

# 精神分裂症患者嗅觉功能研究进展

张慧娟 综述, 金 金, 李春波 审校

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心-上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030)

**【摘要】** 本文对精神分裂症患者嗅觉功能研究进展进行综述, 主要介绍常用嗅觉功能评估方法; 精神分裂症患者心理物理学评估结果及影响因素; 患者嗅觉系统影像学及生理学研究结果; 嗅觉功能与认知功能及临床特征的关联, 并探讨了嗅觉功能检测在精神分裂症患者临床诊疗中运用价值。

**【关键词】** 精神分裂症; 嗅觉; 生物标志物

**【中图分类号】** R749.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2019)03-0392-05

## Research progress on olfactory function in schizophrenia patients

ZHANG Hui-juan, JIN Jin, LI Chun-bo

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine-  
Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 200030, China)

**【Abstract】** This review provides updated information on the following aspects of olfactory deficits in schizophrenia patients: introduction of olfactory function assessment tools; results of psychophysical tests of olfactory system and affecting factors; structural and physiological abnormality of olfactory system; correlation of olfactory function with cognitive ability and clinical characters. The review also gives our insight into potential clinical application of olfactory assessment in the future.

**【Key words】** schizophrenia; olfaction; biomarker

精神分裂症(schizophrenia, SZ)为一组病因未明的重性精神疾病, 目前尚无明确生理学诊断指标<sup>[1]</sup>。自 1972 年 Campbell 等发现精神分裂症患者短期嗅觉记忆功能受损以来<sup>[2]</sup>, 大量研究发现患者在多项嗅觉测试存在不同程度异常<sup>[3]</sup>。

嗅觉功能异常可影响进食及情绪等, 造成患者社会功能损害与生活质量下降<sup>[4]</sup>。嗅觉功能异常提示嗅觉系统病理改变及相关认知功能损伤, 且与阴性症状严重程度可能存在相关<sup>[5-6]</sup>。亦有研究发现精神分裂症临床高危青年存在明显嗅觉损害, 嗅觉测试有可能为高危人群早期识别指标<sup>[3]</sup>。目前

国内外已有相当多研究聚焦于此。本文以“schizophrenia”、“olfaction”为英文关键词搜索 PubMed、Embase 等英文数据库, “精神分裂症”、“嗅觉”为中文检索关键词搜索中国知网(CNKI)、万方数据等中文数据库, 根据文章相关性及发表年份筛选后纳入研究 37 篇, 包含近 10 年发表文献 24 篇, 近 5 年发表文献 15 篇。本文将从嗅觉功能评估方法、患者心理物理学评估结果及影响因素、嗅觉系统影像学及生理学研究、嗅觉功能与认知功能及临床特征的关联几方面进行综述。

收稿日期: 2018-07-23

基金项目: 上海市精神卫生中心院级人才项目(2016-QH-02)

作者简介: 张慧娟(1994—), 女, 博士研究生.E-mail: zhanghuijuan@sjtu.edu.cn

通信作者: 李春波.E-mail: chunbo\_li@163.com

## 1 嗅觉功能评估方法

嗅觉功能评估方法包含心理物理学 (psychophysical)、影像学 (imaging) 及电生理学 (electrophysiological) 评估<sup>[7]</sup>。

心理物理学嗅觉测试可评估以下嗅觉功能: (1) 嗅觉阈值 (threshold); (2) 识别功能 (identification); (3) 区分功能 (discrimination); (4) 嗅觉记忆功能 (memory); (5) 嗅觉愉快度 (hedonics); (6) 嗅觉熟悉度 (familiarity), 嗅觉识别功能检测使用最为广泛。常用工具有宾夕法尼亚大学嗅觉识别试验 (university of Pennsylvania smell identification test, UPSIT), 丁香、洋葱等 40 种嗅觉物质分别置于微型塑料囊, 印于按不同气味编排的小册子内, 每页有 1 种嗅物, 操作时将塑料囊划破, 受试者嗅闻气味后从 4 个备选答案中选择与所闻气味最接近答案, 根据答对总数得分将嗅觉功能划分为不同等级<sup>[8-9]</sup>。另一常用工具为嗅棒测试 (Sniffin's sticks test), 它由嗅觉阈值、识别功能、区分功能检测 3 个子测试组成, 不同浓度及气味的溶剂装在带盖的笔形嗅觉测试棒中, 测试时打开笔帽后闻嗅<sup>[10]</sup>。少量研究使用 T&T 嗅觉计测试 (T & T olfactometer test) 评估嗅觉阈值<sup>[8]</sup>。嗅觉愉快度、嗅觉熟悉度、嗅觉记忆测试研究使用相对较少, 实验中给予嗅觉刺激后, 使用量表或相关问题评估患者主观情绪体验、熟悉程度、再认能力等<sup>[7]</sup>。

