

炎症与感染性嗅觉功能障碍的神经免疫机制及治疗策略

辛敏¹, 王少明²

1. 济南市第三人民医院 检验科, 山东 济南 250101

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院 检验科, 山东 济南 250031

摘要: 嗅觉系统通过嗅感觉神经元与免疫细胞、支持细胞等复杂互作, 维持黏膜屏障稳态并实现嗅觉信号跨层级传递。然而, 炎症与感染等病理条件可导致嗅觉功能障碍 (olfactory dysfunction, OD)。尽管研究已初步揭示嗅黏膜免疫框架及其与神经元再生的关联, 但免疫细胞亚群在疾病进程中的表型转换机制、病原体致病的多途径异质性, 以及现有疗法在逆转纤维化重塑与神经突触丢失中的局限性, 仍是领域内亟待解决的关键问题。本综述系统解析嗅觉系统解剖与功能基础, 聚焦炎症导致 OD 中的免疫微环境动态失衡, 揭示病原体干扰嗅觉信号传导的分子机制, 评估现有治疗策略不足, 并探讨新兴技术转化潜力, 以期为推动嗅觉医学从症状控制向功能重建的范式革新。

关键词: 嗅觉障碍; 炎症; 感染; 血嗅屏障; 神经免疫机制

中图分类号: R765.25 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2026)02-0111-14

引用格式: 辛敏, 王少明. 炎症与感染性嗅觉功能障碍的神经免疫机制及治疗策略[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(2): 111-124. XIN Min, WANG Shaoming. Neuroimmune mechanisms and therapeutic strategies of inflammatory and infectious olfactory dysfunction[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(2): 111-124.

Neuroimmune mechanisms and therapeutic strategies of inflammatory and infectious olfactory dysfunction

XIN Min¹, WANG Shaoming²

1. Department of Laboratory Medicine, Jinan Third People's Hospital, Jinan 250101, Shandong, China

2. Department of Laboratory Medicine, Ninth Six-Zero Hospital, Joint Logistics Support Force, People's Liberation Army of China, Jinan 250031, Shandong, China

Abstract: The olfactory system maintains mucosal barrier homeostasis and enables cross-level transmission of olfactory signals through a complex interplay between olfactory sensory neurons, immune cells and support cells. However, pathological conditions such as inflammation and infection can lead to olfactory dysfunction (OD). Although researches have initially revealed the immunological framework of the olfactory mucosa and its association with neuronal regeneration, significant challenges remain in this area of research. These include the mechanisms by which immune cell subsets change phenotype during disease progression, the multifactorial nature of pathogen-mediated pathogenesis, and the limitations of current therapies in reversing fibrotic remodeling and synaptic loss. This review systematically analyses the anatomical and functional basis of the olfactory system, with a focus on the dynamic imbalance of the immune microenvironment in inflammation-induced OD. It also reveals the molecular mechanisms by which pathogens disrupt olfactory signal transduction and evaluates the limitations of current therapeutic strategies. Furthermore, it explores the potential of emerging technologies for translational research. The ultimate goal is to shift the paradigm of olfactory medicine from symptomatic control to functional restoration.

Key words: Olfactory dysfunction; Inflammation; Infection; Blood-olfactory barrier; Neuroimmune mechanisms

嗅觉作为人类感知外界环境的重要感官, 不仅承担着危险预警 (如烟雾、有毒气体) 与社交互动 (如信息素识别) 的核心功能, 更通过边缘系统与情绪、记忆形成深度耦合, 深刻影响着个体的生活质量与心理健康^[1-2]。近年来, 随着神经免疫学与分子生物学进展, 嗅觉系统被揭示为一个高度动态的

“神经-免疫-代谢”整合网络。嗅感觉神经元 (olfactory sensory neurons, OSNs) 直接暴露于外界环境, 其与免疫细胞、支持细胞复杂互作, 共同维持黏膜屏障的稳态^[3]; 而嗅觉信号从外周黏膜到中枢皮层的跨层级传递, 则依赖于精确的分子调控与突触可塑性^[4]。然而, 这一精密系统的脆弱性在炎症

与感染等病理条件下暴露无遗——嗅觉功能障碍 (olfactory dysfunction, OD) 已成为慢性鼻窦炎、病毒感染后遗症及神经退行性疾病的早期标志, 约 5% 的普通人群受其困扰, 且与抑郁、认知衰退及全因死亡率升高显著相关^[5-6]。

当前研究虽已阐明嗅黏膜免疫的基本框架 (如血嗅屏障、固有免疫细胞网络) 及部分炎症机制 (如 Th2 型炎症、神经-免疫交互), 但仍存在关键盲区^[7-8]: ①不同免疫细胞亚群 (如巨噬细胞、中性粒细胞) 在疾病不同阶段的表型转换及其对神经元再生的调控尚未明晰; ②病原体感染导致的嗅觉损伤存在高度异质性, 同一病原体可能通过直接神经侵袭、免疫过度激活或代谢干扰等多途径致病, 而分型诊断与个体化治疗策略亟待建立; ③现有疗法 (如糖皮质激素、生物制剂) 多聚焦于症状缓解, 难以逆转纤维化重塑或神经突触丢失, 且耐药性、药物毒性等问题日益凸显。更深远的是, 嗅觉功能障碍的病理机制与神经退行性疾病、精神障碍存在潜在关联, 但其分子桥梁与干预靶点仍未突破。

本综述系统整合近年研究成果, 从嗅觉系统的解剖与功能基础出发, 深入剖析炎症与感染介导嗅觉损伤的多层次机制, 并评述现有治疗策略的局限性与新兴技术的转化潜力。通过揭示“神经-免疫”轴在嗅觉稳态中的动态平衡与失衡机制, 本文旨在为开发精准诊断工具与创新疗法提供理论框架, 推动嗅觉医学从症状管理向功能重建的范式跨越。

1 嗅觉系统的组成及嗅觉产生机制

1.1 嗅觉系统组成

嗅觉系统由嗅黏膜、嗅球及嗅觉皮层三级结构协同完成气味感知^[9]。嗅黏膜作为外周感受器, 位于鼻腔顶部的嗅裂区域, 覆盖上鼻甲内侧面、鼻中隔上部及筛板下方的狭小区域, 由嗅觉上皮和固有层构成。嗅觉上皮为无纤毛假复层柱状上皮, 包含以下细胞成分: ①OSNs 为初级感受细胞, 其树突末端纤毛表达嗅觉受体; ②基底细胞, 具有干细胞特性, 参与神经元再生; ③支持细胞, 提供代谢支持并维持上皮屏障功能; ④Bowman 腺体, 分泌黏液及气味结合蛋白; ⑤微绒毛细胞, 功能尚存争议, 可能与化学信号监测相关^[10]。嗅上皮下的固有层为薄层结缔组织, 富含血管、淋巴管、成纤维细胞、固有免疫细胞

(如巨噬细胞、树突状细胞) 及嗅鞘细胞 (Olfactory ensheathing cells, OECs), 后者通过分泌神经营养因子支持神经元轴突再生。

嗅球作为嗅觉信息传递的首个中枢整合结构, 位于筛板上方的颅前窝内, 嗅球内部由外丛状层、僧帽细胞层及颗粒细胞层构成层级网络^[11]。OSNs 的轴突穿过筛板孔洞形成嗅丝, 末端在嗅球外层汇聚为嗅小球, 每个嗅小球接受来自表达相同嗅觉受体 OSNs 的信号输入, 并与僧帽细胞及丛状细胞形成突触连接, 完成气味特征的空间编码; 颗粒细胞通过树突间抑制性突触调节僧帽细胞活动, 增强信号对比度以提升气味分辨能力。僧帽细胞的轴突向后延伸形成嗅束, 将处理后的信号传递至嗅觉皮层。

嗅觉皮层分为初级皮层 (梨状皮层、前嗅核) 与次级联合皮层 (杏仁核、眶额皮层及内嗅皮层)。梨状皮层直接接收嗅球输入, 通过局部微环路解析气味分子组合模式, 实现气味识别与分类^[12]; 杏仁核将嗅觉信号与情绪记忆关联, 介导气味诱发的本能反应, 如厌恶或愉悦; 眶额皮层整合嗅觉与味觉、视觉等多模态信息, 形成主观气味感知及决策行为; 内嗅皮层则通过连接海马参与气味相关空间记忆的形成^[13]。整个嗅觉通路通过外周黏膜的分子捕获、嗅球的特征提取及皮层的综合解析, 将化学信号转化为具有生物学意义的感知体验, 其高效性与可塑性使嗅觉成为唯一不经过丘脑中继直接投射至皮层的感觉系统。

1.2 嗅觉产生机制

气味分子通过鼻前途径 (主动吸气) 或鼻后途径 (口腔-鼻咽反流) 到达嗅黏膜, 溶解于黏液层后, 在气味结合蛋白 (odorant-binding proteins, OBPs) 的辅助下与 OSNs 纤毛膜上的 G 蛋白偶联嗅觉受体 (G protein-coupled olfactory receptors, GPCRs) 结合。受体激活后通过嗅觉特异性 G 蛋白触发环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号级联反应, 促使环核苷酸门控通道 (cyclic nucleotide-gated channel, CNGC) 及钙激活氯通道 (calcium-activated chloride channel, CaCC) 开放, 引发细胞去极化并产生动作电位。电信号经 OSNs 轴突 (嗅丝) 穿过筛板传至嗅球, 在嗅小球内与僧帽/丛状细胞形成突触连接, 最终经嗅束投射至梨状皮层、杏仁核及眶额叶皮层等区域, 完成气味识别与情感整合^[14]。

