

丰富康复训练对短暂性脑缺血发作患者 双重任务下步态障碍的影响

王鑫 全逸峰 汤小佳 周洪雨 吕艺宸 施楠 严萍 王俊雅

扬州大学临床医学院康复医学科,扬州 225001

通信作者:王鑫,Email:wx000805qm@yeah.net

【摘要】目的 观察丰富康复训练对短暂性脑缺血发作(TIA)患者双重任务下步态障碍的影响并探讨其作用机制。**方法** 采用随机数字表法将60例TIA患者分为观察组及对照组(每组30例),同期选取健康体检者纳入健康组。干预期间2组患者均给予常规降压、改善脑功能药物治疗,观察组患者在此基础上辅以丰富康复训练。于治疗前、治疗12周后分别对3组对象进行双重任务步行时步态测试、认知功能测试、事件相关电位P300检测及血清脑源性神经营养因子(BDNF)含量测定。**结果** 治疗前2组TIA患者步态各参数、总体认知功能、执行注意功能、P300潜伏期及波幅、血清BDNF浓度等指标与健康组间差异均具有统计学意义($P<0.05$),观察组与对照组上述指标间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后对照组患者上述疗效指标均较治疗前无显著变化($P>0.05$),观察组步态各参数、总体认知功能、执行注意功能、P300潜伏期[(334.08±17.32)ms]及波幅[(19.98±3.88) μ V]、血清BDNF浓度[(17.31±2.11)ng/ml]均较治疗前及对照组明显改善($P<0.05$)。**结论** 丰富康复训练能提高TIA患者双重任务步行时步态测试成绩,其作用机制可能与上调TIA患者血清中BDNF浓度及改善患者认知功能有关。

【关键词】 丰富康复训练; 短暂性脑缺血发作; 步态障碍; 认知功能

基金项目:江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才项目(LGY2018027);江苏省人兽共患病学重点实验室护馨基金(HX2003);扬州市科技局国际科技合作项目(YZ2020201);江苏省卫健委科研项目(Z2020055)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.05.004

Enriched rehabilitation improves dual-task gait disorder after a transient ischemic attack

Wang Xin, Quan Yifeng, Tang Xiaojia, Zhou Hongyu, Lyu Yicheng, Shi Nan, Yan Pin, Wang Junya

Department of Rehabilitation, Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China

Corresponding author: Wang Xin, Email: wx000805qm@yeah.net

【Abstract】 Objective To observe the effect of enriched rehabilitation on dual-task gait disorder after a transient ischemic attack (TIA) and explore its mechanism. **Methods** Sixty TIA patients were randomly divided into a control group and an observation group, each of 30. Another 30 healthy counterparts were selected to form a healthy control group. All of the TIA patients were given routine medication to lower blood pressure and improve brain function, while the observation group was additionally provided with enriched rehabilitation training for 12 weeks. Before and after the intervention, the gait and cognitive functioning of all of the subjects were quantified and their event-related potentials (P300s) and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels were also measured. **Results** Before the treatment there were significant differences between the TIA groups and healthy controls in all of the measurements, but there were no significant differences between the control and observation groups. After the treatment, no significant improvement was observed in any of the control group's results, but there was significant improvement in the observation group's gait parameters, cognitive functioning, average serum BDNF concentration and in the average latency and amplitude of its P300 signals. **Conclusions** Enriched rehabilitation can improve the gait of TIA patients, perhaps through increasing their serum BDNF concentration and improving their cognition.

【Key words】 Enriched rehabilitation training; Ischemia; Gait disorders; Cognitive functioning

Funding: A Jiangsu Province "Six One" Scientific Research Project for High-level Health Talent (LGY2018027); Huxin Fund of Jiangsu's Key Laboratory of Zoonosis (HX2003); a Yangzhou Science and Technology Development Plan Project (YZ2020201); Scientific Research Project of Jiangsu Commission of Health (Z2020055)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.05.004

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是指颈动脉或椎-基底动脉系统发生短暂性血液供应不足,引起局灶性脑缺血导致突发、短暂性神经功能障碍^[1-2];发病后一段时间内即使未引发脑梗死,部分 TIA 患者仍出现记忆下降等功能障碍,且病情不完全可逆,造成患者日常生活活动能力受损^[1-2]。早期鉴别出这些 TIA 患者功能障碍并给予针对性康复干预,是目前神经康复领域的一个研究热点。

