

·专家共识·

doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2024.02.001

中西医结合嗅觉障碍诊断和治疗专家共识*

中国中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会 上海市中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会

余洪猛^{1,32} 顾瑜蓉¹ 杭伟² 黄新生³ 黄昱⁴ 姜彦⁵ 李吉平⁶ 李艳青¹ 刘锋⁷ 刘环海⁸ 刘蓬⁹
 刘全^{1,32} 刘琢扶¹ 赖玉婷¹ 姜鸿飞¹ 卢永田¹⁰ 吕威¹¹ 邱前辉¹² 瞿申红¹³ 史丽¹⁴ 时文杰¹⁵
 宋西成¹⁶ 孙希才^{1,32} 唐旭霞¹⁷ 王德生¹⁸ 王欢¹ 王丽¹ 汪银凤¹⁹ 王振霖²⁰ 王宗贵²¹ 许昱²²
 薛涛²³ 杨婧艺¹ 杨玉成²⁴ 叶菁²⁵ 余少卿²⁶ 张立强²⁷ 张华²⁸ 张剑宁²⁹ 赵长青³⁰ 朱冬冬³¹
 (作者排序部分按姓氏拼音顺序)

【摘要】嗅觉在人们生活的多个方面发挥重要的作用,包括营养健康、日常安全、人际交往等。嗅觉障碍是患者对气味感知异常。嗅觉通路出现器质性或/和功能性病变,导致对气味的觉察、传导和中枢整合信息异常。嗅觉与神经系统障碍之间存在广泛联系。焦虑、抑郁及其他负面情绪均与嗅觉降低相关。嗅觉障碍诊疗在各研究领域都有长足进展,特别是中西医结合治疗模式,是我国耳鼻喉科治疗嗅觉障碍的特色及优势。但中西医结合诊疗嗅觉障碍仍缺少高水平的循证医学证据,且如何规范化使用中西医结合治疗尚无统一的规范,基于此,我们组织了全国在嗅觉障碍诊疗中具有丰富经验的中医和西医的专家,针对嗅觉障碍相关的各个方面制定了中西医结合嗅觉障碍诊断和治疗专家共识。以供临床医生采用中西医结合方案诊疗嗅觉障碍时参考。

【关键词】嗅觉;中医;西医;诊断;治疗

* 基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(No. 2019- I2M- 5- 003);国家自然科学基金面上项目(No.81970856, 82371123);上海市科学技术委员会科技创新行动计划基础研究项目(No.21JC1401100)

- 1 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 耳鼻咽喉头颈外科(上海)
 - 2 天津市环湖医院 耳鼻咽喉头颈外科
 - 3 复旦大学附属中山医院 耳鼻咽喉头颈外科
 - 4 复旦大学附属华东医院 耳鼻咽喉头颈外科(上海)
 - 5 青岛大学附属医院 耳鼻咽喉头颈外科(青岛)
 - 6 上海交通大学医学院附属仁济医院 耳鼻咽喉科(上海)
 - 7 四川大学华西医院 耳鼻咽喉头颈外科(成都)
 - 8 上海长征医院 耳鼻咽喉头颈外科(上海)
 - 9 广州中医药大学第一附属医院 耳鼻咽喉头颈外科(广州)
 - 10 深圳市第二人民医院 耳鼻咽喉头颈外科(深圳)
 - 11 中国医学科学院北京协和医院 耳鼻咽喉科(北京)
 - 12 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院) 耳鼻咽喉头颈外科(广州)
 - 13 广西壮族自治区人民医院 耳鼻咽喉头颈外科(南宁)
 - 14 山东大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科(济南)
 - 15 海口市人民医院 耳鼻咽喉头颈外科
 - 16 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 耳鼻咽喉头颈外科(烟台)
 - 17 浙江省中医院 耳鼻咽喉头颈外科(杭州)
 - 18 福建医科大学附属协和医院 耳鼻咽喉头颈外科(福州)
 - 19 中国科学技术大学附属第一医院 耳鼻咽喉头颈外科(合肥)
 - 20 首都医科大学宣武医院 耳鼻咽喉头颈外科(北京)
 - 21 吉林大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科(长春)
 - 22 武汉大学人民医院 耳鼻咽喉头颈外科(武汉)
 - 23 空军军医大学西京医院 耳鼻咽喉头颈外科(西安)
 - 24 重庆医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉头颈外科(重庆)
 - 25 南昌大学第一附属医院 耳鼻喉头颈外科(南昌)
 - 26 同济大学附属同济医院 耳鼻咽喉头颈外科(上海)
 - 27 山东大学齐鲁医院 耳鼻喉科头颈外科(济南)
 - 28 新疆医科大学第一附属医院 耳鼻喉科(乌鲁木齐)
 - 29 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 耳鼻咽喉科(上海)
 - 30 山西医科大学第二医院 耳鼻喉科头颈外科(太原)
 - 31 吉林大学中日联谊医院 耳鼻喉科头颈外科(长春)
 - 32 中国医学科学院内镜下鼻颅底肿瘤外科治疗技术创新单元(2018RU003)(上海,200031)
- 通信作者:余洪猛,主任医师. Email: hongmengyush@163.com

Expert consensus on the integrative approach to the diagnosis and treatment of olfactory dysfunction

Otorhinolaryngology society of Chinese Association of Integrative Medicine

Otorhinolaryngology society of Shanghai Association of Integrative Medicine

YU Hongmeng, GU Yurong, HANG Wei, HUANG Xinsheng, HUANG Yu, JIANG Yan, LI Jingping, LI Yanqing, LIU Feng, LIU Huanhai, LIU Peng, LIU Quan, LIU Zhuofu, LAI Yuting, LOU Hongfei, LU Yongtian, LY Wei, QIU Qianhui, QU Shenhong, SHI Li, SHI Wenjie, SONG Xicheng, SUN Xicai, TANG Xuxia, WANG Desheng, WANG Huan, WANG Li, WANG Yinfeng, WANG Zhenlin, WANG Zonggui, XU Yu, XUE Tao, YANG Jingyi, YANG Yucheng, YE Jing, YU Shaoqing, ZHANG Liqiang, ZHANG Hua, ZHANG Jianning, ZHAO Changqing, ZHU Dongdong

Research Units of New Technologies of Endoscopic Surgery in Skull Base Tumor, Chinese Academy of Medical Sciences (2018RU003), Shanghai 200031, China

【Abstract】 Olfactory plays a significant role in various aspects of human life, including nutritional health, everyday safety, and social interactions. Olfactory dysfunction refers to an abnormal perception of odors by patients. This can be due to organic and/or functional lesions in the olfactory pathway, leading to abnormalities in odor detection, transmission, and central integration of information. There is a broad connection between olfactory impairment and neurological disorders. Anxiety, depression, and other negative emotional states are associated with a reduced sense of smell. The diagnosis and treatment of olfactory disorders have made considerable progress across various research fields, especially the integrative treatment approach combining traditional Chinese medicine and Western medicine, which is a distinctive feature and strength of the otolaryngology field in China. However, the integrative approach to diagnosing and treating olfactory disorders still lacks high-level evidence from evidence-based medicine, and there is no unified standard for the standardized use of this integrative treatment. In light of this, we have organized experts in traditional Chinese and Western medicine with extensive experience in the diagnosis and treatment of olfactory disorders from across the nation to develop a consensus on the integrative approach to the diagnosis and treatment of olfactory disorders. This consensus is intended to serve as a reference for clinicians when adopting integrative Chinese and Western medical treatments for olfactory disorders.

【Key words】 olfactory; chinese medicine; western medicine; diagnosis; treatment

嗅觉是人类最基本的特殊感觉之一,是对气味的感知。气味分子不仅通过鼻腔吸气到达嗅黏膜,在呼气和进食时也可经鼻咽部到达嗅黏膜。鼻前途径对于感知环境气味分子很重要,鼻后途径主要用于感知食物气味分子。

嗅觉在人们生活的多个方面发挥重要的作用,包括营养健康、日常安全、人际交往等。嗅觉丧失的患者面临生活质量的下降及心理问题,约有 1/3 的嗅觉丧失患者有抑郁倾向^[1]。而新冠肺炎全世界范围内的流行,使得嗅觉障碍患者人数激增,成为新冠后的长期后遗症之一^[2,3]。

近年来,嗅觉障碍诊疗在各研究领域都有长足进展,特别是中西医结合治疗模式,是我国耳鼻喉科治疗嗅觉障碍的特色及优势。本次指南将汇总嗅觉障碍中西医结合诊治策略及最新的研究进展,为中西医结合诊疗嗅觉障碍提供科学的、规范化方案。

嗅觉系统及其特点

1 嗅觉系统组成

1.1 主嗅系统(Main olfactory system)

1.1.1 外周结构:嗅黏膜(Olfactory mucosa)

嗅黏膜位于鼻腔顶部筛板腹侧区域的黏膜,常同时覆盖上鼻甲、嗅裂中隔区域、并可延伸至部分中鼻甲黏膜^[4]。

从层次上划分,嗅黏膜由表层含有感觉神经元的嗅上皮和具有支持作用的固有层组成,其成分和形态在不同深度层次具有显著差异。嗅黏膜从鼻腔开始按以下顺序分层:嗅神经元(Olfactory sensory neurons, OSNs)纤毛所在的黏液层、支持细胞纤毛、黏液腺开口、嗅神经元胞体,以及基层。固有层则包含鲍曼氏腺体(Bowman's gland)、嗅神经丝、血管、淋巴管和结缔组织等。鲍曼氏腺体主要分泌黏液,可有效保护嗅黏膜,并有助于气味分子进入嗅神经元纤毛上的受体部位。

在细胞组成上,嗅上皮(Olfactory epithelium)由嗅神经元、支持细胞、纤毛细胞、基底细胞组成。嗅神经元胞体较大,具有投射到嗅上皮顶端表面的无分支树突,以及经由嗅上皮基底面投射至固有层的轴突。在嗅黏膜固有层内,成熟嗅神经元胞体底部的长轴突无分支和髓鞘,穿过基底膜集合成束,并由神经膜包裹形成嗅丝,即嗅神经^[5]。人类左右两侧鼻腔内的嗅神经各包含约 20 条嗅丝,嗅丝可穿过筛板进入颅内^[6]。支持细胞狭长的基底突与嗅神经元的轴突混合,为嗅上皮提供具有保护功能的结构支持。基底细胞具有静息状态的水平型(Horizontal basal cell, HBC)及具有增殖分化潜能的球状基底细胞(Globose basal cell, GBC)两种类型,具有自我更新及分化潜能。嗅上皮和嗅丝被认为是嗅觉系统的周围结构。

1.1.2 中间结构:嗅球(Olfactory bulb)和嗅束(Olfactory tract)

嗅球位于筛板上方、前颅窝正中的小凹内。嗅球是嗅觉系统进入颅脑的第一级结构。人类嗅球全长约 11mm,包含嗅神经元的数根嗅丝穿过筛板的筛孔结构进入嗅球^[7]。嗅球由 6 层同心结构组成。自外层起,分别为嗅上皮嗅神经元轴突层、嗅球细胞突触球层、包含僧帽细胞和颗粒细胞树突的外网织层、僧帽细胞层、内网织层、以及颗粒细胞层。嗅球中的细胞具有信号传输及调节功能。僧帽细胞和丛状细胞接受嗅神经元轴突的神经传导并向其他脑区投射。球周细胞及颗粒细胞并无传导神经信号的轴突,但可通过连接不同嗅球细胞间的短树突结构调节神经传导。

嗅束为嗅球后端沿嗅沟延伸至额叶眶面的索状结构,主要包含嗅球中僧帽细胞和丛状细胞的轴突、嗅皮质向嗅球离心性投射的神经纤维组成。嗅球和嗅束为外周嗅觉系统与中枢连接的中间结构,作为有害物质和经鼻给药的药物入颅的重要途径而成为研究热点。

1.1.3 中枢结构:嗅觉皮层(Olfactory cortex)

中枢嗅觉系统又称嗅脑(Rhinencephalon),泛指嗅球接收嗅觉上皮投射的结构。嗅脑包括嗅球、嗅束、嗅结节、外侧嗅纹、前嗅核、额前皮质杏仁核复合体的一部分。更原始的大脑皮层结构包括海马结构、齿状回、束状回、胼胝体上等^[4]。与其他感觉传导系统不同的是,嗅觉传导通路是唯一不在丘脑换神经元,而将神经冲动直接传到皮质的感觉通路。

1.2 副嗅系统(Accessory olfactory system)

