

认知康复领域的运动干预策略研究

孙瑞凤¹, 公维军²

摘要 认知功能障碍指各种原因导致的学习、语言、思维、记忆及执行功能等相关认知域不同程度的损害。其中,阿尔兹海默病和脑血管疾病是引起认知功能障碍的主要原因。目前,认知康复治疗已从药物干预拓展到非药物干预,其中运动干预策略备受关注。其对各种类型的认知功能障碍均有不同程度的改善作用,潜在的干预机制涉及增强神经营养因子的生物利用度、降低血管危险因素、增加海马体积、增加脑血流量和改善氧化平衡几个方面。本文对相关研究进展进行综述,为今后研究提供可能的方向,为选择适当方法预防或延缓认知障碍的发生或进展提供参考。

关键词 认知功能障碍;运动干预策略;康复;综述

中图分类号 R741;R741.05;R493 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200442

本文引用格式:孙瑞凤,公维军. 认知康复领域的运动干预策略研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(8): 469-471.

认知功能障碍泛指各种原因导致的与学习、记忆、思维、语言及执行功能等相关认知域的大脑高级智能加工过程出现异常,引起的不同程度的功能损害。按严重程度分为轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆。认知功能障碍又称为认知功能衰退、缺损或认知残疾^[1]。

运动干预指运用有氧、抗阻或多组分等一种或几种运动方法辅助疾病治疗,包括主动运动干预和被动运动干预。主动运动干预指具备活动能力的患者,参加一定形式的体育锻炼;被动运动干预适用于因疾病或创伤暂时丧失肢体活动能力的人。

1 流行病学史

认知功能障碍是常见的公共健康问题。年龄是影响认知功能障碍患病率的最主要因素,65岁以上人群痴呆的患病率呈指数级增长^[2]。自1999年开展的针对我国认知功能障碍的流行病学调查结果显示,截止2014年,在我国65岁及以上老年人MCI的患病率高达20.8%,痴呆的患病率为5.14%。其中阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)和血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的患病率分别为3.21%和1.50%^[3,4]。AD已成为65岁以上人群的第5大死亡原因。到2050年,全世界将有1.15亿人患有AD^[5]。VCI涵盖了从MCI到痴呆的所有程度的认知功能障碍,是认知障碍和痴呆的第2大原因,占我国老年人痴呆的20~40%^[6]。大量研究表明,药物对认知障碍的改善作用有限且成本高昂。而非药物治疗(例如:生活方式干预、认知功能训练、运动干预、音乐疗法、非侵入性脑刺激技术、远程康复等)已逐渐成为研究热点,其中运动干预备受关注。

2 康复评估

认知功能障碍的康复评估,目前仍以各类筛查

量表为主,包括:简易精神状态检查(mini-mental status examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、卒中患者智能状态量表(stroke unit mental status examination, SUMSE)、画钟测验(clock drawing test, CDT)、神经行为认知状态检查表(neurobehavioral cognitive status examination, NCSE)等。此外,还有针对单一认知域的评估量表,包括记忆、注意、执行功能、语言、知觉和视空间功能等。但某一领域单一测验异常并不一定意味着认知障碍,可能由多种原因造成,而且也并不真正反映某一特定领域,常常涉及多个领域^[7]。

神经影像学及神经电生理评估近年来得到越来越广泛的应用。包括电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、磁共振波谱、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、功能近红外光谱技术(functional near infrared spectroscopy, fNIRS)、脑电图和事件相关电位(event-related potential, ERP)等。其中,fMRI可以结合功能、影像和解剖3方面的因素,在活体人脑定位各功能区,为认知功能障碍诊断、治疗和康复机制研究提供了客观依据^[8],但存在耗时长、成本高等缺点。fNIRS作为一种方便、性价比高的技术,可以检测大脑皮质不同区域的功能活动,评估认知功能^[9]。

3 运动干预策略对认知功能障碍的作用效果

3.1 AD认知障碍

对于AD患者,运动干预策略是一项经济、有效的治疗措施。MCI是AD的临床前阶段,40%的MCI患者在4年后发展为AD^[10]。此阶段可通过神经可塑性逆转神经变性,运动干预可降低MCI进展为AD的风险。一项针对52例MCI老年人的单盲、

