

嗅觉障碍小鼠和大鼠模型的研究进展

李志成¹, 闫亚¹, 戴梁平¹, 应俊杰¹, 王仁忠²

1. 山东中医药大学 第一临床医学院, 山东 济南 250011

2. 山东省中医院 耳鼻喉科, 山东 济南 250011

摘要: 嗅觉障碍病因复杂、病程绵长。动物模型对于深入研究嗅觉障碍的病理生理反应、治疗反应机制及药物的开发至关重要。但目前尚缺少对嗅觉障碍造模方法系统全面概括的综述。本文综述目前常用的小鼠和大鼠模型, 根据病因将嗅觉障碍动物模型分为与接触毒素/药物相关嗅觉障碍模型、继发于鼻腔鼻窦疾病的嗅觉障碍模型、感染后嗅觉障碍模型、先天性嗅觉障碍与正常老化相关嗅觉障碍模型、外伤后嗅觉障碍模型、神经系统相关性嗅觉障碍模型。本文总结这些模型构建方法和病理变化, 以为嗅觉障碍动物模型的选择提供参考。

关键词: 嗅觉障碍; 动物模型; 造模方法; 文献综述; 病因分类

中图分类号: R765.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)02-0158-10

引用格式: 李志成, 闫亚, 戴梁平, 等. 嗅觉障碍小鼠和大鼠模型的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(2): 158-167. LI Zhicheng, YAN Ya, DAI Liangping, et al. Research progress of animal models of olfactory disorders[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(2): 158-167.

Research progress of animal models of olfactory disorders

LI Zhicheng¹, YAN Ya¹, DAI Liangping¹, YING Junjie¹, WANG Renzhong²

1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China

2. Department of Otolaryngology, Shandong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China

Abstract: Olfactory disorders have a complex aetiology and a prolonged course. Animal models are essential for the further study of the pathophysiology of olfactory disorders, the mechanism of therapeutic response and drug development. However, a systematic and comprehensive review of olfactory modelling methods is lacking. Currently, the most commonly used animal models include mouse and rat models. This review will start with the aetiology. The animal model of olfactory dysfunction was divided into the model of olfactory dysfunction associated with exposure to toxins/drugs, the model of olfactory dysfunction secondary to nasal and sinus diseases, the model of olfactory dysfunction after infection, the model of olfactory dysfunction associated with congenital olfactory dysfunction and normal ageing, the model of olfactory dysfunction after trauma, and the model of olfactory dysfunction associated with the nervous system. This paper summarises the construction methods and pathological changes of these models to provide a reference for the selection of modelling methods for animal models of olfactory dysfunction.

Key words: Olfactory disorder; Animal model; Molding method; Literature review; Etiological classification

嗅觉障碍(olfactory disorder, OD)是指人体对具有气味的微粒感知能力减退、异常甚至丧失为主要症状的临床疾病。嗅觉的发生起始于气味分子激活嗅裂神经上皮内的嗅觉感觉神经元(olfactory sensory neuron, OSN)后,神经信号通过嗅觉神经元轴突将信号传递到嗅球,在嗅球(olfactory bulb, OB)水平整合信号后,通过僧帽细胞与簇状细胞延伸至初级嗅皮质的结构。嗅皮质结构包括:前嗅核、梨状皮质、杏仁核周围皮质、杏仁核前皮质核和吻侧

内嗅皮质。气味加工还涉及海马、海马旁回、脑岛和眶额皮层等结构(图1)^[1]。目前国际上将OD细分为与接触毒素/药物相关的OD、继发于鼻腔鼻窦疾病的OD、感染后OD、先天性OD与正常老化相关的OD、外伤后OD、与神经系统疾病相关的OD、其他原因引起的OD、特发性OD^[2]。

动物模型已广泛应用于OD的病理生理研究,由于OD病因多样,我们分析了国内外发表文章的OD造模方法,通过发病原因将造模方法分为:与接

触毒素/药物相关 OD 模型、继发于鼻腔鼻窦疾病的 OD 模型、感染后 OD 模型、先天性 OD 与正常老化相关 OD 模型、外伤后 OD 模型、神经系统相关性

OD 模型等,而其他原因引起 OD 模型、特发性 OD 模型由于其病因不明,成模标准不一等,本文未将其列为讨论对象。

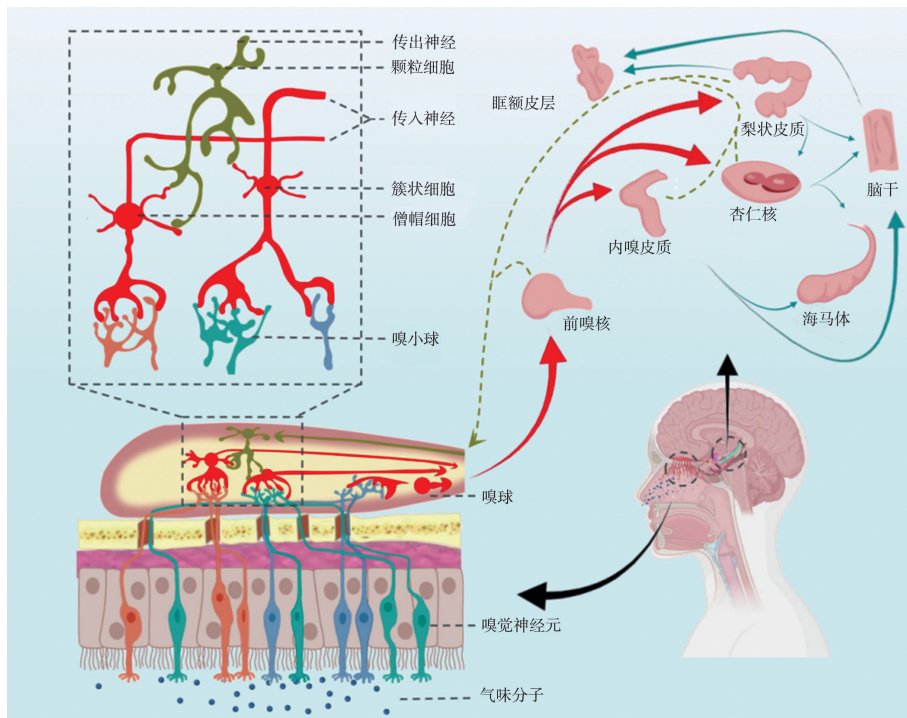


图 1 嗅觉的发生与传导过程
Figure 1 The process of olfaction onset and conduction

1 与接触毒素/药物相关的 OD 模型

1.1 腹腔注射 3-甲基吲哚 (3-methylindole, 3-MI)

