

本文引文格式:王一帆,简崇东.帕金森病嗅觉障碍的检测方法[J].  
右江民族医学院学报,2021,43(6):806-809.

【综述与讲座】

## 帕金森病嗅觉障碍的检测方法

王一帆<sup>1</sup>,简崇东<sup>2</sup>

- (1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

**摘要:** 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是神经退行性疾病中的一种,以中老年人发病多见,主要临床表现以运动症状为主,如运动迟缓、静止性震颤、肌强直、姿势步态异常等,通常表现为单侧或不对称性。近年来非运动症状在帕金森病的相关研究报道中越来越多见,其中嗅觉障碍为帕金森病非运动症状中极为重要的一种,与帕金森病关系密切,可早于运动症状出现,甚至成为首发症状。因此,嗅觉障碍的检测方法在帕金森病嗅觉障碍的相关研究中显得至关重要,本文就帕金森病嗅觉障碍的检测方法作一综述。

**关键词:** 帕金森病;嗅觉障碍;检测方法

**中图分类号:** R745.7

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2021)06-0806-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.06.022

帕金森病(PD)是一种以黑质多巴胺能神经元变性死亡和路易小体形成为主要病理特征的疾病,其主要病理改变为纹状体区多巴胺递质含量显著减少。随着社会人口老龄化,PD的发病率及患病率日益增长,其非运动症状中的嗅觉障碍严重影响着PD患者的生活质量。Müller A等<sup>[1]</sup>研究认为在PD早期发展阶段,可能有特定嗅觉功能减退。Wenning GK等<sup>[2]</sup>研究表明嗅觉功能正常或轻度受损可能提示多系统萎缩症(MSA)、进行性核上性麻痹(PSP)或皮质基底节变性(CBD)等疾病,而明显的嗅觉丧失可能提示PD,表明嗅觉障碍在多种神经退行性疾病的诊断和鉴别诊断方面有着重要的价值,同时对临床上区别PD和其他帕金森综合征具有重要意义。嗅觉障碍已成为全球性公共健康问题,随着对PD嗅觉障碍研究的深入以及分子影像技术的进步,PD嗅觉障碍的相关研究成为热点,因此PD嗅觉障碍检测方法的选择在研究中有着重要的作用。

### 1 主观检测方法

1.1 Sniffin's Sticks 嗅觉测试(Sniffin's Sticks Olfactory Test) Sniffin's Sticks是一种形似钢笔的气味分配装置,比较复杂,但很全面。由Kobal和Hum-

mel研制<sup>[3-4]</sup>,它包括气味识别、气味辨别和嗅觉阈值三个嗅觉功能测试,可以区分嗅觉功能正常、减退和丧失,已经被改编用于不同语言和文化国家。同样在中国人群常规临床评估中也适用,可用于PD嗅觉功能的筛查。Hummel T等<sup>[5]</sup>研究表明,气味识别与重测的相关系数为0.73,气味阈值与重测的相关系数为0.61,气味识别的相关系数为0.54。有学者<sup>[6]</sup>将Sniffin's Sticks的16项测试(SS-16)改编成葡萄牙语,用于测试巴西人群嗅觉,研究结果表明,SS-16特异性为89.0%,敏感性为81.1%。Krismer F等<sup>[7]</sup>研究表明,Sniffin's Sticks嗅觉测试对PD的诊断敏感性和特异性分别为76.6%和87.0%,其缺点是不能定量检测嗅觉阈值。

1.2 宾夕法尼亚大学气味识别测试(UPSIT-40) UPSIT-40测试由美国宾夕法尼亚大学医学院临床嗅觉与味觉研究中心所研制,可将嗅觉功能分为正常、轻度下降、中度下降、重度下降、丧失或伪失嗅,已被广泛使用多年。它包括40种不同的气味,可以通过自我管理来评估嗅觉功能,已被改编用于多种不同的语言、文化及流行病学相关的研究,是检测PD嗅觉功能丧失的有效工具。有研究表明<sup>[8]</sup>,在墨西哥人群测试中,

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81860244);广西自然科学基金面上项目(2018GXNSFAA281051;2020GXNSFAA259057);右江民族医学院附属医院2019年第一批高层次人才科研项目(R20196308)

