

感觉神经性嗅觉功能障碍的治疗研究进展*

陈银¹ 俞晨杰^{1,2,3} 钱晓云^{1,2,3} 高下^{1,2,3}

[关键词] 嗅觉障碍; 药物治疗; 细胞疗法; 基因疗法

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.019

[中图分类号] R765.6 [文献标志码] A

Research progress in the treatment of sensorineural olfactory dysfunction

Summary Sensorineural olfactory dysfunction refers to the reduction or distortion of sensory intensity due to insufficient reception or processing of stimulation by olfactory receptors, olfactory sensory neurons or central nervous system. As olfactory dysfunction can affect patients' physical and mental health and even safety of life and the etiology of sensorineural olfactory dysfunction is complicated, it has great clinical significance for understanding the development of olfactory dysfunction's treatment. This article summarizes the current promising treatment for sensorineural olfactory dysfunction, including drug therapy, cell therapy, gene therapy and olfactory training.

Key words olfaction disorders; drug therapy; cell therapy; gene therapy

嗅觉是中枢神经系统对气味激活嗅觉受体(olfactory receptor)的感觉,溴素首先到达嗅上皮(olfactory epithelium),与嗅感觉神经元(olfactory receptor neurons, ORNs)的嗅觉受体结合产生神经冲动,经嗅神经纤维到达嗅球(olfactory bulb),随后通过嗅球中的轴突投射到大脑皮层,并终止于额叶和内侧颞叶的几个区域,包括梨状皮质、杏仁核和前杏仁核以及前额叶内侧皮质^[1]。

临床上根据病变部位将嗅觉障碍分为传导性和感觉神经性。传导性嗅觉障碍是由于解剖屏障阻止溴素到达嗅觉受体;感觉神经性嗅觉障碍是由于嗅觉受体、ORNs或中枢神经系统嗅觉中枢对刺激的接收或处理不足。传导性嗅觉障碍最常见的病因为阻塞性鼻病,如慢性鼻窦炎、鼻息肉和鼻肿物等,手术后大多疗效确切^[2-3]。然而感觉神经性嗅觉障碍的病因更为复杂,占嗅觉障碍的大多数,且范围广泛,从新生儿到老年人均受影响;同时,针对具体病因明确有效的治疗手段匮乏、治疗难度大,因此探索有效的治疗方法具有重要的临床意义。目前在感觉神经性嗅觉障碍的治疗方面少有系统性的论述,本文将近年来开发研究的包括药物治疗、细胞治疗、基因治疗以及嗅觉训练等治疗进展作一综述。

1 药物治疗

1.1 糖皮质激素

糖皮质激素是目前最强大的抗炎激素,在治疗嗅觉障碍方面有显著疗效。日本2019年发布的第2版嗅觉功能障碍治疗的临床实践指南中将糖皮质激素治疗列为强烈建议实施的治疗措施之一^[4]。Kobayashi等^[5]切断小鼠嗅神经后皮下注射地塞米松,观察到相关组织的损伤明显减少,星形胶质细胞和巨噬细胞聚集减少,提示糖皮质激素的抗炎作用在治疗嗅神经损伤中可能具有重要作用。糖皮质激素在嗅觉障碍治疗中的作用机制除了抗炎作用外,在嗅觉通路中的作用也被验证。Toshiro等发现糖皮质激素促进大鼠嗅黏膜 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶mRNA表达,通过调节嗅黏膜微环境中的离子浓度,促进嗅神经形态再生后功能的恢复^[6]。全身应用糖皮质激素可以调控嗅黏膜中大量基因进行有效的转录,并在轴突引导、细胞投射和炎症有关的变化中起协调作用,证实了糖皮质激素对嗅觉传导存在直接影响^[7]。

