

衰老相关认知功能障碍的发病机制与康复治疗

公维军*

首都医科大学附属北京康复医院, 北京 100144

* 通信作者: 公维军, E-mail: gwj197104@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2024-01-04; 接受日期: 2024-04-22

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.06001

开放科学(资源服务)标识码(OSID): 



公维军, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 康复医学与理疗学博士, 美国北德克萨斯大学访问学者, 首都医科大学附属北京康复医院、康复医学院副院长。国务院政府特殊津贴专家、北京市“景贤领军人才”, 国家自然科学基金项目、科技部重大项目评审专家。荣获省部级教学成果一等奖、科学技术进步奖一等奖、华夏医学科技奖。承担国家自然科学基金等省部级以上科研课题 10 余项, 发表论文 100 余篇, 其中 SCI 论文 30 余篇。担任《中国康复医学杂志》《康复学报》等杂志编委, 主编或参编《运动治疗技术》等专著 10 部, 主编“十四五”规划教材《康复医学》《临床康复学》。

摘要 衰老相关认知功能障碍发病率随着全球人口平均寿命的增加而逐年升高, 严重影响老年群体的日常生活质量和心理健康状况, 已经成为广受社会关注的临床热点。本研究就衰老相关认知功能障碍定义、危险因素、发病机制、诊断、康复评定和康复治疗手段进行归纳总结, 以期对衰老相关认知功能障碍的早期诊断和精准防治提供理论基础。其中, 衰老相关认知功能障碍发病机制主要涉及氧化应激水平、突触可塑性、表观遗传修饰和慢性炎症。康复评定方法主要包括神经心理学评估[简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、记忆韦氏评定量表(WMS)和洛文斯顿认知成套测验(LOTCA)]、电生理和神经影像学检查[脑电图(EEG)、磁共振成像(fMRI)和磁共振波谱(MRS)]。康复治疗方法主要包括药物治疗(乙酰胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂)和非药物治疗[认知训练、运动训练、多模态认知训练、中医药及其传统医学技术、其他疗法(生活方式干预和音乐治疗)]。

关键词 衰老相关认知功能障碍; 认知训练; 发病机制; 康复评定; 康复治疗

随着老龄人口规模逐年扩大, 中国即将进入超老龄化社会, 对公共卫生和社会保障体系造成巨大压力。因此, 中国提出发展智慧养老服务体系, 构建健康老龄化社会以保障老年人高质量生活。其中衰老相关认知功能障碍是影响中国实现健康老龄化的重大阻碍。2020 年发表在《柳叶刀·公共卫生》的 1 项横断面研究显示, 中国 60 岁及以上老龄人群有 1 507 万痴呆患者, 中国 60 岁以上轻度认知

障碍(mild cognitive impairment, MCI)的患病率为 15.5%, 患者高达 3 877 万^[1]。随着人口老龄化速度加快, 痴呆和 MCI 患病率大幅增加, 制订针对性康复治疗方案成为重中之重。本研究就衰老相关认知功能障碍康复的研究进展进行阐述, 以期对衰老相关认知功能障碍的早期诊断和精准防治提供理论参考, 加快推进康复医疗服务体系建设。

引用格式: 公维军. 衰老相关认知功能障碍的发病机制与康复治疗[J]. 康复学报, 2024, 34(6): 529-535.

GONG W J. Pathogenesis and rehabilitation therapy of aging-related cognitive impairment [J]. Rehabil Med, 2024, 34(6): 529-535.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.06001

©《康复学报》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

1 衰老相关认知功能障碍概述

1.1 衰老相关认知功能障碍定义

认知功能是人脑对客观事物进行加工处理后形成的一种高级心理活动,包括感知、注意、语言、计算、视空间、学习和记忆等方面。衰老相关认知功能障碍是指随着年龄增长导致脑功能网络失衡,造成上述一项或多项认知功能受损,并影响个体的日常生活活动或社会参与度,严重者称为痴呆。在精神病理学研究过程中,MENON^[2]认为默认网络(default mode network, DMN)、额顶网络(frontoparietal network, FPN)和突显网络(salience network, SN) 3个核心认知网络在认知障碍相关疾病中发挥重要作用,三重网络系统相互联系、密切配合,共同参与大脑工作记忆和高阶认知调控过程。SHA等^[3]研究发现,与健康受试者比较,精神疾病患者腹侧SN和DMN、SN和FPN之间表现出低连通性,DMN和FPN、DMN和背侧SN之间则表现出明显的高连通性,这3个核心认知网络功能状态改变存在于患者认知缺陷区域,与脑灰质减少密切相关,为认知功能网络共享连通性变化提供了元分析证据。