1.3 嗅觉的多维功能

嗅觉不仅是环境危险预警(如烟雾、腐败食物)及社会交流(如信息素感知)的重要媒介,还通过调控边缘系统参与情绪调节,其功能障碍与抑郁症风险显著相关。近年研究揭示嗅觉系统与免疫系统的双向调控机制:神经免疫对话,应激状态下,P物质释放增加可激活皮肤肥大细胞,而吸入挥发性化合物1,3-二甲氧基-5-甲基苯(DMMB)可通过抑制P物质信号通路减轻嗅上皮部位肥大细胞脱颗粒,提示气味分子具有免疫调节潜力^[15];此外,固有层中的巨噬细胞和浆细胞通过分泌IgA中和病原体,同时OECs通过调控局部炎症微环境维持神经元存活与再生,这一平衡的破坏可能导致感染后嗅觉障碍等病理过程。

2 嗅觉功能障碍

OD是指嗅觉系统的某一环节发生异常,导致个体无法正常感知、识别或区分气味的一种病理状态,常导致患者生活质量显著降低,表现为饮食兴趣减退、环境风险感知能力下降及社交障碍。研究表明,老年嗅觉丧失患者的全因死亡率较正常人群显著升高^[16]。通常将OD分为先天性嗅觉功能障碍和获得性嗅觉功能障碍。

2.1 先天性嗅觉功能障碍

先天性嗅觉功能障碍发生率约0.01%~0.02%,根据病因可分为遗传性、发育性及环境因素相关类型,其发生与胚胎期至围产期的多环节异常密切相关^[17]。遗传性因素主要表现为基因突变引发的嗅球或嗅觉通路发育缺陷,KAL1、PROK2等基因突变可导致嗅神经细胞迁移障碍及性腺发育异常(如Kallmann综合征),这类患者常伴有完全性嗅觉缺失^[18]。胚胎期被风疹病毒、巨细胞病毒等病原体感染可干扰嗅基板分化,造成嗅黏膜结构异常或嗅球体积显著缩小。围产期严重缺氧、产伤或毒素暴露则易损伤尚未成熟的嗅觉神经网络,导致永久性功能损害。

部分病例与先天性解剖畸形相关,如鼻中隔闭锁、嗅裂缺失或颅底骨发育异常,直接阻隔气味分子向嗅黏膜的扩散。此外,CHARGE综合征可合并颅面畸形及嗅觉器官发育不全,形成多系统受累的复杂表型^[19]。这些病因通过破坏嗅觉神经发生、轴突导向或黏膜结构完整性,最终导致先天性嗅觉感知缺失或严重减退。

2.2 获得性嗅觉功能障碍

获得性嗅觉障碍占临床病例主导,其中鼻腔鼻窦疾病(67%)及上呼吸道感染(14%)为主要诱因^[6],其次为颅脑创伤、神经退行性病变及医源性损伤。获得性嗅觉功能障碍依据病变部位与机制可分为传导性、感觉神经性及中枢性三大类,其病因复杂多样且常与多系统疾病交织。传导性障碍主要由鼻腔或鼻窦结构异常阻碍气味分子扩散至嗅区,如鼻息肉增生、鼻中隔偏曲、慢性鼻甲肥大或鼻腔肿瘤占位,物理性阻塞导致嗅裂气流动力学改变;黏膜肿胀(如过敏性鼻炎急性期)或分泌物潴留(如化脓性鼻窦炎)亦可形成短暂性传导屏障^[20]。

感觉神经性障碍的核心在于嗅上皮及其神经网络损伤。流感病毒、SARS-CoV-2等病毒感染可直接侵袭OSNs或支持细胞,诱发急性炎症反应及后续轴突变性;慢性鼻窦炎、长期接触甲醛、重金属等工业毒物或吸烟等环境暴露通过氧化应激与线粒体功能障碍加速神经元凋亡;衰老相关的基底细胞再生能力衰退则导致嗅上皮进行性萎缩^[21]。

中枢性障碍涉及嗅觉信号传导通路的高级整合异常,阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病早期即可出现嗅球体积缩小及皮层神经元突触丢失,淀粉样蛋白沉积与tau病理进一步破坏嗅觉辨识功能;颅脑外伤、颅内肿瘤或脑卒中可因嗅束断裂、嗅球挫伤或皮层缺血直接中断信号传递;此外,抑郁症、精神分裂症等精神疾病可伴随嗅觉识别与情感关联的中枢处理异常^[22]。

其他获得性病因包括医源性损伤(如鼻窦手术误伤嗅区、头颈部放疗诱发黏膜纤维化)及代谢性疾病(如糖尿病微血管病变影响嗅上皮血供),这些因素通过多重病理途径损害嗅觉系统结构与功能完整性,最终导致嗅觉减退、失真或丧失。

2.3 神经上皮炎症与免疫微环境失衡的核心作用

传统上嗅觉障碍多归因于机械性阻塞,然而近年研究揭示神经上皮炎症及其免疫微环境紊乱是嗅觉功能损害的核心驱动因素。IL-6、TNF- α 等炎性因子通过破坏血-嗅屏障(blood-olfactory barrier, BOB)通透性,促使血液中炎性介质渗入嗅黏膜,直接诱导OSNs凋亡并抑制基底细胞再生潜能^[23]。同时,局部免疫细胞(如肥大细胞、巨噬细胞)异常活化,释放组胺、蛋白酶及活性氧(reactive oxygen species, ROS),干扰嗅觉受体表达与信号转导效率,导致气味感知失真或丧失^[24]。慢性炎症环境

下, OECs 的促再生功能受损, 其分泌的神经营养因子减少, 轴突导向分子表达异常, 阻碍损伤后神经网络重建与嗅球突触重塑^[11]。此外, 炎症诱导的神经胶质细胞活化可引发中枢嗅觉通路持续低度炎症, 加剧嗅球萎缩及皮层突触可塑性下降。这种免疫-神经交互失衡不仅见于感染或鼻窦炎等局部病变, 亦与神经退行性疾病中嗅觉障碍早发密切相关, 提示调控炎症微环境可能成为逆转嗅觉功能衰退的关键靶点。

3 嗅黏膜的免疫系统

3.1 嗅觉黏液

嗅觉黏液覆盖于鼻腔顶部的 OSNs 表面, 主要由鲍曼氏腺体和支持细胞分泌。黏液含有多种成分, 包括 OBP、代谢酶(如羧酸酯酶 CES-1)和生物无机盐等^[25]。这些成分不仅在人类的嗅觉中发挥重要作用, 也是嗅觉免疫的第一道屏障。OBP 不仅介导气味分子与嗅觉受体结合, 还具有抗菌作用。研究表明脂钙素 OBP 对毒素有清除潜力, 对铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*, PA)和白色念珠菌(*candida albicans*, CA)等细菌和真菌具有直接抑菌活性^[26]。

3.2 血-嗅屏障

BOB 是位于嗅黏膜固有层中的血管内皮屏障, 它限制了循环中大分子和病原体进入嗅黏膜, 对保护嗅黏膜起到了屏障作用。Wellford 等^[27]研究人员为了检测上呼吸道特异性免疫反应, 用水疱性口炎病毒通过鼻内(intranasal, IN)或腹腔(intraperitoneal, IP)途径感染小鼠。发现 IN 途径在嗅黏膜表面和血液中均发现相应保护性抗体, 但是 IP 途径仅在血液中发现保护性抗体, 且无黏膜保护性。以上结果证实全身性抗体不能进入嗅黏膜表面, 其只能保护上呼吸道黏膜不能保护嗅黏膜, 而嗅黏膜内浆细胞分泌的抗体却有保护嗅黏膜作用。

3.3 固有免疫细胞

嗅黏膜受病原体侵入后, 大量固有免疫细胞被招募至嗅觉上皮, 其中中性粒细胞和巨噬细胞在消灭病原体中发挥着重要作用。

中性粒细胞作为固有免疫系统的快速反应单元, 在嗅黏膜抵御病原体入侵中扮演关键角色。当嗅上皮屏障受损时, 病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns,

DAMPs)通过激活上皮细胞及血管内皮细胞, 释放 IL-8、CXCL1 等趋化因子, 驱动中性粒细胞从循环系统跨内皮迁移至感染部位^[28]。中性粒细胞通过吞噬作用直接清除病原体, 并释放髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、防御素及弹性蛋白酶等抗菌蛋白, 迅速杀灭微生物。同时, 其形成的中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)通过 DNA 网状结构捕获病原体并增强局部杀菌效应。然而, 过度激活的中性粒细胞可释放大量 ROS 及基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9), 破坏嗅上皮紧密连接、溶解细胞外基质, 导致 OSNs 暴露于持续炎症环境而加速凋亡。

巨噬细胞是人类嗅黏膜中非炎症状态时最丰富的免疫细胞类型, 广泛分布于嗅上皮和固有层中。巨噬细胞一方面具有参与神经元维持和防御病原体作用; 另一方面, 若免疫调节不当则可能导致慢性炎症, 引起嗅觉功能障碍^[8]。研究发现, 小鼠嗅黏膜中存在两种不同的巨噬细胞群并参与不同的免疫反应。P2RY12hi 巨噬细胞与嗅感觉神经元关系密切, 专一于吞噬嗅感觉神经元在内的细胞和碎片。MHC Class IIhi(MHC IIhi)巨噬细胞类则主要分布于固有层, 主要作用为产生细胞因子及呈递抗原, 并迅速产生趋化因子从而参与抗感染反应^[29]。

