

综述

阿尔茨海默病患者嗅觉相关磁共振研究进展*

朱雅静¹ 陆加明² 张 鑫¹
张 冰¹ 麦筱莉^{1,*}

1.南京医科大学鼓楼临床医学院医学
影像科 (江苏 南京 210008)
2.南京大学医学院附属鼓楼医院医学
影像科 (江苏 南京 210008)

【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆症的最常见形式,早期发现并干预是推迟或避免AD病理进展以及提高患者生活质量的关键。嗅觉障碍是AD患者最常见的临床症状之一,且早于认知障碍出现,因此嗅觉障碍筛查可能有助于早期发现并诊断AD。磁共振成像作为无创性的成像技术,被广泛应用于AD患者嗅觉相关研究。本文就AD患者嗅觉相关结构磁共振研究、弥散张量成像研究、静息态功能磁共振及任务态功能磁共振研究进展进行综述。

【关键词】阿尔茨海默病; 嗅觉障碍; 磁共振成像
【中图分类号】R741; R455.2
【文献标识码】A
【基金项目】科技创新2030—“脑科学与类脑研究”
重大项目(2022ZD0211800);
国家自然科学基金(81971596)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.053

Advancements in Olfactory Related
Magnetic Resonance Imaging in Patients
with Alzheimer's Disease*

ZHU Ya-jing¹, LU Jia-ming², ZHANG Xin¹, ZHANG Bing¹, MAI Xiao-li^{1,*}.
1.Department of Radiology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical
University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
2.Department of Radiology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School,
Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

ABSTRACT
Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia, and early detection and intervention are critical for delaying or minimizing the pathological development of AD and improving the quality of life of patients. Olfactory dysfunction is one of the most common clinical symptoms in AD patients, and it occurs earlier than cognitive impairment. Therefore, olfactory dysfunction screening may be helpful for early detection and diagnosis of AD. Magnetic resonance imaging, as a non-invasive imaging technique, is widely used in olfactory related research in AD patients. This article provides a review of the research progress on olfactory related structural magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging, resting state functional magnetic resonance imaging, and task state functional magnetic resonance imaging in AD patients.
Keywords: Alzheimer's Disease; Olfactory Dysfunction; Magnetic Resonance Imaging

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,影响患者记忆等多项认知功能,目前尚无有效治疗措施^[1-2]。AD的病程分为临床前期、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆症三个阶段^[3]。主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)患者是临床前期高风险人群,指患者自我感觉认知下降,但客观检查未达到MCI或痴呆,具有较高的认知下降风险^[4]; MCI患者认知减退,但日常生活能力保留。寻找有效的生物标志物,促进MCI甚至SCD的风险识别是AD早期诊断并干预、避免或延缓病程进展的关键。
超过80%的AD患者存在嗅觉障碍,且早于认知障碍出现^[5-6]。嗅觉障碍与认知障碍之间的横断面联系已被研究证实^[7-11]; 且纵向研究表明,嗅觉障碍与AD病程的进展有关^[8,12-14],表明了嗅觉检测在AD早期筛查中的重要性。然而,嗅觉障碍在帕金森病等其他神经退行性疾病中也很常见,因此不能被认为是AD特征性临床表现,且嗅觉障碍与认知下降之间关联的潜在机制尚未明确。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)为无创性的成像技术,是探索AD患者嗅觉脑区结构及功能变化的重要工具,也可能有助于解释嗅觉障碍与认知障碍关联的机制^[15]。MRI具有无创、客观和简便的优点,且不受文化背景和教育程度的干扰^[16]。现就AD患者嗅觉相关MRI研究进展进行综述。

