

## 嗅觉测试在轻度认知障碍患者早期诊断中的研究进展

周纯祎, 胡慧, 张艾琳, 王云翠

湖北中医药大学 护理学院, 湖北 武汉 430065

**摘要:**轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老与阿尔兹海默病之间的一种过渡状态。有研究发现, MCI 患者中存在嗅球萎缩、神经元丢失等病理改变,且病理改变的严重程度与认知功能障碍呈正相关,嗅觉测试有望成为筛查 MCI 患者的补充工具。目前国内基于嗅觉测试早期诊断 MCI 的研究相对较少,属于起步阶段。本研究通过文献回顾,对嗅觉功能的相关概述、嗅觉测试的内容、特点及应用现状等内容进行综述,为临床工作人员选择合适的嗅觉测试工具早期识别 MCI 提供参考依据。

**关键词:**轻度认知障碍;嗅觉;嗅觉测试工具;嗅球萎缩;神经元丢失

**中图分类号:**R765;R749.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)05-0119-07

**引用格式:**周纯祎,胡慧,张艾琳,等. 嗅觉测试在轻度认知障碍患者早期诊断中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(5):119-125. ZHOU Chunyi, HU Hui, ZHANG Ailin, et al. Advancements in olfactory testing for early diagnosis of mild cognitive impairment in patients[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(5):119-125.

### Advancements in olfactory testing for early diagnosis of mild cognitive impairment in patients

ZHOU Chunyi, HU Hui, ZHANG Ailin, WANG Yuncui

College of Nursing, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China

**Abstract:** Mild cognitive impairment (MCI) serves as a transitional state between the typical ageing process and the onset of Alzheimer's disease. Emerging research indicates that MCI patients exhibit pathological alterations such as olfactory bulb atrophy and neuronal loss. Moreover, the severity of these pathological changes correlates with the degree of cognitive impairment. Hence, olfactory testing holds potential as a supplementary tool for MCI screening. Despite being in its nascent stages in China, research on early MCI diagnosis through olfactory tests is gaining momentum. In this study, we conduct a comprehensive review of pertinent literature, encompassing olfactory function, test content, characteristics, and current applications. Our aim is to furnish healthcare practitioners with insights into selecting suitable olfactory test instruments to enhance the early detection rate of MCI.

**Key words:** Mild cognitive impairment; Olfactory; Olfactory test instruments; Bulb atrophy; Neuronal loss

根据 2019 年 WHO 数据<sup>[1]</sup>,全球范围内每 3 s 就有 1 例阿尔兹海默病(Alzheimer disease, AD)患者被确诊,预计到 2050 年全球至少有 1.39 亿 AD 患者。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)向 AD 的年转化率保守估计为 15%<sup>[2]</sup>,由于目前世界范围内尚未出现公认的高效治愈方案,因此早期识别诊断 MCI 在 AD 的防治策略中至关重要。最新报告显示我国 60 岁以上人群 MCI 患病率达到 15.5%<sup>[3]</sup>,但由于许多老年人对认知、记忆能力的下降并不重视,导致还有相当数量的社区老人未被确诊。此前临床上大多采取简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessmen,

MoCA)等神经心理学量表进行 MCI 的早期筛查,但由于这些量表存在文化、语言等方面的差异,社区 MCI 筛查工作普及率较低。近期国外一份报告提示<sup>[4]</sup>,全世界研究人员正在致力于开发能够更早识别认知功能下降人群的新型 MCI 筛查项目。感觉损伤被认为是预测 AD 进展的一种替代性、非侵入性的生物标记物<sup>[5]</sup>。通常人们对自己的视力与听力障碍更加关注,因为它们会对日常生活产生严重影响<sup>[6]</sup>。作为人体的第五感官——嗅觉,研究证实 MCI 患者嗅觉障碍预测 AD 发生的效果比听觉和视觉更好<sup>[7]</sup>。然而,嗅觉也是最容易被医生和患者所忽视的感觉。国外研究报告显示,仅有 6% 的 AD 患者在疾病早期主动报告嗅觉功能下降,而 90% 的