此外, 中性粒细胞能够与巨噬细胞动态互动。中性粒细胞衍生的 IL-1 β 可促进巨噬细胞向促炎表型极化, 而 MHC IIhi 巨噬细胞通过分泌 IL-23 反馈激活中性粒细胞 NETosis(neutrophil extracellular trap-associated cell death, 一种中性粒细胞的炎性细胞死亡方式), 形成正反馈环路, 此过程若调控失衡可诱发慢性炎症, 导致嗅觉上皮纤维化及再生障碍^[30]。在特定病原感染(如金黄色葡萄球菌)中, 中性粒细胞功能异常(如趋化缺陷或吞噬体酸化障碍)可导致病原体逃逸, 进而引发反复感染与嗅觉功能进行性损伤。

然而, 固有免疫细胞过度反应也会造成嗅黏膜损伤。SARS-CoV-2 感染嗅黏膜后, 离子钙结合衔接分子 1(ionized calcium binding adapter molecule 1, Iba1)巨噬细胞被激活并浸润嗅觉上皮, 随后中性粒细胞进入嗅觉上皮, 并释放弹性蛋白酶样蛋白酶, 疏松上皮组织的结构, 排出未感染神经元在内的细胞到鼻腔腔内, 造成上皮的损伤和病毒在嗅黏膜的传播^[31]。

3.4 特异性免疫细胞

3.4.1 B 细胞

BOB 的存在使血清抗体只能保护上呼吸道黏膜,而无法对嗅黏膜提供保护,因此局部抗体在保护嗅黏膜抵御病原体中起着重要作用。研究表明鼻黏膜局部抗体具有抑制病原体复制和杀死病原体的作用,过去人们一直认为嗅黏膜中不存在 B 细胞^[32]。随着在嗅黏膜固有层中发现 B 细胞,以及浆细胞和局部抗体相关研究不断发展,B 细胞是否存在于嗅黏膜已不具争议。B 细胞主要分布于固有层的鲍曼氏腺体附近,可以分泌所有抗体类型,对黏膜有高度保护性。在嗅黏膜受到感染刺激时,远端淋巴结内的浆细胞被驱动到嗅黏膜,从而发挥免疫作用。在引流淋巴结中,CXCR3 介导的淋巴细胞相互作用可促进浆细胞在嗅黏膜驻留^[27]。

3.4.2 T 细胞

鼻腔中的 T 细胞包括 CD4+ T、CD8+ T 以及 $\gamma\delta$ T 细胞等亚群。CD8+ 组织驻留记忆 T 细胞 (tissue-resident memory T cells, TRM) 被报道可快速分泌 IFN- γ 并启动抗病毒反应,在早期抑制病原体复制并激活局部免疫应答^[33]。感染过程中,细胞毒性 CD8+ T 细胞向嗅黏膜特异性归巢,通过穿孔素-颗粒酶途径清除受感染细胞,并在二次感染时迅速启动记忆性杀伤功能^[34]。CD4+ T 细胞则通过细胞间接触及分泌 IL-21 等细胞因子,调控 B 细胞向嗅黏膜的定向迁移与浆细胞分化,从而维持局部抗体介导的免疫监视。

3.5 实质细胞

OSNs 是中枢神经系统的单细胞通道,在抵抗病原体感染和阻止病原体向中枢神经侵入中发挥着独特作用。在硬骨鱼中,OSNs 能够感知病原体并使用电解码触发超快速免疫反应。当病毒 G 蛋白结合 TrkA 时,隐窝神经元能够启动免疫反应,CD8 α + T 细胞在被感染部位快速募集,杀死病毒感染的神经元,以阻止感染向嗅球和其他中枢神经系统区域发展^[35]。支持细胞在嗅上皮中提供结构支持。鲍曼氏腺主要作用是分泌嗅觉黏液,黏液不仅具有分泌抗菌蛋白,还可通过生物转化酶进行生化解毒^[36]。另外鲍曼氏腺还参与协助浆细胞分泌抗体^[27]。基底细胞是成人的多能干细胞,可分化为多种上皮细胞,参与上皮修复,在保障嗅黏膜屏障完整性中发挥重要作用。在嗅觉上皮损伤后,水平基底细胞从基底层释放分化为球状基底细胞,进而分化

为嗅觉神经细胞。

4 炎症介导引起嗅觉功能障碍的机制

嗅觉功能障碍的炎症驱动机制涉及多层次的免疫应答异常、上皮结构破坏及神经再生失衡,其核心病理过程可归纳为以下方面。

4.1 免疫细胞浸润与炎症介质驱动的黏膜损伤

嗅黏膜慢性炎症以免疫细胞异常浸润及炎症介质网络失调为核心特征,不同免疫表型通过独特的细胞互作与分子机制协同加剧黏膜损伤。在 T2 型炎症中,辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 与 2 型固有淋巴样细胞 (type II innate lymphoid cells, ILC2s) 通过 IL-4、IL-5 和 IL-13 形成正反馈环路,驱动嗜酸性粒细胞跨内皮迁移并局部活化,其释放的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP) 与主要碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 不仅直接溶解 OSNs 纤毛结构,还可激活上皮细胞内的凋亡信号通路,导致神经元批量死亡^[37]。同时,IL-4/IL-13 通过 STAT6 通路抑制基底细胞向成熟 OSNs 分化,迫使干细胞滞留于静息状态,使嗅上皮丧失再生能力^[37]。

非 T2 型炎症则以中性粒细胞主导的氧化爆发为特征,IL-8 与 IFN γ 募集并激活中性粒细胞,释放 MPO 及弹性蛋白酶,降解上皮细胞间连接蛋白,破坏嗅上皮物理屏障功能^[38]。ROS 的过量产生进一步诱导线粒体膜电位崩溃,引发 OSNs 能量代谢衰竭与程序性死亡。肥大细胞作为早期应答者,通过 Fc ϵ RI (IgE 高亲和力受体) 受体交联触发脱颗粒,释放的类胰蛋白酶 (Trypsin) 可激活蛋白酶激活受体 2 (protease-activated receptor-2, PAR2) 受体,刺激上皮细胞分泌 CCL2、CXCL8 等趋化因子,招募单核细胞及中性粒细胞浸润,形成级联放大效应。组胺则通过 H1 受体扩张毛细血管,增加血浆渗漏,加重黏膜水肿与黏液淤积,阻碍气味分子向嗅觉受体有效扩散。此外,巨噬细胞在炎性微环境中极化为促炎表型 (M1 型),释放 TNF- α 与 IL-1 β ,直接抑制支持细胞谷胱甘肽合成功能,削弱其对 OSNs 抗氧化保护作用,而调节性 T 细胞 (Treg) 的功能耗竭进一步打破免疫稳态,使炎症反应向慢性化发展^[38]。这种多细胞、多因子的动态互作网络,不仅直接摧毁嗅黏膜结构完整性,还通过持续激活的炎症信号抑制神经修复进程,最终导致嗅觉功能进行性衰退 (见图 1)。

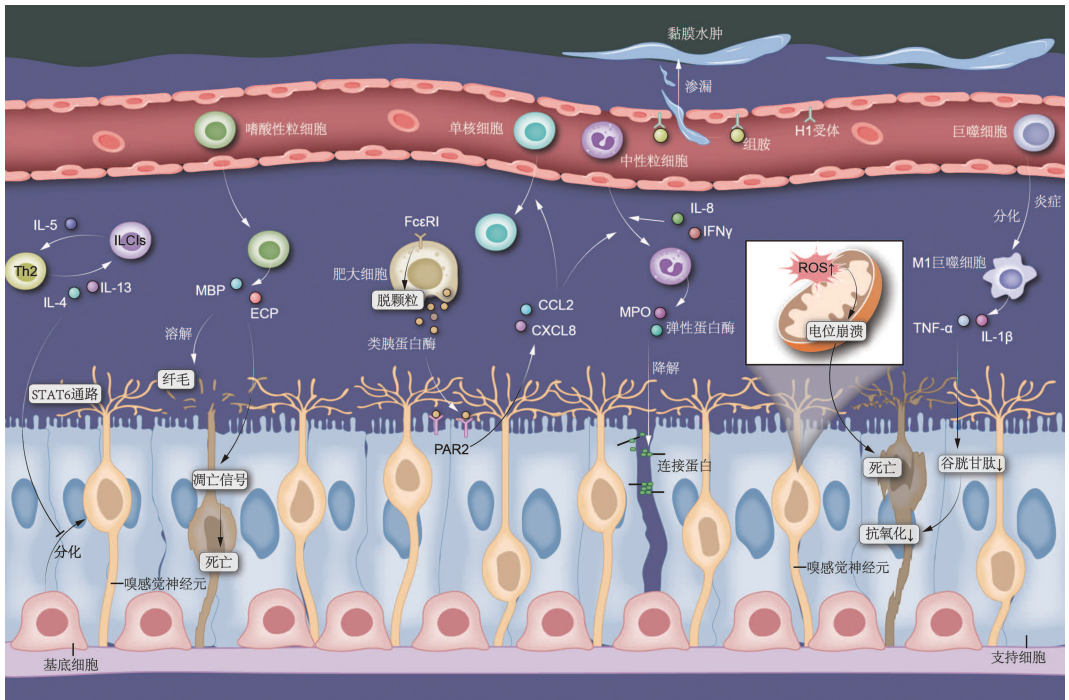


图 1 炎症介导嗅黏膜损伤通路
Figure 1 Pathways of inflammation-mediated damage to the olfactory mucosa

