

·临床研究·

不同认知任务对轻度认知障碍老年人步行速度和双重任务消耗的影响研究*

朱奕¹ 钟倩² 马锦辉³ 周秋敏¹ 沈滢¹ 吴含⁴ 高雅新² Ali Nawab²
吴希希⁵ 孙翠云⁴ 余滨宾¹ 王彤^{1,6}

摘要

目的:探索不同认知任务对轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和正常老年人(normal cognition, NC)步行速度和双重任务消耗(dual-task costs, DTC)的影响。

方法:根据最新诊断标准入组 MCI 和 NC 老年人,采用 2m 长的电子步道进行双重任务步态采集。每位受试者完成一项单任务步行和 4 项不同认知任务的双重任务步行(步行+计算,步行+说动物名,步行+记忆故事,步行+记忆词语)。计算不同任务下的步行速度和 DTC 并分析其组间差异。DTC 是指单任务和双重任务步行速度之间差异的百分比:[(单任务速度-双重任务速度)/单任务速度]×100%。

结果:本研究入组 MCI 老年人 18 人和 NC 老年人 25 人。两组间年龄、性别、教育年限等基线数据组间没有差异($P>0.05$)。MCI 和 NC 的四个不同认知任务之间存在显著性差异($P=0.004$, $P=0.010$)。MCI 仅有记忆单词下双重任务步行速度的 DTC 显著高于 NC 组($P=0.034$)。

结论:MCI 和 NC 老年人不同认知任务下的 DTC 存在显著性差异。MCI 老年人记忆单词的双重任务 DTC 显著高于正常老年人。

关键词 轻度认知障碍;步态;双重任务

中图分类号:R493,R743 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2020)-12-1422-06

Influence of various cognitive tasks on gait speed and dual task costs in patients with mild cognitive impairment/ZHU Yi, ZHONG Qian, MA Jinhui, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2020, 35(12): 1422—1427

Abstract

Objective: Previous studies show that dual-task gait (DTG) speed is an indicator of the progression of mild cognitive impairment (MCI) to Alzheimer's Disease (AD). However, the influence of different cognitive tasks on gait speed and dual-task costs (DTC) remains unclear in such patients. Our study was aimed to investigate this influence.

Method: All the participants went through dual-task gait analysis in a gait lab using two-meter electronic walkways(Zebris, FDM-2). Each participant completed one single-task walk and four dual-task walks (walk with calculation, animal naming, story memory and words memory respectively) with self-selected speed. Gait speed and DTC were calculated based on the captured data. DTC was defined as the percentage change between single and dual-task gait speed: [(single-task gait speed—dual-task gait speed)/single-task gait speed]×100. One

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.12.003

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81802244);国家自然科学基金面上项目(81772454);国家自然科学基金面上项目(81971237);江苏省科技厅临床前沿技术(BE2017734);国家重点研发计划(2018YFC2001600,2018YFC2001603)

1 南京医科大学第一附属医院康复医学中心,南京,210029; 2 南京医科大学第一临床医学院; 3 加拿大 McMaster 大学健康研究方法、证据和影响系; 4 南京大学医学院附属鼓楼医院康复医学科; 5 江苏省人民医院钟山康复分院; 6 通讯作者

第一作者简介:朱奕,女,博士,副主任医师; 收稿日期:2020-06-12

way ANOVA and subsequent post-hoc tests were applied to compare the DTC performance of various cognitive tasks in patients with MCI and normal cognitive (NC) sample. While independent samples *t*-test was used to analyze the difference of DTC with each cognitive task between groups.

Result: Totally 18 participants diagnosed with MCI and 25 normal controls were included in this study. The characteristics including age, gender and education years were balanced between groups ($P>0.05$). One-way-ANOVA showed significant difference in all four cognitive tasks in MCI patients ($P=0.004$) and NCs ($P=0.010$). The independent *t*-test showed that only DTC of words memory in MCI group was significantly higher than the NCs ($P=0.034$).

Conclusion: Dual-task costs have significant differences among different cognitive tasks in MCI patients and NCs. Words memory task has the highest cognitive cost in patients with MCI comparing to NC.