**第一作者简介:**王一帆(1995-),女,在读硕士研究生,住培医师,研究方向:脑血管病及神经变性疾病,E-mail:15737353023@163.com

**通讯作者简介:**简崇东(1978-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管病及神经变性疾病,E-mail:jianchongdong@163.com

UPSIT-40对PD诊断的敏感性为79.7%，特异性为68.5%，诊断PD的总体准确率为75.3%。Silveira-Moriyama L等<sup>[6]</sup>研究表明，在巴西人群的测试中，UPSIT-40特异性为83.5%，敏感性为82.1%。Yu CY等<sup>[9]</sup>研究表明，在台湾人群测试中，宾夕法尼亚大学气味识别测试诊断PD早期嗅觉功能障碍的敏感度为86%，特异性为70%。关于意大利人群的报告称<sup>[10]</sup>，UPSIT-40在意大利人群中是一种有效、可靠和可复制的工具。在不同文化背景下对气味识别测试有显著的差异。该测试耗时较长，内容较多，易产生疲劳，且有些气味并非普遍熟悉。但UPSIT-40不需特殊空间、复杂的设备、可以邮寄，可靠性较强。

1.3 宾夕法尼亚大学的12项简短气味鉴别测试(B-SIT) B-SIT是一种跨文化的测试，B-SIT的测试项目来源于UPSIT-40。Double KL等<sup>[11]</sup>研究表明，B-SIT对PD诊断的敏感性为82%，特异性为82%，预测值为77%，且B-SIT不受吸烟行为、疾病持续时间或严重程度的影响。宣武医院和江苏帕肯森生物科技有限公司联合开发的新型中国B-SIT(B-SITC)，已获得国家药品监督管理局(NMPA)批准，可用于临床。据Cao M等<sup>[12]</sup>研究报道，B-SITC对中国人群PD的诊断敏感性为73.1%、特异性为76.8%、阳性预测值为76.8%和阴性预测值为73.1%。关于墨西哥PD病人的正式嗅觉测试的报道，Rodríguez-Violante M等<sup>[13]</sup>研究表明，在墨西哥人群测试中，B-SIT对PD诊断的敏感性为71.4%，特异性为85.7%，诊断PD的总体准确率为78.6%。有研究表明<sup>[14]</sup>，UPSIT对墨西哥人群PD诊断的敏感性为82%，特异性为66%；而Sniffin's Sticks(SS-16)嗅觉测试对墨西哥人群PD诊断的敏感性为77.8%，特异性为71.2%。后两者的特异性均较B-SIT低，该测试被翻译成西班牙语，应用于墨西哥人群。

1.4 五味嗅觉测试液 五味嗅觉测试液<sup>[15]</sup>选用醋酸、醋酸戊酯、薄荷醇、丁香酚、3-甲基吡啶作为基准测试液。按照10倍重量浓度稀释，共配制5个数量级，浓度依次为5、4、3、2、1，测试时先从低浓度1开始，记录能感觉或辨认出气味的浓度序号，按照上述方法依次用5种气味测试。通过嗅觉察觉阈值和嗅觉识别阈值两个方面来检测嗅觉功能。张丽燕等<sup>[16]</sup>研究表明，该测试使用于中国人群，诊断PD的敏感度达到74%，特异度达到91.7%。其方法可以评估嗅觉障碍的严重程度，但较复杂且耗时长，限制了在临床中的应用，需进一步完善。

1.5 康涅狄格化学感觉临床研究中心检测法(CCCRC)<sup>[17]</sup> 该方法通过阈值测试和识别测试来评估嗅觉功能。阈值测试嗅素为正丁醇，按照1:2连续

稀释11次，最高和最低浓度对应于0~11分，从低浓度开始测试(一般从稀释度9开始)，如受检者能在同一稀释度连续4次正确辨认出正丁醇，该值为阈值。识别测试选用7种嗅物测试嗅神经功能，另用烈性吸入剂测试三叉神经功能。计算受试者在本次测试中所选择出的正确嗅物数。该方法耗时短，便于推广。田立鹏等<sup>[18]</sup>采用CCCRC方法，定量检测并比较PD组和健康人(对照组)的嗅觉阈值，分析PD组、对照组与嗅觉的相关性。结果表明PD组的嗅觉阈值远高于对照组嗅觉阈值( $P < 0.01$ )。

