

嗅觉功能客观检查的应用研究及进展*

杜伟嘉¹ 陈福权¹

[摘要] 嗅觉是人类最原始的 5 种基本感觉功能之一,在日常生活中起着非常重要的作用。嗅觉的检查方法繁多且不统一、缺乏标准化,而且其客观评估的相关研究起步较晚。随着嗅觉传导通路的进一步破译,嗅觉客观检查的技术水平有了很大提升并且在相关领域的应用研究上也有了重大进展,如:嗅通路 MRI 及 fMRI 成像、嗅觉诱发电位、脑电地形图对于各种嗅觉障碍及神经退变早期诊断的优势和应用研究,以及基于仿生嗅觉传感技术的相关研究。本综述主要介绍几种常用的嗅觉客观检查的特点及研究进展,为更准确地评估嗅觉功能提供参考。

[关键词] 嗅觉;客观检查

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.06.016

[中图分类号] R765.6 **[文献标志码]** A

Application research and development of objective examination of olfactory function

DU Weijia CHEN Fuquan

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: CHEN Fuquan, E-mail: chenfq@fmmu.edu.cn

Summary The sense of smell is one of the five most primitive human sensory functions, and it plays a very important role in our daily lives. Despite numerous methods for evaluating olfactory function, there is still a lack of standardization of olfactory tests and the results are often inconsistent. Furthermore, the related research on objective evaluation started relatively late. Along with the deciphering of the olfactory pathway, the technical level of olfactory objective inspection has been greatly improved and significant progress has also been made in terms of clinical application, such as: olfactory pathway MRI and fMRI imaging, OERPs, BEAM for various olfactory disorders and early diagnosis of neurodegenerative disorders, as well as related research based on bionic olfactory sensing technology. This article mainly introduces the recent research progress of several commonly used objective olfactory tests and provides reference for more accurate evaluation of olfactory function.

Key words olfactory; objective examination

近年欧美多个国家关于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的最新研究指出,有 34%~68% 的 COVID-19 患者报告有嗅觉障碍^[1],而嗅觉丧失又是其中最常见的症状^[2],前期也有研究表明嗅觉功能障碍不同程度地降低了约 20% 成年人的生活质量^[3],同时随着社会经济的发展及人们生活水平的

提高,越来越多的人开始关注嗅觉。长期以来,嗅觉功能的检测主要依赖患者主诉和一些主观的检查方法,尽管嗅觉心理物理检测技术可靠性更高一些,但是其评估结果仍然依赖于被测试者的主观反应,为被测试者的文化和教育所影响,为此国内外的研究者一直致力于寻找更准确、更客观的嗅觉检查手段。嗅觉的客观检查目前被认为是评估嗅觉功能的“金标准”,而且近年来有了更深入的研究,本文针对嗅觉功能客观检查的应用研究及进展进行综述。

*基金项目:陕西省科技厅重点产业链(群)-社会发展领域(No:2021ZDLSF02-12)

¹空军军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科(西安,710032) 通信作者:陈福权,E-mail:chenfq@fmmu.edu.cn

[52] Marchetti M, Franzini A, Nazzi V, et al. Radiosurgical treatment of ulnar plexiform neurofibroma in a neurofibromatosis type 1(NF1) patient[J]. Acta Neurochir (Wien), 2013, 155(3):553-555.

[53] Binobaid L, Masternak MM. Molecular targets for NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumor[J]. Rep Pract Oncol Radiother. 2020, 25(4):

556-561.

[54] Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, et al. Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(2): 289-297.

(收稿日期:2021-08-14)

引用本文:杜伟嘉,陈福权. 嗅觉功能客观检查的应用研究及进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(6): 482-486. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.06.016.