神经影像学检测包括嗅觉系统结构相磁共振、功能磁共振、正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET)、弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 等<sup>[7]</sup>。结构相磁共振可精确测量嗅觉系统各结构体积, 如嗅球、嗅觉皮层等。功能磁共振可以检测静息态及给予嗅觉刺激任务后脑部代谢情况, PET/SPECT 被用于检测相关脑区的代谢、结构及血流灌注改变。DTI 能有效观察和追踪脑白质纤维束, 未来有潜力用于量化嗅觉病理损害<sup>[7]</sup>。

电生理学检测包括嗅觉相关诱发电位 (the odor event-related potential, OERP) 及嗅电图 (electro-olfactogram, EOG)。在 OERP 检测中, 湿化及温控后气味气流会脉冲式进入鼻孔, 通过足够次数刺激, 嗅觉诱发脑电波形可以被记录下来, 但嗅觉诱发电位并未被发现是嗅觉系统病理损害可靠指标, 且

OERP 检测机器相对复杂且昂贵, 临床用途受限。EOG 可记录鼻腔内嗅觉上皮细胞电位之和, 其研究相对较少<sup>[7]</sup>。

## 2 精神分裂症患者嗅觉心理物理学检测结果

大量心理物理学评估显示, 精神分裂症患者存在多项嗅觉功能异常<sup>[5-6, 11]</sup>。首发精神疾病患者中, 与情感障碍患者及健康对照相比, 精神分裂症患者有更明显的嗅觉阈值、识别功能、区分功能损害<sup>[12]</sup>。中国人群研究结果一致: Chen 等<sup>[13]</sup>研究纳入 110 名首发精神分裂症患者及相同数量健康对照, 结果显示患者组嗅觉阈值、识别功能、区分功能得分均较低。2014 年 Moberg 等<sup>[3]</sup>对 161 篇相关研究进行 Meta 分析, 显示精神分裂症患者嗅觉功能总体存在中度至重度差异 ( $d: -0.74; 95\% \text{ CI: } -0.83 \sim -0.65$ )。

相关因素分析显示, 嗅觉任务类型、嗅觉刺激给予方式 (单/双鼻孔) 可影响效应值, 第一代抗精神病药物、病程长、年龄大与更大效应值相关; 无关因素包括吸烟史、用药剂量、临床亚型、教育程度、首次发病年龄等<sup>[3]</sup>。精神病性症状对嗅觉测试结果的影响尚存在争议。缺陷综合征 (deficit syndrome, DS) 是以持续性原发阴性症状和显著社会功能衰退为特征的一类精神分裂症亚型, Bora 等<sup>[14]</sup> Meta 分析发现 DS 型患者嗅觉功能相对较差, 多项研究发现阴性症状严重程度与嗅觉功能损害存在相关, 尤其体现在愉快感缺失、情感淡漠、情绪波动减少等症状<sup>[5-6, 11]</sup>, 但 Meta 分析显示阴性症状对嗅觉功能不造成显著差异, 可能与部分实验样本量较小、嗅觉任务异质性较大有关<sup>[3]</sup>。阳性症状与嗅觉功能相关性研究较少, 结果尚不一致, 需进一步加以探究<sup>[13, 15]</sup>。

## 3 精神分裂症患者嗅觉系统影像学及生理学检测结果

### 3.1 外周嗅觉系统 (olfactory system at peripheral level)

磁共振研究显示精神分裂症男性患者后鼻腔体积小于正常对照<sup>[16]</sup>, 提示患者可能存在早期胚胎发育异常, 导致颅面部特异性发育异常。嗅电图测试发现, 患者嗅细胞产生的去极化电位大于正常对照组, 可能与 cAMP 传导通路异常相关<sup>[17]</sup>; 另一研究发现患者对于 cAMP 通路弱激活性气体的识别阈值