AD 患者嗅觉测试的结果显示有明显的嗅觉功能障碍<sup>[8]</sup>。一项长达 15 年的前瞻性研究发现<sup>[9]</sup>,与嗅觉功能正常的老年人相比,嗅觉减退和嗅觉丧失的老年人认知能力下降速度更快。目前国际上常用的嗅觉测试方法包括宾夕法尼亚大学嗅觉识别测验、德国嗅探棒测验、中国气味识别测试等,这些测试工具在特定地区和环境中的已被广泛应用,具有一定的有效性和可靠性。然而,这些工具在测试目标人群、气味物质的选择上存在差异,这些差异可能影响其不同群体中的适用性和准确性。国外使用嗅觉测试识别 MCI 患者的研究相对成熟,但国内仍处于起步阶段<sup>[10]</sup>。鉴于此,本研究旨在对嗅觉测试在轻度认知障碍患者早期诊断中的应用进行回顾,以期为提高 MCI 筛查的准确率提供理论参考依据。

## 1 嗅觉功能相关概述

### 1.1 嗅觉系统生理结构及传导通路

嗅觉系统由周围嗅觉系统和中枢嗅觉系统组成,其中周围嗅觉系统由嗅上皮 (olfactory neuroepithelium, OE) 和神经束组成,中枢嗅觉系统由嗅球 (olfactory bulb, OB) 及中央连接区组成。人类对气味信号的处理始于 OE,其主要由嗅觉感觉神经元 (olfactory sensory neurons, OSNs)、支持细胞和基底细胞构成。位于嗅上皮的 OSNs 是主要的感觉细胞,其树突延伸到组织表面,末端形成一个球状突起,起感觉传导的作用<sup>[11]</sup>。气态或挥发性气味分子进入鼻腔后,首先到达 OE,气味分子与 OSN 树突上特殊的 G 蛋白偶联受体结合,引发 OSN 膜电位的变化产生动作电位,动作电位沿着 OSN 的轴突传播至 OB,即位于大脑的嗅觉处理中心。在 OB 中,嗅觉信号进行初步的加工和解码,进一步传递至大脑的其他嗅觉相关区域,如嗅皮质等。随后大脑中的嗅觉相关区域对信号进行综合和分析,从而产生对气味的感知和识别能力<sup>[12]</sup>。从外周嗅觉系统到中枢嗅觉系统中任何一个区域受到损伤都有可能造成嗅觉障碍。如果损伤发生在周围嗅觉系统,则会影响人体对气味的敏感性,表现为嗅觉阈值的上升;由于 OB 中的嗅觉处理过程与边缘系统和大脑皮层直接相连,所以如果损伤发生在中央嗅觉系统,除了影响嗅觉功能外,还可能伴随认知功能(如注意、学习和记忆)的障碍<sup>[13]</sup>。

### 1.2 嗅觉功能评价内容

#### 1.2.1 气味检测阈值

气味检测阈值指在给定浓度下检测到气味的最低浓度<sup>[14]</sup>,其依赖于嗅觉系统外周结构功能,属于

基本的知觉处理,参与气味敏感性的大脑区域包括脑岛和海马体<sup>[15]</sup>。个体对气味的敏感性因人而异,其取决于个体对气味的品质、愉悦度与熟悉度的大小。敏感性差异也部分取决于 OSNs 的数量,随着年龄增长 OSNs 数量逐渐减少,气味检测阈值逐渐升高,这在正常老年人中十分常见,正常老年人在识别 MCI 中的效应值  $d$  为  $-0.52$ ,处于中低水平<sup>[16]</sup>,因此不能够很好地区分正常老化与 MCI。

#### 1.2.2 气味识别能力

气味识别能力指根据个人知识或者经验对之前闻过的气味再次进行检索和回忆的能力<sup>[17]</sup>。参与气味识别的关键大脑区域包括内嗅皮层、海马体、岛叶等。气味识别是一项复杂的任务,它依赖于完整的感官知觉和高阶语义处理能力,并已被证实与认知速度、语言流畅性与记忆力有关<sup>[18]</sup>。已有研究证明气味识别测试在用来区分正常衰老人群和 AD 患者时具有高度特异性和敏感性<sup>[19]</sup>。Makizako 等<sup>[20]</sup>对 220 例 MCI 患者进行嗅觉功能检查及全面地认知评估后发现其口头记忆( $r=0.340$ )、视觉记忆( $r=0.265$ )、注意力/执行功能( $r=-0.173$ )及处理速度( $r=-0.245$ )与气味识别能力减退均有相关性( $P$  均  $<0.05$ )。Roalf 等<sup>[16]</sup>的荟萃分析发现在所有嗅觉功能领域中,气味识别能力对 MCI 的识别效应最大, $d$  为  $-0.86$ 。国内学者 Mi 等<sup>[21]</sup>将年龄、性别和教育程度作为混杂变量建立回归模型,结果显示气味识别评分与认知功能之间存在独立关联性,揭示了气味识别评分对 MCI 具有独立的预测作用。

