

嗅觉训练在慢性鼻窦炎伴嗅觉障碍患者中的研究进展

温楠楠, 曹守明, 周小英, 吴海莺

昆明医科大学第二附属医院 耳鼻咽喉科, 云南 昆明 650000

摘要 : 慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是鼻窦黏膜的一种慢性炎症性疾病, 分为伴鼻息肉型和不伴鼻息肉型, 其中以嗅觉障碍为主要症状的患者约占80%, 本研究从 CRS 患者嗅觉功能障碍的现状、影响因素及干预措施方面探究嗅觉训练 (olfactory training, OT) 的可行性、科学性, 由于嗅觉系统的神经具有明显的可塑性, 从而在刺激嗅觉方面为治疗提供了可能性, 现有许多研究证实 OT 对改善嗅觉障碍显著有效。本研究以期国内临床治疗嗅觉障碍提供重要的指导意义, 为未来的治疗提供了新的方向和思路, 从而有效的提高内镜术后 CRS 患者的生活质量。

关键词 : 嗅觉训练; 慢性鼻窦炎; 嗅觉减退; 溴素

Progress of olfactory training in patients with chronic sinusitis with olfactory disorders

Wen Nannan, Cao Shouming, Zhou Xiaoying, Wu Haiying

Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000

Abstract : Chronic sinusitis (chronic rhinosinusitis, CRS) is a chronic inflammatory disease of the paranasal sinus mucosa, Divided into associated nasal polyp type and no associated nasal polyp type, About 80% of the patients with olfactory disorders as the main symptom, This study explored the olfactory training from the current situation, influencing factors and intervention measures of olfactory dysfunction in CRS patients (olfactory training, OT) of the feasibility, the scientific nature, Given the apparent neural plasticity of the olfactory system, Thus offering the possibility of treatment in terms of stimulating olfaction, Many existing studies confirm that OT is significantly effective in improving olfactory disorders. This study aims to provide important guiding significance for domestic clinical treatment of olfactory disorders, and provide a new direction and ideas for future treatment, so as to effectively improve the quality of life of CRS patients after endoscopy.

Keywords : olfactory training; chronic sinusitis; hyposmia; bromide

嗅觉, 是人类最古老的感觉之一, 在我们的日常生活中扮演着重要作用。它像是一个隐形的守护者, 时刻调节着我们的情绪, 引导我们避开潜在的威胁, 从而减少了可能受到的伤害。嗅觉障碍不仅仅会造成患者生活质量下降, 往往也会导致严重的精神心理问题, 如抑郁等^[1], 而造成嗅觉功能障碍的最常见病因就是 CRS (67%), 其他还包括病毒感染 (14%)、创伤性 (6%)、先天性、特发性、神经系统疾病、药物性、内分泌紊乱和正常衰老^[2]。

一、研究背景

CRS (chronic rhinosinusitis, CRS) 是鼻窦黏膜的一种慢性炎症性疾病, 分为伴鼻息肉型和不伴鼻息肉型, 也是耳鼻咽喉科最常见的一种疾病, 其中83%的 CRS 患者伴有嗅觉功能障碍 (OD), 而慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP) 患者的 OD 患病率更是高达94%^[3], 而我国的 CRS 患病率为80%, 其中 OD 在 CRS 患者中普遍存在。既往研究表明, 经内镜手术后的 CRS 患者术后的嗅觉恢复情况并不理想甚至出现严重的嗅觉障碍。因此, 临床上对伴有嗅觉障碍的 CRS 患者的治疗不但需要手术彻底清除病变, 还应重视术后患者嗅觉功能的恢复的情况^[4]。由于嗅觉

系统的神经具有可塑性, 从而在刺激嗅觉方面为治疗提供了可能性, 研究表明长期、规律的暴露于某些气味中, 对于刺激嗅觉神经, 重塑嗅觉系统有着重大帮助^[5]。现许多研究证实 OT 对改善嗅觉障碍显著有效。

二、OT 的概念及机制

1. OT 的概念。2009 年, Hummel 等首次提出 OT (OT)。最初包括规律系统地暴露在四种选定的气味剂 (苯乙醇-玫瑰; 桉树醇-桉树; 香茅醛-柠檬; 丁香酚-丁香), 每天两次, 持续 12 周。其中 28% 的患者表现出临床显著改善, 相比之下, 6% 未接