双重任务是指人同时执行两种类型的任务,如同时执行运动任务和认知任务,该种任务活动在日常生活中较常见,如边走路、边接电话等^[2]。很多 TIA 患者在执行双重任务时容易出现步态障碍,其步态障碍发生率较执行单任务时显著升高^[2-3]。如 TIA 患者出现双重任务步态障碍,多提示其有神经功能损伤,但目前仍缺乏针对性的康复治疗措施。

丰富康复训练是一种结合丰富环境理念的康复训练方法,对脑损伤患者肢体及认知功能恢复均有积极影响^[4-5]。该训练方法能营造多样变化的环境,通过运动、感觉刺激、认知活动及社交活动等方式,加速机体神经可塑性进程,改善受损神经功能,但目前关于丰富康复训练对 TIA 患者双重任务步态障碍的影响仍鲜见报道。基于此,本研究以伴有双重任务步态障碍的 TIA 患者为研究对象,观察丰富康复训练对其步态的影响并探讨相关作用机制。

对象与方法

一、研究对象及分组

选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月期间在扬州大学临床医学院治疗的 60 例 TIA 患者作为研究对象,其纳入标准包括:①均符合第 4 次脑血管病学术会议制订的 TIA 诊断依据^[1-2],患者均为首次发病,病灶责任血管为颈内动脉系统,发病 24 h 后意识清楚,无肢体偏瘫等功能障碍;②患者受教育年限不少于 12 年;③发病至康复介入时间为 5~6 个月,康复治疗前 72 h 经中文版蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估,得分为 21~25 分;④患者能独立行走,不需使用步行辅助器具;⑤既往无精神疾病及神经病史;⑥无骨关节等运动系统疾病;⑦患者及其家属对本研究知晓并签署知情同意书。患者排除标准包括:①有其他脑部疾病史;②有精神疾病、严重认知障碍等;③患者依从性较差不能配合治疗;④患有其它影响步行功能的心肺、神经或运动系统疾病等。本研究同时经扬州大学临床医学院伦理委员会审批(2018021)。

采用随机数字表法将入选 TIA 患者分为观察组及对照组,每组 30 例。另外,本研究同期选取在我院门

诊体检的健康中老年对象 30 例并纳入健康组,其入选标准包括:①受试者意识清楚,既往无精神疾病及神经病史;②受教育年限不少于 12 年;③MoCA 评估得分为 28~30 分;④可独立自主行走,并能积极配合步态测试;⑤体检未发现有关节等运动系统或其它影响认知、情感功能的疾病;⑥受试者对本研究知晓并签署知情同意书。上述 3 组对象一般资料情况(详见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 入选时 3 组对象一般资料情况比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(例)		腿长 (cm, $\bar{x}\pm s$)
			男	女	
健康组	30	66.03±3.42	16	14	85.69±3.95
对照组	30	65.83±4.15	15	15	86.04±4.15
观察组	30	66.32±3.98	14	16	86.36±3.68

二、治疗方法

整个研究期间健康组受试者均未给予特殊干预。2 组 TIA 患者均常规给予降压、改善脑功能药物治疗,持续治疗 12 周,观察组在此基础上辅以丰富康复训练,具体包括以下方面:(1)利用多媒体设备将训练室布置成一个可定期变换灯光、声音、香味、草坪等设施的空间环境。(2)患者在训练室内可利用电脑进行以下与认知相关的活动,包括:①登陆电子图书馆并选择自己喜欢的书籍或文章进行阅读、背诵;②进行一些简单益智类单机游戏,如找出两张类似图片的异同点;③浏览自己感兴趣的网页,并在浏览后进行简单总结描述;④进行个人兴趣活动,如写作、谱曲等。(3)患者在训练室内经热身活动后,可进行以下训练:①治疗师通过手法接触、感觉刺激、言语口令、视觉等方式引导患者进行关节活动度及肌力、协调性训练,训练过程以任务为导向,要求患者完成指定动作,如行走时尽可能快速穿过指定颜色的通道,并注意绕开小障碍物等;②借助虚拟现实(virtual reality, VR)设备使患者在视觉反馈下进行 VR 游戏训练,如林中步行等;③进行一些简单的木工、油漆工工作;④在不同音乐节奏下指导患者进行不同强度 MotoMed 功率自行车训练;⑤进行其他患者喜欢的运动项目,如武术、跳舞等。(4)要求患者每周选择下列 2~3 个项目进行练习,每周交替训练,包括:①由家属将其带至超市进行购物,提前计划好购买物品品牌及数量,由患者自行购买;②患者间进行棋牌游戏;③患者间进行简单竞技运动,如打乒乓球等;④由他人竞猜患者描述指定图片的内容,被猜出越多者获胜;⑤与家人共同做一些患病前喜欢做的事情等^[2,4]。上述丰富康复训练每天上午、下午各进行 1 次,每次持续 1 h,每周训练 6 d,共训练 12 周。