除了单独使用糖皮质激素外,糖皮质激素合并银杏叶提取物的药物治疗也广泛应用。在双侧鼻腔灌注硫酸锌造成小鼠嗅觉缺失后, Lee等^[8]将小鼠分为类固醇组、银杏叶提取物组、类固醇合并银杏叶提取物组和对照组进行研究,结果各实验组中,类固醇合并银杏叶提取物联合治疗效果最好,表明银杏叶提取物是治疗嗅觉障碍的一种有效方法。Seo等^[9]将病毒致嗅觉缺失患者分为两组,分别给予泼尼松龙单药治疗与泼尼松龙合并银杏叶提取物治疗,发现泼尼松龙和银杏叶提取物联合治疗对病毒性嗅觉功能障碍患者的效果更好。郭怡

*基金项目:江苏省科教强卫工程江苏省医学重点学科资助(No:ZDXKB2016015);十三五南京市青年卫生人才培养工程(No:QRX17051)

¹南京医科大学鼓楼临床医学院耳鼻咽喉头颈外科(南京, 210008)

²南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉头颈外科 江苏省医学重点学科

³南京鼓楼医院耳鼻咽喉研究所

通信作者:高下, E-mail: xiagaogao@hotmail.com

辰等^[10]也证明,醋酸泼尼松联合银杏叶提取物对病毒性嗅觉功能障碍患者的治疗效果好于单独使用醋酸泼尼松,因此糖皮质激素合并银杏叶提取物的使用对嗅觉障碍患者的功能恢复有明显益处。

1.2 生长因子

生长因子是由多种细胞分泌,作用于特定的靶细胞,刺激细胞生长、增殖和再生,对调节细胞发育过程非常重要的细胞因子,其在嗅上皮和其他神经组织的发育中起着重要作用。Nishikawa 等^[11]对小鼠使用碱性成纤维细胞生长因子经鼻给药,结果显示嗅觉标记蛋白(olfactory marker protein, OMP)阳性神经元的数量显著增加。另外,Nota 等^[12]发现运用碱性成纤维细胞生长因子以水凝胶形式滴入嗅觉缺失小鼠的鼻腔可增加嗅上皮厚度,刺激初级 ORNs 的再生;Fukuda 等^[13]研究表明,胰岛素样生长因子-1 和成纤维细胞生长因子-2 均可促进衰老小鼠退化嗅上皮的基底细胞增殖和 ORNs 的成熟分化。此外,血管内皮生长因子可调节小鼠成年嗅球神经发生的细胞增殖、存活和迁移,血小板衍生生长因子参与促进新生神经元向纹状体和脑黑质的增殖和迁移。Beecher 等^[14]联合应用血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子对小鼠经鼻滴入,显著减少了单侧球部切除所致嗅觉缺失小鼠的手术腔内星形胶质细胞瘢痕,有可能改善嗅觉功能障碍。更值得关注的是,神经生长因子被发现于糖尿病小鼠模型中鼻内滴注可通过减少糖尿病相关细胞炎症显著促进糖尿病模型小鼠的嗅上皮再生^[15]。总之,这些研究证明生长因子在嗅觉功能的恢复中扮演着不可或缺的角色,为治疗各种病因导致的感觉神经性嗅觉障碍提供了可能。

1.3 他汀类药物

他汀类药物通常用于降低胆固醇,多项研究表明他汀类药物对神经系统也具有神经保护作用,能够提高正常大鼠的认知功能。将他汀类药物腹腔注射于 3-甲基吡啶引起的嗅觉缺失小鼠,与对照组相比,他汀治疗组 OMP 表达水平和嗅上皮厚度均增加;行为测试也证实,治疗组在食物发现测试中的通过率更高。可见他汀类药物能有效修复受损的大鼠嗅觉黏膜,促进嗅上皮增殖及神经再生^[16-17]。