受 OT 的患者自发恢复^[6]。由此可见, OT 就是指通过定期、重复的主动吸嗅暴露的各种类型气味, 从而改善嗅觉功能和嗅觉灵敏度^[7]。

2. OT 的机制。哺乳动物的嗅觉系统可以终身再生, 嗅上皮既是嗅觉接收和传导的重要结构也是唯一能够终生再生的神经上皮^[8]。气味刺激对于正常嗅觉功能的维持及嗅觉中枢的成熟均有重要作用, 可提高嗅觉的敏感性及嗅觉的识别能力; 适当时机的的气味刺激对于损伤后嗅神经元的再生及发育也起着至关重要的作用^[9], 这为 OT 治疗嗅觉障碍提供了可靠的理论基础, 并可在一定程度上改变嗅上皮的空间分布模式^[10]; 反之, 嗅觉剥夺不仅可明显减少结构与功能外, 长期的气味刺激还可能延缓阿尔茨海默病和帕金森病的病。研究发现反复的嗅觉刺激可以增加受试者嗅上皮的电位反应, 提示 OT 可能通过增加人类嗅神经元的数量而参与嗅上皮的重塑。除了直接参与嗅上皮的重塑外, OT 也可明显增加嗅球的体积, 改善嗅觉相关脑皮层的网络连接, 可见 OT 对于中枢系统的重塑中也起到重要作用。

大量研究中 OT 常应用 4 种强烈气味 (苯乙醇, 桉树醇, 香茅醛和丁香酚) 来刺激嗅神经的恢复。随后的研究针对 OT 的气味种类进行了改良, 如增加嗅剂种类至 12 种、应用复合物嗅剂等。由于嗅剂系统的再生周期较长, OT 应注意保证足够的训练周期甚至可以延长训练周期。近年来, 随着 OT 自常规的训练方法不断发展, 至今已经有不少研究者进行自行改进, 设计出具有针对性更强且疗效可靠的修改版训练方法。

三、嗅觉训练在慢性鼻窦炎伴嗅觉障碍患者中的训练方法

(一) 基于多维度气味刺激的嗅觉激活技术

嗅觉训练的核心在于通过系统化、分层次的气味暴露重建嗅觉神经通路的敏感性, 其中针对慢性鼻窦炎患者鼻腔黏膜水肿、嗅区气流受阻的病理特点, 需选择具有明确生物活性的气味分子作为刺激源, 如丁香酚、桉叶醇等挥发性芳香化合物, 这类物质不仅能够穿透水肿黏膜与嗅觉受体结合, 其抗菌消炎特性还可辅助改善鼻腔微环境。训练时要求患者每日进行两次集中训练, 每次选取 4–6 种不同类别的气味物质 (花香、果香、木香、辛香等), 每种气味需保持 10–15 厘米的嗅闻距离, 通过缓慢深呼吸进行 20 秒的深度感知, 重点强化嗅觉皮层对气味特征的编码能力。训练过程中需遵循“由简到繁”的递进原则, 初期采用单一气味刺激以建立基础嗅觉记忆, 后期逐步引入混合气味组合, 模拟真实环境中的复杂气味场景, 以此增强嗅球对气味成分的解码与整合功能。为保证训练效果的可控性与持续性, 需建立个体化气味浓度梯度调节机制。初始阶段使用标准浓度 (0.5%–1%) 精油进行基础感知, 随着嗅觉阈值提升, 逐步将浓度提升至 2%–3%, 通过增强嗅觉受体细胞的电信号传递强度促进神经重塑。