1 主观检查

主观评估对嗅觉障碍的诊断、治疗及预后都是必要的,尤其近年能够安全且及时地获得 COVID-19 隔离患者嗅觉评估的数据^[4]。其主要包括:①视觉模拟量表(VAS),其实施过程简单、快捷,被广泛应用于各种类型嗅觉障碍的评估;②李克特问卷调查(Likert questionnaires),是目前调查研究中使用最广泛的心理反应量表,且很受鼻科医生的青睐^[5];③嗅觉障碍生活质量量表(QOD)(Hummel等,2005),此量表被提出后便广泛应用于临床^[6],并且其中文规范译本也具有良好的信度和效度^[7];④患者结局报告中的一部分,比如 Hopkins 等(2009)报道鼻腔鼻窦结局测试 22 量表(SNOT-22)常用于鼻窦相关疾病患者嗅觉的评估。心理物理检测是以气味刺激之后参与者的反应来评估嗅觉阈值、识别和辨别功能的,临床和研究中最常用的包括:①美国宾夕法尼亚大学气味识别测试(UPSIT)是一种微囊型气味识别测试(Doty,1984)且已在不同国家和人群中进行了改良及广泛应用^[8];②德国 Sniffin' Sticks 嗅棒测试(Hummel等,1997),其利用可重复使用的气味“笔”全面评估嗅觉的阈值、识别和辨别功能,在国内外已被广泛用于临床和研究^[9];③康涅狄格州化学传感临床研究中心测试(Cain等,1988),它可以评估嗅觉的阈值和识别功能且成本较低^[10];④T&T 嗅觉计测试(Takagi等,1989)以溴素稀释倍数作为分析依据,目前常用于嗅觉障碍治疗后嗅觉阈值和识别功能的评估^[11];⑤中国气味识别测试(CSIT),其突显中国人群文化适应性的同时也具有较高的信度和效度^[12]。

Soler 等(2016)报道嗅区内镜评分系统(OCES)在临床上被广泛应用于评估传导性嗅觉障碍患者的嗅觉功能^[13-14],虽然此法受主观人为影响因素较大,但其具有成本低、操作方便和无辐射等优势,笔者建议将其作为临床评估嗅觉功能的常规检查。

2 客观检查

嗅觉的客观检查便是从嗅觉传导脑网络中找到嗅刺激的客观证据。基于前期的解剖和功能研究,已知嗅觉传导包括 3 个部分:①嗅裂的嗅觉神经元接受嗅刺激,经嗅神经到嗅球;②嗅球换元经嗅束到达初级嗅觉皮层,包括前嗅核、梨状皮质、杏仁核及内嗅区等;③传递至次级嗅觉皮层,包括海马体、额眶皮质、岛叶及胼胝体回等。值得一提的是嗅觉、味觉和三叉神经功能虽是 3 种截然不同的方式,但在日常生活中,它们往往是伴随激活的,关于三者整合的客观检查相关研究也在后面进行了回顾。

2.1 影像学检查

2.1.1 嗅觉结构成像 常用的包括鼻窦薄层 CT 和 MRI。大量研究表明嗅球体积和嗅裂深度可以评估嗅觉功能^[15-17]。传统的 CT Lund-Mackay 评分系统只关注了鼻窦并且进行 0~2 分的分级,而没有考虑嗅裂相关的疾病,随后有学者提出了嗅裂 CT 评分系统(Chang 等,2009),并将嗅裂进行 0~4 分的分级。嗅裂评分系统可量化嗅裂混浊度,尤其是对于鼻窦疾病相关的嗅觉障碍评估有指导性优势^[18],但是对于神经系统疾病相关的嗅觉障碍评估却没有明显的临床意义。

由于 MRI 技术的不断发展,嗅通路 MRI 对于嗅球、嗅束及眶额叶皮质的成像在嗅觉评估中发挥了重要作用^[19-20]。很多研究表明嗅球体积与嗅觉功能呈正相关,故基于 MRI 的嗅球体积和嗅神经形态分析可作为评估嗅觉功能可靠的检查方法,并且有利于不同原因嗅觉障碍的鉴别诊断^[21]。嗅通路结构成像在影像学检查中虽然有效,且最新关于 COVID-19 患者嗅觉客观评价的研究也是利用此项技术^[22],但是嗅球体积分析复杂且耗时,本身很难进行常规测量,所以在临床上并不常用。有研究表明,创伤性嗅觉障碍患者初级和次级嗅觉皮层中多个区域的灰质密度明显降低^[23],虽然有临床应用的相关报道^[24],但其研究本身有很多局限性,比如嗅觉皮层具有除嗅觉以外的其他功能,从而限制了因果推断,故嗅觉皮层成像仍需要进一步探索。