3-MI 通过与鲍曼氏腺细胞和支持细胞表面的细胞色素 P450 酶的同工酶 2G1、2A10 和 2A11 结合来生成一种具有嗅觉毒性的物质,这种物质导致小鼠鼻腔内出现局限于嗅黏膜的坏死性病变,从而形成 OD^[3]。Kim 等^[4]通过腹腔注射雌性 C57BL/6 小鼠 3-MI (300 mg/kg) 成功诱导 OD 动物模型。在注射后第 3 d 进行的食物寻找实验中,小鼠显示出嗅觉功能的明显异常,然而 3 周后几乎所有小鼠表现出嗅觉恢复。Miller 等^[5]发现 3-MI 不仅能够引起嗅区黏膜上皮增生和化生,还会导致固有层纤维化和骨化,腹腔注射 3-MI 后 6 h 内通过光学显微镜观察小鼠可见嗅区黏膜损伤,并在 48 h 内进展为全层黏膜坏死。嗅觉标志蛋白 (olfactory marker protein, OMP) 只在成熟嗅体神经元中表达^[6], Kim 等^[7]发现 300、400 μg/g 的 3-MI 会使小鼠嗅觉神经元减少约 80%,并且 OMP 表达显著降低。3-MI 为研究 OD 提供了可靠的造模方法,有助于理解化学物质如何影响嗅觉系统,而且对于研究 OD 的病理生理机制和可能的治疗策略具有重要意义。研究发现 3-MI 引起的嗅觉功能障碍是可逆的,这表明嗅

觉系统具有一定的自我修复能力。然而,这种自我修复能力可能受到多种因素的影响,包括个体差异、剂量、暴露时间等。此外,3-MI 对嗅觉神经元的损害和 OMP 表达的降低提示了嗅觉功能障碍可能与嗅觉神经元的损伤和嗅觉信号传导的中断有关。这些发现为探索如何通过保护或修复嗅觉神经元来恢复或改善嗅觉功能提供了研究方向。

1.2 腹腔注射甲硫咪唑

甲硫咪唑是一种治疗甲状腺功能亢进的药物,注射后可诱导小鼠 OE 中鲍曼氏腺细胞和支持细胞的广泛损伤^[8]。Ueha 等^[9]给小鼠腹腔注射 75 mg/kg 甲硫咪唑,通过习惯化/去习惯化实验检测嗅觉功能,具体方法为:在小鼠笼放置浸有无味矿物油的滤纸,记录 3 min 内小鼠对滤纸探查行为的时间,此过程重复 3 次,每次间隔 1 min。第 4 次换成浸泡丙酸丙酯的滤纸放入笼中,观察小鼠的行为。在此试验中,正常嗅觉小鼠前 3 次探查时间逐次减少,第 4 次探查时间较第 3 次明显延长,而 OD 小鼠第 3 次与第 4 次探查时间无明显差异。电镜下观察到甲硫咪唑给药 1 d 后小鼠 OE 几乎完全脱离,14 d 后成熟嗅觉受体神经元 (olfactory receptor neurons, ORNs) 的数量可恢复到未处理小鼠 OE 中的 50% 左右。Baba 等^[10]给予 Balb/c 小鼠腹腔注射 150 mg/kg 甲硫咪

啞,1 d 后小鼠 OE 严重脱落,完整 OE 覆盖的面积减少至约原来的 20%。Goldstein 等^[11]对 C57BL/6J 野生型小鼠腹腔注射 50 mg/kg 甲硫咪唑,甲硫咪唑诱导的 OE 损伤在 3 个月后可完全恢复^[12]。甲硫咪唑对小鼠 OE 的损伤及其后的恢复过程揭示了嗅觉系统的复杂性和再生能力,为研究嗅觉系统的损伤和修复机制提供了重要思路,为探索 OD 的病理生理基础以及开发新的治疗策略提供实验依据。此外,不同剂量和不同品系小鼠对甲硫咪唑的反应差异表明,在 OD 造模中,要根据具体需求选择合适的实验动物。未来可以进一步研究甲硫咪唑对嗅觉系统的作用机制,为治疗 OD 提供新思路。

1.3 Zn²⁺溶液滴鼻

常用的 Zn²⁺溶液主要是硫酸锌(ZnSO₄)溶液以及葡萄糖酸锌溶液。ZnSO₄溶液滴鼻处理的 OD 小鼠模型常用来研究抑郁症^[13]、阿尔兹海默症^[14]等神经系统疾病与 OD 之间的关系。Ahn 等^[13]使用 6 周龄的雄性 Balb/c 小鼠制作短暂性嗅觉丧失模型:用手抓住小鼠的颈背和腹部,使鼻子向上约 15°。将 ZnSO₄(20 μL 8.5 mol/L)溶液涂抹于小鼠右侧鼻孔,保持 5 s 后,将小鼠的鼻子朝下固定 10 s,用纸巾轻轻敲击鼻子以移除反流液,左侧同上。滴鼻后第 7 天发现小鼠的 OE 受到严重损伤,在马铃薯芯片寻找实验中花费时间延长,出现明显 OD 症状,3 周后马铃薯芯片寻找实验中花费时间与对照组无明显区别,提示嗅觉功能在 3 周后完全恢复。目前大部分研究者使用 15~50 μL 的 5% ZnSO₄溶液,有研究曾使用 100 μL 的硫酸锌溶液对小鼠鼻腔灌注,结果小鼠死亡率显著提高,同时嗅觉丧失的持续时间也延长至 14~60 d^[15]。Heidi Hsieh 等人向小鼠的每侧鼻孔各注射 10 μL 的葡萄糖酸锌溶液(10 μL 17 mol/L),小鼠 OE 大面积脱落,但嗅觉神经元及上皮支持细胞未受影响,小鼠出现 OD,嗅觉功能在 1 周后开始恢复,2 周后 28% 的小鼠恢复,4 周后全部小鼠恢复^[16]。Zn²⁺溶液滴鼻是 OD 有效的造模方法,这种模型不仅有助于研究 OD 的病理生理机制,也为研究 OD 治疗方法提供了一个有价值的工具。不同 Zn²⁺溶液对 OE 的影响和恢复过程提供了关于嗅觉系统损伤和修复机制的重要信息,也为开发 OD 的新疗法提供了实验基础。然而,不同浓度 Zn²⁺溶液对 OD 模型结果存在差异,因此可以进一步研究 Zn²⁺溶液对嗅觉系统的作用机制,优化实验条件以提高模型的稳定性和可重复性。