多数哺乳动物鼻中隔前部的基底均有一化学感觉上皮器官,被称为犁鼻器(Vomerinasal organ, VNO)。犁鼻器通常为一上皮性管状结构,内衬化学感觉上皮和无受体纤毛上皮^[8]。哺乳动物的犁鼻器常具有社会性交流功能,但目前认为在人类及其他灵长类中,犁鼻器普遍缺失和退化。

2 嗅觉信号转导和编码

2.1 气味的感知(Odor detection)

气味分子在成熟嗅神经元的纤毛层与嗅觉受体(Olfactory receptor)蛋白相结合。嗅觉受体蛋白家族是目前为止发现的最大基因合集,也是物种内部及物种间异质性最大的基因家族。每种嗅觉受体仅能与具有特定分子结构的少数气味分子结合^[9]。目前研究认为,每个嗅神经元仅表达一种具有功能的嗅觉受体。人类基因组中 1000 余个与嗅觉受体相关的基因中,仅有约 1/3 被翻译表达;不同个体间由于基因多态性,可能表达不同的嗅觉受体分子组合。

2.2 嗅觉信号转导(Olfactory signal transduction)

嗅觉受体与气味分子一旦结合,将启动一系列事件,将结合的化学能转化为神经信号,即嗅神经元膜电位的变化。嗅觉受体属于 G 蛋白耦联受体(GPCR),可进一步激活 II 型腺苷酸环化酶(ACII)。ACII 将细胞内 ATP 转化为 cAMP,后者与嗅神经元细胞膜内侧面的阳离子通道(一种环状核苷酸门控通道)结合,使得 Na⁺和 Ca²⁺离子内流,原本处于静息状态的嗅神经元细胞去极化产生动作电位,沿嗅丝中的神经元轴突经过筛板到达嗅球,与嗅觉系统的第二级神经元细胞经突触信号传导换元,再传递给僧帽细胞。僧帽细胞通过其位于嗅束中的轴突将嗅觉冲动传导至中枢。

2.3 嗅觉编码(Olfactory signal transduction)

目前研究认为嗅觉编码模式取决于僧帽细胞兴奋的独特模式。每种气味分子可与数种气味受体结合,且每个气味受体可结合数个不同的气味分子。嗅神经元将同种气味分子相关的冲动投射至嗅球中对应的嗅小球结构,而每个嗅小球通常与固定的僧帽细胞轴突相关联,因此,这种投射模式的结果表现为每个僧帽细胞可被固定的气味分子激活,产生可传导至嗅觉中枢的特定信号。这些电活动最终在上级的嗅觉中枢被“解码”,并产生特定的嗅觉印象(嗅觉信号转导示意图,见图 1)。

3 嗅觉系统特点

3.1 原始性

嗅觉是主要感觉神经系统中(视觉、嗅觉、味

觉、听觉、平衡觉)最古老的感觉。尽管脊椎动物和非脊椎动物的嗅觉受体表达、嗅觉信号转导机制存在较大差别,但嗅上皮及副嗅系统等主要结构的形态在物种之间仍然是相对保守的。既往研究认为人类可辨别约 1 万种气味;近期研究表明,理论上人类拥有辨别约 1 万亿种气味的能力^[10]。

3.2 再生能力

在嗅上皮受到创伤的情况下,原本处于静息状态的嗅上皮水平基底细胞可进入活化状态,分化为球状基底细胞,并由后者分化为支持细胞、微纤毛细胞、嗅神经元等多种嗅上皮成分^[11]。基底细胞属于嗅上皮干细胞,终生拥有分化成熟的能力。已有研究者注意到嗅觉干细胞的多向分化潜能、移植价值,并尝试在临床前模型中将其分离培养,用于神经创伤修复等领域^[12]。然而,有研究发现变应性鼻炎小鼠模型的嗅上皮中存在明显的中性粒细胞炎性浸润,且嗅觉障碍超过 8 周后,嗅神经元的数目减少难以逆转^[13],提示嗅神经元的再生能力受多种因素影响,炎症刺激等病变过程将导致其再生能力减弱。部分人群患 COVID-19 后无法恢复嗅觉的原因或与嗅神经元细胞持续受到免疫攻击以及相关细胞数量下降有关^[14]。参与炎症反应的 T 细胞在嗅上皮中广泛浸润,通过类似自身免疫作用造成持续的炎症损伤,导致嗅觉感觉神经元数量减少,从而

诱发长期的嗅觉障碍。

3.3 嗅觉与其他感觉系统的关系:

味觉与嗅觉系统同属于生物最基本、最原始的化学感受系统。次级嗅觉中枢所在的眶额皮质 (Orbitofrontal cortex)除接受来自嗅球及嗅束的嗅神经系统投射之外,还接受味觉及部分视觉、躯体感觉系统的纤维投射^[15]。由于嗅觉与味觉的传入信息均可作用于眶额皮层感觉神经元,味觉和嗅觉中枢在眶额皮质汇聚于脑皮层同一区域,从而互相影响二者的调节^[16]。鼻腔内的感觉神经除嗅觉系统外,还受三叉神经支配。三叉神经的鼻睫神经、上颌神经等参与化学感觉,可通过分辨气味的强度影响嗅觉感知。

3.4 嗅觉与神经系统疾病:

人类的嗅觉感知系统受到情感、记忆等神经功能影响,在嗅束及以上区域与肢体运动相关的大脑皮层具有直接关联^[17]。因此,嗅觉与神经系统障碍之间存在广泛联系。焦虑、抑郁及其他负面情绪均与嗅觉降低相关。嗅球是大脑边缘系统的重要结构之一,不仅参与嗅觉信息的处理和传递,也在情绪、记忆等方面发挥作用。2023 年发表于 Neuron 杂志的一项最新研究发现,对啮齿类动物行双侧嗅球切除术,可导致动物出现抑郁症状,啮齿动物大脑边缘系统的神经活动与抑郁样行为密切相关^[18]。

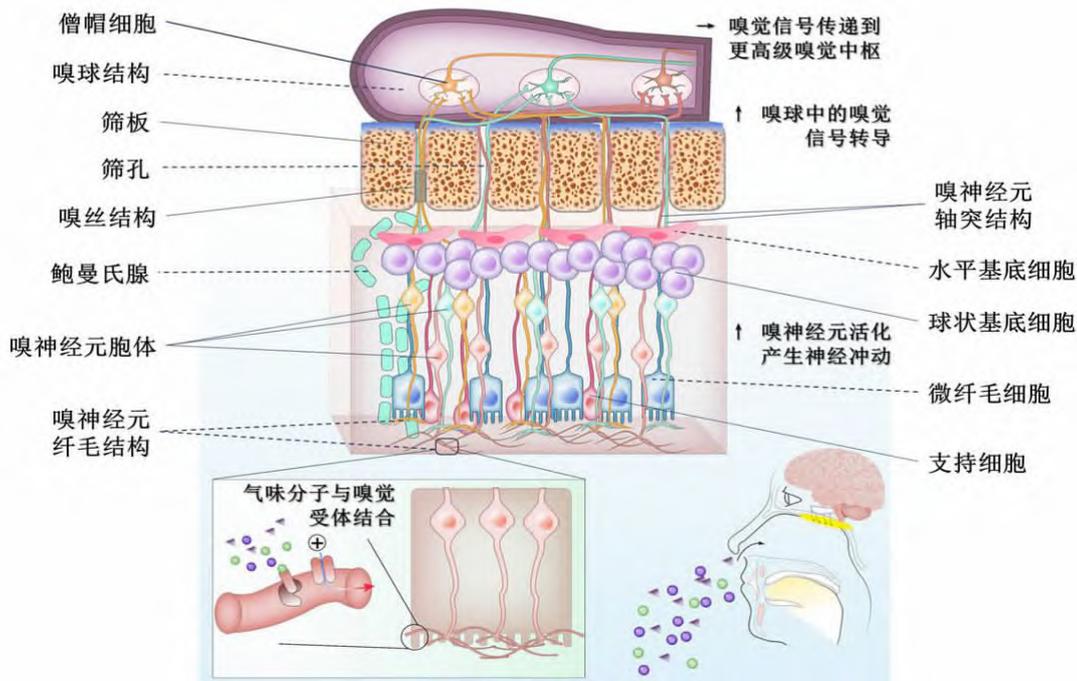


图 1 嗅觉信号转导示意图。空气中的气味分子在嗅神经元纤毛处与对应的嗅觉受体结合后,耦联嗅觉受体的离子通道开放,激活嗅神经元产生神经冲动,经轴突上行传递至嗅球,在嗅球处与对应的僧帽细胞等嗅觉系统的二级神经元换元,最终将嗅觉信号传递到高级嗅觉中枢。(绘图:余洪猛嗅觉团队;供图:杨婧艺)

嗅觉障碍与各类神经退行性疾病,如帕金森氏病、阿兹海默症、亨廷顿舞蹈病等,均存在明显关联。有些帕金森氏病患者可在发生明显躯体运动症状的数年之前出现嗅觉障碍。通过分析原发性帕金森病、轻度认知障碍患者嗅球体积、嗅沟深度与嗅觉功能的相关性,有研究发现神经系统退行性病变的严重程度与嗅觉障碍存在相关性,并提出嗅觉功能测试可作为神经退行性疾病的早期客观诊断参考指标^[19,20]。有研究认为这种广泛的关联是由于嗅觉系统属于神经系统中直接暴露于外界环境的部分,直接接触病原体及有害物质,因此易于成为神经系统病变的起始点^[21]。

嗅觉障碍定义流行病学

1 西医定义及分类

1.1 嗅觉障碍的定义和分类

嗅觉障碍是患者对气味感知异常。患者嗅觉通路出现器质性或/和功能性的病变,导致对气味的觉察、传导和中枢整合信息异常^[22]。嗅觉障碍分为嗅觉定量障碍和嗅觉定性障碍^[23,24],两种常相伴出现。

嗅觉定量障碍是基于患者的气味阈值、辨别阈值和识别阈值进行定量,可分为:嗅觉减退、嗅觉丧失和嗅觉过敏。嗅觉减退(Hyposmia)指人对气味的感知能力低于正常范围。嗅觉丧失(Anosmia)是患者不能感知任何气味;其中,特异性嗅觉丧失是指患者丧失对某种特定气味的感知,但保留了感知其他气味的能力。嗅觉过敏(Hyperosmia)指人对气味的感知能力高于正常范围。

嗅觉定性障碍分为嗅觉倒错、幻嗅和嗅觉不耐受^[25]。嗅觉倒错(Parosmia)是人将一种气味误认作另一种气味。幻嗅(Phantosmia)是没有气味分子来源时人感知到某种虚幻的气味。嗅觉不耐受(Olfactory intolerance)是指在正确辨认某一气味的基础上,患者主观上对该气味的感知增强,导致患者不耐受日常的气味。

根据病变所在的解剖位置,亦可将嗅觉障碍分为^[25]:传导性、感觉神经性、中枢性和混合性。传导性嗅觉障碍是指气味分子传递过程被阻断,无法被嗅觉神经上皮感知所引起的嗅觉障碍。感觉神经性嗅觉障碍是指嗅觉神经上皮或(和)嗅神经损伤、丧失导致的嗅觉障碍。中枢性嗅觉障碍是指负责处理嗅觉信号的中枢神经系统损伤或者缺失导致嗅觉障碍。嗅觉障碍相当复杂,在具体疾病中各亚型可能同时存在;另外,这一分类也并不能客观体现嗅觉障碍发生的病理机制。

1.2 嗅觉障碍的流行病学

嗅觉障碍的发病率在国内外的文献报道中差异很大,这可能与选定的人群、嗅觉功能评估方法,以及嗅觉障碍定义不同有关^[26]。根据患者的自报患病率,美国嗅觉障碍患病率为1.4%~40%,韩国为4.5%,欧洲为7.6%~20%^[23,24,27]。我国的嗅觉障碍发生率为2.4%^[28]。嗅觉倒错和幻嗅是常见的嗅觉定性障碍类型,嗅觉倒错的发生率2%~4%,而幻嗅发生率约1%~9%^[29],但一般两种定性障碍会相伴发生。新冠爆发后,约5%~85%患者出现嗅觉障碍^[30]。在新冠感染爆发早期,很多患者出现嗅觉障碍,但无鼻塞、流涕等其他鼻部症状;随着病毒变异,奥密克戎流行时,大部分患者同时出现嗅觉障碍、鼻塞、流涕等鼻部症状,但相对新冠早期,嗅觉障碍的发病率有所下降^[31,32]。我国新冠感染后嗅觉障碍发生率约55.5%,嗅觉倒错发病率为7.9%,幻嗅发病率为8.5%^[33]。

