

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.04.006

· 综述 ·

## 嗅觉障碍与早期神经退行性疾病的研究进展

石姣姣, 梁珍, 左萍萍

**[摘要]** 嗅觉系统存在着增殖活跃、持续发生并定向分化及迁移的大量神经干细胞, 以适应不断变化的周围环境。而临床发现一些神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病的早期均有明显的嗅觉障碍。近年, 空气污染与嗅觉障碍的关系备受关注。本文介绍该领域的部分研究进展。

**[关键词]** 嗅觉障碍; 神经退行性疾病; 空气污染; 综述

**Advance in Dysosmia and the Early Neurodegenerative Diseases (review)** SHI Jiao-jiao, LIANG Zhen, ZUO Ping-ping. Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medical Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

**Abstract:** There are a large amount of neural stem cells in the olfactory system which have an active proliferation, ongoing and directional differentiation and migration in order to adapt to the changing environment. The clinical findings showed that the early stages of some neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease all presented dysosmia. In recent years, the relationship between air pollution and dysosmia attracts public concerns. This article introduced some research progresses in this field.

**Key words:** dysosmia; neurodegenerative diseases; air pollution; review

**[中图分类号]** R741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2014)04-0327-04

**[本文著录格式]** 石姣姣, 梁珍, 左萍萍. 嗅觉障碍与早期神经退行性疾病的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20(4): 327-330.

嗅觉系统富含多种神经介质和神经调节因子参与嗅觉传导, 而且是脑内神经干细胞(neural stem cell, NSC)发生、更新及迁移最集中的部位。临床发现, 在诸多的中枢神经系统疾病中, 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)与帕金森病(Parkinson's disease)的嗅觉障碍表现得格外突出, 甚至有人认为嗅觉障碍的评定是一种十分有价值的鉴别诊断早期AD和帕金森病的手段。除了遗传因素、神经递质和相关蛋白的影响之外, 环境污染也是造成嗅觉障碍的重要原因, 这方面国外的相关研究较多, 我们在此进行综述。

### 1 嗅球的构造与功能

在对哺乳类动物所有功能感觉的研究中, 嗅觉一直是最神秘的领域。人体的嗅觉体系包含 500 万个嗅觉神经, 在人类 12 对脑神经中排列第一。嗅觉神经将神经纤毛深入鼻腔黏膜中, 可直接把收到的嗅觉信息发送给大脑的嗅觉区, 并能辨别 1 万种以上的气味。嗅觉系统的一级神经元为嗅黏膜双极细胞, 其轴突形成嗅丝通过筛骨筛板直接投射到嗅球, 其内主要由僧帽细胞以及嗅纤维突触形成嗅神经球。

传统观念曾经认为中枢神经一旦遭到损伤是不可再生的。但上个世纪末以来, 生物学界最重要的进展就是发现在成年哺乳类动物脑内存在持续发生、增殖活跃、可定向迁移和分化的

NSC。NSC 主要存在于脑室下区和海马。其中脑室下区产生的 NSC 沿喙侧迁移流不断向嗅球迁移<sup>[1]</sup>。在生理条件下, 由脑室下区产生的 NSC 迁移到嗅球后, 全部分化为嗅球中间神经元即颗粒细胞, 参与不同气味的辨别、更新记忆, 从而使机体适应不断变化的外界环境<sup>[2]</sup>。

2004 年 Richard Axel 和 Linda B. Buck 主要研究气味和信息素怎样被鼻子首先发觉, 然后再被大脑转化成不同的感觉和行为而共获诺贝尔医学奖。然而在脑缺血等病理条件下, 嗅球的 NSC 除了分化为神经元之外, 还可分化为各种类型的胶质细胞, 参与神经的再生修复作用<sup>[3]</sup>。

另外, 在这里需要提及的是, 存在于嗅神经及嗅球神经层上的嗅鞘细胞是目前所发现的极少数中枢神经系统可再生的细胞之一, 其特点为终身具有神经再生功能, 还能够释放多种神经营养因子、神经黏附分子和支持因子, 被认为是髓鞘化能力最强的胶质细胞, 已逐渐被用于动物实验和临床治疗脊髓损伤<sup>[4]</sup>。