作者单位

1. 首都医科大学北京康复医学院
北京 100144

2. 首都医科大学附属北京康复医院
北京 100144

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81972148)

收稿日期

2020-12-10

通讯作者

公维军

gwj1971@163.com

随机、配对对照试验结果显示,为期24周的锻炼干预后,运动干预组患者的认知、条件反射、肌肉耐力和平衡能力改善明显,知功能下降明显延缓^[11]。Amjad I等^[12]的一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究证实,有氧运动提高了MCI患者的整体认知功能,并且在脑电慢度和复杂性方面有明显改善。一项针对社区AD患者的RCT研究结果表明,参与4个月的家庭运动项目可以改善AD患者的认知和身体功能以及日常生活活动能力^[13]。Guure CB等^[14]对体育活动与认知功能下降风险、全因性痴呆、AD和VCI之间关系的纵向研究进行了系统的综述和荟萃分析,发现体育活动对AD的保护作用强于对其他原因引起的认知障碍、VCI和认知功能减退。运动干预在改善MCI症状及预防减慢认知障碍持续进展方面发挥着重要作用。

3.2 VCI

目前尚无治疗VCI有效的药物疗法,运动干预有望成为一级或二级预防策略。有氧运动可以改善多认知域认知功能。临床研究发现,阻力训练后6个月(每周2~3次)的干预可显著改善整体认知功能,同时在干预后至少18个月保持执行力和整体效益^[15]。Teresa Liu-Ambrose等^[16]开展的一项有氧运动与VCI的临床单盲RCT研究,比较了为期6个月、每周3次的渐进式有氧运动训练项目(aerobic training, AT)与常规护理加教育在认知功能和日常生活能力方面的影响,以及停止训练6个月后的随访评估。证实干预结束时有氧运动干预组在AD评估量表-认知亚量表的评分,6分钟步行试验和舒张压等方面的改善显著高于常规护理对照组。但在干预6个月后的随访评估中,2组没有明显统计学差异。Chun Liang Hsu等^[17]研究发现,有氧运动可改善患轻度VCI老年人的执行功能和相关脑区神经效率。此外,一份关于老年VCI患者运动干预临床随机试验的经济评估表明,运动训练对认知障碍患者是一种有吸引力的潜在成本-效用策略^[18]。

4 运动干预策略潜在的干预机制

4.1 调节突触可塑性,增强神经营养因子的生物利用度

大量文献提及,运动干预策略可通过增加脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor -1, IGF-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等神经营养因子的生物利用度,进而调节运动诱导的突触可塑性机制,增强认知功能^[19]。研究发现运动增加了海马区BDNF基因表达,BDNF在神经元的存活、生长及突触可塑性中起重要作用,有助于学习、记忆能力的提高^[20]。IGF-1和VEGF都能增加神经发生和血管生成,阻止IGF-1或VEGF穿过血脑屏障则会限制运动诱导的海马神经发生^[21]。Boyne P等^[22]证实跑步机高强度间歇训练对BDNF和VEGF有正向调节作用,并提出快速的训练速度和厌氧强度似乎是引发这些分子反应的关键因素。有氧运动(相对于阻力训练)将是提高老年人VEGF浓度的最有效方法,但仍需要更多的研究以得出明确的结论^[23]。高、低强度的抗阻运动都

会增加IGF-1的水平,低强度的运动被认为足以对大脑神经可塑性产生潜在的IGF-1相关益处^[24]。现有研究结果提示,不同形式的锻炼可能会启动不同的途径,有氧训练可能会上调BDNF和VEGF,而阻力训练可能会增加IGF-1浓度。