降低,对强激活剂识别阈值正常,表明患者存在与 cAMP 通路相关特异性嗅觉损伤<sup>[18]</sup>,其具体机制目前尚未阐明。

### 3.2 嗅觉Ⅱ级神经元——嗅球(olfactorybulb)

MRI 研究显示精神分裂症患者嗅球体积较正常对照明显减小<sup>[19]</sup>,且嗅球大小与 UPSIT 得分存在正相关<sup>[20]</sup>。嗅球发出的嗅束所在凹陷部位称为嗅沟,患者嗅沟深度较浅,提示患者可能存在早期胚胎发育异常<sup>[20]</sup>。

### 3.3 中枢嗅觉系统(olfactorysystem at central level)

精神分裂症患者存在脑室扩大、皮层减少等病理学改变,波及嗅觉系统脑区有杏仁核、前扣带回、内嗅皮层、额叶皮层等<sup>[21]</sup>。研究发现,精神分裂症患者嗅觉阈值下降与梨状皮质减少相关,嗅觉区分功能异常与海马体积减小有关<sup>[22-23]</sup>。PET 研究显示,接受嗅觉刺激后患者相关脑区能量代谢异常。有嗅觉功能损害患者存在右侧基底节区、丘脑代谢较低<sup>[24]</sup>。进行嗅觉识别任务时,患者组在右侧前额叶 Broca 区域、颞上回等大脑皮层显现出低代谢<sup>[25]</sup>。另一项研究发现在嗅觉愉快度、熟悉度测试时,患者左脑颞叶及眶区皮层激活不足<sup>[26]</sup>。给予不愉悦嗅觉刺激后,患者边缘叶结构无法正常激活,而额叶局部血流代偿性增多<sup>[27]</sup>。脑网络连接研究发现,梨状前皮质和伏隔核之间、后梨状皮质和额中回之间、嗅觉区和视觉皮层之间存在功能失连接,这也可能是患者嗅觉功能异常原因之一<sup>[28]</sup>。患者嗅觉诱发电位也存在异常,研究发现与对照组相比患者 P2 波幅较小;高浓度气体刺激时,患者组还存在 N1 相电位波幅较小, P2 相电位潜伏期更长的波形改变<sup>[29]</sup>。

## 4 精神分裂症患者嗅觉功能与认知功能及临床特征的关联

精神分裂症患者存在广泛认知功能损害,可能对嗅觉信息加工过程中记忆、识别、再认等过程产生影响,导致嗅觉功能障碍出现。一项大样本研究结果显示,患者嗅觉命名能力与认知功能总体存在正相关,嗅觉阐释功能得分较高组与较低组在推理能力、加工速度、工作记忆等认知领域存在较大差异。精神分裂症患者多个认知领域得分与嗅觉识别功能存在相关,包括词汇及常识单项得分、智商总分、工

作记忆、听觉瞬时记忆、听觉延迟再记忆功能<sup>[30]</sup>。但目前研究数目较少,亦有结果示嗅觉功能与认知功能不相关<sup>[15]</sup>,未来可行进一步研究。

精神分裂症患者嗅觉功能与临床特征存在一定相关性。多项研究发现,精神分裂症临床高危人群及一级亲属存在嗅觉功能减退<sup>[3,11]</sup>;精神分裂症转化组在基线时存在更显著嗅觉损害,存在嗅觉愉快度异常的临床高危人群转化为精神分裂症相对风险更高<sup>[31]</sup>。此外,有研究发现基线存在嗅觉损害的患者随访时社会与职业功能量表得分较低,嗅觉测试可预测首发患者的社会与职业功能预后<sup>[32]</sup>。嗅觉测试具有操作简便、不造成侵入性损伤的优势,嗅觉测试有望作为识别精神分裂症高危人群、预测转归、预测首发患者功能预后的指标。但目前有研究等结果为阴性<sup>[33]</sup>,嗅觉功能检测临床应用价值及效应度需进一步探索。

## 5 展 望

综上所述,多项心理物理学嗅觉测试发现精神分裂症患者嗅觉功能异常,嗅觉阈值、识别功能、嗅觉愉快度等多项嗅觉功能均有受损,且损害程度与吸烟史、用药剂量等因素无关。影像学及生理学研究证实患者嗅觉传导通路存在多方面异常,涉及外周嗅觉系统、二级神经元嗅球、嗅觉中枢整个嗅觉传导通路,可能为嗅觉障碍产生原因之一。另有研究提示患者嗅觉功能与认知功能存在关联,其关联性需进一步加以研究。嗅觉测试对于筛查高危人群、预测疾病预后具有一定临床意义,未来有待进一步大样本前瞻性研究,探索嗅觉检测在临床高危人群及精神分裂症群体中的应用价值。