1.4 丙戊酸钠

丙戊酸钠是组蛋白脱乙酰酶抑制剂,在脊髓损伤的啮齿动物中显示出一定的神经再生特性。Ogawa 等^[18]探讨了丙戊酸钠对 ORNs 再生的影响,给予嗅觉神经上皮退行性病变的小鼠每日口服丙戊酸钠,结果显示,治疗增加了嗅上皮厚度和 OMP 阳性细胞、Ki-67(增殖细胞)和生长相关蛋白的数量。丙戊酸钠应用于 APP/PS1 双转基因阿尔兹海默症小鼠模型中,小鼠的嗅觉表现有所改善,

其通过减少细胞凋亡,增加细胞增殖,增加嗅觉黏膜上皮厚度,改善了嗅觉功能,防止了嗅上皮和 ORNs 的退行性改变^[19]。这些结果提示丙戊酸钠可以刺激嗅觉前体细胞的增殖和分化,进而促进嗅觉系统的再生。

1.5 SB203580

SB203580 是 p38MAPK 信号通道的抑制剂。p38MAPK 途径已被证实在变应性鼻炎中介导鼻黏膜炎症,是调节细胞分化和增殖代谢的细胞信号途径的交叉点,嗅鞘细胞吞噬去除神经元碎片,通过 p38MAPK 活性促进神经元存活和神经突生长^[20]。p38MAPK 信号通路的抑制有效地降低了 ORNs 的凋亡,从而改善了小鼠的嗅觉功能。研究表明,运用 SB203580 阻断 p38MAPK 信号通路不仅可以减轻变应性鼻炎的喷嚏、流涕、鼻痒等症状,而且可以改善嗅觉^[21],因此这种 p38MAPK 抑制剂可能是一种很有前途的候选药物。

1.6 维生素

维生素是人和动物为维持正常的生理功能而必须获得的一类微量有机物质,对神经系统健康至关重要,因此当前临床也推荐使用维生素作为常规治疗。维生素 A 有助于形成和维持健康的身体结构,已被证明在嗅觉受体神经元的再生中起作用;Hummel 等^[22]研究了维生素 A 经鼻给药对感染后嗅觉障碍患者的疗效,结果显示感染后对照组患者的功能改善率为 23%,而应用维生素 A 的感染后患者的功能改善率为 37%,具有统计学意义。维生素 B₁₂ 在中枢和外周神经系统的维持中起着重要作用,其缺乏可能会影响脊髓、脑、视神经和周围神经功能。Serhan 等将受试者分为维生素 B₁₂ 缺乏组和对照组,嗅觉测试结果显示:在维生素 B₁₂ 缺乏组中,56.4% 的患者出现嗅觉减退,5.1% 的患者嗅觉缺失,并且阈值辨别与识别评分与维生素 B₁₂ 水平呈正相关,从而证明维生素 B₁₂ 缺乏患者可能存在嗅觉障碍^[23]。

2 细胞治疗

2.1 间充质干细胞移植

间充质干细胞是一种来源于中胚层的多能干细胞,可以分化为多种细胞类型,包括脂肪细胞、成骨细胞、心肌细胞、神经细胞,其中骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)具有强大的组织修复能力,已有多种血管生成和纤维化疾病的临床应用,并且被证实经鼻内移植有助于小鼠嗅上皮的恢复。Jo 等^[24]在诱导的嗅上皮变性小鼠中鼻内移植 BM-MSCs,移植 4 周后,嗅上皮厚度和细胞组成恢复正常,嗅觉功能恢复率明显高于对照组,并且神经生长因子的表达水平显著增加,有助于 ORNs 的再生。Kwon 等^[25]也观察到移植 BM-MSCs 4 周后治疗组的嗅

觉恢复明显高于对照组。然而在另一项研究中, BM-MSCs 被移植到放射治疗后大脑的侧脑室使其存活并分析长期效应, 研究表明, 尽管移植的细胞迁移并到达嗅球, 但它们不能融入嗅球中间神经元^[26], 表明细胞移植的长期有效性需要更多的研究。

