

· 指南·共识·规范 ·

认知障碍患者个体化智能康复训练技术规范

中华医学会神经病学分会神经调控协作组

摘要:阿尔茨海默病(AD)是以进行性认知障碍为主要表现的神经变性疾病,伴有日常活动能力损害和人格变化,给家庭和社会带来了严重的负担。轻度认知障碍(MCI)是一组介于健康老化和AD之间的过渡状态。目前的抗认知障碍药物治疗效果不佳,在有效的药物干预上市之前,应积极探索有效的非药物干预方法。越来越多的证据表明,认知干预能够有效改善AD病变引起的认知功能损伤,亦能够用于健康老年人预防AD的发生。在该文中,总结了认知干预的相关研究及可能机制,对未来认知干预的应用提出了建议,并形成了认知障碍患者个体化智能康复治疗的技术规范。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(3): 211-218]

关键词:阿尔茨海默病;认知干预;认知障碍;智能康复;虚拟现实

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.03.001

Technical specifications for individualized intelligent rehabilitation therapy for patients with cognitive impairment

Neuromodulation Cooperative Group, Chinese Medical Association Neurology Branch

Corresponding author: WANG Yu-Ping, Email: wangyuping@xwhosp.org

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive impairment, impairment of daily activities, and personality changes, which brings a heavy burden on families and society. Mild cognitive impairment (MCI) is the transition stage between healthy aging and AD. Current pharmacotherapy for cognitive impairment has an unsatisfactory clinical effect, and effective non-pharmaceutical interventions should be actively explored before the marketing of effective pharmaceutical interventions. An increasing number of evidence has shown that cognitive interventions can effectively alleviate cognitive impairment caused by AD and may also be used to prevent the development of AD in healthy elderly people. This article summarizes related studies and possible mechanisms of cognitive intervention, provides suggestions for the future application of cognitive intervention, and develops the technical specifications for individualized intelligent rehabilitation therapy for patients with cognitive impairment.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(3): 211-218]

Keywords: Alzheimer's disease; cognitive intervention; cognitive impairment; intelligent rehabilitation; virtual reality

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知障碍为主要表现的神经变性疾病,伴有日常活动能力损害和人格变化^[1],给家庭和社会带来了严重的负担^[2]。我国2020年AD带来的经济负担高达2487.1亿美元,而且,这一数据还在不断增加,预期到2030年将会再增加一倍^[3]。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是一组介于健康老化和AD之间的过渡状态,目前认为,MCI是AD的前驱状态,同样也是潜在的干预窗口,

对MCI机制的阐明,有望作为识别、治疗和干预措施的框架,从而支撑老年人的健康衰老^[4-5]。尽管近些年来针对AD的药物研发一直在进行,不幸的是,大都以失败告终。因此在疾病修饰型药物上市之前,应积极探索有效的非药物干预方法。越来越多的证据表明,认知干预能够有效改善AD病变引起的认知功能损伤,亦能够用于健康老年预防AD的发生^[6]。在本文中,我们总结了认知干预的相关研究及可能机制,对未来认知干预的应用提出了建

收稿日期:2021-05-08;修回日期:2021-06-12

通信作者:王玉平,Email: wangyuping@xwhosp.org。

议,并形成了认知障碍患者个体化智能康复治疗的技术规范。

1 认知干预分类

认知干预通过一系列的认知心理刺激活动,旨在改善或维持认知功能,或解决认知过程损伤对日常生活中相关功能的影响,进而缓解照料者的负担^[7]。目前有3种主要的认知干预方法,分别是认知刺激(cognitive stimulation therapy, CST)、认知训练(cognitive training, CT)和认知康复(cognitive rehabilitation, CR)^[2]。根据实现形式又可以分为传统认知干预和计算机辅助的认知干预两种类型。

1.1 CST

CST是一种非特异性的、基于群体的认知干预方法,涉及多个认知领域,而不是针对一个特定的认知功能^[2,8-9]。通常以现实为导向,利用非特异性的认知活动和回忆、多感官刺激、群体社会接触等方式,对参与者进行积极的认知刺激,从而全面提高患者认知能力和社会功能^[9]。目前常用的CST方法包括怀旧疗法(reminiscence therapy, RT)和现实导向疗法(reality orientation therapy, ROT)两种,二者在具体实现中无显著区别,均是由一个训练有素的主持人领导完成,其中ROT是认知刺激疗法的原型,目前最为常用的是RT^[10-11]。

