

# 帕金森病的嗅觉障碍

黄小茜(综述) 孙强 滑美焕 董艳红(审校)

【中图分类号】 R 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)03-0418-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.034

嗅觉障碍为帕金森病(Parkinson's disease, PD)的非运动症状之一,在 PD 患者中可出现嗅觉区域附近白质微结构改变、梨状皮质和眶额叶皮层萎缩、前嗅微结构不对称、多巴胺转运蛋白减少等,本研究着重对帕金森病的嗅觉障碍的影像学表现予以综述。

帕金森病的非运动症状在早期即可出现,其中嗅觉障碍十分常见。研究表明,有 95.24% 以上的 PD 患者出现嗅觉障碍,并以嗅觉丧失为主要表现<sup>[1]</sup>。尽早检测嗅觉功能可协助 PD 的早期诊断与鉴别诊断。

## 1 嗅觉系统解剖基础

嗅神经为特殊内脏感觉神经,传导气味刺激所产生的嗅觉冲动,起于鼻腔上部嗅粘膜内的嗅细胞(1 级神经元),嗅细胞是双极神经元,穿过筛孔和硬脑膜达颅前窝,终止于嗅球(2 级神经元)。嗅球的病变影响着嗅觉灵敏度和识别的能力<sup>[2]</sup>。嗅球神经元发出的纤维再经嗅束至外侧嗅纹而终止于嗅中枢。气味分子需与嗅觉受体结合,嗅觉受体神经元的轴突组成嗅球的嗅觉神经层,前嗅核、梨状皮质、嗅结节、侧腹皮质和杏仁复合体组成次级嗅觉结构,眶额叶皮层、岛叶皮层和背侧海马组成三级嗅觉结构。在嗅觉系统中梨状皮质是最大的球突受体,气味特征编码于梨状皮质前区,气味质量编码于梨状皮质后区。内嗅皮质是海马形成的通道,其功能障碍与气味识别记忆的影响有关。眶额皮质是嗅觉皮层以外的主要嗅觉投影之一,它与气味辨别和识别以及嗅觉注意调节有关<sup>[3]</sup>。

## 2 嗅觉障碍的检测

### 2.1 嗅觉障碍与神经递质

#### 2.1.1 嗅觉障碍与多巴胺

放射配体<sup>123</sup>I-FP-CIT(<sup>123</sup>碘标记的可卡因类似物的氟丙基衍生物)单光子发射计算机断层显像(Single photon emission computed tomography, SPECT)是 DAT 成像最广泛使用的放射性示踪剂之一,对 DAT 表现出较高的亲和力, DAT 成像可以在体内显示纹状体多巴胺活性。

Pak<sup>[4]</sup>对 181 名健康受试者(117 名男性,64 名女性)进行 SPECT 显像和宾夕法尼亚大学气味识别测试探索嗅觉功能与纹状体多巴胺转运体(Dopamine Transporter DAT)在健康受试者中数量变化的关联,结果显示尾状核、壳核和纹状体的特异性结合比随年龄增长而降低;嗅觉功能与正常人纹状体 DAT 的数量有关,但与年龄无关。试验表明帕金森病的嗅觉功能障碍通常是前驱症状;多巴胺转运蛋白的数量随着衰老而降低;嗅觉功能与多巴胺转运蛋白减少有关。Georgiopoulos 等<sup>[5]</sup>人同样采用了 SPECT 显像检测出存在嗅觉功能障碍的 PD 患者壳核多巴胺耗竭尤其明显,类似的结果也在 Kahraman 等<sup>[6]</sup>人和 Davidsson 等<sup>[7]</sup>人的研究中被证实。

#### 2.1.2 嗅觉障碍与胆碱能系统

短潜伏期传入抑制(Short latency afferent inhibition, SAI)是一种通过外周感觉刺激和经颅磁刺激(Transcranial magnetic stimulation, TMS)对运动皮质的定时耦合,非侵入性地评估皮质兴奋性或感觉运动皮质抑制回路的调节的技术,多项研究表明 SAI 是评估中枢胆碱能功能的 1 个潜在替代物,SAI 的抑制作用与嗅觉障碍的严重程度呈负相关,这有助于早期识别 PD 患者的胆碱能系统变性。