三、疗效评定分析

于治疗开始前 72 h 内及 12 周治疗结束后 72 h 内分别对 3 组对象进行步态测试、认知功能测试、P300 及血清脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 含量检测, 所有测试均由对分组不知情的专业人员完成, 具体评定内容包括以下方面。

1. 步态测试: 选用深圳产 GYENNO 便携式步态测量单元系统, 测试前所有受试者均熟悉测试流程并适应步道, 在正式测试时要求受试者以最快速度步行, 先后完成单、双任务步行测试^[6], 双重任务为步行+计算, 即在步行过程中连续进行减 7 运算, 步态观察指标包括跨步长、平均步速、跨步长变异率、步速变异率等, 变异率 = (标准差/平均数) × 100%^[2,6]。所有受试者均重复测试 3 次, 计算并记录各步态指标平均值。

2. 认知功能评定: 采用 MoCA 量表评测受试者总体认知功能; 选用符号数字模式测验 (symbol digit modalities test, SDMT) 评测受试者注意功能, 要求受试者将印刷好的符号转化为数字, 共有 110 个符号, 记录受试者在 90 s 内正确填写的数字个数并计分; 采用连线测验 (trail making test, TMT) 评估受试者执行功能情况, 包含 TMT-A 及 TMT-B 两部分, 本研究以受试者完成 TMT-A 及 TMT-B 的耗时数据为观察指标^[2,7]。

3. 事件相关电位 P300 检测: 该检测在安静隔音室内进行, 采用听觉 Oddball 模式, 检测过程中受试者能听到两种声调刺激, 其中非靶刺激出现概率为 80%, 靶刺激出现概率为 20%, 两种刺激无规律交替出现, 给声间隔期为 1.5 s, 总刺激数量为 200 次。测试时要求受试者保持觉醒状态及注意力集中, 当听到靶刺激后立即作出按键反应, 每例受试者均重复检测 3 次, 结果取平均值^[8]。

4. 血清 BDNF 检测: 抽取受试者空腹肘静脉血 6 ml 并置于不含抗凝剂试管中, 待静置凝集 (4 ℃) 后取上层清液 500 μl 超低温 (-80 ℃) 保存待测, 采用酶联免疫吸附测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 技术检测样品中 BDNF 浓度^[9]。

四、统计学方法

采用 SPSS 22.0 版统计学软件包进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 性别构成比等计数资料组间比较采用校正 χ^2 检验, 3 组对象年龄、腿长组间比较采用独立样本 t 检验, 连续性资料比较采用单因素方差分析, 并进行事后多重检验^[2], $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、干预前、后 3 组对象步态测试结果比较

干预前 2 组 TIA 患者在执行单任务步态测试时其步态各参数组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但与健康组比较, 发现其步速变异率、跨步长变异率均显著增加 ($P < 0.05$)。经 12 周治疗后, 发现 2 组 TIA 患者各步态参数指标与健康组间差异仍具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但观察组与干预前及对照组比较, 其步速变异率、跨步长变异率等指标均显著改善 ($P < 0.05$), 具体数据见表 2。

干预前 2 组 TIA 患者在执行双任务步态测试时其步态各参数组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但与健康组比较, 发现其步态各参数均有统计学差异 ($P < 0.05$)。经 12 周治疗后, 发现 2 组 TIA 患者在执行双任务步态测试时其步态各参数指标与健康组间差异仍具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但观察组各步态参数较干预前及对照组均显著改善 ($P < 0.05$), 具体数据见表 3。