1 AD患者嗅觉相关结构MRI研究

结构MRI可用于T₁加权成像图像的分割和量化,定量计算脑灰、白质密度和体积,从而精确显示脑组织的形态学变化,通常包括基于体素的形态学测量方法、基于表面的形态学测量方法以及基于感兴趣区的测量方法等。AD患者嗅觉相关的结构MRI研究开展较早,研究多集中在嗅觉障碍与嗅觉相关脑区体积之间的相关性方面。
海马是AD最为重要的脑区之一,属于次级嗅觉皮层^[17-18],已被证明负责编码嗅觉信息和存储嗅觉记忆,并参与基于嗅觉的空间学习^[19-20]。Vasavada等通过对T₁加权成像图像进行手动分割发现,与正常人群相比,AD和MCI患者的海马和初级嗅觉皮层(primary olfactory cortex, POC)出现明显萎缩,此次研究结果首次提供了AD病理涉及嗅球和嗅束以外嗅觉结构的体内证据^[21]。此后研究证实,AD和MCI患者存在海马体积的减小,且嗅觉功能和海马体积显著相关^[22-23]。Al-Otaibi等仅在男性AD患者中发现海马萎缩^[24]。Haehner等将MCI患者随机分为训练组和安慰剂组并进行4个月的嗅觉训练,结果显示训练后双侧海马区的皮层厚度增加,且整体认知的改变与海马皮层厚度的增加呈显著正相关,表明预防海马萎缩可能是AD早期的干预手段^[25]。研究发现,SCD患者已经出现海马体积的萎缩,萎缩程度随着AD病程的进展而加深^[20]。
此外,Wu等对MCI、AD和正常对照进行中国嗅觉识别试验及灰质体积分析发现,AD患者中国嗅觉识别试验评分与左中央前皮质、左额下回和左杏仁核的体积有显著相关性,认为这些结构可能参与嗅觉线索的加工^[26]。Jesmanas等使用Freesurfer软件和嗅棒嗅觉测试对AD患者、帕金森病患者和正常对照者进行灰质形态测量、嗅觉识别功能测试,发现AD患者的嗅觉识别功能和右内侧及左外侧眶前叶皮层厚度显著相关,而在帕金森病患者和正常对照者中没有发现这种变化,推断相较于帕金森病患者,AD患者的气味识别能力受损与局部灰质萎缩之间的相关性可能相对更加明显^[11]。也有学者发现,与正

【第一作者】朱雅静,女,硕士,主要研究方向:中枢神经系统影像。E-mail: zhu.1997@outlook.com
【通讯作者】麦筱莉,女,主任医师,主要研究方向:分子影像学。Email: maixl@njglyy.com

常人相比,首次就诊的AD患者已经出现嗅觉网络相关脑区(内嗅皮层、杏仁核、海马、海马旁皮层、岛叶皮层、内侧眶前皮层和前扣带回皮层)的体积减小,而嗅球体积没有明显减小;随着疾病的进展,嗅球出现明显的萎缩,提示嗅球在干预改善AD患者嗅觉功能中有潜在的作用^[27]。

目前AD患者嗅觉相关结构MRI的研究表明,在AD病程发展的各个阶段,嗅觉相关脑区已出现灰质的萎缩,而关于AD病程中最早出现结构变化的嗅觉脑区目前尚无明确结论,因此,利用结构MRI进一步探索AD病程中最先受累的嗅觉脑区对寻找AD早期神经调节的潜在靶点可能具有重要意义。

2 AD患者嗅觉相关弥散张量成像研究

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是利用水分子的随机微观运动追踪脑白质纤维束的非侵入性检查技术,可以测量白质纤维束的完整性^[28]。测量参数主要包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、径向扩散系数(radial diffusivity, RD)和轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)。

Woodward等使用DTI和基于区域的空间统计方法对遗忘型MCI患者、AD患者和正常对照者的白质纤维骨架进行分析,结果显示与正常对照者相比,AD患者白质纤维骨架的MD、AD、RD值显著升高,FA值显著降低,呈弥漫性分布;遗忘型MCI患者白质纤维骨架的MD和AD值弥漫性增高;相关性分析显示,遗忘型MCI患者的嗅觉识别障碍主要与右侧嗅束AD值的增加有关;AD患者的嗅觉识别障碍与近侧颞叶和枕叶的MD、RD和AD值增加有关^[29]。Shao等同样使用DTI和基于区域的空间统计方法对MCI患者和正常对照者的白质纤维骨架进行分析,发现与正常对照者相比,MCI患者的FA值变化显著,FA值较低的区域主要分布于穹隆体部、眶前回和左侧枕叶,且嗅觉功能与眶前回的FA值呈显著正相关;此外,MCI患者的内嗅皮层等脑区的纤维连接更强,表明MCI患者的嗅觉通路可能存在代偿机制^[9]。

MCI患者已经出现嗅觉相关脑区的白质纤维骨架的损害,这可能与早期嗅觉功能减退相关,但目前关于AD患者嗅觉相关的DTI研究较少,且尚无SCD患者嗅觉相关的DTI研究报道。随着MRI技术的发展,更多高阶的扩散磁共振成像序列(如扩散间隔成像、扩散峰度成像及神经突方向分散度和密度成像序列)已逐渐应用于神经系统疾病的研究,相较于传统的DTI序列,高阶扩散序列可以提供更多更特异的脑组织微结构的信息^[30-31],而目前尚缺乏这些技术在AD患者嗅觉障碍研究中的应用。

