

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423158

· 论著 ·

# 上呼吸道感染后嗅觉障碍患者脑形态学 与嗅觉功能相关性分析

许尧珂<sup>1</sup>, 孟祥主<sup>2</sup>, 于辉<sup>1</sup>, 王佳悦<sup>1</sup>, 邱继宽<sup>1</sup>, 李瑞<sup>1</sup>, 范宝石<sup>1</sup>, 刘俊秀<sup>1</sup>

(1. 北京大学第三医院耳鼻咽喉科, 北京 100191; 2. 中国科学院自动化研究所, 北京 100190)

**摘要:** **目的** 通过探究上呼吸道感染后嗅觉障碍脑灰质形态变化, 得出上呼吸道感染后嗅觉障碍患者嗅觉中枢结构的影像学特点。**方法** 选取上呼吸道感染后嗅觉障碍的患者 24 例与嗅觉功能正常的健康对照受试者 20 例, 通过基于体素的大脑皮质形态学体积测量 (VBM) 比较患者的大脑灰质和白质体积与对照组的差异。**结果** 上呼吸道感染后嗅觉障碍组患者 TDI [气味察觉阈 (T)、气味辨别能力 (D)、气味识别能力 (I)] 总分 (16.45 ± 5.62) 分, T 为 (2.33 ± 0.93) 分, D 为 (6.54 ± 2.60) 分, I 为 (7.58 ± 3.22) 分; 嗅觉障碍平均时长为 (19.00 ± 6.33) 个月; 视觉模拟量表评分 (VAS) 为 (7.79 ± 2.41) 分, 与对照组比较均存在统计学差异 ( $P < 0.05$ )。上呼吸道感染后嗅觉障碍患者的大脑灰质总体积和嗅皮质体积明显小于对照组 ( $P < 0.05$ ), 大脑灰质总体积占全脑体积的比例和皮质厚度与嗅觉功能评分 TDI 值呈正相关 ( $r = 0.71, P < 0.0001; r = 0.69, P = 0.0009$ )。**结论** 上呼吸道感染后嗅觉障碍患者大脑灰质总体积和嗅皮质体积减少, 且嗅觉功能与大脑灰质体积比例及皮质厚度呈正相关。

**关键词:** 嗅觉障碍; 上呼吸道感染后嗅觉障碍; 上呼吸道感染; 基于体素的形态学分析

中图分类号: R765.6<sup>+</sup>3

## Correlation between brain morphology and olfactory function in patients with post-infectious olfactory dysfunction

XU Yaoke<sup>1</sup>, MENG Xiangzhu<sup>2</sup>, YU hui<sup>1</sup>, WANG Jiayue<sup>1</sup>, QIU Jikuan<sup>1</sup>, LI Rui<sup>1</sup>, FAN Baoshi<sup>1</sup>, LIU Junxiu<sup>1</sup>

(1. Department of Otorhinolaryngology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the morphological changes of gray matter in patients with olfactory dysfunction following upper respiratory tract infections, and obtain the imaging characteristics of olfactory center structure in patients with post-infectious olfactory dysfunction. **Methods** Twenty-four patients with post-infectious olfactory dysfunction (OD group) and 20 healthy subjects (control group) with normal olfactory function were selected. Voxel-based cortical morphometry was used to compare the volume of gray matter and white matter between the two groups. **Results** Of the OD group, the total odor threshold, discrimination and identification (TDI) score was 16.45 ± 5.62, while the threshold (T) score was 2.33 ± 0.93, the discrimination (D) score was 6.54 ± 2.60, and the identification (I) score was 7.58 ± 3.22, the average duration of olfactory dysfunction was (19.00 ± 6.33) months, and the visual analogue scale (VAS) score was 7.79 ± 2.41. The differences of above-mentioned indexes between the OD group and the control group were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). The total gray matter volume and olfactory cortex volume of the OD group were significantly smaller than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The proportion of total gray matter volume to total brain volume and cortical thickness were positively correlated with olfactory function TDI score ( $r = 0.71, P < 0.0001; r = 0.69, P = 0.0009$ ). **Conclusion** Patients with post-infectious olfactory dysfunction have decreased gray matter volume and olfactory cortex volume, and olfactory function is positively correlated with gray matter volume ratio and cortical thickness.

