

# $^{18}\text{F}$ -FDG 用于评估外伤性嗅神经损伤对药物经鼻脑通路运输的影响\*

苏百晗<sup>1</sup> 孙智甫<sup>1</sup> 陈忠维<sup>2</sup> 朱紫薇<sup>3</sup> 高星<sup>1</sup> 张晓丽<sup>3</sup> 魏永祥<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:通过嗅裂区滴注氟代脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG)评估外伤性嗅神经损伤对经鼻给药后药物经鼻脑通路运输的影响。方法:招募7例嗅觉功能正常志愿者(正常组)和5例外伤性嗅觉障碍患者(嗅觉障碍组),于鼻内镜下嗅裂区滴入 $^{18}\text{F}$ -FDG,12 h后行PET/MRI扫描,分析2组之间嗅球直径、嗅球感兴趣区摄取量等参数的影响。结果: $^{18}\text{F}$ -FDG直接接触筛板与未直接接触筛板时嗅球感兴趣区摄取量在正常组( $P=0.0127$ )和嗅觉障碍组( $P=0.0381$ )中的差异均有统计学意义。正常组与嗅觉障碍组嗅裂内 $^{18}\text{F}$ -FDG直接与筛板接触侧的嗅球摄取量无明显差异( $P=0.9372$ )。结论:外伤性嗅觉障碍患者嗅球明显萎缩,嗅球感兴趣区对 $^{18}\text{F}$ -FDG的摄取也随之降低, $^{18}\text{F}$ -FDG经嗅裂区给药可以通过鼻脑通路进入嗅球及嗅球旁组织,嗅神经元的离断损伤对 $^{18}\text{F}$ -FDG经鼻脑通路进入中枢神经系统的影响并不明显。

**[关键词]** 氟代脱氧葡萄糖;嗅神经;鼻脑通路;嗅觉障碍;正电子发射计算机断层显像

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.12.008

**[中图分类号]** R765.6 **[文献标志码]** A

## Using of $^{18}\text{F}$ -FDG to evaluate the effect of traumatic olfactory nerve injury on drug delivery through the nasal-brain pathway: a PET-MRI pilot study

SU Baihan<sup>1</sup> SUN Zhifu<sup>1</sup> CHEN Zhongwei<sup>2</sup> ZHU Ziwei<sup>3</sup>  
GAO Xing<sup>1</sup> ZHANG Xiaoli<sup>3</sup> WEI Yongxiang<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Capital Medical University Affiliated Anzhen Hospital, Beijing, 100029, China; <sup>2</sup>GE Healthcare of Beijing; <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Capital Medical University Affiliated Anzhen Hospital)

Corresponding author: WEI Yongxiang, E-mail: weiyongxiang67@126.com

**Abstract Objective:** This study evaluated the effect of traumatic olfactory nerve injury on drug delivery through the nasal-brain pathway via the instillation of  $^{18}\text{F}$ -FDG at the olfactory cleft. **Method:** Seven healthy volunteers and 5 patients with traumatic dysosmia were enrolled in the study. Subjects were all instilled with  $^{18}\text{F}$ -FDG on each side of the olfactory cleft under endoscopy. After 12 hours, a PET/MR scan was performed to track the metabolism pathway of  $^{18}\text{F}$ -FDG. Then, we compared the diameter of the olfactory bulb and the olfactory bulb intake between normal volunteers and patients with traumatic olfactory disorders. **Result:** In healthy volunteers, there was a significant difference in  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake between the regions of interest in which  $^{18}\text{F}$ -FDG was or was not in contact with the cribriform plate( $P=0.0127$ ); this difference also existed in patients with traumatic olfactory disorders( $P=0.0381$ ). Patients with traumatic olfactory disorders did not exhibit significant differences in  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in the region of interest compared with healthy volunteers( $P=0.9372$ ). **Conclusion:** The olfactory bulb is obviously atrophied in patients with traumatic olfactory dysfunction, and the uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG in the olfactory bulb region of interest is also reduced. The administration of  $^{18}\text{F}$ -FDG via olfactory fissure area can enter olfactory bulb and parafrenal tissues through the nasal brain pathway,  $^{18}\text{F}$ -FDG can enter the central nervous system through the nasal-brain pathway, which is not affected by olfactory nerve transection injury.