1.4 香烟烟雾暴露

香烟烟雾是人体暴露于有毒化学物质的重要途

径,其所含的刺激性成分能够诱发呼吸道上皮细胞产生炎症介质,包括白介素-1β(IL-1β)、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF),进而引发上皮细胞炎症。Ueha 等^[17]研究香烟烟雾是否通过抑制 OE 细胞的增殖和存活来诱导 OD,采用香烟烟雾鼓泡水滴鼻方法进行造模。他们将 40 支香烟浸泡于 40 mL 生理盐水中,制备成香烟烟雾溶液,以此对 8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠进行鼻腔滴注,1 个周期/5 d,前 4 天 20 μL 溶液/1 d,第 5 天休息,共重复 5 个周期。实验结果显示,处理后小鼠的嗅觉神经上皮细胞数量较对照组减少了约 70%,香烟烟雾提取物通过损伤 ORNs 祖细胞群和增加 ORNs 凋亡,破坏了嗅上皮的再生能力,导致成熟 ORNs 数量下降。停止滴鼻后,ORN 祖细胞群得以恢复,随之成熟 ORN 数量及嗅觉功能也逐步恢复。无独有偶,Sahin 等^[18]使用香烟烟雾暴露造模,暴露于香烟烟雾组的 OE 中观察到退化细胞和上皮内炎性细胞,这种炎症反应与细胞损伤、免疫反应和细胞死亡有关。随着暴露时间的增加,组织损伤变得更加严重,进一步加剧了炎症反应和 OD,但在停止暴露后,嗅觉功能可以逐渐恢复。香烟烟雾暴露对嗅觉系统的损害涉及炎症介质的释放、细胞损伤、免疫反应激活以及细胞凋亡等。这种损害不仅影响嗅觉神经元的数量和功能,还可能干扰 OE 的再生能力。停止暴露后,嗅觉功能有恢复的趋势,这表明嗅觉系统的损伤具有一定的可逆性。

1.5 重金属暴露

有研究^[19]在神经毒性的动物模型中证实钒和锰可诱导小鼠 OD,造模有研究将 182 μg 五氧化二钒(V₂O₅)溶于 50 mL 去离子水中,给雄性 C57BL/6 小鼠滴鼻给药,3 次/周,为期 1 个月。实验中,通过嗅探实验检测小鼠的嗅觉功能,即记录小鼠通过嗅探探寻沾有特定气味垫料的时间。结果表明,与对照组相比,处理后小鼠的 OB 重量以及酪氨酸羟化酶、多巴胺水平显著下降。既往研究^[20]表明,多巴胺可调节 OB 上皮和小球之间的信息传递,介导嗅觉信息进入大脑,而钒暴露影响 OB 中多巴胺能神经递质系统,进而干扰了嗅觉信息的处理和传递。Colín-Barenque 等^[21]使 CD-1 雄性小鼠雾化吸入 0.02 mol/L 的 V₂O₅溶液 1 h,2 次/周,共 4 周。研究发现,与对照组相比,钒暴露明显降低小鼠的嗅觉功能,对 OB 颗粒细胞也产生诸多影响,包括丙二醛水平增加、细胞体积减小、树突棘密度降低以及树突棘丢失和坏死性神经元死亡,其中氧化应激是钒暴露毒性作用的重要机制。为了探究锰暴露对大鼠的嗅

觉毒性,有研究者首先对大鼠进行嗅觉训练,使其嗅到特定气味便按压杠杆,训练完成后,对完成嗅觉训练的大鼠鼻腔灌注氯化锰溶液(40 μL 5 mol/L),2 d 后对大鼠进行嗅觉辨别测试,结果显示大鼠的嗅觉辨别能力显著下降。其组织病理学表明,OE 及黏膜下层出现中度急性至亚急性化脓性炎症,鼻窦有轻度化脓性渗出物,但 OB 内嗅觉神经元未见丢失或损伤^[22]。

1.6 与接触毒素/药物相关的 OD 模型特点

与接触毒素/药物相关的 OD 模型是使实验动物暴露于嗅觉毒性物质来构建的,主要给药途径分别为鼻腔给药和腹腔注射。腹腔注射给药的优点如下:①嗅觉损伤效果稳定、持久;②造模成功率高;③操作简便;④创伤较小。缺点是需要全身给药,毒副作用较大。鼻腔给药的优点包括:①避免全身给药,减少药物毒副作用;②避开血-脑屏障,直接靶向神经系统。缺点则是操作要求相对较高,造模时间较长等。该类模型大部分以破坏 OE 及 ORNs 为主,少部分如重金属钒等可通过嗅觉通路作用于神经系统,出现 OB 萎缩等组织病理学改变。

2 继发于鼻腔鼻窦疾病 OD 模型

2.1 变应性鼻炎诱导的 OD 模型

变应性鼻炎是引发 OD 的重要因素,Liang 等^[23]通过卵清蛋白(ovalbumin, OVA)腹腔注射致敏结合滴鼻激发的方法,构建不可逆的 AR 诱导的 OD 小鼠模型。具体操作为:向 Balb/c 小鼠腹腔注射含有 25 μg OVA 的 50 μL 氢氧化铝佐剂溶液,1 次/周,连续 3 周;末次致敏 1 周后,使用 OVA 溶液(20 μL 50 mg/mL)滴鼻,1 次/d,持续 1~12 周。模型建立后,小鼠表现出喷嚏、挠鼻次数增多,血清 OVA 特异性 IgE 水平升高,鼻黏膜嗜酸性粒细胞浸润等症状。小鼠的嗅觉损伤程度与 OVA 激发时间相关,激发 4 周内损伤较轻且可自愈,而激发 8 周以上则导致严重且不可逆的嗅觉损伤,并伴有 ORNs 和 OMP 显著减少。

2.2 鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)诱导的 OD 动物模型

2.2.1 肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)特异性表达

TNF- α 的表达在 CRS 中引发了持续性的炎症细胞浸润,这一过程模拟了 CRS 黏膜炎症对嗅觉功能的损害^[24-25]。有学者^[26]发现诱导性嗅觉炎症小鼠模型中,TNF- α 可直接导致嗅觉神经元功能障碍。通过将反向四环素转导基因敲入嗅觉特异性

cyp2g1 基因,构建 cyp2g1-rtTA 品系,并与 TRE-TNF- α 品系杂交,生成 IOI(TNF- α)小鼠模型。用多西环素诱导 IOI 小鼠在嗅觉上皮细胞中表达 TNF- α ,持续 6 周。病理学检查发现,IOI 小鼠的 OE 变薄,剩余的成熟嗅觉受体神经元减少,但支持层完整。嗅觉电图(Electro Olfactogram, EOG)显示,TNF- α 表达 6 周后的小鼠在最高浓度气味下也无 EOG 反应。Turner 等^[27]研究报道,TNF- α 暴露导致的 OE 炎症浸润抑制了祖细胞向未成熟嗅觉神经元的分化。表明嗅觉神经元再生减少可能是 CRS 嗅觉丧失的重要机制。

