

# 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者 FESS 术后嗅觉功能转归的前瞻性研究\*

杜伟嘉<sup>1</sup> 赵闪光<sup>2</sup> 韦新<sup>3</sup> 王剑<sup>1</sup> 薛涛<sup>1</sup> 齐美浩<sup>1</sup> 陈福权<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨功能性内镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)对慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者嗅觉功能障碍的具体疗效,同时为嗅觉的预后评估以及嗅觉事件相关电位(olfactory event-related potentials, oERPs)在临床上评估嗅觉皮层的可塑性变化提供参考。方法:以2021年10月-2022年10月招募在我科行 FESS 九步法标准化治疗的45例 CRSwNP 患者为研究对象,分为嗜酸性 CRSwNP 患者22例,非嗜酸性 CRSwNP 患者23例,术前进行 VAS 嗅觉障碍评分(VAS-olfactory dysfunction, VAS-OD)、SNOT-22 嗅觉评分、Sniffin' Sticks 测试以及 oERPs 的采集、处理。术后3个月随访,均再次进行术前评估的所有项目。结果:所有 CRSwNP 患者术后 VAS-OD、SNOT-22 嗅觉评分均明显低于术前 [ $F_{(1,43)} = 357.429, P < 0.001; F_{(1,43)} = 185.657, P < 0.001$ ], Sniffin' Sticks 测试 T、D、I 及 TDI 总分均明显高于术前 [ $F_{(1,43)} = 126.302, P < 0.001; F_{(1,43)} = 311.301, P < 0.001; F_{(1,43)} = 131.401, P < 0.001; F_{(1,43)} = 295.885, P < 0.001$ ]; ECRS 组 VAS-OD 及 SNOT-22 嗅觉评分的下降幅度均小于 nECRS 组 [ $F_{(1,43)} = 4.825, P = 0.033; F_{(1,43)} = 9.916, P = 0.003$ ], T、D 评分及 TDI 总分的提高幅度均明显小于 nECRS 组 [ $F_{(1,43)} = 6.719, P = 0.013; F_{(1,43)} = 4.890, P = 0.032; F_{(1,43)} = 4.469, P = 0.040$ ]; 术前外周血(eosinophil-to-lymphocyte ratio, ELR)与术后 SNOT-22 嗅觉评分及其变化幅度均成正相关( $r = 0.455, P = 0.002; r = -0.414, P = 0.005$ ), 与术后 T、TDI 评分及各自的变化幅度均呈负相关( $r = -0.431, P = 0.003; r = -0.385, P = 0.009; r = -0.383, P = 0.010; r = -0.316, P = 0.035$ ); 所有 CRSwNP 患者术后 P3 的潜伏期显著短于术前 [ $F_{(1,14)} = 24.840, P < 0.001$ ], 而波幅却无显著的手术效应 [ $F_{(1,14)} = 0.000, P = 0.995$ ]。结论:FESS 能够显著改善 CRSwNP 患者的嗅觉功能,同时嗅觉皮层可能发生了可塑性的变化。另外,术前外周血嗜酸粒细胞水平对术后嗅觉改善具有一定预测作用。

**[关键词]** 功能性内镜鼻窦手术;慢性鼻窦炎;嗅觉障碍

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2023.07.007

**[中图分类号]** R765.9 **[文献标志码]** A

## A prospective study of the effect of functional endoscopic sinus surgery on the recovery of olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis

DU Weijia<sup>1</sup> ZHAO Shanguang<sup>2</sup> WEI Xin<sup>3</sup> WANG Jian<sup>1</sup> XUE Tao<sup>1</sup>  
QI Meihao<sup>1</sup> CHEN Fuquan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, 710032, China; <sup>2</sup>Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, University of Malaya, Malaysia; <sup>3</sup>Xi'an Jiaotong University)

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

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy of functional endoscopic sinus surgery(FESS) in the treatment of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), at the same time, it provides an evidence for the prognosis evaluation of olfaction and the clinical application of oERPs to evaluate the plasticity of olfaction cortex. **Methods:** From October 2021 to October 2022, 45 patients with CRSwNP who underwent FESS nine-step standardized treatment in our department were recruited as the research subjects, divided into 22 patients with eosinophilic CRSwNP (ECRS) and 23 patients with non-eosinophilic CRSwNP (nECRS). VAS-olfactory dysfunction (VAS-OD) score, SNOT-22 olfactory score, Sniffin' Sticks test and oERPs

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

<sup>1</sup>空军军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科(西安,710032)

<sup>2</sup>马来亚大学生物医学工程系

<sup>3</sup>西安交通大学

通信作者:陈福权, E-mail: chenfq@fmmu.edu.cn

引用本文:杜伟嘉,赵闪光,韦新,等.慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者 FESS 术后嗅觉功能转归的前瞻性研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(7):542-549. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.07.007.