一项横断面研究涉及 71 例 PD 患者和 20 例正常对照者,通过嗅觉识别测试(Korean version of the Sniffin' stick, KVSS-II test)从气味阈值、气味辨别和气味识别等方面评价嗅觉功能;采用联合帕金森病分级量表 III(UPDRS-III)评分和 Hoehn-Yahr 分期评估病情严重程度;使用 TMS 刺激手相关运动皮质诱发拇短展肌的肌肉抽搐,表面 Ag/AgCl 电极位于拇短展肌上方,并监测表面肌电图信号,每隔一段刺激时间,取各峰间条件运动诱发电位的平均值,表示为运动诱发电位的百分比即 SAI 反应,对 3 个刺激间期的 SAI 反应进行平均,称为综合 SAI 反应;结果显示 PD 组 UPDRS-III 评分与 SAI 呈正相关,嗅觉的阈值、识别及鉴别和 SAI 呈负相关<sup>[8]</sup>。同样 Bohnen<sup>[9]</sup>的研究发现 PD 患者的嗅觉缺陷主要表现在气味鉴别、气味识别、气味阈值检测和气味记忆等方面,且边缘前皮质的胆碱能神经支配比黑质纹状体多巴胺能去神经支配更能有效地决定嗅觉减退。

所以,胆碱能系统变性是导致 PD 临床特征的重要因素<sup>[10]</sup>,增加了 PD 患者发生嗅觉障碍的可能性<sup>[11]</sup>。

#### 2.2 嗅觉障碍的影像学表现

##### 2.2.1 MRI 在嗅觉障碍的应用

(1)嗅球容积和嗅沟深度:Hang<sup>[12]</sup>应用 MRI 评估 100 例 PD 患者嗅球容积(Olfactory bulb volume, OBV)和嗅沟深

基金项目:河北省科学技术厅项目(16397795D)

作者单位:063210 华北理工大学研究生学院[黄小茜(河北省人民医院神经内科研究生) 孙强(河北省人民医院神经内科研究生) 滑美焕(河北省人民医院神经内科研究生)];河北省人民医院神经内科[董艳红(通信作者)]

度(Olfactory sulcus depth, OSD)与嗅觉功能的相关性,结果显示 PD 患者的 OBV 低,而 OSD 无明显变化,表明嗅觉功能与 OBV 相关,与 OSD 无关,PD 患者的嗅觉功能下降程度与严重程度一致,但与病程不一致。同时也有相反的观点存在,另一项研究纳入 41 例帕金森病患者和与之年龄与性别匹配的 19 名健康对照者,PD 患者分为以震颤为主和非震颤为主型,以 MRI 检测嗅球体积,结果表明在所有 PD 患者中嗅球体积与患者年龄、疾病时间、发病年龄和统一帕金森病评分量表运动评分无关,在 PD 患者中嗅球体积变化似乎与嗅觉障碍无明显相关性<sup>[13]</sup>。因此,对于 PD 患者的嗅球容积变化仍需进一步研究与随访。

(2)基于像素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM):是一种基于像素对脑结构磁共振图像的自动、全面、客观的分析技术,可以同时定量地检测脑组织成分的密度,从而刻画出局部脑区的特征和脑组织成分差异的方法<sup>[14]</sup>。Wu 等<sup>[15]</sup>根据“五位嗅觉检测阵列”(检测阵列包含 5 种气味,包括 A(酸如醋),B(香蕉),C(薄荷),D(花)和 E(臭味,特别是碱性空气)),测量嗅觉障碍 PD 患者(12 例)、无嗅觉障碍 PD 患者(14 例)和嗅觉正常的健康对照者(26 名),使用 VBM 来研究嗅觉障碍 PD 患者相关的脑结构改变及其与嗅觉性能的关系,试验显示在嗅觉障碍 PD 患者和无嗅觉障碍 PD 患者的海马旁回都有皮质萎缩,说明 PD 患者确实存在广泛的嗅觉缺失,但只有嗅觉障碍 PD 患者在眶额叶皮层有变化,结果证实梨状皮质和眶额叶皮层的萎缩与早期 PD 的嗅觉功能障碍有关,且随着嗅觉损伤的进展,眶额叶皮层的萎缩变得显著,表明右侧眶额叶皮层与嗅觉识别相关。

