

· 综述 ·

老年糖尿病患者认知衰弱研究进展

刘庭^{1,2}, 刁子晏³, 皮红英^{4*}

(中国人民解放军总医院:¹ 研究生院,² 第二医学中心消化内科,⁴ 卫勤训练中心,北京 100853;³ 北部战区空军医院护理部,沈阳 110042)

【摘要】 老年糖尿病患者认知障碍与躯体衰弱共存被称为认知衰弱,其已成为老年糖尿病的新型并发症,并增加了跌倒、失能、住院、死亡等不良结局的风险。及时采取干预措施可延缓甚至阻止认知衰弱向痴呆的发展,降低不良结局的发生风险,但目前老年糖尿病患者认知衰弱的诊断标准及评估方法尚未达成共识,因此本文就老年糖尿病患者认知衰弱的概念、现状、评估及干预展开综述,为未来的研究提供参考。

【关键词】 糖尿病;认知障碍;衰弱;认知衰弱

【中图分类号】 R587.2;R749.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.166

Research progress in cognitive frailty in elderly patients with diabetes mellitus

Liu Ting^{1,2}, Diao Ziyang³, Pi Hongying^{4*}

(¹Graduate School,² Department of Gastroenterology, Second Medical Center,⁴ Medical Service Training Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;³Department of Nursing, Air Force Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110042, China)

【Abstract】 The coexistence of cognitive impairment and frailty in the elderly patients with diabetes mellitus is called cognitive frailty, which has become a new complication of the elderly diabetic patients, increasing the risk of adverse outcomes such as falls, disabilities, hospitalization, and death. Taking timely intervention measures can delay or even prevent the development of dementia and reduce the risk of adverse outcomes. However, there has not been a consensus on the diagnostic criteria and evaluation methods of cognitive frailty in the elderly diabetic patients. In this paper, we reviewed the concept, status quo, evaluation, and intervention of cognitive frailty in elderly patients with diabetes mellitus to provide reference for future research.

【Key words】 diabetes mellitus; cognitive impairment; frailty; cognitive frailty

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2018YFC2001400).

Corresponding author: Pi Hongying, E-mail: pihongying@301hospital.com.cn

随着人口老龄化程度的加深和生活方式的改变,糖尿病患病人数持续增长,国际糖尿病联盟 2021 年统计数据显示,全球成年糖尿病患者达 5.366 亿,中国糖尿病患者达 1.4 亿,居世界第一^[1]。老年人是糖尿病的主流人群,我国约 30% 的老年人罹患糖尿病^[2]。糖尿病是认知障碍和衰弱的危险因素,糖尿病患者较非糖尿病人群有更高的认知障碍发生风险,且认知功能下降速度更快^[3],其衰弱的患病率也较非糖尿病人群高^[4]。认知障碍和躯体衰弱往往因为存在相似的病理生理途径而同时存在^[5],认知障碍和躯体衰弱同时存在被称为认知衰弱(cognitive frailty, CF),是衰弱的一个亚型^[6],已成为老年糖尿病的新型并发症,可增加跌倒、失能、住院、死亡等不良结局的风险^[7],但 CF 具

有可逆性,及早干预可延缓甚至逆转其发展。本文就老年糖尿病患者 CF 的评估、干预等方面的研究进行综述,为下一步的研究提供参考。

1 CF 概述

CF 最早于 2001 年在 Paganini-Hill 等^[8]开展的一项画钟试验与阿尔兹海默症影响因素的关联性研究中被提及。2006 年 Panza 等^[9]正式提出 CF 的概念,认为 CF 是一种痴呆前综合征,但并未给出 CF 的定义。2013 年国际营养与衰老研究所和国际老年病学协会(International Academy Nutrition and Aging/International Association of Gerontology and Geriatrics, IANA/ IAGG)首次就 CF 的定义达成共识并提出 CF 的诊断标准,将 CF 定义为同时存在躯体

收稿日期: 2022-12-28; 接受日期: 2023-01-30

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2001400)