4.2 增加相关脑区体积及脑血流量,改善氧化平衡

Ten Brinke L F等^[25]进行的一项为期6个月的RCT实验研究了在MCI人群中,有氧训练和阻力训练对海马体积的影响及海马体积变化与记忆变化之间的关系,证实有氧训练显著增加老年女性MCI患者海马体积。一项研究提出八段锦训练可增加右侧海马和双侧扣带前皮质灰质体积,并可增强海马与右角回静息状态下的功能连接^[26]。Rektorova I等^[27]关于无痴呆老年人舞蹈运动干预的研究结果表明,运动干预改善参与者执行功能,诱导枕外侧颞叶皮质厚度增加。相关研究提到活性氧调节在认知功能改善和增加神经发生中起一定作用。动物研究提出运动后脑组织内超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性增强,脑啡肽酶活性增强,导致β淀粉样蛋白降解,这可能是改善记忆和认知功能的原因^[28]。Guiney Hayley等^[29]进行的一项包含55例健康成年人的研究,证实体育锻炼通过改善脑血流量调节从而改善认知功能。长期和定期的体育锻炼被认为与增加认知功能相关脑区体积、脑血流量及改善氧化平衡有关,可有效提高长期记忆、注意力和执行功能等认知域。

4.3 降低血管危险因素

血管危险因素在AD和VCI的疾病发生和进展中普遍存在,高血压、高血脂症等不仅是增加VCI患病率的最主要危险因素,还会通过影响海马组织内神经元纤维缠结和淀粉样斑块的形成进而增加AD患病的风险^[30]。运动训练可以通过控制血管危险因素延缓认知障碍的进展过程^[31]。一项关于运动及生活方式改善的研究结果表明,为期12周的干预,可显著降低参与者血压,改善微血管反应^[32]。芬兰的一项研究表明,每周散步至少2.5 h的人比每周散步不到1 h的人患2型糖尿病的可能性低63%~69%^[33]。一项针对老年人有氧训练试验的荟萃分析发现,干预后高密度脂蛋白显著增加,总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比率降低,与身体成分的变化无关^[34]。上述研究表明,运动干预策略可以有效地降低认知功能障碍的相关危险因素,间接预防或延缓认知功能障碍的发生和发展。

5 小结与展望

随着认知障碍研究的深入,由于药物干预成本高、副作用大、疗效不确切等因素的存在,非药物干预受到越来越多人的重视。从最初的传统的认知功能训练、计算机辅助下的认知训练到运动干预及虚拟现实技术的应用,使非药物干预技术得到快速发展。运动干预通过调节突触可塑性、增强神经营养因子的生物利用度,降低血管危险因素,增加认知功能相关脑区体积及脑血流量,改善氧化平衡等方面对认知功能障碍产生积极作用。尽管运动干预对各类认知障碍的作用机制不同,但都有或多或少的改善。近年来有研究提出认知功能障碍患者同时存在认知功能和运动功能下降,患者跌倒风险较高可能与其双重任

务处理能力下降有关。双重任务是指执行运动任务的同时执行认知任务。轻中度痴呆患者双重任务训练能够改善其步态,提高步行速度和稳定性,提示双重任务训练有可能成为认知障碍患者非常重要的新的干预方式。

总之,应当提倡认知障碍早诊断、早干预,运动干预可以改善认知功能障碍患者的认知与运动功能。应倡导轻度认知障碍患者及健康人形成良好的运动习惯,控制相关危险因素,防止轻度认知障碍进展为痴呆或预防认知障碍的发生。未来的研究中,我们可着眼于新的运动干预方式的研究,如双重任务训练、虚拟现实技术相关运动训练等。也应重点关注运动干预的剂量效应,找到最佳的运动参数,如干预强度、频率,加强随访了解运动干预对认知功能障碍的长期效应。从而能有效减轻患者的痛苦,减轻患者心理负担,降低痴呆的发病率,缓解认知障碍给社会、家庭带来的巨大经济负担。

