

# 认知训练对认知障碍患者脑网络拓扑属性影响的研究进展

郭晋瑜<sup>1,3</sup>, 赵娅蓉<sup>2</sup>, 闵国文<sup>2</sup>, 许斐<sup>1</sup>, 李阳<sup>2</sup>

**摘要** 认知障碍疾病是一种以获得性认知功能损害为核心,并导致患者日常生活、工作、学习和社会交往能力减退,伴或不伴行为改变的综合征。目前临床尚无有效药物治愈该疾病,有研究发现人脑具有一定的神经可塑性和功能网络间的代偿,因此通过认知训练等非药物干预手段可以改善患者的认知功能,提高其日常生活能力和生活质量。随着医学影像和神经生理学技术的发展,无创获取大脑的结构和功能信息并基于复杂网络理论构建脑网络成为可能。基于图论的研究表明,认知障碍患者的脑网络在大尺度上具有小世界属性,但其拓扑属性遭到不同程度的破坏,且轻度认知障碍患者的网络属性介于痴呆患者和正常对照组之间,而通过干预后其拓扑属性会有所改善。本文回顾了认知训练可能的神经机制和基于复杂网络的认知障碍疾病患者脑结构功能连接的最新研究,提出可以通过脑网络研究进一步阐释认知训练的神经生理机制,以期为该疾病的早期干预和疗效评价及调整个性化治疗方案提供新的思路。

**关键词** 认知障碍疾病;认知训练;脑功能网络;脑结构网络;拓扑属性

**中图分类号** R741;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201021

**本文引用格式:**郭晋瑜, 赵娅蓉, 闵国文, 许斐, 李阳. 认知训练对认知障碍患者脑网络拓扑属性影响的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(7): 391-395.

痴呆和认知障碍疾病是一种以获得性认知功能损害为核心,并导致患者日常生活、工作、学习和社会交往能力减退,伴或不伴行为改变的综合征<sup>[1]</sup>。目前针对痴呆阶段的治疗大多使用胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,而对于轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)疾病,更多采用的是非药物干预治疗,科学的有氧运动、针灸、艾灸等,可对MCI患者的大脑结构进行重塑或改善脑功能间的代偿<sup>[2,3]</sup>,其中,认知训练对认知障碍疾病的影响更突出<sup>[4]</sup>。

人类的大脑由大量的神经元细胞及突触相互连接形成了一个高度复杂的网络系统,是自然界中最复杂的系统之一,也是大脑进行信息处理和认知表达的生理基础<sup>[5]</sup>。根据复杂网络理论,该系统可分为具有拓扑属性的脑结构和脑功能网络,前者研究大脑的生理结构变化,主要通过对弥散张量成像中的纤维束追踪构建该网络;后者研究各脑功能区间的神经协作关系,主要通过静息态功能磁共振中各脑区间神经活动的相互依赖关系构建该网络。进一步采用基于图论的复杂网络分析方法可对上述两种网络的拓扑属性进行分析,特别是“小世界网络属性”的引入更进一步揭示了大脑结构分割和功能整合间的关系,从而利于探究大脑内部的工作机制。研究表明认知障碍疾病患者脑网络的拓扑结构出现异常改变且小世界属性出现不同程度的衰减<sup>[6]</sup>,这为认知障碍疾病的早期诊断和疗效评价提供了新的临床指标。

本文总结了认知训练前后认知障碍患者脑网络拓扑属性变化的最新研究进展,以期通过基于图

论的复杂网络分析方法对认知训练的神经生理学机制进行进一步的阐释。

## 1 认知训练可以早期干预及预防认知障碍疾病

认知训练是指通过对患者不同认知域和认知加工过程的训练来提升其认知功能、增加认知储备的非药物干预手段<sup>[7]</sup>。大量研究和数据显示认知训练可以早期干预及预防认知障碍疾病。Kelvin等<sup>[8]</sup>对进行认知训练的36个随机对照试验中2 551例MCI或痴呆患者的训练结果的荟萃分析显示认知训练可显著改善患者的整体认知功能和抑郁状态,进而提高其日常生活能力和质量。Hill等<sup>[9]</sup>对17项随机对照试验结果的荟萃分析也支持计算机辅助下认知训练可显著改善MCI患者的整体认知功能,其中在注意力、工作记忆、语言学习记忆等认知域中的影响更具有统计学意义,而针对痴呆患者仅在沉浸式技术的试验中有所改善。Alex等<sup>[10]</sup>开展的荟萃分析纳入33项针对轻中度痴呆患者的认知干预研究,结果显示认知训练相较于其他非药物干预手段(包括认知刺激或康复)在治疗结束后对患者的整体认知功能和言语流利性方面有更积极的影响,并可维持一定的时间。同时,认知训练积极的一方面是尚未有相关不良反应的报告。