#### 1.2.3 气味辨别能力

气味辨别能力指能够区分两种或两种以上气味的能力<sup>[22]</sup>,与气味识别能力一样,气味辨别能力与认知功能有着密切的关系<sup>[16]</sup>。一种气味首先被识别才能辨别另一种气味,它同样也依赖于大脑的高阶语义处理能力,并且随着年龄的增长气味辨别能力逐渐下降。研究表明气味辨别能力识别 MCI 的效用仅次于气味识别能力<sup>[16,23]</sup>。

#### 1.2.4 气味记忆能力

气味记忆能力指人体闻到一种气味隔一段时间后仍能辨别出所闻过气味的能力<sup>[24]</sup>。目前气味记忆能力与 MCI 的相关研究较少。有研究表明,MCI 患者的气味记忆能力仅有轻微下降,气味记忆功能与大脑认知、记忆功能的下降并没有明显关系<sup>[16]</sup>。但是由于气味记忆的测试方法不一且气味记忆是一个需要长期监测的嗅觉领域,因此使用气味记忆能力来识别 MCI 的效用还需要对其进行长期跟踪研究。

## 2 嗅觉功能的测量工具

### 2.1 嗅觉功能的客观检测工具

#### 2.1.1 嗅觉事件相关电位 (olfactory event-related potentials, OERP)

客观嗅觉检测是指受试者接受气味刺激后被记录到的相关电生理变化。目前最具代表性的客观嗅觉检测方法是 OERP, OERP 应用计算机叠加技术, 通过气味剂刺激嗅黏膜后在头皮特定部位记录特异性脑电位, 是一项客观、敏感的电生理指标<sup>[25]</sup>。此方法不受检查者反应差异的影响, 能够客观地检测嗅觉功能, 对嗅觉功能的微妙变化高度敏感。Invitto 等<sup>[26]</sup>研究发现 MCI 患者嗅觉刺激产生的电生理数据有较为复杂的变化, 证实了 OERP 在神经退行性过程的早期阶段具有诊断价值。Morgan 等<sup>[27]</sup>发现气味识别评分的下降与嗅觉 P2 ( $r = -0.63$ ) 和 P3 ( $r = -0.62$ ) 的峰值潜伏期增加显著相关, 且异常程度与痴呆评价量表评分相关 ( $P < 0.01$ )。综上所述, 低成本、相对快速和非侵入性的 OERP 测试可能可以为 MCI 的筛查提供更多证据。

#### 2.1.2 功能核磁共振成像 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)

嗅觉 fMRI 在气味刺激时可探测初级嗅觉皮质 (primary olfactory cortex, POC) 和次级、高级嗅觉中枢的激活情况, 客观地评价嗅觉功能, 近年来多项研究已经证实嗅觉 fMRI 是 AD 相关认知障碍的敏感指标<sup>[28]</sup>。我国一项前瞻性研究使用 fMRI 对 89 例非痴呆老年人的 POC 的激活体素数进行监测, 3 年后嗅觉受损的非痴呆老年人有 61% 发生了认知下降, 嗅觉 fMRI 评估可能是认知能力下降的预测因子, 其敏感度为 56.8%, 特异度为 73.5%<sup>[29]</sup>。然而鉴于 fMRI 检测费用昂贵, 多数情况 fMRI 用于 MCI 相关的学术研究, 其作为筛查 MCI 的功能成像标志物的使用是较局限的。