## 【参考文献】

- [ 1 ] KAHN R S, KEEFE R S. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus[J]. JAMA Psychiatry, 2013,70(10): 1107 - 1112.
- [ 2 ] CAMPBELL I M, GREGSON R A M. Olfactory short term memory in normal, schizophrenic and brain-damaged cases[J]. Aust J Psychol, 1972,24: 179 - 185.
- [ 3 ] MOBERG P J, KAMATH V, MARCHETTO D M, et al. Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for

- psychosis[J]. *Schizophr Bull*, 2014,40(1): 50-59.
- [ 4 ] PINTO J M, WROBLEWSKI K E, KERN D W, et al. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults[J]. *PLoS One*, 2014,9(10): e107541.
- [ 5 ] ISHIZUKA K, TAJINDA K, COLANTUONI C, et al. Negative symptoms of schizophrenia correlate with impairment on the University of Pennsylvania smell identification test[J]. *Neurosci Res*, 2010,66(1): 106-110.
- [ 6 ] URBAN-KOWALCZYK M, ŚMIGIELSKI J, STRZELECKI D. Olfactory identification in patients with schizophrenia-the influence of  $\beta$ -endorphin and calcitonin gene-related peptide concentrations[J]. *Eur Psychiatry*, 2017,41: 16-20.
- [ 7 ] DOTY R L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders[J]. *Neurobiol Dis*, 2012,46(3): 527-552.
- [ 8 ] KONDO H, MATSUDA T, HASHIBA M, et al. A study of the relationship between the T&T olfactometer and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population[J]. *Am J Rhinol*, 1998, 12(5): 353-358.
- [ 9 ] 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)*,2013,7(21): 9759-9761.
- [ 10 ] YUAN B C, LEE P L, LEE Y L, et al. Investigation of the Sniffin' sticks olfactory test in Taiwan and comparison with different continents[J]. *J Chin Med Assoc*, 2010,73(9): 483-486.
- [ 11 ] ZOU L Q, ZHOU H Y, LUI S S Y, et al. Olfactory identification deficit and its relationship with hedonic traits in patients with first-episode schizophrenia and individuals with schizotypy[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018,83: 137-141.
- [ 12 ] KAMATH V, LASUTSCHINKOW P, ISHIZUKA K, et al. Olfactory functioning in first-episode psychosis[J].*Schizophr Bull*, 2018,44(3): 672-680.
- [ 13 ] CHEN X C, XU J J, LI B, et al. Olfactory impairment in first-episode schizophrenia: a case-control study, and sex dimorphism in the relationship between olfactory impairment and psychotic symptoms[J]. *BMC Psychiatry*, 2018,18(1): 199.
- [ 14 ] BORA E, BINNUR AKDEDE B, ALPTEKIN K. Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2017,47(14): 2401-2413.
- [ 15 ] TAKAHASHI T, NAKAMURA M, SASABAYASHI D, et al. Olfactory deficits in individuals at risk for psychosis and patients with schizophrenia: relationship with socio-cognitive functions and symptom severity[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(7): 689-698.
- [ 16 ] TURETSKY B I, GLASS C A, ABBAZIA J, et al. Reduced posterior nasal cavity volume: a gender-specific neurodevelopmental abnormality in schizophrenia[J].*Schizophr Res*, 2007,93(1-3): 237-244.
- [ 17 ] TURETSKY B I, HAHN C G, ARNOLD S E, et al. Olfactory receptor neuron dysfunction in schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009,34(3): 767-774.
- [ 18 ] TURETSKY B I, MOBERG P J. An odor-specific threshold deficit implicates abnormal intracellular cyclic AMP signaling in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2009,166(2): 226-233.
- [ 19 ] TURETSKY B I, MOBERG P J, YOUSEM D M, et al. Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(5): 828-830.
- [ 20 ] NGUYEN A D, PELAVIN P E, SHENTON M E, et al. Olfactory sulcal depth and olfactory bulb volume in patients with schizophrenia: an MRI study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2011,5(4): 252-261.
- [ 21 ] ATANASOVA B, GRAUX J, EL HAGE W, et al. Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders[J].*Neurosci Biobehav Rev*, 2008,32(7): 1315-1325.
- [ 22 ] TURETSKY B I, MOBERG P J, ROALF D R, et al. Decrements in volume of anterior ventromedial temporal lobe and olfactory dysfunction in schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003,60(12): 1193-1200.
- [ 23 ] RUPP C I, FLEISCHHACKER W W, KEMMLER G, et al. Olfactory functions and volumetric measures of orbitofrontal and limbic regions in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2005,74(2-3): 149-161.
- [ 24 ] CLARK C, KOPALA L, HURWITZ T, et al. Regional metabolism in microscopically patients with schizophrenia[J]. *Can J Psychiatry*, 1991,36(9): 645-650.
- [ 25 ] MALASPINA D, PERERA G M, LIGNELLI A, et al. SPECT imaging of odor identification in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 1998,82(1): 53-61.
- [ 26 ] PLAILLY J, D'AMATO T, SAOUD M, et al. Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia



- during odor familiarity and hedonicity judgments [J]. *Neuroimage*, 2006, 29(1): 302 – 313.
- [27] CRESPO-FACORRO B, PARADISO S, ANDREASSEN N C, et al. Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors [J]. *JAMA*, 2001, 286(4): 427 – 435.
- [28] KIPARIZOSKA S, IKUTA T. Disrupted olfactory integration in schizophrenia: functional connectivity study [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(9): 740 – 746.
- [29] TURETSKY B I, MOBERG P J, OWZAR K, et al. Physiologic impairment of olfactory stimulus processing in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(5): 403 – 411.
- [30] MOSSAHEB N, KAUFMANN R M, SCHLÖGELHOFER M, et al. The impact of sex differences on odor identification and facial affect recognition in patients with schizophrenia spectrum disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 9.
- [31] KOTLICKA-ANTCZAK M, PAWEŁCZYK A, KARBOWNIK M S, et al. Deficits in the identification of pleasant odors predict the transition of an at-risk mental state to psychosis [J]. *Schizophr Res*, 2017, 181: 49 – 54.
- [32] GOOD K P, TIBBO P, MILLIKEN H, et al. An investigation of a possible relationship between olfactory identification deficits at first episode and four-year outcomes in patients with psychosis [J]. *Schizophr Res*, 2010, 124(1-3): 60 – 65.
- [33] GILL K E, EVANS E, KAYSER J, et al. Smell identification in individuals at clinical high risk for schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 220(1-2): 201 – 204.

(上接第 391 页)

- [23] LABERGE R M, SUN Y, ORJALO A V, et al. mTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL-1A translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(8): 1049 – 1061.
- [24] NESS K K, ARMSTRONG G T, KUNDU M, et al. Frailty in childhood cancer survivors [J]. *Cancer*, 2015, 121(10): 1540 – 1547.
- [25] THORBURN A, THAMM D H, GUSTAFSON D L. Autophagy and cancer therapy [J]. *Mol Pharmacol*, 2014, 85(6): 830 – 838.
- [26] MADEO F, ZIMMERMANN A, MAIURI M C, et al. Essential role for autophagy in life span extension [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 85 – 93.
- [27] HOUCK A L, SEDDIGHI S, DRIVER J A. At the crossroads between neurodegeneration and cancer: a review of overlapping biology and its implications [J]. *Curr Aging Sci*, 2018, 11(2): 77 – 89.
- [28] YU Z R, WANG C G, WANG M, et al. A cyclin D1/microRNA 17/20 regulatory feedback loop in control of breast cancer cell proliferation [J]. *J Cell Biol*, 2008, 182(3): 509 – 517.
- [29] QU S B, ZHONG Y, SHANG R Z, et al. The emerging landscape of circular RNA in life processes [J]. *RNA Biol*, 2017, 14(8): 992 – 999.
- [30] SUN M, ZHAO W Y, CHEN Z F, et al. Circ<sub>0</sub> 058063 regulates CDK<sub>6</sub> to promote bladder cancer progression by sponging miR-145-5p [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4812 – 4824.
- [31] ALDERTON G K. Tumour immunology: give it a rest [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 156 – 157.
- [32] BONUCCELLI G, PEIRIS-PAGES M, OZSVARI B, et al. Targeting cancer stem cell propagation with palbociclib, a CDK4/6 inhibitor; Telomerase drives tumor cell heterogeneity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9868 – 9884.
- [33] LIPINSKA N, ROMANIUK A, PASZEL-JAWORSKA A, et al. Telomerase and drug resistance in cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(22): 4121 – 4132.
- [34] SERRANO M. Unraveling the links between cancer and aging [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(2): 107 – 114.