·综述·

轻度认知障碍危险因素及干预的研究现状

吴 含[1] 朱 奕[2] 王 彤[2,3]

随着阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)研究的深入,其预防性干预得到更多重视。在《2011年美国AD最新诊断标准》中,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)被认为是AD连续谱中的痴呆前期症状状态[1],称为"AD所致MCI",是介于衰老所致认知功能衰退、增龄相关记忆障碍与某些临床初期痴呆、AD、某些血管性痴呆(vascular dementia, VD)之间的过渡性或痴呆前期的病理状态。其在临床研究中的地位和作用日益受到大家的重视,如何预防和干预MCI已成为目前AD研究的热点。

1 MCI的概念、诊断及分型、流行病学

在20世纪80年代末,老年和痴呆的临床研究者共同提出,一些老年人既不是痴呆也不是认知正常的范畴,并对这一中间阶段进行了观察。Petersen[2]在1999年提出了MCI这一概念,并指出MCI是认知功能正常向痴呆过渡的中间阶段,认知功能损伤程度相对于个体相应年龄的认知损害要严重,但是整体的功能基本正常,是向老年痴呆发展的危险因素。

目前提出的MCI诊断标准中均包括以下三点:①认知功能下降:主诉或知情者报告的认知损害,而且客观检查有认知损害的证据,和(或)客观检查证实认知功能较以往减退;②日常活动能力正常,复杂的工具性日常活动能力可以有轻微损害;③无痴呆。但是目前随着研究的深入,MCI患者日常生活、病情的进展以及精神心理方面的变化也作为MCI诊断的一部分,从而为MCI的早期诊断提供依据。

最初MCI的研究工作主要集中在遗忘型MCI,近年来MCI的研究得到完善,目前MCI的分型有4种:单纯记忆障碍型;单纯非记忆障碍型;包含记忆障碍的复杂型;非记忆障碍复杂型[3]。目前美国的AD协会和国家老龄问题研究所(Alzheimer's association and the national institute on aging, AA-NIA)将MCI看作AD的前驱阶段[4]。而非记忆力损害为主的MCI如执行功能、视空间功能的损害等是非阿尔兹海默症型痴呆(如额颞叶痴呆)的高危因素[5]。MCI的临床亚型和病因的结合在预测发展为AD的最终类型方面是有用的[6]。

近年来研究发现,MCI的发病率和患病率在逐年增加,每年的发病率从1%提高到6%,每年的患病率从3%提高到22%[6]。第一个以人群为基础研究MCI流行亚型的相关研究指出75岁以上老年人MCI的患病率为22%,其中遗忘型MCI占6%,复杂型MCI达到16%[7],并且MCI被认为是痴呆的高危因素,发展为痴呆的几率明显增加,与正常人群每年痴呆发病率的1%—2%相比,MCI患者每年痴呆的发病率高达10%—15%[8]。在国内,早期的抽样调查结果显示,MCI的发病率为14.4%,目前普遍认为老年人认知功能障碍的发生率远高于此,2010年人口调查报告显示,全国总人口13.39亿中,≥60岁的人口占13.26%,以此为基数计算,保守估计老年痴呆及认知功能障碍的人数大于3000万[9]。随着人口老龄化的到来,AD在中国已经成为一个主要的公共卫生问题,MCI患者的早期识别和有效的预防策略可能是延缓和预防AD发生的关键,因此MCI的病因预防以及有效治疗措施的研究近年来受到普遍的重视。

2 MCI的危险因素

多项研究结果显示,性别、文化程度、生活方式、种族、婚姻状况、基因型以及代谢系统、内分泌系统、精神系统的疾病等均与MCI的发生有一定的相关性。

通过对85岁以上的老年人进行认知功能测试中发现,无论是MCI还是AD,女性的发病率明显高于男性,可能与女性更年期激素水平的变化有关[10]。2014年在西安社区老年人进行人口统计学调查及认知功能检查发现,男性MCI主要与年龄和吸烟史相关,女性主要危险因素是教育水平的低下和宗教信仰的缺乏,认为MCI的发生在性别上有差异[11]。一项中国老年人MCI发病率及其病因学研究通过对10276例65岁老年人MCI的筛查发现,在农村MCI的发病率明显高于城市,文化程度与MCI的发生呈负相关,文化程度低下可能是MCI发生的影响因素[12]。一项MCI以及AD行为异常危险因素的分析提示:文化程度、婚姻状况及种族明显影响认知功能障碍患者的行为能力[13]。