2.2.2 干扰素- γ (Interferon-gamma, INF- γ)特异性表达

INF- γ 是典型的 Th1 型细胞因子,在鼻腔鼻窦黏膜对鼻病毒免疫反应中发挥关键作用^[28]。构建 IOI(INF- γ)小鼠模型的方法是将 cyp2g1-rtTA 品系小鼠与携带四环素反应元件(TRE-INF- γ)控制下的 INF- γ 基因的品系(来自 The Jackson Lab, Bar Harbor ME)杂交,通过多西环素诱导,小鼠可表达 INF- γ 。Pozharskaya 等^[29]发现 INF- γ 表达 6 周后的小鼠中 OE 结构完整且外观大致正常,支持细胞和神经层均未受损,但 IOI(INF- γ)小鼠 EOG 反应显著降低,平均幅度仅为对照组的 40%~60%。

2.2.3 肺炎链球菌

Ye 等^[30]使用 Sprague-Dawley 大鼠制作急性鼻窦炎模型,将肺炎链球菌用生理盐水稀释成 3 麦氏浊度溶液,实验组于左侧鼻腔置入 2 mm \times 3 mm \times 20 mm 高膨胀止血棉探条,探条内滴入 0.1 mL 浓度为 3 麦氏浊度的肺炎链球菌溶液。大鼠在埋藏食物颗粒试验测试出现嗅觉功能受损,持续时间在 4 周以上,组织病理学检测发现 ORNs 减少和 OE 变薄,以第 2 周最明显,嗅鞘细胞第 1 周减少,第 2 周数量开始增加,至第 4 周基本恢复。

2.3 继发于鼻腔鼻窦疾病 OD 模型特点

目前国内外检索到的继发于鼻腔鼻窦疾病 OD 模型以模拟鼻腔黏膜炎性病后出现 OD 为主,主要由变应性鼻炎诱导或鼻腔鼻窦炎症诱导。其中变应性鼻炎诱导的模型采用卵清蛋白(ovalbumin, OVA)腹腔注射致敏联合滴鼻激发的方法,该造模方法较为成熟,具有统一的评价观察指标。鼻腔鼻窦炎症诱导的 OD 模型模拟了鼻黏膜慢性炎症对嗅觉功能的影响过程,优点是成模率高,易于操作。缺点是转基因模型投入成本较大。

3 感染后 OD 动物模型

Kanaya 等^[31]对 3 个月的雌性 ICR 小鼠鼻腔注

射病毒双链 RNA 的人工合成类似物多肌苷多胞酸^[Poly(I,C)]以模拟病毒感染导致的 OD。方法是將小鼠麻醉后将 50 μg Poly(I:C)溶于 25 μL 无菌生理盐水中,注入小鼠左侧鼻孔,24 h 注射 1 次,共 3 次,并取小鼠第 1 次注射后 8 h、3 d、9 d、24 d 的嗅神经上皮做病理切片,发现 9 d 时小鼠行为学上表现出嗅觉减退现象,病理切片发现成熟的嗅神经上皮细胞数量显著减少。在使用 Poly(I:C)3 d 时,中性粒细胞便渗入鼻腔,研究发现中性粒细胞产生的弹性蛋白酶可能是导致的嗅神经上皮损伤的原因。Tian 等^[32]通过使用仙台病毒来诱导病毒性 OD 动物模型,令小鼠乙醚吸入麻醉后,经鼻感染 40 μL 含 104 TCID₅₀/mL 仙台病毒的细胞培养液。结果发现感染仙台病毒的小鼠在第 15 d 时 OD 症状最严重,仙台病毒持续存在于小鼠 OB 及嗅上皮中,妨碍其再生功能及嗅神经上皮的生理功能。Ye 等^[33]使用 5.4×10^5 空斑单位 SARS-CoV-2 溶液滴鼻感染 hACE2 小鼠,小鼠感染后嗅上皮检测出大量病毒复制,2 d 内出现短暂 OD 症状,第 4 d 时嗅觉恢复。研究发现,病毒感染后 OSNs 迅速出现凋亡,OE 的支持细胞和鲍曼氏腺细胞为入侵 OSNs 前的主要靶细胞,OE 出现了纤毛脱落、表面微绒毛缺失和细胞结构损伤。

感染后 OD 动物模型主要通过鼻腔接种病毒诱发鼻腔黏膜慢性炎症反应和对嗅上皮再生的破坏过程,主要通过鼻腔给药的方式完成接种。优点如下:①模拟了病毒感染后 OD 的急性病程;②局部给药,降低病毒感染进一步加重的风险;③成模迅速。缺点是感染后可能发展为肺部炎症致小鼠死亡。

4 先天性 OD 与正常老化相关 OD 模型

4.1 先天性 OD 动物模型

先天性 OD 较为少见,目前常见的先天性 OD 为卡尔曼综合征、Bardet-Biedl 综合征、卡尔曼综合征小鼠模型。

Bardet-Biedl 综合征 (Bardet-Biedl syndrome, BBS) 是纤毛相关疾病的一种,可表现为一系列症状,包括肥胖、肾功能不全、男性不育、骨骼畸形、认知缺陷和视网膜变性等,其也被认为是 OD 的主要遗传原因。BBS 是由 1 个或多个 BBS 相关蛋白突, Xie 等^[34]使用 BBS4 基因敲除小鼠来模拟 BBS 综合征患者, BBS4 基因敲除小鼠观察到嗅纤毛的缺失或缩短,导致嗅觉功能障碍。

4.2 正常老化相关 OD 动物模型

Zhang^[35]等的研究表明,人在 50~60 岁嗅觉能力开始显著下降。Seo^[36]将 17~18 月龄的 BALB/c 小鼠作为老年小鼠,8 周龄小鼠作为青年对照,老年组小鼠可见明显嗅觉功能下降,其嗅觉神经元明显损失,且 OB 中小胶质细胞异常富集。

4.3 先天性 OD 与正常老化相关 OD 模型特点

先天性 OD 动物模型主要通过转基因技术构建,其具有样品获取难度大、造价昂贵以及传代次数有限等特点。正常老化相关 OD 模型优点为不须操作,缺点为成模较慢,可能伴有其他老年性疾病,如阿尔兹海默症、老年抑郁症等。