collection and processing were performed before the operation. All items were evaluated again 3 months after the operation. **Results:** VAS-OD and SNOT-22 olfactory score were significantly lower in all CRSwNP patients after the operation than those before the operation [ $F_{(1,43)} = 357.429, P < 0.001$ ;  $F_{(1,43)} = 185.657, P < 0.001$ ], the scores of T, D, I and TDI scores in Sniffin' Sticks test were significantly higher than those before the operation [ $F_{(1,43)} = 126.302, P < 0.001$ ;  $F_{(1,43)} = 311.301, P < 0.001$ ;  $F_{(1,43)} = 131.401, P < 0.001$ ;  $F_{(1,43)} = 295.885, P < 0.001$ ]; The decrease of VAS-OD and SNOT-22 olfactory score in the ECRS group was smaller than that in the nECRS group [ $F_{(1,43)} = 4.825, P = 0.033$ ;  $F_{(1,43)} = 9.916, P = 0.003$ ], T, D and TDI scores were significantly lower in nECRS group than those in ECRS group [ $F_{(1,43)} = 6.719, P = 0.013$ ;  $F_{(1,43)} = 4.890, P = 0.032$ ;  $F_{(1,43)} = 4.469, P = 0.040$ ]; There was a positive correlation between preoperative eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR) and SNOT-22 olfactory score and how much it changes ( $r = 0.455, P = 0.002$ ;  $r = -0.414, P = 0.005$ ), a negative correlation between T, TDI score and how much they change respectively ( $r = -0.431, P = 0.003$ ;  $r = -0.385, P = 0.009$ ;  $r = -0.383, P = 0.010$ ;  $r = -0.316, P = 0.035$ ). The latency of P3 was significantly shorter after operation than that before operation in all CRSwNP patients [ $F_{(1,14)} = 24.840, P < 0.001$ ], however, the amplitude has no significant surgical effect. **Conclusion:** FESS could significantly improve the olfactory function of CRSwNP patients, while changes in plasticity may occur in the olfactory cortex. In addition, the preoperative peripheral blood eosinophil granulocyte level can predict the postoperative olfactory improvement.

**Key words** functional endoscopic sinus surgery; chronic sinusitis; olfactory dysfunction

慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, CRSwNP) 的全球患病率约为 4%, 是耳鼻喉科最常见的临床炎症性疾病之一, 并且严重降低了患者的生活质量, 而鼻塞和嗅觉障碍又是其最严重且最普遍的症状<sup>[1]</sup>。嗅觉障碍在慢性鼻窦炎中的患病率为 48% ~ 83%, CRSwNP 甚至高达 95%, 对人们的社交及情绪都产生了严重的负面影响<sup>[2-4]</sup>。目前虽然许多研究报告了功能性内镜鼻窦手术 (functional endoscopic sinus surgery, FESS) 对患者症状、鼻腔内镜状态、生活质量的正面效应, 却很少有关于 FESS 对嗅觉影响的报道, 且其中大部分对嗅觉的评估仍然依赖主观描述及量表<sup>[3]</sup>。随着内镜技术的发展, 鼻内镜手术作为一项非常有效的治疗措施被广泛应用于 CRSwNP 患者, 然而, 对于其是否能改善鼻息肉患者的嗅觉功能尚未达成共识<sup>[5-6]</sup>, 什么是嗅觉评估的“金标准”、手术前后嗅觉功能恢复的预测指标以及嗅神经、嗅觉皮层的变化, 都是目前尚未明确且亟待回答的临床问题。本研究通过嗅觉功能主、客观检查相结合的方法, 探究 FESS 九步法标准化治疗对 CRSwNP 嗅觉功能转归的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

前瞻性选取于 2021 年 10 月—2022 年 10 月就诊于我院的 CRSwNP 患者 45 例。纳入标准: ①所有患者经诊断符合“中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)”中 CRSwNP 的诊断标准并符合手术适应证; ②年龄  $\geq 18$  岁, 且  $\leq 55$  岁; ③嗅觉心理物理检测为嗅觉减退或丧失; ④既往无鼻部手术史; ⑤均自愿签署知情同意书, 患者临床资料完整。排除标准: ①依从性差不能配合定期随访及治疗者; ②幻嗅或嗅觉过敏者, 以及其他原因导致的嗅觉障

碍, 如外伤性嗅觉障碍、先天性嗅觉障碍及神经退行性疾病所致的嗅觉障碍; ③患有真菌性鼻窦炎、变应性鼻炎、原发性纤毛运动障碍、鼻腔鼻窦肿瘤及鼻畸形。

所有患者均在住院后采集血样检验科查嗜酸粒细胞数及百分比, 并对入选患者进行 VAS 嗅觉障碍评分 (VAS-olfactory dysfunction, VAS-OD)、鼻腔鼻窦结局测试 22 条 (sino-nasal outcome test-22, SNOT-22)、Sniffin' Sticks 嗅觉测试以及嗅觉诱发电位 (olfactory event-related potentials, oERPs)、脑电地形图的采集。治疗采用 FESS 九步法标准化手术方式, 术后 3 个月随访, 均再次进行术前所有嗅觉评估。本研究得到医院伦理委员会批准, 所有检查及治疗均符合赫尔辛基宣言, 所有患者签署知情同意书。

### 1.2 FESS

应用 Storz 鼻内镜手术系统在  $0^\circ$  及  $70^\circ$  鼻内镜下, 采用 FESS 九步法进行标准化手术操作<sup>[7]</sup>。 $0^\circ$  鼻内镜下切除鼻腔及中鼻道息肉, 修整中鼻甲, 自前向后切除钩突, 开放上颌窦口; 开放前组筛窦, 暴露中鼻甲基板垂直部, 切除部分中鼻甲基板, 向内下进入上鼻道开放后组筛窦下部分; 切除嗅裂息肉、部分上鼻甲下端, 同时保留嗅区黏膜的完整性, 辨认并扩大蝶窦口, 由后向前开放后筛上部分, 切除额隐窝气房, 开放额窦口; 更换  $70^\circ$  鼻内镜, 清理上颌窦口及窦腔内病变, 清理残余骨片、修整黏膜及止血, 贴敷可吸收性止血材料。所有患者术后常规给予抗生素抗感染、鼻腔清理后出院, 给予鼻喷激素及生理盐水鼻腔冲洗等对症治疗。