**Key words**  $^{18}\text{F}$ -FDG; olfactory nerve; nasal-brain pathway; olfaction disorders; PET/MR

外伤性嗅觉障碍是临床最常见的三大嗅觉障碍类型之一。外伤引起嗅觉障碍的主要机制之一是脑组织与颅骨的相对位移造成嗅神经在穿过筛板处离

断损伤<sup>[1]</sup>。外伤性嗅觉障碍目前没有统一的治疗方案,可能有效的方案包括嗅觉训练<sup>[2]</sup>辅助鼻用维生素A、糖皮质激素和锌剂等<sup>[3-4]</sup>。该病治疗困难的原因可能在于嗅神经的离断损伤使鼻脑通路受损,阻碍了鼻喷药物向中枢神经系统的运输<sup>[5]</sup>,故明确外伤性嗅神经损伤对药物经鼻脑通路运输的影响至关重要。本研究通过对受试者嗅裂区滴注氟代脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG),评估外伤性嗅神经损伤对经鼻给药后药物经鼻脑通路运输的影响。

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81670903)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京安贞医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100029)

<sup>2</sup>北京GE公司

<sup>3</sup>首都医科大学附属北京安贞医院核医学科

通信作者:魏永祥,E-mail:weiyongxiang67@126.com

## 1 资料与方法

### 1.1 实验对象

于北京安贞医院职工中招募 7 例自报嗅觉功能正常的志愿者(正常组),男 5 例,女 2 例;年龄 20~60 岁。纳入标准:无慢性鼻窦炎、中枢性疾病、代谢性疾病史,无头部外伤史,行 Sniffin' Sticks 主观嗅觉功能检查评估嗅觉功能正常<sup>[6]</sup>(得分 $\geq 30$ )。于北京安贞医院嗅觉专病门诊招募外伤性嗅觉障碍患者(嗅觉障碍组)5 例,男 3 例,女 2 例;年龄 20~40 岁;均于我院行主客观嗅觉功能检查确诊为外伤性嗅觉障碍,病史 1~3 年。纳入标准:无慢性鼻窦炎、中枢性疾病、代谢性疾病史,行 Sniffin' Sticks 主观嗅觉功能检查评估嗅觉功能为失嗅(得分 $\leq 15$ ),行嗅觉通路核磁确定存在外伤后改变(嗅球萎缩、额叶直回底部脑软化灶)。

所有受试者均已行鼻内镜检查,鼻腔解剖畸形者(鼻中隔偏曲、嗅裂息肉等)被排除在外。本研究经首都医科大学附属北京安贞医院伦理委员会批准,所有受试者均被告知实验目的及实验可能存在的风险(过敏、放射性暴露、呃逆等)并签署知情同意书。

### 1.2 给药方法

实验所用示踪剂<sup>18</sup>F-FDG 来自北京安贞医院核医学科,根据实验所使用的扫描设备性能<sup>[7]</sup>、液体扩散及我们前期预实验计算,实验所需示踪剂剂量为每人每侧鼻腔 0.1mCi/0.3 ml。所有受试者禁食水 8 h,上午 07:30:00 于北京安贞医院核医学科行鼻腔给药。采用嗅裂区给药特殊体位<sup>[8]</sup>,侧卧位头部向背地方向旋转 30°,下颌抬高高于额头 30°,鼻内镜下以直径 1 mm 耳科吸引器引导硬膜外麻醉软管导入嗅裂区前端,双侧嗅裂区分别滴注<sup>18</sup>F-FDG 0.1mCi/0.3 ml,嘱患者保持体位 3 min 使示踪剂沿鼻腔顶壁流入嗅裂,过程中允许吞咽但禁止打喷嚏。

### 1.3 扫描及图像分析

所有受试者完成鼻腔给药后行 PET/CT 头部扫描以确认示踪剂位于嗅裂区并与筛板接触。扫描设备:西门子公司 Biograph mCT syngo MI PET/CT 2012A,参数序列 TrueX+TOF, Ultra-HD-PET。完成定位扫描后 12 h 受试者正常进行日常活动,但禁止吸烟、擤鼻涕及冲洗鼻腔。同日 19:30:00 于北京协和医院行 PET/MRI 头部扫描,PET/MRI 扫描设备为美国 GE 公司 Signa PET/MR, MRI 序列为 3D-T2-CUBE-fs, FOV = 17×17 cm, TR=2 500 ms, TE=85.5 ms, Slice=1.2 mm, Matrix=256'224, NEX=3; PET 参数为 FOV=26×17 cm, TIME=35 min, TOF=yes, Slice=1.2 mm, Matrix=256'224; 图像分析采用 GE-AW4.6 工作站,手动编辑扫描时间为给药后