多项研究表明载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)基

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.05.025
1 南京医科大学,南京,210029; 2 南京医科大学第一附属医院康复医学中心; 3 通讯作者
作者简介:吴含,女,硕士研究生;收稿日期:2015-01-12

因型与MCI以及AD的发生密切相关。APOE4等位基因能够促进MCI向AD的发展[14],通过对114例合并MCI的2型糖尿病患者、104例2型糖尿病患者以及119例正常老年人进行APOE基因型研究发现,APOE基因多形性与2型糖尿病合并MCI的患者相关,E4等位基因可能是2型糖尿病合并MCI的危险因素[15]。APOE4等位基因的存在预示着MCI的进展,但是目前缺乏独立的证据证明单纯型MCI患者与APOE4等位基因的关联,需要进一步的研究来证实。

糖尿病、高血压、血脂异常等代谢系统疾病与MCI发生的相关性也受到普遍的重视。Roberts RO等[16]的研究证实2型糖尿病是AD和MCI的高危因素,通过对糖尿病患者进行3年的随访,并对MCI的发病率及糖尿病相关亚型的分析结果显示,糖尿病与MCI老年人的发病风险密切相关,不同亚型发病率不同,其中2型糖尿病能够明显增加MCI的发生。对伴发高血压的MCI患者进行统计分析发现,MCI患者神经心理学的视觉运动顺序、设置改变和命名评分有着显著下降,高血压与可疑痴呆的较快的认知减退有一定的相关性[17]。通过双X线吸收仪对12h全身脂肪快速分析并进行低密度脂蛋白大小和脂蛋白脂质测定,证实了低密度脂蛋白表型是MCI发生的危险因素[18]。一项绝经后妇女的心血管疾病和认知减退的研究发现,患有心血管疾病的绝经后妇女发生MCI或者可疑痴呆的几率大大增加,心肌梗死、心绞痛、高血压和糖尿病是认知减退的高危因素[19]。

神经心理学方面的疾病在MCI的研究中也有一定的进展,Kim SH等[20]对遗忘型MCI和血管性MCI进行3年的临床观察,并了解其向AD的转化率,发现伴有抑郁症状的MCI患者AD的发生率明显增高,认为老年抑郁症是MCI的危险因素。

氧化应激水平的降低与MCI和AD的发生也有一定的关系。相关研究表明铜蓝蛋白水平降低是MCI患者的危险因素,在AD和MCI患者中转铁因子均有明显降低,并且AD患者中更加明显,转铁因子水平的降低预测MCI的发生发展[21—22]。

近年来的这些关于MCI危险因素的流行病学调查及临床研究取得了很大的进展,有助于MCI的诊断和治疗,从而延缓AD的进展以及预防AD的发生。

3 MCI的干预

尽管目前对控制危险因素防治MCI的作用尚不能确定,但是积极防治危险因素能够降低AD的发生,应积极寻找MCI可干预的危险因素进行早期干预。某些MCI是可以逆转的,因此MCI的治疗亦很重要,主要包括药物治疗和非药物康复治疗,如认知功能训练、心理干预、运动治疗等。其中非药物治疗应当针对MCI各种危险因素进行干预。