4.2 上皮细胞功能紊乱与结构重塑

慢性炎症通过多维度干预上皮细胞生物学行为,驱动嗅黏膜从功能代偿向结构失代偿的不可逆转变。鲍曼腺在炎症刺激下发生分泌表型转换,黏液层中黏蛋白 MUC5AC 异常过表达,而具有气味分子转运功能的 OBPs 及抗菌肽合成减少,导致黏液黏稠度增加、气味溶解效率下降,并削弱对病原体的化学屏障作用^[8]。与此同时,分泌型 IgA 减少使黏膜表面免疫监视能力降低,病原体更易定植并加剧局部炎症。TNF-α、IL-1β 等持续炎症信号通过激活上皮细胞内的 Notch 和 Wnt 通路异常,诱导嗅上皮发生鳞状化生或纤毛上皮转化,这些化生区域不仅丧失嗅觉受体表达能力,其异常角化还可形成物理性屏障,进一步阻碍气味分子渗透。

水平基底细胞(horizontal basal cells, HBCs)在炎症初期通过 NF-κB 通路短暂激活,启动应急性再生程序以修复损伤 OSNs,但慢性炎症环境迫使 HBCs 进入功能极化状态^[39]。一方面,其分泌的 CCL19、CCL20 及 CXCL10 等趋化因子形成化学梯度,招募外周循环中单核细胞和记忆性 T 细胞向嗅黏膜归巢,促进局部免疫细胞池持续扩增;另一方面,炎症介质通过 DNA 甲基化等表观遗传修饰抑制 HBCs 关键分化基因(如 Ascl1、Neurog1)表达,将其“禁锢”于前体细胞阶段,导致再生资源耗竭。此外,支持细胞在慢性炎症中发生代谢重编程,其乳酸脱氢酶活性上调引发局部乳酸堆积,通过酸化微环

境抑制神经元突触传递并诱导胶质细胞活化,形成恶性循环。

这种上皮-免疫-代谢网络的深度紊乱,最终导致嗅上皮结构崩解。基底膜增厚、细胞极性丧失、神经元-支持细胞比例失衡,以及细胞外基质纤维化沉积,共同构成嗅觉功能不可逆衰退的病理基础。

4.3 神经-免疫交互与再生微环境破坏

炎症通过神经与免疫系统的双向交互作用,形成从外周黏膜到中枢嗅球的级联损伤网络,彻底破坏嗅觉再生微环境。在外周,OECs 的促修复功能被炎症重编,慢性暴露于 IL-1β、TNF-α 等因子后,其分泌的神经营养因子(如 BDNF、GDNF)显著减少,而促纤维化因子(如 TGF-β、PDGF)异常增加,导致轴突导向分子(如 Netrin-1)表达失调,新生神经元无法精准投射至嗅球^[40]。同时,OECs 表面模式识别受体(如 TLR4)被 PAMPs 激活,释放 CCL2、CXCL10 等趋化因子,募集单核细胞及 Th17 细胞浸润,形成局部自身免疫攻击环路,进一步加剧 OSNs 退行性变^[40]。

中枢层面,嗅球内小胶质细胞在炎症刺激下极化为 M1 表型,通过 NLRP3 炎性小体通路释放 IL-18、IL-1β,诱发突触修剪过度及僧帽细胞凋亡,而星形胶质细胞通过缝隙连接扩散炎症信号,导致嗅球内抑制性神经递质(如 GABA)平衡失调,损害气味编码精确性。BOB 通透性增加使系统性炎症因子(如 CRP、补体 C3a)渗入嗅黏膜,激活补体级

联反应(如 C5a-C5aR1 轴),直接攻击 OSNs 的膜完整性。自身抗体(如抗神经节苷脂抗体)则可交叉结合嗅觉受体,阻断气味信号转导或诱发分子内吞。此外,炎症诱导氧化应激通过表观遗传修饰沉默神经再生相关基因(如 Sox2、Pax6),而线粒体自噬障碍导致能量危机,迫使基底细胞进入早衰状态^[40]。

这种外周-中枢联动的神经免疫失衡,不仅阻断损伤后结构修复,还通过持续激活胶质细胞-神经元异常对话,将急性炎症转化为慢性退行性进程,最终使嗅觉功能陷入不可逆衰竭。

4.4 信号通路异常与嗅觉感知失能

炎症介质通过多靶点干扰嗅觉信号级联反应,从分子层面瓦解气味感知精确性与稳定性。TNF- α 与 IL-1 β 通过激活 NF- κ B 通路抑制环核苷酸门控通道(cyclic nucleotide-gated channels, CNG)亚基表达,阻断 cAMP 介导的钙离子内流,使气味信号无法有效转化为动作电位^[41]。IL-6 则通过 JAK-STAT3 信号下调嗅觉受体(olfactory receptors, ORs)及下游信号转导蛋白(如 ACIII、PDE1C)转录,削弱神经元对气味分子响应灵敏度^[42]。

慢性炎症环境中,瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道家族(如 TRPV1、TRPA1)被脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)或氧化应激产物(如 4-HNE)异常激活,引发持续性钠/钙离子内流,导致神经元静息膜电位去极化及异常放电,表现为嗅觉倒错或幻嗅^[43]。此外,炎症诱导的 ROS 过量产生通过氧化修饰 GPCRs 的胞内结构域,破坏其与腺苷酸环化酶偶联效率,而补体成分 C3a/C5a 通过激活补体受体干扰嗅觉受体再循环,加剧信号脱敏。表观遗传调控异常进一步沉默嗅觉受体表达,使神经元丧失气味特异性识别能力。

这些分子层面的紊乱与神经元网络活动失同步共同导致嗅觉信号编码碎片化,最终表现为气味辨识能力丧失、阈值升高或感知扭曲等临床表型。因此,炎症介导的嗅觉功能障碍是免疫细胞浸润、上皮重塑、神经再生抑制及信号通路紊乱共同作用的结果。靶向调控关键炎症因子、恢复基底细胞分化潜能或修复 BOB 完整性,可能成为逆转嗅觉功能衰退的潜在策略。

5 感染引起嗅觉功能障碍的机制

感染性嗅觉功能障碍的致病机制与病原体的侵袭特性、宿主黏膜异质性及免疫应答失衡密切相关。上呼吸道黏膜与嗅黏膜在细胞组成、受体分布及防御机制上存在显著差异,呼吸区黏膜以纤毛上皮为

主,依赖黏液-纤毛清除系统抵御病原体。而嗅黏膜缺乏纤毛,OSNs 直接暴露于外界环境,其表面高表达 ACE2、TMPRSS2 等分子可被特定病毒(如 SARS-CoV-2、流感病毒)劫持为入侵受体,导致靶向性感染^[44]。病原体可能选择性定植于呼吸区或嗅区黏膜,或同时侵犯两者,但嗅区黏膜因解剖位置深且在采样难度高,常难以明确感染定位,致使致病机制研究滞后。

已知能直接侵袭嗅黏膜的病原体涵盖病毒,细菌/衣原体及真菌。病毒(如单纯疱疹病毒 1 型、巨细胞病毒)可沿嗅神经逆行感染嗅球神经元;细菌(如金黄色葡萄球菌)通过分泌内毒素或形成生物膜破坏嗅上皮屏障;真菌(如曲霉菌)则触发 Th2 型免疫反应诱导嗜酸性粒细胞毒性损伤^[23]。

感染后的嗅觉损伤源于多重机制,病原体直接溶解 OSNs 或支持细胞;局部炎症介质(如蛋白酶、活性氧)干扰嗅觉信号转导;慢性感染引发嗅上皮鳞状化生或纤维化;以及中枢嗅觉通路的病毒潜伏再激活导致突触重塑异常^[44]。此外,病原体逃逸宿主免疫监视(如单纯疱疹病毒潜伏感染)或诱发过度免疫反应(如细胞因子释放综合征),均可通过神经-免疫交互作用加剧嗅觉功能衰退。当前研究难点在于缺乏精准的感染定位技术及模拟人嗅黏膜的体外模型,未来需结合单细胞测序与空间转录组学揭示病原体-宿主互作的时空动态,为靶向干预提供理论依据。

5.1 病毒感染介导的嗅觉功能障碍

嗜神经病毒(如单纯疱疹病毒 1 型、水痘-带状疱疹病毒)利用轴突逆向运输系统侵入嗅球神经元,通过病毒蛋白劫持宿主转录机制,抑制抗病毒干扰素通路,导致神经元胞体裂解或建立潜伏感染库,周期性再激活引发突触素蛋白降解及突触囊泡释放障碍,表现为反复性嗅觉倒错、幻嗅或波动性减退^[45]。

呼吸道病毒(如 SARS-CoV-2、流感病毒)则靶向嗅黏膜支持细胞与基底细胞,通过 ACE2 受体依赖的内吞作用侵入后,诱导内质网应激与未折叠蛋白反应(Unfolded protein response, UPR),触发支持细胞自噬性死亡,切断对 OSNs 的代谢支持(如谷氨酰胺供应),同时病毒核酸通过 RIG-I/MDA5 通路激活 NF- κ B 信号,驱动 IL-6、CXCL10 等促炎因子释放,募集单核-巨噬细胞浸润并释放 MMP-9,降解基底膜胶原网络,破坏神经元锚定结构^[46]。