### 1.3 嗅觉主观评估

使用 VAS 评分及 SNOT-22 对所有 CRSwNP 患者手术前、后的嗅觉障碍进行评估。VAS 的评

分范围为 0~10 分,0 分表示症状最轻,10 分表示症状最重<sup>[8]</sup>。SNOT-22 量表中嗅/味觉条目改进为嗅觉单独条目<sup>[9]</sup>,根据对患者生活的影响分为没有、轻微、轻度、中度、严重及最严重 6 级,分别评为 0~5 分。

1.4 Sniffin' Sticks 嗅觉测试

该嗅觉心理物理测试是由阈值测试(threshold, T)、辨别测试(discrimination, D)和识别测试(identification, I)3 部分组成。以上 3 种测试得分之和组成 TDI 总评分,最高为 48 分。TDI 总评分>30 分视作嗅觉正常,总评分≤30 分表示嗅觉减退,总评分≤15 分视作功能性嗅觉丧失。

1.5 oERPs 及脑电数据的采集

本研究使用的嗅觉电生理检测设备为嗅觉诱发脑电实验系统<sup>[10]</sup>,包括嗅觉体验测试仪 OET-2.0、脑电信号放大器与脑电极帽,检测中使用的嗅源为薰衣草精油和薄荷精油(斯卡洛,广州),嗅源散发出的气味可以通过外部计算机中 E-Prime 2.0 软件进行精确控制。使用 E-Prime 2.0 软件呈现如下任务:薰衣草香味、薄荷香味和清洁空气,交替进行 15 个循环,每次刺激持续 200 ms,刺激间隔 15 s,每次刺激后会自清洁传送管道。依据国际 10-20 系统安置电极,连接 32 导联湿电极帽采集非侵入式的脑电信号(electroencephalography, EEG)。带通滤波为 0.01~30.00 Hz,以 500 Hz 的采样率记录 EEG。检测时患者处于一个安静且通风良好的环境中,嘱患者尽量放松以及减少眼球和眨眼动作,用嘴呼吸,为避免噪声干扰,给患者佩戴耳塞。EEG 数据分析使用 MATLAB 软件,完成对 oERPs 中 P3 成分的特征分析。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件建立数据库并进行统计学分析。计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,计数资料以例(%)表示,连续正态分布资料采用独立样本 *t* 检验或配对 *t* 检验,连续非正态分布资料采用秩和检验,二分类变量采用频数和%的形式表达。为了最大限度地利用数据,采用重复测量方差分析,探讨 CRSwNP 患者主观嗅觉与 P3 成分的特征变化。

不同变量之间的相关性采用 Pearson 相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象临床基线资料

45 例完成随访的 CRSwNP 患者根据外周血嗜酸粒细胞百分比(eosinophil-to-lymphocyte ratio, ELR)≥5.65%的标准<sup>[11-12]</sup>分为嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(eosinophilic CRSwNP, ECRS)组 22 例和非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(non-eosinophilic CRSwNP, nECRS)组 23 例。2 组间的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、哮喘史比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 ECRS 与 nECRS 组患者的基线资料比较  
例(%)

项目	CRSwNP (n=45)	ECRS 组 (n=22)	nECRS 组 (n=23)	<i>P</i>
年龄/岁	40.7±9.2	38.9±8.9	42.4±9.3	0.201
性别				0.457
男	31(68.9)	14(63.6)	17(73.9)	
女	14(31.1)	8(36.4)	6(26.1)	
吸烟史	15(33.3)	6(27.3)	9(39.1)	0.399
饮酒史	19(42.2)	9(40.9)	9(39.1)	0.862
哮喘史	14(31.1)	8(36.4)	6(26.1)	0.457

2.2 FESS 手术对 CRSwNP 患者主观嗅觉评估的疗效

本研究按照 Sniffin' Sticks 测试 TDI 总评分提高≥5.5<sup>[4]</sup>作为心理物理测试嗅觉改善的标准,将 VAS-OD 与 SNOT-22 嗅觉评分均降低视作患者自我报告嗅觉改善。所有入组的 CRSwNP 患者自我报告嗅觉改善率与嗅觉心理物理测试改善率均为 93.3%(42/45),其中 ECRS 组占 44.4%(20/45)、nECRS 组占 48.9%(22/45)。所有入组的 CRSwNP 患者 VAS-OD、SNOT-22 嗅觉评分经过 2(组别:ECRS 组、nECRS 组)×2(FESS 手术:术前、术后 3 个月)两因素方差分析,结果见表 2。

表 2 ECRS 和 nECRS 组患者自我报告嗅觉功能比较

	CRSwNP(n=45)	ECRS 组(n=22)	nECRS 组(n=23)	<i>F</i>	<i>P</i>
VAS-OD				4.825	0.033
术前	9.22±0.95	9.41±0.80	9.04±1.07		
术后	2.62±2.31 <sup>1)2)</sup>	3.59±2.24	1.70±2.03		
SNOT-22 嗅觉评分				9.916	0.003
术前	4.22±0.79	4.23±0.75	4.22±0.85		
术后	1.49±1.27 <sup>1)2)</sup>	2.14±1.28	0.87±0.92		