440 min(4 个半衰期),并手动勾画出鼻腔给药区域和双侧嗅球的感兴趣区(VOI),然后由图像分析软件自动计算出感兴趣区的标准摄取值(SUV)。感兴趣区的勾画基于所获取的 T2 加权像冠状位数据。在每个冠状切片上手动测量双侧嗅球的直径并记录(层厚 1.2 mm,为 4~6 层)。鼻腔给药区域的勾画方法为:在冠状位上嗅球直径最大的层面上以筛板为上边、中鼻甲下端为下边、双侧上颌窦内侧壁为两边绘制矩形,在矢状位上以嗅球前端为前界,以嗅束末端为后界,2 个平面在三维空间上围成的长方体为鼻腔感兴趣区,以鼻腔内残留 SUV 值(NCSUV)指代该区域的标准摄取值。嗅球感兴趣区的勾画方法为:在冠状位嗅球直径最大的层面上绘制一个矩形,确保嗅球被完全包括在内,在矢状位图像上以嗅球最前端至嗅束末端为长边绘制矩形,2 个矩形在三维空间共同围成的长方体即嗅球感兴趣区,包括单侧嗅球、嗅束及临近的脑脊液,以单侧嗅球 SUV 值(OBSUV)指代该区域的标准摄取值,记录标准摄取值的最大值(SUV<sub>max</sub>)和标准摄取值的平均值(SUV<sub>mean</sub>)。参照核医学科的统计参数病灶靶/本底比值,以受试者 OBSUV<sub>max</sub> 和 NCSUV<sub>mean</sub> 之比作为嗅球摄取量统计参数。勾画和测量均由 2 名医师完成,并重复测量 3 次取平均值。

### 1.4 统计学分析

运用 SPSS 20.0 统计软件进行数据录入、整理及分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。2 组间差异性分析采用曼-惠特尼 U 检验,组间相关性分析采用 Spearman 相关系数,制图软件为 GraphPad Prism 7.0。

## 2 结果

PET/CT 定位扫描可见在 2 组受试者中示踪剂成功导入嗅裂区,分布于自嗅裂、总鼻道向后下延伸的鼻咽顶壁、蝶窦内,部分吞咽进入消化道(图 1)。嗅裂内示踪剂与筛板直接接触 10 例(正常组和嗅觉障碍组各 5 例);另 2 例(正常组)示踪剂定位于嗅裂区下端内,未与筛板直接接触,分布于嗅裂区下端、总鼻道向后下延伸的鼻咽顶壁、蝶窦及消化道内。12 例受试者的单侧嗅球最大直径及嗅球摄取量见表 1。

给药后 12 h PET/MRI 扫描可见 12 例受试者鼻腔给药区域及颅内存在<sup>18</sup>F-FDG 显影。鼻腔内<sup>18</sup>F-FDG 放射性显影主要集中于嗅裂区、双侧蝶窦内,颅内<sup>18</sup>F-FDG 放射性显影主要分布于嗅球感兴趣区,散在分布于大脑皮层及脑沟回中,脑实质中分布少见。其中 3 例受试者可直接观察到<sup>18</sup>F-FDG 跨筛板进入嗅球感兴趣区现象(图 2)。

因嗅黏膜仅分布于中鼻甲内侧上端、上鼻甲内侧及对应的鼻中隔表面,故依据 PET/MRI 冠状位

图像将<sup>18</sup>F-FDG 位于嗅裂区下端未与筛板接触的嗅球感兴趣区摄取量设置亚组讨论,认为这种情况<sup>18</sup>F-FDG 不能通过嗅神经及嗅神经间隙介导的鼻脑通路入脑(图 3)。

表 1 12 例受试者的单侧嗅球最大直径及嗅球摄取量

受试者	左嗅球直径 /mm	右嗅球直径 /mm	左侧摄取量 /%	右侧摄取量 /%	是否与筛板相贴 (左/右)
正常组					
1	2.4	2.0	0.06	5.64	否/是
2	3.6	3.2	10.59	9.29	是/是
3	4.1	4.0	30.18	1.85	是/否
4	1.9	2.4	0.07	0.07	是/否
5	1.7	2.5	1.82	6.43	否/是
6	2.7	2.9	0.05	0.88	否/否
7	3.6	3.5	0.07	1.96	否/否
嗅觉障碍组					
1	1.7	1.5	0.04	0.51	否/是
2	1.1	1.8	0.18	0.00	是/否
3	3.4	0	14.59	0.21	是/否
4	2.9	2.2	5.28	10.28	是/是
5	2.8	2.7	15.71	0.35	是/否