**Keywords:** Olfactory dysfunction; Post-infectious olfactory dysfunction; Upper respiratory tract infection; Voxel-based morphometry

基金项目: 科技创新 2030—“新一代人工智能”重大项目 (2018AAA0102101, 2020AAA0109602)。

第一作者简介: 许尧珂, 女, 博士研究生。

通信作者: 刘俊秀, Email: liujunxiusanyuan@sina.com

嗅觉帮助我们辨别气味,还能够预警危险、影响食欲、调节情绪,在人类食物摄入、避免伤害和社会交流中发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。上呼吸道感染、炎症和外伤是临床上嗅觉障碍最常见的病因,按照发病率从高至低分别为:上呼吸道感染、鼻和鼻窦炎、外伤性,分别占29.3%、26.4%、14.3%(国内)<sup>[2-3]</sup>,36.0%、30.0%、18.0%(国外)<sup>[4]</sup>。一般认为,上呼吸道感染后嗅觉障碍为病毒损伤嗅觉通路引起<sup>[5-6]</sup>,造成嗅觉损伤常见病毒有鼻病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒、腺病毒<sup>[7]</sup>等。患者在感染症状消失后仍持续存在嗅觉障碍,被认为是病毒损伤而非单纯的炎症反应所致,而病毒造成损害的位置和性质尚不清楚。随着嗅觉领域研究的发展,多数学者认为病毒不仅直接损伤嗅上皮<sup>[8-9]</sup>,还可能同时进一步损伤嗅球、嗅束及更高级嗅觉皮质区域<sup>[10-11]</sup>。既往研究发现各种病因所致的嗅觉障碍中,患者的嗅球体积均较健康对照显著减小,包括创伤后嗅觉障碍、感染后嗅觉障碍、鼻窦炎相关嗅觉障碍<sup>[12-13]</sup>、特发性嗅觉丧失<sup>[14]</sup>及神经退行性疾病相关嗅觉障碍<sup>[15]</sup>等多种病因所致的嗅觉功能下降,嗅球体积与嗅觉功能之间存在正相关关系<sup>[16]</sup>。近年来研究发现除嗅球外,嗅觉丧失患者的高级嗅觉中枢也存在结构改变。在各种原因所致的嗅觉丧失的患者中,初级和次级嗅觉皮层的灰质体积存在变化,随着病因的不同存在差异:先天性失嗅患者部分嗅觉皮质(梨状皮质和额上沟)灰质体积较健康对照组更高<sup>[17-18]</sup>,创伤后嗅觉障碍患者存在更为广泛的灰质体积降低<sup>[19]</sup>,而鼻窦炎<sup>[20]</sup>和上感后嗅觉障碍<sup>[21]</sup>患者中,变化较为局限,仅有少数次级嗅觉中枢(如岛叶、眶额皮质)的灰质体积减少。

本研究通过基于体素的大脑皮质形态学体积测量(voxel-based morphometry, VBM),定量计算分析功能磁共振(functional-magnetic resonance imaging, fMRI)中每个体素的大脑灰质、白质体积的变化,比较嗅觉障碍患者的大脑灰质与白质体积与对照组的差异,探究上呼吸道感染后嗅觉障碍患者脑灰质体积的差异,得出上呼吸道感染后嗅觉障碍患者嗅觉中枢结构的影像学特点。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

按照符合纳入及排除标准对患者进行筛选,收集2022年1月—2022年12月在北京大学第三医院

门诊就诊的上呼吸道感染后嗅觉障碍患者24例。对照组通过公开招募,选取的标准尽可能与嗅觉障碍组在年龄和性别、受教育程度方面相似,排除标准同病例组。选取20例作为对照组,具体数据见表1。