## 2 认知训练防治认知障碍疾病可能的神经生理学基础

近年来,越来越多的神经影像学研究发现老年人的大脑仍具有一定的神经可塑性及脑区功能间

### 作者单位

1. 山西医科大学第一临床医学院  
太原 030001

2. 山西医科大学第一医院神经内科  
太原 030001

3. 晋中太谷白塔医院  
山西 晋中 030800

### 收稿日期

2020-10-08

### 通讯作者

李阳 docliyang  
@163.com

的代偿。通过核磁共振的脑结构和功能成像技术,研究者们发现进行认知训练后患者相关脑区的大脑皮质厚度增加,灰质体积提高,任务区域激活增强及脑区间的功能连通性变大。Patricia等<sup>[11]</sup>的研究认为随着衰老,大脑的结构及功能会退化,但是大脑会出现代偿性的神经通路,从而保持认知功能的正常。而许多因素例如吸烟、心血管疾病、较低的受教育年限等会削弱这种代偿引起大脑失衡,从而影响认知。另一方面,认知训练既可直接增强认知功能,也可通过激活大脑的代偿通路建立新的神经通路,从而激活大脑功能区,影响认知功能。他还提出学习一种技能可以激活特定的功能区,而随着技能的成熟,会出现新的功能区的激活。这表明长时间的认知训练对认知功能的改善更有益。Cabeza等<sup>[12]</sup>认为老年人的认知功能在双侧大脑半球呈不同程度的衰退,当执行任务时,可能激活完成该任务的特定区域的对侧脑区来进行代偿,而认知训练可通过促进脑功能区间的代偿改善认知功能。Belleville等<sup>[13,14]</sup>在上述研究的基础上提出认知训练类型可能是大脑激活模式的决定因素,不同的训练内容会导致不同的大脑变化,而相同的训练内容进行多次重复训练也会导致该脑区激活的减少,因此自适应的认知训练可能更有利于脑区功能间的代偿。

在以上基于神经可塑性及脑区功能间代偿的理论研究中,我们发现认知训练可以通过神经血管耦合增加相关认知功能脑区的血液供给,增强脑区间的神经活动和功能连接,从而对整体的脑网络进行优化,其中患者脑网络中的默认模式网络、额顶叶网络和执行网络因受优化影响最大成为考察大脑神经可塑性的良好的评价指标,但上述理论研究均存在一定的局限性且没有宏观方面对脑网络的整体变化进行更深入的研究。因此,将脑网络采取特定的方法构建出具有拓扑属性的复杂网络模型,并结合图论理论进行认知训练前后脑网络宏观变化的分析可能更有利于阐释认知训练的神经生理学机制,从而为认知障碍疾病的早期预防及治疗提供更多的选择。

### 3 认知障碍患者大脑网络存在拓扑属性差异

#### 3.1 构建人脑网络的图论模型

人脑是一个复杂而又相互连接的网络,在该网络中,将大脑的结构区域抽象为节点,将各脑区间的结构或者功能连接关系作为边即可构建出一个网络关系矩阵,采取数学中常用的图论模型分析方法可对人脑网络进行拓扑结构及小世界属性的分析。目前复杂网络研究中常使用的拓扑参数及其象征意义有以下几种:集群系数(*clustering coefficient*, *Cp*)和局部效率(*local efficiency*, *Eloc*)是功能分化指标,衡量了网络内局部区域信息的传输能力,也在一定程度上反映了该网络防御随机攻击的能力,*Cp*越大表明网络越稳定;最短路径长度(*shortest path length*, *LP*)和全局效率(*global efficiency*, *Eglob*)是功能整合指标,衡量了网络的全局信息传输能力,*Lp*越小表明脑区间传递信息的速度就越快,网络越高效;中心度(*centrality*)衡量了大脑结构区域特性,中心度最大的节点认为是网络中的核心节点(*hub*)。此外,Humphries等<sup>[15]</sup>将其中两个参数特征性集群系数 $\gamma$