将正常组 7 例受试者单侧嗅球以“嗅裂区内<sup>18</sup>F-FDG 是否直接与筛板接触”设置亚组对比,发现示踪剂直接接触筛板的单侧嗅球摄取量与示踪剂未直接接触筛板的单侧嗅球摄取量差异有统计学意义(曼-惠特尼 U 检验,  $P=0.0127$ , 图 4a); 这种差异同样存在于嗅觉障碍组(曼-惠特尼 U 检验,  $P=0.0381$ , 图 4b)。将正常组与嗅觉障碍组嗅裂内<sup>18</sup>F-FDG 直接与筛板接触侧的嗅球摄取量对比,发现差异无统计学意义(曼-惠特尼 U 检验,  $P=0.9372$ , 图 4c)。

正常组嗅通路核磁 T2 加权像未见明显异常; 嗅觉障碍组嗅通路核磁 T2 加权像可见至少一侧嗅球萎缩、消失, 额叶及颞叶均可见脑软化灶。正常组和嗅觉障碍组嗅球直径的差异有统计学意义(曼-惠特尼 U 检验,  $P=0.0370$ , 图 5), 说明嗅觉障碍患者外伤后嗅球明显萎缩, 造成这种差异的原因是嗅神经的凋亡、坏死。将全部受试者示踪剂与筛板相接触的嗅球直径与嗅球感兴趣区摄取量进行相关性分析, 发现具有显著相关性(斯皮尔曼相关系数  $r=0.8042$ ,  $P=0.0025$ , 图 6), 即嗅球体积越小, <sup>18</sup>F-FDG 经嗅神经及支持细胞介导的鼻脑通路转运的量越少。