注:*F*,手术与组别的交互效应;<sup>1)</sup>手术效应,*P*<0.05;<sup>2)</sup>组别效应,*P*<0.05。

①FESS 手术与组别对 VAS-OD、SNOT-22 嗅觉评分有明显的交互效应 [ $F_{(1,43)} = 4.825, P = 0.033; F_{(1,43)} = 9.916, P = 0.003$ ]; ②FESS 手术对 VAS-OD、SNOT-22 嗅觉评分均有显著的主效应 [ $F_{(1,43)} = 357.429, P < 0.001; F_{(1,43)} = 185.657, P < 0.001$ ]; ③组别对 VAS-OD 及 SNOT-22 嗅觉评分有显著的主效应 [ $F_{(1,43)} = 10.542, P = 0.002; F_{(1,43)} = 9.281, P = 0.004$ ], 进一步简单效应分析发现, 只有在 FESS 术后 ECRS 组患者的 VAS-OD 及 SNOT-22 嗅觉评分均明显高于 nECRS 组 [ $F_{(1,43)} = 8.853, P = 0.005; F_{(1,43)} = 6.389, P = 0.015$ ], 差异有统计学意义。Sniffin' Sticks 测试评分比较见表 3。

①FESS 手术与组别对于 T 评分、D 评分及 TDI 评分均有显著的交互效应 [ $F_{(1,43)} = 6.719, P = 0.013; F_{(1,43)} = 4.890, P = 0.032; F_{(1,43)} = 4.469, P = 0.040$ ], 而对于 I 评分没有显著的交互效应 [ $F_{(1,43)} = 0.15, P = 0.702$ ]; ②FESS 手术对 T 评分、D 评分、I 评分及 TDI 评分均有显著的主效应 [ $F_{(1,43)} = 126.302, P < 0.001; F_{(1,43)} = 311.301, P < 0.001; F_{(1,43)} = 131.401, P < 0.001; F_{(1,43)} = 295.885, P < 0.001$ ]; ③组别对 Sniffin' Sticks 测试 T 评分、D 评分、I 评分及 TDI 评分均有显著的主效应 [ $F_{(1,43)} = 11.442, P = 0.002; F_{(1,43)} = 4.930, P = 0.032; F_{(1,43)} = 10.873, P = 0.002; F_{(1,43)} = 13.697, P < 0.001$ ], 进一步简单效应分析发现, 只有在 FESS 术后 ECRS 组患者的 T、D、TDI 评分均明显低于 nECRS 组 [ $F_{(1,43)} = 10.831, P = 0.002; F_{(1,43)} = 7.235, P = 0.010; F_{(1,43)} = 14.431, P < 0.001$ ], 而 FESS 手术前后 ECRS 组患者的 I 评分都明显低于 nECRS 组 [ $F_{(1,43)} = 4.886, P = 0.032; F_{(1,43)} = 9.199, P = 0.004$ ], 差异有统计学意义, 见图 1。

### 2.3 CRSwNP 患者 ELR 与主观嗅觉评估的关系

FESS 术前外周血 ELR 与术后 SNOT-22 嗅觉评分之间存在中等程度正相关性 ( $r = 0.455, P = 0.002$ ), 见图 2a, 与术后 T 评分之间存在中等程度负相关性 ( $r = -0.431, P = 0.003$ ), 见图 2b, 同时与术后 TDI 总评分之间也存在中等程度负相关性 ( $r = -0.385, P = 0.009$ ), 见图 2c。

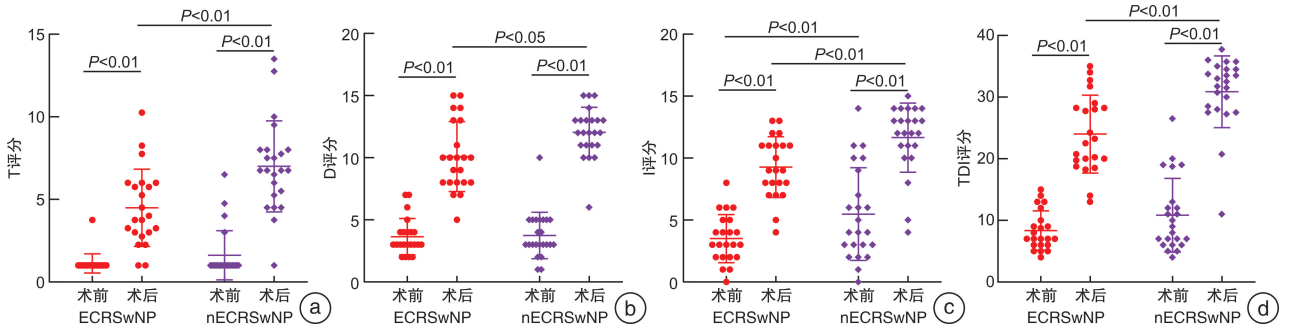
数据经分析后发现 FESS 术前外周血 ELR 与术后主观嗅觉功能改善程度存在相关性: ELR 分别与 SNOT-22 嗅觉评分变化幅度成中等程度负相关 ( $r = -0.414, P = 0.005$ ), 见图 3a, 与 T 评分变化幅度成中等程度负相关 ( $r = -0.383, P = 0.010$ ), 见图 3b, 与 D 评分变化幅度成弱负相关 ( $r = -0.306, P = 0.041$ ) (图 3c), 与 TDI 评分变化幅度成弱负相关 ( $r = -0.316, P = 0.035$ ), 见图 3d。