纳入标准:①依据病史、临床表现和嗅觉检查诊断为上呼吸道感染后嗅觉障碍(明确上感病史,上感症状消失后嗅觉障碍 $\geq 3$ 个月仍未好转,经查体及辅助检查确定未处于急性炎症期)。②18~65岁。③嗅觉功能[气味察觉阈(odor threshold, T)、气味辨别能力(odor discrimination, D)和气味识别能力(odor identification, I)测试],即TDI总分 $< 30.12$ 分。④口服糖皮质激素治疗无效或拒绝使用糖皮质激素治疗者。

排除标准:①鼻外伤史、颅脑损伤病史;②长期吸烟史、妊娠、癌症患者;③存在急性慢性鼻窦炎、变应性鼻炎、严重的鼻中隔偏曲等鼻部疾病;④存在精神疾病史或家族史;⑤无法配合完成相关检查。

### 1.2 实验方法

1.2.1 嗅觉评估 对患者嗅觉的评估包括嗅觉的主观测评及物理心理学测试。①视觉模拟量表评分(visul analogue scale, VAS):嗅觉障碍的主观评估指受试者自报嗅觉功能障碍的程度,采用VAS进行评估。②嗅觉的物理心理学测试:是通过受试者对气味刺激的回答判定嗅觉功能的评估手段,采用国际上广泛使用的嗅棒测试进行评估。嗅棒测试即为TDI 3项测试,TDI总分为48分,由于嗅觉功能随着年龄的增加而降低,参考我国嗅觉测试水平进行阈值分数调整,以青年人 $> 30.12$ 分为正常, $\leq 30.12$ 分为嗅觉障碍,其中16~30.12分为嗅觉下降, $< 16$ 分为失嗅。若存在多次评估,嗅觉改善的评价标准可参考既往文献中的诊断标准,TDI总分提高 $> 5.5$ 分被认为嗅觉得到改善<sup>[22-23]</sup>。

1.2.2 VBM VBM分析是使用在SPM12(V1363, Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL, London, UK)中的Computational Anatomy工具箱(CAT12, r7219)完成的<sup>[24]</sup>,并在MATLAB(MATLAB 9.7.0.1190202, R2019b, Mathworks Inc. Sherborn, MA, USA)中按照CAT12手册(<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/index.html>)执行。

具体处理按照如下步骤:质量评估、数据格式转换、创建模板、空间标准化和分割、图像重切片、图像调制、高斯平滑、全幅高宽(full width at half-maximum, FWHM = 8 mm)处理。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。采用  $\chi^2$  检验比较组间性别的差异;采用 Kolmogorov-Smirno 正态性检验方法对所有计量资料进行正态性检验。对符合正态分布且方差齐的计量资料采用独立样本  $t$  检验/单因素方差分析进行比较,不符合的则采用非参数检验(Mann-Whitney 秩和检验)。各组间年龄、VAS 评分、TDI 分数、灰质体积、白质体积和皮质厚度均为计量资料,表示, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 嗅觉功能检测情况

所有患者基线的嗅觉功能 TDI 评分平均值为  $(16.45 \pm 5.62)$  分,T 平均值为  $(2.33 \pm 0.93)$  分,D 平均值为  $(6.54 \pm 2.60)$  分,I 平均值为  $(7.58 \pm 3.22)$  分,具体见表 1。

### 2.2 VBM 结果

对嗅觉障碍组及对照组进行大脑灰质的 VBM 分析具体见表 2,嗅觉障碍组大脑灰质总体积为  $(669.67 \pm 71.09) \text{ mm}^3$ ,占全脑体积的 45.03%,对照组大脑灰质总体积为  $(778.15 \pm 65.43) \text{ mm}^3$ ,占全脑体积的 51.76%,嗅觉障碍组灰质体积明显小于对照组,两组间灰质总体积差异和灰质所占体积比均具有显著差异( $P < 0.001$ );嗅觉障碍组和对照组的大脑白质体积分别为  $(516.71 \pm 70.78) \text{ mm}^3$  和  $(521.95 \pm 46.98) \text{ mm}^3$ ;嗅觉障碍组和对照组的颅内总体积分别为  $(1499.85 \pm 176.82) \text{ mm}^3$  和  $(1503.80 \pm 122.68) \text{ mm}^3$ ;嗅觉障碍组与对照组皮质厚度  $(2.46 \pm 0.67) \text{ mm}$  和  $(2.51 \pm 0.12) \text{ mm}$ 。两组之间白质体积、颅内总体积和皮质厚度差异无统计学意义( $P = 0.78, P = 0.93, P = 0.06$ )。