此外,部分病毒(如巨细胞病毒)可感染 OECs,下调其分泌的脑源性神经营养因子及轴突导向分子

(如 Netrin-1), 导致新生神经元轴突迷失方向, 无法与嗅小球形成功能性突触。EB 病毒等疱疹病毒则通过表观遗传沉默抑制嗅觉受体基因簇表达, 使 OSNs 丧失气味特异性响应能力。急性感染期后, 残留的病毒抗原(如 SARS-CoV-2 的 S 蛋白)可持续激活 CD⁸⁺ T 细胞与浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs), 通过穿孔素-颗粒酶途径杀伤受感染的支持细胞, 并诱导嗅上皮纤维化重塑。而潜伏于三叉神经节的病毒(如 HSV-1)可周期性再激活, 沿嗅神经扩散引发局部免疫风暴, 导致嗅觉功能进行性衰退。

这种病毒-宿主相互作用的动态博弈, 从分子劫持、细胞焦亡到神经环路紊乱, 共同构成感染后嗅觉障碍的多层次病理基础。

5.2 细菌/衣原体感染介导的嗅觉功能障碍

革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌)分泌 α -毒素穿孔 OSNs 细胞膜, 诱导钙超载与线粒体通透性转换孔开放, 触发神经元凋亡。其超抗原(如 SEB)交叉连接 T 细胞受体与主要组织相容性复合体 II 类(major histocompatibility complex class II, MHC-II)分子, 过度激活 Th1 免疫应答, 释放 IFN γ 与颗粒酶, 加剧上皮细胞焦亡及基底膜完整性丧失^[47]。

革兰氏阴性菌(如铜绿假单胞菌)释放的 LPS 通过 TLR4-MyD88 通路激活 NF- κ B, 驱动 IL-8 与 TNF- α 分泌, 招募中性粒细胞浸润并释放 MPO 与 NETs, 导致嗅觉受体氧化修饰及嗅觉信号转导效率下降^[48]。其群体感应分子(如 C4-HSL)还可干扰支持细胞的紧密连接蛋白表达, 削弱黏膜屏障功能。

胞内寄生物(如肺炎衣原体)通过 III 型分泌系统将效应蛋白注入宿主细胞, 劫持支持细胞吞噬体成熟过程, 抑制溶酶体活性并阻断自噬流, 迫使细胞进入坏死性凋亡, 间接破坏神经元微环境。慢性感染中, 细菌生物膜的多糖基质不仅阻碍抗生素渗透, 其内嵌的 DNA 与蛋白成分还可作为持久性抗原, 持续激活 TLR9 与 NOD 样受体, 维持低度炎症并抑制基底细胞向 OSNs 分化。此外, 细菌蛋白酶(如金黄色葡萄球菌 V8 蛋白酶)切割黏膜层中分泌型 IgA 与防御素, 削弱局部免疫清除能力。而某些菌株(如肺炎链球菌)通过表达透明质酸酶溶解细胞外基质, 促进病原扩散与神经元网络的结构崩解。

这种由毒素攻击、免疫逃逸与代谢干扰构成的复合损伤模式, 最终导致嗅觉上皮纤维化重塑、受体表达沉默及嗅觉感知功能的渐进性衰退。

5.3 真菌感染介导的嗅觉功能障碍

真菌通过多模式侵袭策略与宿主免疫系统的异

常交互, 系统性破坏嗅黏膜稳态与再生能力。丝状真菌(如曲霉菌)分泌的金属蛋白酶与黑色素不仅降解嗅上皮细胞间连接蛋白(如 E-钙黏蛋白), 还抑制支持细胞抗氧化酶活性, 导致脂质过氧化与线粒体膜电位崩溃。其细胞壁成分 β -葡聚糖通过 Dectin-1 受体激活 Syk-CARD9 信号轴, 驱动 IL-23/IL-17 通路介导的 Th17 免疫极化, 招募中性粒细胞释放弹性蛋白酶与活性氧簇, 直接溶解 OSNs 纤毛并诱发受体蛋白构象紊乱^[49]。

酵母菌(如白色念珠菌)通过酵母-菌丝形态转换逃逸吞噬体杀伤, 菌丝相分泌的念珠菌溶解素穿透细胞膜形成孔道, 引发支持细胞钙震荡与渗透性坏死, 同时激活 NLRP3 炎性小体释放 IL-1 β , 募集单核细胞浸润并促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 加速嗅黏膜纤维化。

慢性感染中, 真菌孢子的持续刺激促使 ILC2s 分泌 IL-5 与 IL-13, 维持嗜酸性粒细胞浸润并释放嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPO)与胞外 DNA 陷阱, 形成富含毒性蛋白的嗜酸性黏液栓, 阻塞嗅裂并压迫微血管, 导致局部缺氧与营养剥夺。而真菌代谢产物(如胶霉毒素)通过抑制线粒体复合体 I 与 III 功能, 阻断 ATP 生成并诱导神经元自噬性死亡。此外, 真菌生物膜内的多糖-蛋白质复合物可吸附嗅觉受体分子, 干扰气味结合与信号转导效率, 而某些曲霉菌株产生的胶霉毒素通过抑制 NF- κ B 通路削弱宿主抗真菌免疫应答, 形成免疫抑制微环境。

这种由结构破坏、免疫失衡与代谢毒性交织的病理网络, 最终导致嗅觉上皮鳞状化生、神经网络解构及气味感知功能的不可逆丧失。

6 嗅觉功能障碍的治疗方法

6.1 糖皮质激素

炎症介导的嗅觉功能障碍需采取多层次、个体化综合治疗策略, 以重建免疫稳态、修复黏膜屏障并激活神经再生潜能。糠酸莫米松、氟替卡松等局部鼻用糖皮质激素被推荐为炎症介导嗅觉功能障碍的一线治疗药物, 其作用机制包括抑制 NF- κ B 及 AP-1 转录活性, 下调 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子表达, 减少嗜酸性粒细胞浸润, 并通过上调闭锁蛋白与 Claudin 家族成员修复上皮屏障功能^[50,51]。针对 Th17/IL-17 轴主导的炎症, 联合大环内酯类药物可减少 NETs 释放及 ROS 生成, 同时促进巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化^[52]。

长期使用局部糖皮质激素可能伴随鼻黏膜萎

缩、干燥或出血等不良反应,且对非 T2 型炎症及纤维化嗅上皮的疗效有限^[53]。大环内酯类药物联合治疗可能引发胃肠道不适或耐药菌选择压力,停药后炎症复发风险升高^[54]。此外,糖皮质激素对基底细胞分化或轴突再生的调控作用仍需进一步验证。

6.2 生物制剂

生物制剂在难治性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)中的应用逐渐普及。抗 IL-4R α 单抗(如度普利尤单抗)双靶向阻断 IL-4 与 IL-13 信号,逆转基底膜增厚与嗅上皮纤维化,同时抑制浆细胞过度分泌 IgE^[55]。抗 IgE 单抗(如奥马珠单抗)通过中和游离 IgE 及下调肥大细胞 Fc ϵ RI 受体表达,减少组胺、类胰蛋白酶释放,缓解黏膜水肿及神经源性炎症^[56]。JAK 抑制剂(如巴瑞替尼)则通过抑制 IL-2、IL-7 等 γ 链细胞因子信号,纠正 Treg/Th17 失衡,重塑免疫微环境^[57]。

然而,生物制剂的临床应用面临以下挑战:需长期维持给药以巩固疗效,成本效益比争议较大;抗 IL-4R α 单抗可能增加寄生虫感染风险^[58],抗 IgE 单抗对非 IgE 介导炎症无效;JAK 抑制剂因广谱抑制细胞因子信号,可能增加机会性感染或血液系统不良反应发生率^[59]。此外,生物制剂对嗅屏障碍穿透能力有限,中枢嗅觉通路的炎症调控效果尚未明确。

6.3 嗅觉训练

嗅觉训练通过周期性暴露于玫瑰、桉树精油等特定气味分子以激活 Wnt/ β -catenin 与 Notch 通路,促进 HBCs 向成熟 OSNs 分化,并增强嗅球突触可塑性^[60]。局部应用神经营养因子(如 BDNF、GDNF)或间充质干细胞外泌体,通过递送 miRNA 调控轴突再生与胶质瘢痕抑制^[61]。

现有研究表明,嗅觉训练疗效与训练时长及患者依从性正相关,但对严重神经元损伤或纤维化病例效果受限^[62]。神经营养因子递送面临半衰期短、靶向性不足等技术瓶颈,干细胞外泌体的长期安全性需进一步评估。

6.4 手术治疗

对于顽固性鼻息肉或鼻腔解剖异常导致的结构性阻塞,功能性内镜鼻窦手术可采用影像导航技术精准切除病灶^[63],最大限度保留嗅区黏膜,术后联合布地奈德鼻喷雾剂减轻局部炎症反应,降低黏膜水肿及继发性损伤风险^[64]。