### 2.4 FESS 手术对 CRSwNP 患者 oERPs 中 P3 成分的影响

本研究发现, 术前和术后获得有效数据并能引出可辨 P3 波形的患者分别为 15 例和 18 例。以清洁空气刺激作为对照, 所有患者均不能引出可辨 oERPs 波形。对有效 oERPs 中 P3 的潜伏期、波幅均进行 2(气味: 薰衣草、薄荷) × 3(电极: Fz、Cz、Pz) × 2(FESS 手术: 术前、术后 3 个月) 3 个因素进行方差分析, 结果见表 4。①气味 × 电极 × FESS 手术对 P3 的潜伏期与波幅均不存在明显的交互效应 ( $P > 0.05$ ); ②气味 × FESS 手术对 P3 波幅有显著的简单两因素交互效应 [ $F_{(1,14)} = 6.482, P = 0.023$ ], 其他均不存在简单两因素的交互效应 ( $P > 0.05$ ), 进一步简单效应分析发现, 薰衣草气味术后 P3 波幅变小, 而薄荷气味则增大; ③FESS 手术对 P3 的潜伏期有显著的主效应 [ $F_{(1,14)} = 24.840, P < 0.001$ ], 对波幅无明显主效应 (图 4)。

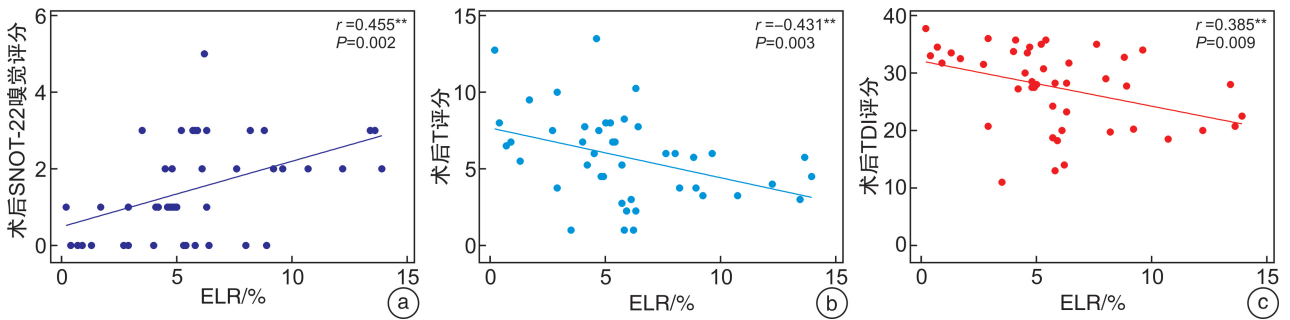
表 3 ECRS 和 nECRS 组患者 Sniffin' Sticks 测试评分的比较

Sniffin' Sticks				$\bar{X} \pm S$	P
	CRSwNP (n=45)	ECRS 组 (n=22)	nECRS 组 (n=23)	F	
T 评分				6.719	0.013
术前	1.38 ± 1.15	1.13 ± 0.59	1.62 ± 1.48		
术后	5.77 ± 2.83	4.49 ± 2.34	7.00 ± 2.75		
D 评分				4.890	0.032
术前	3.69 ± 1.66	3.64 ± 1.47	3.74 ± 1.86		
术后	10.96 ± 2.44	10.09 ± 2.81	12.04 ± 2.01		
I 评分				0.148	0.702
术前	4.51 ± 3.13	3.50 ± 1.95	5.48 ± 3.74		
术后	10.49 ± 2.86	9.27 ± 2.45	11.65 ± 2.79		
TDI 评分				4.469	0.040
术前	9.62 ± 4.94	8.35 ± 3.20	10.84 ± 5.99		
术后	27.22 ± 6.66	24.00 ± 6.32	30.87 ± 5.81		