1.2 CT

CT是通过标准化的策略针对特定认知领域的重复练习,进而改善特定的认知域功能,如记忆、注意和执行功能等,同时有改善整体认知功能的潜力^[8]。CT可以针对个体、人群进行,既可以由治疗师完成,也可以由家庭成员协助进行;任务的呈现既可以是纸笔形式也可以是计算机形式;刺激内容可以是各种类型的任务,也可能涉及日常生活活动的类似物;既可以单独实行,也可联合其他治疗方式同时进行^[12-16]。

1.3 CR

CR是以特定的受损功能为出发点,使用以人为中心,寻求解决方案或方法,重点是减少功能性残疾,最大限度地提高社会功能和日常生活能力^[8]。CR是一种更个性化的方法,目的是通过帮助患者制定个人目标及策略来改善日常功能^[10]。

2 认知干预可能机制

目前认为,认知干预可以通过两类方式来发挥作用:代偿性策略和恢复性策略^[15]。代偿性策略被定义为通过绕过现有的缺陷发展新方法来执行认知任务,而恢复性策略则涉及到对损伤区域的更直接的干预。

2.1 神经的可塑性

多个研究表明,认知干预可用于AD康复,最为广泛的是对神经元可塑性的探究。神经元可塑性可以定义为神经系统的一种适应调整的能力,用于对抗环境变化以

及其他影响神经系统完整性和功能性的因素^[17]。神经可塑性被认为是赋予动物,尤其是人类和其他灵长类动物适应新的认知或行为能力的一个重要过程。先前研究证实,早期AD患者中存在神经可塑性受损的表现^[18-19]。增强神经元可塑性,特别是额叶、顶叶和颞叶联合皮质,可能改善神经功能。有研究还发现,在MCI患者中突触可塑性的增加可以减轻 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)负担。文献表明,在突触活动驱动的A β 产生和降解之间存在平衡,增强突触可塑性有清除细胞外A β 和减轻其负担的倾向^[20]。

认知可塑性指的是依赖于神经可塑性机制的认知行为模式的改变^[21]。有研究发现,MCI患者认知功能下降不显著,可能与认知可塑性存在相关。这表明尽管存在认知障碍,但是MCI患者保留了一些学习新信息的能力,从而可以改变他们的行为。此外,最近研究发现,在MCI患者中针对突触可塑性的治疗方式,可能是减缓痴呆症状进展或预防AD的方法^[22-23]。认知干预可改善老年人的神经可塑性,并且进一步提高患者的认知功能^[24]。

2.2 认知储备

对认知储备的改善同样是认知干预的一个重要方面,它阐述了现有或代偿性认知应对脑损伤的机制^[25]。一项纳入了29 000人的meta分析显示,与认知储备低的人群相比,拥有高认知储备的人群患痴呆症的风险降低了46%^[26]。同时,认知储备存在个体差异,可导致高认知储备的个体能够更好地应对大脑病理变化,从而在神经病理已发生的条件下延缓认知衰退^[27]。因此,在AD患者中,更大的认知储备可能与病程的延缓相关^[28]。多种因素可影响个体的认知储备,例如教育水平、职业等^[29]。

大量的meta分析提供了强有力的证据,认知干预不仅可以降低健康老年人认知功能下降的风险,同时还可增加认知障碍人群的认知储备^[30]。由于认知储备与痴呆发生的关系如此密切,因此及早采用认知干预的措施能极大地延缓痴呆患者认知功能下降。

2.3 神经功能

2.3.1 神经网络功能 痴呆症的“失连接”假说得到了越来越多的神经影像学 and 神经生理学证据的支持,这些证据表明认知受损的患者大脑功能连接发生了变化^[31]。在AD的早期和前驱状态中,海马在其与基底前脑胆碱能输入相关的功能结构中受到特别的影响。这些网络改变在大量的研究中得到了证实^[32-34]。

有些研究表明,CT可能在神经网络水平上改善大脑功能^[35]。一项由宣武医院完成的研究显示,CT能够提高痴呆人群的认知水平,同时神经影像学分析表明,CT增强了患者的执行控制网络与默认模式网络的连接性,并且网络连通性的增强与认知水平的提高存在相关性^[36]。这些研究提示认知干预可能通过增强患者脑功能网络间

的连接性从而发挥作用。

2.3.2 大脑活动性 认知干预可能通过增强或降低大脑特定区域的活动来改善患者的认知功能,并在执行特定任务时引起大脑活动的长期整体变化^[37]。考虑到大脑具有适应性,一个具有适应性和挑战性的大脑训练任务可能会改变特定目标认知领域的神经活动,以及涉及执行任务的大脑区域。一种解释是,随着训练变得具有适应性,大脑变得习惯于执行训练的任务,这些区域的神经活动最终会减少。还有一种解释是,如果训练过于具有挑战性,其他大脑区域可能作为一种代偿机制参与进来,导致这些区域的神经活动增加。在这种长期作用的影响下,大脑可能会增强其处理能力。研究显示,在认知干预后,与之有关的脑区活动性降低,这意味着较于先前,同样的任务需要动员的神经处理更少,大脑的功能效率更高^[38-39]。