内镜手术虽可解除结构性阻塞,但术中嗅区黏膜的机械损伤或热损伤风险较高,可能直接加重嗅觉功能障碍^[65]。术后瘢痕粘连或黏膜纤毛功能丧

失可导致继发性感染或炎症复发。手术联合布地奈德等抗炎药物的综合管理需高度个体化,临床实践中需严格平衡治疗强度与安全性,避免过度干预^[66]。

6.5 感染性嗅觉功能障碍的治疗方案

感染性嗅觉功能障碍的治疗需依据病原类型分层管理。针对病毒感染,早期应用奥司他韦等神经氨酸酶抑制剂或瑞德西韦等 RNA 聚合酶抑制剂可抑制病毒复制^[67];对于嗜神经病毒感染,需长期抗病毒维持治疗以降低再激活风险。针对细菌感染,应根据药敏选择阿莫西林克拉维酸等 β -内酰胺类/酶抑制剂或左氧氟沙星等氟喹诺酮类,联合黏液溶解剂破坏生物膜,重症病例辅以鼻腔灌洗及局部抗菌肽^[68]。针对侵袭性真菌感染,应采用系统抗真菌药物(如伏立康唑、两性霉素 B 脂质体)联合手术清创,术后局部使用艾沙康唑雾化剂维持黏膜药物浓度,以防复发^[69]。

感染性嗅觉功能障碍治疗过程中需全程贯穿免疫调节治疗,病毒感染后嗅觉障碍可应用低剂量糖皮质激素或 IL-6 受体拮抗剂抑制过度炎症,慢性细菌感染应联合匹多莫德等免疫增强剂以提升吞噬细胞活性,真菌感染中采用 IFN γ 或 GM-CSF 纠正 Th1/Th2 失衡^[70]。辅助治疗包括鼻腔保湿(生理盐水喷雾)维持黏液流变学特性,嗅觉训练(如柠檬、丁香精油)刺激神经可塑性,以及高压氧治疗改善嗅区微循环与缺氧状态^[71]。整体治疗需兼顾急性期病原清除与慢性期神经修复,通过多学科协作实现嗅觉功能的最大化恢复。

然而,当前抗感染治疗仍面临诸多局限性。抗病毒药物对潜伏感染无效,长期使用还可能增加肝肾毒性^[72];抗生素滥用加剧耐药菌滋生,且难以彻底清除生物膜内病原体;抗真菌药物肝毒性显著,疗程漫长且患者耐受性差,手术清创后真菌孢子残留易致复发;免疫调节剂会打破免疫稳态,诱发自身免疫或加重感染^[73];高压氧等辅助疗法的疗效不明确,嗅觉训练在急性感染期可加剧黏膜刺激。因此,整体方案需平衡病原清除与组织保护,临床决策难度大。

6.6 新兴治疗策略

随着科学技术不断发展,近年来出现了一些针对 OD 的新兴治疗策略。干细胞技术通过移植自体或异体来源的间充质干细胞、诱导多能干细胞,促进嗅觉神经元和支持细胞再生,目前处于临床前研究阶段^[74]。神经调节技术如经颅电刺激能够靶向嗅觉相关脑区,初步研究显示可改善新冠后嗅觉障碍

患者的嗅觉评分,但需进一步验证长期疗效^[75]。人工嗅觉植入技术借鉴人工耳蜗原理,利用微电极阵列刺激嗅球或嗅觉皮层传递电信号,早期人体试验证实其可行性,但需攻克神经接口设计、信号生物相容性转换等难题,欧洲多学科团队正推进相关研究^[76]。此外,整合辛夷、苍耳子提取物等中医中药通过多靶点抗炎与免疫调节作用,或成为辅助治疗的新方向^[77]。新兴疗法多数处于实验阶段,临床应用存在多重瓶颈,多数策略尚未解决 BOB 穿透或中枢神经整合问题,距实际转化仍有较大距离。

7 局限性

当前对炎症介导与感染性嗅觉功能障碍的认知仍存在显著局限。机制研究层面,嗅黏膜免疫微环境的动态调控网络尚未完全阐明,尤其是不同免疫细胞亚群在疾病不同阶段的表型转换及其与嗅觉神经元的交互机制仍不明确。神经与免疫系统双向调控中,介导炎症消退与神经再生的关键分子机制尚未明确,例如调控突触可塑性和轴突再生的特异性信号通路仍需深入探索。此外,病原体感染后嗅觉损伤的致病途径呈现高度异质性,同一病原体可能通过直接神经元侵袭、免疫应答失调或代谢干扰等不同机制诱发功能障碍,但目前缺乏基于分子标志物的分型诊断体系,限制了治疗策略精准化。

在治疗层面,现有干预手段仍面临诸多挑战。糖皮质激素对非 T2 型炎症及纤维化阶段的抗炎效果显著降低,长期应用还可能加重黏膜萎缩等副反应。生物制剂虽能靶向特定细胞因子,但其对神经突触再生或嗅上皮结构修复作用尚未证实。抗生素与抗病毒药物难以彻底清除生物膜内病原体或潜伏病毒,耐药性发生率呈上升趋势。外科手术虽能缓解机械性阻塞,但术中可能出现的嗅区黏膜医源性损伤及术后瘢痕粘连风险仍需严格管控。更关键的是,现有疗法多聚焦症状缓解,缺乏针对神经再生微环境的重编程策略,无法实现嗅觉功能的本质性修复。

8 小结与展望

未来突破需依托多学科交叉与技术创新。机制研究应整合单细胞时空组学与类器官模型,解析嗅黏膜免疫细胞的空间分布动态及与神经前体细胞的信号互作,揭示慢性炎症导致再生衰竭的关键节点。诊断层面,开发基于人工智能的嗅觉功能多维评估系统,结合代谢组与影像组标志物,实现疾病分型与预后预测的精准化。治疗策略上,开发智能响应型

纳米载体,实现抗炎药物与神经营养因子的靶向共递送,同步抑制炎症并激活基底细胞分化^[78];探索基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9)调控嗅觉受体表达或表观遗传重编程,逆转神经元功能沉默^[79];利用合成生物学设计工程化益生菌,竞争性抑制病原体定植并分泌免疫调节肽,重塑黏膜稳态。

综上,嗅觉功能障碍作为神经-免疫-代谢网络失衡的复杂表型,其病理机制与治疗策略的突破需跳出传统单靶点干预的桎梏,转而构建动态平衡重建的系统医学视角。长远而言,通过“神经-免疫”三位一体的整合干预,构建嗅觉功能障碍的个体化治疗范式,将有望突破当前疗效瓶颈,推动从症状管理向功能重建的范式转变。

参考文献:

- [1] 刘剑锋. 嗅觉障碍诊断和治疗: 新进展和展望[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2025, 60(2): 95-100. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20240426-00240
- [2] Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(4): 327-680. doi:10.1002/alr.22929
- [3] Chen YT, Li MH, Lu J. Apoptosis and turnover disruption of olfactory sensory neurons in eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 18: 1371587. doi:10.3389/fncel.2024.1371587
- [4] 李姝睿, 王琼, 刘乃嘉, 等. 基于 cAMP 嗅觉信号转导通路探讨靶向通窍针法干预嗅觉障碍小鼠的作用机制 [J]. 中医药信息, 2023, 40(4): 11-14. doi:10.19656/j.cnki.1002-2406.20230402
LI Shurui, WANG Qiong, LIU Naijia, et al. Exploring action mechanism of targeted Tongqiao acupuncture in intervening OD based on cAMP olfactory signal transduction pathway in mice [J]. *Information on Traditional Chinese Medicine*, 2023, 40(4): 11-14. doi:10.19656/j.cnki.1002-2406.20230402
- [5] 张海波, 李雪盛, 孙建军. 慢性鼻窦炎患者嗅觉功能障碍的研究进展 [J]. 北京医学, 2024, 46(1): 58-61. doi:10.15932/j.0253-9713.2024.01.013
- [6] Hummel T, Liu DT, Müller CA, et al. Olfactory dysfunction: etiology, diagnosis, and treatment [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(9): 146-154. doi:10.3238/arztebl.m2022.0411
- [7] Lee JC, Nallani R, Cass L, et al. A systematic review of the neuropathologic findings of post-viral olfactory dysfunction: implications and novel insight for the COVID-19 pandemic [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(3): 323-333. doi:10.1177/1945892420957853

