

认知功能改善方法的研究进展

张莉 徐初琛 沈辉 陈美娟

【关键词】 认知功能； 改善方法； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.018

Research progress of improvement methods in cognitive function ZHANG Li, XU Chu-chen, SHEN Hui, et al. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China

【Key words】 Cognitive function; Improvement methods; Reviews

认知功能是指个体认识和获取知识的智能加工过程,它包括了学习、记忆、语言、思维、精神、情感等一系列随意、心理和社会行为。目前多从注意、记忆、计算、推理、判断、常识等多个维度来评定认知功能。认知功能障碍是指与上述学习记忆以及思维判断有关的大脑高级智能加工过程出现异常,从而影响了个体认知和获取知识的能力,它包括了多个认知域的损害。若只有其中一项认知域障碍,则称之为该认知域的障碍,如注意障碍、记忆障碍等。

随着社会的进步,人们对于认知功能的要求也越来越高,多项研究提示认知功能障碍不仅发生于痴呆患者,还可能存在于多发性硬化、精神分裂症、双相情感障碍等多种疾病中^[1-2]。不同的疾病所导致的认知功能障碍侧重点有所不同。如精神分裂症的认知功能障碍主要体现在注意、记忆和执行功能3个方面,其中执行功能障碍被认为是精神分裂症的标志性认知障碍;双相情感障碍的患者认知功能损害主要涉及执行功能、精神运动速度和记忆功能^[3];阿尔茨海默病(AD)的认知功能损害是全面的,其中记忆障碍是AD早期突出症状或核心症状;帕金森病患者的认知损害较广泛,包括记忆、注意力和抽象能力等多方面;多发性硬化患者的认知损害表现为视觉和听觉注意缺损、记忆障碍和执行功能的缺损。

认知功能障碍严重影响患者的日常生活和社会工作能力。因此,如何改善认知功能障碍就成了亟待解决的问题。目前有很多研究在探讨如何改善患者的认知功能,研究方法包括药物治疗、有创性手术

治疗、物理治疗、康复训练、饮食与锻炼等,本文聚焦于目前国内外关于认知功能改善的研究上,希望能够从多角度提供一些可供选择的能够持续性发展的认知功能改善研究方向。

1 药物治疗

临床上对所有疾病导致的认知功能减退并没有一致的药物治疗指南。但是对于AD的治疗我国于2006年由我国防治认知功能障碍专家组提出治疗意见如下:(1)有循证医学证据的治疗药物:①胆碱酯酶抑制剂:多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏;②兴奋性氨基酸拮抗剂:美金刚;③钙离子拮抗剂:尼莫地平。(2)临床常用的治疗药物,随机对照临床试验证据不充分:①胆碱酯酶抑制剂:石杉碱甲;②麦角碱类;③吡咯烷类药物;④抗氧化剂:银杏叶制剂、维生素E、维生素C和司来吉兰;⑤非甾体抗炎药:如阿司匹林、布洛芬;⑥雌激素替代治疗;⑦他汀类药物。(3)控制血管性危险因素的治疗药物:抗血小板和抗凝治疗。上述药物治疗被认为能够全面改善AD患者的认知功能,但尤其是体现在近事记忆上。

近年来关于其他疾病伴发认知功能障碍的药物研究也较多,例如对于精神分裂症患者的认知功能障碍,某些新型抗精神病药物如阿立哌唑^[4]、帕立哌酮、齐拉西酮、喹硫平、利培酮等能够改善该类患者的注意力障碍和执行功能。也有研究认为鼠神经生长因子能够改善麻痹性痴呆患者的记忆和日常生活能力^[5]。

关于中医药改善认知功能的研究也取得了不少的进展^[6]。有研究认为单味中药中银杏、远志、石菖蒲、人参、淫羊藿、天麻、熟地黄、灵芝等能够改善小鼠的学习记忆能力,而中药复方中开心散、当归芍药散、清心开窍方、生慧汤、归脾汤等也能够改善小鼠的记忆力。中药改善学习记忆能力基于以下几个方