3 个体化智能康复治疗技术规范

3.1 目标人群

3.1.1 正常老年人 情景记忆功能在50岁左右即会出现下降趋势,在70~80岁时进一步显著降低^[40-41]。除此之外,前瞻记忆也显示出损伤。在一些较难的任务中,如自由回忆等,都出现了显著的障碍。随着认知负荷的显著增加,工作记忆也出现了缺陷。一项纳入479名75岁以上老年人的研究发现,认知活动结果得分每增加1分,痴呆风险显著降低7%。认知活动得分最高的1/3参与者患痴呆的风险比得分最低的1/3参与者患痴呆风险低63%^[42]。因此,随着年龄的增长,痴呆症的发生风险逐渐升高,及早的预防显得尤为重要。

针对于这类人群,认知干预侧重于现有功能的“优化”和预防认知衰退^[43]。多项研究证实了认知干预对于健康老年人的益处^[44]。研究显示,在接受超过2年的认知干预治疗后,老年参与者(年龄65~94岁)显示出明显的认知功能(记忆、推理、解决问题和处理速度)改善^[45]。

因此,随着人口老龄化形势的不断严峻,针对于当前健康老年人开展认知干预更显现出其重要性。

3.1.2 MCI患者 MCI是介于正常衰老和痴呆之间的一种中间状态,以主诉记忆力下降、存在客观记忆缺陷、一般认知功能完整、缺乏或很少有日常生活能力问题为特征^[46]。MCI患者是AD的高风险人群,研究显示MCI转换AD或其他痴呆症的概率高达20%^[47]。更为重要的是,与AD患者相比,MCI患者的皮质活动更加活跃^[48]。基于经颅磁刺激的研究表明,早期AD患者的背外侧前额叶及运动皮质可塑性受损^[49],但MCI患者没有受损^[50]。利用MCI患者前额叶皮质自然发生的变化,增强MCI患者前额叶皮质突触可塑性,进而增强其前额叶皮质功能,可能最终延缓发展为AD的进程。因此,针对于MCI患者的认知干预十分关键。

基于目前的研究,已有20多篇文献报道了认知干预能改善MCI患者的认知能力、主观记忆、和情绪状态^[51]。在这些研究中,大多数以记忆力的改善作为评估的重点。与此同时,患者的日常生活能力也会得到改善。目前基于多项研究显示,计算机模式的CT显示出了巨大优势^[52]。它可以根据患者的神经心理模式进行个性化的治疗,以刺激患者当前相对较好的功能。此外,通过提供实时的反馈,计算机允许患者与先前收集的数据进行即时客观比较,从而有助于及时更改培训计划。研究显示即使在较短的时间内应用了计算机模式的CT,持续效应可达2~5年。此外,基于计算机的平台提供了认知模拟/培训方案大规模推广的可能性。有证据表明基于计算机的认知干预对MCI患者是有益的,但还需要更多的数据支持。这些研究中没有对照组,样本量小,并且同时结合了几种干预方法,因此需要设计合理的大样本量随机对照试验来证实这些结果。

3.1.3 AD患者 相比之下,AD虽然和MCI都有认知功能的改变,但是AD主要是许多不同的神经病理改变的结果。虽然正常的衰老会导致前额叶皮质、海马体积及白质体积的显著减少,但在AD患者中,内嗅皮质和海马在早期便受到了显著影响,同样在早期受到严重影响的,还有患者情景记忆功能。

在认知功能障碍方面,记忆缺陷更可能是由于大脑前额叶或颞叶的萎缩所致。AD相关痴呆的变化与内嗅皮质存在特殊相关性。萎缩随后逐渐扩散到皮质区域,包括顶叶、颞叶外侧和前额叶皮质。

多项研究中回顾评估了认知干预对于AD患者的治疗效果^[53]。相关研究显示了认知干预对于AD患者影响的差异性。大多数研究认为,特定的CT对AD而言是更加有效的,然而,在改善AD患者的认知功能方面,整体CST被证明比特定CT更有效^[54]。但是考虑两组分析具有异质性,结果需要进一步的研究来证实。