2.1.2 嗅觉功能成像 常用的包括正电子发射计算机断层显像(PET-CT)和功能性磁共振成像(fMRI),两项技术都可以观察到大脑在嗅刺激下的功能活动变化。PET-CT 通过注射放射性同位素可在短时间内迅速捕捉和观测到大脑嗅觉区域的脑血流量及代谢变化,从而一定程度反映其嗅觉功能^[25]。Gao 等^[26]首次采用 PET-CT 检测创伤后嗅觉障碍患者,并发现嗅觉相关脑区的代谢与嗅觉功能高度相关。但是其价格较高、检查方法相对复杂,相关研究及临床应用较少。

fMRI 具有高时空分辨率、可重复性^[27]和敏感性,可定位并检测大脑嗅觉功能区的血氧水平变化,此技术已较为成熟且应用研究相对普及^[28]。fMRI 早在多年前的研究中就可显示出嗅觉、味觉及三叉神经系统整合的神经功能成像,并且其直观与客观性在之后的相关临床研究中呈现出了明显优势^[29-31]。虽然其在群体水平上得到了证实,但前期有研究表明个体间 fMRI 参数差异较大,嗅觉 fMRI 尚未达到针对嗅觉功能障碍患者个体的常规临床应用水平^[32]。为此,Pellegrino 等^[33]利用基于脑网络的预测建模且通过高级嗅皮层的 fMRI 脑反应,为评估个体的嗅觉功能提供了一种新的方法。从临床的角度来看,建立与验证个体基于 fM-

RI 的生物标志物也会更有助于嗅觉障碍的诊断和治疗。

2.2 嗅觉电生理检查

2.2.1 嗅觉诱发电位 嗅觉诱发电位(OERPs)是气味刺激鼻腔嗅黏膜后,按照国际标准 10/20 法在头皮特定部位收集放大的特异脑电信号。Finkenzeller 等(1966)通过气味刺激嗅黏膜,在人类头皮记录到了 OERPs,而 Kassab 等(2009)反映出嗅觉信号产生、传导及整合的电生理过程。另外,还可以记录到衍生出的三叉神经事件相关电位(TERPs),OERPs 和 TERPs 可统称为化学感觉事件相关电位(CSERPs)。记录和处理嗅觉及三叉神经 CSERPs 是客观评价化学感觉最常用的方法^[34],前期有研究通过综合评估 CSERPs 证明了三叉神经-嗅觉混合刺激会加强之后的嗅觉刺激效应^[35],至今已发表了许多使用 CSERPs 的临床和实验研究。OERPs 各波根据其正负极和出现顺序分别命名为 P1、N1、P2、N2、P3,其中 N1 和 P2 的引出率最高,因此多采用 N1、P2 波的潜伏期和波幅作为 OERPs 的指标。前期很多研究(Lötsch 等,2006;Bramerson 等,2009;杭伟等,2012)都证实了具有高时间分辨性的 OERPs 可以在一定程度上客观反映嗅觉功能且可以对嗅觉进行定性、定量评估,作为嗅觉心理物理评估的有力补充其可靠性与听觉和视觉诱发电位相当,并推荐用于临床和更多的应用研究。

Lötsch 等(2006)报道由于嗅觉系统还包含了其他化学传感和机械传感的子系统,导致 OERPs 信噪比较低,其在嗅觉障碍患者中的临床可用性较差,需要一种纯嗅觉刺激装置来记录 OERPs。Kobal 等(1981)开创性地研制了一种在刺激嗅黏膜的同时不会引起呼吸区黏膜的温度和体感变化的嗅觉刺激装置,之后类似的嗅觉仪不断改进和完善,而因其需要呈现稳定和可控的气味刺激,导致价格较昂贵。为了方便大量嗅觉研究的开展,Lundström 等(2010)致力于使用价格较低的部件研制出同样能呈现精确气味刺激的嗅觉仪。倪道凤早期就发表了嗅觉诱发电位仪(OEP98-B 型)的相关研制和应用研究,而且近年中国重庆大学团队开发研究的嗅觉测试仪也为进一步的嗅觉研究^[36]提供了技术支持。OERPs 在嗅觉功能评估上对于婴幼儿、诈病者、昏迷或全身麻醉患者,以及嗅觉功能的法医鉴定,都具有不可替代的优势,也是当前最理想的嗅觉检测方法,但是由于此检查需时较长,临床环境下受试者的注意力往往会起伏不定从而影响数据采集的准确性,同时设备价格相对较高依旧是其临床研究的阻碍。