和特征性最短路径长度 $\lambda$ 统一为一个标量 $\sigma=\gamma/\lambda$ 来衡量网络的“小世界”特性,当 $\sigma>1$ 时表明网络具有小世界属性,且 $\sigma$ 越大代表网络的“小世界”属性越强。研究表明,正常人脑网络具备小世界属性,即大脑结构区域间存在高效整合信息的最短路径分布及稳定抵御攻击的局部连通能力。

#### 3.2 认知障碍患者大脑网络拓扑属性失调

3.2.1 认知障碍患者脑结构网络拓扑属性失调 认知障碍患者的大脑网络研究显示,通过对结构磁共振成像(*structural magnetic resonance imaging*, *sMRI*)中的灰质体积或皮质厚度等形态学指标进行图论分析,发现患者脑结构网络存在拓扑属性的失调。Mårtensson等<sup>[16]</sup>的一项随机对照研究纳入586例受试者,该研究对sMRI参数中的灰质体积和皮质厚度同时进行图论分析和比较,发现AD患者较正常对照组表现出脑结构网络中更显著的最短路径长度的增加和全局效率的下降,这表明AD患者的脑结构网络虽然仍具备一定的“小世界”属性,但其网络的整体信息传输能力遭到破坏。同时,该研究提示使用结构磁共振中的皮质厚度参数用于构建图论模型具备更高的特异性和灵敏度,这为AD疾病的早期诊断提供了新的方向。另一项Phillips等<sup>[17]</sup>的研究同样利用皮质厚度构建脑结构网络,发现MCI患者的 $\sigma$ 处于AD患者和正常对照组之间,但其相对大小取决于相关策略。Lin等<sup>[18]</sup>的研究也支持上述观点,它使用多参数图理论分析了认知障碍患者的脑结构网络,发现该网络拓扑属性的破坏主要集中在额叶、枕叶及边缘系统内的区域。

近年来,随着弥散张量成像(*diffusion tensor imaging*, *DTI*)技术的发展,目前可通过非侵入的方式研究大脑白质纤维的变化,并利用白质纤维束追踪构建脑结构网络。Zhang等<sup>[19]</sup>通过DTI成像中相邻脑区间平均弥散度的相关性构建皮质扩散性图论理论分析网络,该研究证实aMCI患者和AD患者存在网络小世界属性的异常改变,表现为较高的集群系数和最短路径长度,且aMCI患者的平均网络连接度介于二者之间,同时,Zhang通过多元回归分析还发现患者脑结构网络的特征性参数与病情呈负相关,此外,aMCI患者的嗅觉皮质和中脑回与其他脑区的连通性最先遭到破坏,借此可有助于早期识别临床前AD患者。Dainau等<sup>[20-22]</sup>的研究通过被试者的全脑扩散加权图像构建脑结构网络,同样证实上述观点,并发现MCI患者的网络拓扑属性的异常改变更多地发生在脑区间连接稀疏的区域。

上述研究通过采用不同的sMRI形态学参数或DTI加权策略构建出认知障碍患者的脑结构网络,总体来说,患者的脑结构网络的拓扑属性发生了异常改变,如网络中平均最短路径长度的增加和小世界属性的下降,同时随着病情的进展,该网络拓扑属性的破坏逐渐严重,这为早期诊断认知障碍疾病提供了新的思路。

3.2.2 认知障碍患者脑功能网络拓扑属性失调 脑功能网络主要研究脑功能区神经活动的协作关系。由于脑电信号的高时间分辨率,脑电图(*electroencephalography*, *EEG*)最早被用于脑功能网络的研究。Vecchio等<sup>[23-25]</sup>通过对AD患者海马体积和脑功能网络小世界特征相关性的研究发现在双侧大脑半球,二者

