

· 综述 ·

主观认知下降非药物干预研究进展

翟延¹, 张鹏熙¹, 苏同生^{2*}

(¹ 陕西中医药大学针灸推拿学院, 陕西 咸阳 712046; ² 陕西省中医医院针灸三科, 西安 710003)

【摘要】 主流观点认为主观认知下降(SCD)是阿尔茨海默病(AD)的临床前长达10余年的隐匿性阶段,其客观神经心理学功能处于正常范围,但脑内病理改变已经出现,在近年来被视为预测及早期干预AD的关键时期。由于在SCD阶段进行药物干预并不适用,因此积极探索非药物干预途径成为目前研究的主要方向。本文旨在总结评价SCD国内外非药物干预最新研究进展,以期为临床提供防治AD的有效策略。

【关键词】 阿尔茨海默病; 主观认知下降; 非药物干预

【中图分类号】 R246.6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.013

Research progress in non-pharmacologic interventions in subjective cognitive decline

ZHAI Yan¹, ZHANG Peng-Xi¹, SU Tong-Sheng^{2*}

(¹ School of Acupuncture and Massage, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; ² Third Department of Acupuncture, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

【Abstract】 The mainstream holds subjective cognitive decline (SCD) as more than ten-year latent preclinical stage of Alzheimer's disease (AD). Due to its normal objective neuropsychological function and the presence of pathological changes in the brain, SCD has been regarded as a key period for the prediction and early intervention of Alzheimer's disease in recent years. Since pharmacologic interventions in the SCD stage is not applicable, active non-pharmacologic interventions and effective prevention have become the main orientation of the current research. This paper aims to summarize and evaluate the latest research progress of non-pharmacologic interventions in SCD both in China and in other countries to provide effective strategies for AD prevention and treatment clinically.

【Key words】 Alzheimer's disease; subjective cognitive decline; non-pharmacologic interventions

This work was supported by the Key Research and Development Project of Shaanxi Province (2020ZDLSF04-03).

Corresponding author: SU Tong-Sheng, E-mail: chinasuts@126.com

主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)是指患者主观感受到认知水平较前下降,而神经心理检测未达异常范围,且排除急性事件引起的认知下降。这一概念由主观认知下降概念启动组在2016年总结并提出^[1]。2011年美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会发布的痴呆诊断指南,将阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)临床前期分为2个阶段,即SCD阶段和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段^[2]。AD又称老年性痴呆,是一种进行性认知损害的神经系统退行性疾病,是严重影响个人生活能力的不可逆性全面智能衰退。纵向研究表明,SCD在3年内进展为

MCI或AD的风险高达40%~62%^[3],一项荟萃分析表明,患有SCD者患AD的可能性是正常老年人的2倍^[4]。SCD具有和AD相类似的病理改变,如海马体容积缩小、颞叶和额叶脑葡萄糖代谢率异常、脑脊液A β 242下降及磷酸化tau蛋白上升等^[5,6],均表明了SCD个体可作为患AD的高风险人群。

目前尚无应对AD的有效方法,SCD的提出为解决AD神经退行病变提供了可能。然而考虑到SCD病因的异质性,药物预防疗效和毒副作用尚不确定。而AD一级预防提出调整生活方式能降低发病率,同时某些发病因素,如教育程度低、高血压、肥

收稿日期: 2020-10-27; 接受日期: 2021-01-21

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2020ZDLSF04-03)