### 3 讨论

鼻脑通路途径是一种可以将药物直接经鼻腔输送至中枢神经系统的给药途径, 相较于传统的口

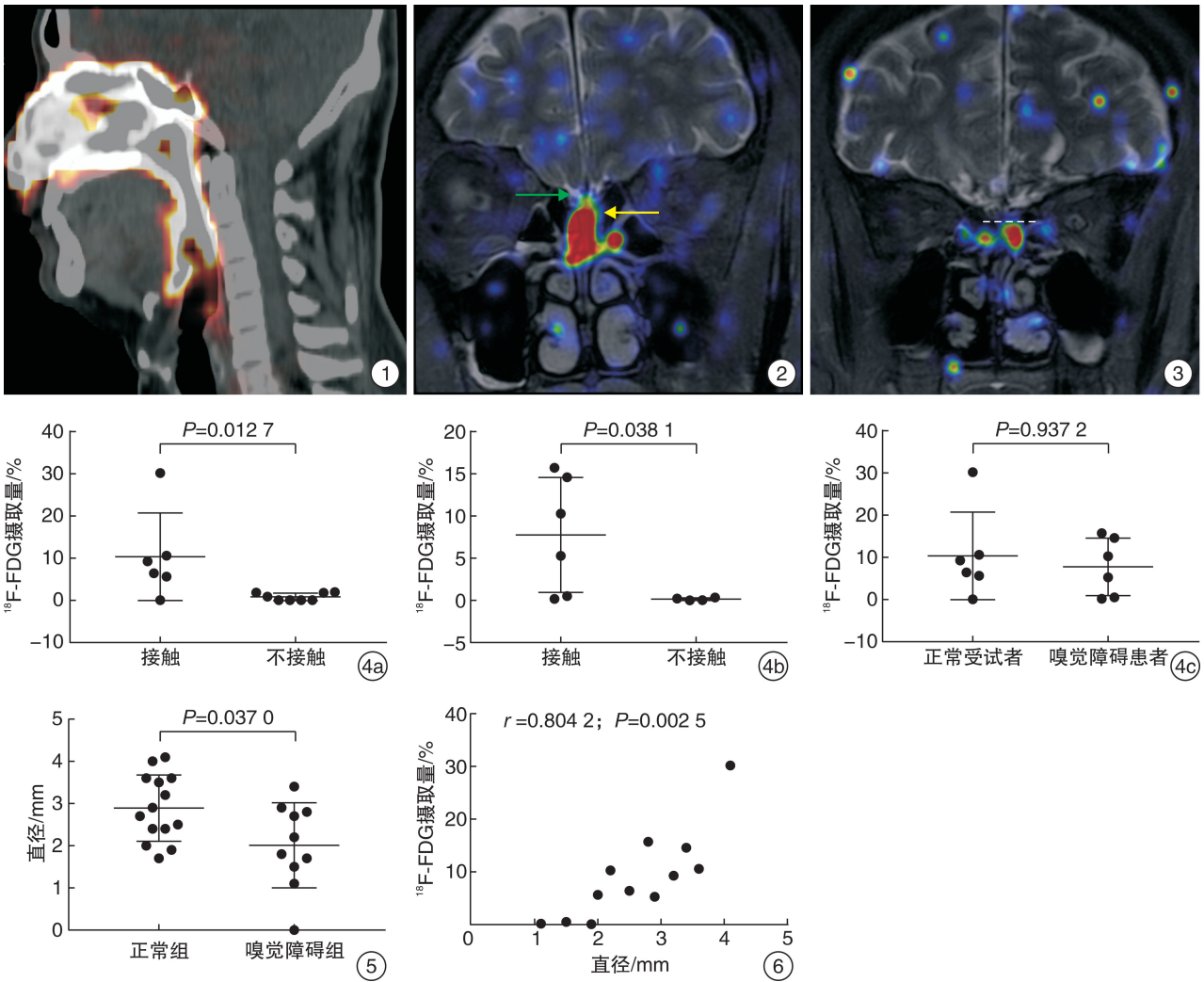
服及静脉给药途径, 其可以避免肝脏的“首过效应”并将某些无法跨过血脑屏障的药物快速转运至中枢神经系统内。目前尚未完全阐明药物入脑的确切机制及路径, 但多数研究认为鼻脑通路可经神经通路及非神经通路入脑<sup>[9]</sup>。物质的理化性质不同, 入脑的机制也各不相同, 大多数亲神经的病毒、金属离子、甾体激素以及蛋白质主要通过嗅神经通路入脑<sup>[10-12]</sup>。该通路主要为外界物质进入嗅神经细胞内部, 经由轴浆转运穿过筛板入脑。特点是起效较慢, 部分情况下可长达 24 h。由于嗅觉神经元可以终身更新, 在其成熟的过程中, 各类物质更容易由此入脑<sup>[13]</sup>。嗅神经介导的鼻脑通路除了经嗅神经细胞轴浆运输的方式外, 还可以经嗅神经支持细胞跨细胞转运的方式或者经嗅神经支持细胞间隙渗透的方式将药物由鼻腔转运至中枢神经系统<sup>[13]</sup>。鼻腔三叉神经也被证实可以转运某些物质进入脑干的三叉神经脊束核及嗅球区等脑区<sup>[14]</sup>。除了神经通路, 一些可以通过血脑屏障的物质亦可通过鼻黏膜吸收进入血液循环从而进入中枢神经系统。

头面部外伤是嗅觉障碍常见病因之一, 主要致病机制有 3 种: 鼻面部外伤导致嗅分子无法到达嗅区、嗅神经元离断损伤、颅内组织损伤嗅球及嗅觉中枢<sup>[15]</sup>。有研究证明 85% 的外伤性嗅觉障碍患者伴有嗅丝、嗅球损伤。虽然嗅神经具有再生性, 但常因损伤后筛孔处的水肿和瘢痕组织形成而使嗅神经末梢与嗅球难以恢复正常链接。因此由嗅神经及嗅神经支持细胞介导的鼻脑通路在一定程度上受到嗅神经离断损伤的影响, 这种影响可能是外伤性嗅觉障碍患者鼻喷药物疗效不佳的原因之一。

Wang 等<sup>[16]</sup>发现大分子<sup>125</sup>I-NGF 经鼻腔给药后可以在 20~60 min 迅速出现在大脑中, 并且发现在大脑中浓集程度与给药的浓度呈线性关系。而后的研究通过<sup>3</sup>H-二氢麦角胺<sup>[17]</sup>、<sup>3</sup>H-多巴胺<sup>[18]</sup>、钨<sup>201</sup><sup>[19]</sup>等示踪剂经鼻给药证明了药物可以通过鼻脑通路直接由鼻腔进入嗅球和脑脊液中。本研究引入了临床中使用最广泛的<sup>18</sup>F-FDG 作为本实验中探究鼻脑通路的显像示踪剂<sup>[20-21]</sup>。

