

上呼吸道感染后嗅觉障碍病因及其致病机制研究进展

田俊¹ 魏永祥²

[关键词] 嗅觉障碍;病毒感染

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.05.025

[中图分类号] R765.6 [文献标志码] A

Advances in etiology and pathogenic mechanisms of postviral olfactory dysfunction

Summary Postviral olfactory disorders(PVOD) are one of the most commonly identified causes of olfactory dysfunction. However, its causative agent has yet been identified even though techniques of virus detection have been improved rapidly. It has been reported that some kinds of viruses are able to infect the olfactory neurons directly and result in the infection of central nervous system via olfactory pathway, which suggest the complexity of the pathogenic mechanism of PVOD. In the article, we review the advance in virus identification and pathogenesis of PVOD, which might be helpful to the diagnosis and treatment.

Key words olfaction disorders; virus infections

嗅觉是人类重要的感知功能之一,病毒感染后嗅觉障碍(postviral olfactory disorders,PVOD)是嗅觉障碍中最常见的类型,美国辛辛那提味觉和嗅觉中心报告354例嗅觉障碍患者中有22%由于病毒感染引起^[1],而康涅狄格化学感应临床研究中心和宾西法尼亚大学嗅觉和味觉中心的数据分别为18.6%和26.0%^[2-3]。虽然上呼吸道感染很常见,但仅有少部分患者出现持久的嗅觉障碍,因此推测PVOD的发生可能与某些特殊的病毒感染有关。即便感染相同的病毒,个体也可能表现出不同的临床症状。目前何种病毒与PVOD更为相关尚不够明确,但已经发现某些病毒能够侵入嗅上皮并循嗅通路感染中枢神经系统^[4],因此,外周神经系统嗅神经元的损伤或者是中枢嗅通路上相关神经元的损伤是可能的病理生理基础。不同的病毒感染可能存在不同的损伤机制,增加了PVOD的病理生理的复杂性和研究难度,阻碍了临床上PVOD的

有效治疗手段的开发。因此,本文将介绍PVOD的病因及其致病机制研究的最新进展。

1 PVOD病原体鉴定的进展

病毒感染后嗅觉障碍最常见的原因是上呼吸道感染(upper respiratory tract infection, URTI)。在这些患者当中,嗅觉功能丧失和URT I之间有明确的相关性^[5]。URT I常由病毒感染引起,目前认为可能与200多种病毒有关。其中鼻病毒最常见,占30%~50%,冠状病毒占10%~15%,流感病毒占5%~15%,副流感病毒占5%,其他未知的病毒占20%~30%^[6]。由于缺少来自患者病原体检测的直接证据,因此多数学者根据能够引起感冒和(或)神经症状的病毒来推测引起PVOD的病毒可能有流感病毒(IVs)、副流感病毒(PIVs)、呼吸道合胞病毒(RSVs)、柯萨奇病毒、腺病毒(AdVs)、脊髓灰质炎病毒、肠道病毒(EVs)及疱疹病毒等,显然这种推测尚缺乏足够的客观证据支持。由于PVOD常突然出现,很多患者都认为其嗅觉会在短时间内恢复,所以就诊时间通常在已发生嗅觉障碍的一段时间后,因此给病毒种类的检测带来较大

¹山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科(太原,030001)

²首都医科大学附属北京安贞医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:魏永祥,E-mail:weiyongxianglc@126.com

[20] 聂敏,漆一飞.整块切除法在耳前瘘管治疗中的应用[J].贵州医药,2011,35(9):801-802.
[21] KUMAR K K, NARAYANAMURTHY V B, SUMATHI V, et al. Preauricular sinus: Operating microscope improves outcome[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 58: 6-8.
[22] YEO S W, JUN B C, PARK S N, et al. The preauricular sinus: factors contributing to recurrence after surgery[J]. Am J Otolaryngol, 2006, 27: 396-400.
[23] YOO H, PARK DH, LEE I J, et al. A surgical technique for congenital preauricular sinus [J]. Arch Craniofac Surg, 2015, 16: 63-66.

[24] SHIM H S, KO Y I, KIM M C, et al. A simple and reproducible surgical technique for the management of preauricular sinuses [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 149: 399-401.
[25] GAN E C, ANICETE R, TAN H K, et al. Preauricular sinuses in the pediatric population: techniques and recurrence rates [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2013, 77: 372-378.
[26] BAATENBURG DE JONG R J. A new surgical technique for treatment of preauricular sinus [J]. Surgery, 2005, 137: 567-570.