Author's address The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, 210029

Key word mild cognitive impairment; gait; dual-task

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是失智症的临床前期,其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,但不影响日常生活能力,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)所致MCI被认为是认知正常(normal cognition, NC)向AD进展的过渡阶段^[1]。MCI患者的跌倒率是同龄老年人的近两倍^[2],且MCI双重任务(dual-task)下的步行速度降低是失智症进展的危险因素^[3]。有研究提示跌倒与老年人双重任务下的步行能力下降密切相关^[4]。新的证据显示,认知的早期改变如注意力、执行能力和工作记忆的下降与单任务和双重任务测试中步行速度下降、步行不稳相关,因此这种认知干扰能帮助预测运动能力丧失、跌倒和失智症进展^[5]。

双重任务就是指同时执行姿势任务(被认为是原发任务)和认知任务(被认为是继发任务)^[6]。由于老年人日常生活中不可避免会执行各种认知任务,其步行过程中的跌倒风险在执行这些任务的过程可能会显著增高,针对跌倒风险更高的双重任务进行训练,有可能成为预防老年人跌倒的一个新的康复干预途径。但是,目前对于何种认知任务对老年人步行影响更大并没有研究报道,因此,本研究旨在探索不同认知任务对MCI和NC老年人双重任务步行速度的影响,为预防老年人步行中跌倒的康复训练方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究课题组在2019年6月—10月通过报纸等公开招募方式共招募老年人95例,根据入组和排除标准最终纳入43名符合条件的老年人,其中NC组25例,MCI组18例。本研究已通过了南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准(批号:2019-SR-105),所有受试者均签署知情同意书。

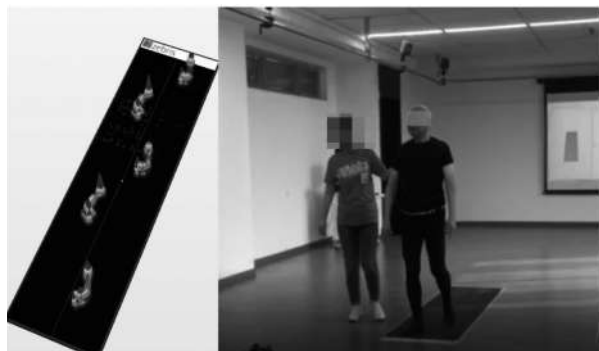
MCI入组标准:①符合美国国立老化研究院(National Institute of Aging, NIA)和阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Association, AA)2018年最新MCI诊断标准,且病情稳定^[1];②有记忆障碍的主诉 ≥ 6 个月,但日常生活可以自理;③满足以下条件之一者:记忆、语言、执行功能中至少一个认知域的两个神经心理测评分都低于1.0 SD;三大认知域中,均有一个神经心理测评分都低于1.0 SD;功能活动(FAQ) ≥ 9 ^[7]。NC入组标准:①未达到MCI的神经心理学诊断标准;②无认知受损主诉。

排除标准:①年龄 <55 周岁或 >85 周岁者;②据NINDS-AIREN标准目前诊断为可能的血管性失智症;③改良的Hachinski缺血量表评分 >4 分;④不能配合认知功能检查者(包括失明、失聪、重度语言障碍等)者;⑤合并糖尿病足或严重的心血管疾病、骨关节等运动系统疾病或平衡功能障碍影响步行。

1.2 数据采集与分析

步行能力评估在江苏省人民医院钟山康复分院三维步态分析实验室开展,利用2m长的德国Zebris Medical GmbH公司生产的电子步道进行步态数据采集^[8-9](Zebris, FDM-2,见图1),采样频率为100Hz;所有受试者均按照实验人员的指导练习在