通信作者: 皮红英, E-mail: pihongying@301hospital.com.cn

衰弱和认知障碍的异质性临床表现,诊断标准为:(1)同时存在躯体衰弱和认知障碍[临床痴呆评定量表(clinical dementia rating,CDR)评分=0.5];(2)排除阿尔兹海默病性痴呆或其他类型痴呆^[10]。然而,由于符合此诊断标准的老年人在社区人群中很少,且此类人群的认知缺陷很难纠正,因此其应用受到限制。2015 年我国学者 Ruan 等^[11]对 CF 的潜在机制进行了深入研究,进一步完善了 CF 的定义,指出 CF 的认知障碍由躯体衰弱或躯体衰弱前期引起,与神经退行性疾病无关,包括可逆性 CF 和潜在可逆性 CF 两种亚型,两者均存在躯体衰弱或躯体衰弱前期,不同之处在于认知功能,可逆性 CF 表现为主观认知功能下降和(或)认知受损阳性生物标志物,潜在可逆性 CF 表现为轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)(CDR=0.5)。由于 CDR 量表专业性较强,较难在临床推广,2018 年韩国学者 Won 等^[12]对 CF 的定义进行了重新界定,需满足以下 3 点:(1)躯体衰弱或衰弱前期;(2)在任何认知功能测试中评分低于同年龄、性别和受教育程度人群 1.5 个标准差;(3)工具性日常生活活动无依赖。但此诊断方法仅在韩国进行了研究,尚未在其他国家进行验证。综上所述,目前 CF 的定义和诊断标准尚未达成共识,仍需进一步探讨。

2 CF 现状及影响因素

老年糖尿病患者并发认知功能受损和躯体衰弱可能与胰岛素抵抗、慢性炎症、氧化应激等病理生理改变有关。糖尿病使认知障碍的风险增加 1.25~1.91 倍^[13],约 45% 的老年糖尿病患者存在 MCI^[14]。其躯体衰弱的患病率也不容忽视,我国社区老年糖尿病患者衰弱及衰弱前期患病率分别为 20.1% 和 49.1%^[4],国外社区老年糖尿病患者衰弱患病率为 10%~25%^[15]。由于认知障碍和躯体衰弱在老年糖尿病患者中的流行,二者共存的现象逐渐引起重视。在 Lyu 等^[16]的 meta 分析中社区老年糖尿病患者 CF 患病率为 11%,年龄增长、高糖化血红蛋白(hemoglobin A1c,HbA1c)水平、较短的夜间睡眠时长和抑郁是危险因素,规律运动是保护因素。

在国内外研究中,老年糖尿病患者 CF 的患病率为 3.13%~56.5%^[16-18]。血糖水平及糖尿病病程等是老年糖尿病患者常见的特异性 CF 影响因素。HbA1c 可反映过去 2~3 个月内的血糖水平,HbA1c 高意味着血糖持续处于较高水平,长期高血糖环境可使脑结构及功能发生异常改变,损伤神经元,进而导致认知功能下降,HbA1c 高水平与痴呆风险增加密切相关,此外,持续高 HbA1c 可增加衰弱风险^[13,19,20]。刘泳秀等^[21]调查结果显示 HbA1c $\geq$ 7.0%

的患者 CF 患病率是 HbA1c<7.0% 者的 2.955 倍。持续性或重度低血糖可造成永久性神经元损伤,使痴呆的风险增加 2 倍,同时也可增加衰弱风险。躯体衰弱、认知障碍、低血糖三者存在循环关系,因此低血糖可能在 CF 的发展中起着核心作用^[22]。Zaslavsky 等^[23]指出老年糖尿病患者 HbA1c 与躯体衰弱间呈 U 型曲线关系,HbA1c 为 7.6% 时,衰弱风险最低,而 Yanagita 等^[24]研究指出 HbA1c 水平与糖尿病患者衰弱呈线性相关,随着 HbA1c 水平的下降,衰弱显著加重。综上,HbA1c 与 CF 的关系仍需进一步研究。糖尿病病程是 CF 的危险因素,长期血糖代谢紊乱引起脑组织缺血缺氧改变、抑制性神经递质增加、脑血管损伤,此外还使蛋白质和脂肪分解增多,造成肌肉萎缩,糖尿病病程超过 10 年者 CF 患病风险显著升高,有研究指出,糖尿病病程 10~20 年、21~29 年、 $\geq$ 30 年者 CF 患病率分别为<10 年者的 4.598、3.429、6.898 倍^[21,25,26]。