2.2 神经干细胞移植

神经干细胞(neural stem cells, NSCs)是指存在于成年哺乳动物中枢神经系统中具有自我更新能力和分化多能性的细胞群, 这意味着它们可以复制自身并产生不同的成熟细胞类型, 因此 NSCs 也被认为是治疗嗅觉缺失的潜在手段。有研究在腹腔注射 3-甲基吲哚诱发小鼠嗅觉缺失模型中, 从 GFP 转基因小鼠嗅球中提取 NSCs 移植到损伤的嗅上皮中, 行为测试和组织学研究表明, 治疗组在食物发现测试和 OMP 阳性细胞表达方面明显优于对照组, 证明 NSCs 经鼻移植可促进嗅觉功能的恢复^[27]。

2.3 球状基底细胞移植

球状基底细胞(globular basal cells, GBCs)位于嗅上皮的基底生发区, 沿固有层排列, 是能产生神经元和支持细胞的多能干细胞, 被认为在整个生命周期中补充了 ORNs、微血管内皮细胞和支持细胞。单细胞转录组测序研究将一种细胞表面受体 c-Kit 的表达定义为 GBCs 的关键特征之一, 已有结果表明, 纯化的成人 c-Kit 阳性 GBCs 是可移植的细胞, 在诱导形成的嗅觉减退小鼠模型中, 鼻内移植 c-Kit 阳性 GBCs 治疗可致移植衍生的 ORNs 在嗅上皮中发育, 轴突向大脑嗅球投射, 电生理学改善, 并且促进行为层面的康复^[28], 证明了 GBCs 移植促进感觉神经性嗅觉功能障碍恢复的治疗可能。

2.4 水平基底细胞激活

水平基底细胞(horizontal basal cells, HBCs)是嗅上皮的休眠储备干细胞, 与 GBCs 共同位于嗅上皮基底层, 在正常的神经元更替期间或成熟神经元短暂缺失时保持沉默, 严重的组织损伤致神经元和支持细胞大量丢失时, HBCs 失去与基底膜的连接可增殖转变为 GBCs, 并再生包括感觉神经元在内的所有上皮细胞类型^[29], 该过程称为 HBCs“激活”。尽管嗅上皮具有显著的终身再生能力, 但已在人类和小鼠身上证明, 老年嗅上皮活跃的 GBCs 群体已经耗尽, 神经再生停止^[30]。然而, HBCs 仍然处于休眠状态, 可能是因为支持细胞仍保持完整。目前的数据表明, Notch1 在嗅球神经元几乎完全缺失的情况下维持水平基底细胞静止, 提示调控 Notch 信号通路以激活 HBCs 可能成为老年嗅上皮神经再生治疗的潜在靶点^[31], 对治疗老年人

的嗅觉功能障碍有重要意义。

3 基因治疗

3.1 基因替代治疗

基因替代治疗的基本原理是提供遗传物质以替代或纠正引起疾病的基因突变: 将治疗基因经病毒载体感染宿主或在靶细胞中转导, 常用的病毒载体包括腺病毒、腺相关病毒、逆转录病毒。Ivic 等^[32]将 OMP 基因经腺病毒介导转入成年 OMP 敲除小鼠体内, 恢复了小鼠的正常嗅觉功能; Ift88 基因敲除小鼠是 ORNs 纤毛缺失致嗅觉功能障碍的小鼠模型, Green 等^[33]经鼻内腺病毒介导 Ift88 基因传递至小鼠体内成功恢复了 ORNs 上的纤毛并挽救了嗅觉功能, 恢复了幼年小鼠嗅球中的轴突靶向性, 并延迟了成年小鼠的发病; Bardet-Biedl 综合征是一种常染色体隐性遗传的纤毛病, 不同程度的嗅觉障碍是其表现之一, Williams 等^[34]利用腺相关病毒鼻内传递 BBS1 基因至 Bardet-Biedl 综合征的 BBS1 基因敲除小鼠模型中, 纠正了 ORNs 纤毛的运输缺陷, 并改善了新生和成年 BBS1 基因敲除小鼠的嗅觉功能; 逆转录病毒介导治疗嗅觉障碍的方法尚未被直接尝试, 然而 Sadrian 等^[35]已在体内经鼻注射逆转录病毒并成功转导至 ORNs 基因组中, 为嗅觉障碍相关基因治疗奠定了基础。总之, 这些研究为病毒载体介导的基因治疗感觉神经性嗅觉障碍提供了临床前证明, 证明了基因治疗作为一种恢复先天性嗅觉障碍的方法的可行性。