- [8] Song J, Wang M, Wang CS, et al. Olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis: insights into the underlying mechanisms and treatments[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19(8): 993-1004. doi: 10.1080/1744666X.2023.2235891
- [9] Han SA, Kim JK, Cho DY, et al. The olfactory system: basic anatomy and physiology for general otorhinolaryngologists[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2023, 16(4): 308-316. doi:10.21053/ceo.2023.00185
- [10] Bhatia-Dey N, Heinbockel T. The olfactory system as marker of neurodegeneration in aging, neurological and neuropsychiatric disorders[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(13): 6976. doi: 10.3390/ijerph18136976
- [11] 刘佩强, 许昱. 鼻部炎性疾病诱导嗅觉障碍中嗅球病变的研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2025, 60(2): 185-190. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20240425-00239
- [12] 冉啟鹏, 周亮, 喻田. 梨状皮层功能的研究进展[J]. *遵义医科大学学报*, 2022, 45(6): 804-808. doi:10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0124
- RAN Qipeng, ZHOU Liang, YU Tian. Research progress on the function of piriform cortex[J]. *Journal of Zunyi Medical University*, 2022, 45(6): 804-808. doi: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0124
- [13] 陆敏敏, 肖琴, 罗心为, 等. 丘脑连接核通过内侧嗅皮层调控空间记忆初步研究[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(6): 507-514. doi: 10.16016/j.2097-0927.202312107
- LU Minmin, XIAO Qin, LUO Xinwei, et al. Thalamic nucleus reuniens regulates spatial memory via medial entorhinal cortex: a preliminary study[J]. *Journal of Army Medical University*, 2024, 46(6): 507-514. doi: 10.16016/j.2097-0927.202312107
- [14] 中国中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会, 上海市中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会, 余洪猛, 等. 中西医结合嗅觉障碍诊断和治疗专家共识[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2024, 32(2): 81-100. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2024.02.001
- [15] Tizard I, Skow L. The olfactory system: the remote-sensing arm of the immune system[J]. *Anim Health Res Rev*, 2021, 22(1): 14-25. doi:10.1017/S1466252320000262
- [16] Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis[J]. *F1000Res*, 2021, 10: 40. doi:10.12688/f1000research.28393.1
- [17] Deller M, Gellrich J, Lohrer EC, et al. Genetics of congenital olfactory dysfunction: a systematic review of the literature[J]. *Chem Senses*, 2022, 47: bjac028. doi:10.1093/chemse/bjac028
- [18] Swee DS, Quinton R, Maggi R. Recent advances in understanding and managing Kallmann syndrome[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 37. doi:10.12703/r/10-37
- [19] 张超英, 孙云霞, 刘玉梅, 等. CHARGE 综合征 4 例[J]. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(4): 316-320. doi: 10.19538/j.ek2024040616
- ZHANG Chaoying, SUN Yunxia, LIU Yumei, et al. Four cases of CHARGE syndrome[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2024, 39(4): 316-320. doi:10.19538/j.ek2024040616
- [20] Schäfer L, Schriever VA, Croy I. Human olfactory dysfunction: causes and consequences[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 383(1): 569-579. doi:10.1007/s00441-020-03381-9
- [21] Chen Y, Yu CJ, Qian XY, et al. Research progress in the treatment of sensorineural olfactory dysfunction[J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2021, 35(4): 365-370. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.019
- [22] 卢醒, 刘青, 杭伟, 等. 嗅觉障碍与中枢神经系统退行性疾病相关性的研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2025, 60(2): 191-194. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20240416-00214
- [23] Wellford SA, Moseman EA. Olfactory immunology: the missing piece in airway and CNS defence[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(6): 381-398. doi:10.1038/s41577-023-00972-9
- [24] Butowt R, Bilinska K, von Bartheld CS. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(1): 75-90. doi:10.1016/j.tins.2022.11.003
- [25] Shirai T, Takase D, Yokoyama J, et al. Functions of human olfactory mucus and age-dependent changes[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 971. doi:10.1038/s41598-023-27937-1
- [26] Yang HH, Wang XH, Li SR, et al. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 244: 108385. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108385
- [27] Wellford SA, Moseman AP, Dao K, et al. Mucosal plasma cells are required to protect the upper airway and brain from infection[J]. *Immunity*, 2022, 55(11): 2118-2134.e6. doi:10.1016/j.immuni.2022.08.017
- [28] 曹慧, 郑成彩, 吴兆锋, 等. 系统免疫炎症指数与慢性鼻-鼻窦炎症伴鼻息肉患者嗅觉功能的关系[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2023, 31(3): 171-174. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2023.03.003
- CAO Hui, ZHENG Chengcai, WU Zhaofeng, et al. Relation between systemic immune-inflammation index (SII)

- and olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine*, 2023, 31(3): 171-174. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2023.03.003
- [29] Wellford SA, Chen CW, Vukovic M, et al. Distinct olfactory mucosal macrophage populations mediate neuronal maintenance and pathogen defense[J]. *Mucosal Immunol*, 2024, 17(5): 1102-1113. doi:10.1016/j.mucimm.2024.07.009
- [30] 董金叶, 孙月, 秦红, 等. 槲皮苷对小鼠变应性鼻炎的治疗作用研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(6): 700-703, 707. doi:10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.015
 DONG Jinye, SUN Yue, QIN Hong, et al. Therapeutic effects of quercitrin on allergic rhinitis in mice[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2022, 22(6): 700-703, 707. doi:10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.015
- [31] Bourgon C, St Albin A, Ando-Grard O, et al. Neutrophils play a major role in the destruction of the olfactory epithelium during SARS-CoV-2 infection in hamsters [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(12): 616. doi:10.1007/s00018-022-04643-1
- [32] Chen CR, Kachramanoglou C, Li DQ, et al. Anatomy and cellular constituents of the human olfactory mucosa; a review [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2014, 75(5): 293-300. doi:10.1055/s-0033-1361837
- [33] Jiang H, Fu DG, Bidgoli A, et al. T cell subsets in graft versus host disease and graft versus tumor[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 761448. doi:10.3389/fimmu.2021.761448
- [34] Shen AD, Garrett A, Chao CC, et al. A comprehensive meta-analysis of tissue resident memory T cells and their roles in shaping immune microenvironment and patient prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1416751. doi:10.3389/fimmu.2024.1416751
- [35] Heyman B. Antibody feedback regulation[J]. *Immunol Rev*, 2024, 328(1): 126-142. doi:10.1111/imr.13377
- [36] Anastassopoulou C, Davaris N, Feros S, et al. The molecular basis of olfactory dysfunction in COVID-19 and long COVID[J]. *Lifestyle Genom*, 2024, 17(1): 42-56. doi:10.1159/000539292
- [37] Bachert C, Hicks A, Gane S, et al. The interleukin-4/interleukin-13 pathway in type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1356298. doi:10.3389/fimmu.2024.1356298
- [38] Marin C, Alobid I, López-Chacón M, et al. Type 2 and non-type 2 inflammation in the upper airways; cellular and molecular alterations in olfactory neuroepithelium cell populations [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2024, 24(4): 211-219. doi:10.1007/s11882-024-01137-x
- [39] Ullah MN, Rowan NR, Lane AP. Neuroimmune interactions in the olfactory epithelium: maintaining a sensory organ at an immune barrier interface [J]. *Trends Immunol*, 2024, 45(12): 987-1000. doi:10.1016/j.it.2024.10.005
- [40] LaFever BJ, Imamura F. Effects of nasal inflammation on the olfactory bulb [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 294. doi:10.1186/s12974-022-02657-x
- [41] 范琼, 朱晓宁, 葛洪洲, 等. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在嗅觉障碍小鼠模型中的表达变化 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2024, 31(2): 113-116. doi:10.16066/j.1672-7002.2024.02.010
 FAN Qiong, ZHU Xiaoning, GE Hongzhou, et al. The expression changes of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in a mouse model of olfactory dysfunction [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2024, 31(2): 113-116. doi:10.16066/j.1672-7002.2024.02.010
- [42] Li H, Qian JL, Wang YC, et al. Potential convergence of olfactory dysfunction in Parkinson's disease and COVID-19: The role of neuroinflammation [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 97: 102288. doi:10.1016/j.arr.2024.102288
- [43] Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J. Olfactory and taste dysfunctions in COVID-19 [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(3): 229-244. doi:10.1097/ACI.0000000000000735
- [44] Mallick S, Ash J, Addison A, et al. Ask the experts: an international consensus on managing post-infectious olfactory dysfunction including COVID-19 [J]. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 2022, 10(4): 433-439. doi:10.1007/s40136-022-00435-0
- [45] 程晓玉, 泥永安, 王玲珍, 等. 急性淋巴细胞白血病合并复发性单纯疱疹病毒性脑炎患儿 1 例报告并文献复习 [J]. *精准医学杂志*, 2023, 38(5): 440-443. doi:10.13362/j.jpmed.202305015
 CHENG Xiaoyu, NI Yongan, WANG Lingzhen, et al. Acute lymphoblastic leukemia with recurrent herpes simplex encephalitis: a case report and literature review [J]. *Journal of Precision Medicine*, 2023, 38(5): 440-443. doi:10.13362/j.jpmed.202305015
- [46] Othman BA, Maulud SQ, Jalal PJ, et al. Olfactory dysfunction as a post-infectious symptom of SARS-CoV-2 infection [J]. *Ann Med Surg*, 2022, 75: 103352. doi:10.1016/j.amsu.2022.103352
- [47] 黄书满. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉中金黄色葡萄球菌毒力改变和 NEAT1 促进 Th2 细胞活化的实验研究 [D]. 郑州大学耳鼻咽喉头颈外科学, 2021
- [48] 陈茂琼, 杨萌婷, 蔡姣, 等. BMSCs 通过调控 TLR4/