1.6 T&T嗅觉计测试 T&T嗅觉计测试是以嗅素稀释倍数作为定量分析依据的嗅觉功能检测方法，通过检测嗅觉察觉阈值和嗅觉识别能力评估嗅觉功能障碍，在日本被普遍应用。该方法将嗅觉功能分为6级： $< -1.0$ 分为嗅觉亢进； $-1.0 \sim 1.0$ 分为嗅觉正常； $1.1 \sim 2.5$ 分为轻度嗅觉减退； $2.6 \sim 4.0$ 分为中度嗅觉减退； $4.1 \sim 5.5$ 分为重度嗅觉减退； $> 5.5$ 分为失嗅。王剑等<sup>[19]</sup>对37例临床确诊的50岁以上的PD患者和95例年龄匹配的健康中老年人进行T&T标准主观嗅觉识别阈值检测，结果显示，PD组的主观嗅觉识别阈值明显高于对照组。

## 2 客观检测方法

2.1 嗅觉事件相关电位(OERP) OERP是一项客观、敏感的电生理指标，有证据表明<sup>[20]</sup>，与非帕金森嗅觉功能障碍相比，帕金森嗅觉功能障碍患者三叉神经敏感性没有受损。有相关研究者<sup>[21]</sup>通过电生理测试也证明了此观点，该研究将电极放置在三叉神经高度敏感的鼻中隔黏膜，在CO<sub>2</sub>刺激下记录负黏膜电位(NMP)，监测三叉神经的反应，研究结果显示，与正常对照组( $P = 0.005$ )和PD组( $P = 0.005$ )相比，非帕金森病嗅觉功能障碍组NMP潜伏期明显延长，这有助于区分非PD嗅觉功能障碍与PD嗅觉功能障碍。因此我们结合上述主观嗅觉检测方法可以提出这样的假设研究，来评估其在临床应用中的准确性，如在健康体检中可以通过主观嗅觉检测方法检测出是否存在嗅觉障碍，对有嗅觉障碍的人群进行此电生理试验，可以检测出是否和PD有关，并对其进行随访，评估PD的发病率，以此来评估此研究在临床中的使用价值。该假设仍需相关研究进一步证实。

2.2 磁共振弥散张量成像(DTI) DTI技术应用于PD嗅觉障碍方面的研究已成为热点。有多项研究发现<sup>[22-24]</sup>，通过对DTI不同参数的分析，有助于识别PD早期嗅觉功能减退，对PD的早期诊断具有重要的意义。Georgiopoulos C等<sup>[25]</sup>通过对22例PD患者和13例健康对照患者进行DTI、磁化传染(MT)、气味鉴别试验及感兴趣区域(ROI)分析，探讨了DTI和MT检

测 PD 患者中央嗅觉区微观结构变化的能力。结果显示 DTI 可以检测 PD 患者中央嗅觉区附近白质的变化,而 MT 则不能,说明 DTI 在这方面更为敏感。DTI 数据的 ROI 分析显示,PD 患者左侧鼻内皮质白质平均扩散系数和轴向扩散系数降低,右侧眶额叶皮质轴向扩散系数降低。两组间 MT 比值无统计学差异。因此,可以通过 DTI 来检测 PD 患者嗅觉区域附近白质的微结构变化。

2.3 静息态功能磁共振成像(rs-fMRI) rs-fMRI 是新兴的探测基线状态下脑部自发神经活动的非侵入性技术,其数据分析处理方法主要包括低频振幅(ALFF)分析法、局部一致性(ReHo)分析法等。在 PD 的早期诊断中具有重要意义。多项研究表明 rs-fMRI 前额叶 ReHo 值异常<sup>[26-28]</sup>,推测 ReHo 异常可能是诊断 PD 的一个潜在指标。刘建宪等<sup>[29]</sup>将 rs-fMRI 用于检测 PD 嗅觉障碍的一项研究中发现,PD 嗅觉障碍患者 ReHo 值显著降低的脑区中包含左侧前额叶,而前额叶包含部分嗅觉中枢,其激活区域明显低于正常人,推测前额叶神经环路功能缺陷可能是导致 PD 嗅觉障碍的原因之一。但因前额叶在多项高级认知功能中起重要作用,因此 rs-fMRI 作为 PD 嗅觉障碍的辅助检查之一,不具有特异性。