3.2 基因编辑

由于基因替代治疗的治疗位点非特异会产生癌变与基因突变风险, 基因编辑的相关研究已提上日程。CRISPR/cas9 基因编辑是利用 Cas9 核酸酶和向导 RNA 来改变靶基因片段的手段, 目前已经在无脊椎动物模型中利用 CRISPR/cas9 基因编辑技术成功地实现嗅觉相关基因(Orco)的转基因替换^[36-37], 因此可以期待基因编辑作为治疗嗅觉功能障碍的替代性解决方案, 但仍需要进一步的研究来确定基因编辑在哺乳动物嗅觉系统中的可行性和有效性。

4 嗅觉训练

嗅觉训练(olfactory training)是通过受试者定期重复暴露于各种类型的气味中以改善嗅觉功能的一种治疗方法, 该法具有良好的依从性, 便于受试者自行进行, 嗅觉训练不仅可用于促进健康人的嗅觉功能, 还可提供给任何嗅觉丧失的患者。2009 年 Hummel 等^[38]最早报道了嗅觉训练的作用, 他们让患者每天两次, 每次在四种强烈气味(苯乙醇: 玫瑰, 桉树醇: 桉树, 香茅醛: 柠檬, 丁香酚: 丁香)中暴露约 10 s, 持续 12 周, 结果显示受训练患者的嗅觉功能有所提高, 而没有进行嗅觉训练的患者嗅觉

功能没有变化,证明短期暴露在选定的气味中可能增加嗅觉敏感性。在一项非随机、非盲、回顾性研究中,研究 8 个月的嗅觉训练对不同病因的嗅觉障碍患者(鼻窦炎 15 例,上呼吸道感染 16 例,创伤 7 例,特发性 8 例)的影响,训练后对患者的嗅觉功能进行评估,并以每个患者的 TDI(嗅觉阈值、辨别力和识别度)评分的形式对结果进行量化。结果显示,规律的嗅觉训练可以增强各种病因所致嗅觉障碍患者的辨别力和识别力^[39]。

越来越多的证据表明嗅觉训练对嗅觉功能有益,然而嗅觉训练的效应机制仍不清楚。Marin 等^[40]研究了嗅觉训练效应的潜在机制,他们在谷氨酸兴奋性毒性损伤双侧嗅球所致嗅觉障碍的动物模型中,研究了嗅觉训练对室下区神经发生和嗅球周围多巴胺能中间神经元数量的变化,损伤 1 周后,谷氨酸兴奋性毒性可明显减少对照组嗅觉辨别试验的正确次数,而损伤 1 周后行嗅觉训练可预防嗅觉障碍,并且发现室下区神经发生的增加和嗅球多巴胺能中间神经元的增加与嗅觉训练诱导的嗅觉功能恢复有关,表明嗅觉训练在改善双侧嗅球损伤动物嗅觉功能障碍中起着重要作用。此外,接受