3 CF 的评估

老年糖尿病患者 CF 的评估采用认知功能评估联合衰弱评估的方式进行,但量表的最佳组合尚未明确。

3.1 认知功能评估

老年糖尿病患者 CF 评估中常用的认知功能评估量表主要有以下几种。(1)简易精神状态量表(mini-mental state examination,MMSE)于 1975 年由 Folstein 等^[27]编制,总分 30 分,文盲 $\leq$ 17 分,小学文化水平 $\leq$ 20 分,初中及以上文化水平 $\leq$ 24 分可认为痴呆筛查结果呈阳性^[27],MMSE 是目前国内应用最为广泛的认知功能评定量表,也是痴呆筛查的首选量表。(2)蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)于 2004 年由 Nasreddine 等^[28]编制,是应用广泛的 MCI 快速筛查工具,总分 30 分,26 分及以上为正常,对受教育年限少于 12 年的患者在总分上加 1 分进行校正,MoCA 在筛查 MCI 方面较 MMSE 灵敏度和特异度更好^[29]。(3)CDR 量表于 1982 年由 Hughes 等^[30]发表,主要用于评估阿尔兹海默病的严重程度分级及纵向变化^[31],通过与照护者和受试者的半结构化访谈获取受试者认知相关资料,综合判定认知功能评分,得分 0 分、0.5 分、1 分、2 分、3 分,依次对应无痴呆、可疑痴呆、轻度痴呆、中度痴呆及重度痴呆。CDR 较为专业,未经过深度训练的评估员或一般医师很难熟练并规范地操作,这限制了 CDR 在流调中的应用^[32]。2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(三)推荐 MMSE 用于痴呆的筛查、MoCA 用于 MCI 的筛查、CDR 用于痴呆严重程度的分级评定和随访^[33]。

3.2 躯体衰弱评估

老年糖尿病患者 CF 评估中躯体衰弱评估常用量表主要有以下几种。(1)Fried 衰弱表型(Fried frailty phenotype,FFP)于 2001 年由 Fried 等^[34]提出,是目前应用最广泛的衰弱评估工具。包括非自主性体质量下降、自述疲乏、身体活动量下降、步速减慢 5 个指标,每个指标 1 分,0 分为无衰弱,1~2 分为衰弱前期,3~5 分为衰弱。FFP 存在的问题主要是部分变量不易测量,评估内容仅涉及生理层面。(2)衰弱指数(frailty index,FI)是 Rockwood 等^[35]基于健康缺陷理论提出的,包括躯体、功能、心理及社会等多维度的变量。FI 应用范围广,预测能力强,适用于人群整体健康状况的评估,但评估项目多、耗时。(3)FRAIL 量表由国际老年营养学会在 FFP 和 FI 的基础上提出,总分 5 分,0 分为无衰弱,1~2 分为衰弱前期,≥ 3 分为衰弱^[36]。FRAIL 量表主要基于患者自我报告,无须客观测量,适用于衰弱的快速识别。

4 老年糖尿病患者 CF 干预

目前 CF 干预研究仍较少,专门针对老年糖尿病患者 CF 的干预研究鲜见报道。国际营养与衰老研究所和国际老年病学协会专家小组指出:体育锻炼、认知训练、健康饮食、戒烟、促进心理健康、保持充足睡眠、维持适当体质量、代谢控制均可作为老年人 CF 的干预措施^[10]。有系统评价指出,现有的 CF 干预方案均包含运动成分,其他成分包括认知训练、营养教育、行为干预、身心干预、心理支持和虚拟现实技术^[37]。

4.1 运动干预

多项研究表明,规律运动是老年糖尿病患者 CF 的保护因素^[17,38,39],因此运动干预可降低老年糖尿病患者发生 CF 的风险。Chen 等^[40]在养老院 CF 老年人中实施了 12 周的奥塔戈运动,老年人躯体功能和心理健康均明显改善。Liu 等^[41]比较了 24 个月结构化的力量、灵活性、平衡训练与健康教育对有久坐行为的老年人 CF 的改善效果,结果锻炼组 CF 发生率明显低于健康教育组。韩国学者 Yoon 等^[42]证实了抗阻运动在改善 CF 老年人躯体及认知功能中的有效性。

4.2 多组分干预

多组分干预措施可减少老年人躯体衰弱,提高认知表现^[43]。韩君等^[44]采用每周 2 次,每次 60 min,共 3 个月的弹力带运动联合认知训练对 CF 的社区老年人进行干预,弹力带运动主要锻炼大肌肉群,认知训练主要训练记忆、注意、计算、执行功能及反应力,干预后观察组步速、MMSE 评分、额叶功能评定量表评分均显著高于对照组,表明弹力带运动联合认知训练有助于改善社区 CF 老年人的躯体衰

弱和认知功能。Kwan 等^[45]初步验证了基于虚拟现实的认知-运动双任务训练在 CF 老年人中的安全有效性。Zhang 等^[46]采用正念太极拳(mindfulness-based Tai Chi Chuan, MTCC)对 CF 老年人进行了 6 个月的干预,结果显示 MTCC 似乎能有效逆转 CF,改善老年人的认知和躯体功能,提示 MTCC 可能是社区老年人 CF 干预的一种较好的选择。

