特征来定义认知状态。因此该系统可以做到可视化识别受试者的认知状态。这样参与者就可以通过学习如何调节他们的大脑脑电图活动来调节每个培训课程的培训方案。相关研究证明,BCI方式可明显改善注意力持续时间和工作记忆等认知功能。使用计算机认知训练,经过反复练习,旨在提高或保持a-MCI患者一系列的认知技能,如注意力,瞬时记忆,处理速度,认知灵活性,学习和记忆^[31]。

研究表明,计算机化以及“游戏化”认知训练存在很大的潜在价值,它们改善了a-MCI成年人的情景记忆和积极性,通过多领域和多成分认知训练对a-MCI产生适度的认知益处^[32-33],因此可以认为认知训练是一种增强a-MCI患者认知和功能的有效方法。可以改善a-MCI的预后,减缓AD的发生和发展^[26, 34]。

四、小结与展望

目前由于a-MCI患者缺少药物干预的大样本临床证据,有一些针对MCI的治疗新药正处在研发过程中。通过非药物干预控制a-MCI并延缓AD的发生和发展已成为国内外专家的共识。基于计算机的认知训练更容易对患者开展个性化干预,是目前国内外研究的热点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与整理及论文撰写为黄晓旭,选题设计及论文修订为李绪领

参 考 文 献

- [1] Jia L, Du Y, 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. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [2] Frozza RL, Lourenco MV, Defelice FG. Challenges for Alzheimer's disease therapy: insights from novel mechanisms beyond memory defects[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 37. DOI: 10.3389/fnins.2018.00037.
- [3] Schubert T, Strobach T, Karbach J. New directions in cognitive training: on methods, transfer, and application[J]. *Psychol Res*, 2014, 78(6): 749-755. DOI: 10.1007/s00426-014-0619-8.
- [4] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [5] Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 214-228. DOI: 10.1111/joim.12190.
- [6] Xue J, Li J, Liang J, et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in China: A Systematic Review[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(4): 706-715. DOI: 10.4103/jert.jert.567.17.
- [7] Abd Razak MA, Ahmad NA, Chan YY, et al. Validity of screening tools for dementia and mild cognitive impairment among the elderly in primary health care: a systematic review [J]. *Public Health*, 2019, 169: 84-92. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.01.001.
- [8] Haupt M, Jödecke S, Srowig A, et al. Phasic alerting increases visual processing speed in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 102: 23-31. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.031.
- [9] Budd D, Burns LC, Guo Z, et al. Impact of early intervention and disease modification in patients with predementia Alzheimer's disease: a Markov model simulation[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2011, 3: 189-195. DOI: 10.2147/ceor.s22265.
- [10] Qu Y, Ma YH, Huang YY, et al. Blood biomarkers for the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 128: 479-486. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.007.
- [11] Chehrehnegar N, Shati M, Esmaeili M, et al. Executive function deficits in mild cognitive impairment: evidence from saccade tasks[J]. *Aging Ment Health*, 2021: 1-9. DOI: 10.1080/13607863.2021.1913471.
- [12] Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(4): 627-645. DOI: 10.3233/JAD-2011-110458.
- [13] Kitaigorodsky M, Curiel Cid RE, Crocco E, et al. Changes in LASSI-L performance over time among older adults with amnesic MCI and amyloid positivity: a preliminary study[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 143: 98-105. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.08.033.