1.2 衰老相关认知功能障碍危险因素

2019年世界卫生组织《降低认知障碍和痴呆风险的指南》显示,导致痴呆或认知功能下降的危险因素主要包括认知储备少、教育程度低、社会参与度低、抑郁、体育锻炼不足、吸烟、过度饮酒、营养不良、肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常以及听力损失等^[4]。其中认知储备是指个体基于大脑病理水平维持认知功能的能力,由于认知功能与大脑结构相分离,可以有效减缓脑部病变引起的认知功能障碍^[5]。有衰老相关认知功能障碍预防的随机对照试验研究显示,多领域生活方式干预可改善相关危险因素以预防或延缓普通人群和中、高危老年人的认知功能衰退^[6]。因此,尽早对相关高危人群及其危险因素进行综合防控干预,可有效降低认知障碍发生率,延缓衰老相关认知功能减退,提高老年人生活质量和激发老龄社会活力。

1.3 衰老相关认知功能障碍发病机制研究

1.3.1 氧化应激水平

自由基和活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体进行生理活动所必需的代谢产物,在体内积累到一定程度具备毒性作用。氧化应激是指自由基和ROS过度累积导致氧化与抗氧化失衡的一种负面状态,参与多种神经退行性疾病的发展过程^[7]。自由基衰老学说认为自由基

ROS的异常积累是导致衰老相关神经退行性疾病的主要原因^[8]。随着年龄增长,机体氧化应激状态逐渐被激活,氧化损伤程度超过了自由基清除能力,机体平衡能力被打破,最终导致衰老相关认知功能障碍。也有研究发现,在机体衰老过程中,神经元氧化应激会造成线粒体功能障碍、DNA损伤及表观遗传变化,这是衰老相关认知功能障碍和神经退行性疾病发生的关键机制^[9]。基于上述理论,有研究应用二氢杨梅素等对衰老模型小鼠进行治疗,发现其可抑制氧化应激水平,延缓小鼠的认知功能减退^[10]。

1.3.2 突触可塑性

突触作为神经元传递信息的媒介,是大脑神经网络的结构基础。突触可塑性是指突触连接随着神经元强度刺激而发生的活动依赖性变化,是学习和记忆的重要组成部分^[11]。其中Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ(calcium-calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ, CaMK Ⅱ)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和突触后致密蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD95)等突触相关蛋白可通过调节突触可塑性影响机体的学习和记忆能力^[12]。有研究显示,突触可塑性损伤是导致衰老相关认知功能障碍的主要影响因素。XIANG等^[13]对不同月龄雄性SD大鼠进行行为学评估和神经病理学检查发现,与年轻大鼠比较,老年大鼠的学习和记忆缺陷与海马突触可塑性相关蛋白表达下降密切相关;HUANG等^[14]研究发现,在SAMP8小鼠中甲基化CpG结合蛋白2(methyl-CpG binding protein 2, MeCP2)与突触可塑性表达呈正相关关系,MeCP2过表达会增加突触可塑性相关蛋白PSD95的表达水平,延缓衰老相关认知功能减退。

1.3.3 表观遗传修饰

以DNA甲基化、组蛋白修饰和miRNA为主体的表观遗传修饰在人体生长发育过程中起着重要的调节作用。有研究表明,表观遗传修饰在环境因素的影响下共同调节基因表达,通过影响氧化应激、突触可塑性和慢性炎症反应参与衰老相关认知功能障碍病理发展过程^[15]。GRINAN-FERRÉ等^[16]运用全基因组DNA甲基化和羟甲基化测序对SAMP8小鼠进行基因分析,结果发现丰富环境刺激可明显增强快速衰老小鼠海马DNA甲基化和组蛋白H3乙酰化水平,减少氧化应激和炎症反应,提示通过干预表观遗传修饰可有效减轻衰老相关认知功能障碍。此外,WANG等^[17]使用双荧光素酶报告基因检测发现酪氨酸蛋白磷酸酶非受体1型