3 AD患者嗅觉相关静息态功能MRI研究

静息态功能MRI通过测量固有的血氧水平依赖低频信号波动来检测平静状态下脑的自发活动。反应局部脑活动的参数有低频振幅和局部一致性;反应功能整合的参数为功能连接。

Lu等对来自国际AD影像学数据库的正常人群、早期MCI患者、晚期MCI患者和AD患者的静息态功能MRI数据进行研究,发现随着疾病进展,嗅觉网络(POC、岛叶和眶额叶皮层)和右侧海马之间的功能连接逐渐被破坏,且在早期MCI和晚期MCI之间存在显著差异;嗅觉网络和海马之间的功能连接值与神经心理测试得分显著相关。这些发现为AD病理影响海马和嗅觉网络之间的功能连接提供了第一个体内证据^[32]。Chen等发现从SCD、MCI到AD,嗅觉相关脑区灰质体积的减小、低频振幅和局部一致性值的升高、功能连接值的降低越来越明显,但只有海马和尾状核灰质体积的减小程度能明显区分三组。此外,全体人群双侧海马灰质体积的减小与右侧尾状核局部一致性的增加与嗅觉识别障碍和整体认知障碍有关,且双侧海马的灰质体积与右侧尾状核的局部一致性在嗅觉识别障碍和整体认知障碍的关系中表现出一定的中介效应,由此推断嗅觉识别障碍除直接影响认知功能外,还可能通过海马和尾状核的中介作用影响认知功能^[20]。Lee等比较了AD患者与伴痴呆的帕金森病患者以嗅球、嗅束、梨状皮层和眶额皮层为种子感兴趣区的功能连接值,发现AD患者嗅球与纹状体-丘脑-

额叶的功能连接值、左侧眶额皮层与纹状体-额叶区域的功能连接值、以及右侧眶额皮层与左侧额颞叶区域的功能连接值均高于帕金森病伴痴呆组,由此推断这种独特的嗅觉网络功能连接模式的改变可能代表了AD和帕金森病患者嗅觉障碍的不同神经机制^[33]。

综上,AD病程中嗅觉相关脑区已经出现局部脑活动及嗅觉网络功能连接的异常改变,这可能是嗅觉功能减退背后的神经机制,并有助于AD病程的诊断。

4 AD患者嗅觉相关任务态功能MRI研究

嗅觉任务态功能MRI通过测量人脑中血液氧含量水平的变化,检测完成嗅觉任务时脑区神经细胞的活动水平,可以在宏观层面上揭示大脑的工作模式,使AD患者的嗅觉研究不再局限于行为学分析和微观分子的信息获取。有研究表明,与结构MRI相比,嗅觉任务态功能MRI可以更早、更敏感地检测AD患者嗅觉相关脑区的异常改变^[21]。

杭伟等发现在气味刺激下,MCI患者全脑激活范围减小,POC的激活体素数与嗅觉识别功能及认知功能呈显著正相关,表明POC的激活程度可以反映MCI的严重程度^[34]。吴思楚等发现在气味刺激下,SCD患者双侧POC的激活显著下降,左侧POC的激活与嗅觉阈值呈显著正相关,且双侧POC与默认模式网络的静息态功能连接显著下降,表明在常规认知心理学量表检查中表现正常的SCD患者嗅觉功能已经受损^[35]。Zhang等探讨了不同浓度气味对POC激活的影响,他们使用三种浓度(0.10%、0.33%和1.00%)的薰衣草作为刺激气味,发现AD和MCI患者POC的激活体素数明显低于正常对照者。随着刺激浓度的增加,正常对照者的POC激活体素数表现出先增加再降低的模式,而MCI和AD患者POC的激活体素数持续增加,表明AD和MCI患者的POC不仅提高了对气味的敏感阈值,还存在嗅觉习惯化功能障碍^[36]。Feng等的研究发现,无论使用薰衣草(愉快气味)还是吡啶(不愉快气味)作为刺激气味,MCI和AD患者的POC激活体素数均逐渐增加,而在正常人群中,POC的激活体素数随着薰衣草浓度增加呈现先增加后减少的趋势,随着吡啶浓度的增加激活体素降低;进一步研究发现,两种不同性质的气味刺激下,三组人群POC的激活体素数差异无统计学意义,但正常人在吡啶刺激下右额下回和眶部的激活体素数大于薰衣草刺激条件下,表明同时使用愉快气味和不愉快气味,可以从功能MRI的影像学上为AD相关嗅觉受损提供更客观的信息^[37]。目前,SCD人群在不同浓度气味及不同性质气味刺激下POC的激活模式是否出现改变尚不明确。