- MyD88/NF- κ B 信号通路抑制 LPS 诱导急性肺损伤小鼠炎症反应[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(12): 2073-2080. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.013
- CHEN Maoqiong, YANG Mengting, CAI Jiao, et al. BMSCs inhibit inflammation in mice with LPS-induced acute lung injury by regulating TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2023, 58(12): 2073-2080. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.013
- [49] 刘楠, 李玉杰, 于敏, 等. 合并真菌感染对慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者内窥镜术后嗅觉障碍的影响[J]. 河南医学研究, 2023, 32(22): 4095-4098. doi:10.3969/j.issn.1004-437X.2023.22.016
- LIU Nan, LI Yujie, YU Min, et al. Effect of combined mycotic infection on postoperative olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyp undergoing endoscopic surgery [J]. Henan Medical Research, 2023, 32(22): 4095-4098. doi:10.3969/j.issn.1004-437X.2023.22.016
- [50] 梁成, 孙菲菲, 赵明俊. 含糖酸莫米松的明胶海绵嗅裂区微填塞治疗嗅觉障碍的近期疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2022, 30(2): 104-107. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2022.02.006
- LIANG Cheng, SUN Feifei, ZHAO Mingjun. Short-term efficacy of microtamponade in the olfactory cleft of gelatin sponge containing mometasone furoate on smell disorders [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine, 2022, 30(2): 104-107. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2022.02.006
- [51] Chegini Z, Noei M, Hemmati J, et al. The destruction of mucosal barriers, epithelial remodeling, and impaired mucociliary clearance: possible pathogenic mechanisms of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus in chronic rhinosinusitis [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 306. doi:10.1186/s12964-023-01347-2
- [52] Morris G, Gevezova M, Sarafian V, et al. Redox regulation of the immune response [J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(10): 1079-1101. doi:10.1038/s41423-022-00902-0
- [53] Wang JY, Pao JB, Lee CH, et al. Corticosteroids for COVID-19-induced olfactory dysfunction: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2023, 18(12): e0289172. doi:10.1371/journal.pone.0289172
- [54] Ranford D, Hopkins C. Safety review of current systemic treatments for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and future directions [J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(10): 1177-1189. doi:10.1080/14740338.2021.1926981
- [55] 石帅, 郑泉. 度普利尤单抗在慢性鼻窦炎伴鼻息肉治疗中的研究进展 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 36-42. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.565
- [56] 王奥维, 时文杰. 奥马珠单抗治疗慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的研究进展 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 45(4): 198-201. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2021.04.004
- [57] 丁海欧, 王攀. Janus 激酶抑制剂巴瑞替尼和乌帕替尼的药理机制及临床应用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2713-2717. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.18.027
- DING Haiou, WANG Pan. Study on the pharmacological mechanisms and clinical applications of Janus kinase inhibitors baricitinib and upadacitinib [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(18): 2713-2717. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.18.027
- [58] McCann MR, Kosloski MP, Xu C, et al. Dupilumab: Mechanism of action, clinical, and translational science [J]. Clin Transl Sci, 2024, 17(8): e13899. doi:10.1111/cts.13899
- [59] 刘瑞金, 胡岭. JAK 抑制剂的临床应用与不良反应研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(12): 2019-2024.
- [60] Hu B, Zhang JY, Gong MD, et al. Research progress of olfactory nerve regeneration mechanism and olfactory training [J]. Ther Clin Risk Manag, 2022, 18: 185-195. doi:10.2147/TCRM.S354695
- [61] 付学奇, 曾琳琳, 刘洋. 间充质干细胞外泌体的研究进展与临床应用 [J]. 吉林大学学报(理学版), 2025, 63(1): 207-215. doi:10.13413/j.cnki.jdxblxb.2024470
- FU Xueqi, ZENG Linlin, LIU Yang. Research progress and clinical application of exosomes from mesenchymal stem cells [J]. Journal of Jilin University (Science Edition), 2025, 63(1): 207-215. doi:10.13413/j.cnki.jdxblxb.2024470
- [62] 段青鸾, 林珂. 嗅觉训练在慢性鼻窦炎伴嗅觉障碍患者中的应用进展 [J]. 护士进修杂志, 2023, 38(7): 602-606. doi:10.16821/j.cnki.hsjx.2023.07.005
- DUAN Qingluan, LIN Ke. Application progress of olfactory training in chronic sinusitis patients with olfactory disorder [J]. Journal of Nurses Training, 2023, 38(7): 602-606. doi:10.16821/j.cnki.hsjx.2023.07.005
- [63] 胡贤洋, 田腾飞, 张雪琰. 影像导航技术在鼻内镜手术中的应用 [J]. 河南大学学报(医学版), 2022, 41(1): 1-7. doi:10.15991/j.cnki.41-1361/r.2022.01.003
- HU Xianyang, TIAN Tengfei, ZHANG Xueyan. Application of image-guided system in nasal endoscopic surgery [J]. Journal of Henan University (Medical Science), 2022, 41(1): 1-7. doi:10.15991/j.cnki.41-1361/r.2022.01.003

- [64] 潘秋兰, 张宏伟, 徐少君. 功能性内窥镜联合布地奈德鼻喷雾剂治疗鼻窦炎的疗效及对 sIgE、EOS 水平的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(1): 46-49. doi:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.001.013
 PAN Qiulan, ZHANG Hongwei, XU Shaojun. Efficacy of functional endoscope combined with budesonide nasal spraying agent in the treatment of sinusitis and its influence on the levels of SIgE and EOS[J]. *Clinical Education of General Practice*, 2022, 20(1): 46-49. doi:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.001.013
- [65] 朱谦, 马婕, 石崧. 鼻内镜手术联合糖皮质激素浸润对慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者远期疗效及鼻功能的影响[J]. 贵州医药, 2023, 47(2): 213-214. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.018
- [66] 许庚. 嗜酸粒细胞增多性慢性鼻窦炎伴鼻窦炎的围手术期处理: 我的理解与经验[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 58(12): 1254-1258. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20231120-00229
- [67] 邢晨, 马敬钊, 允寒琦, 等. 新型冠状病毒感染相关嗅觉障碍的流行现状、机制和康复[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(6): 1245-1260. doi:10.16476/j.pibb.2023.0055
 XING Chen, MA Jingchao, YUN Hanqi, et al. COVID-19-related olfactory dysfunction: prevalence, mechanism and recovery[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2023, 50(6): 1245-1260. doi:10.16476/j.pibb.2023.0055
- [68] 赵晶晶, 包海鹰. 香栓菌抑制 NLRP3 炎症小体活化改善过敏性鼻炎[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(14): 1711-1715. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2022.14.009
 ZHAO Jingjing, BAO Haiying. *Trametes suaveolens* fruiting body extract alleviates allergic rhinitis by suppressing of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2022, 38(14): 1711-1715. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2022.14.009
- [69] 高丁杨, 刘金港, 赵思蕊, 等. 2 例米根霉感染患者艾沙康唑治疗的用药护理[J]. 护士进修杂志, 2024, 39(22): 2458-2461. doi:10.16821/j.cnki.hsxx.2024.22.019
 GAO Dingyang, LIU Jingang, ZHAO Sirui, et al. Medication nursing of 2 patients with *Rhizopus oryzae* infection treated with anti fungal therapy of isavuconazole[J]. *Journal of Nurses Training*, 2024, 39(22): 2458-2461. doi:10.16821/j.cnki.hsxx.2024.22.019
- [70] Chee J, Loh WS, Liu Z, et al. Clinical-pathological correlation of the pathophysiology and mechanism of action of COVID-19 - a primer for clinicians[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021, 21(6): 38. doi:10.1007/s11882-021-01015-w
- [71] 马永信, 李梅, 陈敏, 等. 高压氧综合治疗 2 型糖尿病神经病变嗅觉功能障碍的疗效观察[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2021, 28(6): 802-804. doi:10.3760/cma.j.cn311847-20210722-00215
- [72] 曾雪, 李福青, 李清清, 等. 新型冠状病毒感染抗病毒药物引起肝损伤的发生机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 402-407. doi:10.12449/JCH240230
 ZENG Xue, LI Fuqing, LI Qingqing, et al. Pathogenesis of liver injury caused by antiviral drugs for coronavirus disease 2019 [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2024, 40(2): 402-407. doi:10.12449/JCH240230
- [73] 杜萍, 安卓玲. 最低预期生物效应剂量法在免疫调节类药物临床起始剂量设计中应用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(19): 2368-2372. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.19.027
 DU Ping, AN Zhuoling. Current status of research on the application of the minimal anticipated biological effect level method in the design of clinical starting doses of immunomodulatory drugs [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 38(19): 2368-2372. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.19.027
- [74] Yu PJ, Chen WG, Jiang L, et al. Olfactory dysfunction and the role of stem cells in the regeneration of olfactory neurons[J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e29948. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e29948
- [75] Markser A, Vöckel J, Schneider A, et al. Non-invasive brain stimulation for post-COVID-19 conditions: a systematic review[J]. *Am J Med*, 2025, 138(4): 681-697. doi:10.1016/j.amjmed.2024.07.007
- [76] Lipp C, Laamari L, Bertsch A, et al. Devices for the electrical stimulation of the olfactory system: a review [J]. *Biosens Bioelectron*, 2025, 271: 117063. doi:10.1016/j.bios.2024.117063
- [77] 陈娉娉, 时佳, 杨宗国, 等. 新型冠状病毒肺炎患者合并嗅觉障碍的中医临床特征分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 52-56. doi:10.13194/j.issn.1673-842x.2021.09.011
 CHEN Shishi, SHI Jia, YANG Zongguo, et al. Analysis of TCM clinical characteristics of 22 patients with Corona virus disease complicated with olfactory dysfunction[J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 23(9): 52-56. doi:10.13194/j.issn.1673-842x.2021.09.011
- [78] 王盈熹. 嗜酸性粒细胞在 COPD 中的作用及其外泌体递送 XBP1 促进上皮细胞铁死亡的机制研究[D]. 大连:大连医科大学, 2023
- [79] Tyumentseva M, Tyumentsev A, Akimkin V. CRISPR/Cas9 landscape: current state and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16077. doi:10.3390/ijms242216077