

· 临床研究 ·

认知训练治疗阿尔茨海默病的疗效观察

牛轶琰 谭纪平 管锦群 张增强 王晓红 王鲁宁

【摘要】 目的 观察认知训练治疗早中期阿尔茨海默病(AD)的临床疗效。**方法** 采用单盲随机对照方法。入选的 32 例早中期 AD 患者中,16 例(认知训练组)进行认知训练联合药物治疗,16 例(对照组)进行沟通对照联合药物治疗,治疗期为 10 周。在治疗前及治疗 10 周后,运用简易精神状态筛查量表(MMSE)、Fuld 物体记忆测验(FOM)、词语流畅性测验(RVR)、画钟测验(CDT)、连线测验 A(TMT-A)、数字广度测验(WAIS-DS)、积木测验(WISC-BD)、日常生活活动(ADL)能力量表、神经精神科问卷(NPI)等对患者进行评定。**结果** 治疗 10 周后,认知训练组的 MMSE、TMT-A 和 NPI 的改善均优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 认知训练治疗可稳定和改善早中期 AD 患者的认知功能和精神行为症状。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知训练

The effects of cognitive training on mild-to-moderate Alzheimer's disease patients NIU Yi-xuan, TAN Ji-ping, GUAN Jin-qun, ZHANG Zeng-qiang, ZHANG Xiao-hong, WANG Lu-ning. Department of Neurology, South Building, The PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To determine the efficacy of individual cognitive training (CT) in the treatment of cognitive and neuropsychiatric symptoms in patients with mild to moderate Alzheimer disease (AD). **Methods** A randomized, controlled, rater-blind clinical trial recruited 32 AD patients. All patients were assigned to a CT group ($n = 16$) or a control group (a time and attention control, $n = 16$) for 10 weeks. All outcome measures were administered at baseline and follow-up. The cognitive status was evaluated using the Mini Mental State examination (MMSE), a clock-drawing test (CDT), Fuld's object memory evaluation (FOME), a rapid verbal retrieval (RVR), digit span assessments (DS), block designing (BD), and the A version of the trail making test (TMT-A). The patients' functional status was evaluated using an activities of daily living (ADL) scale. Any psychological and behavioural disorders were evaluated with the Neuropsychiatry Inventory (NPI). **Results** Patients receiving CT showed greater average improvements in NPI total score, TMT-A score and MMSE total score than the controls at week 10. There was no statistically significant benefit for CT-treated patients in terms of ADL score. **Conclusions** Cognitive training can raise the NPI total scores and MMSE total scores of patients with mild to moderate AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; Cognitive training; Randomized controlled trials

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性加重的神经变性疾病,临床表现为以记忆为主的多种认知功能障碍和日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力的进行性衰退,同时可伴有多种精神行为症状^[1]。AD 早期的认知功能障碍可影响患者的 ADL 能力。目前早期 AD 的治疗药物主要是胆碱酯酶抑制剂,但其在改善认知功能的同时也导致一定的功能损伤^[2-4]。

认知训练(cognitive training, CT)指在专业治疗师指导下进行的反映特定受损认知功能(如记忆、注意或执行功能等)的一系列标准任务的训练,可通过多种形式来进行^[5]。研究显示,认知训练可显著改善脑

外伤及脑卒中患者的记忆、注意等认知功能^[6-7]。早中期 AD 患者的记忆、执行等认知功能受损程度各不相同^[8]。损害不明显的认知功能和尚保留的学习能力使早中期 AD 患者的认知训练成为可能。但目前关于 AD 的认知训练治疗的临床疗效尚无明确结论^[9]。

本研究运用单盲(评定者)随机对照研究,尝试评价认知训练对早中期 AD 患者的认知、精神行为症状及 ADL 能力的影响。

资料与方法

一、临床资料

32 例入选患者选自军队驻京干休所。研究方案经我院伦理委员会审核批准。纳入标准:①符合美国国立神经病学及语言障碍和卒中研究所及阿尔茨海默病和相关疾病协会(National Institute of Neurological

and Communication Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS/ADRD)可能或很可能 AD 的诊断标准;②简易智能状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分为 10~24 分;③无抑郁症病史;④患者和照料者自愿参加本试验,并在知情同意书上签字;⑤曾接受抗精神类药物治的患者,需至少经过该药物或其活性代谢产物的 5 个半衰期时间间隔方可进入研究。排除标准:①合并重度视觉、听觉障碍(经校正后仍无法配合练习)或合并减弱患者 ADL 能力的器质性疾病;②出现痴呆症状以前有精神疾病史或药物成瘾史;③合并严重糖尿病(未完全控制),或其他疾病经判断无法配合认知训练者。

