

非药物治疗轻度认知障碍的临床研究进展*

郭春蕾¹, 王磊^{2**}, 孙继飞¹, 何家恺², 王智¹, 张金铃², 方继良^{1**}

(1. 中国中医科学院广安门医院 北京 100053; 2. 中国中医科学院针灸研究所 北京 100700)

摘要:当前人口老龄化日益严重,痴呆和轻度认知障碍患者与日俱增,对个人家庭和社会造成沉重的负担。但是,目前药物治疗痴呆和轻度认知障碍的研究进展缓慢。值得注意的是,多种非药物治疗也正探索各自对痴呆和轻度认知障碍的效应,本文将综述认知训练、非侵入性脑刺激、针灸和中医特色疗法、以及饮食疗法对轻度认知障碍的研究进展,为临床及科研选择适当方法延缓或控制轻度认知障碍病情提供参考。

关键词:轻度认知障碍 非药物治疗 进展 综述

doi: 10.11842/wst.20210721006 中图分类号: R245 文献标识码: A

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指记忆力和/或其他认知功能减退,但日常生活能力和社会功能相对保留,且未达到痴呆的病理状态^[1]。MCI介于认知正常和痴呆之间,被认为是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的临床前或前驱阶段^[2]。贾建平团队调查了中国60岁及以上成年人痴呆和轻度认知障碍的患病率、危险因素和疾病管理,明确了痴呆患病率为6.04%,估计MCI患病率为15.5%,以此推算中国60岁及以上人群大约有1,507万痴呆患者,MCI患者3,877万^[3]。研究表明MCI每年进展为AD的比率为10%-12%^[4],65岁以上人群中,有20%到25%的人有MCI症状,其中,约30%将转化为痴呆/或AD^[5]。因此,为防治痴呆的发生及发展,深入研究MCI的治疗方法显得尤为重要。

但是,目前针对AD和MCI的药物疗效有限^[6-7],多个AD研发药物在临床循证研究中夭折。最近,美国食品药品监督管理局(FDA)宣布,加速审批百健(Biogen)的单抗药物Aduhelm上市,用于治疗AD源性轻度认知障碍(MCI)及轻度AD,成为18年来FDA批

准的首个AD治疗新药,但其疗效还存在很大争议,且价格昂贵^[8-9]。因此,越来越多研究将重点转向非药物治疗。

美国精神病学会2018年更新版MCI指南推荐对MCI采用认知训练,表明其可能会改善认知功能^[10],欧洲神经病学学会AD联盟共识还建议可根据患者的基础疾病和需求进行个体化治疗^[11]。近年来,针对MCI的非药物治疗有增加趋势,包括认知训练、非侵入性脑刺激、针灸和中医特色疗法、以及饮食疗法等。但是,既往研究多针对某一类型的非药物治疗进行综述,如认知干预^[12]、运动干预^[13]等。本研究将近年来对MCI的常见非药物治疗方法进行综述,以期选择合适的干预方法,延缓及阻止MCI进一步进展为痴呆提供参考。

1 认知训练

认知训练基于神经可塑性原理^[14],是目前较公认有效的干预措施之一^[15]。认知训练分为传统认知训练和计算机化认知训练(computerized cognitive training,

收稿日期:2021-07-21

修回日期:2022-02-05

* 北京市自然科学基金委员会面上项目(7212191):基于前岛叶-楔前叶-背外侧前额叶环路经皮耳穴电刺激治疗轻度认知障碍的机制研究,负责人:方继良;国家科学技术部重点研发项目(2018YFC1705802):经颅-耳电刺激抗抑郁临床疗效机制研究,负责人:方继良;国家自然科学基金委员会面上项目(82174282):基于MRI及机器学习技术的耳甲电针治疗抑郁症状疗效预测研究,负责人:方继良。

** 通讯作者:方继良,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:针刺脑功能成像机制研究;王磊,博士后,主要研究方向:针灸治疗轻度认知障碍的疗效和机制研究、人工智能与养老的融合、中医国际化标准研究。

