

基于镜像神经元理论的动作观察疗法对轻、中度阿尔茨海默病患者语言功能的影响*

蒋孝翠¹ 刘臻^{1,2} 苏清伦¹ 赵秦¹ 李海宁¹

摘要

目的:研究基于镜像神经元理论的动作观察疗法对轻、中度阿尔茨海默病患者语言功能的影响。

方法:采用对照试验研究,选取轻、中度阿尔茨海默病患者40例,按照随机数字表法将40例阿尔茨海默病患者随机分为试验组20例、对照组20例。两组患者均采用强化语言训练,每次30min,对照组2次/d,试验组1次/d,每周治疗6天,共8周。试验组在对照组基础上增加基于镜像神经元理论的动作观察疗法,每次30min,每周6次,共8周。于治疗前、治疗8周后采用中康汉语标准失语症检查量表(China Rehabilitation Research Center Aphasia Examination, CRRCAE)、波士顿诊断性失语症测验(Boston Diagnostic Aphasia Test, BADE)、血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)评价治疗效果。

结果:治疗前,两组患者的语言功能、BDNF水平比较,差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的语言功能、BDNF水平均较组内治疗前明显提高($P<0.05$),且治疗后试验组听理解、命名、列举、阅读、书写、BDNF水平、治疗有效率明显优于对照组($P<0.05$)。

结论:基于镜像神经元理论的动作观察疗法可以改善轻、中度阿尔茨海默病患者语言功能。

关键词 镜像神经元;动作观察疗法;阿尔茨海默病;语言功能

中图分类号:R493,R741 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2023)-10-1393-05

Effects of action observation therapy based on mirror neuron theory on language function in patients with mild and moderate Alzheimer's disease/JIANG Xiaocui, LIU Zhen, SU Qinglun, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2023, 38(10):1393—1397

Abstract

Objective: To study the action observation therapy based on the theory of the mirror neurons on the language function of patients with mild and moderate Alzheimer's patients.

Method: A controlled trial study was conducted, and 40 patients with mild and moderate Alzheimer's disease were selected and randomly divided into experimental group ($n=20$) and control group ($n=20$) according to the random number table. Both groups received intensive language training, 30 minutes each time, 6 times a week for a total of 8 weeks. On the basis of the control group, the experimental group was added with the action observation therapy based on mirror neuron theory with the same frequency and duration. The China Rehabilitation Research Center Aphasia Examination(CRRCAE), Boston Diagnostic Aphasia Test (BADE) and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was used to evaluate the therapeutic effect before and after the whole treatment.

Result: Before treatment, there was no significant difference in language function and BDNF level between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the language function and BDNF level of patients in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ($P<0.05$); the level of listening com-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.10.010

*基金项目:连云港市老龄健康面上科研项目(L202106)

1 南京医科大学康达学院第一附属医院(连云港市第一人民医院),江苏省连云港市,222000; 2 通讯作者
第一作者简介:蒋孝翠,女,主管治疗师; 收稿日期:2022-09-02

prehension, naming, enumeration, reading, writing, BDNF and treatment efficiency in the experimental group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$).

Conclusion: Action observation therapy based on mirror neuron theory can improve language function in patients with mild and moderate Alzheimer's disease.

Author's address The First Affiliated Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University, The First People's Hospital of Lianyungang, Jiangsu, 222000

Key word mirror neuron; action observation therapy; Alzheimer's disease; language function