所有进入研究的患者,在开始非药物治疗前至少已服用稳定剂量胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐)3 个月。32 例患者中 20 例服用 10 mg,另外 12 例服用 5 mg。按照区组随机的方法,16 例进入认知训练联合多奈哌齐治疗组(认知训练组),16 例进入沟通对照治疗联合多奈哌齐组(对照组)。2 组患者的基线特征及 MMSE 与精神行为(neuropsychiatric inventory, NPI)量表评分间的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

二、评定方法

治疗前和治疗 10 周后(研究结束后 1 周内),由一位对随机和治疗计划不知情的医师对入选患者进行评价。

1. 认知能力的检测:MMSE 用于评定总体认知功能;画钟测验 (clock-drawing test, CDT) 用于评定执行功能;Fuld 物体记忆测验 (Fuld object-memory evaluation, FOME) 评定延迟记忆功能;言语流畅性测验 (rapid verbal retrieve, RVR) 评定语义记忆贮存功能;WAIS 数字广度测验 (digit span, DS) 评定即刻记忆能力;WISC 积木测验 (block design, BD) 评定视空间功能;连线测验 A (trail making test, TMT-A) 用于评定注意力和运动速度。

2. ADL 能力评定:用 ADL 量表,评定患者 ADL 能力,包括躯体生活自理能力和使用工具的能力,分数越低说明生活能力越好。

3. 精神行为症状评定:用 NPI 评定患者 10 种常见的行为症状(妄想、幻觉、激越/攻击、抑郁/心境恶劣、焦虑、情感高涨/欣快、情感淡漠/漠不关心、脱抑制、易激惹/情绪不稳、异常运动行为)。NPI 总分为

0~120 分,分数越高表示患者精神行为症状越严重。

三、治疗方法

2 组患者的认知训练或沟通对照治疗均由治疗师以一对一的方式单独进行,每周 2 次,每次 45 min,共 10 周。治疗期间多奈哌齐药物剂量不变。

1. 认知训练组:进行认知训练联合药物治疗。认知训练内容为针对执行和记忆功能为主设计的一系列不同难度级别的认知训练任务。①真实定向练习,治疗师以聊天的形式与患者谈论与时间、地点及人物定向有关的问题。该练习在训练的同时,也使患者放松,以便进行随后的各项训练任务。②流畅性任务,包括词语和分类流畅性训练 2 种,要求患者在较短的限制时间内说出以某字(如产、批等)为开头的词语,或尽可能多的说出某类物品(避开蔬菜、动物和水果 3 种名词)的名称。该任务对患者的认知灵活性进行训练,包括从词语库中组织和选择相关的词语信息、搜索策略的形成、定势转换和抑制控制能力等。③重叠图形辨认练习,每张图片中以黑白模式叠加出现的多个图形(图形分别包括数字、字母、几何图形和动物),依照叠加图形数量的多少来区分难度级别。请患者对卡片中的图形进行辨认,并说出其名称。该任务练习患者在背景图形中识别、选择、再认相关图形的能力。重点针对患者执行功能中的抑制控制能力进行练习。④图片-故事学习练习,训练由一组图片组成,每次请患者仔细观察图片后,讲述图片内容并回答与图片内容有关的问题,任务的难度水平与问题的抽象程度相关,高难度问题(如在图片中,人物的亲属关系如何?)较低难度问题(如在同样一张图片中有几个男性?)需要更高的抽象概括能力。该任务重点训练患者情节记忆的编码和提取过程,及执行功能中抽象思维和概念形成过程。在遵循无错学习原则^[10-11]的基础上,根据每个患者基线认知能力的不同,制定个体化认知训练任务。在训练中当患者出现犹豫不定时,治疗师及时给与足够的线索提示以避免错误出现。当患者出现沮丧时,优先给患者以心理支持而不是继续认知训练。

2. 对照组:进行沟通对照联合药物治疗。沟通对照治疗包括谈论生活相关话题(针对每个患者的爱好进行对话)、近期生活中重要的事件、阅读报纸杂志、看电视等,不鼓励与患者进行相关话题的讨论。该治疗注重谈话沟通和心理支持而不是进行有计划、主动的认知刺激训练。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	MMSE (分, $\bar{x} \pm s$)	NPI (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女				
认知训练组	16	14	2	80.56 $\pm$ 4.23	2.31 $\pm$ 0.70	16.93 $\pm$ 3.02	14.06 $\pm$ 5.69
对照组	16	11	5	79.13 $\pm$ 4.38	2.38 $\pm$ 0.72	14.06 $\pm$ 5.69	13.69 $\pm$ 4.60