基金项目:上海交通大学医学院附属精神卫生中心资助课题(2013-YJ-11)

作者单位:201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通讯作者:沈辉 Email: shenhui790915@hotmail.com ; 陈美娟 Email: cmjlulu@yahoo.com.cn

面:(1)能够抑制大脑皮质中胆碱酯酶活动,增加海马处胆碱能含量从而起到益智的作用;(2)提高机体抗自由基损伤的能力,显著抑制缺血再灌注损伤,拮抗海马神经元的损伤;(3)调节兴奋性氨基酸与抑制性氨基酸递质的代谢平衡,提供海马部位单胺氧化酶的含量。

2 手术治疗

国内外对于改善认知功能的手术治疗文献较少。有多项文献提示进行颅内手术后认知功能有减退的风险,这可能与颅内组织缺损、颅内缺血、麻醉等有关^[7]。但也有研究提示手术治疗能够改善认知功能,如有研究^[8]认为75岁以上白内障患者进行白内障手术后认知功能有小幅提升。也有研究^[9-10]提示对颈动脉狭窄患者进行颈动脉支架置入术或颈动脉内膜剥脱术,能够改善其认知功能。上述手术治疗均采用认知评估量表的总分改善来提示患者认知功能有所提高,故无法明确患者的认知功能究竟是哪个维度改善的更明显一些。但是普遍认为手术治疗之所以能够改善认知功能在于血管的再通保证了脑部的良好供血,从而减少了血管性痴呆的风险。

3 物理治疗

3.1 重复经颅磁刺激(rTMS) 有研究^[11]认为经颅磁刺激(TMS)对人体是没有伤害的,对于认知功能也没有明显的影响。但也有研究提示TMS能够改善轻度认知障碍(MCI)患者的认知功能,其原因主要是rTMS可以调节大脑皮层兴奋性和诱导长期神经可塑性的变化^[12]。之所以同样的方法有不同的结果,可能与刺激的部位以及刺激频率有关。一般认为磁刺激直接调节额叶和顶叶皮层有助于改善注意力,同时刺激左背外侧前额叶皮层和后顶叶皮层有助于改善工作记忆,同时刺激双侧额侧部位有利于改善延迟记忆。

3.2 电刺激 电刺激可以分为经颅电刺激和非经颅电刺激。其中有报道^[13]认为经颅直流电刺激能够改善健康受试者的工作记忆。而非经颅电刺激主要指功能性电刺激,是利用一定强度的低频脉冲电流,通过预先设定的程序来刺激一组或多组肌肉,诱发肌肉运动或模拟正常的自主运动,以达到改善或恢复被刺激肌肉或肌群功能的目的。也有报道^[14]认为该治疗能够改善长期卧床患者的认知功能。

3.3 无抽搐电休克治疗(MECT) 临床上一般认为MECT治疗会损害患者的认知功能,尤其是短期记忆能力。但是也有研究^[15]认为MECT能够改善精神分裂症患者的认知功能,且12次的MECT治疗比6次的MECT治疗更能提高精神分裂症患者的注意和判断推理能力。还有研究^[16]认为MECT治疗时运动发作时间对精神分裂症患者的认知功能尤其是记忆能

力有影响,时间过长会损害认知功能。关于MECT能否改善认知功能可能与MECT的次数以及治疗时运动发作时间有关,且由于该类研究的样本量少,数据仍缺乏可信度,仍需要进一步的临床试验来证实。

3.4 针刺与按摩 目前有很多研究认为针刺头部穴位能够改善认知功能障碍患者的认知功能,且有研究^[17]认为留针时间的长短对于改善认知功能也有影响。中医中的按摩治疗也被认为^[18]有助于改善轻度认知功能障碍患者的延迟记忆、视空间及执行功能。针刺、按摩能够改善认知功能可能与其能改善脑部供血有关。