本研究显示, 嗅裂区内<sup>18</sup>F-FDG 直接接触筛板时嗅球感兴趣区摄取的<sup>18</sup>F-FDG 显著多于<sup>18</sup>F-FDG 未直接接触筛板时嗅球感兴趣区摄取量, 这个结果证实了<sup>18</sup>F-FDG 可以通过嗅神经及支持细胞介导的鼻脑通路进入中枢神经系统。嗅黏膜主要分布在嗅裂区的中鼻甲上端内侧、上鼻甲内侧及相对的筛板、鼻中隔黏膜表面。当<sup>18</sup>F-FDG 位于嗅裂区下端未接触筛板时嗅球摄取的<sup>18</sup>F-FDG 主要通过鼻腔、消化道黏膜吸收入血后经血液循环途径进入嗅球; 当<sup>18</sup>F-FDG 位于嗅裂区上端接触筛板时嗅球摄取的<sup>18</sup>F-FDG 除通过血液循环途径外还通过嗅





**图 1 鼻腔给药后 PET/CT 定位扫描** <sup>18</sup>F-FDG 分布在从中鼻甲、嗅裂至鼻咽后壁的鼻腔顶部,部分被吞咽进入消化道,PET-CT 定位显示示踪剂成功导入嗅裂区位置; **图 2 PET/MRI 扫描** 可见<sup>18</sup>F-FDG 跨筛板自嗅裂进入嗅球旁区域,彩色所示为<sup>18</sup>F-FDG 的分布,<sup>18</sup>F-FDG 的摄取量红色>绿色>蓝色,黄色箭头所示为正常受试者嗅裂区域内的<sup>18</sup>F-FDG,绿色箭头所示为经过鼻脑通路进入嗅球感兴趣区的<sup>18</sup>F-FDG; **图 3 <sup>18</sup>F-FDG 是否与筛板直接接触示意图** 白色虚线所示为筛板,可见该外伤性嗅觉障碍患者左侧鼻腔内<sup>18</sup>F-FDG 与筛板直接接触,而右侧未接触; **图 4 嗅球感兴趣区摄取量对比图** 4a:正常组中<sup>18</sup>F-FDG 接触筛板时嗅球摄取量显著高于未接触时,说明<sup>18</sup>F-FDG 可经鼻脑通路上行至嗅球;4b:嗅觉障碍组中<sup>18</sup>F-FDG 接触筛板时嗅球摄取量显著高于未接触时,说明<sup>18</sup>F-FDG 可经鼻脑通路上行至嗅球;4c:正常受试者和嗅觉障碍患者<sup>18</sup>F-FDG 与筛板接触的嗅球感兴趣区摄取量对比,差异无统计学意义,说明<sup>18</sup>F-FDG 在嗅觉障碍患者外伤性嗅神经损伤情况下也可经鼻脑通路上行至嗅球及嗅球旁组织; **图 5 正常组和嗅觉障碍组嗅球直径对比图**; **图 6 嗅球直径与嗅球感兴趣区<sup>18</sup>F-FDG 摄取量相关性分析**

神经及支持细胞介导的鼻脑通路进入嗅球感兴趣区。而本研究正常组和嗅觉障碍组中<sup>18</sup>F-FDG 与筛板接触的嗅球感兴趣区摄取量未表现显著差异,可能原因是<sup>18</sup>F-FDG 被嗅黏膜上嗅神经支持细胞捕获<sup>[22]</sup>,跨细胞转运或经细胞间隙扩散至嗅球旁组织中,而并非经嗅神经轴突的轴浆运输。故嗅神经元的离断损伤对<sup>18</sup>F-FDG 经鼻脑通路进入中枢神经系统的影响并不明显。

因外伤后嗅觉障碍患者嗅球碎裂、正常形态消失而难以测量嗅球体积,故本研究以嗅球最大直径取代嗅球体积作为嗅球形态评价标准。本研究结果显示外伤性嗅觉障碍患者嗅球直径较正常志愿

者明显减小、嗅球直径与嗅球摄取<sup>18</sup>F-FDG 的量呈显著正相关,表明嗅丝离断、嗅神经元凋亡引起的嗅球萎缩与嗅神经介导的鼻脑通路转运存在相关性,嗅球体积越小药物经嗅神经及支持细胞介导的鼻脑通路转运的量越少,嗅球萎缩的程度可以在一定程度上反映外伤性嗅觉障碍的严重程度和药物治疗难度。这一结果符合外伤性嗅觉障碍嗅神经元的病理改变过程<sup>[23]</sup>,本实验通过<sup>18</sup>F-FDG 鼻腔给药途径评估嗅神经介导的鼻脑通路方法是可行的。