(PTPN1)基因是miRNA-124的直接靶标,研究发现通过抑制miRNA-124或过表达PTPN1基因可重建miR-124/PTPN1信号通路,改善阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)小鼠的突触可塑性损伤并延缓认知功能减退。

1.3.4 慢性炎症 衰老过程中,由于自身免疫系统失调导致慢性炎症反应,机体不可逆炎症通路被激活,促炎细胞因子和趋化因子水平持续性升高导致身体机能下降,是老年人多种慢性疾病发病率和病死率升高的重要因素^[18]。在机体老化过程中,炎症反应与氧化应激、突触可塑性和表观遗传修饰相互作用,共同促进认知功能障碍进展^[19]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体都是参与机体炎症和免疫反应的关键调节因子。GOCMEZ等^[20]研究证实,对老年大鼠使用TNF- α 和NLRP3抑制剂干预性治疗后,可有效缓解老年大鼠的炎症反应,改善突触可塑性损伤,延缓衰老相关认知功能减退。此外,有研究发现衰老诱导的肠源性菌群代谢产物氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)失调是驱动认知功能障碍的高危因子,机体内高浓度TMAO可诱导神经炎症和氧化应激,加速衰老相关认知功能下降^[21],使用TMAO抑制剂治疗可有效缓解小鼠神经炎症和认知功能减退,提示TMAO可能是干预衰老相关认知功能障碍的潜在作用靶点^[22]。

2 衰老相关认知功能障碍的诊断、康复评定及治疗

2.1 衰老相关认知功能障碍诊断

1994年,美国国立精神卫生研究所(National Institute of Mental Health, NIMH)定义衰老相关认知功能障碍的诊断标准如下^[23]:①应有1份个人或可靠的知情人士的报告确认认知功能已经下降。②认知功能开始衰退的时间必须是渐进式的,且至少已持续6个月。③认知功能在以下任一方面出现困难:记忆和学习能力;注意力和集中力;思维(如解决问题、抽象思维);语言(如理解、找词);视觉空间功能。④在相对健康的人群中,有年龄和教育标准的定量认知评估(如神经心理测试、心理状态评估)表现异常。

2.2 衰老相关认知功能障碍康复评定

2.2.1 神经心理学评估 简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评

估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)是临床上应用最广泛的2个神经心理认知障碍筛查量表,是针对痴呆患者早期诊断的有效方法^[24]。1975年,由FOLSTEIN等制定的MMSE,筛查内容包括定向力、注意力、记忆力、回忆和语言5个认知方向,总分30分,我国目前尚无统一的MMSE认知障碍分界标准,判定存在认知障碍的分数界限与患者文化水平密切相关^[25]。上海精神卫生中心的判定标准定为:文盲 ≤ 17 分,小学文化组 ≤ 20 分,初中及以上文化组 ≤ 24 分^[26]。MoCA是针对MMSE缺陷制订的快速筛查评估量表,在认知障碍早期筛查阶段区分正常认知衰老人群和MCI具备更高的敏感性^[27]。MoCA涉及的认知评定领域包括语言功能、记忆功能、注意力、计算力、抽象思维、地点定向力以及视空间与执行功能,量表总计30分,认知障碍者 < 26 分(若患者受教育年限 ≤ 12 年,则总分加1分)。研究发现,MMSE临床操作性好且患者可信度高,但其涉及的认知领域较少,针对文化程度较高以及慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病和老年性耳聋等患者的认知功能障碍筛查缺乏灵敏性,采用MoCA更为合适^[28]。此外,记忆韦氏评定量表(Wechsler Memory Scale, WMS)的特异性揭示了智力和记忆能力随着年龄增长而下降的可能性^[29];洛文斯顿认知成套测验(Loewenstein occupational therapy cognitive assessment, LOTCA)随着医疗领域信息化的发展结合计算机程序为认知衰老提供了多方面的认知功能检测^[30],二者也是筛查衰老相关认知功能障碍的神经心理学有效评估手段。