参考文献

- [1] 李焰生. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2006, 45: 485-487.
- [2] Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias[J]. *Revista De Neurologia*, 2018, 66: 377-386.
- [3] Jia JP, Zhou AH, Wei CB, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10: 439-447.
- [4] Jia JP, Wang F, Wei CB, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10: 1-9.
- [5] Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2012, 4: 40.
- [6] Van Norden AG, Van Dijk EJ, De Laat KF, et al. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: from mutually exclusive to interaction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822: 340-349.
- [7] 李旭东. 认知障碍的神经心理评估[J]. 中国医刊, 2019, 54: 478-482.
- [8] Thomas AG, Dennis A, Rawlings NB, et al. Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise[J]. *Neuroimage*, 2016, 131: 162-170.
- [9] Tempest GD, Reiss AL. The Utility of Functional Near-infrared Spectroscopy for Measuring Cortical Activity during Cycling Exercise[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51: 979-987.
- [10] Petersen RC. Mild cognitive impairment: Transition between aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurologia*, 2000, 15: 93-101.
- [11] Langoni CDS, Resende TL, Barcellos A B, et al. Effect of Exercise on Cognition, Conditioning, Muscle Endurance, and Balance in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial[J]. *J Geriatr Phys Ther*, 2019, 42: 15-22.
- [12] Amjad I, Toor H, Niazi IK, et al. Therapeutic effects of aerobic exercise on EEG parameters and higher cognitive functions in mild cognitive impairment patients[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129: 551-562.
- [13] Vreugdenhil A, Cannell J, Davies A, et al. A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial[J]. *Scand J Caring Sci*, 2012, 26: 12-19.
- [14] Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, et al. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9016924.
- [15] Fiatarone Singh MA, 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: 873-880.
- [16] Liu-Ambrose T, Best JR, Davis JC, et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2016, 87: 2082-2090.
- [17] Hsu CL, Best JR, Davis JC, 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: 184-191.
- [18] Davis JC, Hsiung GR, Bryan S, et al. Economic evaluation of aerobic exercise training in older adults with vascular cognitive impairment: PROMoTE trial[J]. *BMJ Open*, 2017, 7: e014387.
- [19] Bettio L, Thacker JS, Hutton C, et al. Modulation of synaptic plasticity by exercise[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 147: 295-322.
- [20] Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF[J]. *Neuroscientist*, 2012, 18: 82-97.
- [21] Fabel K, Fabel K, Tam B, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18: 2803-2812.
- [22] Boyne P, Meyrose C, Westover J, et al. Effects of Exercise Intensity on Acute Circulating Molecular Responses Poststroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34: 222-234.
- [23] Vital TM, Stein AM, De Melo Coelho FG, et al. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 59: 234-239.
- [24] Rojas Vega S, Knicker A, Hollmann W, et al. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans[J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42: 982-986.
- [25] Ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu L S, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial[J]. *Br J Sports Med*, 2015, 49: 248-254.
- [26] Tao J, Liu J, Chen X, et al. Mind-body exercise improves cognitive function and modulates the function and structure of the hippocampus and anterior cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23: 101834.
- [27] Rektorova I, Klobusiakova P, Balazova Z, et al. Brain structure changes in nondemented seniors after six-month dance-exercise intervention[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141: 90-97.
- [28] Lazarov O, Robinson J, Tang YP, et al. Environmental enrichment reduces Aβ levels and amyloid deposition in transgenic mice[J]. *Cell*, 2005, 120: 701-713.
- [29] Guiney H, Lucas SJ, Cotter JD, et al. Evidence cerebral blood-flow regulation mediates exercise-cognition links in healthy young adults[J]. *Neuropsychology*, 2015, 29: 1-9.
- [30] Hullinger R, Puglielli L. Molecular and cellular aspects of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322: 191-205.
- [31] Phillips SA, Mahmoud AM, Brown MD, et al. Exercise interventions and peripheral arterial function: implications for cardio-metabolic disease[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57: 521-534.
- [32] Gerage AM, Benedetti TRB, Cavalcante BR, et al. Efficacy of a behavior change program on cardiovascular parameters in patients with hypertension: a randomized controlled trial[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2020, 18: eAO5227.
- [33] Gilis-Januszewska A, Lindström J, Tuomilehto J, et al. Sustained diabetes risk reduction after real life and primary health care setting implementation of the diabetes in Europe prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project[J]. *BMC Public Health*, 2017, 17: 198.
- [34] Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis[J]. *Prev Cardiol*, 2005, 8: 206-214.

(本文编辑:唐颖馨)