在 VBM 分析模块,选取  $P < 0.001$  为阈值,对大脑皮质各个区域体积差异进行筛选,上呼吸道感染后嗅觉障碍组患者的左侧大脑额下回、眶额下回、中央沟盖灰质、内嗅皮质、岛叶、海马、杏仁核,中央后回、缘上回及丘脑、纹状体区域和颞横回、额上回灰质体积显著小于对照组;右侧中央沟盖、内嗅区、岛叶、海马、杏仁核及纹状体、缘上回、颞横回灰质体积显著小于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。与对照组相比,未见嗅觉障碍组患者存在灰质体积增加的脑区。见图 1。

### 2.3 VBM 结果与嗅觉功能评分的相关性

VBM 结果,对上呼吸道感染后嗅觉障碍患者的脑灰质体积、灰质比例、白质体积、白质比例、总体积、皮质厚度指标与嗅觉功能评分 TDI 值进行 Pearson 相关性分析,显示患者脑灰质体积比例与 TDI 值呈正相关( $r = 0.71, P < 0.0001$ ),灰质厚度与 TDI 值呈正相关( $r = 0.63, P = 0.0009$ ),详见表 3、图 2 所示。

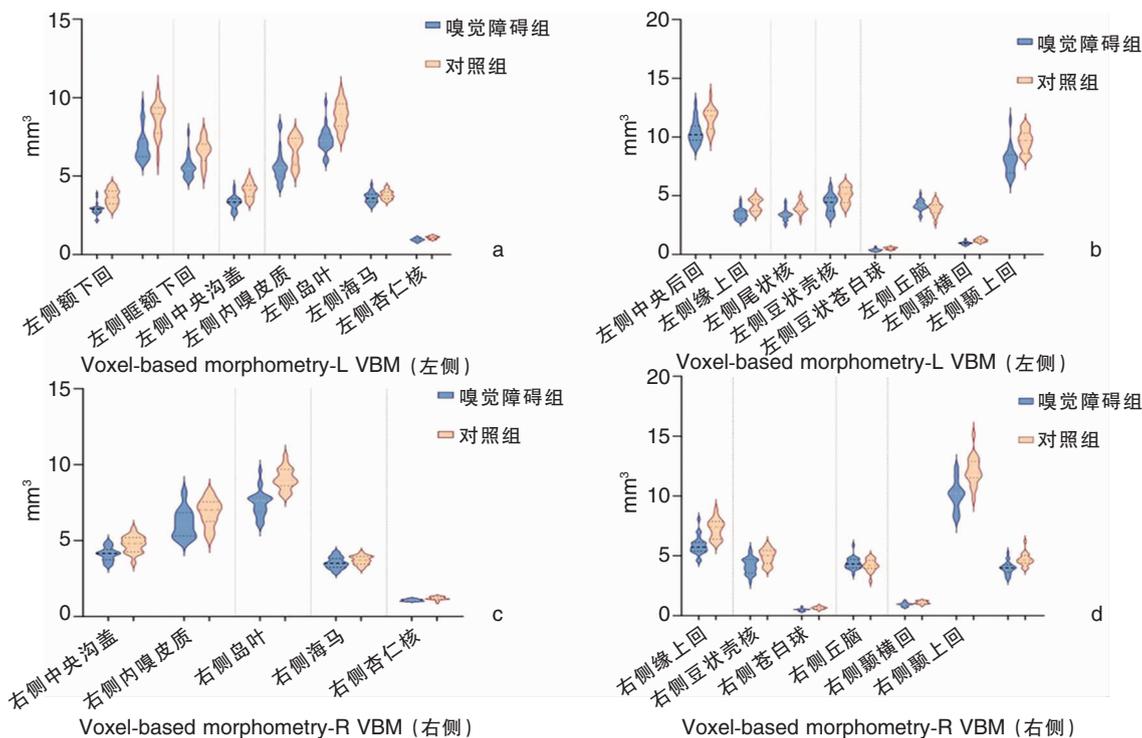
## 3 讨论

既往对嗅球体积和嗅觉功能的相关性研究发发现上呼吸道感染后嗅觉障碍患者嗅球体积明显小于嗅觉正常者,且这种形态学变化中嗅球体积的损失和嗅觉功能水平的下降呈正相关。然而既往研究对嗅觉障碍患者嗅觉中枢皮层体积和嗅觉功能少有关关注。Frasnelli 等<sup>[25]</sup>发现正常人群右侧眶额皮层、右侧岛叶及其相邻的周围皮层厚度与嗅觉功能呈正相关,Postma 等<sup>[26]</sup>发现获得性嗅觉障碍患者的某些病理变化主要反映在眶额皮质,并与嗅觉功能高度相关。2018 年姚淋尹等<sup>[27]</sup>对各类嗅觉障碍患者的 MRI 运用 VBM 技术进行了形态学研究,发现嗅觉功能减退患者仅存在右侧眶额皮层灰质的体积减少,

表 1 两组受试者基线临床资料分析 (例,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	嗅觉障碍组( $n=24$ )	对照组( $n=20$ )	$\chi^2(t)$	$P$
年龄[岁,中位数(范围)]	39(19,59)	41(20,61)	(-0.97)	0.34
性别(均值,%)				