CCT)。与传统认知训练相比,CCT不受时间和空间上的限制,通过有指导的操作和练习为特定认知能力设计的标准化任务,刺激负责认知功能相关的神经网络或脑区,延缓认知功能损害的进展、恢复认知功能,具有便于科学管理、个性化制定训练内容、方便操作以及减轻治疗师工作负担等优点。2017年《美国精神病学杂志》发表的一篇针对轻度认知障碍或痴呆症患者的CCT随机试验的meta分析显示^[16],CCT对MCI患者整体认知、记忆、工作记忆和注意力有效,并有助于改善心理社会功能,包括抑郁症状,但对执行功能和处理速度等其他领域的作用效果甚微。Zhang等人^[17]发现计算机化多领域认知训练可保护遗忘型MCI患者大脑灰质体积减少,保存患者的一般认知能力,可能有助于延缓疾病进展。此外,还有其它一些结合了体育锻炼^[18]和心理社会干预^[19]的认知训练等,均显示对MCI患者的认知功能有所改善。但Gates等人通过对8个随机对照实验进行综述发现,12周-26周的CCT干预对整体认知改善证据不够强^[20]。关于CCT疗效的其它争议如对CCT的定义不一致,没有将认知矫正归入CCT,或者过度缩小迁移的定义等^[21]。

2 非侵入性脑刺激

非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)是一种在头颅特定部位给予大脑磁场或电流刺激,以刺激目标脑区达到调节脑功能的治疗手段。目前,常见的NIBS刺激方法有经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和非侵入性迷走神经刺激等。

2.1 经颅直流电刺激

经颅直流电刺激是利用低强度、恒定直流电(1-2 mA),依据刺激的极性不同引起静息膜电位改变,从而调节大脑皮质神经元活动的技术。多项研究表明^[22-24],tDCS刺激左或右侧背外侧前额叶皮质能改善MCI患者的回忆能力、语言流畅性、执行功能、情景记忆等,也证实了tDCS的安全性。Takuma等人^[25]的一项评估优化的tDCS方案,结合认知训练治疗MCI和轻度痴呆,结果发现对认知改善不明显,可能与样本量较小以及认知训练任务的难度较大、干预时间较短有关。

非侵入性脑刺激与目前临床上应用的侵入性深

部脑刺激相比,相对安全,无感染风险,但其刺激皮层范围广,精确度不够,且对深部脑结构产生的刺激有限。新技术方面,麻省理工学院的Boyden团队在2017年Cell上发表的时域相干刺激技术^[26],利用神经元对高频率(>1 KHz)电场振动无反应,及两个频率相近的电磁波相遇时部分相干形成“包络”电场的原理,创新性地实现了非侵入性大脑深部刺激,且不影响周围的脑结构。虽然目前该技术与当前临床采用的植入式深部脑刺激技术一样,尚不能在空间上达到精确定位,也未经临床证实,但它的出现为MCI治疗提供了新的选择。

2.2 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激通过靶向刺激与认知相关的背外侧前额叶区和外侧顶叶区,影响患者脑内代谢和神经电生理活动,从而改善患者执行功能、注意力、记忆力、信息加工速度等多个维度的认知症状。有研究表明rTMS对改善MCI记忆下降等方面有效且安全性和耐受性较好^[27-29]。Padala等人^[30]的研究表明rTMS是改善MCI患者淡漠表现的一个可能的选择,具有快速改善淡漠表现和减少认知衰退的潜力,但也报告了不良事件,主要为刺激部位的不适,但均未见后遗症的报道。

近年来,一种重复经颅磁刺激的新形式——θ短阵快速脉冲刺激(TBS)引起研究者的广泛关注,与传统rTMS相比,其效果相似但所需治疗时间较短。Lang等^[31]一项随机双盲实验显示,与假刺激组相比,重复TBS刺激左侧背外侧前额叶皮层对帕金森病患者的轻度认知障碍症状有改善,1个月后随访,发现真刺激组表现出执行功能评分有改善趋势。