(收稿日期:2018-10-16)

困难。

Sugiura 等^[7]通过研究比较每个月的 PVOD 发生率和该季上呼吸道感染病毒的检测数据,推测流感病毒、呼吸道合胞病毒、疱疹病毒均不是该病的致病病毒,而副流感病毒-3 型是可能的致病病毒之一,随后检测的 127 例 PVOD 患者的血清抗体,进一步证实了该推断。Suzuki 等^[8]采用 RT-PCR 方法对 24 例经过严格筛选的 PVOD 患者的鼻腔分泌物进行病原学检测,在测试的 10 种病毒[鼻病毒(RVs)、冠状病毒(CoVs)、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、肠道病毒、EB 病毒(EBVs)、单纯疱疹病毒(HSVs)和水痘带状疱疹病毒(VZVs)]中,有 10 例患者检出鼻病毒,并进一步分型为 HRV-40、HRV-75、HRV-78 及 HRV-80,其中 4 例在初诊后的 4、8、11 和 24 周随访中,鼻声反射明显提高,但嗅觉并无改善;冠状病毒和副流感病毒各 1 例;EB 病毒 3 例。Suzuki 等^[8]认为鼻病毒、冠状病毒、副流感病毒和 EB 病毒可能是 PVOD 的病因,鼻病毒可能通过鼻塞以外的机制引起嗅觉障碍。Wang 等^[9]检测 25 例 PVOD 患者下鼻甲黏膜中副流感病毒-3 的核酸,22 例为阳性,而对照组的阳性率为 9.0%(2/22)。

总之,对 PVOD 患者进行病毒鉴定的研究偏少,尚不能为 PVOD 的诊断和治疗水平的提高提供有力的支撑,即便有的研究提示鼻病毒、副流感病毒-3 型、冠状病毒、EB 病毒可能是 PVOD 病原体。

2 PVOD 病原体的取材及检测方法

与流行病学数据比较,直接来源于 PVOD 患者的嗅裂区标本的病原体检测有助于初步明确 PVOD 疾病的主要病原体,但由于嗅裂区空间狭小,残留的嗅黏膜呈散在地图状分布,使该区域标本的获取非常困难。如前所述,相关研究的鼻腔病毒标本的采集尚未统一。活检可能会引起出血、粘连等并发症,甚至会损伤残存的嗅黏膜而加重嗅觉障碍^[10]。黏液抽吸方法虽然无创,但操作过程复杂,耗时长,对无菌技术及术者操作要求更为严格,可能存在潜在的标本污染^[8]。植绒拭子与抽吸、灌注、刷子等鼻腔标本取材方式比较,更能保持患者良好的舒适度,同时确保病毒的检出率^[11],但植绒拭子在 PVOD 人群中的有效性尚未得到验证。

目前,病毒的检测技术发展迅猛,分子生物学技术亦已广泛应用于病毒的检测,与传统的病毒培养技术相比显示出巨大的优势^[12-13]。包括实时定量 PCR、多重 PCR 技术以及依赖核酸序列的扩增技术、多重连接依赖的探针扩增技术等新的核酸扩增技术。泛病毒基因芯片、深度测序等宏基因组技术也开始用于病毒的检测。单一实时 PCR 技术因其较高的灵敏度,在病毒检测中仍具有十分重要的

意义。新型核酸测序技术费时、费力、价格昂贵、技术也不完善,与临床应用还有一定的距离,而多重 PCR 技术发展快、应用广,包含凝胶检测技术平台、液相芯片检测技术、质谱检测技术、固相芯片检测技术及微流控芯片等。特别是已经有商品化的试剂盒出售,如 Seeplex™RV、Labopass™RV、xTAG、ResPlex II、Muticode-PLx、Array Tube™等。其中,xTAG 是最早通过美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)认证的可用于临床诊断的生物芯片技术,临床敏感性总体超过 92%,特异性超过 97%。试剂盒中包含内部质控和过程质控,可以监测实验过程中核酸提取以及 RT-PCR 和杂交的过程是否有效,确保了实验结果的准确性。此外,软件自动判读结果,排除了主观判断所产生的差异性、不稳定性和不确定性,因此性能及质量都很可靠。