2.2.2 电生理和神经影像学检查 衰老相关认知功能减退过程与脑神经生理学改变密切相关。脑电图(electroencephalogram, EEG)是一种非侵入性电生理评估工具,通过记录节律性脑电活动产生的不同波形(δ 、 θ 、 α 、 β 和 γ)监测大脑代谢和神经活动,反映脑部结构和功能变化,在临床上广泛应用于衰老相关认知功能障碍检测。FODOR等^[31]对进行视觉空间记忆训练的MCI患者进行EEG检查和脑网络分析,结果显示患者大脑 α 和 β 频率范围内静息态功能连接降低与海马纤维受损和内侧颞叶萎缩密切相关,表明疾病早期认知功能下降。

磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是基于血氧水平依赖、灌注加权成像和化学位移成像原理探测大脑皮层信号变化和神经活动水平的非放射性脑功能成像技术,可对AD等神经退行性疾病认知功能障碍进行诊断,目前已广泛

应用于认知神经科学领域研究。基于fMRI的研究发现,与稳定性MCI患者比较,向痴呆进展的MCI患者随着时间推移存在DMN高连通性,并且连通变化率与认知功能下降速度明显相关^[32]。此外,磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)可通过量化随年龄增长而改变的脑代谢物表达水平,从而预测MCI和AD患者病情进展^[33],是分析衰老相关认知功能障碍神经化学机制的无创性辅助技术之一。研究发现,在神经退行性疾病病理过程中谷氨酸(glutamic acid, Glu)、谷氨酰胺(glutamine, Gln)、N-乙酰天冬氨酸(*N*-acetyl aspartate, NAA)、肌酸(creatine, Cr)、肌醇(myo-inositol, mI)和胆碱(choline, Cho)等脑代谢物表达水平与认知功能障碍密切相关^[34]。基于MRS的荟萃分析显示,在MCI向AD转化的病理进程中大脑后扣带NAA浓度和NAA/Cr明显降低,mI浓度、mI/Cr和mI/NAA明显增加^[35]。这与AD神经化学改变相一致,表明MRS可有效检测衰老相关认知功能障碍,对疾病的早期诊断和防治具有重要意义。

2.3 衰老相关认知功能障碍康复治疗

2.3.1 药物治疗

临床上治疗衰老相关认知功能减退的药物主要分为乙酰胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂2类。乙酰胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏等)可通过抑制乙酰胆碱酯酶的活性,以增强中枢神经系统乙酰胆碱的含量,促进神经信号传递以延缓患者的认知功能减退^[36]。LIU等^[37]研究发现加兰他敏可增强脂多糖诱导的认知功能障碍模型小鼠海马突触可塑性,缓解神经炎症,改善受损小鼠的认知功能障碍。美金刚作为N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂代表药物,通过阻断神经细胞Ca²⁺内流和减少Glu沉积产生的神经毒性,可修复受损的神经系统,改善患者认知障碍^[38]。也有研究发现,美金刚可明显降低衰老小鼠海马体的神经元衰老和氧化应激水平,缓解衰老相关认知功能减退^[39]。

2.3.2 非药物治疗

2.3.2.1 认知训练

有循证医学研究显示,认知训练作为衰老相关认知功能障碍药物治疗的有效补充手段,能够增加大脑皮质和灰质体积促进神经可塑性,预防和延缓衰老相关认知功能减退^[40]。EDWARDS等^[41]研究显示,认知训练可延缓老年群体痴呆进程,改善认知缺陷。SHAW等^[42]研究显示,认知训练可有效改善美国非裔老年人记忆、推理、执行功能和视空间能力,是延缓健康老年人认知功

能减退的强有力非药物干预措施。

2.3.2.2 运动训练

运动训练能够延缓衰老人群认知功能减退,提高日常生活活动能力。YOON等^[43]研究发现,高速抗阻运动训练可改善认知衰弱的社区老年人群身体机能和肌肉力量,有效降低其衰弱水平和认知障碍。TAO等^[44]研究发现,轮转自主运动和木犀草素可降低AD模型小鼠海马自噬水平和神经炎症,延缓AD认知功能减退。