同时有研究发现,认知干预与抗痴呆药物在缓解AD相关的认知症状(记忆和定向)方面同样有效,更重要的是认知干预似乎增强了抗痴呆药物治疗的效果^[55-56]。

总的来说,认知干预可以有效改善AD患者的认知功能、日常生活能力和生活质量。

3.2 实施方法

3.2.1 CST 标准的CST模式通常由14个主题干预组成,每个持续约45 min,每周进行2次,主要适用于养老院、医院或日托中心^[2]。进一步针对RT分析发现,每天45 min,持续8~12周的RT能够改善AD的认知、抑郁和日常功能^[11]。此外,高度个性化的RT,如利用患者过去生活、记忆深刻的照片、视频和音乐等作为刺激材料,可以使轻度至中度AD患者显著受益^[11]。值得注意的是,只有RT能够改善患者的日常能力,因此需要进一步探索优化

的CST方案,达到改善患者日常能力及社会能力的目的。目前为止,CST的最佳剂量、频率及长期效应尚未可知,未来的研究应积极探索此类领域^[57]。

CST方案在不断优化,个体化、新模型的使用及自然虚拟现实(virtual reality, VR)环境等新技术的应用对改善CST的效果有一定的促进作用。近期研究发现,基于家庭的个体化CST对认知功能及日常能力的改善并不优于基于群体展开的CST,但能显著改善照料者的生活质量及抑郁情绪^[58]。而针对122名MCI患者的CST,可以有效改善其整体认知功能及日常生活能力,并可维持长达6个月^[59]。然而,该研究的样本量相对较少,仍需进一步的研究明确。一项纳入50名健康老年人的研究发现,利用VR技术能够较好的模拟现实生活活动,相比于传统的CST,能够更好地改善受试者的执行控制能力及日常活动能力^[60]。一项针对AD的随机对照研究发现,为期7周的基于Roy适应模型的CST能显著改善AD患者的适应技能、认知功能和生活质量^[61]。因此,未来CST发展的方向应是面向家庭化、个体化,探索更优化的CST治疗模式,从而更好地维持患者及其照料者的生活质量及心理健康。

【推荐方案】CST治疗每天45 min,每周2次,持续8~12周,使用个性化刺激材料、应用新模型、结合VR等新技术。

3.2.2 CT 影响CT效果的因素较多,并不是越频繁越好,Mewborn等^[62]发现更短的训练时间(<30 min)和训练频率(1~2次/周)对认知功能正常或轻度损害的老年人来说更有效。针对某一认知域的训练能够靶向改善特定认知域的功能,例如单纯记忆训练对MCI患者的记忆提升效果更好^[63]。然而,单一认知域的训练效应有限,其迁移效应较弱,功能的改善效应较为单薄,而多域CT则具有更大的迁移效应。一项在健康的老年人群中的研究证明,相比于单一成分,利用多成分的CT干预能在更大程度上提高定向认知能力(如近迁移),可以更好地减轻日常活动功能的下降^[64]。一项针对140名MCI的研究发现,利用多成分的CT能够改善MCI患者的整体认知功能及生活能力,且能够降低MCI向AD转化的风险^[65]。未来应该强化方案的规范性,增加多中心、大样本、队列研究,以提高结果的可信度。

基于计算机的CT具有实时监测和自适应的优点,且能够规范研究方案,将是CT重要的实施方式之一^[17,36]。最近由Tang等^[36]完成的多中心随机对照试验发现,基于计算机的自适应CT能够改善认知障碍患者的蒙特利尔认知评分($P=0.013$),进一步证明了CT的有效性。改变CT实现的形式是优化CT的另一个方向。目前基于VR的CT逐渐得到重视,一项单盲随机实验发现,基于VR的CT能够更好的改善MCI的执行功能、记忆功能和整体认知功能,而传统CT则不能改善整体认知功能^[66],提示应

当进一步结合现有的科学技术,探索更优化的CT治疗方案。利用计算机化的CT结合药物、体育运动和无创性物理刺激似乎是优化CT方案的一个方向。Lenze及其同事的研究发现,合并使用两周的计算机辅助CT和伏硫西汀能够显著改善老龄化相关的认知功能下降,且这种改善效应在12周时最为显著^[67]。大量研究表明,联合使用经颅磁刺激和CT能够有效改善AD及MCI的整体认知功能,且具有延缓病程进展的作用^[14,68]。值得注意的是,此类研究的结果有待进一步明确,毕竟至今尚无研究探索二者之间的关系。