### 2.2 嗅觉功能的主观检测工具

#### 2.2.1 宾夕法尼亚大学嗅觉识别测试 (university of Pennsylvania smell identification test, UPSIT)

UPSIT 是由美国宾夕法尼亚大学医学院临床嗅觉与味觉研究中心于 1984 年开发的嗅觉识别功能测试方法<sup>[30]</sup>, 是目前全球最常用的嗅觉识别测试, 目前已被翻译成 30 种语言, 全球范围内有 100 多万人使用<sup>[31]</sup>。杨斯闵等<sup>[32]</sup>使用脑结构 MRI 和 UPSIT 探究 MCI 与 AD 患者嗅觉识别能力及认知水平之间的关系, 结果发现 UPSIT 评分与 MMSE ( $r = 0.55$ )、MoCA ( $r = 0.43$ ) 评分呈正相关 ( $P < 0.01$ ),

MCI 与 AD 患者的全脑灰质及双侧 POC、海马、杏仁核灰质体积与 UPSIT 之间均相关 ( $P < 0.05$ )。Vasavada 等<sup>[33]</sup>将 fMRI 和 UPSIT 结合诊断 MCI 与 AD 患者, 结果显示诊断敏感度高达 95.2%, 特异度高达 92.6%。综上所述, UPSIT 结合客观嗅觉测量工具可以提高 MCI 诊断效用, 其优势是可以鉴别由心理因素或欺骗行为所致的嗅觉障碍, 但因为气味项目较多所以耗时相对较长, 测试者容易产生嗅觉疲劳。为了弥补 UPSIT 耗时较长的劣势, 国外学者开发了简短气味识别测试 (brief smell identification test, B-SIT)<sup>[34]</sup>, Devanand 等<sup>[35]</sup>比较 B-SIT 和 UPSIT 用于 AD 患者的预测效用, 结果显示两者预测 AD 的效用相似。

#### 2.2.2 德国嗅探棒测试 (Sniffin' Sticks identification test, SSIT)

SSIT 于 1997 年开发<sup>[36]</sup>, 包括嗅觉阈值 (threshold, T)、气味辨别 (discrimination, D) 和气味识别 (identification, I) 三项子测试<sup>[37]</sup>。Doorduijn 等<sup>[38]</sup>使用 SSIT 评价 MCI 与 AD 患者的嗅觉功能, 结果发现与健康对照组相比, MCI、AD 患者气味识别与辨别领域得分较低, 但在气味阈值检测领域得分没有差异。郭文静等<sup>[39]</sup>对 MCI 与 AD 患者应用中文版的 SS-16 工具, 结果发现年龄和 MMSE 评分是影响嗅觉测试分数的相关因素 ( $P < 0.05$ )。Dong 等<sup>[40]</sup>使用 SSIT 对中国山西农村 4 481 位受试者进行嗅觉检测, 结果显示 SSIT 得分  $\leq 8$  的人群患 AD 的可能性增加了 3.36 倍 (95% CI: 2.19~5.51), 且其结果不受年龄、性别、教育程度的影响。由于是一个较短的测试, SSIT 可减少测试者嗅觉疲劳和注意力下降, 并且具有在单一测试中测量嗅觉多个领域的功能, 较 UPSIT 具有更好的灵活性。但 SSIT 测试成本较高, 当受试者不能识别出目标气味时也必须做出选择, 具有伪装的风险。

#### 2.2.3 中国气味识别测试 (Chinese Smell Identification Test, CSIT)

CSIT 是由中国科学院心理研究所于 2019 年自主开发的一种专门针对中国人群的气味识别测试<sup>[41]</sup>。CSIT 包括中国人群熟悉且容易识别的气味如生姜、花露水等 40 种气味项目, 测试方法类似于 UPSIT, 但中国参与者在 CSIT 上的平均得分比 UPSIT 高 15%<sup>[41]</sup>。Tu 等<sup>[42]</sup>研究发现, 在遗忘型轻度认知障碍 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 与正常对照组 (normal control, CN) 群体中, 认知评分 (MMSE、MoCA) 与 CSIT 评分之间存在显著正相关 ( $r = 0.20 \sim 0.30$ ), 同时发现 aMCI 组对宜