3.1 药物治疗

MCI的药物治疗包括胆碱酯酶抑制剂、美金刚、银杏叶、非甾体类抗炎药等,但是临床药物的疗效一直存在争议。

在一项多奈哌齐联合维生素E在MCI患者应用的临床研究发现,药物仅在携带APOE4等位基因的MCI老年人中显示积极的效果,但是总体来看,MCI患者长期使用多奈哌齐的治疗效果是降低的[23],多奈哌齐在MCI老年人的治疗效果目前是不确定的。另外一种胆碱酯酶抑制剂石杉碱甲是从中药生物碱中分离得来,在2012年的综述中指出对MCI患者有一定的效果,但是目前缺乏随机对照试验充分证实其效果[24]。针对MCI患者进行两年的随机对照双盲研究发现,加兰他敏和美金刚的联合应用在认知方面显示出积极的效果[25]。但是目前没有明确的随机对照试验证实单纯使用美金刚对MCI的治疗效果,甚至在轻度AD患者中美金刚的使用也没有显示出效果[26]。银杏叶在多年来一直用来提高老年人的认知功能,但是2008年的一项研究中发现,无论在AD还是MCI老年人中银杏叶的使用并没有明显的效果,AD和MCI的发生率未见降低,在MCI老年人中银杏叶的效果需要进一步的研究证实[27]。近年来流行病学调查发现非甾体抗炎药能够减慢AD的进展,但在一项为期4年的随机对照试验中,给MCI老年人分别使用罗非昔布和安慰剂,发现两组的AD转化率均低于预定转化率,但是两组间未见显著差异,说明非甾体抗炎药在MCI的疗效不能得到肯定[28—29]。血小板聚集抑制剂能够明显降低遗忘型MCI向AD的转化,这项结果将支持进一步的研究血小板聚集抑制剂的潜在作用,但是血小板聚集抑制剂对MCI老年人的疗效尚需进一步的研究证实[30]。

目前尚没有足够的证据明确证实各种药物的疗效,还需要进一步MCI的临床药物治疗的随机对照试验证实。

3.2 认知训练

认知训练的内容包括逻辑记忆、视空间、执行能力以及言语记忆等,多项研究结果显示,认知训练一定程度上延缓和改善MCI老年人的认知能力的下降。

通过对MCI患者进行6个月的策略和元认知能力的程序训练发现,MCI患者的表现得到改善,记忆和一般认知任务得到改进[31],在MCI和正常老年人进行3期的记忆策略训练,通过功能性核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)检测发现,干预之后,MCI患者关于编码和检索的海马活动有了明显的增加,特别是右侧海马区域有显著差异,提示认知康复技术可能有助于减轻MCI患者海马功能障碍[32]。一项对遗忘型MCI患者进行记忆支持系统的训练的干预和随访发现,记忆支持系统对改善遗忘型MCI患者的日常生活能力以及记忆减退方面有一定的效果[33],针对认知不同方面的干预措施充分显示出积极的作用。

家庭成员参与干预的认知训练项目在MCI患者中也显

示出了积极的作用，其认知功能、日常生活能力有明显的提高，一定程度上也改善了MCI患者的心理症状。一项检测认知康复和多家庭集体治疗结合的研究发现，3个月的干预后MCI患者在日常活动的表现以及记忆的神经心理测试有明显的进步，参与训练的护理人员也提出了MCI患者参加日常活动的变化，为MCI患者的日常生活功能带来好处[34]。针对MCI老年人及其家属进行6—8个认知康复独立课程组成的个体化干预，进而来指导相关个体的每周目标，干预前后3个月的检测发现前瞻性和情景记忆损害的补偿性措施效果最显著，并且患者的焦虑和抑郁情况得到改善，建议支持双重的认知康复干预措施在MCI和记忆损害患者中的使用[35]。

随着计算机技术的发展，计算机辅助技术在认知训练方面的应用也取得一定的进展。对MCI患者进行以计算机为基础的工作记忆训练，观察其训练结果以及大脑白质和灰质的变化，训练前后大脑白灰质的变化为MCI患者有效记忆干预机制提供依据，其积极的试验结果为MCI患者呈现一种新的、低花费的训练方式[36]。