4 康复训练

4.1 工作记忆训练 工作记忆训练(Working Memory Training)是对工作记忆过程的训练。它的具体方法是以一种适应性的方式在电脑上进行集中地练习操作工作记忆任务。计算机编程使得自动调节任务难度水平以最大限度地接近练习者的工作记忆容量极限成为可能。工作记忆训练分为下述两种:(1)工作记忆策略的训练,主要是练习如何使用各种具体的记忆策略,旨在提升使用心理资源的技巧,其训练效果一般局限于所训练的任务和材料。(2)工作记忆过程的训练,主要集中于对内隐的核心认知过程的训练,旨在扩展工作记忆容量或者加强认知效能,其训练效果一般不局限于所训练的任务和材料,而是可以扩展到其他的任务和材料上。工作记忆训练最早用于治疗注意力缺陷多动障碍患者,后逐渐在卒中、多发性硬化、精神疾病患者^[19]及健康人群中应用,且被证实能够改善人们的工作记忆。

4.2 计算机编程的认知康复训练 目前文献提示计算机编程的认知康复训练(Computerized Cognitive Rehabilitation Training)有利于改善认知功能^[20]。该类训练目前分为一般的认知康复训练和个体化的认知康复训练。前者主要对认知障碍患者进行标准化的认知功能训练,而后者在对患者进行认知功能损害评价的基础上,根据其临床症状及认知量表反映的情况,制定针对患者的个体化认知训练计划。其原则是在兼顾其他认知功能训练的前提下,侧重于损伤较重的认知功能的训练。如果患者的记忆功能较其他认知功能明显受损,那么在训练计划中重点训练其记忆能力的恢复。由于该类康复训练能够进行个体化的认知康复训练,因此对于针对损害方面进行的康复能够恢复部分功能,比如对记忆功能进行康复训练则记忆功能会有改善,针对计算能力进行训练则计算能力有所改善。

5 饮食与锻炼

5.1 饮食 关于饮食能够改善认知功能的研究目前很多,目前研究比较多的是地中海饮食与认知功能

之间的关系。地中海饮食是一个术语,用来描述处于地中海沿岸的南欧国家以蔬菜水果、鱼类、五谷杂粮、豆类和橄榄油为主的饮食风格,现也用“地中海饮食”代指有利于健康的、简单、清淡以及富含营养的饮食。有研究^[21]认为长期的地中海饮食能够延缓全面认知功能的下降。地中海饮食改善认知功能可能不仅仅与饮食有关,还有可能与生活方式有关^[22]。还有研究^[23]认为富含植物多酚类的食物也能够改善人类的认知功能。多酚化合物分为黄酮类、酚酸类、木脂素类、芪类等。富含黄酮类的食物:蓝莓、黑莓、石榴、葡萄。咀嚼本身能够改善认知功能,其机制可能与其更大地激活了额中回的背外侧前额叶皮层有关^[24]。

5.2 锻炼 锻炼能够改善老年人的认知功能,有研究^[25]认为哑铃锻炼能够改善轻度认知功能障碍患者的注意力和工作记忆。呼吸肌的锻炼也有利于改善认知中的加工速度和工作记忆^[26]。长期的太极锻炼有利于言语流畅性的改善^[27]。运动锻炼可以诱发积极的脑代谢的变化,主要表现在改变神经递质、神经营养因子和颅内血管。

5.3 冥想 有研究^[28]认为冥想能够减缓与年龄相关的全面认知功能减退。冥想能够改变大脑灰质和白质的结构^[29]。

6 小结

通过对当前文献的回顾可以看出认知功能障碍改善的方法非常多,其中包括有手术治疗、药物治疗、rTMS、电刺激、工作记忆训练、饮食与锻炼等。但是我们也发现目前的各种改善方法还有一些缺陷:(1)认知改善的手术治疗中我们可以发现手术治疗并不是专注于针对改善认知功能而进行手术治疗,而是对患者的原发性疾病(如颈动脉狭窄)进行治疗时发现患者有认知功能改善。也就是说对单纯仅有认知功能障碍的患者进行手术治疗是否有效且有益仍值得进一步探讨。(2)认知改善的药物治疗中,我们在临床上应用发现对于痴呆患者即使按照医嘱服药得到的疗效仍是微乎其微的,大部分认知功能障碍患者的认知功能并不能得到逆转,药物疗效最多仅仅能够延缓患者认知功能衰退的速度。(3)认知功能改善的其他方法比较多,但是目前并没有哪一项方法被明确证实能够切实改善认知功能障碍患者的认知功能,很多的研究目前都处于摸索阶段,尚缺乏大规模多中心临床随机对照试验来支持研究的有效性。(4)上述的改善认知功能方法中除了手术治疗外,我们可以发现认知功能改善的方法无论是药物治疗或是其他的治疗方法都需要长期的坚持,且认知功能改善的程度也并不理想。