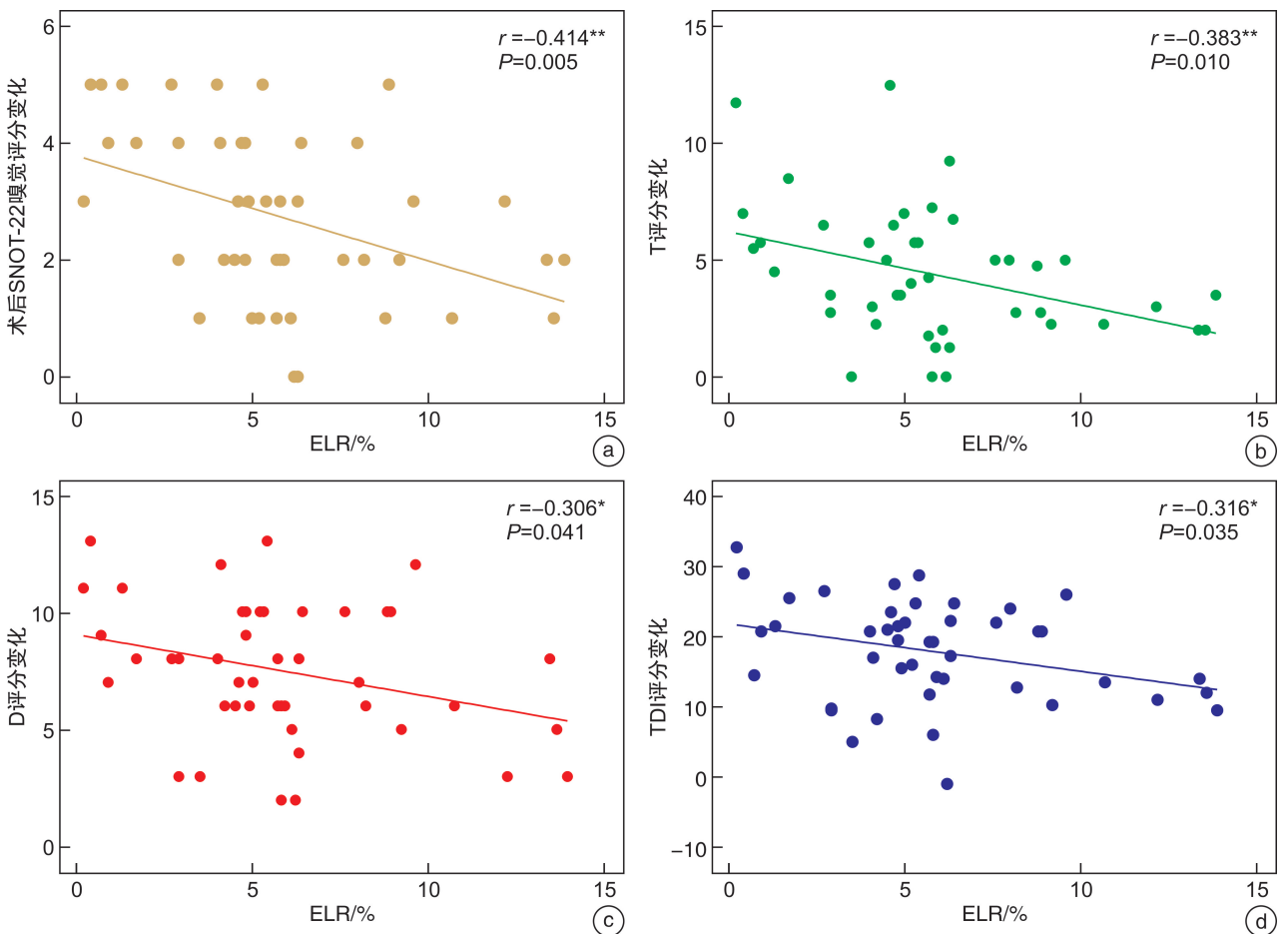
a: T 评分; b: D 评分; c: I 评分; d: TDI 评分。

图 1 ECRS 与 nECRS 组 Sniffin' Sticks 测试评分的比较



a: 术后 SNOT-22 嗅觉评分; b: 术后 T 评分; c: 术后 TDI 评分。

图 2 ELR 与 FESS 术后主观嗅觉的关系



a: 术后 SNOT-22 嗅觉评分; b: T 评分; c: D 评分; d: TDI 评分。

图 3 ELR 与 FESS 术后主观嗅觉改善程度的关系

表4 oERPs 中 P3 特征的三因素重复测量方差分析

变异来源	P3			
	潜伏期		波幅	
	F	P	F	P
气味 odor(O)	0.052	0.823	0.479	0.500
电极 electrode(E)	0.647	0.532	0.748	0.482
手术 surgery(S)	24.840	<0.001	<0.001	0.995
O×E	0.974	0.390	0.974	0.390
O×S	1.823	0.198	6.482	0.023
E×S	2.128	0.138	2.065	0.146
O×E×S	0.368	0.695	1.497	0.241

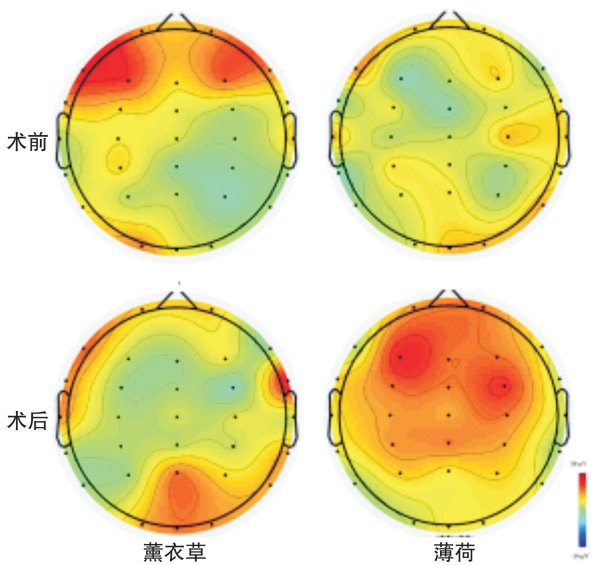


图4 P3 脑电地形图的变化

### 3 讨论

随着鼻内镜技术的发展,有研究表明,鼻内镜手术可以改善大部分药物难治性 CRSwNP 患者的嗅觉功能,改善率为 23%~100%<sup>[6,13-14]</sup>。本研究针对 ECRS 和 nECRS 患者采用主观量表和心理物理检测进行术前和术后嗅觉功能的比较。按照 TDI 评分增加  $\geq 5.5$  的标准,本研究发现 45 例 CRSwNP 患者经过 FESS 九步法标准化治疗后嗅觉功能改善率为 93.3%,与既往大部分研究结果比较处于较高水平<sup>[15]</sup>。

ECRS 组和 nECRS 组患者的自我报告嗅觉功能、嗅裂病变以及心理物理测试术后均有明显改善,这与既往研究结果基本一致<sup>[6,13,16-18]</sup>。Seys 等<sup>[19]</sup>的一项针对 626 例 CRS 患者的调查研究表明,FESS 术后的 VAS-OD 要明显高于 FESS 术前,究其原因可能是术前嗅觉障碍基线水平较低,鼻息肉复发较快,或者 FESS 术中的不规范操作导致术后瘢痕的形成,直接或间接损伤到嗅神经,从而影响嗅觉功能的改善。Zhao 等<sup>[20]</sup>一项包含 35 个研究的 Meta 分析认为,CRSwNP 患者术后的 D