图1 电子步道及步态采集示意图



步道上脱鞋步行。数据采集过程中由实验人员陪同给予指令,同时保护患者预防跌倒。

1.3 试验方案

两组受试者均着实验室提供的统一服装并自带鞋袜。在实验人员的引导下受试者先在步道区域步行数个来回适应环境,并了解试验经过。正式开始测试时,先以自选速度步行,然后再进行双重任务步行能力测试,按照顺序先后执行以下4种双重任务步行,每种任务之间休息3min,同时进行任务的解释说明:①步行+计算:在步行过程中执行连续减7任务,实验人员要求受试者完成100/90/80/70任意一个整数开始减7的计算任务;②步行+说动物名:在步行过程中执行连续说尽量多的动物名字的任务;③步行+记忆故事:在步行前由实验人员读给受试者听一个简短的小故事,然后开始步行,步行过程中要求说出故事的主要内容;④步行+记忆词语:在步行前由实验人员读给受试者听5个中文词语,然后开始步行,步行过程中要求说出这5个词语。上述4种方案均重复进行3次,保证采集到3个完整的30s步行过程;为排除步行启动时加速及结束时减速,以及转身对步行速度影响,开始与结束时1m的步行均在电子步道之外,不纳入电子步道采集和数据分析。

1.4 观察指标

电子步道采集系统通过步道上的压力感受器采

集足底触及步道的位置与压力大小,系统同时记录对应的时间。采用电子步道自带的分析软件(Zebris FDM),根据足触地和离地的位置和时间点来计算步幅及步态周期时间,进一步计算出步行速度。计算每一名受试者单任务和双重任务下的步行速度,并按照以下公式进一步计算双重任务消耗(dual-task costs, DTC): $[(\text{单任务速度}-\text{双重任务速度})/\text{单任务速度}]\times 100\%^{[10]}$ 。

1.5 统计学分析

数据采用SPSS 22.0统计学软件进行分析,计量资料正态分布以均数±标准差表示,性别构成比及基础疾病等计数资料采用校正的 χ^2 检验进行组间比较,两组年龄、身高、体重、受教育年限、同一种双重任务MCI和NC的DTC组间比较比较采用独立样本 t 检验,不同任务下步行速度和DTC等连续性资料的比较采用单因素方差分析进行比较,并进行事后多重检验(LSD法)。 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般情况的组间比较

本研究共入组受试老年人43例,MCI组18例,NC组25例。组间一般情况包括性别、年龄、身高、体重、基础疾病和受教育程度比较,差异无显著性意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组受试者步行速度和DTC的组间比较

两组患者的步行速度和DTC均值和标准差见表2。MCI和NC步行速度均为单任务下最快,双重任务下减慢。MCI和NC在不同双重任务下的DTC均值都是记忆故事最高,说明步行+记忆故事对老年人双重任务消耗的挑战最大。组间比较采用独立样本 t 检验,结果提示,步行速度不同任务下组间比较均无显著差异;而DTC仅在双重任务④也就是词语记忆任务是出现组间显著性差异($P<0.05$),其余任务下组间比较均无显著性差异。

2.3 MCI组和NC组内不同任务间步行速度比较

采用单因素方差分析和事后检验的方法分析了

表1 两组受试者一般情况

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	身高 ($\bar{x}\pm s$,m)	体重 ($\bar{x}\pm s$,kg)	基础疾病(例)			受教育程度 ($\bar{x}\pm s$,年)
		男	女				高血压	糖尿病	腔隙性梗死	
MCI组	18	10	8	71.89±6.10	1.60±0.06	65.46±10.48	7	3	0	12.06±2.98
NC组	25	14	11	71.84±5.27	1.64±0.09	65.84±12.00	11	4	2	13.08±2.63

不同双重任务步行速度之间的差异以及两两双重任务之间的差别,结果提示:MCI的老年人与单任务相比,除了计算任务以外,说动物名、故事记忆和词语记忆的双重任务下步行速度均显著减慢($P<0.05$);但是双重任务之间两两比较步行速度并没有显著性差异($P>0.05$);NC老年人与单任务相比,4个认知任务下的双重任务步行速度均显著下降($P<0.05$),但是双重任务之间两两比较步行速度并没有显著性差异($P>0.05$),说明尚无法有效判断哪种认知任务对老年人的步行速度影响更大。见表2。