5 外伤性 OD 模型

外伤性 OD 是指头部遭受撞击后导致的嗅觉功能下降。其发生机制包括:①外力作用下嗅神经受损,神经再生受阻;②外伤造成鼻腔内结构的异常,导致传导性 OD;③外伤后中枢神经系统损伤影响了嗅觉信号整合及感知^[37]。Siopi 等^[38]使用体质量 28~30 g 的雄性瑞士小鼠,通过 2% 氟烷麻醉后,从 36 cm 高度落下 50 g 重物撞击小鼠右侧头部。在撞击 10 d 后的嗅觉回避测试中,受伤小鼠回避醋酸的时间明显长于正常小鼠,而在伤后 12 周小鼠脑组织观察到,颅脑损伤导致了双侧 OB 出现明显的组织丢失。

该模型很好地模拟了机动车事故或跌倒中的闭合性头部损伤。该模型的优点如下:①操作简单,成本低;②花费时间短。缺点:①死亡率高,撞击后 5 min 内的死亡率可达 5%~15%;②可能会出现颅脑水肿、挫伤、出血和弥漫性轴索损伤。

6 神经系统相关性 OD 模型

6.1 帕金森病 (parkinson, PD) 模型

OD 被认为是 PD 一种非常早期的非运动症状,约 90% PD 患者均存在 OD 症状^[39]。其造模方法主要包括侧脑室注射 6-羟基多巴胺,腹腔注射 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶,鼻腔鱼藤酮给药及表达人 α -synuclein A53T 的转基因小鼠等等。

Ilkiw 等^[40]对成年雄性 Wistar 大鼠以 0.33 μL/min 的速度于双侧中脑黑质致密部输注 6 min 的 6-OH-DA (3 μg/μL),相关病理学检测发现 OB 肾小球层神经元丢失,行为学发现大鼠嗅觉识别能力下降。祝娃娃等^[41]对雄性 C57BL/6J 小鼠腹腔注射 MPTP 14 mg/kg,每隔 2 h 注射 1 次,共注射 4 次,14 d 后 MPTP 造模的小鼠在食物实验中嗅觉分辨能力及嗅

觉察能力相比正常小鼠明显下降。Chen 等^[42]给 8 周龄的雄性 C57BL/6 小鼠注射 25 mg/kg MPTP, 1 次/4 d, 共 10 次。1 h 后腹腔注射 250 mg/kg 丙磺舒。造模结束后发现 MPTP 小鼠寻找食物所花费时间明显长于正常小鼠。Sasajima 等^[43]使用 20~25 周龄雌性 BALB/c 小鼠进行造模, 将 0.35 mg/kg 鱼藤酮溶液注入小鼠鼻腔中, 1 次/d, 持续 2 周, 行为学检测发现小鼠出现嗅觉明显减退, OB 中胆碱能神经元数量明显减少。章素芳等^[44]发现表达人 α -synuclein A53T 的转基因小鼠更易产生对人神经元有害的可溶性二聚体, 为探究其与 OD 之间的联系, 以 prp 为启动子, 转入 A53T 突变型 α -synuclein 基因的转基因小鼠 (transgenic, TG), 通过转棒实验与嗅觉行为学实验发现, 在小鼠随意运动能力尚未受影响时, TG 小鼠对气味的辨别能力、气味记忆能力及寻找食物的能力即出现明显下降, 同时脑黑质 TH 阳性细胞数量较对照组小鼠未出现明显减少, 该研究提供了一个帕金森病早期 OD 发病机制的理想模型。综上所述, 使用不同化学物质诱导大鼠和小鼠的 PD 模型均表现出嗅觉功能障碍的特点, 该类模型主要通过影响 OB 中神经元的数量而造成嗅觉功能障碍。

6.2 阿尔兹海默症 (alzheimer's disease, AD)

有研究表明^[45], AD 患者早期即可出现 OD, 并且其出现时间早于认知障碍、记忆下降等典型 AD 临床症状, 因此 OD 可能作为早期诊断 AD 的依据之一。结果显示^[46], AD 患者出现 OD 的原因很可能是神经元缺失、淀粉样蛋白沉积以及神经纤维缠结等因素影响了与嗅觉传导、处理相关的大脑区域, 从而导致嗅觉功能损伤。常用的小鼠模型有 β -淀粉样前体蛋白 APP 转基因模型、APP/PS1 双转基因模型、P301 L-tau 转基因模型、APP/PS1/tau 三转基因小鼠模型等。

6.2.1 β -淀粉样前体蛋白 (amyloid- β precursor protein, APP) 转基因模型

Wesson^[47]将包含双重突变 Lys670->Asn, Met671->Leu 的人类 APP695 插入到小鼠 ion 蛋白粘粒载体, 即可得到 APP 转基因小鼠。通过气味交叉习惯化试验发现小鼠短期嗅觉功能下降, 气味辨别能力受损。具体方法如下: 在小鼠依次放入沾有不同气味的棉棒, 20 s/次, 间隔 30 s 放下 1 支棉棒。每种气味试验 4 次, 记录小鼠对气味调查时间。组织病理学显示, 3 月龄的 APP 小鼠嗅觉系统中淀粉样蛋白和 A β 沉积, 最早可在 OB 中的肾小球层中

观察到非纤维性 A β 的沉积。

6.2.2 APP/PS1 双转基因模型

Hu 等^[48]采用 2 种质粒将小鼠/人淀粉样前体蛋白 (mouse/human amyloid precursor protein, Mo/HuAPP695swe) 和突变的人早老素 1 (presenilin 1, PS1-d Δ 9) 基因分别转入小鼠细胞, 分别由各自的小鼠肌蛋白启动子元件控制其表达, 使小鼠大脑中出现年龄依赖性淀粉样蛋白斑块沉积。通过电生理记录发现 3 月龄的 APP/PS1 小鼠 OB 信息输出的局部抑制环路出现了突触前损伤, 导致其嗅觉功能下降。行为学上通过习惯化/去习惯化测试以及气味识别实验发现小鼠嗅觉功能及嗅觉辨别能力下降。研究^[49]表明, APP/PS1 小鼠 OB 中颗粒细胞层面积减少, 对熟悉气味的保留上存在缺陷。在分子水平上, APP/PS1 小鼠显示出 OB 代谢稳态失衡, 主要是由于大量代谢物和脂类 (氨基酸、酰基肉碱、磷脂和脂肪酸等) 的正常水平发生变化。APP/PS1 小鼠 3 个月时, 可发现 OB 血管壁中出现少量 β -淀粉样蛋白, 6 月龄时, β -淀粉样蛋白继续增加, 引起与细胞骨架重组有关的特定蛋白质介质的改变, 导致 OB 水平上细胞内信号、囊泡运输和结构稳定的失衡, OB 中存在中度细胞骨架破坏伴随突触可塑性损伤。