和 I 评分都有显著提高而 T 评分没有显著提高。因此,FESS 手术可以明显改善 CRSwNP 患者的整体嗅觉功能,而不同方面的嗅觉改善则需要进一步研究。本研究还发现,术后不论是自我报告嗅觉改善还是嗅觉灵敏度、辨别能力的提高,nECRS 都较 ECRS 组患者更好,这与既往研究基本一致<sup>[21-22]</sup>,然而张丽川等<sup>[23]</sup>一项对 40 例 CRSwNP 患者 FESS 术后嗅觉变化的回顾性研究则认为,ESS 术后 ECRS 患者整体嗅觉改善较 nECRS 好。究其原因可能是分组标准不同、手术具体方式不同、术后随访时间不同及术前炎症基线水平不同。目前针对嗜酸性 CRSwNP 尚无统一的划分标准,有研究表明,外周血和组织嗜酸粒细胞与 CRS 嗅觉障碍的相关性有差异<sup>[24]</sup>,分组标准不同与研究方法不同也可能引起 2 组患者嗅觉改善程度的差异结果。总体来看,nECRS 的嗅觉功能比 ECRS 的更好,且 FESS 九步法标准化治疗对 nECRS 嗅觉功能的提高效果比 ECRS 更好。本研究基于前瞻性设计更加说明了嗜酸粒细胞与 CRSwNP 嗅觉障碍密切相关,嗜酸粒细胞或嗜酸粒细胞相关因子在 CRS 相关嗅觉障碍中发挥着重要作用<sup>[25-27]</sup>。然而,大部分既往研究探讨的是组织嗜酸粒细胞数与 CRSwNP 患者嗅觉功能的关系,关于外周血嗜酸性粒细胞与 CRSwNP 患者术后嗅觉的关系研究却很少。本研究发现术前外周血 ELR 可以一定程度地预测 FESS 手术改善 CRSwNP 患者整体嗅觉功能的效果,特别是嗅觉灵敏度,还能预测术后主观嗅觉及其对生活影响的水平。外周血嗜酸粒细胞并不能准确反映炎症的状态,进一步探索嗜酸粒细胞相关嗅觉障碍的机制,还要评估组织嗜酸粒细胞、组织细胞因子及其他标志物水平对嗅觉的影响。

oERPs 是通过分析气味刺激后记录的脑电信号从而获得的嗅觉刺激电位,能够为嗅觉传导、嗅觉认知水平提供客观、准确的定量资料<sup>[28-29]</sup>。通常认为 P1、N1、P2、N2 成分反映嗅觉的感知过程,P3 成分反映嗅觉的认知过程。Lötsch 等<sup>[30]</sup>研究证实,oERPs 潜伏期和波幅可以检测患者的嗅觉水平,潜伏期延长或幅值降低表明嗅觉下降。既往 oERPs 的研究重点偏向嗅觉感知成分的特征<sup>[23]</sup>,近年来神经退行性疾病中嗅觉障碍的关注度越来越高,而且 Soler 等<sup>[31]</sup>报道 CRS 对患者认知功能的影响及术后的改善情况<sup>[32]</sup>,这为嗅觉障碍的研究提供了新的方向。本研究采集 oERPs 所使用的检测设备也是经过前期研究验证,证实具有一定可靠性<sup>[10]</sup>。我们首次对 CRS 患者 P3 的特征进行了分析,初步探索嗅觉认知功能的变化。我们发现不考虑气味和电极因素,P3 术后潜伏期明显缩短,而波幅却没有显著变化,说明术后对气味认知加工的效率有一定提高。然而波幅没有明显变化,可能提

示术前患者嗅觉感知功能下降的同时也许会引发一定程度的认知补偿,来激活更多的神经元去处理嗅刺激,这种反馈机制在认知障碍和味觉障碍的研究中都有所发现<sup>[33-34]</sup>;Tang 等<sup>[10]</sup>的研究发现在电极 Cz 和 Pz 检测到香烟气味刺激的 P3 波幅要大于苹果味,本研究对交互效应结果分析后发现,薰衣草气味刺激下 P3 波幅术后变小,而薄荷气味变大。我们认为术后薄荷气味三叉神经嗅觉系统的过多参与可能影响了对嗅觉认知功能的评估,或者由于不同个体大脑对气味的认知框架不同,导致嗅觉认知过程的差异。由于采集 oERPs 过程的影响因素过多,患者术后的变化至今仍未得到最明确、合理的解释,因此仍需要进一步研究来明确 CRS 患者对不同气味的认知处理能力的差异,这一点值得联合 oERPs 的频域、空域特征以及神经系统功能成像分析进一步探索与研究。不同于既往关于 CRSwNP 的文献报道,本研究根据 oERPs 中 P3 成分的特征分析,探索了 CRSwNP 患者术后嗅觉皮层的可塑性变化,并可作为 FESS 手术改善 CRSwNP 患者外周嗅觉通路的有力补充<sup>[20,35]</sup>,这种变化的机制可能是手术降低了鼻外炎症级联反应对气味高级别处理过程的影响。