## 2.2.2 弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging DTI)的应用

(1)DTI 是追踪脑白质纤维并反映其解剖连贯性方向的一种磁共振成像方式,基本原理是利用组织中水分子弥散的各向异性来探测组织微观结构。磁化转移成像(Magnetization transfer imaging, MTI)是一种选择性的组织信号抑制技术,应用非共振射频脉冲作用于同时含有自由水和结合水的组织后会使组织的核磁信号强度明显下降,它可以间接地乃至半定量地反映组织中的大分子蛋白水平的变化。Georgiopoulos<sup>[16]</sup>通过对 22 例 PD 患者和 13 名健康对照者用 DTI、MTI 及气味辨别测试进行检查,结果显示 PD 患者:①左侧钩状束和左侧嗅沟附近的白质轴向扩散率降低;②右侧眶额叶皮质轴向扩散系数降低;③左侧鼻内皮质白质平均扩散系数和轴向扩散系数降低(轴向扩散系数降低反映了轴突变性);④PD 患者嗅觉脑区相邻的白质轴向扩散系数降低,嗅皮层白质中的平均扩散度和轴向扩散度降低,表明 PD 患者和健康者的 MTI 没有差异。因此,可以通过 DTI 来检测 PD 患者嗅觉区域附近白质的微结构变化。

(2)Oshi 等<sup>[17]</sup>人使用 DTI 和感兴趣区(Region of Interest ROI)方法来研究 24 例早期 PD 患者和 26 名健康对照者左右前嗅觉结构[the left and right anterior olfactory structures(AOS);包括嗅球和嗅束前端]和黑质(Substantia nigra, SN)的微观结构,结果显示 AOS 的显微结构完整性在早期 PD 患者中可能与健康个体存在偏侧性差异,PD 患者

相对于健康者的 UPSIT 评分降低,SN 中平均扩散系数增加,但无偏侧差异结果,所以右侧运动症状明显的患者与左侧运动障碍明显的患者比较,SN 中平均扩散度更大,但这些差异与 PD 运动体征的偏侧性无关;试验表明 AOS 受损的嗅觉和黑质侧向微结构改变对 PD 的早期识别有用,但 AOS 微结构的不对称似乎与 PD 运动症状的偏侧性无关。

## 3 嗅觉障碍的鉴别

在早期的研究中嗅觉功能的显著丧失似乎与疾病持续时间、运动症状严重程度无关,而且不受抗帕金森病药物的影响<sup>[18]</sup>,因此可用于某些疾病的相关鉴别。阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者的嗅觉障碍比正常老年人表现更为严重,其嗅球茎和嗅束显著萎缩,其嗅球容积的变化可能会作为 AD 的替代指标<sup>[19]</sup>;更有研究说明嗅觉障碍可能是病理性认知下降和脑结构变化的指标<sup>[20]</sup>。多发性硬化是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病,最常累及脑室周围白质,故存在嗅觉障碍,其嗅觉功能障碍在疾病早期就已出现,并通过传播到更复杂的嗅觉信息处理区域而随病情恶化。患者的嗅觉阈值检测下降(灵敏度)是嗅觉感知损伤最严重的方面,在 40% 的 PD 患者中观察到损伤<sup>[21]</sup>。有研究表明该 PD 进展时间越长,对气味识别的损害越大<sup>[22]</sup>。

## 4 结束语

嗅觉功能障碍是 PD 的主要非运动症状,可作为帕金森病早期诊断的生物标志物之一。AD 的嗅觉缺陷是气味认知处理的缺陷而不是气味检测的缺陷,嗅觉障碍是以嗅觉识别障碍表现最为突出,且与 AD 的认知功能和病情进展有关。多发性硬化则是以嗅觉灵敏度损伤最为明显,而对于 PD 患者嗅觉障碍为气味鉴别、气味识别、气味阈值检测和气味记忆等方面的损伤,并可有梨状皮质、眶额叶皮层萎缩及不对称的前嗅微结构。

但在其他神经变性病的研究中嗅觉功能障碍在进行性核上性麻痹、皮质基底节变性<sup>[23]</sup>、特发性震颤、非典型帕金森综合征、药物引起的帕金森综合征,血管或其他原因的帕金森综合征中无明显发现。在多系统萎缩中嗅觉障碍并不常见,只有少数存在嗅觉轻度缺失,临床诊断较困难,这也导致其与其他病因引起的小脑综合征无法相互鉴别<sup>[24-26]</sup>。

对于有 PD 危险因素的人群可以早期进行嗅觉功能检测及随访,并可通过影像学上嗅觉相关脑结构的变化尽早筛查,协助 PD 的早期诊断和鉴别诊断。但是这些检查方法耗费高,临床实践性差,且影像学的变化需要阅片者高度精准的判读,而 PD 的诊断标准中也并未明确相关检测表现,因此有关 PD 的嗅觉障碍还需深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] Camargo CHF, Jobbins VA, Serpa RA, et al. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 173: 120-123.
- [2] Harvey JD, Heinbockel T. Neuromodulation of synaptic trans-