关于本研究的结论还有几点补充说明。①部分容积效应和溢出效应<sup>[24]</sup>可以改变测量的摄取

值,这是由于模态固有的分辨率和灵敏度导致的误差。本研究中嗅裂区内示踪剂的物理体积临近嗅球感兴趣区,但感兴趣区容积远大于层厚,故本文未对部分容积效应和溢出效应进行校正。②我们不能完全排除<sup>18</sup>F-FDG 经三叉神经通路转运至颅内的可能性,但是三叉神经进入颅内的眶上裂、圆孔和卵圆孔距离嗅神经进入颅内的筛板在 PET/MRI 的冠状位断层扫描上相距较远,不影响本研究以上结论。③鉴于本研究概念证明及方法探索性质,我们的队列规模有限,并未根据年龄、性别等潜在的影响因素分组。④未来的实验中应该寻找方法模拟动物实验中的连续动态扫描,以避免给药 12 h 内受试者的血糖变化和嗅觉刺激带来的误差。由于受试者无法在 PET/MRI 设备中保持长时间的静卧,超过 1 h 的扫描会让受试者出现肌肉酸痛、大汗、焦虑等症状,所以我们在预实验中对 2 例志愿者从给药起每隔 3 h 扫描 1 次,通过分析这些数据我们最终确定了鼻腔给药后 12 h 是最适合的扫描时间。

未来的研究需要通过更精细的控制变量以及更连续的动态扫描来完善这一方法。我们的研究为通过鼻腔滴注示踪剂评估药物经鼻脑通路的转运提供了一个起点,实验结果证明这种方法是安全、可行的。

#### 参考文献

- [1] REDEN J, MUELLER A, MUELLER C, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132: 265—269.
- [2] LANGDON C, LEHRER E, BERENQUER J, et al. Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial[J]. J Neurotrauma, 2018, 35: 2641—2652.
- [3] JIANG R S, TWU C W, LIANG K L. Medical treatment of traumatic anosmia[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152: 954—958.
- [4] AIBA T, SUGIURA M, MORI J, et al. Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1998, 538: 202—204.
- [5] KRISHAN M, GUDELSKY G A, DESAI P B, et al. Manipulation of olfactory tight junctions using papaverine to enhance intranasal delivery of gemcitabine to the brain[J]. Drug Deliv, 2014, 21: 8—16.
- [6] OLESZKIEWICZ A, SCHRIEVER V A, CROY I, et al. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276: 719—728.
- [7] GRANT A M, DELLER T W, KHALIGHI M M, et al. NEMA NU 2-2012 performance studies for the SiPM-based ToF-PET component of the GE SIGNA PET/MR system[J]. Med Phys, 2016, 43: 2334.
- [8] 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: 939—943.
- [9] GANGER S, SCHINDOWSKI K. Tailoring Formulations for Intranasal Nose-to-Brain Delivery: A Review on Architecture, Physico-Chemical Characteristics and Mucociliary Clearance of the Nasal Olfactory Mucosa[J]. Pharmaceutics, 2018, 10.
- [10] HOPKINS L E, PATCHIN E S, CHIU P L, et al. Nose-to-brain transport of aerosolised quantum dots following acute exposure[J]. Nanotoxicology, 2014, 8: 885—893.
- [11] BLOCK M L, CALDERON-GARCIDUENAS L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease[J]. Trends Neurosci, 2009, 32: 506—516.
- [12] KOZLOVSKAYA L, ABOU-KAOU D, STEPENSKY D. Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route[J]. J Control Release, 2014, 189: 133—140.
- [13] CROWE T P, GREENLEE M H W, KANTHASAMY A G, et al. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain[J]. Life Sci, 2018, 195: 44—52.
- [14] THORNE R G, PRONK G J, PADMANABHAN V, et al. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration [J]. Neuroscience, 2004, 127: 481—496.
- [15] ROMBAUX P, MOURAUX A, BERTRAND B, et al. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with post-traumatic loss of smell[J]. Laryngoscope, 2006, 116: 901—905.
- [16] WANG Y, AUN R, TSE F L. Brain uptake of dihydroergotamine after intravenous and nasal administration in the rat[J]. Biopharm Drug Dispos, 1998, 19: 571—575.
- [17] DAHLIN M, BERGMAN U, JANSSON B, et al. Transfer of dopamine in the olfactory pathway following nasal administration in mice [J]. Pharm Res, 2000, 17: 737—742.
- [18] DAHLIN M, JANSSON B, BJORK E. Levels of dopamine in blood and brain following nasal administration to rats[J]. Eur J Pharm Sci, 2001, 14: 75—80.
- [19] SHIGA H, TAKI J, WASHIYAMA K, et al. Assessment of olfactory nerve by SPECT-MRI image with nasal thallium-201 administration in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers[J]. PLoS One, 2013, 8: e57671.