(二) 整合神经可塑性的长期训练策略

慢性鼻窦炎伴发的嗅觉障碍具有病程迁延、恢复缓慢的特点, 需构建贯穿疾病全程的阶梯式训练体系, 其中在急性炎症

期, 当鼻腔黏膜充血严重影响气味分子扩散时, 可采用“替代性嗅觉刺激”方案, 通过三叉神经末梢的温度觉、触觉协同激活 (如薄荷醇冷感刺激、辣椒素温热刺激), 利用多模态感觉整合机制维持嗅中枢的基础活性, 防止长期失用导致的嗅觉神经网络萎缩。进入慢性缓解期后, 训练重心需转向精细化气味辨别能力培养, 借助数字化嗅觉训练设备实时记录患者对不同浓度梯度的反应阈值, 通过动态调整训练参数实现精准神经调控。此阶段可引入“气味记忆回溯”技术, 要求患者闭目回忆特定气味的感官特征并尝试进行语言描述, 该过程能够激活前额叶皮层与海马体的功能连接, 强化嗅觉信息的存储与提取效率。其次, 长期训练需建立跨周期的适应性调节机制。前 3 个月以密集训练为主 (每日 2 次, 每次 20 分钟), 重点修复受损的嗅觉受体细胞与嗅丝传导功能; 第 4–6 个月转为维持性训练 (每日 1 次), 通过间歇性高强度刺激巩固神经突触连接稳定性; 6 个月后实施“脉冲式训练” (每周 3 次), 结合环境气味随机暴露维持嗅中枢动态平衡。

四、国内外现状

2017 年, 发布的《嗅觉障碍诊断和治疗专家共识》、欧盟发布欧洲嗅觉障碍诊疗意见书《Position paper on olfactory dysfunction》, 都表明嗅觉障碍越来越引起学者们的关注。CRS 作为嗅觉障碍的常见原因, 病因尚不完全清楚, 嗅觉障碍的发生率为 61% ~ 83%。然而, 嗅觉的失灵除了外伤性, 也可能是鼻息肉或鼻腔黏膜的水肿, 这些看似微不足道的变化导致的嗅觉的障碍。在国内, 尽管嗅觉障碍的普遍存在, 但相关研究却寥寥无几。即便经过鼻内镜手术及术后的精心护理, 患者的鼻腔结构得以恢复, 嗅觉的恢复却往往不如预期。对于这一原因, 目前的研究尚未有一致的答案。汪学勇等的研究结果显示, 分型分期 (病变严重程度)、变态反应、随访时间为内镜术后嗅觉能否改善的影响因素, 而病程、年龄等因素与嗅觉恢复无关。边志刚等的研究表明: 在病情分级、变应性鼻炎、病程、年龄、性别等因素中, 只有病情分级与鼻窦术后嗅觉恢复有关; Litvack 等研究表明吸烟史、年龄、阿司匹林耐受不良、哮喘影响鼻窦炎患者术后嗅觉恢复。

CRS 是一种高度异质性疾病, 其发病与解剖结构、遗传及环境等多种因素有关²⁶。CRS 的免疫病理学特点可影响疾病的临床表型、治疗反应和预后。由于选定的人群、嗅觉功能评估方法, 以及对嗅觉障碍定义差异, 从而导致嗅觉障碍的发病率在国内外文献报道中差异很大。根据相关研究的调查, 美国嗅觉障碍的发病率为 1.4% 至 40%, 而韩国, 稳定在 4.5%。欧洲地区的发病率则在 7.6% 至 20%。而我国的比率达到 2.4%。鼻塞、脓涕, 伴随头面部的压迫性疼痛, 以及嗅觉功能的降低甚至消失, 构成了 CRS 的临床表征。治疗 CRS 涉及药物与手术。药物治疗涵盖以下类别: 糖皮质激素、抗菌药物、促进黏液溶解排出的制剂、减充血剂、中药以及鼻腔清洗等。药物治疗无效是, 采用内镜下鼻窦手术, 即所谓的 ESS。

通过消除嗅区与气体流通路径的物理障碍, 鼻内镜鼻窦手术

旨在促使气体分子与嗅觉神经末梢的嗅纤毛表面特定受体相结合,进而实现嗅觉功能的恢复。手术后,超过半数的嗅觉严重受损患者未见显著好转,或许是因为病状持续时间过长,导致嗅上皮发生了不可逆转的改变,研究者注意到术后并发 OD 的患者其黏膜中嗜酸粒细胞的数量显著上升,这一发现揭示了过敏反应与嗅觉恢复情况之间的密切联系。综上所述,医护人员应在术后指导患者进行相应转归训练并定期随访,促进嗅觉功能恢复。