2.3 非侵入性迷走神经刺激

1999年,Clark等人^[32]报道了迷走神经刺激治疗癫痫可加强患者的语言识别记忆,人们推测迷走神经刺激可能通过加强认知功能作为AD的一种有效治疗方法。由于传统的迷走神经刺激涉及手术,成本较高,存在感染等风险,自从迷走神经耳支作为迷走神经唯一的体表分支被发现后,非侵入性迷走神经刺激,即经皮迷走神经刺激(transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS)成为近年来新的研究热点,其对认知功能的改善作用也逐渐得到重视和发展^[33-34]。Jacobs等人^[35]发现tVNS能促进健康老年人的联想记忆,对改善认知有一定的帮助。近年来,朱兵、荣培晶团队结合中医耳穴理论,建立并证实了“耳穴—迷走

神经联系”理论,采用一种新型的耳电针—经皮耳甲迷走神经刺激,已发现治疗癫痫、抑郁症有效,且发现这些患者伴随的认知障碍有改善趋势^[36-37],提示这种新型的经皮耳甲迷走神经刺激方法,可以进一步作治疗MCI的探索研究,Williamson等人^[38]近年研究也初步证实了显效迹象。

3 针灸与中医特色疗法

MCI在中医中没有专有的病名,根据其症状和特点可归属于痴呆、呆病、喜望、健忘、好忘、善忘等范畴。《医林改错·脑髓说》认为,“高年无记性者,脑髓渐空”。本病病位在脑,与心、脾、肾三脏有关,病机为脏腑经络气血失调,痰瘀内生,导致髓海失养,神机失用,治疗以调补脑髓,醒神益智为主。近年来,除中药外,多种传统及现代针灸疗法已应用于很多神经系统疾病、精神障碍及其伴随的认知损害的临床治疗及研究,如中风^[39]、癫痫^[40]、阿尔茨海默病^[41]和精神分裂症^[42]等。研究发现,针灸或联合其他方法治疗MCI不同程度显效,而联合治疗常优于常规疗法^[43-45]。

3.1 针刺

郭文海、王丰等人先后研究^[46-47]表明,采用原络通经针法,取双侧太冲、神门、太白、丰隆等穴位行毫针针刺治疗MCI患者28天,患者的认知障碍症状改善。此外,Yang等人^[48]分别采用针灸、胞磷胆碱进行3个月干预的随机对照试验,结果显示针灸对改善患者认知和日常生活能力优于胞磷胆碱。Wang等人^[49]的针灸联合尼莫地平治疗脑梗死后MCI随机对照实验显示,联合用药疗效优于单一用药或者针灸。但是,Kim等人^[50]做的一项关于电针联合认知训练的随机对照试验显示,两种治疗方法均能提高患者的认知功能,但两种疗效差异不显著,电针在电针联合认知训练组中未显示出明显的叠加效果。Kim等人^[51]又做了一个关于针灸不同影响因素对改善MCI的疗效观察,实验发现四组不同针灸方法均有效,但疗效不等,配穴、留针时长、电针与否均对疗效产生了不同影响。

3.2 艾灸

艾灸治疗MCI主要选取与调神益智有关的穴位。据文献报道,以百会、神阙、涌泉为主穴的“三才益智”灸法对改善MCI患者的情景记忆等认知功能有一定的益处,且其可操作性和安全性较高^[52-54]。贾新燕等人艾灸百会、神庭、神门等穴8周后发现,与空白对照

组相比,艾灸组能改善认知功能,且对患者的睡眠质量也有改善^[55]。另外,柳奇奇等人^[56]的一项随机对照试验显示,与安慰灸组相比,电子灸组在干预2个疗程(4周为1个疗程)后,患者的记忆功能明显改善。马磊等人^[57]一项关于艾灸和盐酸多奈哌齐治疗MCI的疗效对比试验发现,干预60天后,艾灸的疗效明显优于盐酸多奈哌齐。朱才丰等人通过艾灸督脉百会、大椎、命门也发现艾灸可以改善血管性MCI患者认知功能,疗效优于口服多奈哌齐^[58]。同时也有研究^[59-60]发现艾灸结合认知训练对改善认知的效果优于单一使用艾灸疗法。

3.3 其它中医特色疗法

除了上述干预方法外,有meta分析结果显示^[61-62],太极可改善MCI患者的认知能力,包括整体认知功能、记忆和学习、视觉空间能力、执行功能和运动。6个月八段锦加常规治疗可改善患者认知及记忆功能,同时发现降低了脑脊液中tau/Aβ1-42比值。