的相关性没有明显差异,但是在 $\gamma$ 、 $\theta$ 、 $\delta$ 、 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 等频段,海马体积越大,被试者的 $\sigma$ 就越高,表明随着认知障碍疾病的进展,患者的海马体积逐渐萎缩,脑功能网络的小世界属性也逐渐变差。Frantzidis等<sup>[26]</sup>也证实MCI患者、AD患者和正常被试者的脑功能网络均表现出小世界属性,同时认知障碍患者的 $\sigma$ 和Cp存在不同程度的下降,对于MCI患者的网络拓扑属性介于中间状态,考虑可能是该患者的脑区功能间仍存在一定的代偿机制,而该机制的缺失会进一步导致脑功能网络的崩溃,从而进展为轻度痴呆。另一项有关睁眼和闭眼条件下脑电信号改变的研究中,Miraglia等<sup>[27]</sup>发现在 $\theta$ 和 $\delta$ 频段处,睁眼条件下MCI患者和AD患者的脑功能网络属性相似,闭眼条件下MCI患者的小世界网络属性增强到正常对照组水平,而其他两组在睁闭眼条件下网络属性波动较小,进一步证实MCI患者表现出介于正常对照和AD患者之间的网络拓扑结构,属于认知障碍疾病的过渡阶段。

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)相比EEG可更直观地反映大脑内连续的脑活动,通过计算不同脑区间时间序列的相关性可以构建更接近真实的脑功能网络。Li等<sup>[28]</sup>对39项随机对照试验结果的荟萃分析证实认知障碍患者的脑功能网络出现不同程度的破坏,并通过网络中的代偿机制完成认知任务,相比较正常被试者,MCI患者主要表现在默认模式网络、额顶叶和视觉网络等区域的过度激活,而AD患者还额外存在腹侧注意网络区域的激活,二者共同存在着相似的代偿性功能网络。Liu等<sup>[29]</sup>分别使用L1范数正则化和皮尔森相关系数方法构建了脑功能网络的图论模型,发现AD患者、MCI患者及正常对照组的脑功能网络均呈现出小世界拓扑结构,但是AD患者的特征性集群系数 $\gamma$ 和功能性网络局部效率Eloc显著降低,小世界属性更差,同时在AD疾病的进展中, $\gamma$ 和Eloc最先受损,Liu还发现相比较两种方法,通过L1范数正则化构建的脑功能网络图论模型对AD早期脑网络的变化更敏感,可能成为新的认知障碍疾病诊断的生物标记物。

上述研究通过采用EEG脑区信号的时域相关性或fMRI脑区间时间序列的相关性构建出认知障碍患者的脑功能网络,相比较脑结构网络,两者的拓扑属性差异表现在前者早期出现集群系数的下降,通过有效科学的治疗及非药物干预手段,认知障碍患者的脑功能网络拓扑属性可得到明显改善,这为进一步研究认知障碍疾病的神经生理机制提供了新的方法学指导。

**3.2.3 认知障碍患者脑结构/功能网络耦合协同研究** 近年来,大量研究表明认知障碍患者的临床表现与脑结构网络和功能网络的异常连接有关。因此,有研究分别收集这两种独立模式参数同时构建脑功能和结构网络,从而探索二者之间的关系。Dai等<sup>[30]</sup>发现脑功能网络和结构网络并不是一对一关系,即分割相同的大脑区域作为节点,结构网络中未形成连接的两个脑区在功能网络中出现了信号的增强,这表明在结构上并没有连接的两个脑区可以通过一定的功能连接相互影响。同时Dai等还发现AD患者的脑网络拓扑结构较正常对照组有显著的破坏,但是在默认网络区域脑结构和功能网络间的耦合增加,表明认知

障碍患者的脑网络之间存在一定的联合协作关系。Zhu等<sup>[31]</sup>通过多模式DTI/fMRI研究发现将两种独立模式的网络参数融合在一起可以得到一组区分能力最强的功能连接体,具有很高的敏感性和特异性,在识别MCI患者和正常人群时达到95%以上的准确性,这对认知障碍疾病的诊断提供了新的神经影像学生物标记物。以上研究证实认知障碍患者的脑功能网络和脑结构网络之间存在一定的耦合协同连接,这有助于进一步理解认知障碍疾病的神经生理机制。