人气味(葡萄、绿茶和苹果)和中性气味(豆浆、蜂蜜和龙眼)的评分远低于 CN 组( $P < 0.001$ )。CSIT 区分正常组与 MCI 组的敏感性为 0.80, 特异性为 0.89, 曲线下面积为 0.92<sup>[43]</sup>。CSIT 用于识别早期 AD 患者的敏感度为 68.6%, 特异度为 78.7%, 曲线下面积为 0.799, 具有一定的准确性<sup>[44]</sup>。但也有国内研究报道 CSIT 筛查 MCI 人群时敏感度较低, 为 52.76%<sup>[45]</sup>。综上所述, CSIT 在我国的应用存在以下优势: ① 气味项目选择本土化, 选用中国人群高度熟悉的气味, 提升了对中国人群的检测灵敏度; ② 测试时间短, 减轻临床操作负担。由于有部分研究报道 CSIT 单独使用时的敏感性不高, 所以在识别 MCI 人群时建议和神经心理学量表结合以提高筛查准确率<sup>[45]</sup>。CSIT 测试开发时间较短, 在国内使用率不高, 建议后续进行大样本研究, 进一步检验该测量工具的信效度。

### 3 嗅觉功能与轻度认知功能障碍相关机制

在 AD 相关临床症状出现以前, 研究人员就已在患者 OB 中发现  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ )、Tau 蛋白沉积、神经纤维结节等早期病理改变<sup>[46]</sup>。A $\beta$  和 Tau 蛋白进行错误的折叠和聚集, 并在患者大脑中扩散, 遍及蓝斑、海马、新皮质等区域, 从而影响患者认知功能<sup>[47]</sup>。已有研究证明, A $\beta$  沉积与 MMSE 评分( $r = -0.362$ )与记忆功能( $r = -0.403$ )呈负相关( $P < 0.05$ )<sup>[48]</sup>。有研究认为内嗅皮质的损伤促进了与嗅觉处理相关的相邻大脑区域(如海马和嗅球)的过度代偿性激活, 进而导致这些区域的进一步萎缩退化<sup>[49]</sup>。Hagemeyer 等<sup>[50]</sup>研究发现, aMCI 的气味识别障碍与右侧海马体和左侧杏仁核体积萎缩有关( $P < 0.05$ )。一项 Meta 分析显示<sup>[51]</sup>, 与正常对照组相比 AD 患者嗅球体积较小, 并且最早可以在 MCI 阶段进行测量。由此可见, 嗅觉功能在认知功能障碍和神经退行性疾病早期诊断中具有重要潜力。

### 4 嗅觉测试早期识别轻度认知功能障碍患者的优势与劣势

目前临床中诊断 MCI 使用较多的仍是神经心理学量表, 一项 Meta 分析显示<sup>[52]</sup>, 在筛查 MCI, 特别筛查 60 岁以下的人群时, MMSE 量表的敏感度并不高(66.34%)。MMSE 和 MoCA 等神经心理学量表在临床应用时耗时较长, 并且需要专业的临床医生或神经心理学家进行测评, 这可能会增加额外的医疗成本以及诊断结果的主观性和可变性<sup>[53]</sup>。

此外, 神经心理学量表的评分受到患者教育年限、语言、听力、视力的影响<sup>[54]</sup>。因此, 寻找一种短时、同时能够降低人力成本和语言、文化程度影响的 MCI 筛查工具是具有重大意义的。嗅觉测试作为一种非侵入性、简便易行的评估方法, 仅需筛查人员学习使用说明后便可进行, 不苛求丰富临床经验的医师来操作, 适用于农村地区和社区大规模筛查等场景。Velayudhan 等<sup>[55]</sup>使用 UPSIT 结合 MMSE 筛查 AD 患者时, 其准确率提高了 10%。Quarmley 等<sup>[56]</sup>研究发现使用 MoCA 结合 SSIT 筛查 MCI 时, 单域 aMCI 的正确分类提高了 8%, 多域 aMCI 提高了 13%, naMCI 提高了 21%, 嗅觉测试作为传统神经心理学量表的补充有助于识别 MCI 亚型。但其仍存在一定劣势, 例如: 测试者嗅闻多种气味后容易出现嗅觉疲劳; 在检测 MCI 方面的敏感性低于 MoCA, 并且不适合头部创伤、鼻炎、COVID-19 感染后遗症、吸入性损伤和药物副作用等人群<sup>[57]</sup>。综上所述, 嗅觉测试可以在一定程度上弥补神经心理学量表的短板, 嗅觉测试结合 MMSE、MoCA 等神经心理学量表使用时可以提高 MCI 亚型分类准确性, 有望提高早期识别 MCI 人群的准确性和敏感性。