6.2.3 APP/PS1/tau 三转基因小鼠模型

Cassano 等^[50]先由 PSIMI46 V 单转基因雌雄小鼠交配得到 PS1 纯合子小鼠, 再将 APPswe 和 TauP301L 两种突变基因显微注射入纯合子的胚胎干细胞种, 得到的小鼠筛选后得到三转基因小鼠, 该模型表现出严重的气味记忆缺陷, 在 OB 中未观察到 A β 和 tau 免疫反应, 但在梨状核、眶额皮质以及海马中存在明显的免疫染色, 且具有严重的嗅觉缺陷。

6.2.4 P301 L-tau 转基因模型

Hu 等^[51]将表达人 tau 基因的质粒 pR5 显微注射到 F1 雄性小鼠原核中, 产生表达人类 tau 基因的 P301L tau 转基因小鼠 (tau 小鼠), tau 小鼠的嗅觉功能及气味识别能力均落后于野生型 (wild type, WT) 小鼠, 病理学显示小鼠各脑区均有人 P301L Tau (Tau-13) 表达, 早期在内嗅区出现 Tau 病理, 然后扩散到颞叶和额叶的新皮质和海马区, 该研究表明与 OD 可能与 tau 小鼠 OB、额叶和颞叶的病理性 Tau 负荷相关。陈晓程等^[52]使用微量注射泵以 0.05 μ L/min 的速度将 1 μ L 的 AAV9-CAG-Tau (P301L)-EGFP-WPRE-pA 病毒注射到 3 月龄雄性 C57B/L6 小鼠的目标脑区, 以建立 P301 L-tau 转基

因小鼠模型。研究表明,tau 小鼠中转基因 tau 蛋白在小鼠内侧嗅皮层的表达可诱导内源性 tau 蛋白过度磷酸化,并在海马积聚,抑制神经元活性,从而导致海马依赖的非空间嗅觉记忆受损。

6.2.5 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 侧脑室注射

Alvarado-Martínez 等^[53]将 8 周龄 Wistar 大鼠以 0.2 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的速率双侧脑室各注射 100 pmolA β , 5 min 后,拔出针并缝合皮肤。注射当天处死大鼠并取出 OB 制成切片,测量 OB 网络活性显示低电压神经元活性,表明 A β 对 OB 网络活动呈抑制作用。

6.3 OB 切除模型

小鼠的 OB 切除术通常用于制作抑郁症模型。其具体操作方法为:对小鼠深度麻醉后,测试趾夹无反应后,固定小鼠头部,剔除背颅骨,沿正中矢状轴做 1 个大约 1 cm 的切口,以连接眼球中心的视线为中心。然后使用牙科钻部分暴露 OB,通过在额鼻的缝合线和前囟之间的中点。然后,在手术显微镜下吸出球,用明胶海绵填塞住筛板上方,用骨蜡封闭开颅,用创口夹封闭切口。于伤口边缘应用三联抗生素恒速,以减少感染的风险。术后动物在加温的小室中恢复,并接受 3 mg/mL 的对乙酰氨基酚溶液 3 d。食物埋藏试验中显示小鼠出现 OD^[54]。

6.4 神经系统相关性 OD 模型的特点

该类模型大致可分为与 PD 相关的 OD、与 AD 有关的 OD 以及 OB 切除。PD 相关 OD 的动物模型多使用注射药物的方式造模,其具有操作简便,可重复性高等优点。AD 相关 OD 模型大多使用转基因模型,其操作要求较高,造价昂贵,但其能较好地模拟 AD 临床行为和病理特征。OB 切除模型手术难度较大,可能导致颅内感染、脑脊液漏、大脑皮质扩散性凹陷及炎症等多种并发症。

7 小 结

OD 的病因具有高度的异质性,不同的病因和发病机制需要对应不同的临床治疗方法和预测预后。因此,建立与特定类型 OD 相匹配的动物模型对于深入探究 OD 的病因病机、诊疗方法以及预后评估具有重要意义。随着研究的深入,可供选择的模型种类也随之增多,但目前 OD 模型还存在以下问题:尽管 OD 模型有着较为完善的造模原理及方法,但少有规范统一的药物剂量、时间、给药方式等,且每个疾病成模标准及评价方法不一,多根据各课题组经验进行调整,难以形成标准的造模体系;另外尚有部分疾病模型也可导致 OD,但没有相应的嗅

觉功能测量,如亨廷顿病转基因模型、慢性鼻窦炎模型中大肠杆菌溶液鼻腔滴注模型等。

综上所述,OD 病因存在高度异质性,不同的病因、发病机制对应着不同的临床治疗与预后,建立有效对应类型的 OD 动物模型,可全面具体地探究 OD 的病因、发病机制、治疗及预后。

参考文献:

- [1] Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, et al. Position paper on olfactory dysfunction: 2023 [J]. *Rhinology*, 2023. doi:10.4193/Rhin22.483
- [2] Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, et al. Position paper on olfactory dysfunction: 2023 [J]. *Rhinology*, 2023, 61(33): 1-108. doi: 10.4193/Rhin22.483
- [3] 邢栋, 魏宏权. 使用 3-甲基吲哚制作嗅觉障碍模型的研究进展[J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2020, 28(3): 226-229. doi: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2020.03.016
XING Dong, WEI Hongquan. Research Progress in the use of 3-methylindole as a model of olfactory dysfunction [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine*, 2020, 28(3): 226-229. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2020.03.016
- [4] Kim BY, Park J, Kim E, et al. Olfactory ensheathing cells mediate neuroplastic mechanisms after olfactory training in mouse model[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34(2): 217-229. doi:10.1177/1945892419885036
- [5] Miller MA, O'Bryan MA. Ultrastructural changes and olfactory deficits during 3-methylindole-induced olfactory mucosal necrosis and repair in mice[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2003, 27(1): 13-21. doi:10.1080/01913120309944
- [6] Dibattista M, Al Koborssy D, Genovese F, et al. The functional relevance of olfactory marker protein in the vertebrate olfactory system: a never-ending story [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 383(1): 409-427. doi:10.1007/s00441-020-03349-9
- [7] Kim JW, Hong SL, Lee CH, et al. Relationship between olfactory function and olfactory neuronal population in C57BL6 mice injected intraperitoneally with 3-methylindole[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 143(6): 837-842. doi:10.1016/j.otohns.2010.08.016
- [8] Bergström U, Giovanetti A, Piras E, et al. Methimazole-induced damage in the olfactory mucosa: effects on ultrastructure and glutathione levels [J]. *Toxicol Pathol*, 2003, 31(4): 379-387. doi: 10.1080/01926230390201101
- [9] Ueha R, Ueha S, Sakamoto T, et al. Cigarette smoke delays regeneration of the olfactory epithelium in mice [J]. *Neurotox Res*, 2016, 30(2): 213-224. doi:10.1007/