**3.2.4 非药物干预可以纠正脑功能网络拓扑属性的失调** 之前的大量研究均证实认知障碍患者脑结构和脑功能网络的拓扑属性遭到不同程度的破坏,根据神经可塑性机制,对患者进行非药物干预可以改善其认知情况及脑网络间的功能联通性。一项随机对照的多国多中心研究发现使用营养食品Souvenaid进行营养干预后,在 $\beta$ 波段,实验组认知障碍患者脑功能网络的集群系数 $\gamma$ 起初有所下降,随后回升至基线期并保持稳定,小世界属性在干预后得以恢复;对照组患者脑功能网络的集群系数 $\gamma$ 在整个试验周期均持续下降,小世界属性遭到破坏,这表明营养干预可以纠正脑功能网络拓扑属性的失调<sup>[32]</sup>。Frantzidis等<sup>[33]</sup>通过一项历时6月的传统舞蹈训练研究发现训练组受试者的脑功能网络拓扑结构的最短路径长度LP较对照组明显减小,同时该研究认为舞蹈训练通过涉及中等程度的有氧运动和观察学习运动技能而有效地诱导受试者的神经可塑性,使训练组受试者小世界属性得以改善,从而更好地增加了全局网络间的信息流通和网络节点的功能重组。Bai等<sup>[34]</sup>通过脑功能网络研究发现MCI患者相较正常被试者出现网络小世界属性的丧失,具体表现为更大的集群系数和最短路径长度,表明网络的全局信息处理能力下降,同时在经过位置较深的针刺治疗后MCI患者的脑功能网络拓扑属性较前有所恢复。

近年来,随着互联网技术的发展和居民生活水平质量的提高,计算机辅助下的认知训练越来越受欢迎,成为认知障碍患者非药物治疗的选择之一,Liao等<sup>[35]</sup>认为基于计算机的认知训练可以明显改善患者的认知功能,其中虚拟现实技术更有助于康复塑造大脑健康。Eunhee等<sup>[36]</sup>同意上述观点,并认为混合现实技术在改善患者视空间工作记忆方面更具特色。然而,Butler等<sup>[37]</sup>对上述观念存在争议,认为在认知功能正常的老年人中,认知训练能提高所训练领域的认知能力,而关于预防或延缓认知衰退或痴呆症的证据不足。Gates等<sup>[38]</sup>同样表明现有的证据不允许我们确定计算机辅助下的认知训练是否能预防临床痴呆症或改善、维持认知障碍患者的认知功能。因此,借助基于图论理论的复杂网络分析方法,探究认知训练前后受试者脑网络的变化情况更有助于明确该治疗方法的有效性及其神经生理学机制,为患者预防及早期治疗认知障碍疾病提供帮助。

#### 4 限制和展望

目前,认知训练被认为可以通过诱导人脑神经可塑性的发生及促进脑区功能间的代偿作用来改善认知障碍患者的认知功能,其中基于互联网和计算机系统的自适应训练因其操作便捷

可以居家应用以及具有较高的个性化针对方案等特点更加被广泛应用。然而,对于认知训练能否预防或延缓认知衰退及痴呆症的证据尚且不足,主要存在的争议是缺乏多维度的客观的认知功能变化的疗效评价指标,通过人脑网络拓扑属性的变化情况来评估认知训练的有效性可能成为一种新的疗效评价指标,未来可以借助基于图论的复杂网络分析方法,开展临床对照研究,对认知训练前后患者的脑网络拓扑属性的变化情况进行探索,从而更进一步地阐释认知训练可能存在的神经生理学机制。关于构建图论模型,临床上现常通过对弥散张量成像中的纤维束追踪构建大脑结构网络,通过对静息态功能磁共振中各脑区间神经活动的相互依赖关系构建大脑功能网络。对上述网络进行小世界属性的分析则可以进一步明确大脑结构分割和功能整合间的关系,从而利于探究大脑内部的工作机制。研究者们发现在MCI患者、AD患者及正常人群的大脑网络中均存在小世界属性,但是AD患者的脑网络结构拓扑属性破坏较重,小世界属性下降最明显,而MCI患者的小世界属性介于二者之间,且有研究证实通过饮食、运动、针刺等非药物干预治疗后认知障碍患者的脑网络小世界属性会有不同程度的改善,即大脑的神经可塑性和脑网络的代偿机制。本文希望可以借此进一步从神经生理学角度证实认知训练的有效性,以期对认知障碍患者的早期诊疗提供新的思路。