### 5 总结与展望

本文综述国内外嗅觉测试在早期识别 MCI 患者中的应用进展, 介绍嗅觉测量方法、特点以及在 MCI 人群中的应用。通过系统的文献梳理, 我们支持嗅觉测试, 特别是气味识别测试作为 MMSE、MoCA 等神经心理学量表的补充工具, 以帮助提高 MCI 亚型分类的准确性, 但在进行嗅觉测量评分时应注意使用对照或年龄和性别匹配的经过验证的规范数据作为比较标准, 更有可能产生对临床有意义的结果。此外, 嗅觉功能评分对老年人认知功能下降具有预测作用, 较低的嗅觉功能评分的 MCI 患者预示着向 AD 的高转化率, 因此需要及早对这部分患者采取干预措施, 阻止其疾病的进展。目前, 我国嗅觉测试在筛查 MCI 人群中的应用仍面临以下问题: ① 本土化嗅觉测量工具的开发与应用较少。目前我国临床中使用较多的仍是汉化版的嗅觉测试工具, 由于其不能完全适应我国的气味文化及习惯, 所以限制了临床广泛应用。尽管我国研究者在 2019 年开发了本土化的气味识别测试, 但针对该工具的研究数量较少, 其信效度仍需多中心、大样本的临床研究来验证。② 开展研究的数量相对不足。近年来, 我国使用本土化嗅觉测试工具筛查 MCI 患者的研究数量逐渐增加, 但仍与发达国家有着巨大的差

距。未来还应基于嗅觉功能下降与 MCI 相关作用机制,开发和验证符合中国人群和地域特点以及明确针对认知功能下降人群的嗅觉测试。

## 参考文献:

- [1] Geneva; World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [EB/OL]. (2022-10-15) [2023-04-07]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701>
- [2] Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2009, 6(4): 324-330. doi:10.2174/156720509788929237
- [3] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(4): 317-337. doi: 10.16150/j.1671-2870.2021.04.001  
REN Rujing, YIN Peng, WANG Zhihui, et al. China Alzheimer's disease report 2021 [J]. *Journal of Diagnostics Concepts & Practice*, 2021, 20(4): 317-337. doi: 10.16150/j.1671-2870.2021.04.001
- [4] Brai E, Tonacci A, Brugada-Ramentol V, et al. Intercepting dementia: awareness and innovation as key tools[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 730727. doi:10.3389/fnagi.2021.730727
- [5] Brai E, Hummel T, Alberi L. Smell, an underrated early biomarker for brain aging[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 792. doi:10.3389/fnins.2020.00792
- [6] Morrison C, Rabipour S, Taler V, et al. Visual event-related potentials in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a literature review[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(1): 67-89. doi:10.2174/1567205015666181022101036
- [7] Olofsson JK, Larsson M, Roa C, et al. Interaction between odor identification deficit and APOE4 predicts 6-year cognitive decline in elderly individuals [J]. *Behav Genet*, 2020, 50(1): 3-13. doi:10.1007/s10519-019-09980-9
- [8] Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(9): 1399-1405. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1399
- [9] Dintica CS, Marseglia A, Rizzuto D, et al. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain[J]. *Neurology*, 2019, 92(7): e700-e709. doi:10.1212/WNL.0000000000006919
- [10] 李丹, 陈腾宇, 黄滨芬, 等. 国内嗅觉障碍相关研究: 基于 Citespace 的可视化分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(4): 40-48. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.349  
LI Dan, CHEN Tengyu, HUANG Yanfen, et al. Research in the field of olfactory disorders in China—an analysis based on Citespace[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(4): 40-48. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.349
- [11] 刘庆华, 李志春. 嗅感觉神经元的再生调控及与嗅觉障碍的关系[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2006, 20(2): 179-182. doi: 10.3969/j.issn.1673-3770.2006.02.028  
LIU Qinghua, LI Zhichun. Regeneration regulation of olfactory sensory neurons and its relationship with olfactory dysfunction[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2006, 20(2): 179-182. doi: 10.3969/j.issn.1673-3770.2006.02.028
- [12] Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction [J]. *Rhinology*, 2009, 47(1): 3-9
- [13] Han P, Zang Y, Akshita J, et al. Magnetic resonance imaging of human olfactory dysfunction[J]. *Brain Topogr*, 2019, 32: 987-997. doi:10.1007/s10548-019-00729-5
- [14] Trimmer C, Mainland JD. Simplifying the odor landscape[J]. *Chem Senses*, 2017, 42(3): 177-179. doi: 10.1093/chemse/bjx002
- [15] Kondo K, Kikuta S, Ueha R, et al. Age-related olfactory dysfunction: epidemiology, pathophysiology, and clinical management [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 208. doi:10.3389/fnagi.2020.00208
- [16] Roalf DR, Moberg MJ, Turetsky BI, et al. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(3): 226-232. doi:10.1136/jnnp-2016-314638
- [17] Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1): 11-24. doi:10.1038/s41582-018-0097-5
- [18] Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(9): 1399-1405. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1399
- [19] Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 231(1): 60-74. doi:10.1016/j.bbr.2012.02.047
- [20] Makizako M, Makizako H, Doi T, et al. Olfactory identification and cognitive performance in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment [J]. *Chem Senses*, 2014, 39(1): 39-46. doi: 10.1093/chemse/bjt052
- [21] Mi Y, Ma XJ, Du S, et al. Olfactory function changes and the predictive performance of the Chinese Smell Identification Test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*,