s12640-016-9617-5

- [10] Baba M, Itaka K, Kondo K, et al. Treatment of neurological disorders by introducing mRNA in vivo using polyplex nanomicelles [J]. *J Control Release*, 2015, 201: 41-48. doi:10.1016/j.jconrel.2015.01.017
- [11] Goldstein BJ, Choi R, Goss GM. Multiple polycomb epigenetic regulatory proteins are active in normal and regenerating adult olfactory epithelium [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2018, 3 (5): 337-344. doi: 10.1002/lio2.180
- [12] Bergman U, Ostergren A, Gustafson AL, et al. Differential effects of olfactory toxicants on olfactory regeneration [J]. *Arch Toxicol*, 2002, 76(2): 104-112. doi:10.1007/s00204-002-0321-2
- [13] Ahn S, Choi M, Kim H, et al. Transient anosmia induces depressive-like and anxiolytic-like behavior and reduces amygdalar corticotropin-releasing hormone in a ZnSO₄-induced mouse model [J]. *Chem Senses*, 2018, 43(4): 213-221. doi:10.1093/chemse/bjy008
- [14] Takahashi K, Tsuji M, Nakagawasai O, et al. Donepezil prevents olfactory dysfunction and α -synuclein aggregation in the olfactory bulb by enhancing autophagy in zinc sulfate-treated mice [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 438: 114175. doi:10.1016/j.bbr.2022.114175
- [15] McBride K, Slotnick B, Margolis FL. Does intranasal application of zinc sulfate produce anosmia in the mouse An olfactometric and anatomical study [J]. *Chem Senses*, 2003, 28 (8): 659-670. doi: 10.1093/chemse/bjg053
- [16] Hsieh H, Horwath MC, Genter MB. Zinc gluconate toxicity in wild-type vs. MT1/2-deficient mice [J]. *Neurotoxicology*, 2017, 58: 130-136. doi:10.1016/j.neuro.2016.12.003
- [17] Ueha R, Ueha S, Kondo K, et al. Damage to olfactory progenitor cells is involved in cigarette smoke-induced olfactory dysfunction in mice [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(3): 579-586. doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.009
- [18] Sahin E, Ortug G, Ortug A. Does cigarette smoke exposure lead to histopathological alterations in the olfactory epithelium An electron microscopic study on a rat model [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2018, 42(5): 440-447. doi:10.1080/01913123.2018.1499685
- [19] Ngwa HA, Kanthasamy A, Jin HJ, et al. Vanadium exposure induces olfactory dysfunction in an animal model of metal neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2014, 43: 73-81. doi:10.1016/j.neuro.2013.12.004
- [20] Hsia AY, Vincent JD, Lledo PM. Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb [J]. *J Neurophysiol*, 1999, 82(2): 1082-1085. doi:10.1152/jn.1999.82.2.1082
- [21] Colín-Barenque L, Bizarro-Nevares P, González Villalva A, et al. Neuroprotective effect of carnosine in the olfactory bulb after vanadium inhalation in a mouse model [J]. *Int J Exp Pathol*, 2018, 99 (4): 180-188. doi:10.1111/iep.12285
- [22] Foster ML, Rao DB, Francher T, et al. Olfactory toxicity in rats following manganese chloride nasal instillation; a pilot study [J]. *Neurotoxicology*, 2018, 64: 284-290. doi:10.1016/j.neuro.2017.09.004
- [23] Liang CQ, Yang ZX, Zou QY, et al. Construction of an irreversible allergic rhinitis-induced olfactory loss mouse model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513 (3): 635-641. doi:10.1016/j.bbrc.2019.03.110
- [24] Steiner UC, Bischoff S, Valaperti A, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without NSAID intolerance [J]. *Rhinology*, 2020, 58(6): 544-549. doi:10.4193/Rhin19.423
- [25] Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants-past, present and future [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25 (4): 453-472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016
- [26] Sultan B, May LA, Lane AP. The role of TNF- α in inflammatory olfactory loss [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121 (11): 2481-2486. doi:10.1002/lary.22190
- [27] Turner JH, May L, Reed RR, et al. Reversible loss of neuronal marker protein expression in a transgenic mouse model for sinusitis-associated olfactory dysfunction [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(3): 192-196. doi:10.2500/ajra.2010.24.3460
- [28] Jornot L, Cordey S, Caruso A, et al. T lymphocytes promote the antiviral and inflammatory responses of airway epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (10): e26293. doi:10.1371/journal.pone.0026293
- [29] Pozharskaya T, Lane AP. Interferon gamma causes olfactory dysfunction without concomitant neuroepithelial damage [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(11): 861-865. doi:10.1002/alr.21226
- [30] Ye J, He JP, Liu ZJ. Olfactory mucosal microstructural changes in a rat model of acute rhinosinusitis with dysosmia [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13 (2): 3859-3868. doi:10.4238/2014.May.16.11
- [31] Kanaya K, Kondo K, Suzukawa K, et al. Innate immune responses and neuroepithelial degeneration and regeneration in the mouse olfactory mucosa induced by intranasal administration of Poly(I: C) [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 357(1): 279-299. doi:10.1007/s00441-014-1848-2
- [32] Tian J, Pinto JM, Cui XL, et al. Sendai virus induces persistent olfactory dysfunction in a murine model of PVOD via effects on apoptosis, cell proliferation, and