综上,当前的研究表明,针灸及多种中医特色疗法能一定程度改善认知障碍,可操作性和安全性较好,但缺乏高级别的循证研究。比如目前针灸对照组的设计尚未有统一的标准和规范^[63-64],而灸法作为一种非侵入性疗法,安慰灸设计较针刺更为困难。

4 饮食疗法

有研究^[65-66]表明,早期使用膳食补充剂可能对改善认知障碍有效,对地中海饮食依从性越高的人,也就是长期选择富含植物性食物如豆类、全谷物、坚果,以及鱼和单链不饱和脂肪酸食物,其人群认知障碍发生率明显较低。最近一种被称为“改良式地中海式生酮饮食”的生活方式,发现可改变老年人肠道微生物,减少MCI患者脑脊液中AD相关的生物标志物^[67]。德国一项新的多中心纵向认知障碍和痴呆研究显示^[68],那些遵循地中海饮食习惯的老年人,磁共振成像检查发现其海马旁回大小与饮食习惯的时长明显相关,并且脑内Aβ蛋白质的沉积更少。

5 其它非药物疗法

除以上非药物疗法以外,还有研究显示正念冥想^[69]、音乐疗法^[70]和瑜伽^[71]等疗法也对MCI的症状有一定的改善。MCI是一种不稳定的痴呆前期病理状态,有可能向良性或稳定转化^[72],因此积极改变危险因素,

遵循健康的生活方法和饮食习惯非常重要,特别是坚持锻炼、保障充足睡眠、控制心血管危险因素、预防中风和积极参与社交活动等。未来还需要更深入探索各种疗法对治疗和预防MCI进展的疗效,明确疗效和适宜人群,为不同的患者制定个性化治疗方法,提高疗效。

6 总结

目前针对MCI患者的多种非药物治疗研究取得了一定的成果。然而,大多数研究主要关注对短期认知的改善^[73],疗效稳定性较差,少有高质量的证据来评估这些非药物治疗的持久性,也未能说明这些效应是否会减少MCI向痴呆的转化。另外,缺少关于患者及其照护者对非药物治疗的态度和真实体验的质性研究^[74]。

由于MCI的病因复杂且老年人一般基础疾病较多^[1,11],除了常见的神经退行性病变,如AD、路易体痴呆、额颞叶变性等,还有一些精神障碍类疾病、脑血管病变等及其它基础疾病,这些也导致各研究的纳入标准差异很大,结果不一^[75]。

此外,部分随机对照实验设计还不够完善,实验方法学质量较低,未说明分配隐藏、盲法、缺失数据处理方法、样本量计算方法等,缺乏足够的统计功效和样本量,对结果的准确性造成一定的影响。未来要统一筛查工具及诊断标准,优化实验方案,需要更加严格设计、随机、多中心、大样本的实验评估单种或联合多种干预手段治疗MCI的疗效,以及更长期随访观察,以明确其短期和长期疗效、可行性及安全性,评估患者和照护者接受度和依从性,为临床治疗MCI提供多种可行性辅助治疗方法。

