



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.020

· 继续教育园地 ·

# 帕金森病中嗅觉障碍机制的研究进展

王嘉玲 徐岩 曹学兵

**【摘要】** 帕金森病(PD)为全球第二常见的神经退行性疾病,以黑质多巴胺能神经元丢失和异常的 $\alpha$ 突触核蛋白聚集为主要病理特征。嗅觉障碍(OD)被认为是PD一种非常早期的非运动症状,约90%患者在前驱期就出现了嗅觉异常。近年来,OD被认为是一种可能的生物标志物,在PD研究领域日趋关注。本文主要概述OD的生物标志物作用,综合分析OD参与PD的发病机制,从而为PD的早期识别和临床治疗提供可能策略。

**【关键词】** 帕金森病; 嗅觉障碍; 发病机制; 生物标志物

**【中图分类号】** R742.5

**【文献标识码】** A

嗅觉障碍(OD)是常见的非运动症状,约90%帕金森病(PD)患者均存在OD<sup>[1]</sup>。根据Braak假说,嗅球是最早受累的部位之一,在早期即可出现 $\alpha$ 突触核蛋白( $\alpha$ -syn)相关病理变化<sup>[2]</sup>。继而有人提出了“嗅觉载体假说”,表明一些与疾病流行病学相关的外源性物质可通过嗅球和嗅觉通路进入脑内,直接引起或催化PD等神经退行性疾病<sup>[3]</sup>。一项随访9.8年的研究纳入2500例患者,结果发现短暂气味鉴别试验(BIST)低评分与PD高风险呈相关性,可提前4~5年预测PD<sup>[4]</sup>,提示严重的OD或可增加PD发病风险。按照国际帕金森病和运动障碍协会最新诊断标准,OD已被列入临床PD诊断的非运动症状支持标准。随着OD在PD诊断、临床前期症状预测及辅助鉴别诊断中的作用日益受到重视,探究OD发病机制在PD中的作用也逐渐获得重视并成为新的研究方向。

## 一、OD对于PD诊断的作用

1. 临床早期诊断及预测:OD与患者疾病持续时间、严重程度(如运动障碍评分UPDRS-III增高)之间密切相关,提示OD可能是预测PD进展的潜在标志物<sup>[5]</sup>。除运动症状,严重嗅觉障碍患者往往还伴随严重的非运动症状。宾夕法尼亚大学气味识别能力测试(UPSIT)结果显示嗅觉评分与患者认知评分相关,较低的UPSIT得分预示着存在更低的认知评分和更高的精神症状发生率。OD严重的PD患者往往伴随着严重的淡漠症状<sup>[6]</sup>,但抑郁焦虑与OD间的关系尚未在PD临床研究中获得支持证据。评估白天嗜睡情况的帕金森病致残量表(SCOPA)睡眠评分与UPSIT评分间存在显著负相关<sup>[7]</sup>。快眼动睡眠障碍患者的嗅觉障碍症状显著,OD可能是预测快眼动睡眠障碍的一种敏感且稳定的生物标志物,有助于识别早期转化为PD的高风险特发性快眼动睡眠障碍患者<sup>[8]</sup>。一项多中心观察性

队列研究结果显示,OD的严重程度与便秘的严重程度密切相关,低UPSIT评分与综合便秘评分间存在显著负相关<sup>[9]</sup>。

OD是PD痴呆发生的危险因素。长达十年的随访研究表明OD可大幅增加PD患者痴呆的患病风险,且与PD认知能力下降存在显著相关性,提示OD可作为认知能力下降的预测因子<sup>[10]</sup>。UPSIT评分可作为早期预测认知功能障碍的依据,结合 $\beta$ 样淀粉蛋白1-42( $A\beta_{1-42}$ )水平,能更准确预测认知障碍的发生及鉴别PD痴呆。