然而,该方法的局限性是关于认知障碍患者全脑网络研究还处于起步阶段,在大尺度上构建脑结构功能网络中没有统一的金标准,采用不同的网络节点和边的定义会影响网络的拓扑属性,其次数据分析过程中阈值的选择和不同的数据模态也有影响。但随着未来医学影像技术、大尺度多模态数据整合技术及统计学方法等技术的不断发展,使用认知障碍患者大脑网络结构和功能的分析进行干预手段的疗效评价及预测疾病并个性化调整治疗方案将成为现实。

参考文献

[1] 中国痴呆与认知障碍指南写作组,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. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98: 965-970.

[2] 叶柄照,夏锐,邱娉婷,等. 有氧运动对轻度认知障碍患者脑结构重塑的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 36-39.

[3] 冯华,李瑶. 针灸治疗改善老年轻度认知功能障碍患者认知功能及生活质量的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 89-90, 92.

[4] Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. J Neurology, 2018, 90: 126-135.

[5] Lichtman JW, Livet J, Sanes JR. A technicolour approach to the connectome[J]. J Nat Rev Neurosci, 2008, 9: 417-422.

[6] He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease[J]. J Neurosci, 2008, 28: 4756-4766.

[7] 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: 4-8.

[8] Chan JYC, Chan TK, Kwok TCY, et al. Cognitive training interventions and depression in mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Age Ageing, 2020, 49: 738-747.

[9] 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]. J Psychiatry, 2017, 174: 329 - 340.

[10] Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, et al. Cognitive training for people with mild to moderate dementia[J]. J Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3: CD013069.

[11] Reuter-Lorenz PA, Park DC. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition[J]. J Neuropsychol Rev, 2014, 24: 355-370.

[12] Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model[J]. J Psychol Aging, 2002, 17: 85-100.

[13] Lövdén M, Bodammer NC, Kühn S, et al. Experience-dependent plasticity of white-matter microstructure extends into old age[J]. J Neuropsychologia, 2010, 48: 3878-3883.

[14] Belleville S, Mellah S, de Boysson C, et al. The pattern and loci of training-induced brain changes in healthy older adults are predicted by the nature of the intervention[J]. PLoS One, 2014, 9: e102710.

[15] Humphries MD, Gurney K, Prescott TJ. The brainstem reticular formation is a small world, not scale-free, network[J]. J Proc R Soc Lond B Biol Sci, 2006, 273: 503-511.

[16] Mårtensson G, Pereira JB, Mecocci P, et al. Stability of graph theoretical measures in structural brain networks in Alzheimer's disease[J]. J Sci Rep, 2018, 8: 11592.

[17] Phillips DJ, McGlaughlin A, Ruth D, et al. Graph theoretic analysis of structural connectivity across the spectrum of Alzheimer's disease: The importance of graph creation methods[J]. J Neuroimage Clin, 2015, 7: 377-390.

[18] Lin SY, Lin CP, Hsieh TJ, et al. Multiparametric graph theoretical analysis reveals altered structural and functional network topology in Alzheimer's disease[J]. J Neuroimage Clin, 2019, 22: 101680.

[19] Zhang B, Zhang X, Zhang F, et al. Characterizing topological patterns in amnesic mild cognitive impairment by quantitative water diffusivity[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43: 687-697.

[20] Daianu M, Jahanshad N, Nir TM, et al. Rich club analysis in the Alzheimer's disease connectome reveals a relatively undisturbed structural core network[J]. J Hum Brain Mapp, 2015, 36: 3087-3103.

[21] Sulaimany S, Khansari M, Zarrineh P, et al. Predicting brain network changes in Alzheimer's disease with link prediction algorithms[J]. J Mol Biosyst, 2017, 13: 725-735.