已经有许多研究证实,嗅觉障碍的主观评估和相对客观的心理物理学测试的相关性很低^[34],甚至两者没有相关性^[35]。由于患者嗅觉障碍自报率过于主观,不够可靠,且不利于不同研究比较,越来越多的流行病学研究采用相对客观和准确的心理物理学测试作为评估手段。使用心理物理学测试评估嗅觉功能时,嗅觉障碍发病率要高于患者的自报率,这可能与很多患者并未觉察到出现的嗅觉障碍。一项纳入了25项研究共包含175073例患者的荟萃分析显示,用心理物理学测试作为嗅觉功能评估手段,患者的嗅觉障碍发生率是28.8%,远高于患者的自报率(9.5%)^[27]。另外,在比较类似研究的过程中,除需要明确研究评估嗅觉功能的手段,还要明确嗅觉功能障碍的界定值,确保不同研究之间具有可比性。

中医概念及病因病机

1 概念

中医文献中,在“鼻不闻香臭”、“鼻聋”、“鼻鼈”(音翁)等病症名中有关于嗅觉障碍的论述。如《素问病机气宜保命集·中风论》言:“中脏者,鼻不闻香臭”。《华佗神方·卷十一》曰:“鼻聋者,谓不闻香臭也。”清代的《外科大成》亦有类似记载:“鼻聋者,为不闻香臭也,宜神愈汤”《诸病源候论·卷之四十八》鼻鼈候:“肺主气而通于鼻,而气为阳,诸阳之气,上荣主面,若气虚受风冷,风冷客于脑,即其气不和,冷气停滞,搏于津液,脓涕结聚,即鼻不闻香臭,谓之鼻鼈。”可见,中医学对嗅觉障碍的认识由来已久,该病可参考中医“鼻不闻香臭”“鼻聋”等进行辨

证施治。

2 病因病机

中医学认为,肺开窍于鼻,鼻司嗅觉的功能与肺气关系密切,肺气和,呼吸通利,嗅觉才能正常。如《灵枢·脉度》曰:“肺气通于鼻,肺和则鼻能知香臭矣。”鼻不闻香臭多因外感六淫、内伤七情、饮食不节等损伤肺脏,或由其他脏腑功能失调影响及肺,使肺气失和、宣降功能失常,气血津液不荣于鼻,或鼻窍壅塞等所致^[36]。

2.1 外邪侵袭,肺气不宣。机体感受风寒、风热,或湿毒,邪聚鼻窍,肺气不宣,鼻窍壅塞不通而不闻香臭。如《普济方·卷五十六》曰“风寒客于肺经,则鼻气不利。”

2.2 肺经郁热。肺经郁热,肃降失职,邪热上犯、壅塞鼻窍而不闻香臭。《脉证治方·卷之三》:“热壅清道,所以塞而不闻香臭矣。”

2.3 心脾两虚。《难经·四十难》曰:“心主臭,故令鼻知香臭矣。”心主嗅的功能有赖于心血的滋养,而心血源于脾胃化生。若脾胃气虚,气血化生不足,则鼻窍失养而不闻香臭。如《张氏医通·卷八》曰:“脾胃生发之气不能上升,邪害孔窍,故不利而不闻香臭。”

诊断

1 西医诊断

1.1 病史采集

了解嗅觉障碍患者的病史对于确定病因至关重要,医生需要详细询问患者的以下信息:发病原因、嗅觉损伤程度、对生活质量的影 响、病情发展、伴发疾病、外伤史及手术史、刺激性物质接触史、过敏史、家族病史、特殊用药史及治疗情况等。据报道,有 60% 的嗅觉障碍患者可自我感觉存在味觉障碍的症状(但味觉测试结果可显示正常)^[37],因此在询问病史时应同时关注患者的味觉状态。

1.1.1 发病原因

询问患者症状开始时间,是否有明确诱因。

1.1.2 嗅觉及味觉损伤程度

是否有困难区分不同的气味;是否有气味的浓度发生了变化;是否无法闻到某些特定气味;是否伴有味觉障碍或味觉变化,是否经常能闻到别人无法闻到的特殊气味。

1.1.3 对生活质量的影 响

嗅觉/味觉问题是否对日常生活产生了影响?如对食欲、饮食选择或烹饪能力的影响等;是否遇到了社交或情感方面的困扰?如感到孤立或沮丧等;

是否遇到了安全或卫生方面的问题?如无法嗅到煤气泄漏或变质食物的气味、无法察觉到危险气味(如烧焦的味道)等。

1.1.4 病情发展

病情从最初出现到目前为止是否有变化;是变得更严重还是有所缓解;嗅觉/味觉障碍呈持续性或波动性。

1.1.5 伴发疾病

是否有其他与嗅觉/味觉障碍同时存在的疾病或健康问题;是否被诊断出其他慢性疾病或系统性疾病;是否有过敏性鼻炎、哮喘、慢性鼻窦炎、鼻息肉、帕金森病、中风、癫痫等。

1.1.6 外伤史及手术史

是否发生了任何与鼻腔、鼻窦或颅骨相关的外伤;是否曾经接受过任何头部或面部手术;是否在外伤或手术后出现嗅觉的变化。

1.1.7 刺激性物质接触史

是否在日常生 活或工作场所中接触过任何刺激性物质,如化学品、有害气体等;是否曾经注意到在特定环境下嗅觉/味觉问题出现加重或改善。

1.1.8 家族病史

家族中是否有人患有其他嗅觉/味觉相关的疾病,例如先天性嗅觉缺陷、嗅觉神经疾病等。

1.1.9 特殊用药史

是否有正在使用的影 响嗅觉/味觉功能的药物。

1.1.10 治疗情况

是否正在服用或曾经使用过药物(中药、鼻喷激素、口服药物等)或治疗方法(手术、嗅觉训练等)来改善嗅觉/味觉问题,是否有改善。患者如有既往检查,应询问相关检查情况。

1.2 专科检查

可帮助寻找嗅觉障碍病因的耳鼻喉科相关专科检查包括鼻内镜、鼻腔鼻窦 CT、MRI 等,具体选用场景:

1.2.1 鼻内镜

鼻内镜检查是一种重要的诊断工具,可以提供直接的视觉信息,帮助医生评估鼻腔内的病变情况,是嗅觉障碍诊断的重要依据。患者因嗅觉障碍为主诉就诊时,无论是否合并其他鼻腔症状,均应首选鼻内镜检查,排除鼻腔炎症性疾病、鼻腔新生物等。在进行鼻内镜检查时,需特别注意:

①鼻腔黏膜的颜色和外观:观察鼻腔黏膜颜色是否正常,有无异常充血、肿胀或分泌物。

②结构的异常:观察鼻中隔、鼻甲、鼻窦等结构

是否存在异常,如偏曲、肥大或其他异常变化。

③鼻腔通畅性:检查鼻腔通道是否有阻塞或狭窄,有无鼻息肉样变、肿瘤等。

④嗅裂区域的观察:应仔细检查嗅裂区域,观察嗅区黏膜是否有肿胀、颜色异常,嗅裂区是否存在息肉等堵塞性病变。

1.2.2 鼻腔鼻窦 CT、MRI

CT 和 MRI 可为嗅觉通路成像提供信息,有助于医生评估鼻腔和鼻窦的结构和病变情况,以确定是否与嗅觉障碍有关^[38]。以 0.5~1mm 的层厚进行鼻窦和前颅底轴位 CT 扫描,并进行矢状位和冠状位重建。CT 可排除前颅底病变或其他疾病引起的继发性颅骨受累,包括评估骨重塑和/或破坏^[39]。MRI 成像可对嗅觉通路的外周和中央部分进行更详细的评估^[40,41]。患者因嗅觉障碍为主诉就诊,鼻内镜检查未发现明显异常时,建议进一步行鼻腔鼻窦 CT 及 MRI。

在进行鼻腔鼻窦 CT、MRI 检查时,需注意:①鼻腔和鼻窦解剖结构及通畅性:观察鼻腔和鼻窦的解剖结构,检查鼻腔通道是否有阻塞、狭窄或其他异常,如鼻中隔偏曲、鼻息肉或其他阻塞性病变,并观察其具体解剖定位毗邻等情况,尤其是与嗅觉相关的鼻窦(如筛窦)。嗅区 CT 评分是 Lund-Mackay 评分系统的改良版本,主要评估后组筛窦和上鼻甲水平的鼻腔情况,以上鼻甲前缘划分为嗅裂前区和嗅裂后区,计分标准:0 分计为无浑浊,1 分计为部分浑浊,2 分计为完全浑浊^[42,43]。②鼻腔和鼻窦结构破坏、肿块或肿瘤:观察嗅觉通路相关结构(如筛窦)及前颅底区域是否有骨折、骨破坏、肿块、肿瘤等异常。③嗅通路 MRI 检查:有条件的医院可行此检查,用于显示嗅区黏膜状态以及嗅球、嗅束和嗅沟形态。

1.3 主观评估及心理物理测试

1.3.1 嗅觉主观评估

嗅觉的主观评估是指通过患者自身的主观感受和描述来评估其嗅觉功能的方法。这种评估方法依赖于患者对自己的嗅觉体验和感知的描述,而非客观的测量数据,是评估嗅觉障碍的重要手段之一。

常用方式包括李克特量表(0~3)、视觉模拟量表(VAS,0~10cm)评估嗅觉特异性生活质量的工具是 52 个项目的嗅觉功能障碍问卷(QOD)及包含 7 个问题的简短版本^[43]。VAS 已被广泛应用于评估不同嗅觉障碍影响的研究中,如鼻息肉、过敏性鼻炎或脑外伤。

嗅觉的主观评估目前被用于嗅觉障碍治疗前后及鼻腔手术前后的嗅觉功能评估。这些测试应快速、可靠、价廉。

1.3.2 嗅觉心理物理测试(见表 1)

嗅觉心理物理测试包括嗅觉辨别测试(odor discrimination test, ODT)、嗅觉识别测试(odor identification test, OIT)及嗅觉阈值测试(odor threshold test, OTT),通过向受试者进行特定气味提问,获得更全面的嗅觉功能评估。

嗅觉辨别测试只能区分嗅觉功能正常或异常。要对嗅觉功能障碍进行更详细的评估,需要进行嗅觉识别和阈值测试。嗅觉识别测试可评估识别和区分不同气味的能力。嗅觉阈值测试为定量测试测量某些气味物质的嗅觉阈值水平,以量化嗅觉损失,是对嗅觉缺失程度(无嗅、少嗅或正常嗅)评估的有益补充。目前大多数使用正丁醇或苯乙醇(玫瑰气味)作为气味剂^[44]。从最弱的稀释液开始,找出患者能够检测到的最低浓度的气味剂。阈值测试不要求识别气味。

不同嗅觉测试因源于不同文化背景,在使用时具有地域局限性,另外嗅觉测试的局限性还表现在不能准确评估儿童、认知障碍患者等方面。一些测试的复杂性、试剂盒成本以及进行测试所需的时间使许多医生无法充分评估患者,这些测试往往在专业医学或检测中心进行。

鼻后嗅觉测试如 23 项糖果气味测试、7 项糖果气味测试可用于气味识别测试,通过口含不同气味糖果的方式利用鼻后通路测试嗅觉功能^[45]。操作简单,可用于儿童及家庭环境,与鼻前嗅觉测试结合使用可一定程度排除堵塞性嗅觉障碍。

表 1 常用嗅觉心理物理测试

测试名称	检测指标	可靠性系数	测试优缺点
CCRC ^[46] (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) 嗅觉测试	识别, 阈值	识别:0.60; 阈值:0.68	需约 30min 完成。 易于制造且成本低廉,但耗时长,必须由专业人员进行操作,不适用于大规模的流行病学研究。
UPSIT ^[47] (University of Pennsylvania Smell Identification Test)	识别	0.94	需约 20min 完成。 适合大样本研究和与疾病相关的研究。无需要训练有素的人员进行操作,患者可以在家中进行测试,体积小,易于操作,容器密封,减少了挥发性和气味浓度逐渐降低的问题。

测试名称	检测指标	可靠性系数	测试优缺点
T&T 嗅棒 ^[48] (Threshold & Taste) 嗅棒测试	识别, 阈值	识别: 0.33-0.45; 阈值: 0.56-0.71	需约 5min 完成。 在亚洲经常使用(日本、韩国、中国台湾等), 着重于阈值测定, 可能不能全面地评估嗅觉的其他方面, 如辨别和辨认。
Sniffin' Sticks ^[49]	辨别, 识别, 阈值	0.72/0.93	需约 15min 完成。 可全面评估嗅觉功能, 成本较高, 存在文化差异影响。
COT ^[50] (Cross-Cultural Smell Identification Test) 跨文化嗅觉识别测试	识别, 阈值	0.87	约需 9min 完成。 旨在跨越不同文化背景, 可以在不同文化和语言环境下使用。中国香港人群中已验证。
BAST- 24 ^[51] (Brief Smell Identification Test - 24) 24 项简要嗅觉识别测试	识别, 阈值, 记忆	-	测试时间短, 适用于快速嗅觉评估; 可用于大规模流行病学研究。涵盖的嗅觉方面较少, 不能全面评估嗅觉功能。