- 2023, 15; 1068708. doi:10.3389/fnagi.2023.1068708
- [22] Hummel T, Pftzting U, Lötsch J. A short olfactory test based on the identification of three odors [J]. *J Neurol*, 2010, 257 (8): 1316-1321. doi: 10.1007/s00415-010-5516-5
- [23] Jung HJ, Shin IS, Lee JE. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129 (2): 362-369. doi:10.1002/lary.27399
- [24] 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(21): 9759-9761. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.21.087
- [25] Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 2): 538-542. doi:10.1093/brain/awh674
- [26] 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. doi:10.3389/fnagi.2018.00272
- [27] Morgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8(6): 753-763. doi:10.1017/s1355617702860039
- [28] Li W, Howard JD, Gottfried JA. Disruption of odour quality coding in piriform cortex mediates olfactory deficits in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2714-2726. doi:10.1093/brain/awq209
- [29] 陈红, 吴亚琳, 龙森森, 等. 嗅觉功能磁共振成像评估对非痴呆老年人认知下降的预测价值 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2021, 29(10): 961-967. doi: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.10.002
- [30] Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the university of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function [J]. *Physiol Behav*, 1984, 32(3): 489-502. doi: 10.1016/0031-9384(84)90269-5
- [31] Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, et al. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic [J]. *Laryngoscope*, 1984, 94 (2 Pt 1): 176-178. doi: 10.1288/00005537-198402000-00004
- [32] 杨斯闵, 李璐迪, 曹月, 等. 基于 3D 脑结构 MRI 定量分析对轻度认知障碍及阿尔茨海默病患者嗅觉皮层的研究 [J]. *磁共振成像*, 2023, 14(1): 20-24. doi: 10.12015/issn.1674-8034.2023.01.004
- YANG Simin, LI Ludi, CAO Yue, et al. The study of structural magnetic resonance imaging on gray matter volumes of olfactory brain regions in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2023, 14 (1): 20-24. doi: 10.12015/issn.1674-8034.2023.01.004
- [33] Vasavada MM, Wang JL, Eslinger PJ, et al. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(3): 947-958. doi:10.3233/JAD-141947
- [34] Vassilaki M, Christianson TJ, Mielke MM, et al. Neuroimaging biomarkers and impaired olfaction in cognitively normal individuals [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81 (6): 871-882. doi:10.1002/ana.24960
- [35] Devanand DP, Lee S, Luchsinger JA, et al. Intact global cognitive and olfactory ability predicts lack of transition to dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16 (2): 326-334. doi:10.1016/j.jalz.2019.08.200
- [36] Kobal G, Hummel T, Sekinger B, et al. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance [J]. *Rhinology*, 1996, 34(4): 222-226
- [37] Hummel T, Kobal G, Gudziol H, et al. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3, 000 subjects [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007, 264(3): 237-243. doi:10.1007/s00405-006-0173-0
- [38] Doorduyn AS, de van der Schueren MAE, van de Rest O, et al. Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls; the NUDAD project [J]. *J Neurol*, 2020, 267(1): 144-152. doi:10.1007/s00415-019-09561-0
- [39] 郭文静, 赵傲楠, 闫艺, 等. 嗅觉检测对中国阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者的诊断价值 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(2): 60-64. doi: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.02.13
- GUO Wenjing, ZHAO Aonan, YAN Yi, et al. Diagnostic value of olfactory tests in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in China [J]. *China Medical Herald*, 2023, 20(2): 60-64. doi: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.02.13
- [40] Dong Y, Wang Y, Liu K, et al. Dementia screening in rural-dwelling Chinese older adults: the utility of a smell test and the self-rated AD8 [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2022, 70(4): 1106-1116. doi:10.1111/jgs.17586
- [41] Feng G, Zhuang Y, Yao FS, et al. Development of the Chinese smell identification test [J]. *Chem Senses*, 2019, 44(3): 189-195. doi:10.1093/chemse/bjz006
- [42] Tu LH, Wang ZJ, Lv XZ, et al. Characteristics of odor identification and hedonics and their association with piriform cortex-based resting-state functional connectivity in amnesic mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(1): 247-258. doi:10.3233/JAD-221163
- [43] Wu XQ, Geng Z, Zhou SS, et al. Brain structural corre-