从目前发表的大量体外培养细胞移植治疗多种神经疾患的报道来看, 嗅鞘细胞是较为理想的选择。

### 2 AD 与帕金森病患者的嗅觉障碍

长期以来, 人们采用神经心理、神经生化及神经影像手段

基金项目: 国家重大科学研究计划“973”项目(No. 2010CB934002)。

作者单位: 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院药理室, 北京市 100005。作者简介: 石姣姣(1989-), 女, 汉族, 山东烟台人, 硕士研究生, 主要研究方向: 纳米药物新剂型研究。通讯作者: 左萍萍(1950-), 女, 汉族, 湖南长沙市人, 博士, 教授, 主要研究方向: 神经药理学与抗衰老。

试图对 AD 进行早期诊断和鉴别诊断, 但均存在一定的局限性。

从 20 世纪 80 年代开始就不断有报道 AD 患者普遍存在嗅觉障碍。这不仅发生在病症的早期, 而且随着病程进展逐渐加重, 包括嗅觉阈值障碍、嗅觉识别力减退、嗅觉鉴别力减退以及嗅觉记忆障碍。嗅觉障碍的程度与痴呆严重程度成正比<sup>[5]</sup>。

一组 110 例 AD 患者尸检资料显示嗅觉系统受累达 84%<sup>[6]</sup>。AD 患者脑内与嗅觉中枢相关的大脑颞叶、杏仁核及海马均存在显著的组织病理学改变, 如神经原纤维缠结、老年斑形成等。另外与嗅觉系统相关的脑组织中含有非常丰富的胆碱乙酰转移酶(choline acetyl transferase, ChAT)、乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)和其他神经递质在 AD 患者脑内减少, 被认为是嗅觉障碍发生的病理生理基础。

Morgan 等提出, 嗅觉通路可能是 AD 最早受累的病变部位。因此学者们提出嗅觉障碍可作为早期诊断 AD 的指标之一<sup>[7]</sup>。若与神经心理学、神经生化、神经影像检查相结合, 必将大大提高其诊断的特异性。近年北京协和医院耳鼻喉科朱莹莹对大鼠 AD 模型各级嗅觉系统进行相关的病理学和免疫组化等研究发现, 其变化与大脑的改变相一致, 并采用基因芯片技术筛查到 AD 大鼠嗅球组织高表达于正常大鼠 1.5 倍以上的差异基因 800 多个<sup>[8]</sup>, 从而为 AD 与嗅球功能关系的研究奠定了基因水平的基础。

帕金森病是一种以震颤、运动迟缓、肌肉强直为主要症状的进行性神经退行性疾病。长期以来, 帕金森病的早期诊断亦是个难题, 如何早期确诊或发现其特异性检查指标是帕金森病诊断领域研究的重点。有人将帕金森病患者与 AD 患者的嗅觉障碍进行比较, 发现无论在嗅觉阈值、嗅觉识别力、嗅觉辨别力方面两者均无显著区别<sup>[9]</sup>。多项临床观察报道 90% 的帕金森病患者可有嗅觉功能异常, 其出现的时间甚至早于运动障碍的症状<sup>[10-11]</sup>。有报道以嗅觉系统的 MRI 信号改变来区分帕金森病患者与正常人, 敏感性高达 100%, 特异性为 88%<sup>[12]</sup>。

目前的研究表明: ①嗅觉障碍存在于帕金森病患者中, 且早于运动症状出现; ②帕金森病嗅觉障碍的发病机制目前尚未明确; ③嗅觉检测对帕金森病的早期诊断和鉴别诊断均有一定意义; ④目前嗅觉检测无统一的标准, 只能作为一种辅助检测手段; ⑤嗅觉检测是一项简单、省时、无创伤、耗费低的检测方法, 将嗅觉检测应用于帕金森病的早期诊断具有十分重要的意义<sup>[13]</sup>。

### 3 空气污染与嗅觉障碍

空气污染是一个重大的健康问题。目前国内研究最多的是对呼吸系统和心血管系统造成的生理性损伤。殊不知, 长期暴露在被颗粒物污染的空气中对人的大脑甚至认知、心理也造成很大的影响。以下主要介绍来自墨西哥城的有关报道。

墨西哥城被公认为世界上人口密度最大、也是污染最严重的城市之一。近 2000 万人口, 3.5 万家工厂和 300 万辆机动车使城市大气污染常年超标。这里有高浓度的几乎所有主要的空气污染物, 包括硫化物、氮氧化物和一氧化碳, 其地面臭氧含

量世界最高。生活在墨西哥城市中的市民与附近小镇和农村的居民相比, 分辨日常的气味诸如咖啡、橘子汁等要吃力得多。同时还发现他们更难嗅出已腐烂食品的气味。专家称, 由于每天吸入太多的有害气体, 导致他们的嗅觉受损甚至丧失<sup>[14]</sup>。