但目前已进行的 PVOD 人群病毒检测主要还是采用单一的实时定量 PCR 技术,虽然其敏感性较高,但因各自采用不同的引物设计,其检测的灵敏度和特异度均未被预先评价,不同实验室的结果可能偏差较大,因此,有必要利用稳定的、更为可靠的新技术来进一步鉴定 PVOD 的病原体。

3 病毒致嗅黏膜损伤的机制

病毒感染后引起宿主的嗅觉功能损害的机制可能十分复杂,感染引起黏膜炎症导致鼻腔阻塞可能只是其中的一方面,病毒的复制可能造成嗅黏膜或嗅觉中枢神经系统的直接或间接损伤。

很多病毒感染体外培养的细胞后都能造成可见的细胞变化,如变圆、脱落、融合等,称为病毒的致细胞病变效应^[14]。而另一些病毒感染宿主后并不引起明显的细胞病变,它们致病的机制主要是通过其他一些非杀伤细胞的机制间接造成,如宿主的免疫系统识别受感染细胞后发生的过激反应,导致宿主细胞的转化,影响细胞的正常合成和分泌功能等。由于 PVOD 病原体尚未确定,使其致病机制的研究严重滞后。

病毒能侵犯何种组织并进行播散与病毒的组织嗜性有关,病毒能感染神经细胞的特性被称为病毒的嗜神经组织性(neurotropic)。上呼吸道感染的常见病毒中,冠状病毒、流感病毒、副流感病毒、腺病毒、肠道病毒、疱疹病毒等均具有嗜神经性,但鼻病毒、呼吸道合胞病毒不具有此种特性。虽然鼻病毒不能够侵入嗅神经元,但 PVOD 患者鼻腔能够检测出鼻病毒,且在水肿消失后的很长一段时间内,嗅觉功能没有恢复,提示嗅觉障碍的损伤存在不依赖于病毒和嗅神经元直接作用的机制。因此,除急性期感染时由于嗅裂区黏膜水肿致气流不能够与嗅神经无接触从而导致嗅神经元损伤外,理论上病毒感染后的嗅觉丧失既可能是中枢嗅觉

通路的变性,也可能是外周嗅感觉神经元的破坏,或者两者都有。外周神经元的损伤既可能是由病毒复制直接引起的,也可能是病毒感染后引起的宿主免疫导致对嗅黏膜的间接损伤。目前病毒感染后引起嗅觉障碍的可能机制总结如下,见图 1。