1.4 客观评估

嗅觉的客观评估是基于嗅觉刺激物引起的中枢神经系统变化的检测。对于无法合作或无法进行主观评估的患者, 客观评估是检测嗅觉水平的唯一方法。客观测试不需要患者的积极配合, 记录大脑对气味刺激的反应。通常使用浓度很低的单一物质。优点是不需要患者的积极参与, 缺点是需要非常复杂的设备、大量的时间和空间, 从而延误检查。常见的嗅觉客观检测方法如下:

1.4.1 化学感觉事件相关电位(Olfactory Chemosensory Event-Related Potentials, ERPs)

ERPs 是嗅觉系统的电生理测试, 作为评估嗅觉功能的更客观的诊断工具^[52]。通过外部电极收集患者在闻到气味时的电活动(嗅球和/或额叶皮层), 根据年龄制定标准数据^[53]。化学感觉 ERPs 可由选择性嗅觉刺激(称为嗅觉 ERPs[oERPs])或相对选择性三叉神经刺激(称为三叉神经 ERPs[tERPs])引起(三叉神经系统的作用是检测环境中的有害刺激)^[54]。ERPs 操作复杂, 对仪器和场景有一定要求, 在嗅觉损伤的司法鉴定中具有权威性, 临床上亦有开展。

根据国际标准 10/20 法, 在头皮的 Fz、Cz 和 Pz 处记录持续时间为 2048 毫秒的脑电图(Electroencephalogram, EEG)读数, 使用最负峰值(N1)和最正峰值(P2)波的潜伏期和振幅作为 ERPs(包括 oERPs 和 tERPs)的评价指标。潜伏期延长、振幅变小提示嗅觉功能受损。

1.4.2 嗅觉电图(Electro Olfactogram, EOG)

EOG 通过鼻内电极记录鼻嗅上皮细胞电活动的大小。当气味激活细胞受体时, 会以此产生负电位一恢复电位, 可通过放置在嗅上皮表面或其附近的电极进行测量。由于对鼻内电极的耐受性低以及放置电极的困难, 嗅电图目前常应用于实验室场景。

1.4.3 嗅觉功能磁共振成像(fMRI)

嗅觉 fMRI 通过检测血红蛋白中氧含量信号变化, 在受试者执行特定任务时以无创方式研究大脑活动, 直接观察嗅觉刺激引起的中枢变化。嗅觉 fMRI 可确定在嗅觉刺激下大脑不同区域被激活的皮质区域。最新研究利用静息态 fMRI 扫描的区域同质性(ReHo)评估慢性鼻窦炎伴嗅觉功能障碍患者的脑功能变化, 为利用 fMRI 评估嗅觉功能提供了新思路^[55]。由于实用性及成本, 目前 fMRI 很少用于嗅觉改变的临床评估^[56]。

1.5 其他系统性全身检查

临床研究发现嗅觉与神经系统障碍之间存在广泛联系。焦虑、抑郁、躁狂等精神系统障碍患者可出现愉悦气味的识别功能障碍^[57], 当发现就诊患者对愉悦气味识别存在障碍且精神状态不稳定时, 可选择使用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、蒙哥马利阿斯伯格抑郁量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)、状态-特质焦虑量表(State Trait Anxiety Inventory, STAI)、杨氏躁狂状态评定量表(Young Mania Rating Scale, YMRS)等进行评分, 或者建议患者到相关科室进行诊疗。嗅觉障碍与各类神经退行性疾病, 如帕金森氏病、阿兹海默症、亨廷顿舞蹈病等, 均存在明显关联^[58], 嗅觉障碍可作为这类疾病早期症状的辅助诊断。因此遇到老年性嗅觉障碍患者且排除鼻腔鼻窦疾病因素后, 可对其进行神经系统查体, 并建议到神经内科完善相关检查, 与神经退行性疾病造成的嗅觉障碍进行鉴别。

2 中医诊断

2.1 病史

部分病人有外感六淫, 或素体脾胃虚弱, 或内伤饮食劳役, 或病久体虚等病史。

2.2 证候表现

2.2.1 外邪侵袭证

嗅觉减退或丧失,可伴鼻塞、流涕、恶寒或发热。风寒袭肺者舌质淡,苔薄白,脉浮紧;风热犯肺者舌苔薄黄,脉浮数;湿热郁肺者可伴有头昏闷胀、乏力、干咳,舌红苔黄腻,脉滑数。检查见鼻黏膜淡白或红,鼻甲肿大,鼻道可有涕。

2.2.2 肺经郁热证

嗅觉减退或丧失,可伴鼻干、鼻塞,咽痒、口干烦热。舌质红,苔白或黄,脉数。检查见鼻黏膜色红或暗红,鼻甲肿胀。

2.2.3 心脾两虚证

嗅觉减退或丧失,可伴面色萎黄,食少腹胀,神疲乏力,少气懒言。舌淡胖,边有齿痕,苔薄白,脉弱。检查见鼻膜淡白或灰白,下甲肿大光滑或不肿。

2.3 治疗

嗅觉障碍的治疗首先需明确嗅觉障碍的病因,针对不同的病因采取不同的诊疗策略。

2.3.1 嗅觉训练

嗅觉训练是目前嗅觉障碍最重要的治疗方法,可以用于治疗多种病因导致的嗅觉障碍,包括上呼吸道感染后、神经系统减退性、外伤性、特发性疾病及鼻窦炎术后^[59-61],是目前有高 1A 类证据支持的治疗方法。治疗原理主要是通过让患者反复加强嗅闻不同种类的嗅剂,来提高嗅觉功能。一项包含 13 个随机对照临床研究的荟萃分析显示,嗅觉训练对不同程度嗅觉能力的提高都有显著的作用,对嗅觉识别、辨别和 TDI 评分有较大的促进作用,对气味检测阈值有轻到中等影响^[62]。嗅觉训练的方法由 Hummel 等^[63]于 2009 年首先提出,是指使用苯乙醇(玫瑰)、桉叶醇(桉树)、香茅醇(柠檬)、丁香醇(丁香)4 种气味刺激嗅觉功能恢复,每天早餐前及睡前各进行一次训练,每种气味嗅闻 10~20s,休息 10s 淡化前一种气味,再依次嗅闻其他几种味道,坚持 4~6 个月的疗程,如果在第 3 个月时更换嗅剂种类,训练效果更佳^[64]。目前中国市场上可供选择的有曙瑞嗅觉训练产品,由玫瑰、桉树、柠檬及丁香四种标准化精油组成。

2.3.2 药物治疗

糖皮质激素是治疗嗅觉障碍最常用的药物,可分为鼻用糖皮质激素及全身使用的糖皮质激素。对于慢性鼻窦炎导致的嗅觉障碍,鼻用糖皮质激素不仅可以缓解局部炎症,对嗅觉功能也有显著的改善作用^[65]。全身糖皮质激素一般推荐口服小到中等剂量短程治疗(小于 1 个月),可逐渐减量,如可使用泼尼松 0.5mg/kg/d。荟萃分析表明,使用局部或全身

糖皮质激素后,患者的主观嗅觉及物理嗅觉检测都优于对照组^[66]。需要注意的是,在使用鼻用糖皮质激素时,由于药物主要沉积于中鼻道及下鼻道,很难直接作用于嗅区黏膜^[67],推荐使用带有增压长喷头的鼻喷剂^[68],或者使用“Kaiteki”体位^[69],即让患者处于侧躺位,更有利于药物作用于嗅区。

近些年来,单克隆抗体治疗慢性鼻窦炎的过程中也显示患者嗅觉有不同程度的改善^[70],不过此类药物并不用于单纯嗅觉障碍患者。

其他的药物包括茶碱、维生素 A、 α -硫辛酸等,这些药物在早期的病例研究中显示出了部分疗效,但仍缺乏强有力的临床试验,特别是随机对照试验和荟萃分析^[25]。

2.3.3 手术治疗

由鼻炎、鼻窦炎、解剖结构异常以及部分肿瘤导致的嗅觉障碍,手术治疗后,部分患者的嗅觉可以得到改善。有研究表明,中鼻甲切除术有利于术后溴素流量增加^[71]。研究显示,非嗜酸性鼻窦炎手术后嗅觉改善比嗜酸性鼻窦炎更明显^[72]。

对于因鼻部良性或恶性肿瘤导致嗅觉障碍的患者,需要根据病理情况,来选择手术或者放化疗,如嗅觉障碍由于肿物阻塞所致,部分患者术后嗅觉可以恢复。

2.3.4 中医治疗

古代文献在治疗“鼻不闻香臭”方面有着丰富的记载,散见于《黄帝内经》、《难经》、《诸病源候论》、《普济方》和《太平圣惠方》等中医经典著作中^[73],现代医家也多有报道,主要包括辨证使用中医药和针灸治疗^[74-80]。

2.3.4.1 中药治疗

①外邪侵袭:主要包括风寒袭肺、风热犯肺和湿热郁肺。

治法:疏风散邪、宣肺通窍。

方药:风寒型:可选用通窍汤或桂枝汤加减,也可选用中成药散风通窍滴丸或鼻炎片。

风热型:可选用银翘散或桑菊饮加减,也可选用中成药银翘片或疏风解毒胶囊。

湿毒型:湿温初起方选桑菊饮或银翘散;中后期用甘露消毒丹合苍耳子散加减,成药如宣肺败毒颗粒。

②肺经郁热

治法:清宣肺气,通利鼻窍。

方药:辛夷清肺饮加减。成药如香菊胶囊、苍耳子鼻炎胶囊等可酌情选用。

③心脾两虚

治法:健脾益气,养血通窍。

方药:归脾汤或补中益气汤加减。成药可选用归脾丸、补中益气丸、附子理中丸等。

中药内服治疗鼻不闻香臭需要从整体出发,辨证施治。

2.3.4.2 针灸治疗

针灸治疗被广泛应用于本病,通过刺激特定的穴位,能调整气血运行,促进嗅觉功能恢复。

(1) 针刺治疗

①体针:可以肺、胃、大肠三经为主,常用穴位如迎香、合谷、列缺、印堂;再配合局部取穴,如内迎香、上迎香、鼻根等^[81]。

②头针。穴取百会、上星、通天、风池,应用重复捻转手法,捻转 3~5min,频率 200 转/min 左右^[82]。

③针刺蝶腭神经节:选用蝶腭神经节进行针刺^[78],联合嗅觉训练通过调整交感与副交感神经功能的平衡,能改善患者嗅觉功能^[83]。

(2) 穴位注射

穴位可取迎香穴,或配印堂、合谷等穴,药物可选用维生素 B12 或弥可保注射液^[79,83,84]。

此外,《针灸集成·卷二》记载了灸法的应用:“鼻不闻香臭,凶会天柱水沟并灸”针灸与穴位注射也可以联合使用^[84],能够明显改善病毒感染后嗅觉障碍的嗅觉功能,提高患者生活质量。

2.3.4.3 针药结合

针灸与中药联合使用,具有内外兼治的优势,疗效肯定^[77,80,85,86]。

2.3.4.4 鼻部按摩

《杂病源流犀烛·卷二十三》提出迎香穴按摩方法:“用中指指尖于掌心搓捻极热,熨搓迎香二穴,可时搓时运,兼行后功,此法治不闻香臭”。采用大鱼际或中指指腹按摩迎香穴,通过穴位刺激作用,能促进局部血液循环,改善嗅觉。

嗅觉障碍的病因学分类

目前,西医领域,如根据病因对嗅觉障碍分类,可分为 8 类,分别是^[25]:

1. 感染相关性嗅觉障碍
2. 鼻部炎症疾病相关性嗅觉障碍
3. 老年性及神经系统疾病相关性嗅觉障碍
4. 外伤性嗅觉障碍
5. 鼻颅底肿瘤相关性嗅觉障碍
6. 先天性嗅觉障碍
7. 药物及毒物相关性嗅觉障碍
8. 特发性及其它相关疾病导致的嗅觉障碍