2.4 MCI组和NC组内不同任务之间DTC的比较

采用单因素方差分析和事后检验的方法分析了不同双重任务DTC之间的差异以及两两双重任务

之间的差别,结果提示:两组患者的不同双重任务之间总体比较均存在显著性差异($P<0.05$)。MCI患者的双重任务①和双重任务②、③、④之间均存在显著性差异,双重任务②和双重任务④之间存在显著性差异,提示不同的认知任务对MCI老年人步行速度DTC的影响存在差别,结合DTC的数值,考虑除了计算任务外,其他认知任务均能够较好地反映老年人双重任务消耗。NC老年人的双重任务①和双重任务②、③之间,双重任务②和双重任务④之间,双重任务③和双重任务④之间均存在显著性差异,提示对于NC老年人来说,结合DTC的数值,说动物名和故事记忆可能更能够反映NC老年人的双重任务认知消耗。

表2 两组受试者单双重任务下步行速度及DTC组间和组内比较

参数	任务类别					组内不同任务之间 比较的P值
	单任务	双重任务①	双重任务②	双重任务③	双重任务④	
MCI步行速度(m/s)	0.88±0.16 ^{§§&}	0.79±0.16	0.72±0.16 [§]	0.69±0.17 [§]	0.72±0.18 ^{&}	0.009**
NC步行速度(m/s)	0.89±0.16 ^{§§&}	0.80±0.14 [#]	0.73±0.16 [§]	0.71±0.15 [§]	0.80±0.13 ^{&}	0.005**
MCI步行速度DTC(%)	-	9.90±8.27 ^{abc}	17.47±8.79 ^a	21.37±9.71 ^b	17.78±10.16 ^c	0.004**
NC步行速度DTC(%)	-	10.08±12.02 ^{ab}	18.75±13.87 ^{ac}	20.01±16.29 ^{bf}	9.34±13.78 ^{cf}	0.010*

注:双重任务①:步行+计算;双重任务②:步行+说动物名;双重任务③:步行+记忆故事;双重任务④:步行+记忆词语;γ: MCI与NC组间比较, $P<0.05$;*:组内不同任务之间比较 $P<0.05$;**:组内不同任务之间比较 $P<0.01$;#:单任务和双重任务①事后多重检验 P 值 <0.05 ;§:单任务和双重任务②事后多重检验 P 值 <0.05 ;§:单任务和双重任务③事后多重检验 P 值 <0.05 ;&:单任务和双重任务④事后多重检验 P 值 <0.05 ;a:双重任务①和双重任务②事后多重检验 P 值 <0.05 ;b:双重任务①和双重任务③事后多重检验 P 值 <0.05 ;c:双重任务①和双重任务④事后多重检验 P 值 <0.05 ;d:双重任务②和双重任务③事后多重检验 P 值 <0.05 ;e:双重任务②和双重任务④事后多重检验 P 值 <0.05 ;f:双重任务③和双重任务④事后多重检验 P 值 <0.05 。

3 讨论

本研究发现,MCI和NC的老年人双重任务下的步行速度与单任务相比显著变慢(除MCI的计算任务与单任务比差异不显著)。MCI和NC老年人记忆故事的双重任务下DTC均最高,而MCI与正常老年人相比,词语记忆任务更能够反映双重任务消耗,推荐作为MCI患者双重任务评估的首选方法。另外,不同的认知任务对MCI和NC老年人双重任务下步行速度的影响均没有显著差异,但DTC作为公认的反映双重任务能力的指标,在MCI老年人中(除计算任务以外),说动物名、故事记忆和词语记忆任务均能较好反映双重任务消耗,而NC老年人的说动物名和故事记忆更能反映双重任务消耗。

一项纳入34485名社区老年人的长期随访生存率的分析指出老年人的步行速度和生存率密切相关^[11]。步行速度下降是认知减退的早期表现,而双重任务下的步行速度和MCI向失智症进展相关^[3],

一项meta分析认为老年人的双重任务步行检测是有必要的,且双重任务下的步行速度显著低于单任务步行速度,与本研究结论一致^[12]。多项研究发现MCI老年人双重任务下的步行速度与单任务相比显著减慢^[13-16]。因此,步行速度也可以作为MCI患者重要的评估指标之一。