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是我国常见的神经退行性疾病,临床上以进行性记忆障碍、认知障碍、言语障碍及行为异常为特征。AD占全部痴呆的60%—80%,是痴呆中最常见的类型^[1]。随着人口快速老龄化,AD作为第四大死亡原因,将危及越来越多的生命,不仅严重降低了老年患者的生活质量,而且给其家庭带来了巨大的经济损失和精神负担。目前针对阿尔茨海默病认知障碍的治疗方法已有大量研究,研究发现经颅磁刺激、认知功能训练、有氧运动等均有一定的治疗效果^[2-4]。如今,一些非记忆的临床症状也逐渐被关注,特别是年轻发病的病例,包括皮层萎缩、失语症、额叶变异等。闵宝权等的研究发现,阿尔茨海默病患者记忆损伤和认知障碍会导致语言系统损伤,并且语言系统损伤甚至有可能早于记忆和定向损伤^[5]。语言障碍是AD的主要症状之一,在早期阶段,患者可表现为找词困难、命名障碍、言语迂回并伴有轻度的理解障碍,难以理解复杂的语句。中期患者可出现明显的阅读障碍、理解障碍,简单的语句也难以理解,命名障碍加重。晚期患者语言各方面均严重受损,出现无意义语、答非所问、词汇量显著减少、书写能力接近完全丧失的情况^[6]。目前针对阿尔茨海默病患者失语症的治疗研究较少,本课题基于镜像神经元理论,研究动作观察疗法对阿尔茨海默病患者失语症的治疗效果,旨在为阿尔茨海默病导致的言语障碍提供一种有效的治疗手段,改善阿尔茨海默病患者的语言功能,提高患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:①符合美国国家衰老研究所(National Institute of Aging, NIA)和阿尔茨海默病学会(Alzheimer's Association, AA)2011发布AD的

诊断标准^[7](NIA-AA, 2011);②患者经汉语标准失语症检查表(CRRCAE)诊断存在语言障碍;③患者病情稳定,临床痴呆评价量表(Clinical Dementia Rating, CDR)评价得分为1分(轻度痴呆)或2分(中度痴呆);④发病前语言功能正常;⑤母语为汉语,小学以上文化程度;⑥患者可独立静坐30min,耐受、配合语言训练及动作观察疗法;⑦受试者和家属知情同意,签署知情同意书。排除标准:①其他疾患所致语言障碍,如脑卒中、路易体痴呆、血管性痴呆、帕金森痴呆等;②合并视、听觉障碍,影响患者评估与治疗;③合并其他严重的躯体疾病:如严重心、肺、肝、肾功能不全等;④患者有药物滥用史、酗酒、精神病史等;⑤患者意识不清或者重度痴呆(CDR评分为3分)。

选取2021年7月—2022年6月就诊于我院康复医学科、老年科AD患者45例,研究方案经我院伦理委员会批准,伦理号:KY-20210630002-01。45例患者采用随机数字表法将患者分为对照组22例、试验组23例。后患者由于病情变化等原因导致对照组脱落2例、试验组脱落3例,最终对照组和试验组各纳入20例。

1.2 治疗方法

两组患者均接受常规一对一的强化语言训练,每次30min,对照组2次/d,试验组1次/天,每周治疗6天,共8周。试验组在对照组的基础上增加基于镜像神经元系统的动作观察疗法,每次30min,每周治疗6天,共8周。两组患者的治疗时间一致,强化语言训练、动作观察疗法均由同一语言治疗师完成。所有入组人员的评定由评估科完成,评定人员不了解入组情况。

基于镜像神经元理论的动作观察疗法:选用镜像神经元康复训练系统(Mirror Neuron System Therapy, MNST1.0),选择系统中的语言治疗部

分。患者进入言语治疗室采用端坐位,佩戴耳机、VR眼镜,耳机为治疗的语音输出系统,VR眼镜为治疗的视频输出系统,通过VR眼镜及耳机患者可以观看到相应的视频及语音。言语治疗师选取语言训练部分的动作观察视频180个,比如:洗手、开水龙头、挤牙膏、拿筷子吃饭等日常用语,每个视频时长1min左右。每个词汇的视频包含三个部分:第一个部分为口型演示、语音输出,患者认真观察患者口型并进行模仿,表达词汇内容;第二个部分为该词汇的动作演示、语音输出,患者需要观察动作并进行演示,输出词汇内容;第三个部分为该词汇口型演示及动作演示、语音输出,患者集中注意力听语音、观看口型及动作,同时根据语音及口型进行复述、演示完整的动作。将180个视频分成6组,每天播放1组视频,治疗时间30min,1次/d,每周治疗6天,连续治疗8周。