1 感染相关性嗅觉障碍

1.1 非 COVID-19 相关感染后嗅觉障碍

● 概述

上呼吸道感染是嗅觉障碍的另一个常见致病因素^[87,88],通常女性患者多于男性。通常发病突然,患者有时无法及时注意到嗅觉障碍与上呼吸道感染之间的联系。常见病原体为病毒,包括普通感冒病毒、流感病毒、副流感病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)等^[89,90],也可能为细菌、真菌、微生物等^[91]。可能的致病机制包括:①鼻腔黏膜肿胀阻碍气味分子进入嗅裂,与嗅觉受体结合;②嗅裂处神经上皮出现鳞状上皮化生或被呼吸上皮取代^[92,93];③嗅神经元细胞数量减少、分布位置及形态发生改变^[94];④嗅觉受体数量减少^[93]。

● 诊断

具有明确的相关病原体感染病史,如上病毒感染病史,不伴随其他鼻部症状。有时感染不易被患者主观察觉,询问病史时应针对患者的感染后其他相关临床症状进行询问,重点了解患者感染与嗅觉、味觉障碍发生的前后关系,并完善鼻科相关检查排除其他病因。

主观评估及心理物理学测试可显示不同程度嗅觉障碍。ERPs 检测中,οERP 和 tERP 波无法引出或 N1 和 P2 波的潜伏期延长、振幅变小。鼻内镜检查和鼻腔鼻窦 CT 检查显示无其他因素导致的阻塞性或炎症性嗅觉障碍,鼻颅底及嗅通路 MRI 显示无占位性病变。

● 治疗及预后

感染后嗅觉障碍自愈率可达 30%~80%^[95],可选用的治疗方式包括:

①嗅觉训练:嗅觉训练对感染后嗅觉障碍具有良好的作用效果,3 个月的嗅觉训练即可获得好的疗效^[63],长期(延长至 9 个月)^[64]、适当高浓度^[96]的嗅觉训练可使感染后嗅觉障碍患者长期获益。

②药物治疗:全身和局部使用皮质类固醇激素常应用于临床治疗中^[97,98],但目前尚无证据显示口服及鼻喷皮质类固醇激素对感染后嗅觉障碍有确切疗效,仅对改善鼻腔炎症状态有一定作用,使用时需结合患者病情及其副作用综合考虑。糖皮质激素联合其他药物(如银杏叶提取物、维生素 B 等)治疗效果优于单用糖皮质激素。鼻用维生素 A 滴剂、口服卡罗维林和 α-硫酸锌对治疗伤感后嗅觉障碍患者也有一定疗效。

③中医治疗:可参考中药治疗“外邪侵袭”内容,辨清风寒、风热、湿毒,采用相应方药。

1.2 COVID-19 相关感染后嗅觉障碍

●概述

COVID-19 相关感染后嗅觉障碍是指在感染新冠病毒(SARS-CoV-2)后,患者出现嗅觉功能异常或完全丧失嗅觉的症状,通常与味觉异常(包括味觉丧失或异常)同时出现。既往报道中,全球平均有40~50%的感染者出现嗅觉障碍症状^[2,3],包括嗅觉功能减退或丧失、嗅觉倒错甚至幻嗅^[99,100]。嗅觉障碍在COVID-19患者中是其他症状之前出现的早期指标之一,在某些患者中可能为唯一症状^[101-103],持续数周或数月。

发病机制目前尚未明确,目前认为原因包括:

①传导性嗅觉功能障碍:嗅裂和上鼻道黏膜组织的局部炎症和水肿而导致吸入空气阻塞;②感觉神经性嗅觉功能障碍:病毒感染后嗅上皮继发性炎症反应导致气味结合受体分子的数量或功能改变、嗅觉感觉神经元功能障碍^[104];③嗅上皮中其他类型细胞功能丧失:如COVID-19病毒与支持细胞表面受体结合进入细胞,导致细胞功能障碍^[105]。

●诊断

具有明确的COVID-19感染病史(病毒核酸或抗体检测阳性),COVID-19感染康复后嗅觉障碍未好转,可伴有味觉障碍,可短期伴随其他鼻部症状。询问病史时应重点了解患者COVID-19感染与嗅觉、味觉障碍发生的前后关系,并完善鼻科相关检查排除其他病因。

主观评估及心理物理学测试可显示不同程度嗅觉障碍。ERPs检测、鼻内镜检查和鼻腔鼻窦CT、鼻颅底及嗅通路MRI结果与常规感染相关性嗅觉障碍类似。

●治疗及预后

COVID-19相关感染后嗅觉障碍有较高的自愈率,6个月内自愈率约为95%^[106]。当嗅觉障碍存在持续超过2周,可考虑进行治疗。现有治疗方式对COVID-19相关感染后嗅觉障碍的疗效尚不完全清楚。

①嗅觉训练:目前认为嗅觉训练是COVID-19相关感染后嗅觉障碍的推荐治疗手段。

②药物治疗:目前不建议长期使用口服及鼻喷皮质类固醇,有益证据不足且存在潜在伤害风险。感染COVID-19之前使用鼻内类固醇的患者(如过敏性鼻炎),应继续使用此类药物^[107]。

③中医治疗:新冠病毒感染后出现的嗅觉障碍,中医辨证属于湿毒外袭、鼻窍不利,参考中药治疗“外邪侵袭”内容。

2 鼻部炎症疾病相关嗅觉障碍

●概述

鼻部炎症性疾病是临床中嗅觉障碍的主要病因之一。慢性鼻窦炎是导致嗅觉障碍最常见的鼻部炎症性疾病类型,有报道显示67%~78%的慢性鼻窦炎患者伴有嗅觉障碍。目前慢性鼻窦炎根据炎症内在型分成2型和非2型炎症两大类^[108]。一项多中心研究报道高达86.1%的2型慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP 2型)患者表现不同程度嗅觉障碍^[109]。中线性慢性鼻窦炎是一类典型的2型慢性鼻窦炎,嗅觉障碍是其主要临床表现^[110]。变应性鼻炎是经典的2型鼻黏膜炎症性疾病,与慢性鼻窦炎临床表现有明显的重叠^[111]。大约20%~40%的过敏性鼻炎患者会发生嗅觉障碍,其严重程度低于慢性鼻窦炎^[112]。常年性过敏性鼻炎患者嗅觉障碍的比例和程度均明显高于季节性过敏性鼻炎患者。

慢性鼻窦炎或过敏性鼻炎引起的鼻腔黏膜充血水肿、嗅裂息肉阻塞导致气味分子到达嗅区受阻,即为传导性嗅觉障碍。此外,嗅区局部慢性炎症反应造成的神经性嗅觉功能障碍也是鼻部炎症疾病相关嗅觉障碍的主要原因^[113]。另一方面,慢性鼻窦炎患者大脑皮层中嗅觉相关区域白质和灰质的结构和完整性也发生了变化。因此,鼻部炎症疾病相关嗅觉障碍涉及传导性、神经性及中枢性三个方面的因素^[114]。

●诊断

鼻部炎症疾病相关嗅觉障碍的诊断主要依据病史、临床表型、鼻内镜检查、嗅觉功能检查、鼻窦CT扫描等。嗅觉减退常呈渐近性、波动性改变,其波动性特征是慢性鼻窦炎相关嗅觉障碍的重要表现。患者很少伴有嗅觉倒错^[115]。同时伴有鼻塞、脓涕、头痛、阵发性喷嚏等症状。鼻内镜检查可见鼻腔及嗅区黏膜充血、肿胀、息肉样变或有异常分泌物。嗅觉心理物理学检查可显示不同程度嗅觉障碍。鼻窦CT显示窦口鼻道复合体或鼻腔鼻窦黏膜炎性病变,嗅区黏膜增厚或有软组织密度影。

●治疗及预后

①药物治疗

药物治疗是慢性鼻窦炎的初始治疗方式,其中鼻用糖皮质激素是慢性鼻窦炎药物治疗的一线治疗用药。荟萃分析发现多种鼻喷激素制剂均能够明显改善慢性鼻窦炎患者的主观嗅觉评分。

严重复发性鼻息肉患者,无全身激素使用禁忌症情况下可给予短期口服糖皮质激素治疗。口服激素能够明显改善慢性鼻窦炎患者的主观嗅觉评分^[6]。

局部鼻用激素也能明显改善过敏性鼻炎患者

的嗅觉功能^[112]。

②手术治疗

内镜鼻窦外科手术是在药物治疗无改善情况下慢性鼻窦炎患者最有效的治疗方式。荟萃研究分析证实内镜手术能够明显改善慢性鼻窦炎患者的主客观嗅觉功能^[116]。

③生物治疗

近年来针对 CRSwNP 2 型炎症的单克隆抗体药物陆续问世,为 2 型难治性慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者带来新的治疗选择^[65]。荟萃研究分析发现度普利尤单抗、奥马珠单抗和美泊利单抗均能明显改善 CRSwNP 患者的嗅觉功能^[117]。欧洲过敏科学和呼吸疾病科研和教育论坛(The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases, EUFOREA)生物制剂治疗 CRSwNP 专家共识中将嗅觉评分作为生物制剂治疗 2 型 CRSwNP 的适应症选择标准及疗效评价指标^[118]。

④嗅觉训练

近期病例报道发现嗅觉训练能够明显改善鼻窦炎手术后嗅觉功能,未来仍需高质量的随机对照研究予以证实^[60]。

⑤中医治疗:

鼻鼽(过敏性鼻炎),中医辨证主要分为肺气虚寒、脾气虚弱、肾阳不足和肺经郁热四个证型:肺气虚寒证,治法宜温肺益气、祛风散寒,方药如小青龙汤加减,亦可用玉屏风散合苍耳子散或用温肺止流丹。脾气虚弱证,治法为健脾益气,升阳通窍,方药用补中益气汤加减,也可用四君子汤合苍耳子散加减。肾阳不足证,治法温补肾阳,固肾纳气,方药金匱肾气丸加减。肺经郁热证,治法清宣肺气,宣通鼻窍,方用辛夷清肺饮加减^[119]。临床常用的中成药较多,如玉屏风颗粒、辛芩颗粒、通窍鼻炎颗粒等,均可酌情选用。

鼻渊(慢性鼻窦炎),中医辨证分为肺经风热、胆腑郁热、脾胃湿热、肺气虚寒、脾气虚弱五个证型。证属肺经风热,治法疏风清热、宣肺通窍,方用银翘散合苍耳子散加减。证属胆腑郁热,治法清泻肝胆、利湿通窍,方药龙胆泻肝汤合苍耳子散加减。证属脾胃湿热,治法清热利湿、化浊通窍,方用甘露消毒丹合苍耳子散加减。证属肺气虚寒,治法温肺固表、散寒通窍,方用温肺止流丹合玉屏风散加减。证属脾气虚弱,治法健脾益气、利湿通窍,方选参苓白术散加减^[120]。中成药如鼻窦炎口服液、鼻渊舒口服液、藿胆丸、龙胆泻肝丸等,可酌情选用。

3 老年性及神经系统疾病相关性嗅觉障碍

●概述

流行病学研究显示,随着年龄增长嗅觉功能存在逐渐降低的趋势,老年人的气味辨别能力下降明显。老年性嗅觉功能障碍的可能致病机制包括:①嗅上皮中黏膜纤毛功能减退,嗅上皮面积减少,黏膜血流量减少、萎缩;②损伤因素(病毒感染、炎症、毒素等)逐年积累于嗅上皮中,导致嗅上皮中神经元死亡增多,再生能力下降,神经元数量减少,功能减退^[121];③嗅球传入神经纤维减少,嗅球体积逐渐缩小,嗅觉相关大脑皮层萎缩^[122,123]。

另外,嗅觉障碍与神经退行性疾病关系密切。如阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)和帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)在临床确诊前往往有几年甚至数十年的进展期,嗅觉功能减退是 AD 和 PD 等神经退行性疾病的前驱症状,早于典型的运动症状和认知障碍^[124]。神经退行性疾病相关的嗅觉障碍主要与相关蛋白变性早期发生于嗅球及与嗅觉相关的大脑皮层有关^[58]。

●诊断

主要根据病史、主观评估(例如视觉模拟量表、嗅觉功能障碍问卷等)、心理物理学测试结果明确诊断。气味辨别、气味识别及气味阈值存在不同程度的下降,气味筛选能力下降是年龄相关性嗅觉障碍中出现的主要症状^[125],男性患者多于女性。通过 ERPs 检测、鼻内镜检查和鼻腔鼻窦 CT、鼻颅底及嗅通路 MRI 排除其他疾病。

可能发生嗅觉障碍的神经退行性疾病包括阿尔兹海默症、帕金森氏病、路易体病、亨廷顿病等,主要累及中枢神经系统。嗅觉障碍可作为早期症状的辅助诊断,因此老年性嗅觉障碍患者建议到神经内科完善相关检查,与神经退行性疾病造成的嗅觉障碍进行鉴别。