此外,Steffener等对AD患者、正常年轻人以及正常老年人进行嗅觉任务态功能MRI,发现在气味刺激下,AD患者的POC激活下降,其中内嗅皮层激活信号的改变最能区分三组人群,中介分析显示内嗅皮层激活的增加可减缓疾病相关阈值变化对嗅觉检测的负面影响^[38]。Kapoulea和Murphy首次使用气味识别记忆任务态功能MRI检查了非痴呆的老年ApoE 4携带者和ApoE 4非携带者在任务状态下的激活差异,发现ApoE 4携带者相较于ApoE 4非携带者、男性ApoE 4携带者相较于女性ApoE 4携带者的记忆和决策相关脑区在气味识别记忆任务中表现出过度激活^[39]。ApoE 4等位基因是AD最确定的遗传风险因素^[40],该研究提示AD风险人群在气味识别记忆任务中脑区激活模式发生了改变。

POC接受来自嗅球传导的嗅觉刺激,主要由嗅前核、梨状皮层、嗅结节、内嗅区、杏仁核等结构组成,与嗅觉功能密切相关^[41]。嗅觉任务态功能MRI研究表明AD患者的POC出现功能障碍,表现为对气味阈值的敏感性降低,这种损伤在MCI阶段甚至SCD阶段已经出现。此外,MCI和AD患者的POC还存在嗅觉习惯化功能障碍,而SCD人群是否存在该异常目前尚不清楚。

5 小结

AD病程的不同阶段均存在嗅觉相关脑区结构和功能的异常,如灰质萎缩、白质受损、静息态和任务态下脑功能的改变,其中灰质萎缩和功能改变在SCD阶段已经出现。因此,脑结构和功能MRI能够从多角度发现AD病程中嗅觉功能受损的神经机制,为识

别AD早期高风险人群提供可靠的影像学标志物。但现阶段的研究也存在一些不足。目前AD早期诊断和早期干预的研究重点逐渐向临床前阶段转移,但针对SCD人群嗅觉相关的MRI研究仍较少,并多为小样本、单中心和横断面研究,而AD病程的进展是连续性过程。此外,研究受试者的文化背景差异及嗅觉功能检测方法不统一,均可造成结果的异质性。目前大多数的研究缺乏AD病理标志物,在解释AD患者嗅觉相关脑区影像特征的改变和AD病理改变的联系方面缺乏证据。且目前高阶MRI技术在AD患者嗅觉障碍研究中的应用较少。因此,未来仍应开展大样本、多中心以及纵向随访研究;同时积极应用MRI高阶技术,联合人工智能技术,将嗅觉相关的脑影像特征、病程中的认知功能、AD病理标志物及风险基因等结合分析,以提高嗅觉影像学检查在AD早期诊断、风险预测和疗效评估中的价值。

参考文献

[1]Scheltens P,De Strooper B,Kivipelto M,et al.Alzheimer's disease[J].Lancet,2021,397(10284):1577-1590.

[2]Hodson R.Alzheimer's disease[J].Nature,2018,559(7715):S1.

[3]中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(六):阿尔茨海默病痴呆前阶段[J].中华医学杂志,98(19):1457-1460.

[4]Wang X,Huang W,Su L,et al.Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J].Mol Neurodegener,2020,15(1):55.

[5]Dan X,Wechter N,Gray S,et al.Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases[J].Ageing Res Rev,2021,70:101416.

[6]Murphy C.Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease[J].Nat Rev Neurol,2019,15(1):11-24.

[7]Ramirez-Gomez L,Albers MW,Baena A,et al.Olfactory function and markers of brain pathology in non-demented individuals with autosomal dominant Alzheimer's disease[J].J Alzheimers Dis,2022,88(2):721-729.

[8]Wang Q,Chen B,Zhong X,et al.Olfactory dysfunction is already present with subjective cognitive decline and deepens with disease severity in the Alzheimer's disease spectrum[J].J Alzheimers Dis,2021,79(2):585-595.

[9]Shao Y,Wang Z,ji B,et al.Diffusion tensor imaging study of olfactory identification deficit in patients with mild cognitive impairment[J].Front Aging Neurosci,2021,13:765432.