五、研究意义

嗅觉功能障碍(OD)可分为传导型、感音神经性和混合型。在传导损失中,常见的鼻息肉和 CRS 因吸入的气味无法进入嗅裂。尝试的治疗方法包括内科(局部和全身类固醇)和外科手术(鼻窦手术等)治疗。Hummel 等人研究了 OT(OT)在一组因感染后、创伤后或特发性病因导致嗅觉丧失的患者中的有效性。尽管对鼻窦疾病患者的研究有限,但 OT 已显示出作为 OD 多种原因(鼻窦疾病除外)的替代治疗方式的前景。而 CRS 术后 OD 的治疗选择有限,与其他治疗相比,非侵入和低成本 OT 因其安全性

高、依从性好、易实施且有一定疗效而受到推崇。OT 作为治疗嗅觉障碍的新手段,其机制、治疗方案尚需进行深入探索,以期提出更为规范、有效、个体化的训练方案。尽管 OT 应用于嗅觉障碍的临床治疗仅有近 10 年的时间,但芳香疗法用于治疗认知功能障碍、抑郁、焦虑、疼痛、高血压、睡眠障碍、性功能障碍等已有悠久的历史。

通过对以往的 OT 研究我们不难发现,临床上有关 OT 对 CRS 术后嗅觉恢复的研究非常少,大部分集中由上呼吸道感染及外伤引起的 OD。研究发现,结合了常规药物和 OT 的患者的嗅觉功能显著高于仅使用常规药物治疗的对照组,提示 OT 的疗效可靠,同时可改善患者临床症状。OT 作为治疗嗅觉障碍的一种创新型方法,其机制及疗程尚不明确,这些均有待更深入的研究,以期提出更规范、有效的治疗方案为临床应用提供新的治疗方案及新方向。此外,积极探索 OT 除改善嗅觉功能以外的作用,对于临床推广应用 OT 也将起到重要作用。目前有关 OT 对内镜术后 CRS 患者的疗效暂未有具体的学术报道。本研究将成为探讨 OT 及改良 OT 对内镜术后 CRS 患者嗅觉恢复的创新性研究,并且也对进一步发掘 OT 对除嗅觉障碍外其他的作用有着重要的意义。

参考文献

- [1] 邢栋, 魏宏权. OT 治疗嗅觉障碍的研究进展 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2022, 30(04): 317-320. DOI: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2022.04.021.
- [2] Dekeyser A, Huart C, Hummel T, Hox V. Olfactory Loss in Rhinosinusitis: Mechanisms of Loss and Recovery. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 18;25(8):4460. doi: 10.3390/ijms25084460. PMID: 38674045; PMCID: PMC11050448.
- [3] Kohli P, Naik AN, Harruff EE, Nguyen SA, Schlosser RJ, Soler ZM. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2017 Feb;127(2):309-320. doi: 10.1002/lary.26316. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27873345; PMCID: PMC5258829.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国 CRS 诊断和治疗指南 (2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001.
- [5] Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 2017 Mar 1;55(1):17-26. doi: 10.4193/Rhino16.195. PMID: 28040824.
- [6] Pieniak M., Oleszkiewicz A., Avaro V., Calegari F., Hummel T. Olfactory training—Thirteen years of research reviewed. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022; 141: 104853. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104853.
- [7] Pekala K, Chandra R K, Turner J H. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta analysis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(3): 299-307.
- [8] 汪涵, 邓鲤凌, 秦璇和. 基于小分子筛选的嗅上皮类器官培养体系的建立 [J]. 生物工程学报, 2023, 39(01): 318-336. DOI: 10.13345/j.cjb.220244.
- [9] Kikuta, Shu, Sakamoto, Takashi, Nagayama, Shin, et al. Sensory Deprivation Disrupts Homeostatic Regeneration of Newly Generated Olfactory Sensory Neurons after Injury in Adult Mice [J]. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2015, 35(6): 2657-2673.
- [10] Youngentob SL, Kent PF. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Res*. 1995 Jan 23;670(1):82-8. doi: 10.1016/0006-8993(94)01275-m. PMID: 7719728.