强化语言训练:①命名训练:采用黑白字卡训练患者的快速命名能力;②记忆跨度训练:采用黑白字卡进行2/6(6张卡片中随机指认2张)、3/9(9张卡片中随机指认3张)等的记忆跨度练习,逐渐增加患者的训练难度;采用古诗、数字等训练患者的记忆能力(顺背、逆背);③语义流畅性训练:让患者尽可能多的列举水果、动物、蔬菜、日用品、家具等名称;④造句训练:采用漫画进行造句训练,提高患者的实用交流能力;⑤执行能力训练:采用实物对患者进行听执行能力训练和阅读执行能力训练;模拟日常生活,进行购物场景等执行能力的模拟;⑥听理解训练:采用报纸、图书等进行长、短句听理解训练。在整个训练过程中,遵循由易到难、正负强化反馈的训练原则。每次训练时间为30min,每周治疗6天,连续治疗8周。

1.3 疗效评价

语言功能评估:于治疗前、治疗8周采用中康汉语标准失语症检查量表(China Rehabilitation Research Center Aphasia Examination, CRRCAE)进行语言功能评估。CRRCAE具有良好的敏感度和信度,可以作为在失语症患者的临床语言康复量化的指标^[8]。针对AD患者的语言障碍特点,选择听理解、命名、列举、阅读、书写作为语言功能评估的具体指标。每个项目采用6分制,5分和6分为正答,1—4分为误答不计分。每个项目分值越高,表示患者

语言功能越好。

血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF):治疗前及治疗8周后采集患者晨起空腹外周静脉血,离心、分离血清,将标本放置冰箱中保存(-80℃),避免出现反复冻融现象。在酶标仪(美国BIO RAD:型号xMark)上采用双抗夹心ELISA法测定BDNF的含量,试剂盒由武汉爱博泰克公司生产(型号:Human Brain Derived Neurotrophic Factor ELISA Kit Catalog No: RK00074)。

临床疗效:采用波士顿诊断性失语症测验(Boston Diagnostic Aphasia Test, BADE)对失语症程度进行分级,并对疗效进行评价。根据患者的检查结果,患者的失语症严重程度分级为0级、1级、2级、3级、4级、5级,等级越高,患者的失语症程度越轻。

疗效评价标准:①显效:治疗后,BADE分级提高 ≥ 2 级;②有效:治疗后,BADE分级至少提高1级;③无效:治疗前后,BADE分级无变化甚至降低。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。BADE设计全面,应用广泛,既可以对失语症进行分类,又可以明确患者失语症的严重程度^[9]。

1.4 统计学分析

采用SPSS20.0软件进行统计学分析,计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料选择多个独立样本的非参数检验,以 $P<0.05$ 为显著性差异。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者的病情、性别、年龄、受教育年限、病程以及临床痴呆量表评分等一般资料比较,无显著性差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后语言功能比较

治疗前,两组患者的语言功能比较,听理解、命名、列举、阅读、书写无显著性差异($P>0.05$)。治疗后,两组患者的听理解、命名、阅读、书写均较治疗前提高($P<0.05$),且试验组治疗后听理解、命名、阅读、书写功能优于对照组($P<0.05$)。见表2。

表1 两组患者一般资料

组别	例数	严重程度(例)		性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	受教育年限 ($\bar{x}\pm s$, 年)	病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	CDR 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)
		轻度	中度	女	男				
对照组	20	9	11	8	12	69.70 $\pm$ 7.59	4.48 $\pm$ 2.58	2.71 $\pm$ 2.25	1.45 $\pm$ 0.51
试验组	20	7	13	10	10	68.40 $\pm$ 7.18	5.70 $\pm$ 2.60	2.00 $\pm$ 1.84	1.35 $\pm$ 0.49
t 值/ χ^2 值		0.417		0.404		0.556	-1.496	1.105	0.632
P 值		0.519		0.525		0.581	0.143	0.276	0.531

表2 两组患者治疗前后语言功能比较

($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	听理解	命名	列举	阅读	书写
对照组						
治疗前	20	104.25 $\pm$ 30.31	61.75 $\pm$ 24.67	3.60 $\pm$ 1.05	74.70 $\pm$ 28.06	69.45 $\pm$ 29.93
治疗后	20	121.50 $\pm$ 32.89 ^①	80.10 $\pm$ 28.24 ^①	5.80 $\pm$ 1.24 ^①	92.95 $\pm$ 31.62 ^①	84.50 $\pm$ 34.60 ^①
试验组						
治疗前	20	115.00 $\pm$ 24.12	70.20 $\pm$ 23.00	3.85 $\pm$ 0.75	78.70 $\pm$ 25.46	70.85 $\pm$ 26.46
治疗后	20	142.95 $\pm$ 25.22 ^{①②}	98.75 $\pm$ 27.39 ^{①②}	7.75 $\pm$ 1.74 ^{①②}	111.85 $\pm$ 26.08 ^{①②}	104.45 $\pm$ 26.43 ^{①②}