2. 鉴别诊断:根据有无OD及其症状差异,OD可作为PD与其他退行性疾病的鉴别诊断依据。PD与多系统萎缩均可引起OD,前者症状更严重,后者仅出现轻度或中度嗅觉减退,故可先利用UPSIT评分进行初筛<sup>[11]</sup>。由于根据UPSIT评分仅能确诊约50%患者,故不建议单独利用OD作为鉴别依据。PD与进行性核上性麻痹比较,UPSIT评分鉴别这两种疾病的最佳敏感度及特异度分别为75%和65.1%<sup>[12]</sup>。比较PD和血管性PD患者的嗅觉功能可发现,PD患者的嗅觉评分较血管性PD患者更低<sup>[13]</sup>。与特发性PD患者相比,LRRK2 G2019S PD患者可表现出更好的UPSIT评分<sup>[14]</sup>。携带 $\alpha$ -syn基因A53T突变的PD患者可表现为嗅觉减退,而在 $\alpha$ -syn E46K突变的PD患者中未观察到OD<sup>[15]</sup>;其他常染色体隐性遗传如PINK1基因突变、GBA基因突变的患者并不常见到嗅觉功能障碍<sup>[16]</sup>。药源性PD的OD发生率远远低于原发性PD。

## 二、OD的发病机制及与PD的关系

目前尚不清楚PD中OD的发生机制,影响因素主要涉及相关递质、炎症、解剖、环境等方面,可能为多因素共同作用导致。

1. 解剖通路:嗅觉器官在结构上与脑组织存在密切连接,同时直接与外部环境相通。从鼻腔到脑内存在两条主要的解剖途径:一是从鼻腔上皮的嗅觉受体细胞发出轴突并束化形成嗅神经,直接通过筛板孔隙到达嗅球内的嗅小球,形成嗅束后传入前嗅核、梨状皮质、杏仁核等初级中枢,最终到达岛叶前腹侧部分、眶额回皮质等高级中枢。这一途径不经过血脑屏障;二是脑脊液和细胞外液循环可双向连接到鼻咽黏膜的淋巴引

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81974200、81873734)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科

通讯作者:曹学兵,E-mail:caoxuebing@126.com

流通道,尤其是后副鼻窦,外源性物质可通过淋巴管引流进入脑内循环引起病理变化。向动物的嗅球中注射  $\alpha$ -syn 预制原纤维全长后 1 个月嗅球各部位出现明显的  $\alpha$ -syn 病理学改变,进而扩散到皮层、黑质、丘脑、蓝斑、海马、杏仁核等脑区<sup>[17]</sup>,同时伴随气味识别和运动功能下降,表明通过嗅球可构建相关的 PD 前驱期模型。

连接组学方法揭示了嗅觉系统中许多中枢(前嗅核、嗅皮层和皮质杏仁核)是与神经网络功能障碍的主要中枢(内嗅—海马—皮质和杏仁核—背侧运动迷走神经核)相互联系的关键枢纽<sup>[18]</sup>。通过腺相关病毒诱导嗅球中 A53T 和 A30P 双突变  $\alpha$ -syn 过表达后除了损害气味检测和感知能力,聚集的  $\alpha$ -syn 还可通过降低颗粒细胞放电活动和损害抑制性突触功能引起单个僧帽细胞和簇状细胞过度活跃,如自发放电活动和气味诱发放电频率增加,气味诱发的  $\gamma$  振荡波幅增加<sup>[19]</sup>。这一电生理活动改变也可影响到其他神经网络的功能异常。嗅觉  $\alpha$ -syn 病理学的发展程度与嗅球大小有一定相关性,主要表现为腹侧嗅小球丢失<sup>[20]</sup>。此外,接收主要嗅球投射的杏仁核皮质核,显示出比杏仁核中的其他核团更多的  $\alpha$ -syn 病理改变和神经元丢失<sup>[21]</sup>。以上结果提示嗅觉途径可能是一种病理载体,且嗅球的  $\alpha$ -syn 病理改变可影响到其他脑区。

除了  $\alpha$ -syn 病理外,还在 PD 患者的前嗅核中发现了 tau 病理。有趣的是,患有皮质基底节变性(CBD)和进行性核上性麻痹(PSP)的 PD 患者很少或没有嗅觉丧失,在前嗅核中没有表现出 tau 病理<sup>[22]</sup>,这表明 tau 病理可能是另一种导致 OD 发病的原因,或是 tau 与  $\alpha$ -syn 共同导致 OD。