非侵入性的物理因子治疗近年来在临床上应用较多，重复性经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）和重复经颅直流电刺激（repetitive transcranial direct current stimulation, rTDCS）在AD和MCI研究中的应用也得到了大家的关注。2012年的一项研究中，通过rTMS刺激和抑制右背侧前额叶皮质区，进而来调节正常老年人和MCI的认知功能，研究中发现rTMS的抑制作用对两组的认知记忆都有增强，rTMS的兴奋作用损害正常老年人认知，右背侧前额叶皮层的抑制作用可以调节大脑区域网络的兴奋性[37]。一项最新的TMS/rTMS在AD和MCI的研究指出，rTMS能够改善MCI患者的认知功能损伤[38]。

3.3 心理干预

部分MCI老年人存在一定的神经心理症状（如抑郁症等），心理干预措施的实施能否改善MCI的认知状况尚存在争议。

一项针对MCI患者进行6个月集体心理干预试验发现，记忆训练、回忆、认知刺激、精神运动再认和社会干预的相关课程能够改善MCI的整体认知功能[39]，但是2010年一项3周的个体化的心理干预发现，无错性学习和间隔检索没有提高MCI患者的前瞻性记忆[40]。心理干预能否改善MCI认知状况尚需要进一步的验证。

3.4 运动干预

运动疗法中的体力活动或有氧运动的学习过程本身就是一种简便、有效的认识过程，对老年人的手足协调性、平衡能力、注意力集中和分配、记忆力及执行能力均有一定的维持和促进作用，运动是一种有希望改善认知功能下降的方法。

体力活动已经被证实能够改善正常老年人的认知功能，并且在一项Meta分析中指出，较高强度的体力活动能够降低伴有神经退行性疾病老年人事件相关痴呆发生率的28%，但是运动对MCI患者认知功能的影响并不明确[41]。但是随着运动在MCI患者的认知、心肺适应性等方面的研究不断深入，运动干预的积极效果逐渐显现出来。

澳大利亚一项随机对照研究中，在MCI患者中进行24周的家庭运动训练，干预组进行3次/周的中等强度的运动，训练结束后进行检测发现运动干预的MCI患者相对于对照组的ADAS-cog有明显改善[42]。一项多成分的运动项目对MCI患者的认知功能影响的研究发现，通过持续1年的2次/周、90分/次的包括有氧训练、力量训练、平衡及双重任务训练，MCI患者MMSE的得分显著改善，韦氏记忆量表中逻辑记忆分数明显增高，延迟记忆有一定的提高[43]。通过比较MCI患者有氧训练和抗阻训练干预后，认知变化和大脑功能可塑性的变化的研究发现，6个月训练后有氧运动干预组的注意力明显改善，stroop效应测试有显著改善。发现6个月的2次/周的抗阻训练能够提高选择记忆和解决冲突的能力、联想记忆和大脑功能可塑性区域模式，抗阻训练可以为高危痴呆老年人提供多方面的益处[44]。相关研究显示，通过有氧抗阻训练，MCI患者的空间记忆测试的反应时间明显缩短[45]。一项多模式的运动项目在认知障碍患者平衡、功能灵活性和跌倒风险中的作用的研究显示多模式的运动项目能够显著提高轻中度认知障碍患者的平衡能力[46]。Stanley Colcombe与Patrick J分别对1966年—2001年与1966年—2009年有关痴呆的有氧训练进行了Meta分析，认为有氧训练能改善轻度痴呆或MCI患者的认知功能；力量训练和有氧训练综合的训练方式比单纯有氧训练有效；长周期（≥6个月）的训练效果强于短周期（1—3个月）；另有相关研究认为体力活动不仅能降低认知功能损害和痴呆的进展，同时亦能降低AD的发病风险[47]。

虽然大量研究证实通过积极的有氧运动、抗阻训练等运动干预，MCI老年人能够有效改善注意力、延迟记忆、空间记忆、执行能力以及平衡等功能，运动干预在MCI中的作用得到肯定，但是目前的研究存在样本量小、随访时间短、多种运动模式混合干预等情况，并且针对于MCI患者有氧训练/体力活动训练改善认知功能的研究尚处于较初期的阶段，主要是在行为学方面进行分析。进行大样本、长时程随访和单一化干预的随机对照试验来研究运动干预对MCI的影响是非常必要的。近年来fMRI技术也逐步应用于运动干预对MCI老年人功能改善的研究中，2013年一项研究通过fMRI观察运动干预后MCI和正常老年人语义记忆的活动，经过12周的中等强度的平板步行之后，两组的心肺适能明显增高，fMRI结果显示运动干预后语义记忆激活强度明显降低，提示运