男	13(54.2)	11(55.0)	0.003	0.96
女	11(45.8)	9(45.0)		
嗅觉丧失时长(月)	19.71 $\pm$ 6.63	-	-	-
右利手/左利手	22/2	20/0	-	-
TDI(分)	16.45 $\pm$ 5.62	41.50 $\pm$ 7.50	(-6.77)	<0.001
T	2.33 $\pm$ 0.93	12.03 $\pm$ 1.53	(-5.65)	<0.001
D	6.54 $\pm$ 2.60	12.64 $\pm$ 1.21	(-4.64)	<0.001
I	7.58 $\pm$ 3.22	13.08 $\pm$ 1.22	(-4.89)	<0.001
VAS(分)	7.79 $\pm$ 4.41	-	-	-

注:TDI[气味察觉阈(T)、气味辨别能力(D)、气味识别能力(I)];VAS(视觉模拟量表评分)。下同。



**图1** 上呼吸道感染后嗅觉障碍组与对照组 VBM 的双侧各脑区灰质体积分布与对比小提琴图 横坐标为脑区,纵坐标为对应体积。a、b:嗅觉障碍组灰质体积小于对照组的左侧半球脑区( $P < 0.001$ ) ; c、d:嗅觉障碍组灰质体积小于对照组的右侧半球脑区( $P < 0.001$ ) 注:蓝色为嗅觉障碍组,黄色为对照组,虚线为四分位数线,图中横坐标所示的脑区体积在两组之间存在统计学差异;VBM(基于体素的大脑皮质形态学体积测量)。下同。

**表2** 两组患者 VBM 结果 ( $\%, \bar{x} \pm s$ )

部位	嗅觉障碍组(24例)		对照组(20例)		t	P
	比例(%)	比例(%)	比例(%)	比例(%)		
灰质体积( $\text{mm}^3$ )	669.67 ± 71.09	45.03 ± 2.12	778.15 ± 65.43	51.76 ± 2.54	-5.22	<0.001
白质体积( $\text{mm}^3$ )	516.71 ± 70.78	34.18 ± 1.87	521.95 ± 46.98	34.67 ± 1.52	-0.29	0.78
颅内总体积( $\text{mm}^3$ )	1 499.85 ± 176.82	/	1 503.80 ± 122.68	/	-0.08	0.93
皮质厚度(mm)	2.46 ± 0.67	/	2.51 ± 0.12	/	-1.90	0.06