嗅觉训练的患者在大脑嗅区也表现出神经元活动的恢复,这表明中枢功能可部分恢复^[41]。因此,广泛推广嗅觉训练具有重要的临床意义。

综上所述,感觉神经性嗅觉障碍的治疗方法近年已有很大进展,但由于病因方面的具体机制(表 1)有待人们深入研究,使得针对病因的有效治疗进展缓慢。细胞移植虽然已在实验动物模型中初见成效,然而由于各种病因的复杂性,构建更多的与人类症状对应的动物模型以及进一步投入临床应用还有很长的路要走;虽然已有多种药物纳入疗效研究范围,但其中大部分仍需进一步的随机对照双盲研究进行确认;基因治疗包括腺病毒、腺相关病毒、逆转录病毒作为载体转导治疗基因,基因编辑等发展迅速,但仍需解决特异性、免疫原性、转导效率,以及随 ORNs 转换导致疗效随时间推移而降低等问题;嗅觉训练也需规范化、具体化、个体化进行。此外,嗅觉、视觉和听觉都是人体日常生活必不可少的感觉之一,但嗅觉方面的研究远远落后于视觉与听觉,或许视觉和听觉方面取得的成果能够在嗅觉方面得以借鉴,例如电子鼻、人工嗅觉系统等。

表 1 感觉神经性嗅觉障碍的常见病因及可能机制

常见病因	发生率/%	可能机制
年龄(>65 岁)	50~80	嗅上皮损伤累积、黏膜代谢酶减少、嗅觉感受器细胞对气味的感觉丧失以及神经递质和神经调节系统的改变 ^[42-43]
神经退行性病变	50~90	淀粉样 β 肽抑制 Broca(一种向嗅球提供胆碱能神经元的结构)内乙酰胆碱的合成和释放 ^[44-45]
上呼吸道感染	11~42	外周嗅觉受体细胞破坏或中枢嗅觉通路变性 ^[46-47]
糖尿病	22	高血糖诱导的氧化应激在 ORNs 中诱导轴突运输缺陷 ^[48-49]
颅脑创伤	19	鼻骨骨折,筛板处嗅觉神经纤维的直接剪切或拉伸,以及嗅球和皮层内的局灶性挫伤或出血损害嗅觉传导通路 ^[50]
慢性炎症	13	持续的炎症递质产生嗅觉神经毒性并通过 NF-κB 信号通路抑制 HBCs 的增殖分化能力从而导致神经再生障碍,嗜酸性炎症的程度与嗅觉障碍的严重程度直接相关 ^[51-52]
先天性嗅觉缺失 ^{a)}	0.013	嗅球发育不全 ^[53]

注:^{a)}先天性嗅觉缺失发生率指在普通人群中,其余常见病因发生率指在前一列特定病因患者中。

参考文献

[1] Zhou G, Lane G, Cooper SL, et al. Characterizing functional pathways of the human olfactory system[J]. *Elife*, 2019, 8: e47177.

[2] Morrissey DK, Pratap U, Brown C, et al. The role of surgery in the management of phantosmia[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(3): 575-578.

[3] Nishijima H, Kondo K, Yamamoto T, et al. Influence of the location of nasal polyps on olfactory airflow and olfaction[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(6): 695-706.

[4] Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, et al. Clinical practice

guidelines for the management of olfactory dysfunction-Secondary publication[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(5): 653-662.

[5] Kobayashi M, Costanzo RM. Olfactory nerve recovery following mild and severe injury and the efficacy of dexamethasone treatment[J]. *Chem Senses*, 2009, 34(7): 573-580.

[6] Nishimura T, Teranishi S, Kawashima A, et al. Glucocorticoid enhances Na(+)/K(+)ATPase mRNA expression in rat olfactory mucosa during regeneration: a possible mechanism for recovery from olfactory disturbance[J]. *Chem Senses*, 2002, 27(1): 13-21.