2. 中枢神经递质和神经肽水平改变:嗅觉通路中存在多巴胺能传递,而其中进行传递的多巴胺主要调控嗅球中神经回路调节气味辨别和检测的功能。多巴胺能在 PD 患者脑内黑质区域显著减少,但病理状态下 PD 患者或 PD 动物模型中的嗅球旁细胞没有减少反而出现数量增加,酪氨酸氢化酶的表达也同时增加<sup>[23]</sup>。这一多巴胺能神经元的增加,可能为基底节黑质区域多巴胺能神经元丢失的相关补偿机制,因为多巴胺能神经元通过 D2 受体抑制并通过 D1 受体刺激嗅觉知觉,与之对应的嗅球多巴胺能增加可能为出现嗅觉障碍的原因。近来的研究通过从新型冠状病毒肺炎和 PD 与 OD 间的关系提出了新的病理发生机制,即嗅球和嗅上皮的神经干细胞补充再生为多巴胺能失败可能为 OD 的发病机制<sup>[24]</sup>。因此,对多巴胺水平在嗅觉障碍发展中的变化仍需进一步研究探索。

1-[11C]甲基哌啶-4-基丙酸酯正电子发射型计算机断层显像(PMP-PET)示踪表明 UPSIT 评分与海马、杏仁核和皮质的乙酰胆碱酯酶信号呈正相关<sup>[25]</sup>,且产生乙酰胆碱的基底核在 PD 中受损严重。此外,乙酰胆碱缺乏的重症肌无力患者中存在明显 OD<sup>[26]</sup>。吸烟对 PD 患者气味识别的保护作用可以反映尼古丁对胆碱能系统的激动作用<sup>[27]</sup>。以上证据均提示低水平的乙酰胆碱可引起 OD,而激动胆碱能系统可对 OD 有一定改善作用,或可成为 OD 治疗的一个方向。PD 患者嗅球、尾状核、扣带回、内嗅皮层等部位的 5-羟色胺水平均检测到显著下降<sup>[28]</sup>,但在 PD 小鼠模型中可观察到嗅球 5-羟色胺水平的增加<sup>[29]</sup>。因此,5-羟色胺在 OD 中的作用仍需更多研究证据来支持。

此外,神经肽可能也参与了 OD 的发病。与对照组相比,PD 患者的前嗅核中神经肽生长抑素水平显著降低,小清蛋白水平增加<sup>[30]</sup>。在嗅球、前嗅核和嗅皮层中,受  $\alpha$ -syn 病理影响的细胞经常与钙结合蛋白、钙调蛋白、小清蛋白、P 物质共存<sup>[31]</sup>。

3. 环境因素:各种空气污染物包括臭氧、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>2.5-10</sub>、NO<sub>x</sub>、NO<sub>2</sub>、CO、交通空气污染、二手烟、空气中的金属等。空气污染与 OD 发生、PD 发病率上升相关。暴露于 NO<sub>2</sub> ( $OR = 1.41, 95\% CI 1.02 \sim 1.95$ )与 PD 发病率间有显著正相关性,而暴露于 PM<sub>10</sub> 及 CO、O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub> 与 PD 发病率间没有显著相关性<sup>[32]</sup>。在空气污染地区人群的嗅球中存在  $\alpha$ -syn 病理改变。通过对生活在极端空气污染条件下的墨西哥城居民进行研究,发现其嗅觉功能显著降低,并在嗅球中发现路易病理学改变和高磷酸化 tau<sup>[33]</sup>。此外,空气中的有害金属如 Fe、Zn、Cu、Mn 等也可以在鼻腔等部位蓄积,促进  $\alpha$ -syn 聚集和错误折叠,并在含有  $\alpha$ -syn 聚集体的路易小体中大量富集<sup>[34]</sup>,同时可引起局部金属稳态失调从而影响嗅觉功能。在 PD 患者嗅球中检测到 Fe ( $P < 0.05$ )和 Na ( $P < 0.01$ )浓度升高;在前嗅核中游离 Zn 和  $\alpha$ -syn 的共定位表明 Zn 与 PD 发病机制相关<sup>[34]</sup>。环境因素引起的金属稳态失调并非导致单一金属水平改变,且金属混合物比单一金属带来的危害更广更大,因此需要综合考虑各金属离子的作用。

4. 神经炎症:神经炎症与 PD 的病因及进展相关。由解剖可知嗅球是外部毒素或病原体的主要进入点之一,可促进脑内相应的炎症反应。使用脂多糖构建 PD 动物模型发现,通过激活小胶质细胞产生白细胞介素、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )等促炎因子,产生有神经毒性的氧自由基,可导致神经元凋亡<sup>[35]</sup>。Vroon 等<sup>[36]</sup>报道了 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)小鼠的嗅球小胶质细胞增生增加,而小胶质细胞已被证明可调节大脑炎症。除尼古丁外具有潜在抗炎特性的治疗靶点还有 n-3 多不饱和脂肪酸(n-3PUFA)化合物、咖啡因、褪黑激素和大麻素等,可预防或减少与 PD 相关的炎症过程以改善 PD 症状,但关于治疗的有效性和安全性仍需进一步的临床前和临床研究来验证。