参考文献

- Petersen R C. Mild Cognitive Impairment. Continuum (Minneapolis Minn) 2016, 22(2 Dementia): 404-418.
- Mckhann G M, Knopman D S, Chertkow H, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):263-269.
- Jia L, Du Y, 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. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12):e661-e671.
- Petersen R C. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 56(3):303-308.
- Petersen R C, Lopez O, Armstrong M J, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology*, 2018, 90(3):126-135.
- Serge G, Marilyn A, Nick F, et al. Why has therapy development for dementia failed in the last two decades?. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(1):60-64.
- Ströhle A, Schmidt D K, Schultz F, et al. Drug and exercise treatment of alzheimer disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(12):1234-1249.
- FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease. [2021-06-07], <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-diseas>.
- Congressional Democrats launch probe into Biogen's Aduhelm FDA approval, citing 'serious concerns'. by Noah Higgins-Dunn. [2021-06-21], <https://www.fiercepharma.com/pharma/we-have-serious-concerns-congressional-democrats-launch-probe-into-approval-pricing-for>.
- Petersen R C, Lopez O, Armstrong M J, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology*, 2018, 90(3):126-135.
- Kristian S F, Rune N T, Bengt W, et al. European Academy of Neurology/European Alzheimer's Disease Consortium position statement on diagnostic disclosure, biomarker counseling, and management of patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol*, 2020, 28(7):2147-2155.
- 刘凤兰. 认知干预对轻度认知障碍患者认知功能和生活质量的影响研究. 长沙: 中南大学硕士研究生学位论文, 2012.
- 谢琴. 国内运动干预轻度认知障碍者认知功能的研究综述. 湖北体育科技, 2018, 37(12):5-8.
- Garlick D. Understanding the nature of the general factor of intelligence: the role of individual differences in neural plasticity as an explanatory mechanism. *Psychol Rev*, 2002, 109(1):116-136.
- Chan J, Chan T K, Wok T, et al. Cognitive training interventions and depression in mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Age Ageing*, 2020, 49(5):738-747.
- Hill N T, Mowszowski L, Naismith S L, et al. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(4):329.
- Zhang H, Wang Z, Wang J, et al. Computerized multi-domain cognitive training reduces brain atrophy in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1):48.
- Gavelin H M, Dong C, Minkov R, et al. Combined physical and

- cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*, 2020, 66:101232.
- 19 Belleville S, Hudon C, Bier N, *et al*. MEMO+: efficacy, durability and effect of cognitive training and psychosocial intervention in individuals with mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soci*, 2018, 66(4): 655–663.
 - 20 Gates N J, Rutjes A W, Nisio M D, *et al*. Computerised cognitive training for 12 or more weeks for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2):CD012277.
 - 21 Harvey P D, Mcgurk S R, Henry M, *et al*. Controversies in computerized cognitive training. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2018, 3(11):907–915.
 - 22 Gomes M A, Akiba H T, Gomes J S, *et al*. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study. *Dement Neuropsychol*, 2019, 13(2):187–195.
 - 23 Rosa M, Marco S, Elena G, *et al*. Effects of transcranial direct current stimulation on episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: A pilot study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2018, 75 (7):1403–1413.
 - 24 Chernkhuan S, Solaphat H, Pim T, *et al*. Effect of anodal transcranial direct current stimulation at the right dorsolateral prefrontal cortex on the cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a randomized double-blind controlled trial. *Arch Physic Med Rehabil*, 2020, 101(8):1279–1287.