[22] Daianu M, Jahanshad N, Nir TM, et al. Algebraic connectivity of brain networks shows patterns of segregation leading to reduced network robustness in Alzheimer's disease[J]. Comput Diffus MRI, 2014, 2014: 55-64.

[23] Vecchio F, Miraglia F, Quaranta D, et al. Cortical connectivity and memory performance in cognitive decline: A study via graph theory from EEG data[J]. J Neuroscience, 2016, 316: 143-150.

[24] Vecchio F, Miraglia F, Piludu F, et al. "Small World" architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: a study via graph theory from EEG data[J]. J Brain Imaging Behav, 2017, 11: 473-485.

[25] Vecchio F, Miraglia F, Judica E, et al. Human brain networks: a graph theoretical analysis of cortical connectivity normative database from EEG data in healthy elderly subjects[J]. J Geroscience, 2020, 42: 575-584.

[26] Frantzidis CA, Vivas AB, Tsolaki A, et al. Functional disorganization of small-world brain networks in mild Alzheimer's Disease and amnesic Mild Cognitive Impairment: an EEG study using Relative Wavelet Entropy (RWE)[J]. J Front Aging Neurosci, 2014, 6: 224.

[27] Miraglia F, Vecchio F, Bramanti P, et al. EEG characteristics in "eyes-open" versus "eyes-closed" conditions: Small-world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration[J]. J Clin Neurophysiol, 2016, 127: 1261-1268.

[28] Li HJ, Hou XH, Liu HH, et al. Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 fMRI studies[J]. J Hum Brain Mapp, 2015, 36: 1217-1232.

[29] Liu H, Hu H, Wang H, et al. A Brain Network Constructed on an L1-Norm Regression Model Is More Sensitive in Detecting Small World

Network Changes in Early AD[J]. J Neural Plast, 2020, 2020: 9436406.

[30] Dai Z, Lin Q, Li T, et al. Disrupted structural and functional brain networks in Alzheimer's disease[J]. J Neurobiol Aging, 2019, 75: 71-82.  
 [31] Zhu D, Li K, Terry DP, et al. Connectome-scale assessments of structural and functional connectivity in MCI[J]. J Hum Brain Mapp, 2014, 35: 2911-2923.  
 [32] de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study[J]. PLoS One, 2014, 9: e86558.  
 [33] Zilidou VI, Frantidis CA, Romanopoulou ED, et al. Functional Re-organization of Cortical Networks of Senior Citizens After a 24-Week Traditional Dance Program[J]. J Front Aging Neurosci, 2018, 10: 422.  
 [34] Bai L, Zhang M, Chen S, et al. Characterizing acupuncture de qi in mild cognitive impairment: relations with small-world efficiency of functional brain networks[J]. J Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 304804.

[35] 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]. J Phys Rehabil Med, 2020, 56: 47-57.  
 [36] Park E, Yun BJ, Min YS, et al. Effects of a Mixed Reality-based Cognitive Training System Compared to a Conventional Computer-assisted Cognitive Training System on Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study[J]. J Cogn Behav Neurol, 2019, 32: 172-178.  
 [37] Butler M, McCreedy E, Nelson VA, et al. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline?: A Systematic Review[J]. J Ann Intern Med, 2018, 168: 63-68.  
 [38] Gates NJ, Vernooij RW, Di Nisio M, et al. Computerised cognitive training for preventing dementia in people with mild cognitive impairment[J]. J Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3: CD012279.

(本文编辑:王晶)

(上接第387页)