CT基于计算机辅助,结合虚拟现实技术与EEG分析技术,是CT治疗方案的一个新进展。鉴于患者的患病程度不同且受损认知域不尽相同,需要借助患者的治疗数据进行训练方案的特异性调整,即训练系统需要结合EEG的数据分析结果和训练完成情况对患者训练方案进行调整。为保证患者的治疗效果并且兼顾老年患者对电子设备的不适应程度,基于计算机辅助的VR的训练剂量应每次控制在30~60 min之间,每周3次训练,总训练时长应 ≥ 20 h^[69],以保证更为明显的治疗效果。训练方式采用的是医生一对一训练,通过医生对患者进行引导、提示的方式帮助患者完成虚拟现实场景中的任务,训练期间不间断地对患者的脑电进行监测(仅第一次和最后一次训练),通过分析患者的脑电信号的波动,辅助评价患者的训练效果。计算机辅助的VR-EEG认知训练共包括3大模块:逻辑推理、空间认知和VR-EEG场景记忆。其中逻辑推理训练患者“根据周围环境和事物,通过某些依据来找到它们之间的联系,并完成某些活动”的能力,空间认知训练患者“对空间的认知、记忆”能力,VR-EEG场景记忆通过不同类型的全景视频来刺激患者,并同时采集患者的EEG数据,随后根据分析结果得出对患者脑电影响较大的视频类型,重复加强刺激,最终达到改善患者记忆力的目的。流程大致可分为6个步骤:

- a. 在治疗开始前,记录患者闭眼时脑电数据(3~5 min)
- b. 记录顺序场景记忆的脑电信号(6~7 min)
- c. 记录第一次随机场景记忆的脑电数据,让患者判断顺序场景记忆中是否出现过这4个场景,并记录(2~3 min)
- d. 进行逻辑推理和空间认知各两个场景。首先根据患者之前的训练情况找到患者所适应的难度,对其进行相应难度的训练,若训练效果好则提高训练难度(18~20 min)
- e. 记录第二次随机场景记忆脑电信号,再次让患者与第一次顺序场景记忆中的视频进行对比,判断是否出现重复场景,并记录(2~3 min)
- f. 治疗结束后,取下VR头盔,并记录患者闭眼时脑电数据(3~5 min)

【推荐方案】CT治疗每次<30 min,每周1~2次。推荐采用多域CT、基于计算机的CT、基于VR的CT以及经颅

磁刺激联合CT疗法。基于计算机辅助的VR的训练剂量应每次控制在30~60 min,每周保证3次训练,总训练时长应≥20 h。

3.2.3 CR 相比于CST和CT,CR的优点在于可根据痴呆的各个阶段灵活调整方案,制定以目标为导向的个体化治疗策略^[70],且将照料者的需求也纳入考虑,由医生、患者和照料者共同决定康复方案。然而,现有的CR方案大都是针对脑损伤及卒中患者的康复所建立,未能体现AD及MCI患者特殊性。CR的现实世界属性,决定了其在AD及MCI治疗中的广阔前景。现有的VR、互联网、人工智能等先进技术为CR方案的改进提供了有效方法^[71]。

【推荐方案】CR治疗结合现有的VR、网络、人工智能等先进技术。未来需要进一步探索何种治疗方式可以获得最优化的效果。

3.3 评估与监测

3.3.1 疗效评估 针对认知干预的疗效评估包括日常训练得分评价和量表评价。对于患者日常训练的得分,患者每完成一次训练均会在训练系统中得到一个正确率(即训练得分),VR-EEG场景记忆也会得到两个成绩(患者训练记录文件中)同样产生一个得分,两者综合构成日常训练得分。一个阶段的认知训练结束后,采用经过信效度检验的量表对患者的认知功能进行定期评价,包括但不限于:简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)等。为保证评估疗效的持续性,每个患者应于干预后短期阶段开始给予随访,每6~12个月进行一次全面的长期阶段评估。

3.3.2 动态监测 基于认知障碍患者的疾病特点,自主持续地完成训练对他们是一个巨大的挑战,然而持续且高效的认知干预是保证AD患者训练效果的关键。因此,医生和家属需要对患者进行监督,可以通过(奖励机制、制定任务清单等)方式督促患者进行训练。随着互联网技术的普及,可以通过网络进行远程、实时、在线监测。通过家属、医生以及相关医护人员相互配合、协作,定期提醒患者进行训练,并对其训练数据进行监测,从而对患者的认知干预方案进行及时调整。

4 总结与展望

本文概述了针对认知障碍患者常用的认知干预措施,初步总结了适用人群及实施方案。总的来说,由于认知干预方法的异质性,即使是已证明有效的干预措施仍无标准的治疗方案。未来需要进行大样本的多中心、RCT实验筛选出针对不同人群最有效的干预参数。鉴于各种干预方式的作用机理和适用人群不同,运用多种干预方法联合可能是更合适的选择^[74]。针对不同阶段的认知障碍患者,选择不同的干预措施,或不同措施的有效组合,将是痴呆患者认知干预的发展方向。个体化智能康