注:与本组治疗前比较^① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^② $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗后BDNF含量比较

治疗前,两组患者BDNF水平比较无显著性差异($P>0.05$);治疗后两组患者血清BDNF水平均升高,试验组患者血清BDNF含量明显高于对照组,试验组BDNF的改善幅度为(9.18 $\pm$ 3.20)pg/ml,对照组BDNF的改善幅度为(4.51 $\pm$ 3.17)pg/ml,试验组明显优于对照组,有显著性差异($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗后总体疗效比较

两组患者总体疗效比较,对照组治疗后总有效率60%(12/20),试验组治疗后总有效率80%(16/20),试验组明显高于对照组($P<0.05$)。见表4。

表3 两组患者BDNF水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

组别	例数	BDNF		Δ BDNF
		治疗前	治疗8周	
对照组	20	29.36 $\pm$ 3.50	33.87 $\pm$ 1.72 ^①	4.51 $\pm$ 3.17
试验组	20	30.32 $\pm$ 2.63	39.49 $\pm$ 1.59 ^{①②}	9.18 $\pm$ 3.20 ^②

注:与本组治疗前比较^① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^② $P<0.05$ 。

表4 总体疗效比较

[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	20	2(10)	10(50)	8(40)	12(60)
试验组	20	5(25)	11(55)	4(20)	16(80) ^①

注:与对照组比较,^① $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究结果显示,两组患者治疗8周后的语言功能均较治疗前明显提高,且试验组各项指标均较对照组优异,提示基于镜像神经理论的动作观察

疗法可进一步改善阿尔茨海默病患者的语言功能,包括听理解功能、命名、列举、阅读、书写等。

镜像神经元系统(mirror neuron system, MNS)是一组特殊的视觉运动神经元系统,MNS与多种人类脑高级功能有关,比如动作模仿、语言、情感、认知等。有研究显示,MNS可通过观察他人的动作而被激活^[10]。动作观察疗法(action observation therapy, AOT)是旨在激活MNS促进脑高级功能恢复的一种新的治疗方法。Ertelt等^[11]首次将动作观察疗法应用于慢性脑卒中患者,患者通过观察手和上肢运动视频,显著改善了患者的上肢运动功能,且治疗效果维持了8周。目前国内已有研究表明,镜像神经元系统可改善脑卒中后患者的言语、认知、运动功能^[12-13],但将MNS应用于改善AD患者语言、认知功能的研究较少。研究发现,大脑不同区域的MNS系统可能有不同的功能,其中与认知、语言、理解动作有关的主要为顶额镜像系统^[14],主要存在于中央前回下部、额下回下部、顶下小叶头部、颞中回等区域^[15]。

本研究发现,试验组AD患者经过基于镜像神经元系统的动作观察疗法后,其语言功能改善情况明显优于对照组,我们推测MNS的激活改善了AD患者受损的语言功能区。Arya等^[16]研究也发现,动作观察疗法可以改善Broca失语症患者的语言表达能力,包括自发语言、命名、对话、情感表达等。AD患者最初是颞、顶叶为主的认知领域病变,继而发展至额叶的大脑弥漫性退行性病变。目前国内外研究

发现传统的失语症分类仍然适用于AD患者的语言障碍,且脑功能定位一致^[9]。AD患者常见的失语症类型:左侧优势半球Broca区受损为运动性失语,左侧优势半球Wernicke区受损为感觉性失语,左半球颞中回后部为命名性失语等。以上研究表明AD患者受损的主要语言功能区域也是MNS的主要分布区域,因此激活镜像神经元系统可以改善AD患者的语言功能。