#### 3.1 重污染地区饲养狗的嗅神经病变

2002 年, 萨尔茨堡大学的研究人员<sup>[15]</sup>通过光学、电子显微镜观察以及免疫组化检测手段, 比较研究了分别在墨西哥城重污染地区饲养的 32 只犬与污染较轻的特拉斯卡拉市 8 只犬, 观察它们的嗅觉和呼吸道嗅黏膜、嗅球、大脑皮层和皮层下结构中的神经形态学病变, 生化检测包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、核转录因子(nuclear factor-kappa B, NF-κB)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达等。结果发现, 与污染较轻的特拉斯卡拉城市犬相比, 墨西哥犬在 2~4 周龄时, 嗅黏膜、嗅球、大脑皮层和皮层下结构均出现明显的炎症和神经变性, 其中 TNF-α、NF-κB 和 iNOS 明显增多, 后续损害包括血脑屏障改变、皮层神经元退化、神经胶质蛋白质细胞凋亡、平滑肌细胞和外周非神经炎性斑块中载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)阳性的脂质滴分解、神经纤维缠结等。墨西哥城犬的持续性肺部炎症、嗅觉和呼吸障碍的日益恶化可能与重度的空气污染有关, 而轻度污染地区的犬未观察到上述变化。学者们进一步认为, 神经退行性疾病如 AD 可能与生命早期接触空气污染物密切相关<sup>[16]</sup>。

#### 3.2 重度污染对青少年嗅觉的影响

2010 年一项对城市污染影响儿童和年轻人嗅觉的研究指出, 墨西哥城都市区(Mexico City Metropolitan Area, MCMA)青少年已经表现出嗅觉障碍<sup>[16]</sup>。专家们认为, 当孩子们长期暴露在一种慢性的、强烈的氧化应激环境里, 可导致一个早期的脑基因表达失衡, 包括氧化应激、炎症、先天免疫和适应性免疫、细胞增殖和凋亡的基因, 因而造成终生需要承受严重环境污染的风险<sup>[17]</sup>。在 MRI 影像中, 56% MCMA 儿童显示前额叶白质高信号病理改变, 这与 MCMA 犬(57%)十分相似<sup>[18]</sup>。

对儿童与健康年轻犬的研究均显示, AD 的病理改变与空气污染物的相互作用在生命早期就开始并发挥至关重要的作用<sup>[19]</sup>。至于其机理, 专家认为, 早期脑内胆碱能、5-羟色胺能和去甲肾上腺素能神经的损伤可用以解释嗅球与皮层的功能障碍<sup>[20]</sup>。

### 4 纳米颗粒经嗅球进脑的神经毒理学

专家指出, 嗅球的病理值得特别注意。嗅觉受体细胞树突是与环境直接接触, 胞饮作用和神经传输成为无数有毒物质进入脑内的潜在途径<sup>[21]</sup>。

#### 4.1 认识并了解 PM2.5 的危害

由于最近全国各城市空气质量严重降低, 大家开始认识并了解 PM2.5。PM 是英文 particulate matter(颗粒物)的首字母缩写。PM2.5 是指大气中直径小于或等于 2.5 μm 的颗粒物, 其直径还不到人头发丝粗细的 1/20。虽然 PM2.5 只是地球大气成分中含量很少的组分, 但它对空气质量和能见度等有重要的影响。与较粗的大气颗粒物相比, PM2.5 粒径小, 富含大量的有

毒、有害物质，且在大气中的停留时间长、输送距离远，因而对人体健康和大气环境质量的影响更大。

现在，许多研究已证实颗粒物会对呼吸系统、心血管系统、血液系统和生殖系统造成伤害，导致哮喘、肺癌、心血管疾病、凝血机制异常、出生缺陷和过早死亡。此外，PM<sub>2.5</sub>极易吸附多环芳烃等有机污染物和重金属，使致癌、致畸、致突变的概率明显升高。老人、儿童以及心肺疾病患者是PM<sub>2.5</sub>污染的敏感人群。

2013年2月，全国科学技术名词审定委员会将PM<sub>2.5</sub>的中文名称命名为“细颗粒物”，也称为“可吸入颗粒物”。

#### 4.2 PM<sub>2.5</sub>的来源

虽然自然界的正常过程如风扬尘土、火山灰、森林火灾、漂浮的海盐、花粉、真菌孢子、细菌等也会产生PM<sub>2.5</sub>，但其主要来源还是人为排放。人类既直接排放PM<sub>2.5</sub>，又排放某些