四、统计学分析

运用 SPSS 12.0 版统计软件进行全部统计分析过程。通过描述性分析,根据数据特点,2 组患者治疗前、后组间比较,符合正态分布者采用独立样本 *t* 检验,对不符合正态分布的数据采用 Mann-Whitney U 检验法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

治疗过程中有 3 例患者中途退出(认知训练组 2 例,对照组 1 例),其余患者均已完成所有治疗。

治疗 10 周后,认知训练组的 MMSE 和 NPI 总分与对照组同期比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);认知训练组的 TMT-A 与对照组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);认知训练组的 CDT、FOME、RVR、WISC-BD 和 ADL 与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

讨 论

研究显示,AD 患者早期的记忆障碍多表现为情节记忆的编码和提取功能障碍^[12]。抑制控制能力和定势转换能力的异常是早中期 AD 患者执行功能中最易受损的部分^[13]。本研究中的认知训练任务在全面认知功能训练的基础上,更侧重于上述功能的训练。入选患者进入研究前均至少已接受 3 个月稳定剂量的多奈哌齐治疗,该时间标准的应用可确保多奈哌齐药物疗效达到一个稳定状态^[14]。治疗过程中患者未使用精神活性药物且多奈哌齐剂量未发生变化,因此认知能力和精神行为症状的改善不是由药物作用所致。研究中设置了沟通对照治疗,排除了注意、社会接触^[15]和重复测量等混杂因素对结果造成的影响。虽然对照组治疗前、后各指标差异无统计学意义,但由于研究中未设置空白对照组(未服用多奈哌齐,而仅给予认知刺激治疗),同时观察的治疗时间较短(仅 10 周),所以关于多奈哌齐治疗早中期 AD 的临床疗效,还需要进一步研究予以明确。

MMSE 和 NPI 已被广泛用于老年痴呆治疗方法的临床疗效评定^[16]。本研究结果显示,AD 患者经认知

训练后,其 MMSE 和 NPI 分数均显著改善,同时 TMT-A 也显著改善,因此可认为认知训练治疗可稳定、改善早中期 AD 患者的认知功能和精神行为症状。研究中患者经治疗后 ADL 能力无显著改善,考虑可能与我们设计选择的认知训练任务内容有关。Farina 等^[17]认为,利用程序性记忆训练方法直接针对 AD 患者日常生活功能进行训练更有利于其 ADL 能力的改善。

AD 患者的认知功能的衰退与其脑组织的神经生物学改变密切相关。在疾病早期多数患者即可出现局部脑血流量下降,其中以额顶区和颞区受损最为严重^[18]。研究显示,执行不同的认知任务可使相关脑区的脑血流量增加、代谢增强^[19-20]。如本研究认知训练任务中的分类流畅性练习可增强左侧额区脑血流量^[19],词语流畅性练习可增加以颞区为主的相关脑区局部脑血流量^[20]。研究显示,情节记忆的编码、提取过程与内侧颞叶和边缘叶的神经生物学变化有关^[21];定势转换、抑制控制能力等执行功能则涉及以额叶为主的广泛相关皮层的功能^[22]。因此我们推测认知训练激活了以额、颞脑区为主的相关皮质,出现局部脑血流量增加、代谢增强^[19-20],继而对 AD 患者的认知功能产生了有益的效果。当然研究未能对相关神经生物学机制进行验证,因此还需要更多的研究予以证实。

无错学习原则指在训练过程中尽可能地消除或减少不正确或不恰当反应^[10-11]。在此原则下,练习中的学习、记忆的保留和提取过程更加容易、更易成功。研究显示,无错学习原则的应用可使痴呆患者的学习能力和记忆功能显著增强^[11]。从心理学观点来说,认知障碍易使 AD 患者出现悲伤情绪反应(如抑郁)^[23],增加其精神压力,进而更加重了他们的认知功能障碍^[5]。在本研究的认知训练过程中,我们为每个患者制订了相应难度的训练计划,并始终遵循无错学习的原则。当患者出现犹豫时,治疗师及时给与认知支持和心理支持,以减轻患者压力,避免出现沮丧情绪和挫败感。由此 AD 患者在反复进行不断增加成功体验的认知训练后,心理压力减轻,自信心增强,从而更有助于其认知能力的改善。