●治疗及预后

老年性嗅觉障碍目前无特效治疗方式,同时伴有鼻腔鼻窦炎症性疾病的老年人可治疗炎症,嗅觉训练对老年性嗅觉障碍具有一定的作用^[126,127],且可一定程度上延缓神经退行性疾病进展。老年性嗅觉障碍预后较差。

中药治疗。可参考“脾胃气虚”进行辨治,用补中益气汤加减,成药如补中益气丸、四君子丸。若伴有肾虚表现,如腰膝酸软、形寒肢冷、神疲乏力、耳鸣等,治法宜温补肾气,方用肾气丸加减,成药如六味地黄丸、金匱肾气丸、知柏地黄丸、杞菊地黄丸、归芍地黄丸等可酌情选用。

4 外伤性嗅觉障碍

●概述

头部外伤引起的嗅觉障碍占到嗅觉专科门诊患者的16~39%。外伤性嗅觉障碍主要表现为嗅觉丧失,也可为嗅觉减退等^[128]。

头部外伤造成嗅觉障碍的机制包括:①头部对冲伤导致嗅丝断裂,造成嗅觉信号无法传导至相应皮层区域;②脑组织挫伤或出血损害引起中枢嗅觉障碍^[129,130];③鼻腔框架结构骨折引起鼻腔黏膜肿胀,血凝块形成,进而导致气味分子到达嗅区黏膜的嗅觉受体受阻,造成传导性嗅觉障碍^[131]。

部分外伤性嗅觉障碍患者在创伤后即可主诉嗅觉丧失,也有可能延迟表述。延迟表述可能与患者创伤后回到平时生活环境中才会注意到嗅觉损失。延迟表述还可能反映损伤类型,即非嗅神经剪切损伤,而是嗅觉中枢进行性水肿造成的损伤。外伤性嗅觉障碍一旦发生,一般不会发生波动。患者通常还伴有幻嗅^[132]。

●诊断

诊断主要根据明确的头部外伤史,同时排除其他病因所致的嗅觉障碍。该类患者还可伴有鼻塞、鼻出血、味觉障碍等症状,或颅内出血、颅底骨折、脑脊液鼻漏等合并症,还可伴有其他颅神经损伤甚至精神异常等。鼻内镜检查急性期可见鼻腔黏膜充血水肿、鼻出血、鼻中隔偏曲、嗅裂肿胀等。嗅觉心理物理检查中T&T嗅觉计测试法检测的嗅觉察觉阈和识别阈分数增高;嗅棒测试TDI总分<30分。oERPs表现为N1和(或)P2波潜伏期延长,波幅降低或消失。头面部及鼻窦CT可表现为颅骨骨折,尤其是前颅底骨折,可伴有颅内出血等;MRI可表现见嗅觉通路(嗅球、嗅束、嗅沟及额叶、眶回、直回等区域)不同程度损伤以及嗅球体积缩小。临床推荐MRI评估诊断外伤性嗅觉障碍。

●治疗及预后

①嗅觉训练:推荐外伤性嗅觉障碍患者采用嗅觉训练。前瞻性研究报道嗅觉训练改善外伤性嗅觉障碍患者的有效率达到33%^[133]。嗅觉训练还能明显改善嗅觉丧失患者的嗅觉察觉阈和嗅觉减退患者的识别力^[134]。

②药物治疗:过去的研究中发现鼻喷激素对外伤性嗅觉障碍改善率为25%~29%,口服激素也可改善部分患者的嗅觉功能。锌剂^[87,135]如葡萄糖酸锌联合口服泼尼松治疗或者鼻喷激素治疗优于单纯口服或鼻喷激素治疗^[136]。

外伤性嗅觉障碍预后明显差于上感后嗅觉障碍。大约30%的外伤性嗅觉障碍患者可恢复嗅觉功

能。恢复程度取决于嗅觉通路损害的部位和程度。头部轻度损伤无筛板骨折,无嗅球脑软化,深嗅窝,嗅觉减退或嗅觉倒错预后较好^[134,137]。针对外伤性嗅觉障碍,目前仍缺乏上述治疗策略的随机对照研究,尚无统一的治疗方案。

中医治疗可参考中医“血瘀证”进行论治,治法宜活血化瘀、通窍促嗅,方用通窍活血汤加减,成药如血府逐瘀胶囊、三七通舒胶囊等可酌选。

5 鼻颅底肿瘤相关性嗅觉障碍

●概述

部分发生于鼻腔鼻窦、前颅底区域的肿瘤性疾病可能与嗅觉障碍相关,曾有研究报道未经治疗的头颈肿瘤患者中约有90%存在嗅觉障碍^[138]。鼻腔鼻窦部位的肿瘤病变可引起鼻腔黏膜充血水肿、肿物阻塞嗅裂等,阻碍气味分子到达嗅区,产生传导性嗅觉障碍。少数发生于嗅神经及其周围结构的肿瘤,如嗅神经母细胞瘤、嗅沟脑膜瘤、累及嗅皮层的额叶胶质瘤等,可造成嗅觉传导通路的各级结构病变,产生神经性或中枢性嗅觉功能障碍^[139-141]。另一方面,鼻颅底肿瘤的一些治疗手段,如前颅底切除术、鼻中隔黏膜瓣制作、经蝶鞍区肿瘤切除等操作对嗅区黏膜存在损伤^[66,142],放疗及化疗等治疗方式也可导致嗅觉障碍^[143]。

●诊断

鼻腔鼻窦-前颅底肿瘤相关嗅觉障碍的诊断主要依据病史、临床表现、鼻内镜检查、影像学检查、嗅觉功能检查等。患者常伴有鼻塞、出血、脓涕、头痛等症状。鼻内镜检查可见鼻腔新生物累及或遮挡嗅裂,或嗅区黏膜充血、肿胀等。患者的嗅觉测试结果可呈现不同程度的嗅觉障碍。鼻窦CT或MRI等影像学结果可表现为鼻腔鼻窦、前颅底、嗅裂等区域异常软组织密度影。肿瘤的诊断依靠活检病理证实。

●治疗及预后

鼻颅底肿瘤相关的嗅觉障碍的治疗以治疗原发肿瘤为主。绝大多数病理类型的鼻颅底肿瘤采取以内镜下手术切除结合放疗和化疗等辅助治疗方式的综合治疗策略。针对鼻颅底肿瘤相关嗅觉障碍的治疗,目前尚无统一的治疗方案,也缺乏关于治疗策略的随机对照研究。

中医治疗可参考中医“积聚”“鼻菌”进行辨证施治。以扶正抗癌为原则:气虚为主者益气,方用四君子汤、或补中益气汤加减;血虚者补血,用当归补血汤、或圣愈汤、归脾丸加减;阴虚者养阴增液,用增液汤、六味地黄汤、养阴清肺汤加减;阳虚者益气

温阳,玉屏风散、金匱地黄丸、右归丸等可酌选。若证属痰浊结聚,治法化痰散结、健脾和胃,方用清气化痰丸加减;证属气滞血瘀,治法活血化瘀、行气散结,方用丹桅逍遥散加减;证属火毒困结,治法泻火解毒、疏肝散结,方用柴胡清肝汤加减。

6 先天性嗅觉障碍

●概述

先天性失嗅是一类较为罕见的嗅觉障碍性疾病,占到嗅觉障碍患者的3%~5%。先天性失嗅包括两种类型:一类是综合征型,如Kallmann综合征、疼痛不敏感综合征等;另一类是孤立型先天性失嗅^[144,145]。Kallmann综合征是一类较为常见的先天性失嗅。通常在12~16岁儿童中确诊。嗅觉障碍与嗅球嗅沟发育不良或未发育以及嗅觉神经数目和成熟度有关。该病是一种低促性腺素性功能减退症,通常表现出生时嗅觉丧失或严重嗅觉减退,同时伴有性器官发育不良等缺陷。疼痛不敏感综合征由SCN9A基因突变导致,患者表现为先天性失嗅及对疼痛不敏感^[146]。其他先天性失嗅相关综合征还包括CHARGE综合征,综合征型纤毛病以及全前脑畸形等。

孤立性先天性失嗅可能与鼻腔鼻窦解剖畸形损害气味分子向嗅上皮的传导(例如后鼻孔闭锁和嗅裂发育不良),嗅觉信号通路传导异常或嗅觉处理中枢病变所致^[147]。遗传因素可能也发挥一定作用,基因测序发现部分先天性失嗅患者存在CNGA2和TENM1突变^[148-151]。

●诊断

临床诊断主要依靠自幼无嗅觉的病史、家族遗传史以及主、客观嗅觉功能检测结果。患者表现为完全型失嗅。oERPs表现为N1-P2波形引不出,波形无规律。MRI是先天性失嗅的重要影像诊断工具,特征性影像学表现包括:双侧对称或非对称性嗅球结构消失或发育不全,嗅沟变浅(嗅沟深度<8mm),其中嗅沟深度变浅的层面出现在眼球平面之后,是诊断先天性失嗅的重要特征;MRI还可显示嗅球皮层灰质容积减小^[152]。先天性失嗅患者还需要到内分泌科、儿科等科室评估是否伴有其他系统的发育异常,明确综合征类型先天性失嗅。综合征型和部分具有家族遗传史的先天性失嗅患者可检测到典型的基因突变位点或异常基因片段,分子诊断协助明确综合征类型。

●治疗及预后

由于发病机制不明,目前临床缺乏有效的治疗手段。针对特点突变基因,基于CRISPR或者短链

siRNA等基因编辑工具开发基因治疗时先天性嗅觉障碍的未来方向。

先天性失嗅常表现完全性嗅觉丧失,嗅觉功能恢复预后差。

7 药物及毒物相关性嗅觉障碍

●概述

某些药物或毒素暴露可能导致嗅觉障碍。致病物质包括重金属(镉、锰等)、杀虫剂、除草剂、化疗药物和其他药物。大部分药物及毒物对嗅觉的影响具有剂量和时间依赖性,致病机制与具体的药理及毒理性质有关,可能破坏嗅黏膜、嗅神经元、嗅觉受体、嗅觉神经环路、嗅球及嗅觉皮层等。目前已有报道的可产生嗅觉障碍的试剂包括酸、苯、镉、氯、乙酸乙酯、甲醛、联氨、硫化氢、铅、汞、氮气、油漆溶剂、二氧化硅、三氯乙烯、葡萄糖酸锌;药物包括盐酸可卡因、盐酸普鲁卡因、盐酸丁卡因抗菌素、氨基甙类抗生素、大环内酯类、青霉素、四环素、抗甲状腺药物、丙硫氧嘧啶、硫脲嘧啶化疗、 α 受体拮抗剂。

●诊断

目前关于药物及毒物相关性嗅觉障碍的报道和研究尚不系统,多源于患者的主观判断,证据等级缺乏可信度。当患者排除其他可能导致嗅觉障碍的因素,且有特定药物和毒物接触史,可进行诊断。

●治疗及预后

立即与可能导致嗅觉障碍发生的药物或者毒物脱离接触,并进行嗅觉训练等治疗方式。目前尚缺乏特发性嗅觉障碍的预后资料。

8 特发性及其它相关疾病导致的嗅觉障碍

●概述

特发性嗅觉障碍是指病因不明确的嗅觉障碍,是在排除其他已知嗅觉障碍病因后的诊断,占到嗅觉障碍患者16%~24%^[148]。发病多见于成人,慢性病程多见,表现为中等程度嗅觉减退,可伴有嗅觉倒错或幻嗅。

特发性嗅觉障碍可能是某些神经退行性疾病患者的早期症状。有研究报道10%的特发性嗅觉障碍患者随访11年后确诊为帕金森病^[153]。还有部分患者嗅觉障碍可能是无症状上呼吸道感染造成的。因此,特发性嗅觉障碍是比较笼统的归类,其发病率可能被放大。

●诊断

特发性嗅觉障碍诊断主要是排除性诊断。患者自述嗅觉减退或不伴味觉减退,可伴幻嗅和嗅觉倒错。主观嗅觉测试显示不同程度的嗅觉减退。需要根据病史、专科检查、鼻内镜检查、影像学检测