表 2 干预前、后 3 组对象执行单任务步行时步态测试结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	步速 (m/s)		步速变异率 (%)		跨步长 (m)		跨步长变异率 (%)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
健康组	30	1.19±0.05	-	4.18±0.98	-	1.18±0.08	-	6.75±1.98	-
对照组	30	1.15±0.07	1.16±0.09	6.95±1.24 ^a	6.98±1.25 ^a	1.16±0.13	1.14±0.11	9.48±2.44 ^a	9.64±2.68 ^a
观察组	30	1.14±0.08	1.17±0.06	6.99±1.25 ^a	5.11±1.01 ^{abc}	1.15±0.12	1.18±0.09	9.93±2.43 ^a	7.57±2.04 ^{abc}

注: 与健康组相同指标比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组干预后比较, ^b $P < 0.05$; 与组内干预前比较, ^c $P < 0.05$; - 表示无数据

表 3 干预前、后 3 组对象执行双任务步行时步态测试结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	步速 (m/s)		步速变异率 (%)		跨步长 (m)		跨步长变异率 (%)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
健康组	30	1.10±0.09	-	8.18±1.01	-	1.02±0.07	-	6.97±1.08	-
对照组	30	0.80±0.10 ^a	0.78±0.12 ^a	15.08±3.97 ^a	15.38±4.07 ^a	0.73±0.12 ^a	0.74±0.13 ^a	17.68±3.92 ^a	17.11±4.16 ^a
观察组	30	0.79±0.09 ^a	0.92±0.11 ^{abc}	15.18±4.42 ^a	11.95±3.42 ^{abc}	0.72±0.10 ^a	0.84±0.11 ^{abc}	17.56±4.05 ^a	13.06±3.73 ^{abc}

注: 与健康组相同指标比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组干预后比较, ^b $P < 0.05$; 与组内干预前比较, ^c $P < 0.05$; - 表示无数据

表 4 干预前、后 3 组对象认知功能评定结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MoCA(分)		SDMT(分)		TMT-A(s)		TMT-B(s)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
健康组	30	29.17±0.36	-	76.02±8.21	-	49.38±11.93	-	96.34±21.44	-
对照组	30	23.18±1.34 ^a	23.24±1.42 ^a	45.38±10.86 ^a	46.41±11.06 ^a	64.04±20.18 ^a	64.51±21.74 ^a	144.43±36.45 ^a	149.27±38.17 ^a
观察组	30	23.08±1.27 ^a	26.73±1.86 ^{abc}	46.02±10.96 ^a	67.71±11.43 ^{abc}	63.11±22.21 ^a	64.31±20.74 ^a	149.12±37.64 ^a	127.33±33.21 ^{abc}

注:与健康组相同指标比较,^a $P<0.05$;与对照组干预后比较,^b $P<0.05$;与组内干预前比较,^c $P<0.05$; -表示无数据

表 5 干预前、后 3 组对象 P300 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	P300 潜伏期(ms)		P300 波幅(μV)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
健康组	30	318.25±10.03	-	23.05±6.92	-
对照组	30	378.24±16.61 ^a	376.88±16.75 ^a	15.08±4.27 ^a	15.21±4.31 ^a
观察组	30	379.03±16.98 ^a	334.08±17.32 ^{abc}	15.11±4.32 ^a	19.98±3.88 ^{abc}

注:与健康组相同指标比较,^a $P<0.05$;与对照组干预后比较,^b $P<0.05$;与组内干预前比较,^c $P<0.05$; -表示无数据

二、干预前、后 3 组对象认知功能比较

干预前 2 组 TIA 患者各项认知功能指标结果组间差异均无统计学意义($P>0.05$),但与健康组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。经 12 周治疗后,发现 2 组 TIA 患者各项认知功能指标结果与健康组间差异仍具有统计学意义($P<0.05$),但观察组各项认知功能指标结果(除 TMT-A 外)均较干预前及对照组显著改善($P<0.05$),具体数据见表 4。