治疗PD患者运动症状的多中心、双盲RCT较少;④各研究由于患者临床特征、WBV参数设置以及治疗周期的差异,也可能造成偏倚。

综上所述,WBV在改善PD患者的平衡功能与步态表现具有一定的优势,尤其针对于药物响应较差的PD患者,其生活质量有所提高,值得在临床工作中进一步推广应用。

# 参考文献

[1] 林璐,王海燕,廖维靖.重复经颅磁刺激治疗帕金森病运动症状的研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2020,42: 570-572.  
 [2] 杨智权,马玉宝,黄佩玲,等.《欧洲帕金森病物理治疗指南》评定方法解读[J].中国康复理论与实践,2020,26: 493-496.  
 [3] Molina E, Carlos E, Ingrid E, et al. Comparison of the effect of whole-body vibration therapy versus conventional therapy on functional balance of patients with Parkinson's disease: adding a mixed group[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121: 721-728.  
 [4] Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work and what its potential might be[J]. Eur J Appl Physiol, 2010, 108: 877-904.  
 [5] Dincher A, Markus S, Georg W. Analysis of the effects of whole-body vibration in Parkinson's disease-Systematic review and meta-analysis[J]. PM R, 2019, 11: 640-653.  
 [6] Ebersbach G, Edler D, Kaufhold O, et al. Whole Body Vibration Versus Conventional Physio-therapy to Improve Balance and Gait in Parkinson's Disease[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2008, 89: 399-403.  
 [7] Arias P, Chouza M, Vivas J, et al. Effect of Whole Body Vibration in Parkinson's Disease: A Controlled Study[J]. Mov Disord, 2009, 6: 891-898.  
 [8] Chouza M, Arias P, Vinas S, et al. Acute Effects of Whole-Body Vibration at 3, 6, and 9 Hz on Balance and Gait with Parkinson's Disease[J]. Mov Disord, 2011, 5: 920-921.  
 [9] Kaut O, Allert N, Coch C, et al. Stochastic resonance therapy in Parkinson's disease[J]. Neuro Rehabilitation, 2011, 28: 1-6.  
 [10] Gaßner H, Janzen A, Schwirtz A, et al. Random Whole Body Vibration over 5 Weeks Leads to Effects Similar to Placebo: A Controlled

Study in Parkinson's Disease[J]. Parkinsons Dis, 2014, 2014: 386495.  
 [11] Kaut O, Brenig D, Marek M, et al. Postural Stability in Parkinson's Disease Patients Is Improved after Stochastic Resonance Therapy[J]. Parkinsons Dis, 2016, 2016: 7948721.  
 [12] Dincher A, Paula B, Georg W, et al. Effect of whole-body vibration on freezing and flexibility in Parkinson's disease-a pilot study[J]. Neurol Sci, 2021, 42: 2795-2801.  
 [13] 曾杜纯,田亮,谭同才,等.全身振动联合多重运动策略训练对帕金森患者运动功能及日常生活能力的影响[J].中国康复医学杂志,2020,35: 1486-1488.  
 [14] 李伟,公维军,高磊,等.《欧洲帕金森病物理治疗指南》康复方案解读[J].中国康复理论与实践,2020,26: 614-620.  
 [15] Wood B, Bilclough J, Bowron A, et al. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective and multidisciplinary study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72: 721-725.  
 [16] 廖宗峰,金迪,李赛君,等.帕金森病患者病耻感调查及影响因素分析[J].神经损伤与功能重建,2020,15: 627-630.  
 [17] Goetz C. Jean-Martin Charcot and his vibratory chair for Parkinson disease[J]. Neurology, 2009, 73: 475-478..  
 [18] Luo J, Mcnamara B, Moran K. The use of vibration training to enhance muscle strength and power[J]. Sports Med, 2005, 35: 23-41.  
 [19] Raval A, Schatz M, Bhattachary P, et al. Whole Body Vibration Therapy after Ischemia Reduces Brain Damage in Reproductively Senescent Female Rats[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19: 2749.  
 [20] Yang Z, Miller T, Xiang Z, et al. Effects of different vibration frequencies on muscle strength, bone turnover and walking endurance in chronic stroke[J]. Randomized Controlled Trial, 2021, 11:121.  
 [21] Cardinale M, Pope MH. The effects of whole body vibration on humans: Dangerous or Advantageous?[J]. Acta Physiol Hung, 2003, 90: 195-206.  
 [22] King L, Almeida Q, Ahonen H. Short-term effects of vibration therapy on motor impairments in Parkinson's disease[J]. Neuro Rehabil, 2009, 25: 297-306.  
 [23] Miller IN, Cronin A. Gender Differences in Parkinsons Disease: Clinical Characteristics and Cognition[J]. Mov Disord, 2010, 25: 2695-2703.  
 [24] Nabila D, Qinglin Pei, Peter S, et al. Sex Differences in the Clinical Progression of Parkinson's Disease[J]. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2016, 45: 749-756.

(本文编辑:王晶)