近年来由于 OERPs 及嗅觉仪等技术的不断进步,很多学者进行了不同嗅觉研究背景下 OERPs

的临床应用和探索;Schriever 等^[37]通过时频域分析嗅觉诱发的脑电功率变化,更精确地区分出了正常和嗅觉障碍患者;Hörberg 等^[38]针对感知觉的研究将 OERPs 作为嗅觉的客观评价为“嗅觉优势”效应提供了证据,对传统“视觉优势”的概念提出了质疑;Sakuma 等(1996)研究表明 OERPs 在检测嗅觉功能障碍以及阿尔茨海默病和帕金森病的早期阶段很有用,之后大量研究表明嗅觉障碍可以作为神经退变的早期生物学标志,且近年来相继发表了临床应用方面的文献;Invitto 等^[39]通过检测 OERPs 中 N1 和晚期正电位成分的变化,为诊断阿尔兹海默病前期的轻度认知障碍提供了进一步线索。Iannilli 等^[40]和 Tremblay 等^[41]的研究发现帕金森相关的嗅觉障碍是中枢神经嗅觉系统的病理改变,且与非帕金森相关的嗅觉障碍的嗅觉激活模式是不同的,尤其是三叉神经系统,这将有助于帕金森的早期诊断;Guo 等^[42]的一项回顾性研究结果表明感染后嗅觉障碍患者的 OERPs 潜伏期延长、波幅降低,而且 N1 的潜伏期与感染后嗅觉障碍患者的预后密切相关;张丽川等^[43]通过对慢性鼻窦炎患者在内镜鼻窦手术前后嗅觉转归的研究结果显示,OERPs 中 N1、P2 潜伏期的变化能更客观准确地评价炎症相关的嗅觉障碍;Limphaibool 等^[44]通过对 38 例创伤后嗅觉障碍患者的主观和客观嗅觉评估的差异性研究,表明 OERPs 对于创伤后嗅觉障碍患者的准确诊断、病情程度,以及指导治疗和动态监测都有特别的应用优势。当前 OERPs 已广泛应用于法医学鉴定。

2.2.2 嗅觉脑电地形图 嗅觉脑电地形图指的是嗅觉脑电信号在头皮表面的空间分布通过图形及色彩差(或灰度差)直观显示出来的图像。近些年作为热点有研究表明脑电地形图作为嗅觉的客观评估,对帕金森疾病的早期诊断具有重要的价值^[45],同时也有助于创伤性嗅觉功能障碍的诊断^[46],而且其不同功率谱的分析可以区分来自不同愉悦程度的嗅觉刺激^[47]并且证实了高愉悦程度的嗅刺激会启动额外的嗅觉神经通路^[48]。此技术更直观、敏感和量化,但其采样时间短,只能进行频域和波幅的分析,分析时必须结合脑电图,目前可以作为 OERPs 分析的一种补充手段。

2.2.3 嗅电图 Ottoson(1956)最早从气味刺激后动物的嗅黏膜中记录到了嗅电图,多年来嗅电图检测在动物研究中应用较多,但 Lapid 等(2012)认为在人类嗅觉研究中却相对有限。Cavazzana 等^[49]在鼻内镜引导下将记录电极插入鼻腔测量外周电生理反应的研究,其从侧面也反映出嗅电图虽然能一定程度上反映外周嗅觉功能,但由于嗅上皮的特殊位置,嗅电图测定的成功率及稳定性都不高,目前尚未能常规应用到临床。

2.3 仿生嗅觉感知技术

生物电子鼻概念(Göpel,1997)被提出后,大量研究证实其对气味的检测稳定高效。嗅觉电生理活动的异常可以通过仿生嗅觉传感技术的一些手段来检测^[50],比如已建立动物模型的感知芯片,还有基于植入式脑机接口技术^[51],即利用神经探针提取表征嗅觉功能的特征信号。此技术尚处于研究阶段,但可为临床上实现嗅觉障碍相关疾病早期筛查提供依据。