### 三、总结与展望

基于上述嗅觉通路在 PD 嗅觉功能障碍中的重要作用和相应的  $\alpha$ -syn 病理改变,我们认为嗅觉通路是在 PD 临床前期发生病理改变的重要结构,而这一病理改变的发生可能与环境因素和炎症相关。Braak 假说提出肠道可能是 PD 病理发生的重要部位之一,但其在 PD 发病中的作用仍存在一定争议。一些研究表明 PD 中 OD 与便秘间存在显著正相关,提示嗅觉功能改变与胃肠道症状相关,但机制不明。最近的在非人灵长类动物中的研究表明,脑内  $\alpha$ -syn 病理变化可引起肠道  $\alpha$ -syn 聚集等病理改变,而在肠道聚集的  $\alpha$ -syn 可上传到脑内并进行扩散,从而诱发 PD 相关病理改变<sup>[37]</sup>。 $\alpha$ -syn 可通过迷走神经、交感神经、体液等途径实现脑肠轴的双循环。据此,我们进一步推测,从嗅球开始的病理改变逐渐在脑内扩散累积,并可通过脑肠轴双循环到达胃肠道等部位。目前关于嗅球起病与后续脑肠轴循环的联系尚未见报道,从嗅球和脑肠轴切入可能是研究 PD

发病机制的一个新视角。

正确认识 OD 或为探索 PD 治疗及发病机制的一大突破口。OD 在 PD 中不但早于运动症状出现,可预测运动症状及 PD 疾病进展,且与其他非运动症状密切相关,因此,及早发现 OD 并借助 OD 进行辅助诊断有利于 PD 的管理及治疗。目前,对于 OD 的机制研究仍未完善,且未见特异性治疗药物;对 OD 的研究证据级别有限,亟待大型前瞻性临床研究及深入的基础研究以增加证据强度、阐释 OD 与 PD 的关系。本研究概述了 OD 在 PD 中的标志物作用和预测诊断的价值,进而分析了主要参与 OD 发病的可能机制,以一个新视角提出嗅球可能是研究 PD 的重要病理起点,推测嗅球与脑肠轴的联动可能成为一个新的 PD 发病途径研究方向,OD 研究证据的完善可能会对 PD 发病机制带来更新的理解。

# 参 考 文 献

- [1] Melis M, Haehner A, Mastinu M, et al. Molecular and Genetic Factors Involved in Olfactory and Gustatory Deficits and Associations with Microbiota in Parkinson's Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4286.
- [2] 杨钊, 康文岩, 刘军. 原发性帕金森病患者唾液 DJ-1 蛋白与非运动症状、 $\alpha$ -突触核蛋白的相关性研究[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(6): 423-426.
- [3] Doty RL. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? [J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(1): 7-15.
- [4] Chen H, Shrestha S, Huang X, et al. Olfaction and incident Parkinson disease in US white and black older adults[J]. *Neurology*, 2017, 89(14): 1441-1447.
- [5] He R, Zhao Y, He Y, et al. Olfactory Dysfunction Predicts Disease Progression in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 569777.
- [6] Masala C, Solla P, Liscia A, et al. Correlation among olfactory function, motor's symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2018, 265(8): 1764-1771.
- [7] Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, et al. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1-2): 21-24.
- [8] Lyu Z, Zheng S, Zhang X, et al. Olfactory impairment as an early marker of Parkinson's disease in REM sleep behaviour disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(3): 271-281.
- [9] Baumgartner AJ, Press DZ, Simon D K. The Relationship Between Olfactory Dysfunction and Constipation in Early Parkinson's Disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(3): 781-782.
- [10] Domellöf ME, Lundin KF, Edström M, et al. Olfactory dysfunction and dementia in newly diagnosed patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 38(2): 41-47.
- [11] Goldstein DS, Holmes C, Benth O, et al. Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(8): 600-607.
- [12] Silveira- Moriyama L, Hughes G, Church A, et al. Hyposmia in progressive supranuclear palsy[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(5): 570-577.
- [13] Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, et al. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis[J]. *Nervenarzt*, 2008, 79(2): 175-184.
- [14] Vilas D, Ispuerto L, Álvarez R, et al. Clinical and imaging markers in premotor LRRK2 G2019S mutation carriers[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(10): 1170-1176.
- [15] Papadimitriou D, Antonelou R, Miligkos M, et al. Motor and Nonmotor Features of Carriers of the p. A53T Alpha-Synuclein Mutation: A Longitudinal Study[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(8): 1226-1230.
- [16] Ferraris A, Ialongo T, Passali GC, et al. Olfactory dysfunction in Parkinsonism caused by PINK1 mutations[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(16): 2350-2357.
- [17] Rey NL, Steiner JA, Maroof N, et al. Widespread transneuronal propagation of  $\alpha$ -synucleinopathy triggered in olfactory bulb mimics