气体污染物，在空气中转变成PM<sub>2.5</sub>。直接排放主要来自燃烧过程，比如化石燃料(煤、汽油、柴油)的燃烧、生物质(秸秆、木柴、香烟、蚊香)的燃烧、垃圾焚烧等。在空气中转化成PM<sub>2.5</sub>的气体污染物主要有二氧化硫、氮氧化物、氨气、挥发性有机物。其他人为来源包括道路扬尘、建筑施工扬尘、工业粉尘、厨房烟气等。

#### 4.3 PM<sub>2.5</sub>的入脑途径

PM<sub>2.5</sub>入脑的具体路径还没有完全研究透彻。目前，研究得比较详细的通路是：超微粒子(ultrafine particles, UFP)和有毒重金属能从鼻腔上皮经过嗅神经到达脑部；也可通过刺激颅神经(如三叉神经和迷走神经)作用于脑部。其他可能的途径是通过受损的血脑屏障循环系统或巨噬细胞样细胞吞噬来自肺部的PM，使其由淋巴和体循环系统进入大脑<sup>[22]</sup>(见图1)。

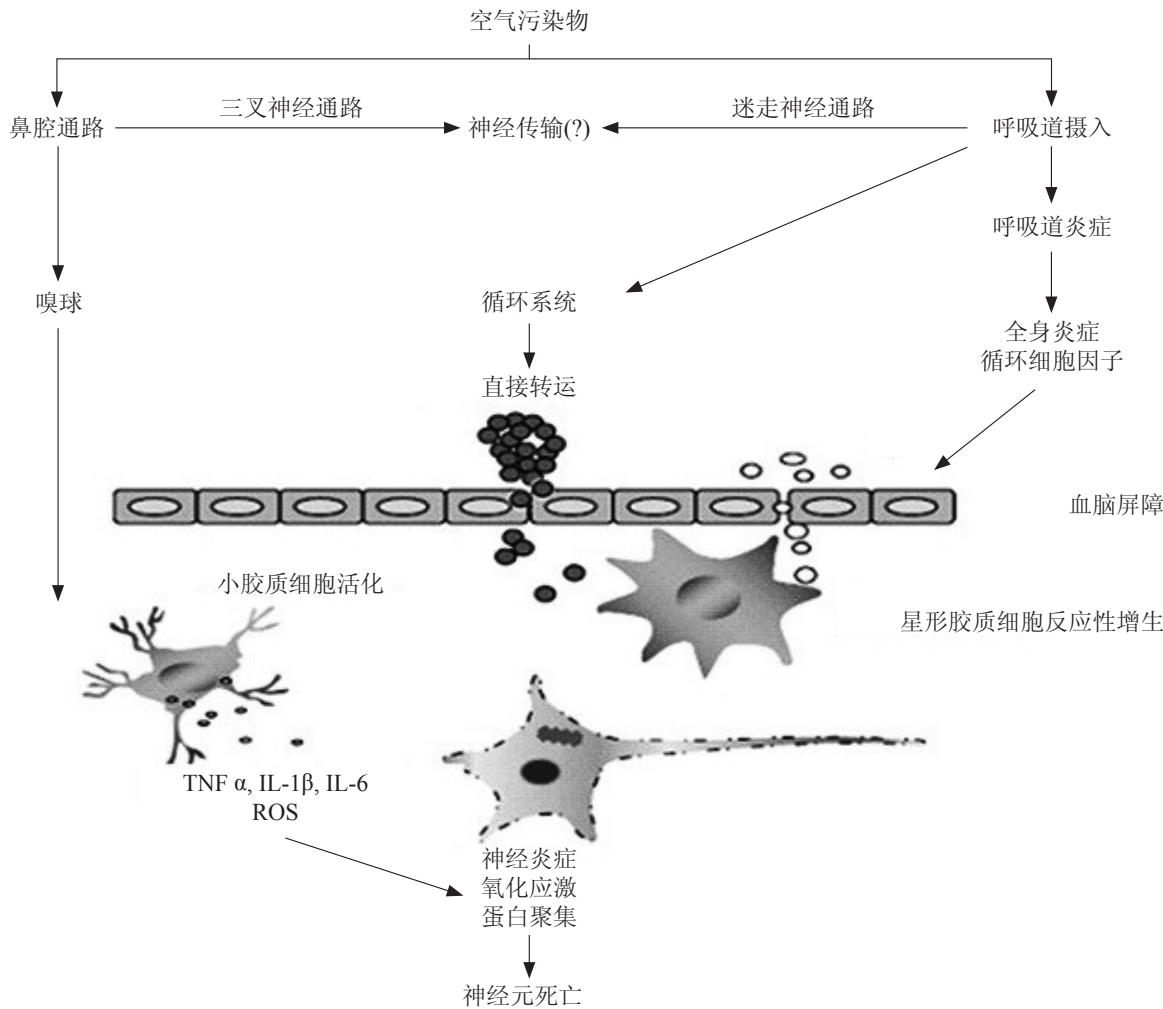


图1 空气污染通过多种途径对大脑产生影响

#### 5 展望

随着我国人口老龄化的日益严重，AD和帕金森病越来越成为一个严重的社会问题，给患者家庭和社会造成很大的负担及压力。

由于该类疾病早期症状不典型，容易被患者家属忽视，从

而失去最佳的治疗时机。建立一种简单易行的诊断方法(包括主观检测法和客观检测法(嗅觉诱发电位)极为重要。另外，必须高度重视空气污染对人民健康特别是对青少年脑的危害，强有力地加速环境治理。

#### [参考文献]

- [1] Doetsch F, Hen R. Young and excitable: the function of new neurons in the adult mammalian brain [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, 15(1): 121-128.
- [2] Couto A, Alenuis M, Dickson BJ, et al. Molecular, anatomical, and functional organization of the *Drosophila* system [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(17): 1535-1547.
- [3] Christen-Zaech S, Kraftsik R, Pillevuit O, et al. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease [J]. *Can J Neurol Sci*, 2003, 30(1): 20-25.
- [4] Vessal M, Darian-Smith C. Adult neurogenesis occurs in primate sensorimotor cortex following cervical dorsal rhizotomy [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(25): 8613-8623.
- [5] Nordin S, Almkvist O, Berglund B, et al. Olfactory dysfunction for pyridine and dementia progression in Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 1997, 54(8): 993-998.
- [6] Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon 4 status [J]. *Neurology*, 1999, 53(7): 1480-1487.
- [7] Morgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8(6): 753-763.
- [8] Zhu YY, Ni DF, Xu CM. Gene expression profiles in the olfactory bulb from a rat model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18 (3): 581-593.
- [9] Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, et al. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(1): 84-90.
- [10] Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis [J]. *Curr Opin Neurol*, 2004, 17(4): 417-423.