- lates of odor identification in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease revealed by magnetic resonance imaging and a Chinese olfactory identification test [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 842. doi: 10.3389/fnins.2019.00842
- [44] 梁维, 王岚, 耿皓, 等. 中国简短嗅觉识别测试在早期阿尔茨海默病筛查中的应用[J]. *中国心理卫生杂志*, 2023, 37(5): 380-387. doi: 10.3969/j.issn.1000-6729.2023.05.004
- LIANG Wei, WANG Lan, GENG Hao, et al. Application of the Brief Chinese Smell Identification in early Alzheimer's disease screening [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2023, 37(5): 380-387. doi: 10.3969/j.issn.1000-6729.2023.05.004
- [45] 米颜. 嗅觉识别功能评估在轻度认知障碍筛查中的应用[D]. 延安: 延安大学, 2022
- [46] Hagemeyer J, Woodward MR, Rafique UA, et al. Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 255: 87-93. doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.003
- [47] Nussbaum JM, Seward ME, Bloom GS. Alzheimer disease: a tale of two prions [J]. *Prion*, 2013, 7(1): 14-19. doi: 10.4161/pri.22118
- [48] 王治国, 战莹, 张国旭, 等.  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积与轻度认知障碍患者认知功能的相关性 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(5): 331-335. doi: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.023
- WANG Zhiguo, ZHAN Ying, ZHANG Guoxu, et al. Correlation of  $\beta$ -amyloid deposition with cognitive function in mild cognitive impairment patients [J]. *Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly*, 2020, 19(5): 331-335. doi: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.023
- [49] Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1): 11-24. doi: 10.1038/s41582-018-0097-5
- [50] Hagemeyer J, Woodward MR, Rafique UA, et al. Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 255: 87-93. doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.003
- [51] Jobin B, Boller B, Frasnelli J. Volumetry of olfactory structures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8): 1010. doi: 10.3390/brainsci11081010
- [52] Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? [J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(4): 491-504. doi: 10.1017/S1041610218001370
- [53] Yoo SH, Woo SW, Shin MJ, et al. Diagnosis of mild cognitive impairment using cognitive tasks: a functional near-infrared spectroscopy study [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(13): 1145-1160. doi: 10.2174/1567205018666210212154941
- [54] 魏霞霞, 郝志梅, 陈玲, 等. 简版 CSI-D 与 MMSE 在我国中老年人痴呆筛查中的应用效果比较研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(31): 3866-3871. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0272
- WEI Xiaxia, HAO Zhimei, CHEN Ling, et al. Comparison of the brief CSI-D and MMSE scales in screening for dementia in middle-aged and elderly Chinese people [J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(31): 3866-3871. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0272
- [55] Velayudhan L, Gasper A, Pritchard M, et al. Pattern of smell identification impairment in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(2): 381-387. doi: 10.3233/JAD-142838
- [56] Quarmley M, Moberg PJ, Mechanic-Hamilton D, et al. Odor identification screening improves diagnostic classification in incipient Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(4): 1497-1507. doi: 10.3233/JAD-160842
- [57] Park H, Kim H, Kim S, et al. The association between olfactory function and cognitive impairment in older persons with cognitive impairments: a cross-sectional study [J]. *Healthcare (Basel)*, 2021, 9(4): 399. doi: 10.3390/healthcare9040399

(编辑: 曾婕)