- prodromal Parkinson's disease[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(9): 1759-1778.
- [18] Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, Flores-Cuadrado A, et al. The human olfactory system in two proteinopathies: Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 22-42.
- [19] Chen F, Liu W, Liu P, et al. alpha-Synuclein aggregation in the olfactory bulb induces olfactory deficits by perturbing granule cells and granular-mitral synaptic transmission [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1): 114.
- [20] Zapiec B, Dieriks BV, Tan S, et al. A ventral glomerular deficit in Parkinson's disease revealed by whole olfactory bulb reconstruction [J]. *Brain*, 2017, 140(10): 2722-2736.
- [21] Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, et al. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 11): 2431-2445.
- [22] Mundiñano IC, Caballero MC, Ordóñez C, et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122(1): 61-74.
- [23] Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(6): 687-692.
- [24] Rethinavel HS, Ravichandran S, Radhakrishnan RK, et al. COVID-19 and Parkinson's disease: Defects in neurogenesis as the potential cause of olfactory system impairments and anosmia[J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 115: 101965.
- [25] Bohnen NI, Müller ML. In vivo neurochemical imaging of olfactory dysfunction in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120(4): 571-576.
- [26] Tekeli H, Senol MG, Altundag A, et al. Olfactory and gustatory dysfunction in Myasthenia gravis: A study in Turkish patients [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 356(1-2): 188-192.
- [27] Sharer JD, Leon-Sarmiento FE, Morley JF, et al. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: Positive effect of cigarette smoking [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(6): 859-862.
- [28] Huot P, Fox SH, Brochie JM. The serotonergic system in Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(2): 163-212.
- [29] Morais LH, Hara DB, Bicca MA, et al. Early signs of colonic inflammation, intestinal dysfunction, and olfactory impairments in the rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease [J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29(2 and 3-Spec Issue): 199-210.
- [30] Ubeda-Bañon I, Flores-Cuadrado A, Saiz-Sanchez D, et al. Differential Effects of Parkinson's Disease on Interneuron Subtypes within the Human Anterior Olfactory Nucleus[J]. *Front Neuroanat*, 2017, 11: 113.
- [31] Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, de la Rosa-Prieto C, et al. alpha-Synucleinopathy in the human olfactory system in Parkinson's disease: involvement of calcium-binding protein- and substance P-positive cells [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(6): 723-735.
- [32] Jo S, Kim YJ, Park KW, et al. Association of NO2 and Other Air Pollution Exposures With the Risk of Parkinson Disease [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(7): 800-808.
- [33] Calderon-Garciduenas L, Gonzalez-Maciel A, Reynoso-Robles R, et al. Alzheimer's disease and alpha-synuclein pathology in the olfactory bulbs of infants, children, teens and adults  $\leq 40$  years in Metropolitan Mexico City. APOE4 carriers at higher risk of suicide accelerate their olfactory bulb pathology [J]. *Environ Res*, 2018, 166(6): 348-362.
- [34] Gardner B, Dieriks BV, Cameron S, et al. Metal concentrations and distributions in the human olfactory bulb in Parkinson's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10454.
- [35] Cheng YH, Chou WC, Yang YF, et al. PBPK/PD assessment for Parkinson's disease risk posed by airborne pesticide paraquat exposure [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(6): 5359-5368.
- [36] Vroon A, Drukarch B, Bol JG, et al. Neuroinflammation in Parkinson's patients and MPTP-treated mice is not restricted to the nigrostriatal system; microglia and differential expression of interleukin-1 receptors in the olfactory bulb [J]. *Exp Gerontol*, 2007, 42(8): 762-771.
- [37] Arotcarena ML, Dovero S, Prigent A, et al. Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates [J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1462-1475.

(收稿日期: 2021-10-12)

(本文编辑: 高婷)