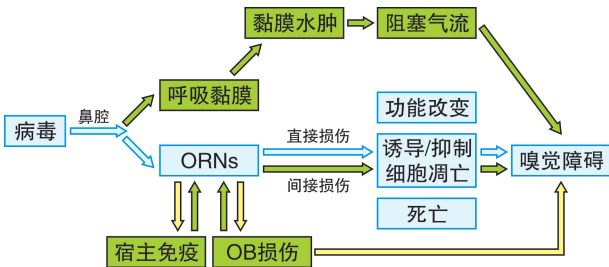


图 1 病毒感染致嗅觉障碍的可能机制示意图

4 病毒感染嗅黏膜后的不同结局

已有研究表明部分病毒可以经嗅上皮通过嗅通路感染嗅球等中枢神经系统,嗜神经的呼吸道病毒和嗅觉障碍的关系可能更为密切。

Reiss 等^[15]发现疱疹性口炎病毒在接种鼻腔后立即在嗅感觉神经元内复制并在 12 h 内到达中枢神经系统。野生型单纯疱疹病毒株 HSV-2 strain 186 经鼻腔接种后并不引起嗅感觉神经元凋亡但可以经该通路进入中枢神经系统引起致命的脑炎,而突变株却可通过诱发 OSN 的凋亡而避免严重的颅内感染^[16]。其他病毒如博尔纳疾病病毒、狂犬病毒和类狂犬病毒、冠状病毒等经鼻腔接种后也可以影响中枢嗅觉通路和其他的脑组织区域。但没有对该病毒入侵的径路对嗅觉功能的影响进行评估^[17-18]。已有动物实验能明确导致部分上呼吸道感染的部分病毒能够引起显著的嗅黏膜的破坏^[19]。而常见的流感病毒和副流感病毒不同于这些病毒。Mori 等^[20]发现流感病毒 A 型 R404BP 株感染嗅神经元后通过激活 caspase-3 诱导神经元凋亡从而避免病毒循嗅通路至中枢引起宿主死亡,起到保护作用。同一个研究小组^[21]采用副流感病毒-1 感染的小鼠模型,第 7 天可以在部分嗅感觉神经元内,嗅球的突触小球层内检测到病毒的蛋白表达,而在感染 168 d 后的嗅泡内仍可检测出病毒核酸,但并未观察到嗅神经元本身的细胞病变,提示副流感病毒可以直接感染嗅神经元,但并不导致细胞的直接死亡。同时,可能由于缺乏胰岛素样蛋白激酶,副流感病毒不能跨越嗅神经元的突触进一步在中枢扩散,即无法感染嗅球内的二级神经元如僧帽细胞。一些研究发现副流感病毒常常会抑制宿主细胞的凋亡^[22],其对嗅神经元是否具有相同的作用有待进一步研究。各种嗜神经病毒侵入嗅黏膜及中枢的可能机制总结见图 2。

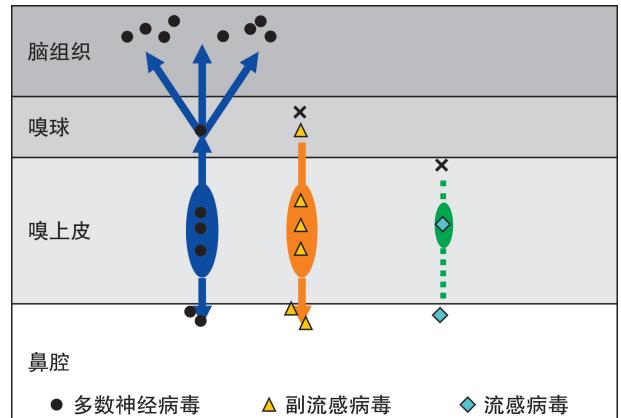


图 2 不同嗜神经病毒感染嗅神经元后的结局示意图

5 常见的可能引起 PVOD 的呼吸道病毒的特点

鼻病毒主要感染上呼吸道黏膜上皮细胞,并不感染嗅神经元,但仍能在患者中检测出,主要是因为:①可能鼻病毒比较常见;②其引起嗅觉障碍的作用是间接的。鼻病毒自 1956 年分离出第 1 株 HRV 至今,已发现 100 多个血清型,该病毒是引起人类急性上呼吸道感染最常见病原体,占普通感冒患者的 30%~50%^[6],感染全年均可发生,人体普遍易感^[23],但由于仅有少数患者会发生 PVOD,因此推测 PVOD 的发生不但和病毒种类有关,而且还与其不同的血清型更为相关。

副流感病毒属副黏病毒科,为负性单链 RNA 病毒,是常见的社区获得性呼吸道感染病原。人副流感病毒(HPIV)是 1959 年首先从日本仙台市 1 例死于肺炎的患者肺液中分离获得,故早期命名为仙台病毒(SeV),因其诸多特性与流感病毒不同,且又陆续分离得到其他病毒株,故更名为副流感病毒^[24]。副流感病毒广泛存在于自然界,绝大多数的 6~10 岁儿童曾感染过人副流感病毒,以下呼吸道感染为主,在成人,其主要侵犯呼吸道黏膜表层的上皮细胞,病变轻微,一般表现为上呼吸道感染。

6 结论

病毒感染性疾病是一类复杂的疾病,相同的病毒暴露,有些宿主不会表现出症状,有些症状明显,甚至死亡。不同的结局提示病毒感染是病毒与机体相互作用、相互抗衡的动态过程。PVOD 的临床特点似乎很好地体现了这一特性。尽管上呼吸道感染非常普遍,但大部分患者很快恢复而不伴有嗅觉障碍,少部分患者有嗅觉障碍但能够自我恢复,但也有一部分患者不能痊愈。因此,病毒感染后嗅觉障碍的出现既与特定的病原体有关,也与其他诸多因素有关,致病病毒感染后能否引起嗅觉障碍可能和毒株、病毒的数量、宿主年龄、免疫状态、性别、遗传等因素有关。