通信作者: 苏同生, E-mail: chinasuts@126.com

胖、糖尿病、晚年抑郁症、缺乏运动等归为可预防风险^[3]。本文拟探讨非药物干预措施对SCD患者的防治效果。

1 体育锻炼

据文献报道,缺乏运动是目前全球人类死亡的第四大危险因素。通常情况下,老年人运动时间和强度会随运动功能的减弱而下降^[7]。系统评价表明,长期久坐与认知能力差有关^[8]。Nagamatsu等^[9]招募了86位年龄在70~80岁有主观记忆障碍的老年女性,对其进行6个月的运动试验,结果发现,身体整体表现与空间记忆呈显著相关性,支持了身体活动与认知功能之间的联系,且有氧运动可显著改善语言记忆和学习能力。有氧运动在改善大脑执行功能方面同样有积极作用,其机制可能是人体在运动后心肺功能提升,加快大脑前额叶皮质区血流水平,促进产生脑源性神经营养因子以及激活神经内分泌通路,增强前额叶、枕叶前扣带回等区域的功能连接并提升神经网络的整体效率^[10]。在AD患者及MCI早期阶段可有海马体萎缩现象,而海马体对记忆功能至关重要。国外研究发现,有氧运动对维持海马体体积有积极作用,通过为期3个月的无对照试验,有氧运动参与者的海马齿状回的血容量明显超过基线^[11]。另外,无氧运动提供的不同生理系统运动模式对执行功能亦有正面影响,但运动功能较差者并不适用。

此外,太极拳和八段锦作为中医传统功法,其低强度、高协调性的运动方式也被发现对记忆功能有积极作用。Tao等^[12]证实了太极拳和八段锦均可显著增加与记忆和认知相关联的岛顶、颞中叶和壳状灰质中的灰质体积。另有研究表明协调性运动较有氧运动在影响老年人视觉表现、工作记忆、认知灵活相关能力方面效果更佳^[13]。因此在为SCD患者制定个性化治疗方案时应结合其体质、既往运动习惯和兴趣等,有助于提高患者依从性。

2 认知训练

认知训练是基于脑神经可塑性原理,针对一个或多个特定的认知领域进行标准化锻炼的重复练习。与传统的纸笔训练相比,计算机网络应用程序更能满足新颖和广泛的活动需求和标准化练习以适应个人能力。例如,49例55岁以上的SCD患者参与了为期8周的随机对照试验^[14],结果显示,综合心理刺激计划的患者在提高认知能力和改善焦虑症

状方面更有效,单纯计算机训练对参与者的认知和情感功能有影响,在提高短期记忆方面效果显著。近年来随着智能手机在人群中的广泛应用,Oh等^[15]开展了一项基于智能手机的认知训练,结果显示,试验组患者工作记忆分数和听觉-言语分数均显著高于对照组患者,并且训练效果可维持相当长时间。总的来说,基于计算机和智能手机等新技术的认知训练比传统干预手段更有优势,其能够摆脱时间和空间上的限制,极大地降低医疗系统的负担,为SCD提供了新的非药物干预方法和证据。

3 饮食建议

新兴证据表明饮食与认知之间存在关联^[16]。地中海饮食作为一种以植物为基础、富含抗氧化剂的饮食模式而被熟知。其主要特征是摄入大量果蔬、豆类、全谷类、鱼类、橄榄油和少量加工食品。其可能通过以下机制对认知产生影响:(1)减少血管危险因素,如控制低密度脂蛋白胆固醇,增加有利的高密度脂蛋白胆固醇,从而改善大脑血供;(2)抗氧化应激,降低神经元死亡和毒性蛋白沉积风险;(3)降低脑部炎症,如神经病变斑块中C反应蛋白和脑神经纤维缠结^[17]。一项大型临床观察共纳入51529例年龄范围在40~75岁的美国男性,通过26年长期观察,结果证明长期坚持地中海饮食与较低的主观认知功能密切相关,表明健康的饮食习惯可以预防或延缓认知能力下降^[18]。

另外,生酮饮食也可改善大脑营养状态,它是一种高脂肪低碳水化合物的饮食,以类似空腹的方式代替葡萄糖为中枢神经供能,减轻人体因糖代谢受损而引起认知下降的影响,如炎症、氧化应激、毒性蛋白沉积等。一项动物研究发现,连续40d给AD小鼠喂生酮饮食,小鼠大脑中毒性蛋白水平降低了25%^[19]。临床研究也发现,让MCI或AD患者接受3个月含酮饮食后能显著改善认知功能^[20]。此外,补充叶酸、维生素D或B₁₂、胆碱等营养品也可预防AD,对减缓SCD意义重大。

4 正念冥想与音乐

SCD在认知减退的同时,也伴随睡眠障碍、焦虑抑郁等慢性应激反应,而这种反应常与认知减退相互影响。正念冥想指正念疗法与冥想相结合,引导个人的注意力集中在当下正在发生的心理过程,保持对思想、情感或周围环境的非评判性意识,从而