3 临床启示及展望

由于人们对嗅觉的重视度大大提升,嗅觉关于愉悦、情感和记忆的认知领域研究近来受到广泛青睐。MRI、OERPs等客观检查之间的结果具有高度一致性,可以相互补充和互相印证,在推动它们用于日常临床的同时,也留了一些思考。目前临床研究仍然缺乏在治疗过程中对嗅觉的实时监测,尤其是术中嗅觉监测可以促进术式改进和减少并发症,而且治疗前后嗅觉重塑的客观评价相关研究较缺乏。笔者认为未来的嗅觉检查应该基于大脑连接组学形成融合结构、功能和电生理于一体的嗅觉传导脑网络图,最终能以高时空、时间分辨率,简捷并低价的方式准确评估人类嗅觉功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(8): 944-950.
- [2] Mehraeen E, Behnezhad F, Salehi MA, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease(COVID-19): a review of current evidence[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(2): 307-312.
- [3] Yang J, Pinto JM. The Epidemiology of Olfactory Disorders[J]. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 2016, 4(2): 130-141.
- [4] Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management[J]. *JAMA*, 2020, 323(24): 2512-2514.
- [5] Noh Y, Choi JE, Lee KE, et al. A Comparison of Olfactory and Sinonasal Outcomes in Endoscopic Pituitary Surgery Performed by a Single Neurosurgeon or a Collaborative Team of Surgeons[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2020, 13(3): 261-267.
- [6] Langstaff L, Pradhan N, Clark A, et al. Validation of the olfactory disorders questionnaire for English-speaking patients with olfactory disorders [J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(5): 715-728.
- [7] 金晓峰,王剑,李永金,等. 简体中文版本嗅觉障碍生活质量量表的信度和效度分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(18): 1423-1429.
- [8] Zendeabad AS, Noroozian M, Shakiba A, et al. Validation of Iranian Smell Identification Test for screening of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2022, 29(1): 77-82.
- [9] Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, et al. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(3): 719-728.
- [10] Aniteli MB, Marson F, Cunha FR, et al. Correlation and agreement of olfactory perception assessed by the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center olfactory test and the Brief-Smell Identification Test [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2020.
- [11] Kuwata F, Kikuchi M, Ishikawa M, et al. Long-term olfactory function outcomes after pituitary surgery by endoscopic endonasal transsphenoidal approach [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020, 47(2): 227-232.
- [12] Feng G, Zhuang Y, Yao F, et al. Development of the Chinese Smell Identification Test [J]. *Chem Senses*, 2019, 44(3): 189-195.
- [13] Othieno F, Schlosser RJ, Storck KA, et al. Retronasal olfaction in chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(11): 2437-2442.
- [14] Schlosser RJ, Smith TL, Mace JC, et al. The Olfactory Cleft Endoscopy Scale: a multi-institutional validation study in chronic rhinosinusitis [J]. *Rhinology*, 2021, 59(2): 181-190.
- [15] Kohli P, Schlosser RJ, Storck K, et al. Olfactory cleft computed tomography analysis and olfaction in chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(6): 402-406.
- [16] Poletti SC, Murta G, Hähner A, et al. Olfactory cleft evaluation: a predictor for olfactory function in smell-impaired patients? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(5): 1129-1137.
- [17] Vandenhende-Szymanski C, Hochet B, Chevalier D, et al. Olfactory cleft opacity and CT score are predictive factors of smell recovery after surgery in nasal polypsis [J]. *Rhinology*, 2015, 53(1): 29-34.
- [18] Loftus C, Schlosser RJ, Smith TL, et al. Olfactory cleft and sinus opacification differentially impact olfaction in chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(10): 2311-2318.
- [19] Dogan A, Bayar Muluk N, Şahin H. Olfactory Bulb Volume and Olfactory Sulcus Depth in Patients With OSA: An MRI Evaluation [J]. *Ear Nose Throat J*, 2020, 99(7): 442-447.
- [20] Yao L, Yi X, Pinto JM, et al. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(5): 1355-1362.
- [21] Yildirim D, Altundag A, Tekcan Sanli DE, et al. A new perspective on imaging of olfactory dysfunction: Does size matter? [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 132: 109290.
- [22] Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia [J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(1): 28-35.
- [23] Han P, Winkler N, Hummel C, et al. Alterations of