2.4 单光子发射计算机断层扫描(SPECT) SPECT 被广泛应用于 PD 黑质纹状体 DA 能神经元的变性程度评估。Siderowf A 等<sup>[30]</sup>通过对 24 例 PD 早期患者行 TRODAT SPECT 成像分析、用 UPDRS 量表对患者的运动功能分级并用 UPSIT 对患者进行嗅觉功能测试,结果显示,UPSIT 评分与 TRODAT 在纹状体的摄取率相关( $r = 0.66, P = 0.001$ )。壳核的 TRODAT 摄取率与 UPSIT 评分高度相关( $r = 0.74, P < 0.001$ )。尾状核的多巴胺转运体密度与 UPSIT 评分呈中度相关,但差异无统计学意义。结论:在 PD 早期,嗅觉功能与多巴胺转运体的成像异常高度相关。由于其价格较高、具有放射性、检查方法相对复杂,目前临床上应用较少。

2.5 基于体素的形态学分析(VBM) VBM 方法是一种形态测量学方法,可以定量检测脑组织成分的浓度和体积,进而检测出局部脑区的特征和脑组织成分的差异。Wattendorf E 等<sup>[31]</sup>利用 VBM 的研究中发现,嗅觉功能与早期 PD 患者的右梨状皮质和中晚期 PD 患者的右侧杏仁核灰质体积呈正相关。Wu XL 等<sup>[32]</sup>通过对 PD 嗅觉障碍患者、PD 无嗅觉障碍患者和嗅觉正常的健康对照组进行 VBM 分析,探讨 PD 嗅觉障碍患者相关的脑结构改变与嗅觉功能障碍的关系。结果显示在 PD 嗅觉障碍和 PD 无嗅觉障碍患者的海马旁回均有皮质萎缩,但只有 PD 嗅觉障碍患者在眶

额叶皮层有改变,结果表明,梨状皮质和眶额叶皮层的萎缩与早期 PD 的嗅觉功能障碍有关,且随着嗅觉损伤的进展,眶额叶皮层的萎缩变得严重,表明右侧眶额叶皮层与嗅觉识别相关。

### 3 小结

嗅觉功能障碍被认为是 PD 的早期标志性症状,可以协助诊断。嗅觉检测方法的研究有助于尽早发现嗅觉障碍,对 PD 病人疾病的早期诊断、鉴别诊断、早期干预有着重要意义,有关嗅觉测试新的进展有助于其在 PD 早期诊断中的推广及应用。文化差异、耗时长短、便捷程度限制了主观嗅觉检测方法在临床中的应用,因此对 PD 相关嗅觉障碍主观检测方法仍需进一步研究。研究者可以通过不同检测方法的优缺点选择适合的检测方法。客观的嗅觉检测方法暂未广泛应用于临床,存在费用较高等问题,且目前在 PD 嗅觉障碍方面,尚未有特异性的影像学检测,仍需进一步探讨和研究。

### 参考文献:

- [1] Müller A, Reichmann H, Livermore A, et al. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients [J]. J Neural Transm (Vienna), 2002, 109 (5-6): 805-811.
- [2] Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, et al. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes [J]. Acta Neurol Scand, 1995, 91(4): 247-250.
- [3] Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, et al. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center [J]. Laryngoscope, 1988, 98(1): 83-88.
- [4] 李楠,徐心. 嗅觉障碍及其临床检测方法 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(21): 9759-9761.
- [5] Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold [J]. Chem Senses, 1997, 22(1): 39-52.
- [6] Silveira-Moriyama L, Carvalho Mde J, Katzenschlager R, et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil [J]. Mov Disord, 2008, 23 (16): 2328-2334.
- [7] Krismer F, Pinter B, Mueller C, et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 35: 36-41.
- [8] Rodríguez-Violante M, Gonzalez-Latapi P, Camacho-Ordóñez A, et al. Low specificity and sensitivity of smell identification testing for the diagnosis of Parkinson's disease [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2014, 72(1): 33-37.
- [9] Yu CY, Wu RM. Application of the University Of Penn-