综上所述,认知功能改善仍是一个充满挑战性

且亟待解决的课题,目前有很多的研究仍处于探索阶段,未来仍有一段很长的路要走。寻找一种可以逆转认知功能障碍的方法可能很难,但是对于目前来讲寻找一些可以延迟认知功能减退的方法却是可行的,是否可以将这些能够延迟认知功能减退的方法联合起来用于预防认知功能减退是可以考虑的课题。

参 考 文 献

- [1] Julian LJ. Cognitive functioning in multiple sclerosis[J]. *Neuro Clin*, 2011, 29(2): 507-525.
- [2] Kalin M, Kaplan S, Gould F, et al. Social cognition, social competence, negative symptoms and social outcomes: Interrelationships in people with schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 68: 254-260.
- [3] 沈辉, 陈美娟. 双相障碍稳定期认知功能的研究[J]. *精神医学杂志*, 2011, 24(5): 398-400.
- [4] Yeh CB, Huang YS, Tang CS, et al. Neurocognitive effects of aripiprazole in adolescents and young adults with schizophrenia[J]. *Nord J Psychiatry*, 2014, 68(3): 219-224.
- [5] 黄辉, 刘志刚, 王霞. 鼠神经生长因子改善麻痹性痴呆患者认知功能障碍的临床研究[J]. *数理医药学杂志*, 2015, 28(7): 977-978.
- [6] 马静遥, 刘新民, 金哲雄, 等. 改善认知功能障碍中药研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(9): 104-107.
- [7] Satoer D, Visch-Brink E, Dirven C, et al. Glioma surgery in eloquent areas: can we preserve cognition?[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(1): 35-50.
- [8] Jefferis JM, Clarke MP, Taylor JP. Effect of cataract surgery on cognition, mood, and visual hallucinations in older adults[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(6): 1 241-1 247.
- [9] 张强, 张其梅, 揭毅, 等. 颈动脉支架术对患者认知功能影响的研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2012, 12(4): 393-394.
- [10] 石国美, 周俊山, 刘宇恺, 等. 颈动脉支架置入术和内膜剥脱术对颈动脉重度狭窄患者认知功能影响的对比研究[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(9): 772-775.
- [11] Oliviero A, Carrasco-López MC, Campolo M, et al. Safety Study of Transcranial Static Magnetic Field Stimulation (tSMS) of the Human Cortex[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3): 481-485.
- [12] Fröhlich F, Sellers KK, Cordle AL. Targeting the neurophysiology of cognitive systems with transcranial alternating current stimulation[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(2): 145-167.
- [13] Meiron O, Lavidor M. Prefrontal oscillatory stimulation modulates access to cognitive control references in retrospective metacognitive commentary[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(1): 77-82.
- [14] 胡烈洪, 赵俊红, 解龙昌. 功能性电刺激改善长期卧床患者认知功能的临床对照研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2014, 20(15): 2 251-2 253.
- [15] 孙亚军, 高勤, 张静静, 等. 不同疗程无抽搐电休克治疗对精神分裂症患者认知功能的影响[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(1): 82-85.
- [16] 汤晨东, 沈小燕. MECT治疗中不同运动发作时间对精神分裂症患者认知功能的影响[J]. *现代实用医学*, 2010, 22(3): 291-292.
- [17] 李丽萍. 不同留针时间对无痴呆型血管性认知障碍认知功能的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(9): 814-817.
- [18] 孙景贤, 曾慧, 潘露. 穴位按摩训练对社区轻度认知障碍老年人认知功能的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(9): 1 057-1 060.