5 结 语

老年糖尿病患者 CF 与老年人 CF 有共同之处,也有糖尿病的独特方面,现有的病因研究多采用横断面研究方法,难以说明 CF 与影响因素的因果关系,未来需开展前瞻性研究进一步明确。CF 评估方法采用认知功能与躯体衰弱结合的方式进行,工作量大、专业性强,不利于广泛推广,简便精准的评估方法仍需研究。老年糖尿病患者 CF 干预研究尚处于亟待探索阶段,未来研究可借鉴老年人 CF 干预措施,结合糖尿病疾病特点,构建适用于老年糖尿病患者的 CF 干预方案,延缓或阻止 CF 向痴呆等不良结局发展。

【参考文献】

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(1): 2-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002.
- [3] Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, *et al.* The association of late-life diabetes status and hyperglycemia with incident mild cognitive impairment and dementia: The ARIC Study [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(7): 1248-1254. DOI: 10.2337/dc19-0120.
- [4] Kong LN, Lyu Q, Yao HY, *et al.* The prevalence of frailty among community-dwelling older adults with diabetes: a meta-analysis [J]. *Int J Nurs Stud*, 2021, 119: 103952. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.103952.
- [5] Fabricio DM, Chagas MHN, Diniz BS. Frailty and cognitive decline [J]. *Transl Res*, 2020, 221: 58-64. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.01.002.
- [6] Canevelli M, Cesari M. Cognitive frailty: what is still missing? [J]. *J Nutr Health Aging*, 2015, 19(3): 273-275. DOI: 10.1007/s12603-015-0464-5.
- [7] Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, *et al.* Cognitive frailty and adverse health outcomes: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS) [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(3): 252-258. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.09.015.
- [8] Paganini-Hill A, Clark LJ, Henderson VW, *et al.* Clock drawing: analysis in a retirement community [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49(7): 941-947. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.49185.x.
- [9] Panza F, D'introno A, Colacicco AM, *et al.* Cognitive frailty: predementia syndrome and vascular risk factors [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(7): 933-940. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.008.
- [10] Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, *et al.* Cognitive frailty: rational and definition from an (I. A. N. A. /I. A. G. G.) international consensus group [J]. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17(9): 726-734. DOI: 10.1007/s12603-013-0367-2.
- [11] Ruan Q, Yu Z, Chen M, *et al.* Cognitive frailty, a novel target for