PVOD 和普通感冒一样,看似简单,其实是一类多种因素作用的复杂疾病,目前我们对 PVOD

的了解还十分有限。利用新的病毒检测技术和在更大规模的人群中进行病原体的筛查能帮助进一步锁定 PVOD 的元凶,研究上述病毒对嗅黏膜及嗅功能的损伤机制,有可能深化对病毒感染神经系统的认识,并为临床治疗提供线索。

参考文献

- [1] SEIDEN A M, DUNCAN H J. The diagnosis of a conductive olfactory loss [J]. *Laryngoscope*, 2001, 111: 9-14.
- [2] CAIN W S, GENT J F, GOODSPEED R B, et al. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center [J]. *Laryngoscope*, 1988, 98: 83-88.
- [3] DEEMS D A, DOTY R L, SETTLE R G, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991, 117: 519-528.
- [4] VAN RIEL D, VERDIJK R, KUIKEN T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system [J]. *J Pathol*, 2015, 235: 277-287.
- [5] WELGE-LÜSSEN A, WOLFENBERGER M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections [J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2006, 63: 125-132.
- [6] HEIKKINEN T, JARVINEN A. The common cold [J]. *Lancet*, 2003, 361: 51-59.
- [7] SUGIURA M, AIBA T, MORI J, et al. An epidemiological study of postviral olfactory disorder [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1998, 538: 191-196.
- [8] SUZUKI M, SAITO K, MIN W P, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117: 272-277.
- [9] WANG J H, KWON H J, JANG Y J. Detection of parainfluenza virus 3 in turbinate epithelial cells of postviral olfactory dysfunction patients [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117: 1445-1449.
- [10] ESCADA P A, LIMA C, DA SILVA J M. The human olfactory mucosa [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266: 1675-1680.
- [11] SPYRIDAKI I S, CHRISTODOULOU I, DE BEER L, et al. Comparison of four nasal sampling methods for the detection of viral pathogens by RT-PCR-A GA (2) LEN project [J]. *J Virol Methods*, 2009, 156: 102-106.
- [12] 隋竑, 王大燕, 舒跃龙. 呼吸道病毒多病原检测技术研究进展 [J]. *病毒学报*, 2013, 29(2): 238-244.
- [13] 金玉霞. 呼吸道病毒检测方法的进展及意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(4): 959-960.
- [14] 黄文林. 分子病毒学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1-1.
- [15] REISS C S, PLAKHOV I V, KOMATSU T. Viral replication in olfactory receptor neurons and entry into the olfactory bulb and brain [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 855: 751-761.
- [16] MORI I, GOSHIMA F, WATANABE D, et al. Herpes simplex virus US3 protein kinase regulates virus-induced apoptosis in olfactory and vomeronasal chemosensory neurons in vivo [J]. *Microbes Infect*, 2006, 8: 1806-1812.
- [17] PERLMAN S, EVANS G, AFIFI A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain [J]. *J Exp Med*, 1990, 172: 1127-1132.
- [18] MORI I, NISHIYAMA Y, YOKOCHI T, et al. Olfactory transmission of neurotropic viruses [J]. *J Neurovirol*, 2005, 11: 129-137.
- [19] 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: 113-118.
- [20] MORI I, GOSHIMA F, IMAI Y, et al. Olfactory receptor neurons prevent dissemination of neurovirulent influenza A virus into the brain by undergoing virus-induced apoptosis [J]. *J Gen Virol*, 2002, 83 (Pt 9): 2109-2116.
- [21] MORI I, KOMATSU T, TAKEUCHI K, et al. Parainfluenza virus type 1 infects olfactory neurons and establishes long-term persistence in the nerve tissue [J]. *J Gen Virol*, 1995, 76 (Pt 5): 1251-1254.
- [22] NAGAI Y, KATO A. Accessory genes of the paramyxoviridae, a large family of nonsegmented negative-strand RNA viruses, as a focus of active investigation by reverse genetics [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2004, 283: 197-248.
- [23] MACKAY I M. Human rhinoviruses: the cold wars resume [J]. *J Clin Virol*, 2008, 42: 297-320.
- [24] 雷小英, 彭东红. 人副流感病毒的研究进展 [J]. *儿科药理学杂志*, 2012, 18(11): 54-59.

(收稿日期: 2018-10-09)