- mission in the main olfactory bulb[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(10): 3390.
- [3] Misiak MM, Hipolito MS, Resson HW, et al. Apo E4 alleles and impaired olfaction as predictors of alzheimer's disease[J]. *Clinical and experimental psychology*, 2017, 3(4): 1000169.
  - [4] Pak K, Kim K, Lee MJ, et al. Correlation between the availability of dopamine transporter and olfactory function in healthy subjects[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(4): 1756-1760.
  - [5] Georgiopoulos C, Davidsson A, Engström M, et al. The diagnostic value of dopamine transporter imaging and olfactory testing in patients with parkinsonian syndromes[J]. *J Neurol*, 2015, 262(9): 2154-2163.
  - [6] Kahraman D, Eggers C, Schicha H, et al. Visual assessment of dopaminergic degeneration pattern in 123I-FP-CIT SPECT differentiates patients with atypical parkinsonian syndromes and idiopathic Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2012, 259(2): 251-260.
  - [7] Davidsson A, Georgiopoulos C, Dizdar N, et al. Comparison between visual assessment of dopaminergic degeneration pattern and semi-quantitative ratio calculations in patients with Parkinson's disease and Atypical Parkinsonian syndromes using DaTSCAN® SPECT[J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 28(9): 851-859.
  - [8] Oh E, Park J, Youn J, et al. Olfactory dysfunction in early Parkinson's disease is associated with short latency afferent inhibition reflecting central cholinergic dysfunction[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(6): 1061-1068.
  - [9] Bohnen NI, Mueller ML, Kotagal VA, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2010, 133(6): 1747-1754.
  - [10] Versace V, Langthaler PB, Sebastianelli L, et al. Impaired cholinergic transmission in patients with Parkinson's disease and olfactory dysfunction[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 377: 55-61.
  - [11] Nardone R, Brigo F, Versace V, et al. Cortical afferent inhibition abnormalities reveal cholinergic dysfunction in Parkinson's disease: a reappraisal[J]. *J Neural Transm*, 2017, 124(11): 1417-1429.
  - [12] Hang W, Liu G, Han T, et al. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in olfactory dysfunction patients after upper respiratory tract infection[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015, 50(6): 488-492.
  - [13] Hang W, Liu G, Han T, et al. Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015, 50(1): 20-24.
  - [14] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based morphometry—the methods[J]. *Neuroimage*, 2000, 11(6): 805-821.
  - [15] Wu X, Yu C, Fan F, et al. Correlation between progressive changes in piriform cortex and olfactory performance in early Parkinson's disease[J]. *Eur Neurol*, 2011, 66(2): 98-105.
  - [16] Georgiopoulos C, Warntjes M, Dizdar N, et al. Olfactory impairment in parkinson's disease studied with diffusion tensor and magnetization transfer imaging[J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(2): 301-311.
  - [17] Oshi N, Rolheiser TM, Fisk JD, et al. Lateralized microstructural changes in early-stage Parkinson's disease in anterior olfactory structures, but not in substantia nigra[J]. *J Neurol*, 2017, 264(7): 1497-1505.
  - [18] Vengalil S, Agadi JB, Raghavendra, K[J]. University of Pennsylvania Smell Identification Test Abnormalities in Parkinson's Disease[J]. *Assoc Physicians India*, 2016, 64(4): 32-36.
  - [19] Velayudhan L, Pritchard M, Powell JF, et al. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease[J]. *International Psychogeriatrics*, 2013, 25(7): 1157-1166.
  - [20] Lian TH, Zhu WL, Li SW, et al. Clinical, structural, and neuropathological features of olfactory dysfunction in patients with Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019, 70(2): 1-11.
  - [21] Rolet A, Magnin E, Millot JL, et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: evidence of a decrease in different aspects of olfactory function[J]. *Eur Neurol*, 2013, 69(3): 166-170.
  - [22] Lutterotti A, Vedovello M, Reindl M, et al. Olfactory threshold is impaired in early, active multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2011, 17(8): 964-969.
  - [23] Iannilli E, Stephan L, Hummel T, et al. Olfactory impairment in Parkinson's disease is a consequence of central nervous system decline[J]. *J Neurol*, 2017, 264(6): 1236-1246.
  - [24] Michelle, Fullard E, James, et al. Olfactory dysfunction as an early biomarker in parkinson's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(5): 515-525.
  - [25] Krismer F, Pinter B, Mueller C, et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 35: 36-41.
  - [26] Marin C, Vilas D, Langdon C, et al. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018, 18(8): 42.

(2019-09-22 收稿)