复训练技术,如基于计算机辅助的CT、VR-EEG等,可以有效提高认知干预的疗效,具有广阔的发展前景。

在过去的研究中,认知干预研究的数量有所增加。但此类研究中大都仅使用神经心理学评估作为其效应的评估方法。然而,神经心理学评估并不能在病理生理水平揭示认知干预对AD伴随的病理生理变化产生的效应。今后,针对AD的临床研究中应加入生物标志物。此外,应当利用动物模型、神经影像和神经调控技术在细胞、个体及干预等不同水平探索认知干预的神经机制,为进一步的优化及临床应用提供依据。

中华医学会神经病学分会神经调控协作组成员(按姓氏拼音排序): 安东梅(四川大学华西医院神经内科);陈玲(中山大学附属第一医院神经内科);陈浩博(广州市第一人民医院神经内科);曹学兵(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科);崔桂云(徐州医科大学附属医院神经内科);丁晶(复旦大学附属中山医院神经内科);冯涛(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科);郭毅(深圳市人民医院神经内科);黄勇华(解放军总医院第七医学中心神经内科);管强(同济大学附属同济医院神经内科);刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科);刘学东(空军军医大学第一附属医院神经内科);刘艺鸣(山东大学齐鲁医院神经内科);刘春燕(首都医科大学宣武医院神经内科);龙小艳(中南大学湘雅医院神经内科);梁战华(大连医科大学附属第一医院神经内科);马敬红(首都医科大学宣武医院神经内科);孟祥红(深圳大学总医院癫痫中心);苏闻(北京医院神经内科);宋毅军(天津医科大学总医院神经内科);田书娟(河北医科大学第一医院神经内科);王玉平(首都医科大学宣武医院神经内科);王赞(吉林大学第一医院神经内科);王琳(北京协和医院神经内科);王梦阳(首都医科大学三博脑科医院神经内科);王青(南方医科大学珠江医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科);万志荣(航天中心医院神经内科);邬剑军(复旦大学附属华山医院神经内科);吴云成(上海交通大学附属第一人民医院神经内科);薛崢(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科);谢安木(青岛大学附属医院神经内科);叶钦勇(福建医科大学附属协和医院神经内科);杨新玲(新疆医科大学第二附属医院神经内科);周波(四川省人民医院心身医学中心);张玉虎(广东省人民医院神经内科);张麟伟(中日友好医院神经内科);张扬(南京大学附属鼓楼医院神经内科);张雄(温州医科大学附属第二医院神经内科);朱红灿(郑州大学第一附属医院神经内科);钟镒(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科);郑鹏(重庆医科大学附属第一医院)。