2.3.2.3 多模态认知训练

基于多认知域可塑性和个体差异性原则,《认知训练中国专家共识》建议认知训练应涵盖多重认知领域,并结合运动训练、神经调控技术和生活方式干预构建多模态认知训练方案,以整体提升患者认知功能^[45]。认知-运动双重任务训练作为一种低成本、高效率、多场景应用的干预治疗手段,在衰老相关认知功能障碍康复中取得显著疗效^[46]。ZHU等^[47]对153位60岁及以上的社区老人进行为期6周的非药物干预训练,结果显示认知训练和太极拳联合治疗可有效提高社区老年人认知功能,且认知改善效果具有长期持续性。本课题组前期研究也证实,与单一认知或运动干预比较,认知-运动双重任务训练可进一步改善衰老大鼠的突触可塑性缺陷和表观遗传修饰水平,逆转衰老相关认知功能减退^[48]。STYLIADIS等^[49]在MCI患者进行认知-运动双重任务训练治疗前后采用低分辨率脑电波磁层析成像建模进行EEG静息态脑网络分析,结果发现认知-运动双重任务训练可明显降低 δ 、 θ 和 β 节律,提高MCI患者神经可塑性,其脑电信号变化与MMSE评分评估的认知能力改善密切相关,表明EEG可作为非药物干预延缓衰老相关认知功能减退的潜在指标。此外,ANGUERA等^[50]研究发现,多重任务训练能够增强额叶中线和额叶后部 θ 节律的一致性,明显提高老年人的持续注意力和记忆能力,弥补衰老相关认知功能缺陷。

2.3.2.4 中医药及其传统医学技术

中医药及其传统医学技术对于延缓衰老相关认知功能障碍具有较好疗效。六味地黄丸、泽泻饮和人参皂苷等可通过调节脂质代谢、氧化应激和突触可塑性改善衰老大鼠认知功能障碍和神经损伤程度^[51-54];太极拳、气功和八段锦可通过激活大脑不同区域信号表达、增加脑容量以及调节BDNF提高衰老人群身体机能并延缓认知功能下降^[55-57];电针可通过调控认知相关信号通路蛋白表达及时预防和延缓老年大鼠的认知功能减退^[58]。

2.3.2.5 其他疗法

卡路里限制、限时饮食和均衡

饮食等生活方式干预通过影响睡眠质量和神经炎症标志物水平,对认知功能产生神经保护作用,逐渐成为延缓衰老相关认知功能障碍的新兴方法^[59-60]。音乐作为认知储备的来源之一,可通过保护老年人的神经认知网络,延缓衰老相关认知功能障碍^[61]。RIZZOLO等^[62]研究发现,音乐治疗在不改变海马细胞增殖以及海马和额叶皮层的BDNF水平下,可改善老年大鼠认知缺陷,但其具体的神经生物学机制还需进一步研究。

3 小 结

衰老相关认知功能障碍是氧化应激、突触可塑性、表观遗传修饰和慢性炎症反应等多个病理因素共同作用的结果。目前临床上主要采用MoCA、MMSE、WMS等量表结合EEG、fMRI、MRS等神经影像学技术对衰老相关认知功能障碍进行评估;应用药物治疗(乙酰胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂)和非药物治疗(认知训练、运动训练、多模态认知训练、中医药传统医学技术和其他疗法)进行康复治疗。但衰老相关认知功能障碍发病机制较为复杂,目前尚未形成公认且行之有效的康复治疗方法。下一步研究,还需要继续深入探索衰老相关认知功能障碍病理机制,不断精进康复治疗技术,为实现和推进中国健康老龄化而不懈努力。