- response to odorants [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (7): e0159033. doi:10.1371/journal.pone.0159033
- [33] Ye Q, Zhou J, He Q, et al. SARS-CoV-2 infection in the mouse olfactory system [J]. *Cell Discov*, 2021, 7 (1): 49. doi:10.1038/s41421-021-00290-1
- [34] Xie C, Habif JC, Ukhanov K, et al. Reversal of ciliary mechanisms of disassembly rescues olfactory dysfunction in ciliopathies [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(15): e158736. doi:10.1172/jci.insight.158736
- [35] Zhang C, Wang X. Initiation of the age-related decline of odor identification in humans: A meta-analysis [J]. *Ageing Research Reviews*, 2017, 40: 45-50. doi:10.1016/j.arr.2017.08.004
- [36] Seo Y, Ahn JS, Shin YY, et al. Mesenchymal stem cells target microglia via galectin-1 production to rescue aged mice from olfactory dysfunction [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 153: 113347. doi:10.1016/j.biopha.2022.113347
- [37] 刘一帆, 姚淋尹, 郭怡辰, 等. 外伤性嗅觉障碍患者的临床特点及随访研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31 (22): 1726-1731. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.22.006
- LIU Yifan, YAO Linyin, GUO Yichen, et al. Differences in clinical features of post-traumatic olfactory dysfunction and non-post-traumatic olfactory dysfunction: a follow-up study [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2017, 31 (22): 1726-1731. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.22.006
- [38] Siopi E, Calabria S, Plotkine M, et al. Minocycline restores olfactory bulb volume and olfactory behavior after traumatic brain injury in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29 (2): 354-361. doi:10.1089/neu.2011.2055
- [39] 王嘉玲, 徐岩, 曹学兵. 帕金森病中嗅觉障碍机制的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39 (4): 283-285. doi:10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.020
- WANG Jialing, XU Yan, CAO Xuebing. Research progress on the mechanism of olfactory dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2022, 39 (4): 283-285. doi:10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.020
- [40] Ilkiw JL, Kmita LC, Targa ADS, et al. Dopaminergic lesion in the olfactory bulb restores olfaction and induces depressive-like behaviors in a 6-OHDA model of Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (2): 1082-1095. doi:10.1007/s12035-018-1134-5
- [41] 祝娃娃, 王健达, 张险峰, 等. MPTP 致帕金森病小鼠嗅觉障碍的机制研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37 (10): 904-907. doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0481
- ZHU Wawa, WANG Jianda, ZHANG Xianfeng, et al. The mechanism of olfactory impairment in MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease [J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2020, 37 (10): 904-907. doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0481
- [42] Chen Y, Zhang QS, Shao QH, et al. NLRP3 inflammatory pathway is involved in olfactory bulb pathological alteration induced by MPTP [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40 (8): 991-998. doi:10.1038/s41401-018-0209-1
- [43] Sasajima H, Miyazono S, Noguchi T, et al. Intranasal administration of rotenone to mice induces dopaminergic neurite degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40 (1): 108-112. doi:10.1248/bpb.b16-00654
- [44] 章素芳, 李丽喜, 倪俊, 等. 模拟帕金森病的表达人 α -synucleinA53T 转基因小鼠的早期嗅觉功能观察 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2012, 32 (8): 1043-1049. doi:10.3969/j.issn.1674-8115.2012.08.018
- ZHANG Sufang, LI Lixi, NI Jun, et al. Olfactory dysfunction of human α -synucleinA53T transgenic mice in simulation of early symptoms of Parkinson's disease [J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*, 2012, 32 (8): 1043-1049. doi:10.3969/j.issn.1674-8115.2012.08.018
- [45] 路书彦, 黄汉昌, 姜招峰. 嗅觉障碍与阿尔茨海默病的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (8): 2288-2290. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2015.08.133
- LU Shuyan, HUANG Hanchang, JIANG Zhaofeng. Relationship between olfactory dysfunction and Alzheimer's disease [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35 (8): 2288-2290. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2015.08.133
- [46] 林丽珍, 范杰诚, 郭培武, 等. 神经退行性疾病动物模型嗅觉障碍的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29 (2): 268-274. doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.02.019
- LIN Lizhen, FAN Jiecheng, GUO Peiwu, et al. Research progress in animal models of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases [J]. *Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica*, 2021, 29 (2): 268-274. doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.02.019
- [47] Wesson DW, Levy E, Nixon RA, et al. Olfactory dysfunction correlates with amyloid-beta burden in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (2): 505-514. doi:10.1523/JNEUROSCI.4622-09.2010
- [48] Hu B, Geng C, Guo F, et al. GABAA receptor agonist muscimol rescues inhibitory microcircuit defects in the olfactory bulb and improves olfactory function in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 108: 47-57. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2021.08.003
- [49] Lachén-Montes M, González-Morales A, de Morentin

- XM, et al. An early dysregulation of FAK and MEK/ERK signaling pathways precedes the β -amyloid deposition in the olfactory bulb of APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Proteomics*, 2016, 148: 149-158. doi:10.1016/j.jprot.2016.07.032
- [50] Cassano T, Romano A, Macheda T, et al. Olfactory memory is impaired in a triple transgenic model of Alzheimer disease [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 224 (2): 408-412. doi:10.1016/j.bbr.2011.06.029
- [51] Hu Y, Ding WT, Zhu XN, et al. Olfactory dysfunctions and decreased nitric oxide production in the brain of human P301L tau transgenic mice [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(4): 722-730. doi:10.1007/s11064-015-1741-8
- [52] 陈晓程, 梁胜祥, 林冰冰, 等. P301L-Tau 模型小鼠内嗅皮层-海马神经纤维变化与记忆功能障碍的相关性及其分子机制研究[J]. *康复学报*, 2023, 33(2): 136-141. doi:10.3724/SP.J.1329.2023.02007
- CHEN Xiaocheng, LIANG Shengxiang, LIN Bingbing, et al. Correlation analysis of the entorhinal cortex-hippocampus nerve fiber changes and memory dysfunction in P301L-tau mouse model and molecular mechanism [J]. *Rehabilitation Medicine*, 2023, 33(2): 136-141. doi:10.3724/SP.J.1329.2023.02007
- [53] Alvarado-Martínez R, Salgado-Puga K, Pe a-Ortega F. Amyloid beta inhibits olfactory bulb activity and the ability to smell[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75745. doi:10.1371/journal.pone.0075745
- [54] Coppola DM, Parrish Waters R. The olfactory bulbectomy disease model: a re-evaluation[J]. *Physiol Behav*, 2021, 240: 113548. doi:10.1016/j.physbeh.2021.113548
- (编辑:李纬)

(上接第 157 页)

- [54] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257. doi:10.1038/bjc.1972.33
- [55] Fleisher TA. Apoptosis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997, 78(3): 245-249. doi:10.1016/S1081-1206(10)63176-6
- [56] Kashyap D, Garg VK, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: role in cancer development and prognosis[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2021, 125: 73-120. doi:10.1016/bs.apcsb.2021.01.003
- [57] Tang M, Dong X, Xiao LB, et al. CPT1A-mediated fatty acid oxidation promotes cell proliferation via nucleoside metabolism in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 331. doi:10.1038/s41419-022-04730-y
- [58] Qi CL, Huang ML, Zou Y, et al. The IRF2/CENP-N/AKT signaling axis promotes proliferation, cell cycling and apoptosis resistance in nasopharyngeal carcinoma cells by increasing aerobic glycolysis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 390. doi:10.1186/s13046-021-02191-3
- [59] Liang YS, Feng GF, Wu L, et al. Caffeic acid phenethyl ester suppressed growth and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by inactivating the NF- κ B pathway [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 1335-1345. doi:10.2147/dDDT.s199182
- [60] Wang TT, Chen ZZ, Xie P, et al. Isoliquiritigenin suppresses the proliferation and induced apoptosis via miR-32/LATS2/Wnt in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172352. doi:10.1016/j.ejphar.2019.04.033
- (编辑:李纬)