执笔人员:首都医科大学宣武医院神经内科:秦彤、

郝文思、贾宇、周琪琳、杜佳琳;中日友好医院神经内科;周晓;安徽医科大学第一附属医院神经内科;吴兴启。

参 考 文 献

- [1] PINK J, O'BRIEN J, ROBINSON L, et al. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ*, 2018, 361: k2438.
- [2] LIVINGSTON G, SOMMERLAD A, ORGETA V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. *Lancet*, 2017, 390 (10113): 2673-2734.
- [3] LEE G, NHO K, KANG B, et al. Predicting Alzheimer's disease progression using multi-modal deep learning approach[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1952.
- [4] DOMÍNGUEZ-CHÁVEZ CJ, MURROCK CJ, SALAZAR-GONZÁLEZ BC. Mild cognitive impairment: a concept analysis [J]. *Nurs Forum*, 2019, 54(1): 68-76.
- [5] LANGA KM, LEVINE DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review[J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2551-2561.
- [6] ANDERSON JG, LOPEZ RP, ROSE KM, et al. Nonpharmacological strategies for patients with early-stage dementia or mild cognitive impairment: a 10-year update[J]. *Res Gerontol Nurs*, 2017, 10(1): 5-11.
- [7] CLARE L, WOODS RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2004, 14(4): 385-401.
- [8] HUNTLEY JD, GOULD RL, LIU K, et al. Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(4): e005247.
- [9] AGUIRRE E, WOODS RT, SPECTOR A, et al. Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(1): 253-262.
- [10] CLARE L, WOODS RT, MONIZ COOK ED, et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): CD003260.
- [11] CUEVAS PEG, DAVIDSON PM, MEJILLA JL, et al. Reminiscence therapy for older adults with Alzheimer's disease: a literature review[J]. *Int J Ment Health Nurs*, 2020, 29(3): 364-371.
- [12] SUZUKI H, KURAOKA M, YASUNAGA M, et al. Cognitive intervention through a training program for picture book reading in community-dwelling older adults: a randomized controlled trial [J]. *BMC Geriatr*, 2014, 14: 122.
- [13] BAHAR-FUCHS A, MARTYR A, GOH AM, et al. Cognitive training for people with mild to moderate dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD013069.
- [14] NGUYEN JP, SUAREZ A, LE SAOUT E, et al. Combining cognitive training and multi-site rTMS to improve cognitive functions in Alzheimer's disease[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(3): 651-652.
- [15] HILL NTM, 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.
- [16] DRESLER M, SANDBERG A, OHLA K, et al. Non-pharmacological cognitive enhancement[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 64: 529-543.
- [17] DHURIYA YK, SHARMA D. Neuronal plasticity: neuronal organization is associated with neurological disorders[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(11): 1684-1701.
- [18] BATTAGLIA F, WANG HY, GHILARDI MF, et al. Cortical plasticity in Alzheimer's disease in humans and rodents[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(12): 1405-1412.
- [19] TERRANOVA C, SANTANGELO A, MORGANTE F, et al. Impairment of sensory-motor plasticity in mild Alzheimer's disease [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(1): 62-66.
- [20] TAMPELLINI D. Synaptic activity and Alzheimer's disease: a critical update[J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 423.
- [21] SIMON SS, YOKOMIZO JE, BOTTINO CMC. Cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(4): 1163-1178.
- [22] RAJJI TK. Impaired brain plasticity as a potential therapeutic target for treatment and prevention of dementia[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(1): 21-28.
- [23] CESPÓN J, MINIUSI C, PELLICCIARI MC. Interventional programmes to improve cognition during healthy and pathological ageing: cortical modulations and evidence for brain plasticity[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 43: 81-98.
- [24] MOWSZOWSKI L, BATCHELOR J, NAISMITH SL. Early intervention for cognitive decline: can cognitive training be used as a selective prevention technique? [J]. *Int Psychogeriatr*, 2010, 22 (4): 537-548.
- [25] DEKHTYAR S, MARSEGLIA A, XU WL, et al. Genetic risk of dementia mitigated by cognitive reserve: a cohort study[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(1): 68-78.
- [26] VALENZUELA MJ, SACHDEV P. Brain reserve and dementia: a systematic review[J]. *Psychol Med*, 2006, 36(4): 441-454.
- [27] STERN Y, ARENAZA-URQUIJO EM, BARTRÉS-FAZ D, et al. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16 (9): 1305-1311.
- [28] LEE DH, LEE P, SEO SW, et al. Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer's disease spectrum and normal aging[J]. *Neuroimage*, 2019, 186: 690-702.
- [29] AMANOLLAHI M, AMANOLLAHI S, ANJOMSHOA A, et al. Mitigating the negative impacts of aging on cognitive function; modifiable factors associated with increasing cognitive reserve [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(9): 3109-3124.
- [30] NELSON ME, JESTER DJ, PETKUS AJ, et al. Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2021,