参考文献

- [1] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [2] MENON V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model [J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10): 483-506.
- [3] SHA Z Q, WAGER T D, MECHELLI A, et al. Common dysfunction of large-scale neurocognitive networks across psychiatric disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(5): 379-388.
- [4] World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [EB/OL]. [2023-12-24]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542796/pdf/Bookshelf_NBK542796.pdf.
- [5] BIALYSTOK E. Bilingualism: pathway to cognitive reserve [J]. *Trends Cogn Sci*, 2021, 25(5): 355-364.
- [6] NGANDU T, LEHTISALO J, SOLOMON A, et al. A 2 year multi-domain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring *versus* control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2255-2263.
- [7] TELEANU D M, NICULESCU A G, LUNGU I I, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5938.
- [8] BEREITER-HAHN J. Do we age because we have mitochondria? [J]. *Protoplasma*, 2014, 251(1): 3-23.
- [9] IONESCU-TUCKER A, COTMAN C W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 107: 86-95.
- [10] ZHANG Y W, MA R, DENG Q, et al. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation [J]. *J Chem Neuroanat*, 2023, 128: 102232.
- [11] MAGEE J C, GRIENBERGER C. Synaptic plasticity forms and functions [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2020, 43: 95-117.
- [12] YASUDA R, HAYASHI Y, HELL J W. CaMK II: a central molecular organizer of synaptic plasticity, learning and memory [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(11): 666-682.
- [13] XIANG Q, LI X H, FANG X X, et al. Alterations of synaptic plasticity in aged rats: evidence of functional and morphological studies [J]. *Technol Health Care*, 2018, 26(2): 271-278.
- [14] HUANG J L, ZHANG F, SU M, et al. MeCP2 prevents age-associated cognitive decline via restoring synaptic plasticity in a senescence-accelerated mouse model [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(9): e13451.
- [15] MAITY S, FARRELL K, NAVABPOUR S, et al. Epigenetic mechanisms in memory and cognitive decline associated with aging and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12280.
- [16] GRIÑAN-FERRÉ C, PUIGORIOL-ILLAMOLA D, PALOMERA-ÁVALOS V, et al. Environmental enrichment modified epigenetic mechanisms in SAMP8 mouse hippocampus by reducing oxidative stress and inflammation and achieving neuroprotection [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 241.
- [17] WANG X, LIU D, HUANG H Z, et al. A novel microRNA-124/PTPN1 signal pathway mediates synaptic and memory deficits in Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(5): 395-405.
- [18] FRANCESCHI C, CAMPISI J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(Suppl 1): S4-S9.
- [19] CUSTODERO C, MANKOWSKI R T, LEE S A, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 46: 42-59.
- [20] GOCMEZ S S, YAZIR Y, GACAR G, et al. Etanercept improves aging-induced cognitive deficits by reducing inflammation and vascular dysfunction in rats [J]. *Physiol Behav*, 2020, 224: 113019.
- [21] CHEN X L, GU M M, HONG Y, et al. Association of trimethylamine N-oxide with normal aging and neurocognitive disorders: a narrative review [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(9): 1203.
- [22] GAO Q, WANG Y, WANG X, et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease [J]. *Aging*, 2019, 11(19): 8642-8663.
- [23] LEVY R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the