听力障碍在阿尔茨海默病早期诊断中的意义

徐逸轩 祖衡兵

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经系统退行性疾病,也是最常见的痴呆类型,但目前AD仍缺乏有效的早期诊断手段。近年来,越来越多的研究表明,AD患者在疾病进程早期就表现出明显听力障碍。因此,听力功能异常的检测有望成为AD早期诊断手段之一,现就AD与听力障碍的关系、其潜在的病理学机制及听力功能检测在AD中的应用做一综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 听力障碍; 早期诊断; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.019

Significance of hearing impairment in early diagnosis of Alzheimer disease XU Yi-xuan, ZU Heng-bing.
Neurology Department, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China

【Key words】 Alzheimer disease; Hearing disorders; Early diagnosis; Reviews

阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)是最常见的痴呆类型,以认知功能障碍及记忆力减退为主要表现,以神经元纤维缠结和老年斑形成为主要病理改变。随着我国人口进入老龄化阶段,其发病率也在逐年上升。年龄与其发病息息相关,有研究表明,在70~80岁人群中,AD的发病率呈几何倍数增长^[1]。2015年世界阿尔茨海默病报告指出,仅2015年全球新增AD人数约990万,据估计,我国约有1 000万AD患者,且数量在迅速增长^[2]。然而目前对于AD

的早期诊断仍然十分困难,听力障碍与AD发病有着密切的联系,因此进一步研究AD患者的听力障碍与AD发病的关系,有望为AD早期诊断提供重要的临床辅助诊断方法。

1 AD与听力障碍的关系

轻度认知功能障碍(MCI)被认为是AD发病的前驱阶段。多项研究发现,MCI及AD患者存在中枢性听觉障碍,而这一现象在AD患者中更为普遍^[3-4]。研究发现,轻中度AD患者在听觉命名试验及非语言方面的听力试验(主要包括音调、音色、声音大小、感知、语义等方面)中较同龄对照组表现差^[5-6];且

作者单位:201508 复旦大学附属金山医院神经内科

- [19] Bell M, Bryson G, Wexler BE. Cognitive remediation of working memory deficits: durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia[J]. Acta Psychiatr Scand, 2003, 108(2): 101-109.
- [20] Lee WK. Effectiveness of computerized cognitive rehabilitation training on symptomatological, neuropsychological and work function in patients with schizophrenia[J]. Asia Pac Psychiatry, 2013, 5(2): 90-100.
- [21] Galbete C, Toledo E, Toledo JB, et al. Mediterranean diet and cognitive function: the SUN project[J]. J Nutr Health Aging, 2015, 19(3): 305-312.
- [22] Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern?[J]. Ageing Res Rev, 2015, 20: 74-78.
- [23] Kesse-Guyot E, Fezeu L, Andreeva VA, et al. Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later[J]. J Nutr, 2012, 142(1): 76-83.
- [24] Weijenberg RA, Lobbezoo F. Chew the Pain Away: Oral Habits to Cope with Pain and Stress and to Stimulate Cognition[J]. Biomed Res Int, 2015, 2 015: 149-431.
- [25] Lü J, Sun M, Liang L, et al. Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 9-16.
- [26] 宋美,王金成,许顺江,等.太极运动对老年人认知功能、睡眠与情绪的影响[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(1): 46-49.
- [27] Walsh JN, Manor B, Hausdorff J, et al. Impact of Short- and Long-term Tai Chi Mind-Body Exercise Training on Cognitive Function in Healthy Adults: Results From a Hybrid Observational Study and Randomized Trial[J]. Glob Adv Health Med, 2015, 4 (4): 38-48.
- [28] Gard T, Hölzel BK, Lazar SW. The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: a systematic review[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1 307: 89-103.
- [29] Kang DH, Jo HJ, Jung WH, et al. The effect of meditation on brain structure: cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2013, 8(1): 27-33.

(收稿日期:2016-04-14)