# 新生儿上气道梗阻的临床评估和相关干预

王华<sup>1</sup> 王桂香<sup>1</sup> 赵靖<sup>1</sup> 靳绯<sup>2</sup> 袁越<sup>1</sup> 黑明燕<sup>2</sup> 张杰<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨新生儿期上气道梗阻的诊断评估特点,对新生儿期上气道梗阻病因进行分类,建立规范诊治方案,改善患儿预后。方法:回顾性分析71例上气道梗阻患儿的临床资料,38例采用内科加外科手术联合治疗,17例单纯行内科对症支持等保守治疗,16例放弃治疗自动出院。通过纤维喉镜、CT、颈部B超、MRI等结果分析评估有效性,并对治疗预后转归进行相关分析,评价上气道梗阻相关风险因素。结果:55例治愈或好转;16例放弃治疗自动出院的患儿死亡率为81.25%(13/16)。电子鼻咽喉镜检查确定上气道梗阻平面率为100%;B超检查对于上气道囊性占位的符合率为100%。病因排序:先天性占位性病变、先天性上气道发育畸形、声带麻痹、Pierre-Robin综合征。梗阻部位对上气道梗阻的严重程度有显著影响( $P<0.05$ )。非气管插管组的治愈率高与气管插管组( $P<0.05$ )。结论:梗阻部位显著影响疾病的严重程度和预后。上气道占位性病变是引起新生儿上气道梗阻的首要因素。早期系统的气道评估,及时针对病因治疗,可提高治愈率,改善患儿预后。内科联合外科手术对解除上气道梗阻有效。

**[关键词]** 新生儿;上气道梗阻;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.12.009

**[中图分类号]** R768 **[文献标志码]** A

## Clinical assessment and related intervention of neonatal upper airway obstruction

WANG Hua<sup>1</sup> WANG Guixiang<sup>1</sup> ZHAO Jing<sup>1</sup> JIN Fei<sup>2</sup> XI Yue<sup>1</sup>  
HEI Mingyan<sup>2</sup> ZHANG Jie<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>National Center for Children's Health, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory for Pediatric Diseases of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing, 100045, China; <sup>2</sup>Department of Neonatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: ZHANG Jie, E-mail: stzhangj@263.net

**Abstract Objective:** To discuss the diagnosis and evaluation of upper airway obstruction in neonates, classify the possible causes of neonatal upper airway obstruction, establish a standardized diagnosis and treatment procedure to improve the of treatment efficacy. **Method:** Clinical data of 71 cases with upper airway obstruction history were retrospective analyzed, 38 cases were treated by combined medical and surgical treatment, 17 cases underwent medical treatment, 16 cases abandonment the treatment. The effectiveness of fibrolaryngoscope, CT, neck ultrasound, MRI and other results was evaluated, and to analyze the prognosis of the treatment, the outcomes and risk factors were also analysed, to evaluate risk factors associated with upper airway obstruction. **Result:** Fifty-

<sup>1</sup>国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科 儿童耳鼻咽喉头颈外科疾病北京市重点实验室 (北京,100045)

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京儿童医院新生儿中心  
通信作者:张杰,E-mail:stzhangj@263.net

[20] MONTILLA-SOLER J L, MAKANJI R J, BARRON B J. Oncologic <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: What All Physicians Need to Know[J]. Am J Med, 2018, 131:357-364.

[21] NEWBERG A, ALAVI A, REIVICH M. Determination of regional cerebral function with FDG-PET imaging in neuropsychiatric disorders[J]. Semin Nucl Med, 2002, 32:13-34.

[22] SINGH N, VERONESE M, O'DOHERTY J, et al. Assessing the feasibility of intranasal radiotracer ad-

ministration for in brain PET imaging[J]. Nucl Med Biol, 2018, 66:32-39.

[23] JIANG R S, CHAI J W, CHEN W H, et al. Olfactory bulb volume in Taiwanese patients with posttraumatic anosmia[J]. Am J Rhinol Allergy, 2009, 23: 582-584.

[24] GALLIVANONE F, CANEVARI C, GIANOLLI L, et al. A partial volume effect correction tailored for 18F-FDG-PET oncological studies[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:780458.

(收稿日期:2019-06-20)