- International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization [J]. *Int Psychogeriatr*, 1994, 6(1): 63-68.
- [24] JIA X F, WANG Z H, HUANG F F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 485.
- [25] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [26] 陈东泉. 缺血性脑卒中患者认知障碍影响因素分析[J]. *中国卫生统计*, 2014, 31(2): 327-330.
CHEN D Q. Analysis of influencing factors of cognitive impairment in patients with ischemic stroke [J]. *Chin J Health Stat*, 2014, 31(2): 327-330.
- [27] KANG J M, CHO Y S, PARK S, et al. Montreal Cognitive Assessment reflects cognitive reserve [J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1): 261.
- [28] 陈苏. MoCA 和 MMSE 评估量表对 COPD 患者轻度认知功能障碍筛查的临床价值[J]. *护理实践与研究*, 2020, 17(7): 69-70.
CHEN S. The clinical value of applying MoCA and MMSE assessment scales for the screening of mild cognitive impairment in patients with COPD [J]. *Nurs Pract Res*, 2020, 17(7): 69-70.
- [29] KENT P L. Selected Wechsler Memory Scale norms and aging: implications for assessment [J/OL]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2023; 1-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37334905/>.
- [30] KATZ N, AVERBUCH S, BAR-HAIM EREZ A. Dynamic Lowenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment-Geriatric Version (DLOTCA-G): assessing change in cognitive performance [J]. *Am J Occup Ther*, 2012, 66(3): 311-319.
- [31] FODOR Z, HORVÁTH A, HIDASI Z, et al. EEG alpha and beta band functional connectivity and network structure mark hub overload in mild cognitive impairment during memory maintenance [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 680200.
- [32] RYAN J J, KREINER D S, GONTKOVSKY S T, et al. Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV) in the neuropsychological evaluation of patients diagnosed with probable Alzheimer's disease [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2023; 1-8.
- [33] WARAGAI M, MORIYA M, NOJO T. Decreased N-acetyl aspartate/myo-inositol ratio in the posterior cingulate cortex shown by magnetic resonance spectroscopy may be one of the risk markers of preclinical Alzheimer's disease: a 7-year follow-up study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(4): 1411-1427.
- [34] HARRIS J L, YEH H W, SWERDLOW R H, et al. High-field proton magnetic resonance spectroscopy reveals metabolic effects of normal brain aging [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(7): 1686-1694.
- [35] LIU H H, ZHANG D D, LIN H W, et al. Meta-analysis of neurochemical changes estimated via magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 738971.
- [36] ZHAO Z Q, CHEN B Z, ZHANG X P, et al. An update on the routes for the delivery of donepezil [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(7): 2482-2494.
- [37] LIU Y, ZHANG Y Y, ZHENG X, et al. Galantamine improves cognition, hippocampal inflammation, and synaptic plasticity impairments induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 112.
- [38] 金洪, 彭永, 饶桂兰, 等. 阿尔茨海默病药物治疗的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(1): 87-92.
JIN H, PENG Y, RAO G L, et al. Research advances in pharmacotherapy for Alzheimer's disease [J]. *J Int Neurol Neurosurg*, 2023, 50(1): 87-92.
- [39] OTA H, OGAWA S, OUCHI Y, et al. Protective effects of NMDA receptor antagonist, memantine, against senescence of PC12 cells: a possible role of nNOS and combined effects with donepezil [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 72: 109-116.
- [40] NGUYEN L, MURPHY K, ANDREWS G. Cognitive and neural plasticity in old age: a systematic review of evidence from executive functions cognitive training [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53: 100912.
- [41] EDWARDS J D, XU H P, CLARK D, et al. The active study: what we have learned and what is next? Cognitive training reduces incident dementia across ten years [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(7S_Part_4): 212.
- [42] SHAW A R, PERALES-PUCHALT J, VALDIVIESO-MORA E, et al. Effectiveness of non-pharmaceutical interventions on cognitive function among non-demented African American and Latino older adults in the USA: a scoping review [J]. *Ethn Health*, 2022, 27(4): 929-945.
- [43] YOON D H, LEE J Y, SONG W. Effects of resistance exercise training on cognitive function and physical performance in cognitive frailty: a randomized controlled trial [J]. *J Nutr Health Aging*, 2018, 22(8): 944-951.
- [44] TAO X, ZHANG R, WANG L G, et al. Luteolin and exercise combination therapy ameliorates amyloid- β 1-42 oligomers-induced cognitive impairment in AD mice by mediating neuroinflammation and autophagy [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 92(1): 195-208.
- [45] 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(1): 4-8.
Writing Group of China Expert Consensus on Cognitive Training, Cognitive Disorder Professional Committee of Neurologist Branch of the Chinese Medical Association. China expert consensus on cognitive training [J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(1): 4-8.
- [46] TAO X, SUN R F, HAN C L, et al. Cognitive-motor dual task: an effective rehabilitation method in aging-related cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1051056.
- [47] ZHU X Y, YIN S F, HUO L J, et al. A multimodal intervention to improve cognition in community-dwelling older adults [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2022, 30(9): 1003-1014.
- [48] LI T C, TAO X, SUN R F, et al. Cognitive-exercise dual-task intervention ameliorates cognitive decline in natural aging rats via inhibiting the promotion of lncRNA NEAT1/miR-124-3p on caveolin-1-PI3K/Akt/GSK3 β Pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2023, 202: 110761.
- [49] STYLIADIS C, KARTSIDIS P, PARASKEVOPOULOS E, et al. Neuroplastic effects of combined computerized physical and cog-