 - 25 Inagawa T, Yokoi Y, Narita Z, *et al*. Safety and feasibility of transcranial direct current stimulation for cognitive rehabilitation in patients with mild or major neurocognitive disorders: a randomized sham-controlled pilot study. *Front Human Neurosci*, 2019, 13:273.
 - 26 Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al*. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields. *Cell*, 2017, 169(6): 1029–1041.
 - 27 Marra H, Myczkowski M L, Memoria C M, *et al*. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study. *Behav Neurol*, 2015, 2015:287843.
 - 28 Hailun C, Rujing R, Guozhen L, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced hypoconnectivity within the default mode network yields cognitive improvements in amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled study. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(4): 1137–1151.
 - 29 Robert A T, Devi G. Off-label transcranial magnetic stimulation in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A twelve-year case series in a single clinic. *Brain Stimul*, 2021, 14(4): 751–753.
 - 30 Padala P R, Padala K P, Lensing S Y, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res*, 2018, 261:312–318.
 - 31 Lang S T, Gan L S, Eunjin Y, *et al*. Theta-burst stimulation for cognitive enhancement in Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Front Neurol*, 2020, 11:584374.
 - 32 Clark K B, Naritoku D K, Smith D C, *et al*. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci*, 1999, 2(1):94–98.
 - 33 Peuker E T, Filler T J. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat*, 2010, 15(1):35–37.
 - 34 刘畅, 张玉梅. 非侵入性迷走神经刺激与认知功能研究进展. 中国医刊, 2021, 56(4):366–369.
 - 35 Heidi I L, Jacobs M R, Chantalle M R, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(5):1860–1867.
 - 36 Rong P, Liu A, Zhang J, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci*, 2014.
 - 37 Rong P, Liu J, Wang L, *et al*. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study. *J Affect Disord*, 2016:172–179.
 - 38 Williamson J B, Lamb D G, Porges E, *et al*. Transcutaneous vagal nerve stimulation effects on the salience network in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 2020, 16: e044765.
 - 39 Xiong J, Zhang Z, Ma Y, *et al*. The effect of combined scalp acupuncture and cognitive training in patients with stroke on cognitive and motor functions. *Neurorehabilitation*, 2020, 46(1):1–8.
 - 40 Ema B, Ma C, Ak B. Auricular acupuncture for the treatment of nonepileptic seizures: A pilot study. *Epilepsy Behav*, 2020, 111:107329.
 - 41 Huang J, Shen M, Qin X, *et al*. Acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: an overview of systematic reviews. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:574023.
 - 42 Sun Z L, Liu J, Guo W, *et al*. Serum brain-derived neurotrophic factor levels associate with cognitive improvement in patients with schizophrenia treated with electroacupuncture. *Psychiatry Res*, 2016, 244:370–375.
 - 43 李紫梦, 靳英辉, 王云云, 等. 非药物干预治疗轻度认知功能障碍病人的证据总结与评价(五). 循证护理, 2019, 5(9):784–791.
 - 44 He W, Li M, Han X, *et al*. Acupuncture for mild cognitive impairment and dementia: an overview of systematic reviews. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:647629.
 - 45 余阳, 胡琼, 刘金星, 等. 艾灸治疗轻度认知障碍的研究进展. 云南中医中药杂志, 2020, 41(1):86–89.
 - 46 郭文海, 祝鹏宇, 卫彦, 等. 原络通经针法对轻度认知功能障碍患者记忆影响的临床研究. 针灸临床杂志, 2011, 27(11):4–6.
 - 47 王丰, 魏淑芹, 李晓陵, 等. 针刺治疗轻度认知功能障碍患者脑静息态fMRI研究. 磁共振成像, 2020, 11(2):94–98.
 - 48 Yang J W, Shi G X, Zhang S, *et al*. Effectiveness of acupuncture for vascular cognitive impairment no dementia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 2019, 33(4):642–652.