动可以改善MCI患者和正常老年人神经传导效率,进而可能导致认知功能的改善,但是研究中MCI患者和正常老年人组间没有显著性差异[48]。未来结合fMRI或弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等影像学技术、生物标记物与有氧训练进行MCI认知功能的研究可能是一个较好的研究方向。

总之,以上MCI的治疗主要是针对MCI危险因素的干预。大量的流行病学证据已证实,有效控制血管性危险因素能延缓认知功能减退,降低MCI的发生及MCI发展成为痴呆的风险。已经有大量的研究证实运动干预如有氧训练和心理干预等手段对高血压、高血脂、高血糖、高血凝状态有积极的干预作用。目前有多个探讨长期控制血压、血糖、血脂对预防血管性认知障碍和痴呆的作用的研究,但结果并不一致,又有一些研究并未得出类似结论,这有待于今后更大规模、长时程、随机对照试验来证明。

我国已经迈进人口老龄化的社会,老年人的生存质量也得到很大的改善,以记忆障碍为主要表现的MCI越来越受到社会的关注,关于MCI的危险因素和干预措施的研究已经成为医学研究的热点。未来的研究方向除了集中于MCI发病机制的研究和药物治疗的研究外,应更加注重MCI患者相关危险因素的干预研究,希望寻找一种应用广泛而简便,容易被MCI患者接受的治疗方式,其中有氧训练的干预方式日益受到重视,有关其治疗的机制及运动的形式、频率、持续时间都需要更加深入的研究来明确其在MCI干预中的作用。

参考文献

[1] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 257—262.

[2] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(3):303—308.

[3] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-- beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. J Intern Med, 2004, 256(3):240—246.

[4] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 270—279.

[5] Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study[J]. Brain, 2010, 133(Pt 2): 540—556.

[6] Geda YE. Mild cognitive impairment in older adults[J]. Curr Psychiatry Rep, 2012, 14(4):320—327.

[7] Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1[J]. Arch Neurol, 2003, 60(10):1385—1389.

[8] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2001, 58(12): 1985—1992.

[9] 拓西平.老年人认知功能障碍研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2014,13(5):321—326.

[10] Davey DA. Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment and the menopause: a 'window of opportunity' [J]? Womens Health (Lond Engl), 2013, 9(3):279—290.

[11] Su X, Shang L, Xu Q, et al. Prevalence and predictors of mild cognitive impairment in Xi'an: a community- based study among the elders[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e83217.

[12] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(4):439—447.

[13] Apostolova LG, Di LJ, Duffy EL, et al. Risk factors for behavioral abnormalities in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2014, 37(5—6):315—326.

[14] Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, et al. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2005, 62(6):975—980.

[15] 汪玮琳,冯克娜,周玉颖,等.2型糖尿病中老年住院患者轻度认知障碍与载脂蛋白E基因多态性的关系[J].中国慢性病预防与控制,2013,(6):666—668.

[16] Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, et al. Association of diabetes with amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(1):18—26.

[17] Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2013, 61(1):67—73.

[18] Vikarunnessa S, Weiner MF, Vega GL. LDL phenotype in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 36(3):571—575.

[19] Haring B, Leng X, Robinson J, et al. Cardiovascular disease and cognitive decline in postmenopausal women: results from the women's health initiative memory study[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(6):e000369.

[20] Kim SH, Kang HS, Kim HJ, et al. Neuropsychiatric predictors of conversion to dementia both in patients with amnestic mild cognitive impairment and those with subcortical vascular MCI[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(8): 1264—1270.

[21] Mariani S, Ventriglia M, Simonelli I, et al. Effects of hemochromatosis and transferrin gene mutations on peripheral iron dyshomeostasis in mild cognitive impairment and Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Front Aging Neurosci, 2013, (5):37.