逐渐脱离焦虑、抑郁等负性情绪,实现对大脑生理及神经心理的调节。其潜在的神经机制可能与大脑特定区域的结构与功能改变有关。Hölzel 等^[21]发现干预患者经过治疗后海马、扣带回后部等区的脑灰质体积显著增加,且特定区域的脑血流量及葡萄糖代谢水平明显升高,增强了杏仁核的活动度,从而改善负面情绪。而针对 AD 的音乐疗法已被广泛接受。聆听音乐能刺激多巴胺与内啡肽分泌而调整不良情绪,并且提高学习记忆能力^[22]。一项随机对照试验发现,参与冥想和音乐聆听的成员在情绪、睡眠质量、幸福感等方面显著且持续地改善,整体收益以冥想组变化尤为明显^[23]。Innes 等^[24]的研究也证实简单的每日冥想或音乐聆听计划可以显著提高 SCD 老年患者的主观记忆功能和客观认知能力,并且效果持续 6 个月以上。

5 针刺调节

近年来,针刺作为中医传统外治手段改善认知在国内已被广泛应用。一项动物实验发现针刺百会穴(DU20)可显著改善大鼠记忆力,并恢复海马记忆功能相关分子(如 cAMP 反应元件结合蛋白)的 mRNA 表达^[25]。另外一项研究发现,针刺激活了 MCI 患者认知相关皮层区域的神经元^[26]。这些研究均表明,针灸可以通过激活神经元,逆转与脑损伤相关的分子变化(如 CREB 途径)和增加海马中神经元数量来改善认知功能。而针刺对于 SCD 的临床试验尚处于起始阶段,周平等^[2]观察采用针刺法对 SCD 人群认知功能的调节作用,结果显示,针刺法能够明显减少 SCD 人群对自身认知功能的抱怨,对记忆和言语功能具有较好的调节作用。虽然有研究证明针刺在提高 SCD 患者认知功能、改善生活质量、调整不良情绪方面均有调节作用,但仍需更多研究以进一步验证其疗效。

总之,目前针对 SCD 的非药物干预措施成本低廉,安全性高,在改善认知功能的同时也提升心理健康,对延缓 AD 进展具有指示性作用。由于 AD 病因及病理机制尚未阐明,成功预防 AD 是多种因素的总和,而当前研究倾向于单一干预措施对 SCD 的疗效,缺少针对多种危险因素的综合干预措施。相信在未来制定出针对 SCD 的特异性神经心理学量表的基础上,影像学及生物标志物的认知评估提供客观证据支持,进一步实现 SCD 诊断与操作的标准化,能够有更多大样本量的随机对照试验研究或多领域的干预措施参与进来。同时,针灸作为中国传

统医学非药物治疗的独特手段,凭借其未病先防、既病防变的诊疗思路和注重机体整体调节的治疗模式已在国内外广泛应用,具有操作简易、安全性高、易被接受等优势,在改善个体认知功能、调节不良心理状态方面已得到研究证实,值得未来更深层次的探究和临床推广。

【参考文献】

- [1] Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, *et al.* Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(3): 296-311. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.09.012.
- [2] 周平, 闫超群, 胡尚卿, 等. 针刺对主观认知下降人群认知功能的调节作用[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(3): 169-173. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.033. Zhou P, Yan CQ, Hu SQ, *et al.* Regulatory effect of acupuncture on cognitive function of people with subjective cognitive decline[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2019, 18(3): 169-173. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.033.
- [3] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, *et al.* Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 788-794. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- [4] Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, *et al.* Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 130(6): 439-451. DOI: 10.1111/acps.12336. Epub 2014 Sep 13.
- [5] Scheef L, Spottke A, Daerr M, *et al.* Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment[J]. *Neurology*, 2012, 79(13): 1332-1339. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31826c1a8d.
- [6] Perrotin A, de Flores R, Lambertson F, *et al.* Hippocampal subfield volumetry and 3D surface mapping in subjective cognitive decline[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, (48 Suppl 1): S141-S150. DOI: 10.3233/JAD-150087.
- [7] Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, *et al.* Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases world-wide: an analysis of burden of disease and life expectancy [J]. *Lancet*, 2012, 380(9838): 219-229. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
- [8] Lautenschlager NT, Cox KL, Ellis KA. Physical activity for cognitive health: what advice can we give to older adults with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2019, 21(1): 61-68. DOI: 10.31887/DCNS.2019.21.1/nlautenschlager.
- [9] Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, *et al.* Physical activity improves

- verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial[J]. *J Aging Res*, 2013, 2013: 861893. DOI: 10.1155/2013/861893.
- [10] 路毅, 邓文冲. 不同运动方式对大脑结构及认知功能的调节作用及差异[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(20): 3252-3258. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3164.
- Lu Y, Deng WC. The regulatory effects and differences of different exercise modes on brain structure and cognitive function[J]. *Tissue Eng Res China*, 2021, 25(20): 3252-3258. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3164.
- [11] Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, *et al.* Automated mapping of hippocampal atrophy in 1-year repeat MRI data from 490 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls[J]. *Neuroimage*, 2009, 45(Suppl 1): S3-S15. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.043.
- [12] Tao J, Liu J, Liu W, *et al.* Tai Chi Chuan and Baduanjin increase grey matter volume in older adults: a brain imaging study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(2): 389-400. DOI: 10.3233/JAD-170477.
- [13] Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger UM. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults[J]. *Front Hum Neurosci*, 2011, 17(5): 26. DOI: 10.3389/fnhum.2011.00026.
- [14] Pereira-Morales AJ, Cruz-Salinas AF, Aponte J, *et al.* Efficacy of a computer-based cognitive training program in older people with subjective memory complaints: a randomized study[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(1): 1-9. DOI: 10.1080/00207454.2017.1308930.
- [15] Oh SJ, Seo S, Lee JH, *et al.* Effects of smart phone-based memory training for older adults with subjective memory complaints: a randomized controlled trial[J]. *Aging Ment Health*, 2018, 22(4): 526-534. DOI: 10.1080/13607863.2016.1274373.
- [16] Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, *et al.* Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(7): 1094-1103. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.1668.
- [17] Petersson SD, Philippou E. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review of the evidence[J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(5): 889-904. DOI: 10.3945/an.116.012138.
- [18] Bhushan A, Fondell E, Ascherio A, *et al.* Adherence to Mediterranean diet and subjective cognitive function in men[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(2): 223-234. DOI: 10.1007/s10654-017-0330-3.
- [19] Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, *et al.* Response of brain amino acid metabolism to ketosis[J]. *Neurochem Int*, 2005, 47(1-2): 119-128. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.04.014.
- [20] Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, *et al.* Ketogenic diet in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3892. DOI: 10.3390/ijms20163892.
- [21] Hölzel BK, Carmody J, Vangel M, *et al.* Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 191(1): 36-43. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.08.006.
- [22] Spiro N. Music and dementia: observing effects and searching for underlying theories[J]. *Aging Ment Health*, 2010, 14(8): 891-899. DOI: 10.1080/13607863.2010.519328.
- [23] Chételat G, Mézenge F, Tomadesso C, *et al.* Reduced age-associated brain changes in expert meditators: a multimodal neuroimaging pilot study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10160. DOI: 10.1038/s41598-017-07764-x.
- [24] Innes KE, Selfe TK, Khalsa DS, *et al.* Effects of meditation versus music listening on perceived stress, mood, sleep, and quality of life in adults with early memory loss: a pilot randomized controlled trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(4): 1277-1298. DOI: 10.3233/JAD-151106.
- [25] Lee B, Sur B, Shim J, *et al.* Acupuncture stimulation improves scopolamine-induced cognitive impairment via activation of cholinergic system and regulation of BDNF and CREB expressions in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 17(14): 338. DOI: 10.1186/1472-6882-14-338.
- [26] Chen S, Xu M, Li H, *et al.* Acupuncture at the Taixi (KI3) acupoint activates cerebral neurons in elderly patients with mild cognitive impairment[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(11): 1163-1168. DOI: 10.4103/1673-5374.135319.

(编辑: 徐巍)