**表3** VBM 结果与 TDI 评分的相关性

指标	r	P
灰质体积	0.06	0.745 4
灰质比例	0.71	<0.000 1
白质体积	0.12	0.578 1
白质比例	0.36	0.080 6
颅内总体积	-0.22	0.295 0
皮质厚度	0.63	0.000 9

减少程度与 TDI 值呈负相关,与患者病程呈正相关。近两年,有大型队列研究证实了新冠病毒感染后嗅觉障碍存在显著的纵向效应,包括眶额叶皮层和海马旁回的灰质厚度的降低,与初级嗅觉皮层功能相连区域的组织损伤标志物升高、认知能力下降等<sup>[28]</sup>。这种有害影响是否会长期持续存在或是否可以逆转,仍有待进一步研究。此前多数研究中包

括患者在嗅觉丧失的原因方面是异质性的,往往包括两种或多种外周性嗅觉障碍。本研究对对照组与患者组进行了严格的人口学资料匹配,两组被试年龄、性别匹配程度较高,排除了糖尿病、精神疾病等干扰因素对脑结构形态学可能产生的影响。本研究发现大脑灰质总体积小于对照组,进一步明确了上感后嗅觉障碍存在嗅球以外的高级嗅觉中枢和其他脑区的皮层体积减少,梨状区及杏仁核、杏仁周围皮质为初级嗅觉皮质,直接接受来自嗅球的神经纤维的直接投射,杏仁核不仅仅和气味强度的感受有关,且与情绪激发和情绪变化有关<sup>[29]</sup>。一般认为这些与嗅球直接连接区域的灰质损失可能与对大脑的感觉嗅觉输入的丧失有关<sup>[30]</sup>;次级嗅觉皮层包括纹状体、眶额皮质、丘脑、海马、尾状核以及岛叶等与气味

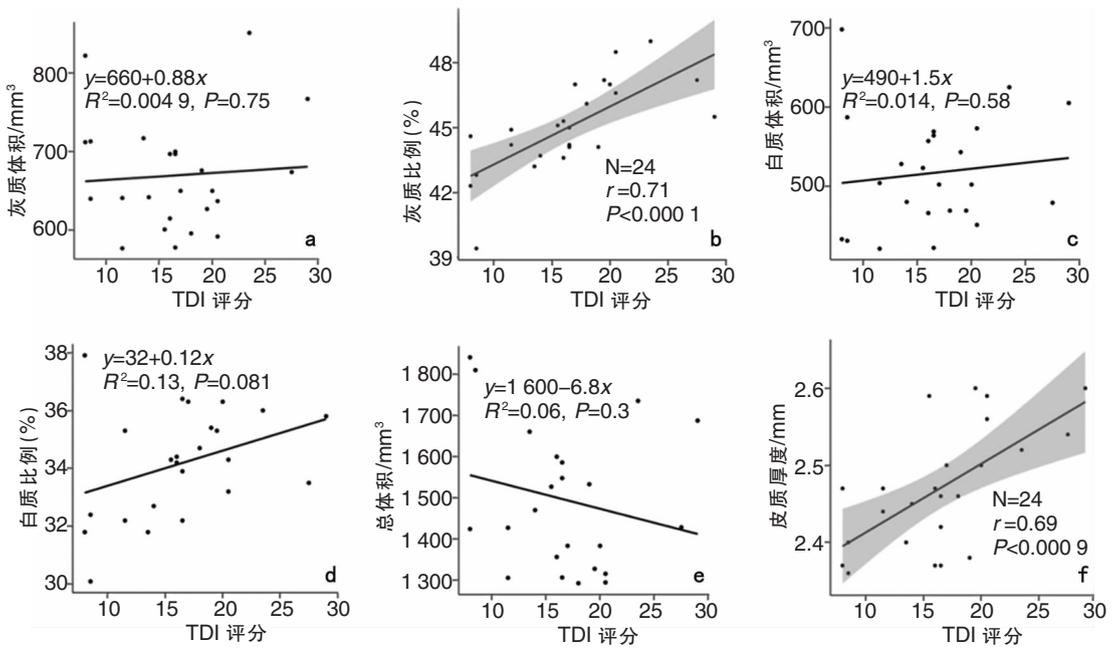


图2 VBM结果与TDI分数的相关性分析 TDI评分与灰质体积(a)无相关性,与灰质比例(b)呈正相关( $r=0.71, P<0.0001$ ),与白质体积(c)、白质比例(d)及颅内总体积(e)无相关性,与皮质厚度(f)呈正相关( $r=0.69, P=0.0009$ )