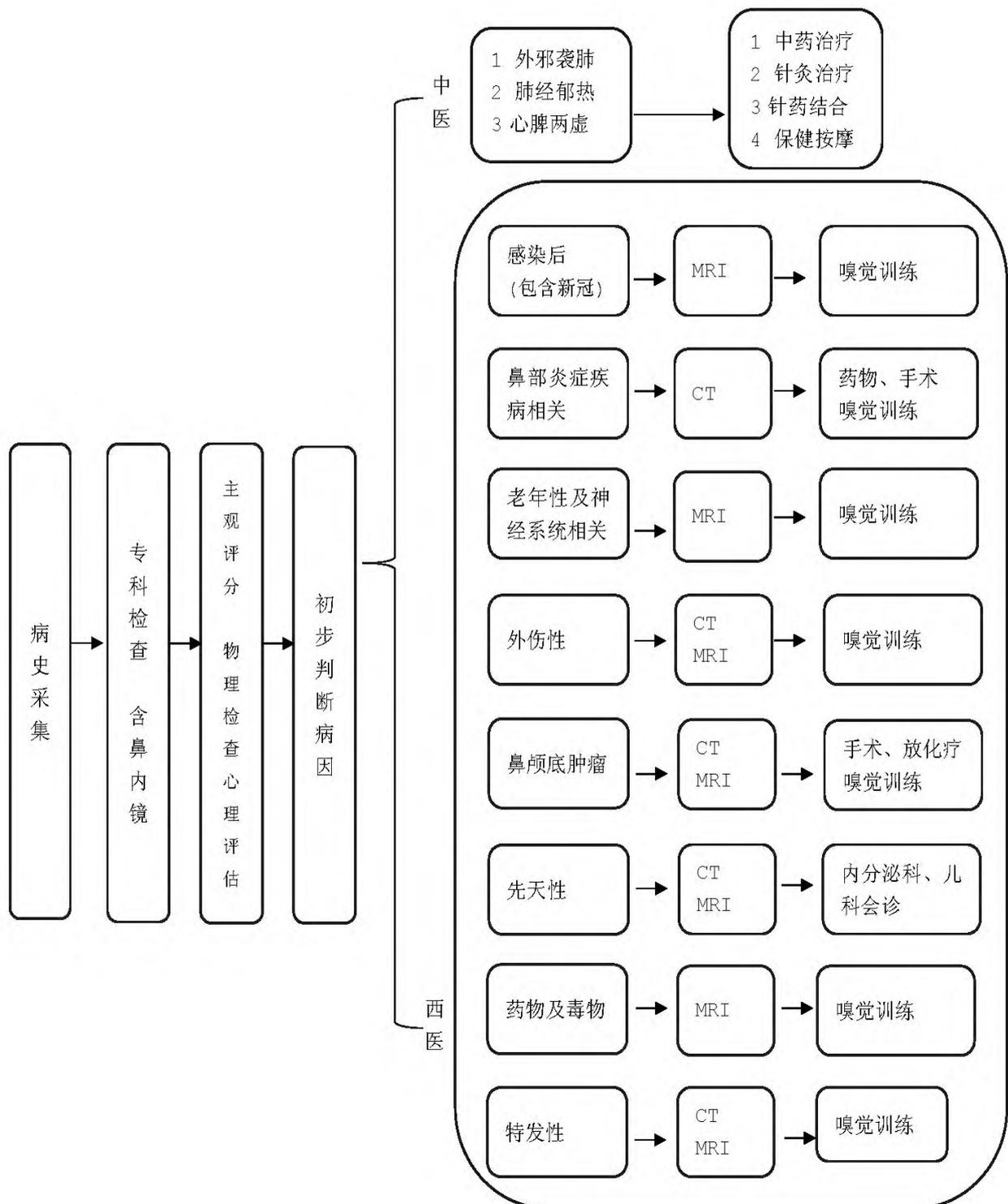
(CT、嗅觉通路 MRI)排除已知的其他原因导致的嗅觉障碍。专科检查、鼻内镜检查、鼻窦 CT 检测均无明显异常。神经系统专科检查排除神经系统疾病。嗅觉通路 MRI 是必备检查,可显示嗅球体积减小,甚至嗅皮层(梨状皮质、眶额回和岛回)容积减小,并用来排除其他病因^[154]。试验性全身或鼻用糖皮质激素

素有助于排除潜在的炎症性因素导致的嗅觉障碍。

●治疗及预后

嗅觉训练可以改善特发性嗅觉障碍患者的嗅觉灵敏度^[63]。目前尚缺乏特发性嗅觉障碍的预后资料,附:嗅觉障碍诊疗流程图,见图 2。

图 2 嗅觉障碍诊疗流程图



参考文献

- [1] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life - an updated review [J]. *Chem Senses*, 2014, 39(3): 185- 94.
- [2] Von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(19): 2944- 2961.
- [3] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, DE Siani DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild- to- moderate forms of the coronavirus disease(COVID-19): a multicenter European study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(8): 2251- 2261.
- [4] Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 164: 17- 28.
- [5] Ottaiano AC, Freddi TAL, Lucio LL. The Olfactory Nerve: Anatomy and Pathology[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2022, 43(5): 371- 377.
- [6] 杨允东, 李永强, 陈宝. 嗅神经的形态学特点及术中保护 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2015, 33(5): 517- 519.
- [7] Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, et al. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study[J]. *Anat Rec*, 1987, 218(1): 73- 87.
- [8] Holy TE. The Accessory Olfactory System: Innately Specialized or Microcosm of Mammalian Circuitry?[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2018, 41: 501- 255.
- [9] Singer MS, Shepherd GM. Molecular modeling of ligand-receptor interactions in the OR5 olfactory receptor [J]. *Neuroreport*, 1994, 5(10): 1297- 300.
- [10] Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, et al. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli [J]. *Science*, 2014, 343(6177): 1370- 1372.
- [11] Gadye L, Das D, Sanchez MA, et al. Injury Activates Transient Olfactory Stem Cell States with Diverse Lineage Capacities[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(6): 775- 790.
- [12] Wetzig A, Mackay-Sim A, Murrell W. Characterization of olfactory stem cells[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(11- 12): 1673- 1691.
- [13] Liang C, Yang Z, Zou Q, et al. Construction of an irreversible allergic rhinitis-induced olfactory loss mouse model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(3): 635- 641.
- [14] Finlay JB, Brann DH, Abi Hachem R, et al. Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration and altered gene expression in olfactory epithelium[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(676): eadd0484.
- [15] Rolls ET. Taste and smell processing in the brain[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 164: 97- 118.
- [16] 李赞, 李超, 薛金梅, 等. 嗅觉与味觉功能障碍的相关性 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2020, 28(3): 220- 223.
- [17] Branigan B, Tadi P. *Physiology, Olfactory*[M]. StatPearls. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing Copyright? 2023, StatPearls Publishing LLC. 2023.
- [18] LI Q, Takeuchi Y, Wang J, et al. Reinstating olfactory bulb-derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents [J]. *Neuron*, 2023, 111(13): 2065- 2075.
- [19] 杭伟, 刘钢, 韩彤. 轻度认知障碍患者嗅觉功能的研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(9): 738- 742.
- [20] 杭伟, 刘钢, 韩彤. 原发性帕金森病患者嗅觉功能临床分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(1): 20- 24.
- [21] Rey NL, Wesson DW, Brundin P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109(Pt B): 226- 248.
- [22] Subspecialty Group of Rhinology E B of C J of O H and N S, Subspecialty Group of Rhinology S of O H and N S. Expert consensus on diagnosis and treatment of olfactory dysfunction (2017) [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 53(7): 484- 494.
- [23] Hummel T, Liu DT, Müller CA, et al. Olfactory Dysfunction: Etiology, Diagnosis, and Treatment[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(9): 146- 154.
- [24] Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction[J]. *Rhinol Suppl*, 2017, 54(26): 1- 30.
- [25] Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, et al. Position paper on olfactory dysfunction: 2023[J]. *Rhinology*, 2023.
- [26] Doty RL. Epidemiology of smell and taste dysfunction [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 164: 3- 13.
- [27] Desiato VM, Levy DA, Byun YJ, et al. The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(2): 195- 205.
- [28] Huang Z, Huang S, Cong H, et al. Smell and Taste Dysfunction Is Associated with Higher Serum Total Cholesterol Concentrations in Chinese Adults[J]. *J Nutr*, 2017, 147(8): 1546- 1551.
- [29] Nordin S, Bramerson A, Millqvist E, et al. Prevalence of parosmia: the Skovde population-based studies[J]. *Rhinology*, 2007, 45(1): 50- 53.
- [30] Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, MULLOL J, et al. Olfactory Dysfunction in the COVID-19 Outbreak[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2020, 30(5): 317- 326.
- [31] Boscolo-Rizzo P, Tirelli G, Meloni P, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell and taste impairment with widespread diffusion of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Omicron variant [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(10): 1273- 1281.

- [32] Gerkin RC, Ohla K, Veldhuizen MG, et al. Recent Smell Loss Is the Best Predictor of COVID-19 Among Individuals With Recent Respiratory Symptoms[J]. *Chem Senses*, 2021, 46.
- [33] Liu MF, Ma RX, Cao XB, et al. [Incidence and prognosis of olfactory and gustatory dysfunctions related to infection of SARS-CoV-2 Omicron strain: a national multi-center survey of 35 566 population] [J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2023, 58(6): 579- 588.
- [34] Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, et al. Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(8): 1072- 1079.
- [35] Shu CH, Hummel T, Lee PL, et al. The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(4): 413- 416.
- [36] 胡艳峰, 孙玉信. 从脏腑辨治嗅觉障碍[J]. *中医杂志*, 2021, 62(13): 1175- 8.
- [37] Hummel T, Podlessek D. Clinical assessment of olfactory function[J]. *Chem Senses*, 2021, 46.
- [38] Duprez TP, Rombaux P. Imaging the olfactory tract (cranial nerve #1)[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 74(2): 288- 298.
- [39] Francies O, Makalanda L, Paraskevopolous D, et al. Imaging review of the anterior skull base[J]. *Acta Radiol Open*, 2018, 7(5): 2058460118776487.
- [40] Eggesbo HB. Imaging of sinonasal tumours [J]. *Cancer Imaging*, 2012, 12: 136- 52.
- [41] Hall JM, Powell J, Elbadawey MR, et al. Radiological appearances in olfactory dysfunction: pictorial review[J]. *J Laryngol Otol*, 2015, 129(6): 529- 34.
- [42] 洪海裕, 孙悦奇, 史剑波. 鼻窦 CT 扫描嗅裂评分预测鼻窦息肉对口服糖皮质激素敏感性的作用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54 (3): 192- 197.
- [43] 苏菁, 肖骋, 冉雪, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻窦息肉患者嗅觉功能丧失危险因素及预测模型构建研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022, 29(6): 346- 349.
- [44] Croy I, Lange K, Krone F, et al. Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol[J]. *Chem Senses*, 2009, 34(6): 523- 527.
- [45] Besser G, Tianxiang Liu D, Prem B, et al. Retronasal olfactory testing using candies sent by post and for screening purposes: a feasibility study [J]. *Rhinology*, 2020, 58(3): 218- 225.
- [46] Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, et al. Clinical evaluation of olfaction[J]. *Am J Otolaryngol*, 1983, 4(4): 252- 256.
- [47] Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function [J]. *Physiol Behav*, 1984, 32(3): 489- 502.
- [48] Takagi SF. A standardized olfactometer in Japan. A review over ten years [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1987, 510: 113- 118.
- [49] Kobal G, Hummel T, Sekinger B, et al. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance[J]. *Rhinology*, 1996, 34 (4): 222- 226.
- [50] Lam HC, Sung JK, Abdullah VJ, et al. The combined olfactory test in a Chinese population[J]. *J Laryngol Otol*, 2006, 120(2): 113- 116.
- [51] Cardesín A, Alobid I, Benítez P, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST- 24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population[J]. *Rhinology*, 2006, 44 (1): 83- 89.
- [52] Auffermann H, Gerull G, Mathe F, et al. Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diagnosis of smell disorders[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1993, 102(1): 6- 10.
- [53] Murphy C, Morgan CD, Geisler MW, et al. Olfactory event-related potentials and aging: normative data[J]. *Int J Psychophysiol*, 2000, 36(2): 133- 145.
- [54] Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, et al. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(11): 1995- 2002.
- [55] Zhang Z, WU Y, LUO Q, et al. Regional homogeneity alterations of resting-state functional magnetic resonance imaging of chronic rhinosinusitis with olfactory dysfunction [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1146259.
- [56] Hummel T, Fliessbach K, Abele M, et al. Olfactory FMRI in patients with Parkinson's disease[J]. *Front Integr Neurosci*, 2010, 4: 125.
- [57] Kazour F, Atanasova B, Mourad M, et al. Mania associated olfactory dysfunction: A comparison between bipolar subjects in mania and remission[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 156: 330- 338.
- [58] Dan X, Wechter N, Gray S, et al. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101416.
- [59] Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, et al. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(12): 85- 90.
- [60] Park JY, Choi BY, Kim H, et al. Olfactory training assists in olfactory recovery after sinonasal surgery[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2022, 7(6): 1733- 1739.
- [61] Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(3): 299- 307.
- [62] Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, et al. Effects of olfactory training: a meta-analysis[J]. *Rhinology*, 2017, 55 (1): 17- 26.