- 31(2): 233-250.
- [31] YAN SZ, ZHENG CJ, CUI BX, et al. Multiparametric imaging hippocampal neurodegeneration and functional connectivity with simultaneous PET/MRI in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(10): 2440-2452.
- [32] SINTINI I, GRAFF-RADFORD J, JONES DT, et al. Tau and amyloid relationships with resting-state functional connectivity in atypical Alzheimer's disease[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(3): 1693-1706.
- [33] ANCKAERTS C, BLOCKX I, SUMMER P, et al. Early functional connectivity deficits and progressive microstructural alterations in the TgF344-AD rat model of Alzheimer's Disease: a longitudinal MRI study[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124: 93-107.
- [34] LIU Y, YU CS, ZHANG XQ, et al. Impaired long distance functional connectivity and weighted network architecture in Alzheimer's disease[J]. *Cereb Cortex*, 2014, 24(6): 1422-1435.
- [35] BUONOMANO DV, MERZENICH MM. Cortical plasticity: from synapses to maps[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1998, 21: 149-186.
- [36] TANG Y, XING Y, ZHU ZD, 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]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(5): 605-614.
- [37] JO K, JHOO JH, MUN YJ, et al. The effect of cognitive intervention on cognitive improvement in patients with dementia[J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2018, 17(1): 23-31.
- [38] BUSCHERT V, BOKDE ALW, HAMPEL H. Cognitive intervention in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(9): 508-517.
- [39] PETERSEN SE, MIER HVAN, FIEZ JA, et al. The effects of practice on the functional anatomy of task performance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(3): 853-860.
- [40] MCDONOUGH IM, FESTINI SB, WOOD MM. Risk for Alzheimer's disease: a review of long-term episodic memory encoding and retrieval fMRI studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101133.
- [41] HARADA CN, NATELSON LOVE MC, TRIEBEL KL. Normal cognitive aging[J]. *Clin Geriatr Med*, 2013, 29(4): 737-752.
- [42] FOUBERT-SAMIER A, LE GOFF M, HELMER C, et al. Change in leisure and social activities and risk of dementia in elderly cohort[J]. *J Nutr Health Aging*, 2014, 18(10): 876-882.
- [43] GATES NJ, SACHDEV PS, FIATARONE SINGH MA, et al. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review[J]. *BMC Geriatr*, 2011, 11: 55.
- [44] VALENZUELA M, SACHDEV P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17(3): 179-187.
- [45] BALL K, BERCH DB, HELMERS KF, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(18): 2271-2281.
- [46] BRADBURN S, MURGATROYD C, RAY N. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 1-8.
- [47] CHANDRA A, VALKIMADI PE, PAGANO G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(18): 5424-5442.
- [48] CELONE KA, CALHOUN VD, DICKERSON BC, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(40): 10222-10231.
- [49] KUMAR S, ZOMORRODI R, GHAZALA Z, et al. Extent of dorsolateral prefrontal cortex plasticity and its association with working memory in patients with Alzheimer disease[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(12): 1266-1274.
- [50] LAHR J, PETER J, MINKOVA L, et al. No difference in paired associative stimulation induced cortical neuroplasticity between patients with mild cognitive impairment and elderly controls[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1254-1260.
- [51] SHERMAN DS, 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.
- [52] MASUROVSKY A. Controlling for placebo effects in computerized cognitive training studies with healthy older adults from 2016-2018: systematic review[J]. *JMIR Serious Games*, 2020, 8(2): e14030.
- [53] LIANG JH, LI JY, JIA RX, et al. Comparison of cognitive intervention strategies for older adults with mild to moderate Alzheimer's disease: a bayesian meta-analytic review[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2019, 20(3): 347-355.
- [54] SITZER DI, TWAMLEY EW, JESTE DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2006, 114(2): 75-90.
- [55] BOTTINO CMC, CARVALHO IAM, AMMAALVAREZ, et al. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study[J]. *Clin Rehabil*, 2005, 19(8): 861-869.
- [56] REQUENA C, MAESTÚ F, CAMPO P, et al. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 22(4): 339-345.
- [57] CHEN JX, DUAN YT, LI HJ, et al. Different durations of cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1243-1254.
- [58] ORRELL M, YATES L, LEUNG P, et al. The impact of individual cognitive stimulation therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: a randomised controlled trial[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(3): e1002269.
- [59] GOMEZ-SORIA I, PERALTA-MARRUPE P, PLO F. Cognitive stimulation program in mild cognitive impairment a randomized

- controlled trial[J]. *Dement Neuropsychol*, 2020, 14(2): 110-117.
- [60] GAMITO P, OLIVEIRA J, ALVES C, et al. Virtual reality-based cognitive stimulation to improve cognitive functioning in community elderly: a controlled study[J]. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 2020, 23(3): 150-156.
- [61] LOK N, BULDUKOGLU K, BARCIN E. Effects of the cognitive stimulation therapy based on roy's adaptation model on Alzheimer's patients' cognitive functions, coping-adaptation skills, and quality of life: a randomized controlled trial[J]. *Perspect Psychiatr Care*, 2020, 56(3): 581-592.
- [62] MEWBORN CM, LINDBERGH CA, STEPHEN MILLER L. Cognitive interventions for cognitively healthy, mildly impaired, and mixed samples of older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27(4): 403-439.
- [63] LUSTIG C, SHAH P, SEIDLER R, et al. Aging, training, and the brain: a review and future directions[J]. *Neuropsychol Rev*, 2009, 19(4): 504-522.
- [64] REYNOLDS GO, WILLMENT K, GALE SA. Mindfulness and cognitive training interventions in mild cognitive impairment: impact on cognition and mood[J]. *Am J Med*, 2021, 134(4): 444-455.
- [65] PENG ZR, JIANG H, WANG XM, et al. The efficacy of cognitive training for elderly Chinese individuals with mild cognitive impairment[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4347281.
- [66] LIAO YY, TSENG HY, LIN YJ, et al. Using virtual reality-based training to improve cognitive function, instrumental activities of daily living and neural efficiency in older adults with mild cognitive impairment[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2020, 56(1): 47-57.
- [67] LENZE EJ, STEVENS A, WARING JD, et al. Augmenting computerized cognitive training with vortioxetine for age-related cognitive decline: a randomized controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(6): 548-555.
- [68] SABBAGH M, SADOWSKY C, TOUSI B, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(4): 641-650.
- [69] LAMPIT A, HALLOCK H, VALENZUELA M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(11): e1001756.
- [70] MAKI Y, SAKURAI T, OKOCHI J, et al. Rehabilitation to live better with dementia[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(11): 1529-1536.
- [71] GE SQ, ZHU Z, WU B, et al. Technology-based cognitive training and rehabilitation interventions for individuals with mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1): 213.

责任编辑:龚学民