- the prevention of elderly dependency[J]. Ageing Res Rev, 2015, 20: 1-10. DOI: 10.1016/j.arr.2014.12.004.
- [12] Won CW, Lee Y, Kim S, *et al.* Modified criteria for diagnosing "cognitive frailty" [J]. Psychiatry Investig, 2018, 15(9): 839-842. DOI: 10.30773/pi.2018.05.22.
- [13] Xue M, Xu W, Ou YN, *et al.* Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies[J]. Ageing Res Rev, 2019, 55: 100944. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100944.
- [14] You Y, Liu Z, Chen Y, *et al.* The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(6): 671-685. DOI: 10.1007/s00592-020-01648-9.
- [15] Hanlon P, Fauré I, Corcoran N, *et al.* Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with diabetes: a systematic review and study-level meta-analysis [J]. Lancet Healthy Longev, 2020, 1(3): e106-e116. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30014-3.
- [16] Lyu Q, Guan CX, Kong LN, *et al.* Prevalence and risk factors of cognitive frailty in community-dwelling older adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabet Med, 2022, 40(1): e14935. DOI: 10.1111/dme.14935.
- [17] 王永乐. 老年糖尿病认知衰弱的相关因素分析及其中医证型分布规律的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021: 10.
- [18] Ma Y, Li X, Pan Y, *et al.* Cognitive frailty predicting death and disability in Chinese elderly [J]. Neurol Res, 2021, 43(10): 815-822. DOI: 10.1080/01616412.2021.1939235.
- [19] Gao Y, Xiao Y, Miao R, *et al.* The prevalence of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China: a cross-sectional study [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2016, 62: 138-142. DOI: 10.1016/j.archger.2015.09.003.
- [20] 杨琼, 戴霞, 徐丹青, 等. 我国老年糖尿病患者衰弱影响因素的 meta 分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(2): 137-140. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.02.003.
- [21] 刘泳秀, 韩婷, 余莉, 等. 老年 2 型糖尿病患者认知衰弱现状 & 影响因素研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(6): 426-431. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2021.06.006.
- [22] Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cognitive frailty in older people with type 2 diabetes mellitus: the central role of hypoglycaemia and the need for prevention[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(4): 15. DOI: 10.1007/s11892-019-1135-4.
- [23] Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, *et al.* Glucose levels and risk of frailty[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(9): 1223-1229. DOI: 10.1093/gerona/glw024.
- [24] Yanagita I, Fujihara Y, Eda T, *et al.* Low glycated hemoglobin level is associated with severity of frailty in Japanese elderly diabetes patients[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(2): 419-425. DOI: 10.1111/jdi.12698.
- [25] 薛承浩, 郭海健, 李明码, 等. 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍影响因素的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(5): 568-574. DOI: 10.7507/1672-2531.202111062.
- [26] Alabadi B, Civera M, De La Rosa A, *et al.* Frailty is associated with oxidative stress in older patients with type 2 diabetes [J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3983. DOI: 10.3390/nu13113983.
- [27] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [28] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, *et al.* The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [29] Jia X, Wang Z, Huang F, *et al.* A comparison of the mini-mental state examination (MMSE) with the Montreal cognitive assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study [J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1): 485. DOI: 10.1186/s12888-021-03495-6.
- [30] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, *et al.* A new clinical scale for the staging of dementia [J]. Br J Psychiatry, 1982, 140: 566-572. DOI: 10.1192/bjp.140.6.566.
- [31] 中国老年医学学会认知障碍分会. 临床痴呆评定量表简体中文版[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(4): 367-371. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.04.002.
- [32] 杨渊韩, 贾建军, John M. 临床痴呆评估量表的应用 [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(4): 365-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.04.001.
- [33] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经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(三): 痴呆的认知和功能评估 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(15): 1125-1129. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.15.002.
- [34] Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(3): M146-M156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- [35] Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007, 62(7): 722-727. DOI: 10.1093/gerona/62.7.722.
- [36] Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans [J]. J Nutr Health Aging, 2012, 16(7): 601-608. DOI: 10.1007/s12603-012-0084-2.
- [37] Tam ACY, Chan AWY, Cheung DSK, *et al.* The effects of interventions to enhance cognitive and physical functions in older people with cognitive frailty: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Rev Aging Phys Act, 2022, 19(1): 19. DOI: 10.1186/s11556-022-00299-9.
- [38] 李修英, 杨湘英, 吴清清, 等. 杭州市社区老年 2 型糖尿病患者认知衰弱相关因素分析 [J]. 中华全科医学, 2022, 20(2): 274-277. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002331.
- [39] 张爽, 陈影, 姜宗良, 等. 社区老年糖尿病患者认知衰弱现状 & 影响因素分析 [J]. 中国护理管理, 2020, 20(3): 383-388. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2020.03.014.
- [40] Chen X, Zhao L, Liu Y, *et al.* Otago exercise programme for physical function and mental health among older adults with cognitive frailty during COVID-19: a randomised controlled trial [J]. J Clin Nurs, 2021. [Online ahead of print]. DOI: 10.1111/jocn.15964.
- [41] Liu Z, Hsu FC, Trombetti A, *et al.* Effect of 24-month physical activity on cognitive frailty and the role of inflammation: the LIFE randomized clinical trial [J]. BMC Med, 2018, 16(1): 185. DOI: 10.1186/s12916-018-1174-8.
- [42] Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of resistance exercise training on cognitive function and physical performance in cognitive frailty: a randomized controlled trial [J]. J Nutr Health Aging, 2018, 22(8): 944-951. DOI: 10.1007/s12603-018-1090-9.
- [43] Chen LK, Hwang AC, Lee WJ, *et al.* Efficacy of multidomain interventions to improve physical frailty, depression and cognition: data from cluster-randomized controlled trials [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11(3): 650-662. DOI: 10.1002/jcsm.12534.
- [44] 韩君, 王君俏, 高键, 等. 弹力带运动联合认知训练对社区老年人认知衰弱的干预效果 [J]. 护理研究, 2022, 36(4): 624-629. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2022.04.010.
- [45] Kwan RYC, Liu JYW, Fong KNK, *et al.* Feasibility and effects of virtual reality motor-cognitive training in community-dwelling older people with cognitive frailty: pilot randomized controlled trial [J]. JMIR Serious Games, 2021, 9(3): e28400. DOI: 10.2196/28400.
- [46] Zhang JY, Ji XZ, Meng LN, *et al.* Effects of mindfulness-based Tai Chi Chuan on physical performance and cognitive function among cognitive frailty older adults: a six-month follow-up of a randomized controlled trial [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9(1): 104-112. DOI: 10.14283/jpad.2021.40.