三、干预前、后 3 组对象 P300 检测结果比较

干预前 2 组 TIA 患者 P300 潜伏期及波幅组间差异均无统计学意义($P>0.05$),但与健康组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。经 12 周治疗后,发现 2 组 TIA 患者 P300 潜伏期及波幅与健康组间差异仍具有统计学意义($P<0.05$),但观察组 P300 潜伏期、波幅均较干预前及对照组明显改善($P<0.05$),具体数据见表 5。

四、干预前、后 3 组对象 BDNF 含量比较

干预前 2 组 TIA 患者血清中 BDNF 含量组间差异无统计学意义($P>0.05$),但与健康组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。经 12 周治疗后,发现 2 组 TIA 患者血清中 BDNF 含量与健康组间差异仍具有统计学意义($P<0.05$),但观察组 BDNF 含量较干预前及对照组均显著改善($P<0.05$),具体数据见表 6。

表 6 干预前、后 3 组对象血清中 BDNF 含量比较($ng/ml, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	干预前	干预后
健康组	30	22.45±2.43	
对照组	30	13.83±1.87 ^a	13.68±2.01 ^a
观察组	30	13.62±1.94 ^a	17.31±2.11 ^{abc}

注:与健康组相同指标比较,^a $P<0.05$;与对照组干预后比较,^b $P<0.05$;与组内干预前比较,^c $P<0.05$

讨 论

本研究结果显示,丰富康复训练可增加 TIA 患者

执行双任务步行时步速、步长,降低其步速、步长变异率,同时还能缩短 TIA 患者 P300 潜伏期,增高波幅,提高血清中 BDNF 含量,较常规药物治疗能更好地改善 TIA 患者步行能力及认知功能。

近期有研究表明,步行是一种学习性活动,需机体运动系统、认知系统等共同参与^[10-11];尤其是认知功能中的执行注意功能,在步行时需持续不断地监控周边环境,抑制分散的注意力,调控步行中姿势协调性及准确性等^[10-11]。本研究发现,入选 TIA 患者与健康受试者比较,其总体认知功能下降,执行注意功能障碍,认知电位 P300 潜伏期延长,波幅降低,同时步态发生明显障碍,尤其在执行双重任务步行时患者步态障碍情况较执行单任务时更显著。

步行是涉及认知功能的重要活动,需消耗认知资源;当机体所有活动消耗的资源总量超过个体实际拥有的认知资源量时就会引起资源分配不足,从而影响任务执行效率^[12-13]。双任务步行增加了复杂性,对机体认知资源分配的要求更高,导致认知负荷超载,使得任务执行效率显著下降^[2-3],因此与执行单任务步行时比较,TIA 患者执行双任务步行时其步态障碍情况更显著。

丰富康复训练是一种较新的神经康复训练手段,可增强机体神经系统可塑性,改善受损神经功能^[4-5];同时该训练是一种综合性训练,涉及运动及认知功能,更有利于激活执行注意网络系统,改善机体运动协调性及控制能力^[4-5],从而加强运动和认知资源整合,减轻步态障碍程度;并且训练过程中多感官刺激、与他人交流等有助于增强脑皮质可塑性,而互动、竞技类项目(如超市购物、下棋等)对患者逻辑性、记忆功能等均有明显改善作用,上述方面均有助于增强 TIA 患者执行注意功能^[4-5]。本研究显示,对照组患者经干预后其各项疗效指标(包括步态参数、认知电位 P300 波幅及潜伏期等)结果均未见明显改善,提示步行除与运动

功能相关外,还可能涉及机体认知功能^[10-11]。本研究观察组患者经干预后其认知功能明显改善,同时在执行双重任务步行时的步态参数亦显著优于干预前及对照组水平,该结果进一步证明了机体认知功能在步行中具有重要作用^[11-12]。

相关研究报道, BDNF 作为一种重要的生物标志物可用于反映脑卒中患者认知功能恢复情况,而血清中 BDNF 浓度与脑脊液中 BDNF 浓度具有正相关性^[14-15]。BDNF 参与脑组织损伤后神经修复过程,在应激状态下能保护受损神经元,对神经可塑性具有重要的调节作用;同时它还能促进细胞增殖,发挥神经修复功能^[16-17]。本研究结果显示,入选 TIA 患者经丰富康复训练后,其血清中 BDNF 浓度较治疗前明显升高,而对照组经常规干预后其 BDNF 浓度未见明显升高,提示观察组患者认知功能改善、P300 潜伏期缩短及波幅增加很可能与 BDNF 浓度增高有关。