- [7] Tian J, Pinto JM, Xin Y, et al. Dexamethasone affects mouse olfactory mucosa gene expression and attenuates genes related to neurite outgrowth[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(10):907-918.
- [8] Lee GS, Cho JH, Park CS, et al. The effect of Ginkgo biloba on the expression of intermediate-early antigen (c-fos) in the experimentally induced anosmic mouse[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2009, 36(3):287-291.
- [9] Seo BS, Lee HJ, Mo JH, et al. Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 135(10):1000-1004.
- [10] 郭怡辰,姚淋尹,魏永祥.糖皮质激素及银杏叶提取物治疗上呼吸道感染后嗅觉障碍临床效果观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(20):1585-1588, 1592.
- [11] Nishikawa T, Doi K, Ochi N, et al. Effect of intranasal administration of basic fibroblast growth factor on olfactory epithelium[J]. *Neuroreport*, 2009, 20(8):764-769.
- [12] Nota J, Takahashi H, Hakuba N, et al. Treatment of neural anosmia by topical application of basic fibroblast growth factor-gelatin hydrogel in the nasal cavity: an experimental study in mice[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(4):396-400.
- [13] Fukuda Y, Katsunuma S, Uranagase A, et al. Effect of intranasal administration of neurotrophic factors on regeneration of chemically degenerated olfactory epithelium in aging mice[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(16):1400-1404.
- [14] Beecher K, Hafner LM, Ekberg J, et al. Combined VEGF/PDGF improves olfactory regeneration after unilateral bulbectomy in mice[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(10):1820-1826.
- [15] Yalim S, Daglıoğlu K, Coskun G, et al. Impact of intranasal application of nerve growth factor on the olfactory epithelium in rats with chemically induced diabetes[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2018, 42(3):246-254.
- [16] Kim HY, Dhong HJ, Min JY, et al. Effects of statins on regeneration of olfactory epithelium[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(2):121-125.
- [17] Kim HY, Kim JH, Dhong HJ, et al. Effects of statins on the recovery of olfactory function in a 3-methylindole-induced anosmia mouse model[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26(2):e81-e84.
- [18] Ogawa T, Takezawa K, Shimizu S, et al. Valproic acid promotes neural regeneration of olfactory epithelium in adult mice after methimazole-induced damage[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(2):e95-e99.
- [19] Yao ZG, Jing HY, Wang DM, et al. Valproic acid ameliorates olfactory dysfunction in APP/PS1 transgenic mice of Alzheimer's disease: Ameliorations from the olfactory epithelium to the olfactory bulb[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 144:53-59.
- [20] He BR, Xie ST, Wu MM, et al. Phagocytic removal of neuronal debris by olfactory ensheathing cells enhances neuronal survival and neurite outgrowth via p38MAPK activity[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3):1501-1512.
- [21] Gao X, Li N, Zhang J. SB203580, a p38MAPK inhibitor, attenuates olfactory dysfunction by inhibiting OSN apoptosis in AR mice (activation and involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase in olfactory sensory neuronal apoptosis of OVA-induced allergic rhinitis)[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(6):e01295.
- [22] Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, et al. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(7):2819-2825.
- [23] Derin S, Koseoglu S, Sahin C, et al. Effect of vitamin B12 deficiency on olfactory function[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(10):1051-1055.
- [24] Jo H, Jung M, Seo DJ, et al. The effect of rat bone marrow derived mesenchymal stem cells transplantation for restoration of olfactory disorder[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(2):395-399.
- [25] Kwon JW, Jo HG, Park SM, et al. Engraftment and regenerative effects of bone marrow stromal cell transplantation on damaged rat olfactory mucosa[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(9):2585-2590.
- [26] Díaz D, Recio JS, Baltanás FC, et al. Long-lasting changes in the anatomy of the olfactory bulb after ionizing irradiation and bone marrow transplantation[J]. *Neuroscience*, 2011, 173:190-205.
- [27] Lee CH, Jeon SW, Seo BS, et al. Transplantation of neural stem cells in anosmic mice[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2010, 3(2):84-90.
- [28] Kurtenbach S, Goss GM, Goncalves S, et al. Cell-Based Therapy Restores Olfactory Function in an Inducible Model of Hyposmia[J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(6):1354-1365.
- [29] Schnittke N, Herrick DB, Lin B, et al. Transcription factor p63 controls the reserve status but not the stemness of horizontal basal cells in the olfactory epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(36):E5068-E5077.
- [30] Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE. Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa[J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(12):2144-2154.
- [31] Herrick DB, Lin B, Peterson J, et al. Notch1 maintains dormancy of olfactory horizontal basal cells, a reserve neural stem cell[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(28):E5589-E5598.
- [32] Ivic L, Pyrski MM, Margolis JW, et al. Adenoviral vector-mediated rescue of the OMP-null phenotype in vivo[J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(11):1113-1120.