通过研究发现,试验组患者血清BDNF含量明显高于对照组,试验组BDNF的改善幅度为 (9.18 ± 3.20) pg/ml,明显优于对照组,存在显著性差异。为了探索基于镜像神经元系统的动作观察疗法改善AD患者语言功能、认知功能的具体机制,我们测量了外周血BDNF浓度的变化,从细胞因子的角度探讨其具体机制。BDNF是主要的神经营养因子之一,是大脑内含量最多的神经营养因子。广泛分布于与认知、言语等高级脑功能密切相关的前脑、海马、小脑等脑区。BDNF主要功能是促进发育期神经元的生存、生长、分化,在成年期中枢神经系统调节多个脑区的突触重塑和突触传递,并改善记忆、言语、思维等众多受损的脑高级功能,因此BDNF是影响AD的重要因素。BDNF的减少是AD发病机制中的重要原因之一。在丁兆生等^[17]文章中表明,BDNF是AD患者治疗的新靶标,在文章中提供了相关的临床证据以及药理学证据。相关的外文文献也证实AD患者语言功能的改善与BDNF^[18]相关。研究表明,脑内BDNF水平与外周血中BDNF浓度存在相关性^[19],Morichi等^[20]也发现,外周血中BDNF的变化反映了脑内BDNF的变化。因此本研究中,我们选择采集晨起患者空腹的外周血检测BDNF的含量。同时,补充外源性的BDNF进行干预会存在给予剂量、给予部位无法精确掌握等众多问题,所以调控内源性的BDNF分泌以缓解AD患者的语言功能至关重要。由于受损神经在未完全变性死亡前,对内源性BDNF的变化仍存在反应,调控内源性的BDNF也更容易成功,故本研究入组的患者为轻、中度的AD患者。研究也证实,动作观察疗法对患者的BDNF含量水平产生了积极的影响。

综上所述,基于镜像神经元理论的动作观察疗法可以明显的改善轻中度阿尔茨海默症患者的语言

功能,包括听理解、命名、列举、阅读、书写等方面。我们通过外周血神经递质BDNF含量检测发现,阿尔茨海默症患者的语言功能改善机制可能与BDNF含量升高有关。动作观察疗法为阿尔茨海默症患者的神经康复提供了新的方法与思路。本研究的样本量偏少,未来还需继续扩大样本量,做高质量的随机对照实验进一步验证。

参考文献

- [1] Mano Tomoo. Application of repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in Alzheimer's disease: A pilot study[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(3):798.
- [2] 金俊花, 胡静. 5Hz重复经颅磁刺激对轻、中度阿尔茨海默病患者的精神行为症状及认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(13):1867—1869.
- [3] 牛铁瑄, 谭纪平, 管锦群, 等. 认知训练治疗阿尔茨海默病的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33(1): 52—55.
- [4] 母海艳, 吕继辉, 郝智慧, 等. 有氧运动对轻中度阿尔茨海默病患者生活能力、认知功能和精神症状的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 16(6):451—454.
- [5] 刘建鹏. 阿尔茨海默症患者话语的非名词性资源蚀失[J]. 当代语言学, 2019, 21(4):602—619.
- [6] 王文迪, 孙培, 韩丰月, 等. 阿尔茨海默病语言障碍的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(13):1038—1040.
- [7] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia 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):263—269.
- [8] 张庆苏, 纪树荣, 李胜利, 等. 中国康复研究中心汉语标准失语症检查量表的信度与效度分析[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(9):703—705.
- [9] 董艳娟. 阿尔茨海默病的语言障碍特点[J]. 神经疾病与精神卫生, 2014, 14(1):83—85.
- [10] Zhang JJQ, Fong KNK, Welage N, et al. The activation of the mirror neuron system during action observation and action execution with mirror visual feedback in stroke: a systematic review[J]. Neural Plasticity, 2018, 4(24):1—14.
- [11] Ertelt D, Small S, Solodkin A, et al. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke[J]. Neurolmage, 2007, 36(Suppl 2):T164—T173.
- [12] 蒋孝翠, 刘臻, 夏晓咪. 低频重复经颅磁刺激联合动作观察疗法治疗卒中后非流利性失语的疗效观察[J]. 中国康复,

(下转第1407页)