综上所述,丰富康复训练可提高 TIA 患者执行双重任务步行时步态测试成绩,其作用机制可能与提高血清中 BDNF 浓度、改善 TIA 患者认知功能有关。需要注意的是,本研究还存在诸多不足,如样本量较小、疗效评定方法有待完善、未进行长期随访等,后续研究将针对上述不足进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Wang YJ, Liao XL, Wang CX, et al. Impairment of cognition and sleep after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack in Chinese patients: design, rationale and baseline patient characteristics of a nationwide multicentre prospective registry [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(1): 139-144. DOI: 10.1136/svn-2020-000359.
- [2] 王鑫, 林春, 周洪雨, 等. 双重任务行走步态分析预测短暂性脑缺血发作患者认知功能障碍的发生[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(7): 507-511. DOI: 10.1159/000452309.
- [3] Li N, Li J, Gao T, et al. Gait and balance disorder in patients with transient ischemic attack or minor stroke [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 305-314. DOI: 10.2147/NDT.S289158.
- [4] 王鑫, 周洪雨, 金星, 等. 丰富康复训练对脑卒中患者认知功能和血清精氨酸的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 10(25): 1177-1182. DOI: 10.1159/000452309.
- [5] Wang X, Meng ZX, Wang JB, et al. Enriched environment improves working memory impairment of mice with traumatic brain injury by enhancing histone acetylation in the prefrontal cortex [J]. *Peer J*, 2018, 6: e6113. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2013.01.006.
- [6] Brognara L, Palumbo P, Grimm B, et al. Assessing gait in Parkinson's

- disease using wearable motion sensors: a systematic review [J]. *Diseases*, 2019, 7(1): 11-23. DOI: 10.3390/diseases7010018.
- [7] Zuo LJ, Dong YH, Zhu RY, et al. Screening for cognitive impairment with the Montreal cognitive assessment in Chinese patients with acute mild stroke and transient ischaemic attack: a validation study [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(7): 112-124. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011310.
- [8] Hamilton HK, Roach BJ, Bachman PM, et al. Association between P300 responses to auditory oddball stimuli and clinical outcomes in the psychosis risk syndrome [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(11): 1187-1197. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2135.
- [9] Gedge L, Beaudoin A, Lazowski L, et al. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression [J]. *Front Psychiatry*, 2012, 3: 12-24. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00012
- [10] Montero OM, Almeida QJ, Burhan AM, et al. Synergic trial (SYNchronizing exercises, remedies in gait and cognition) a multi-centre randomized controlled double blind trial to improve gait and cognition in mild cognitive impairment [J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18: 93-101. DOI: 10.1186/s12877-018-0782-7.
- [11] Dyer AH, Lawlor B, Kennelly SP, et al. Gait speed, cognition and falls in people living with mild-to-moderate Alzheimer disease: data from NILVAD [J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20: 117-124. DOI: 10.1186/s12877-020-01531-w.
- [12] Cai MF, Jacob MA, Norris DG, et al. Cognition mediates the relation between structural network efficiency and gait in small vessel disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 30: 102667-10274. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102667.
- [13] Noh BJ, Youm CH, Lee MG, et al. Associating gait phase and physical fitness with global cognitive function in the aged [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(13): 4786-4795. DOI: 10.3390/ijerph17134786.
- [14] Miranda MD, Morici JF, Zanoni MB, et al. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 363-372. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
- [15] Liu W, Wang XH, O'Connor M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 1969482-1969493. DOI: 10.1155/2020/1969482.
- [16] Lance EI, Casella EB, Everett AD, et al. Brain derived neurotrophic factor levels in pediatric sickle cell disease [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(2): 28076-28085. DOI: 10.1002/pbc.28076.
- [17] D'Amato LC, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777-7789. DOI: 10.3390/ijms21207777.

(修回日期: 2021-10-25)

(本文编辑: 易 浩)