[22] Squitti R, Ghidoni R, Siotto M, et al. Value of serum non-ceruloplasmin copper for prediction of mild cognitive im-

pairment conversion to Alzheimer disease[J]. Ann Neurol, 2014, 75(4):574—580.

[23] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med, 2005, 352(23):2379—2388.

[24] Yue J, Dong BR, Lin X, et al. Huperzine A for mild cognitive impairment[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (12):CD008827.

[25] Peters O, Lorenz D, Fesche A, et al. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnestic MCI[J]. J Nutr Health Aging, 2012, 16(6):544—548.

[26] Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2011, 68(8):991—998.

[27] DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 300(19):2253—2262.

[28] Karakaya T, Fußer F, Schröder J, et al. Pharmacological Treatment of Mild Cognitive Impairment as a Prodromal Syndrome of Alzheimer´s Disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2013, 11(1):102—108.

[29] Aisen PS, Thal LJ, Ferris SH, et al. Rofecoxib in patients with mild cognitive impairment: further analyses of data from a randomized, double-blind, trial[J]. Curr Alzheimer Res, 2008, 5(1):73—82.

[30] Gómez-Isla T, Blesa R, Boada M, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled-trial of triflusal in mild cognitive impairment: the TRIMCI study[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008, 22(1):21—29.

[31] Moro V, Condoleo MT, Valbusa V, et al. Cognitive stimulation of executive functions in mild cognitive impairment: specific efficacy and impact in memory[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2015, 30(2):153—164.

[32] Hampstead BM, Stringer AY, Stilla RF, et al. Mnemonic strategy training partially restores hippocampal activity in patients with mild cognitive impairment[J]. Hippocampus, 2012, 22(8):1652—1658.

[33] Greenaway MC, Duncan NL, Smith GE. The memory support system for mild cognitive impairment: randomized trial of a cognitive rehabilitation intervention[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2013, 28(4):402—409.

[34] Schmitter-Edgecombe M, Dyck DG. Cognitive rehabilitation multi-family group intervention for individuals with mild cognitive impairment and their care-partners[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2014, 20(9):897—908.

[35] O'Sullivan M, Coen R, O'Hora D, et al. Cognitive rehabilitation for mild cognitive impairment: developing and piloting an intervention[J]. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn, 2015, 22(3):280—300.

[36] Flak MM, Hernes SS, Skranes J, et al. The Memory Aid study: protocol for a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of computer-based working memory training in elderly patients with mild cognitive impairment (MCI)[J]. Trials, 2014, (15):156.

[37] Turriziani P, Smirni D, Zappalà G, et al. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex[J]. Front Hum Neurosci, 2012, (6):62.

[38] Nardone R, Tezzon F, Höller Y, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Acta Neurol Scand, 2014, 129(6):351—366.

[39] Buschert VC, Friese U, Teipel SJ, et al. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study [J]. J Alzheimers Dis, 2011, 25(4):679—694.

[40] Jean L, Simard M, Wiederkehr S, et al. Efficacy of a cognitive training programme for mild cognitive impairment: results of a randomised controlled study[J]. Neuropsychol Rehabil, 2010, 20(3):377—405.

[41] Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, et al. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2013, 21(11):1086—1097.

[42] Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial[J]. JAMA, 2008, 300(9):1027—1037.

[43] Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61483.

[44] Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, et al. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(8):666—668.

[45] Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, et al. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial[J]. J Aging Res, 2013, (2013):861893.

[46] Kovács E, Sztruhár Jónásné I, Karóczi CK, et al. Effects of a multimodal exercise program on balance, functional mobility and fall risk in older adults with cognitive impairment: a randomized controlled single-blind study[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2013, 49(5):639—648.

[47] Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, et al. Depressive symptoms predict cognitive decline and dementia in older people independently of cerebral white matter changes: the LADIS study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84 (11):1250—1254.

[48] Smith JC, Nielson KA, Antuono P, et al. Semantic memory functional MRI and cognitive function after exercise intervention in mild cognitive impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 37(1):197—215.