由于嗅觉电生理检查的使用成本、检测时长等问题目前难以解决,导致其临床应用非常受限。本研究仍存在一些局限性。首先,纳入的样本量相对较小,尤其是获得手术前后有效 oERPs 数据的数量会更少,统计学分析的结果有效性证据力度不够,无法准确评估患者术后嗅觉功能的详细转归情况。其次,本研究在采集患者嗅觉脑电过程的干扰因素较多,部分患者脑电数据不能正常进行分析提取。最后,本研究术后随访的内容有些欠缺,包括术后外周血 ELR 欠缺以及随访时间较短,缺乏术后嗅觉功能全面、长期的疗效评估,无法准确证明 FESS 术后 CRSwNP 患者嗅觉改善的效果。

综上所述,FESS 能够显著改善 CRSwNP 患者的嗅觉功能,同时 ECRS 患者的嗅觉改善效果要明显差于 nECRS 患者,术前外周血嗜酸粒细胞水平对术后嗅觉改善具有一定预测作用;CRSwNP 患者的嗅觉皮层可能发生了可塑性的变化,FESS 手术对客观嗅觉功能有一定程度的改善,且不同气味的认知功能也有所不同。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020[J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29):1-464.

[2] Erskine SE, Philpott CM. An unmet need: Patients with smell and taste disorders[J]. *Clin Otolaryngol*, 2020, 45(2):197-203.

[3] Yousefi J, Madarshahi H, Akhavan A, et al. Effect of

ESS on Olfactory Threshold of Patients with CRS without Nasal Polyps[J]. *Int Tinnitus J*, 2018, 22(1): 89-92.

[4] Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction [J]. *Rhinol Suppl*, 2017, 54(26):1-30.

[5] Whitcroft KL, Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(9):846-853.

[6] Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(5):1053-1059.

[7] 张昌明,杨润琴,王剑,等.慢性鼻窦炎手术前后嗅觉功能变化的影响因素研究[J].*中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2020, 28(3):187-190.

[8] Dietz de Loos D, Lourijzen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1207-1214.

[9] Liu DT, Phillips KM, Houssein FA, et al. Dedicated Olfaction and Taste Items do not Improve Psychometric Performance of the SNOT-22 [J]. *Laryngoscope*, 2022, 132(8):1644-1651.

[10] 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.

[11] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2):81-100.

[12] 张秩荻,马芙蓉,刘俊秀,等.鼻分泌物 II 型炎症细胞因子在嗜酸粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及其预测价值[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(12):934-939.

[13] Mattos JL, Soler ZM, Schlosser RJ, et al. Olfactory Function After Surgical Treatment of CRS: A Comparison of CRS Patients to Healthy Controls[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(3):391-398.

[14] Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(7):1260-1264.

[15] Pfaff MJ, Bertrand AA, Lipman KJ, et al. The Effect of Functional Nasal Surgery on Olfactory Function [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2021, 147(3):707-718.

[16] 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.

[17] Löttsch J, Hintschich CA, Petridis P, et al. Machine-Learning Points at Endoscopic, Quality of Life, and Olfactory Parameters as Outcome Criteria for Endoscopic Paranasal Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(18):4245.

- [18] Su B, Bleier B, Wei Y, et al. Clinical Implications of Psychophysical Olfactory Testing: Assessment, Diagnosis, and Treatment Outcome[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:646956.
- [19] Seys SF, De Bont S, Fokkens WJ, et al. Real-life assessment of chronic rhinosinusitis patients using mobile technology: The mySinusitisCoach project by EUFOREA[J]. *Allergy*, 2020, 75(11):2867-2878.
- [20] Zhao R, Chen K, Tang Y. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A meta-analysis [J]. *Clin Otolaryngol*, 2021, 46(1):41-51.
- [21] Min JY, Kim YM, Kim DW, et al. Risk Model Establishment of Endoscopic Sinus Surgery for Patients with Chronic Rhinosinusitis: a Multicenter Study in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(40):e264.
- [22] Kashiwagi T, Tsunemi Y, Akutsu M, et al. Postoperative evaluation of olfactory dysfunction in eosinophilic chronic rhinosinusitis-comparison of histopathological and clinical findings[J]. *Acta Otolaryngol*, 2019, 139(10):881-889.
- [23] 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.
- [24] Wu D, Li Y, Bleier BS, Wei Y. Superior turbinate eosinophilia predicts olfactory decline in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 125(3):304-310.
- [25] Zhang L, Hu C, Sun Z, et al. Correlation of tissue eosinophil count and chemosensory functions in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(7):1987-1994.
- [26] Ahn SH, Lee EJ, Ha JG, et al. Comparison of olfactory and taste functions between eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020, 47(5):820-827.
- [27] 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.
- [28] Gudziol H, Guntinas-Lichius O. Electrophysiologic assessment of olfactory and gustatory function [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 164:247-262.
- [29] 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.
- [30] Lötsch J, Hummel T. The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function[J]. *Behav Brain Res*, 2006, 170(1):78-83.
- [31] Soler ZM, Eckert MA, Storck K, et al. Cognitive function in chronic rhinosinusitis: a controlled clinical study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(11):1010-1017.
- [32] Yoo F, Schlosser RJ, Storck KA, et al. Effects of endoscopic sinus surgery on objective and subjective measures of cognitive dysfunction in chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(10):1135-1143.
- [33] Chen Z, Hu C, Zhang Y, et al. Gustatory event-related potential alterations in olfactory dysfunction patients [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4):2899-2908.
- [34] 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.
- [35] Musleh A, Al-Zomia A S, Shahrani I M, et al. Olfactory Change Pattern After Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis Patients[J]. *Cureus*, 2022, 14(4):e24597.

(收稿日期:2023-03-30)