的识别和记忆有关<sup>[31]</sup>,此外进一步证实了存在嗅觉中枢以外的皮质(额下回、中央沟盖、颞横回、额上回)体积损失,既往研究证实额下回等语言代表区与气味的加工、处理和联想有关<sup>[32]</sup>,目前嗅觉和其他脑区之间的相关性仍需更多研究探索。本研究发​​现上呼吸道感染后嗅觉障碍患者的嗅觉功能TDI评分与大脑灰质总体积占全脑体积的比例、大脑皮质的厚度呈正相关。既往研究中上呼吸道感染后嗅觉障碍患者与初级嗅皮层直接相关的皮质区域出现皮质的萎缩和组织损伤,脑和脑脊液体积发生变化,这种效应主要可见于边缘系统,梨状皮层、嗅球和前嗅核相连的区域(左侧海马旁回和眶额叶外侧皮层)的灰质厚度显著降低,脑脊液体积的增加和全脑体积的减少<sup>[26]</sup>,这与本研究的结果一致,但这种结构变化比较局限,本研究发​​现嗅觉障碍所导致的灰质的额外弥漫性损失可能存在于嗅觉区域以外的更多大脑区域上。

患者组右侧半球比左侧半球更多脑区存在形态学差异,既往发​​现嗅觉障碍患者中两个半球都存在岛叶体积减少,而在失嗅患者中,体积减少仅存在于右半球<sup>[33-34]</sup>,嗅觉刺激对左半球的刺激水平和激活强度高于右半球,这种左右半球之间灰质体积的差异可能体现了嗅觉存在偏侧化现象<sup>[35-36]</sup>,然而这些结果之间的差异可能与研究样本的特定因素有关,如样本大小、患者左右利手、疾病持续时间的差

异<sup>[37]</sup>等,需要在未来进行更大样本量、更加详细的研究。

#### 参考文献:

- [1] 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. 嗅觉障碍诊断和治疗专家共识(2017年)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(7):484-494.
- [2] Chen G, Wei Y, Miao X, et al. Clinical features of olfactory disorders in patients seeking medical consultation [J]. Med Sci Monit,2013,19:444-450.
- [3] 顾东升,李佩忠. 变应性鼻炎引起嗅觉障碍的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2014,20(1):46-49.
- [4] Hoffman HJ, Ishii EK, Macturk RH. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS)[J]. Ann N Y Acad Sci, 1998,855:716-722.
- [5] 李坤艳,魏永祥. 上呼吸道感染后嗅觉障碍的相关研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(14):669-672.
- [6] 王艺贝,陈忠岩,刘剑锋,等. 2019冠状病毒疾病相关嗅觉障碍[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(3):351-355.
- [7] Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections[J]. Adv Otorhinolaryngol,2006,63:125-132.
- [8] Schwob JE, Saha S, Youngentob SL, et al. Intranasal inoculation with the olfactory bulb line variant of mouse hepatitis virus causes extensive destruction of the olfactory bulb and accelerated turnover