- nitive training in elderly individuals at risk for dementia: an eLORETA controlled study on resting states [J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 172192.
- [50] ANGUERA J A, BOCCANFUSO J, RINTOUL J L, et al. Video game training enhances cognitive control in older adults [J]. *Nature*, 2013, 501(7465): 97–101.
- [51] LIU J, ZHOU S H, WANG Y Q, et al. ZeXieYin Formula alleviates TMAO-induced cognitive impairment by restoring synaptic plasticity damage [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116604.
- [52] LIU B Y, CHEN B W, YI J, et al. Liuwei Dihuang Decoction alleviates cognitive dysfunction in mice with D-galactose-induced aging by regulating lipid metabolism and oxidative stress via the microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 949298.
- [53] FENG H, XUE M, DENG H, et al. Ginsenoside and its therapeutic potential for cognitive impairment [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9): 1310.
- [54] DAI X J, JIA Y, CAO R, et al. Naringin prevents cognitive dysfunction in aging rats by inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4)/NF- κ B pathway and endoplasmic reticulum stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 2919811.
- [55] WANG X Q, WU J W, YE M Z, et al. Effect of Baduanjin exercise on the cognitive function of middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Complement Ther Med*, 2021, 59: 102727.
- [56] PARK M, SONG R, JU K, et al. Effects of Tai Chi and Qigong on cognitive and physical functions in older adults: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 352.
- [57] WANG X, SI K Y, GU W, et al. Mitigating effects and mechanisms of Tai Chi on mild cognitive impairment in the elderly [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1028822.
- [58] HUANG H J, LI Y N, WANG X P, et al. Electroacupuncture pre-treatment protects against anesthesia/surgery-induced cognitive decline by activating CREB via the ERK/MAPK pathway in the hippocampal CA1 region in aged rats [J]. *Aging*, 2023, 15(20): 11227–11243.
- [59] OTSUKA R. Diet, nutrition, and cognitive function: a narrative review of Japanese longitudinal studies [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2022, 22(10): 825–831.
- [60] EZZATI A, PAK V M. The effects of time-restricted eating on sleep, cognitive decline, and Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 171: 112033.
- [61] WOLFF L, QUAN Y X, PERRY G, et al. Music engagement as a source of cognitive reserve [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2023, 38: 15333175231214833.
- [62] RIZZOLO L, LEGER M, CORVAISIER S, et al. Long-term music exposure prevents age-related cognitive deficits in rats independently of hippocampal neurogenesis [J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(1): 620–634.

Pathogenesis and Rehabilitation Therapy of Aging-Related Cognitive Impairment

GONG Weijun*

Beijing Rehabilitation Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100144, China

* Correspondence: GONG Weijun, E-mail: gwj197104@ccmu.edu.cn

ABSTRACT The incidence of aging-related cognitive impairment has been increasing year by year with the increase of the average life expectancy of the global population, which seriously affects the daily quality of life and mental health of the elderly, and has become a clinical hotspot of wide social concern. This study summarized the definition, risk factors, pathogenesis, diagnosis, rehabilitation assessment and rehabilitation treatment methods of aging-related cognitive impairment, in order to provide a theoretical basis for early diagnosis and precise prevention and treatment of aging-related cognitive impairment. Among them, the pathogenesis of aging-related cognitive impairment mainly includes oxidative stress, synaptic plasticity, epigenetic modification and chronic inflammation. Rehabilitation assessment mainly includes neuropsychological assessment [Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Wechsler Memory Scale (WMS) and Loewenstein occupational therapy cognitive assessment (LOTCA)], electrophysiological and neuroimaging examination [electroencephalogram (EEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS)]. Rehabilitation treatment methods mainly include drug therapy (acetylcholinesterase inhibitors and *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists) and non-drug therapy [cognitive training, exercise training, multimodal cognitive training, traditional Chinese medicine and traditional medical techniques, other therapies (lifestyle interventions and music therapy)].

KEY WORDS aging-related cognitive impairment; cognitive training; pathogenesis; rehabilitation assessment; rehabilitation therapy

DOI:10.3724/SP.J.1329.2024.06001