DTC是近几年来提出的用于评价高级脑功能对步行影响的一个指标,反映了步行的运动控制中的认知成分^[17]。Montero-Odasso MM等^[3]发表在JAMA上的研究指出DTC的值 $>20\%$ 的MCI老年人进展到失智症的风险增加2—3倍。本研究的结果发现,MCI和NC的老年人在4种不同双重任务步行时,仅故事记忆任务下的步行速度的DTC $>20\%$,说明故事记忆对于MCI和NC老年人来说认知消耗均最高,在MCI和NC的比较中没有发现差异,说明对于正常认知的老年人来说,故事记忆已经占用了极大的认知消耗,不适用于区分MCI和NC,而词语记

忆中NC的DTC<10%,而MCI患者为17.78%,这一双重任务更适用于评估区分MCI和NC。而多项研究中往往将计算(连续减3、连续减7)、说动物名作为双重任务步行的检测方式^[3,18-19],本研究的结果可能为双重任务检测提供了一个更好的方法。以往有关MCI的脑影像研究证实,DTC增高与原始运动皮层(primary motor cortex,PMA)的神经活动异常及体积减小相关^[3],PMA是控制正常步行的执行功能网络的重要组成部分^[20]。有研究发现步态周期和MCI患者海马的神经活动存在负相关^[21],提示海马有可能也参与了步行模式的控制^[22]。有研究发现内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)参与了短时和长时记忆过程^[23]。因此,本研究中采用的故事记忆任务和词语记忆任务有可能因为和海马功能及前额叶功能密切相关^[24],而这两个脑区都参与了步行的运动控制,所以导致了2个记忆任务下的DTC增高尤为显著。未来如能够结合功能影像来探索记忆任务下的DTC和步态参数与前额叶及海马体积及功能活动的关系,将能够进一步证实这一推论。

近年来针对认知衰退的老年人跌倒预防的训练受到关注,其中双重任务训练的效果逐渐得到证实^[25-27]。双重任务训练的方式采用认知训练结合有氧步行及上下台阶^[28]、虚拟情景训练^[13,29]等,本研究的结果为双重任务训练方案提供了一定的依据,建议将记忆任务添加到步行双重任务中去,未来也应进一步证实这类训练方案的干预作用。

本研究的创新在于探索了不同认知任务对MCI老年人步行速度和DTC的影响,其中2个记忆任务是率先使用,且通过研究发现证实故事记忆任务下的步行双重任务消耗最高,可能为将来的老年人的双重任务步行检测提供了一个更敏感的方式。另外,本研究发现词语记忆任务下MCI和NC老年人的DTC存在显著差异,该检测方式也可作为MCI区分与NC老年人的一个指标。本研究存在的缺陷是采用的电子步道长度为2m,虽然可以基本满足采集需求,患者需要在步行过程中多次转身,采集便捷性比8—10m长的电子步道差一些。

4 结论

MCI和NC老年人不同认知任务下的步行速度

和DTC均存在显著性差异,MCI和NC老年人记忆故事的双重任务下DTC均最高。MCI老年人记忆单词的双重任务DTC显著高于正常老年人。

参考文献

- [1] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,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.2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J].中华医学杂志,2018,98(17):1294—1301.
- [2] Shaw FE. Falls in cognitive impairment and dementia[J]. Clin Geriatr Med,2002,18(2):159—173.
- [3] Montero-Odasso MM, Sarquis-Adamson Y, Speechley M, et al. Association of dual-task gait with incident dementia in mild cognitive impairment: results from the gait and brain study[J]. JAMA Neurol,2017,74(7):857—865.
- [4] Callisaya ML, Launay CP, Srikanth VK, et al. Cognitive status, fast walking speed and walking speed reserve the gait and Alzheimer interactions tracking (GAIT) study[J]. Geroscience,2017,39(2):231—239.
- [5] Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, et al. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling[J]. J Am Geriatr Soc,2012,60(11):2127—2136.
- [6] Montero-Odasso M, Muir SW, Speechley M. Dual-task complexity affects gait in people with mild cognitive impairment: the interplay between gait variability, dual tasking, and risk of falls[J]. Arch Phys Med Rehabil,2012,93(2):293—299.
- [7] Rahe J, Petrelli A, Kaesberg S, et al. Effects of cognitive training with additional physical activity compared to pure cognitive training in healthy older adults[J]. Clin Interv Aging,2015,10:297—310.
- [8] Faude O, Donath L, Roth R, et al. Reliability of gait parameters during treadmill walking in community-dwelling healthy seniors[J]. Gait Posture,2012,36(3):444—448.
- [9] Van Alsenoy K, Thomson A, Burnett A. Reliability and validity of the Zebris FDM-THQ instrumented treadmill during running trials[J]. Sports Biomech,2019,18(5):501—514.
- [10] Chen YL, Pei YC. Musical dual-task training in patients with mild-to-moderate dementia: a randomized controlled trial[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2018,14:1381—1393.
- [11] Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults[J]. JAMA,2011,305(1):50—58.
- [12] Smith E, Cusack T, Blake C. The effect of a dual task on gait speed in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Gait Posture,2016,44:

- 250—258.
- [13] Liao YY, Chen IH, Lin YJ, et al. Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:162.
 - [14] Donnezan LC, Perrot A, Belleville S, et al. Effects of simultaneous aerobic and cognitive training on executive functions, cardiovascular fitness and functional abilities in older adults with mild cognitive impairment[J]. *Ment Health Phys Act*, 2018, 15:78—87.
 - [15] Chen YL, Pei YC. Musical dual-task training in patients with mild-to-moderate dementia: a randomized controlled trial[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14:1381—1393.
 - [16] Tarnanas I, Papagiannopoulos S, Kazis D, et al. Reliability of a novel serious game using dual-task gait profiles to early characterize aMCI[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:50.
 - [17] Hausdorff JM, Schweiger A, Herman T, et al. Dual-task decrements in gait: contributing factors among healthy older adults[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(12):1335—1343.
 - [18] Bahureska L, Najafi B, Saleh A, et al. The impact of mild cognitive impairment on gait and balance: a systematic review and meta-analysis of studies using instrumented assessment[J]. *Gerontology*, 2017, 63(1):67—83.
 - [19] Hunter SW, Divine A, Frengopoulos C, et al. A framework for secondary cognitive and motor tasks in dual-task gait testing in people with mild cognitive impairment[J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1):202.
 - [20] Annweiler C, Beauchet O, Bartha R, et al. Motor cortex and gait in mild cognitive impairment: a magnetic resonance spectroscopy and volumetric imaging study[J]. *Brain*, 2013, 136(pt 3):859—871.
 - [21] Zimmerman ME, Lipton RB, Pan JW, et al. MRI- and MRS-derived hippocampal correlates of quantitative locomotor function in older adults[J]. *Brain Res*, 2009, 1291:73—81.
 - [22] Lafleur MF, Jackson PL, Malouin F, et al. Motor learning produces parallel dynamic functional changes during the execution and imagination of sequential foot movements[J]. *Neuroimage*, 2002, 16(1):142—157.
 - [23] Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making[J]. *Neuron*, 2012, 76(6):1057—1070.
 - [24] Deweer B, Pillon B, Pochon JB, et al. Is the HM story only a "remote memory"? some facts about hippocampus and memory in humans[J]. *Behav Brain Res*, 2001, 127(1-2):209—224.
 - [25] Yang C, Moore A, Mpofu E, et al. Effectiveness of combined cognitive and physical interventions to enhance functioning in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Gerontologist*, 2019, gnz149.
 - [26] Tait JL, Duckham RL, Milte CM, et al. Influence of sequential vs. simultaneous dual-task exercise training on cognitive function in older adults[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:368.
 - [27] Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, et al. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40:75—83.
 - [28] Park H, Park JH, Na HR, et al. Combined intervention of physical activity, aerobic exercise, and cognitive exercise intervention to prevent cognitive decline for patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled clinical study[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):940.
 - [29] Park E, Yun BJ, Min YS, et al. Effects of a mixed reality-based cognitive training system compared to a conventional computer-assisted cognitive training system on mild cognitive impairment: a pilot study[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2019, 32(3):172—178.