表 2 2 组患者治疗前、后各项评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	MMSE	CDT	FOME	RVR	DS	BD	TMT-A	ADL	NPI
认知训练组										
治疗前	16	16.94 ± 3.02	2.31 ± 0.70	7.00 ± 2.00	16.12 ± 3.98	4.63 ± 1.09	5.50 ± 1.67	87.62 ± 28.11	33.63 ± 5.93	14.06 ± 5.69
治疗 10 周后	14	17.75 ± 3.66 ^{ab}	2.38 ± 0.72	7.25 ± 1.95	16.38 ± 4.00	5.00 ± 1.32 ^a	5.69 ± 1.62	84.56 ± 27.82 ^{ab}	33.38 ± 6.06	12.00 ± 6.07 ^{ac}
对照组										
治疗前	16	17.31 ± 3.23	2.13 ± 1.09	7.56 ± 1.79	15.44 ± 4.40	5.50 ± 1.79	6.31 ± 1.89	87.75 ± 37.15	35.44 ± 6.43	13.69 ± 4.60
治疗 10 周后	15	17.13 ± 3.22	2.25 ± 1.06	7.68 ± 1.96	15.63 ± 4.54	5.38 ± 1.82	6.19 ± 1.87	87.94 ± 36.9	35.50 ± 6.34	13.69 ± 4.85

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

在考虑上述研究结果时,还应注意以下不足:研究中样本量较少,可能使继发于 CT 治疗的较小的、有效认知变化被遗漏;无法完全控制因入选者居住环境和接触人群的不同而给患者认知功能和精神行为症状带来的影响;干预时间较短,且未对疗效进行追踪观察。今后可尝试对排除心理因素影响后的单纯认知干预方法治疗早中期 AD 的临床疗效进行深入研究。

总之,认知训练治疗方法可稳定和改善早中期 AD 患者的认知功能和精神行为症状。该方法可作为认知功能减退的早中期 AD 患者的一种候选非药物治疗方法应用于临床。

参 考 文 献

- [1] Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, et al. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2004, 161:532-538.
- [2] Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11: 131-145.
- [3] Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*, 2003, 169:557-564.
- [4] Rockwood K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:677-685.
- [5] Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4):CD003260.
- [6] Tsaousides T, Gordon WA. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: assessment to treatment. *Mt Sinai J Med*, 2009, 76:173-181.
- [7] Nair RD, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (3):CD002293.
- [8] Mickes L, Wixted JT, Fennema-Notestine C, et al. Progressive impairment on neuropsychological tasks in a longitudinal study of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2007, 21: 696-705.
- [9] APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(12 Suppl):5-56.
- [10] Clare L, Wilson BA, Carter G, et al. Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2000, 22:132-146.
- [11] Clare L, Jones RS. Errorless learning in the rehabilitation of memory impairment: a critical review. *Neuropsychol Rev*, 2008, 18:1-23.
- [12] Rémy F, Mirrashed F, Campbell B, et al. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage*, 2005, 25: 253-266.
- [13] Baudic S, Barba GD, Thibaudet MC, et al. Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol*, 2006, 21:15-21.
- [14] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, 2001, 57:613-620.
- [15] Cohen-Mansfeld J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatric Psychiatry*, 2001, 9:361-381.
- [16] Kverno KS, Black BS, Nolan MT, et al. Research on treating neuropsychiatric symptoms of advanced dementia with non-pharmacological strategies, 1998-2008: a systematic literature review. *Int Psychogeriatr*, 2009, 21:825-843.
- [17] Farina E, Fioravanti R, Chiavari L, et al. Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: a pilot study. *Acta Neurol Scand*, 2002, 105:365-371.
- [18] Imran MB, Kawashima R, Awata S, et al. Parametric mapping of cerebral blood flow deficits in Alzheimer's disease: a SPECT study using HMPAO and image standardization technique. *J Nucl Med*, 1999, 40: 244-249.
- [19] Elfgrén CI, Risberg J. Lateralized frontal blood flow increases during fluency tasks: influence of cognitive strategy. *Neuropsychologia*, 1998, 36:505-512.
- [20] Gourovitch ML, Kirkby BS, Goldberg TE, et al. A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*, 2000, 14:353-360.
- [21] Deweer B, Lehericy S, Pillon B, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58:590-597.
- [22] Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, 2006, 16:17-42.
- [23] Balestrieri M. Expressions of depression in Alzheimer's disease. The current scientific debate. *Epidemiol Psychiatr Soc*, 2000, 9:126-139.

(修回日期:2010-07-19)

(本文编辑:松 明)

本刊办刊方向:

立足现实; ;关注前沿; ;贴近读者; ;追求卓越