- 49 Wang S H, Yang H L, Zhang J, *et al.* Efficacy and safety assessment of acupuncture and nimodipine to treat mild cognitive impairment after cerebral infarction: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1):361.
- 50 Kim J H, Han J Y, Park G C, *et al.* Effects of electroacupuncture combined with computer-based cognitive rehabilitation on mild cognitive impairment: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*, 2019, 20(1):478.
- 51 Kim J H, Cho M R, Shin J C, *et al.* Factors contributing to cognitive improvement effects of acupuncture in patients with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial. *Trials*, 2021, 22(1):341.
- 52 胡琼, 于海洋, 王莉. 灸法治疗轻度认知障碍:多中心随机对照研究. 针刺研究, 2020, 45(10):851-855.
- 53 张虹. "三才益智"灸法治疗轻度认知障碍:多中心随机对照研究. "中医针灸"申遗十周年特别活动暨世界针灸学会联合会2020国际针灸学术研讨会, 2020.
- 54 刘畅, 郑成强, 胡琼, 等. 基于艾灸三因素探讨三才益智灸法治疗轻度认知障碍的研究思路. 四川中医, 2019, 37(10):15-17.
- 55 贾新燕, 谭婷婷, 王单, 等. 调神益智灸法对轻度认知障碍患者认知功能及睡眠质量疗效观察. 康复学报, 2017, 27(6):5-8.
- 56 柳奇奇, 陈尚杰, 申国明, 等. 电子灸对遗忘型轻度认知障碍患者记忆功能的影响. 中国针灸, 2020, 40(4):352-356.
- 57 马磊, 苗同贺, 汪佳佳, 等. 艾灸对轻度认知障碍患者认知注意网络功能的影响. 世界针灸杂志(英文版). 2020, 30(4):262-267.
- 58 严宏达, 梅全喜, 陈普生, 等. 薪艾灸大椎、肾俞结合认知训练治疗缺血性脑卒中后轻度认知功能障碍疗效观察. 时珍国医国药, 2018, 29(5):1140-1142.
- 59 朱才丰, 杨骏. 艾灸督脉组穴治疗血管性认知功能障碍临床观察. 中国针灸学会会议论文集, 2010:355-358.
- 60 李思好. 艾灸结合认知训练对轻度认知障碍患者认知功能及血清A β 1-42, Tau, P-tau水平的影响. 成都: 成都中医药大学硕士研究生学位论文, 2020.
- 61 Lin R, Cui S, Yang J, *et al.* Effects of Tai Chi on patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:5530149.
- 62 Yu L, Liu F, Nie P, *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of Baduanjin exercise on cognition and memory in patients with mild cognitive impairment. *Clin Rehabil*, 2020, 35(4):269215520969661.
- 63 孔金莉, 周明学, 史红赛, 等. 基于PubMed数据库的近10年高影响因子期刊假针刺对照研究文献计量学分析. 中华中医药信息杂志, 2021, 7(28):54-59.
- 64 潘佳慧, 卢璐, 王聪, 等. 浅探安慰灸对照设置的必要性. 针刺研究, 2019, 44(12):922-925.
- 65 Klimova B, Novotny M, Schlegel P, *et al.* The effect of mediterranean diet on cognitive functions in the elderly population. *Nutrients*, 2021, 13(6):2067.
- 66 李紫梦, 靳英辉, 王云云, 等. 非药物干预治疗轻度认知功能障碍病人作用的证据总结与评价(四). 循证护理, 2019, 5(8):673-680.
- 67 Nagpal R, Neth B J, Wang S, *et al.* Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*, 2019, 47:529-542.
- 68 Ballarini T, Lent D, Brunner J, *et al.* Mediterranean diet, Alzheimer disease biomarkers and brain atrophy in old age. *Neurology*, 2021, 96(24):e2920-e2932.
- 69 Kim E I, Selfe T K, Khalsa D S, Singh, *et al.* Meditation and music improve memory and cognitive function in adults with subjective cognitive decline: a pilot randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(3):899-916.
- 70 Mahendran R, Rawtaer I, Fam J, *et al.* Art therapy and music reminiscence activity in the prevention of cognitive decline: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2017, 18(1):324.
- 71 Brenes G A, Sohl S, Wells R E, *et al.* The effects of yoga on patients with mild cognitive impairment and dementia: a scoping review. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2019, 27(2):188-197.
- 72 Vega J N, Newhouse P A. Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Curr Psychiatry Rep*, 2014, 16(10):490.
- 73 李紫梦, 靳英辉, 王云云, 等. 非药物干预对轻度认知功能障碍病人作用的证据总结与评价(二). 循证护理, 2019, 5(4):289-295.
- 74 王云云, 李紫梦, 陆翠, 等. 非药物干预治疗轻度认知功能障碍病人的证据总结与评价(三). 循证护理, 2019, 5(5):393-399.
- 75 李紫梦, 刘彦慧, 王云云, 等. 非药物干预对轻度认知功能障碍病人作用的证据总结与评价(一). 循证护理, 2019, 5(3):193-202.

Clinical Research Progress of Non-pharmacological Therapy in the Treatment of Mild Cognitive Impairment

Guo Chunlei¹, Wang Lei², Sun Jifei¹, He Jiakai², Wang Zhi¹, Zhan Jinling², Fang Jiliang¹

(1. Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: As a consequence of the rapidly aging population, the high incidence of mild cognitive impairment and dementia have placed a heavy burden on individuals, families and society. Lots of the work has been done on drug discovery but made slowly progress. Fortunately, new progress has been showed in the research of numerous non-pharmacological therapies. To provide reference for clinical practice and scientific research with appropriate methods to delay or control the progression of mild cognitive impairment, this paper would review the studies on mild cognitive impairment from the aspects of cognitive training, non-invasive brain stimulation, acupuncture and moxibustion and TCM special treatment, and diet therapy.

Keywords: Mild cognitive impairment, Non-pharmacological therapies, Advances, Reviews

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)