- [14] Crocco EA, Loewenstein DA, Curiel RE, et al. A novel cognitive assessment paradigm to detect Pre-mild cognitive impairment (PreMCI) and the relationship to biological markers of Alzheimer's disease[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 96: 33-38. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.015.
- [15] Amjad H, Roth DL, Sheehan OC, et al. Underdiagnosis of Dementia: an Observational Study of Patterns in Diagnosis and Awareness in US Older Adults[J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(7): 1131-1138. DOI: 10.1007/s11606-018-4377-y.
- [16] Zeltser LM, SeeleyRJ, Tschop MH. Synaptic plasticity in neuronal circuits regulating energy balance[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(10): 1336-1342. DOI: 10.1038/nn.3219.
- [17] Francois G, Nicole L, Sanjeev K, et al. PAS-MCI: Design and Rationale for a Randomized Controlled Trial to Enhance Prefrontal Cortical Plasticity and Working Memory in Individuals with Amnesic Mild Cognitive Impairment[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2022, 30(4): S53. DOI: 10.1016/j.jagp.2022.01.044.
- [18] Meder A, Liepelt-Scarfone I, Sulzer P, et al. Motor cortical excitability and paired-associative stimulation-induced plasticity in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(9): 2264-2273. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.01.011
- [19] Jiang X, Chai G, Wang Z, et al. CaMKII-dependent dendrite ramification and spine generation promote spatial training-induced memory improvement in a rat model of sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 867-876. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.018.
- [20] Martinez-Coria H, Yeung S, Ager R, et al. Repeated cognitive stimulation alleviates memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 117: 10-15. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.07.001.
- [21] Wu Y, Wang Y, Burgess EO, et al. The effects of Tai Chi exercise on cognitive function in older adults: a meta-analysis[J]. *J Sport Health Sci*, 2013, 2(4): 193-203. DOI: 10.1016/j.jshs.2013.09.001.
- [22] Intzandt B, Vrinceanu T, Huck J, et al. Comparing the effect of cognitive vs. exercise training on brain MRI outcomes in healthy older adults: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 128: 511-533. DOI: 10.1016/J.neubiorev.2021.07.003.
- [23] Fisher M, Loewy R, Carter C, et al. Neuroplasticity - based auditory training via laptop computer improves cognition in young individuals with recent onset schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2014, 41(1): 250-258. DOI: 10.1093/schbul/sbt232.
- [24] Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, 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. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360.
- [25] Belleville S, Hudon C, Bier N, et al. Efficacy, Durability and Effect of Cognitive Training and Psychosocial Intervention in Individuals with Mild Cognitive Impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(4): 655-663. DOI: 10.1111/jgs.15192.
- [26] Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI) [J]. *CNS Spectr*, 2019, 24(1): 78-87. DOI: 10.1093/geronb/ghaa040.
- [27] Jirayucharoensak S, Israsena P, Pan-Ngum S, et al. A game-based neurofeedback training system to enhance cognitive performance in healthy elderly subjects and in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 347-360. DOI: 10.2147/cia.s189047.
- [28] Ten Brinke LF, Davis JC, Barba CK, et al. Effects of computerized cognitive training on neuroimaging outcomes in older adults: a systematic review[J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(1): 139. DOI: 10.1186/s12877-017-0529-x.
- [29] Lin FV, Tao Y, Chen Q, et al. Processing speed and attention training modifies autonomic flexibility: a mechanistic intervention study[J]. *NeuroImage*, 2020, 213: 116730. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116730.
- [30] Xu B, Li W, Liu D, et al. Continuous Hybrid BCI Control for Robotic Arm Using Noninvasive Electroencephalogram, Computer Vision, and Eye Tracking[J]. *Mathematics*, 2022, 10: 618. DOI: 10.3390/math10040618.
- [31] Goghari VM, Lawlor-Savage L. Self-Perceived Benefits of Cognitive Training in Healthy Older Adults[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 112. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00112.
- [32] Basak C, Qin S, O'Connell MA. Differential effects of cognitive training modules in healthy aging and mild cognitive impairment: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Psychol Aging*, 2020, 35(2): 220-249. DOI: 10.1037/pag0000442.
- [33] Kane RL, Butler M, Fink HA, et al. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia[EB/OL]. (2017-03) [2021-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442425/>.
- [34] Reynolds GO, Willment K, Gale SA. Mindfulness and Cognitive Training Interventions in Mild Cognitive Impairment: Impact on Cognition and Mood[J]. *Am J Med*. 2020, 134(4): 444-455. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.10.041.

(收稿日期: 2022-01-16)

(本文编辑: 赵金鑫)