- [33] Green WW, Uytingco CR, Ukhanov K, et al. Peripheral Gene Therapeutic Rescue of an Olfactory Ciliopathy Restores Sensory Input, Axonal Pathfinding, and Odor-Guided Behavior[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(34): 7462-7475.
- [34] Williams CL, Uytingco CR, Green WW, et al. Gene Therapeutic Reversal of Peripheral Olfactory Impairment in Bardet-Biedl Syndrome[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(4):904-916.
- [35] Sadrian B, Chen H, Gong Q. Lentivirus-mediated genetic manipulation and visualization of olfactory sensory neurons in vivo[J]. *J Vis Exp*, 2011, 51:2951.
- [36] Koutroumpa FA, Monsempe C, François MC, et al. Heritable genome editing with CRISPR/Cas9 induces anosmia in a crop pest moth[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29620.
- [37] Yan H, Opachaloemphan C, Mancini G, et al. An Engineered orco Mutation Produces Aberrant Social Behavior and Defective Neural Development in Ants[J]. *Cell*, 2017, 170(4):736-747. e9.
- [38] Hummel T, Rissom K, Reden J, et al. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(3):496-499.
- [39] Fleiner F, Lau L, Göktas Ö. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders[J]. *Ear Nose Throat J*, 2012, 91(5):198-203, 215.
- [40] Marin C, Laxe S, Langdon C, et al. Olfactory Training Prevents Olfactory Dysfunction Induced by Bulbar Excitotoxic Lesions; Role of Neurogenesis and Dopaminergic Interneurons[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(12):8063-8075.
- [41] Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, et al. Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss[J]. *Neural Plast*, 2014, 2014: 140419.
- [42] Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review[J]. *Gerontology*, 2015, 61(6): 485-490.
- [43] Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction; a review[J]. *Front Psychol*, 2014, 5:20.
- [44] Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases; is there a common pathological substrate? [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(6):478-488.
- [45] Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(5):515-525.
- [46] 田俊, 魏永祥. 上呼吸道感染后嗅觉障碍病因及其致病机制研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(5):477-480.
- [47] Fark T, Hummel T. Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(2):777-779.
- [48] Sharma R, Buras E, Terashima T, et al. Hyperglycemia induces oxidative stress and impairs axonal transport rates in mice [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13463.
- [49] Rasmussen VF, Vestergaard ET, Hejlesen O, et al. Prevalence of taste and smell impairment in adults with diabetes: A cross-sectional analysis of data from the National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)[J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(5): 453-459.
- [50] Howell J, Costanzo RM, Reiter ER. Head trauma and olfactory function[J]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 4(1):39-45.
- [51] 张丽川, 胡春华, 韩星雨, 等. 鼻息肉患者组织嗜酸粒细胞计数与改良鼻窦 CT 嗅区评分及嗅觉功能的关系[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(12): 1142-1147.
- [52] Chen M, Reed RR, Lane AP. Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(4):501-513. e5.
- [53] Powell J, Zammit-Maempel I, Carrie S. Congenital anosmia: our experience of eleven patients with aplasia or hypoplasia of the olfactory tract[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(5):1038-1040.

(收稿日期:2020-05-25)