- of neurons in the olfactory epithelium of mice[J]. *Chem Senses*, 2001,26(8):937-952.
- [9] Hasegawa-Ishii S, Imamura F, Nagayama S, et al. Differential effects of nasal inflammation and odor deprivation on layer-specific degeneration of the mouse olfactory bulb[J]. *eNeuro*, 2020, 7(2):ENEURO.0403-19.2020.
- [10] Aronsson F, Robertson B, Ljunggren HG, et al. Invasion and persistence of the neuroadapted influenza virus A/WSN/33 in the mouse olfactory system[J]. *Viral Immunol*, 2003, 16(3):415-423.
- [11] Manca R, De Marco M, Ince PG, et al. Heterogeneity in regional damage detected by neuroimaging and neuropathological studies in older adults with COVID-19: A cognitive-neuroscience systematic review to inform the long-term impact of the virus on neurocognitive trajectories[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:646908.
- [12] Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, et al. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(3):436-439.
- [13] Rombaux P, Potier H, Bertrand B, et al. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease[J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22(6):598-601.
- [14] Rombaux P, Potier H, Markessis E, et al. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267(10):1551-1556.
- [15] Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(2):167-173.
- [16] Mazal PP, Haehner A, Hummel T. Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(1):1-7.
- [17] Frasnelli J, Lundstrom JN, Boyle JA, et al. Neuroanatomical correlates of olfactory performance[J]. *Exp Brain Res*, 2010, 201(1):1-11.
- [18] Han P, Stiller-Stut FP, Fjaeldstad A, et al. Greater hippocampal gray matter volume in subjective hyposmia: a voxel-based morphometry study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):18869.
- [19] Han P, Winkler N, Hummel C, et al. Impaired brain response to odors in patients with varied severity of olfactory loss after traumatic brain injury[J]. *J Neurol*, 2018, 265(10):2322-2332.
- [20] Gellrich J, Han P, Manesse C, et al. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(7):1531-1536.
- [21] Yao L, Yi X, Pinto JM, et al. Olfactory cortex and olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious olfactory loss[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(5):1355-1362.
- [22] Kobal G, Hummel T, Sekinger B, et al. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance[J]. *Rhinology*, 1996, 34(4):222-226.
- [23] 肇越, 周金慧, 赵雅慧, 等. 嗅觉训练治疗嗅觉障碍的临床观察[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(2):162-165.
- [24] Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS. Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2001, 157(8-9 Pt 1):797-806.
- [25] Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. Interactions between olfaction and the trigeminal system: what can be learned from olfactory loss[J]. *Cereb Cortex*, 2007, 17(10):2268-2275.
- [26] Postma EM, Smeets P, Boek WM, et al. Investigating morphological changes in the brain in relation to etiology and duration of olfactory dysfunction with voxel-based morphometry[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12704.
- [27] 姚淋尹, 郭怡辰, 占小俊, 等. 采用基于体素的形态测量学方法评价嗅觉功能减退患者脑体积的改变[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(6):414-418.
- [28] Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank[J]. *Nature*, 2022, 604(7907):697-707.
- [29] Winston JS, Gottfried JA, Kilner JM, et al. Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(39):8903-8907.
- [30] Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. Central olfactory connections in the macaque monkey[J]. *J Comp Neurol*, 1994, 346(3):403-434.
- [31] Cerf-Ducastel B, Murphy C. Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(1):386-396.
- [32] González J, Barros-Loscortales A, Pulvermüller F, et al. Reading cinnamon activates olfactory brain regions[J]. *Neuroimage*, 2006, 32(2):906-912.
- [33] Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, et al. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas[J]. *Chem Senses*, 2010, 35(5):407-415.
- [34] Bitter T, Bruderle J, Gudziol H, et al. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects--A voxel-based morphometry study[J]. *Brain Res*, 2010, 1347:42-47.
- [35] Luke L, Lee L, Jegatheeswaran L, et al. Investigations and outcomes for olfactory disorders[J]. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 2022, 10(4):377-384.
- [36] Han P, Croy I, Raue C, et al. Neural processing of odor-associated words: an fMRI study in patients with acquired olfactory loss[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(4):1164-1174.
- [37] Yao L, Pinto JM, Yi X, et al. Gray matter volume reduction of olfactory cortices in patients with idiopathic olfactory loss[J]. *Chem Senses*, 2014, 39(9):755-760.

(收稿日期:2023-05-18)

**本文引用格式:**许尧珂, 孟祥主, 于辉, 等. 上呼吸道感染后嗅觉障碍患者脑形态学与嗅觉功能相关性分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(1):71-76. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423158

**Cite this article as:** XU Yaoke, MENG Xiangzhu, YU hui, et al. Correlation between brain morphology and olfactory function in patients with post-infectious olfactory dysfunction[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(1):71-76. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423158