- sylvia Smell Identification Test (traditional Chinese version) for detecting olfactory deficits in early Parkinson's disease in a Taiwanese cohort[J]. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4(2):175-180.
- [10] Picillo M, Iavarone A, Pellecchia MT, et al. Validation of an Italian version of the 40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test that is physician administered; our experience on one hundred and thirty-eight healthy subjects[J]. *Clin Otolaryngol*, 2014, 39(1):53-57.
- [11] Double KL, Rowe DB, Hayes M, et al. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(4):545-549.
- [12] Cao M, Wang N, Zheng P, et al. Validation of a new olfactory test for Chinese Parkinson's disease patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 76:31-35.
- [13] Rodríguez-Violante M, Lees AJ, Cervantes-Arriaga A, et al. Use of smell test identification in Parkinson's disease in Mexico: a matched case-control study[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1):173-176.
- [14] Rodríguez-Violante M, Gonzalez-Latapi P, Camacho-Ordóñez A, et al. Comparing the accuracy of different smell identification tests in Parkinson's disease: relevance of cultural aspects[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 123:9-14.
- [15] 孙安纳, 蔡新霞, 海秀兰, 等. 五味试嗅液的研制及健康青年人嗅阈测试[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1992, 27(1):35-38.
- [16] 张丽燕, 陈彪. 帕金森病患者的嗅觉改变[J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(6):529-532.
- [17] Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting[J]. *Ear Nose Throat J*, 1989, 68(4):316, 322-328.
- [18] 田立鹏, 孙圣刚. 定量嗅觉检测在帕金森病早期诊断中的应用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2006, 1(3):151-153.
- [19] 王剑, 倪道凤, 关静, 等. 嗅觉功能检查在帕金森病诊断中的应用[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(8):524-527.
- [20] 孙婧, 范利华, 刘霞, 等. 嗅觉事件相关电位研究进展及法医学应用展望[J]. *法医学杂志*, 2017, 33(5):532-535.
- [21] 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.
- [22] 夏敏, 陈光斌, 敖锋. 磁共振弥散张量成像诊断早期帕金森病研究进展[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(10):1314-1317.
- [23] 吴佳芮. 磁共振弥散张量成像检查在帕金森病诊断中的价值[J]. *中国民康医学*, 2020, 32(12):103-105.
- [24] Bergamino M, Keeling EG, Mishra VR, et al. Assessing White Matter Pathology in Early-Stage Parkinson Disease Using Diffusion MRI: A Systematic Review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:314.
- [25] Georgiopoulos C, Warntjes M, Dizdar N, et al. Olfactory Impairment in Parkinson's Disease Studied with Diffusion Tensor and Magnetization Transfer Imaging[J]. *J Parkinsons Dis* 2017, 7(2):301-311.
- [26] 刘虎, 范国光, 徐克, 等. 帕金森病患者静息态下脑活动的局部一致性[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(10):1967-1971.
- [27] Sheng K, Fang W, Su M, et al. Altered spontaneous brain activity in patients with Parkinson's disease accompanied by depressive symptoms, as revealed by regional homogeneity and functional connectivity in the prefrontal-limbic system[J]. *PLoS One* 2014, 9:e84705.
- [28] Li Y, Liang P, Jia X, et al. Abnormal regional homogeneity in Parkinson's disease: a resting state fMRI study[J]. *Clin Radiol*, 2016, 71(1):e28-e34.
- [29] 刘建宪, 甘洁, 姬琳. 早期帕金森病合并嗅觉功能障碍的静息态 fMRI 研究[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2020, 18(4):342-346.
- [30] Siderowf A, Newberg A, Chou K. L., 等. 帕金森病早期 [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1SPECT 成像分析与嗅觉鉴定相关[J]. *世界核心医学期刊文摘(神经病学分册)*, 2005, 1(9):54-55.
- [31] Wattendorf E, Welge-Lüssen A, Fiedler K, et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(49):15410-15413.
- [32] Wu XL, Yu CS, Fan FM, et al. Correlation between progressive changes in piriform cortex and olfactory performance in early Parkinson's disease[J]. *Eur Neurol*, 2011, 66(2):98-105.

收稿日期:2021-07-18;修回日期:2021-09-30