- [63] Hummel T, Rissom K, Reden J, et al. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(3): 496-499.
- [64] Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(8): 1763-1766.
- [65] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(29): 1-464.
- [66] Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, et al. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(12): 986-994.
- [67] Kubba H, Spinou E, Robertson A. The effect of head position on the distribution of drops within the nose[J]. *Am J Rhinol*, 2000, 14(2): 83-86.
- [68] Jiang RS, Lu FJ, Liang KL, et al. Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery[J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22(4): 445-448.
- [69] Mori E, Merkonidis C, Cuevas M, et al. The administration of nasal drops in the "Kaiteki" position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(4): 939-943.
- [70] Mullol J, Bachert C, Amin N, et al. Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(4): 1086-1095.
- [71] Alam S, Li C, Bradburn KH, et al. Impact of Middle Turbnectomy on Airflow to the Olfactory Cleft: A Computational Fluid Dynamics Study[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019, 33(3): 263-268.
- [72] Oka H, Tsuzuki K, Takebayashi H, et al. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2013, 40(5): 452-457.
- [73] 胡原, 施磊, 张守杰. 嗅觉障碍的中医古典文献解读[J]. *医学信息*, 2018, 31(20): 150-151.
- [74] 马胜民, 曹家军. 张重华治疗嗅觉障碍经验[J]. *中医药导报*, 2019, 25(11): 80-82.
- [75] 庞智慧, 余洪猛, 戴琪. 针灸及穴位注射治疗病毒感染后嗅觉障碍的临床研究 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2016, 24(1): 23-26.
- [76] 郭春花, 王仁忠. 中医综合疗法治疗嗅觉障碍 15 例疗效观察[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(1): 63-65.
- [77] 李艳青, 顾思远, 臧朝平, 等. 水针迎香穴联合“促嗅汤”治疗感觉神经性嗅觉障碍的疗效研究 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2019, 27(1): 29-34.
- [78] 李桂英, 丁雷, 王嘉玺. 针刺蝶腭神经节治疗失嗅 1 例 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2020, 28(3): 210-222.
- [79] 王媚, 王慈, 丁毅, 等. 天突穴与迎香穴水针疗法治疗病毒感染后嗅觉障碍的临床增效作用比较研究[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2020, 28(4): 266-271.
- [80] 杨正佳, 刘爱伍. 鼻丘针刺配健脾升清饮治疗脾虚湿困型失嗅的效果分析[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(34): 102-104.
- [81] 涂明琦, 胡汉通, 胡忍杰, 等. 针灸治疗嗅觉障碍的临床应用及机制探讨[J]. *中国针灸*, 2020, 40(4): 425-428.
- [82] 李凯庆, 丁园, 夏雪, 等. 孙远征教授针灸治疗病毒感染后嗅觉障碍经验[J]. *浙江中医药大学学报*, 2022, 46(10): 1103-1106.
- [83] 李金飞, 丁雷, 王嘉玺. 针刺蝶腭神经节联合嗅觉训练治疗上呼吸道感染后嗅觉障碍临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(11): 120-124.
- [84] 马晓军, 封辉. 针灸联合穴位注射治疗病毒感染后嗅觉障碍的临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(31): 3492-3495.
- [85] 胡原, 施磊, 张守杰, 等. 病毒感染后嗅觉障碍的中医治疗[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2018, 26(6): 427-430.
- [86] 王文秀, 王凤笑, 马凤君, 等. 针药结合治疗嗅觉障碍验案[J]. *中医外治杂志*, 2020, 29(2): 80.
- [87] Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J, et al. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern[J]. *Rhinology*, 2006, 44(2): 135-139.
- [88] Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 128(6): 635-641.
- [89] Suzuki M, Saito K, Min WP, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(2): 272-277.
- [90] Philpott CDR. Post-infectious and post-traumatic olfactory loss[J]. In A Welge-Luessen, & T Hummel (Eds), *Management of Smell and Taste Disorders: A Practical Guide for Clinicians* Thieme, 2013.
- [91] Doty RL. Clinical Disorders of Olfaction[M]. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2015: 375-402.
- [92] Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection[J]. *Rhinology*, 1994, 32(3): 113-118.
- [93] Jafek BW, Murrow B, Michaels R, et al. Biopsies of human olfactory epithelium [J]. *Chem Senses*, 2002, 27(7): 623-628.
- [94] Baker H, Genter M B. The Olfactory System and the Nasal Mucosa as Portals of Entry of Viruses, Drugs, and Other Exogenous Agents into the Brain, F, 2003[C].

- [95] Lee DY, Lee WH, Wee JH, et al. Prognosis of postviral olfactory loss: follow-up study for longer than one year [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(5): 419-422.
- [96] Damm M, Pikart LK, Reimann H, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(4): 826-831.
- [97] Damm PD DM, Temmel AFP, Welge-Lüssen A, et al. Riechstörungen[J]. *HNO*, 2003, 52: 112-120.
- [98] Addison AB, Wong B, Ahmed T, et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1704-1719.
- [99] Ercoli T, Masala C, Pinna I, et al. Qualitative smell/taste disorders as sequelae of acute COVID-19[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(12): 4921-4926.
- [100] Islek A, Balci MK. Phantosmia with COVID-19 Related Olfactory Dysfunction: Report of Nine Case [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74(2): 2891-2893.
- [101] Lechner M, Chandrasekharan D, Jumani K, et al. Anosmia as a presenting symptom of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers - A systematic review of the literature, case series, and recommendations for clinical assessment and management[J]. *Rhinology*, 2020, 58(4): 394-399.
- [102] Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic[J]. *Rhinology*, 2020, 58(3): 295-298.
- [103] Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? [J]. *Rhinology*, 2020, 58(3): 299-301.
- [104] Zazhytska M, Kodra A, Hoagland D A, et al. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia[J]. *Cell*, 2022, 185(6): 1052-1064.
- [105] Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb[J]. *Cell*, 2021, 184(24): 5932-5949.
- [106] TAN B K J, HAN R, ZHAO J J, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves[J]. *Bmj*, 2022, 378: e069503.
- [107] Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management[J]. *Jama*, 2020, 323(24): 2512-2514.
- [108] Kohli P, Naik AN, Harruff EE, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(2): 309-320.
- [109] Macchi A, Giorli A, Cantone E, et al. Sense of smell in chronic rhinosinusitis: A multicentric study on 811 patients [J]. *Front Allergy*, 2023, 4: 1083964.
- [110] Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8): 2812-2820.
- [111] Lin YT, Yeh TH. Studies on Clinical Features, Mechanisms, and Management of Olfactory Dysfunction Secondary to Chronic Rhinosinusitis[J]. *Front Allergy*, 2022, 3: 835151.
- [112] Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6): 1460-1470.
- [113] Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, et al. Analysis of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1170: 590-595.
- [114] Han P, Whitcroft KL, Fischer J, et al. Olfactory brain gray matter volume reduction in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(6): 551-556.
- [115] Enriquez K, Lehrer E, Mullol J. The optimal evaluation and management of patients with a gradual onset of olfactory loss[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 22(1): 34-41.
- [116] Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(5): 1053-9.
- [117] Tsetsos N, Markou K, Konstantinidis I. Effect of monoclonal antibodies on olfactory dysfunction caused by chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(7): 893-900.
- [118] Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1): 29-36.
- [119] 阮岩. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:134-136.
- [120] 阮岩. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:136-140.
- [121] Fitzek M, Patel PK, Solomon PD, et al. Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb[J]. *J Comp Neurol*, 2022, 530(12): 2154-2175.
- [122] Korol DL, Brunjes PC. Unilateral naris closure and vascular development in the rat olfactory bulb[J]. *Neuroscience*, 1992, 46(3): 631-641.
- [123] Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, et al. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis-a longitudinal study[J]. *Brain*, 2009, 132(11): 3096-3101.

- [124] Fatuzzo I, Niccolini GF, Zoccali F, et al. Neurons, Nose, and Neurodegenerative Diseases: Olfactory Function and Cognitive Impairment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3).
- [125] Rawson NE, Gomez G, Cowart B J, et al. Age-associated loss of selectivity in human olfactory sensory neurons[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(9): 1913-1919.
- [126] Knudsen K, Flensburg Damholdt M, Mouridsen K, et al. Olfactory function in Parkinson's Disease-effects of training[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(6): 395-400.
- [127] Haehner A, Tosch C, Wolz M, et al. Olfactory training in patients with Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61680.
- [128] Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, et al. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction[J]. *Rhinology*, 2006, 44(1): 78-82.
- [129] Schofield PW, Moore TM, Gardner A. Traumatic brain injury and olfaction: a systematic review[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 5.
- [130] Hutson K, Kumaresan K, Johnstone L, et al. The use of MRI in a tertiary smell and taste clinic: Lessons learned based on a retrospective analysis[J]. *Clin Otolaryngol*, 2022, 47(6): 656-663.
- [131] Reiter ER, Costanzo RM, Dinardo LJ. Head Injury and Olfaction, F, 2003 [C].
- [132] Yee KK, Costanzo RM. Changes in odor quality discrimination following recovery from olfactory nerve transection[J]. *Chem Senses*, 1998, 23(5): 513-519.
- [133] Parente-Arias P, Barreira-Fernandez P, Quintana-Sanjuan A, et al. Recovery rate and factors associated with smell and taste disruption in patients with coronavirus disease 2019[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(5): 102648.
- [134] Fan LY, Kuo CL, LIRNG JF, et al. Investigation of prognostic factors for post-traumatic olfactory dysfunction [J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(5): 299-303.
- [135] Ciurleo R, DE Salvo S, Bonanno L, et al. Parosmia and Neurological Disorders: A Neglected Association[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 543275.
- [136] Mueller CA, Hummel T. Recovery of olfactory function after nine years of post-traumatic anosmia: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2009, 3: 9283.
- [137] Rombaux P, Huart C, Collet S, et al. Presence of olfactory event-related potentials predicts recovery in patients with olfactory loss following upper respiratory tract infection[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(10): 2115-2118.
- [138] Barbosa DA, Silva JL, Anzolin LK, Nicacio SP, et al. High prevalence of olfactory dysfunction detected in treatment-naïve patients with head and neck cancer[J]. *Acta Otolaryngol*, 2023, 143(2): 201-204.
- [139] Kebir S, Hattingen E, Niessen M, et al. Olfactory function as an independent prognostic factor in glioblastoma[J]. *Neurology*, 2020, 94(5): 529-537.
- [140] Abdelmeguid AS. Olfactory Neuroblastoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(1): 7.
- [141] Dedeciusova M, Svoboda N, Benes V, et al. Olfaction in Olfactory Groove Meningiomas[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2020, 81(4): 310-317.
- [142] Zeng L, Han S, Wu A. Long-term olfactory dysfunction after single-nostril endoscopic transnasal transsphenoidal pituitary adenoma surgery[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 82(A): 166-172.
- [143] Riva G, Cravero E, Pizzo C, et al. Sinonasal Side Effects of Chemotherapy and/or Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A Literature Review[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9).
- [144] Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, et al. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1996, 166(2): 439-443.
- [145] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism- pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 547-564.
- [146] Weiss J, Pyrski M, Jacobi E, et al. Loss-of-function mutations in sodium channel Nav1.7 cause anosmia[J]. *Nature*, 2011, 472(7342): 186-190.
- [147] Corletto E, Dal Zotto L, Resos A, et al. Osmophobia in juvenile primary headaches[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(8): 825-831.
- [148] Fonteyn S, Huart C, Deggouj N, et al. Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2014, 131(2): 87-91.
- [149] Croy I, Negoias S, Novakova L, et al. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33365.
- [150] Harris R, Davidson TM, Murphy C, et al. Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego[J]. *Am J Rhinol*, 2006, 20(1): 101-108.
- [151] Keller A, Zhuang H, Chi Q, et al. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception[J]. *Nature*, 2007, 449(7161): 468-472.
- [152] Huart C, Meusel T, Gerber J, et al. The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(10): 1911-1914.
- [153] Haehner A, Masala C, Walter S, et al. Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss[J]. *J Neurol*, 2019, 266(2): 339-345.
- [154] Yao L, Pinto JM, YI X, et al. Gray matter volume reduction of olfactory cortices in patients with idiopathic olfactory loss[J]. *Chem Senses*, 2014, 39(9): 755-760.

(收稿:2023-06-15 修回:2023-08-16)