- [11] Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, et al. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes [J]. *Acta Neurol Scand*, 1995, 91(4): 247-250.
- [12] Scherfler C, Schocke MF, Seppi K. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease [J]. *Brian*, 2006, 129(Pt 2): 538-542.
- [13] 樊毅. 帕金森病嗅觉障碍的研究进展[J]. *医学综述*, 2010, 16 (16): 2462-2464.
- [14] Ljubimova JY, Kleinman MT, Karabalin NM, et al. Gene expression changes in rat brain after short and long exposures to particulate matter in Los Angeles basin air: Comparison with human brain tumors [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(7-8): 1063-1071.
- [15] Calderón-Garcidueñas L, Azzarelli B, Acuna H, et al. Air pollution and brain damage [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(3): 373-389.
- [16] Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, Henríquez-Roldán C, et al. Urban air pollution: influences on olfactory function and pathology in exposed children and young adults [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2010, 62(1): 91-102.
- [17] Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Styner M, et al. White matter hyperintensities, systemic inflammation, brain growth and cognitive functions in children exposed to air pollution [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(1): 183-191.
- [18] Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Ontiveros E, et al. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs [J]. *Brain Cogn*, 2008, 68 (2): 117-127.
- [19] Chambers JK, Mutsuga M, Uchida K, et al. Characterization of A $\beta$ pN3 deposition in the brains of dogs of various ages and other animal species [J]. *Amyloid*, 2011, 18(2): 63-71.
- [20] Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(3): 527-552.
- [21] Tjälve H, Henriksson J. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways [J]. *Neurotoxicology*, 1999, 20(2-3): 181-195.
- [22] Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, et al. The adverse effects of air pollution on the nervous system [J]. *J Toxicol*, 2012, 2012: 782462.

(收稿日期:2013-11-25 修回日期:2014-01-21)