- Brain Gray Matter Density and Olfactory Bulb Volume in Patients with Olfactory Loss after Traumatic Brain Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(22): 2632-2640.
- [24] Yu HL, Chen ZJ, Zhao JW, et al. Olfactory Impairment and Hippocampal Volume in a Chinese MCI Clinical Sample [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2019, 33(2): 124-128.
- [25] Chiaravalloti A, Pagani M, Micarelli A, et al. Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity: a(18) F-FDG PET/CT study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(5): 733-40.
- [26] Gao X, Wu D, Li X, et al. Altered glucose metabolism of the olfactory-related cortices in anosmia patients with traumatic brain injury[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(12): 4813-4821.
- [27] Lu J, Wang X, Qing Z, et al. Detectability and reproducibility of the olfactory fMRI signal under the influence of magnetic susceptibility artifacts in the primary olfactory cortex[J]. *Neuroimage*, 2018, 178: 613-621.
- [28] Han P, Zang Y, Akshita J, et al. Magnetic Resonance Imaging of Human Olfactory Dysfunction[J]. *Brain Topogr*, 2019, 32(6): 987-997.
- [29] Hosseini SF, Kamrava SK, Asadi S, et al. A multimodal MR-compatible olfactometer with real-time controlling capability[J]. *J Med Eng Technol*, 2020, 44(6): 317-323.
- [30] Adam-Darque A, Grouiller F, Vasung L, et al. fMRI-based Neuronal Response to New Odorants in the Newborn Brain[J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(8): 2901-2907.
- [31] Mischenich FS, Sichtermann T, Di Francesco ME, et al. Some like it, some do not: behavioral responses and central processing of olfactory-trigeminal mixture perception[J]. *Brain Struct Funct*, 2021, 226(1): 247-261.
- [32] Yunpeng Z, Han P, Joshi A, et al. Individual variability of olfactory fMRI in normosmia and olfactory dysfunction[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(2): 379-387.
- [33] Pellegrino R, Farruggia MC, Small DM, et al. Post-traumatic olfactory loss and brain response beyond olfactory cortex[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4043.
- [34] Gudziol H, Guntinas-Lichius O. Electrophysiologic assessment of olfactory and gustatory function [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 164: 247-262.
- [35] Walliczek-Dworschak U, Poncelet J, Baum D, et al. The Presentation of Olfactory-Trigeminal Mixed Stimuli Increases the Response to Subsequent Olfactory Stimuli[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(10): 2312-2318.
- [36] Tang BB, Wei X, Guo G, et al. The effect of odor exposure time on olfactory cognitive processing: An ERP study[J]. *J Integr Neurosci*, 2019, 18(1): 87-93.
- [37] Schriever VA, Han P, Weise S, et al. Time frequency analysis of olfactory induced EEG-power change[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185596.
- [38] Hörberg T, Larsson M, Ekström I, et al. Olfactory Influences on Visual Categorization: Behavioral and ERP Evidence[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(7): 4220-4237.
- [39] Invitto S, Piraino G, Ciccarese V, et al. Potential Role of OERP as Early Marker of Mild Cognitive Impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 272.
- [40] 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.
- [41] Tremblay C, Emrich R, Cavazzana A, et al. Specific intranasal and central trigeminal electrophysiological responses in Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2019, 266(12): 2942-2951.
- [42] Guo Y, Wu D, Sun Z, et al. Prognostic value of olfactory evoked potentials in patients with post-infectious olfactory dysfunction[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(10): 3839-3846.
- [43] 张丽川, 孙敬武, 李希平, 等. 内镜鼻窦手术对慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者嗅觉功能转归的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(8): 713-717.
- [44] Limphaibool N, Iwanowski P, Kozubski W, et al. Subjective and Objective Assessments of Post-traumatic Olfactory Dysfunction [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 970.
- [45] 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.
- [46] Bonanno L, Marino S, De Salvo S, et al. Role of diffusion tensor imaging in the diagnosis and management of post-traumatic anosmia[J]. *Brain Inj*, 2017, 31(13-14): 1964-1968.
- [47] Abbasi NI, Bose R, Bezerianos A, et al. EEG-Based Classification of Olfactory Response to Pleasant Stimuli[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, 2019: 5160-5163.
- [48] Abbasi NI, Bezerianos A, Hamano J, et al. Evoked Brain Responses in Odor Stimuli Evaluation-an EEG Event Related Potential Study [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2020, 2020: 2861-2864.
- [49] Cavazzana A, Poletti SC, Guducu C, et al. Electro-olfactogram Responses Before and After Aversive Olfactory Conditioning in Humans [J]. *Neuroscience*, 2018, 373: 199-206.
- [50] 庄柳静, 刘梦雪, 姜楠, 等. 仿生嗅觉感知技术及其在嗅觉障碍疾病筛查中的研究进展 [J]. *科学通报*, 2021, 66(15): 1886-1899.
- [51] Zhuang L, Zhang B, Qin Z, et al. Nasal Respiration is Necessary for the Generation of γ Oscillation in the Olfactory Bulb[J]. *Neuroscience*, 2019, 398: 218-230.

(收稿日期: 2021-08-24)