[10]Lian TH,Zhu WL,Li SW,et al.Clinical,structural,and neuropathological features of olfactory dysfunction in patients with Alzheimer's disease[J].J Alzheimers Dis,2019,70(2):413-423.

[11]Jesmanas S,Gleiznienė R,Baranauskas M,et al.Odor Identification and regional gray matter atrophy in patients with Alzheimer's disease,Parkinson's disease,and the healthy elderly:a cross-sectional structural MRI study[J].Brain Sci,2021,11(10):1296.

[12]Devanand DP,Lee S,Manly J,et al.Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community[J].Neurology,2015,84(2):182-189.

[13]Wilson RS,Schneider JA,Arnold SE,et al.Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age[J].Arch Gen Psychiatry,2007,64(7):802-808.

[14]Pacyna RR,Han SD,Wroblewski KE,et al.Rapid olfactory decline during aging predicts dementia and GMV loss in AD brain regions[J].Alzheimers Dement,2023,19(4):1479-1490

[15]Han P,Zang Y,Akshita J,et al.Magnetic resonance imaging of human olfactory dysfunction[J].Brain Topogr,2019,32(6):987-997.

[16]Talwar P,Kushwaha S,Chaturvedi M,et al.Systematic review of different neuroimaging correlates in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J].Clin Neuroradiol,2021,31(4):953-967.

[17]Zhou Y,Song Z,Han X,et al.Prediction of Alzheimer's disease progression based on magnetic resonance imaging[J].ACS Chem Neurosci,2021,12(22):4209-4223.

[18]Iizuka N,Masaoka Y,Kubota S,et al.Entorhinal cortex and parahippocampus volume reductions impact olfactory decline in aged subjects[J].Brain Behav,2021,11(5):e02115.

[19]Fischler-Ruiz W,Clark DG,Joshi NR,et al.Olfactory landmarks and path integration converge to form a cognitive spatial map[J].Neuron,2021,109(24):4036-4049.e5.

[20]Chen B,Wang Q,Zhong X,et al.Structural and Functional Abnormalities of olfactory-related regions in subjective cognitive decline,mild cognitive impairment,and Alzheimer's disease[J].Int J Neuropsychopharmacol,2022,25(5):361-374.

[21]Vasavada MM,Wang J,Eslinger PJ,et al.Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J].J Alzheimers Dis,2015,45(3):947-958.

[22]杨斯阔,李瑞迪,曹月,等.基于3D脑结构MRI定量分析对轻度认知障碍及阿尔茨海默病患者嗅觉皮层的研究[J].磁共振成像,2023,14(1):20-24,31.

[23]Yu H,Chen Z,Zhao J,et al.Olfactory impairment and hippocampal volume in a Chinese MCI clinical sample[J].Alzheimer Dis Assoc Disord,2019,33(2):124-128.

[24]Al-Otaibi M,Lessard-Beaudoin M,Castellano CA,et al.Volumetric MRI demonstrates atrophy of the olfactory cortex in AD[J].Curr Alzheimer Res,2020,17(10):904-915.

[25]Haehner A,Chen B,Espin M,et al.Training with odors impacts hippocampal thickness in patients with mild cognitive impairment[J].J Alzheimers Dis,2022,88(2):743-755.

[26]Wu X,Geng Z,Zhou S,et al.Brain structural correlates of odor identification in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease revealed by magnetic resonance imaging and a Chinese olfactory identification test. [J].Front Neurosci,2019,13:842.

[27]Carnemolla SE,Kumfor F,Liang CT,et al.Olfactory bulb integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease[J].J Alzheimers Dis,2022,89(1):51-66.

[28]Wang Y,Jiang F,Liu Y.Spectrum-sine interpolation framework for DTI processing[J].Med Biol Eng Comput,2022,60(1):279-295.

[29]Woodward MR,Dwyer MG,Bergsland N,et al.Olfactory identification deficit predicts white matter tract impairment in Alzheimer's disease[J].Psychiatry Res Neuroimaging,2017,266:90-95.

[30]Taha HT,Chad JA,Chen JJ.DKI enhances the sensitivity and interpretability of age-related DTI patterns in the white matter of UK biobank participants[J].Neurobiol Aging,2022,115:39-49.

[31]Lucignani M,Breschi L,Espagnet MCR,et al.Reliability on multiband diffusion NODDI models:a test retest study on children and adults[J].Neuroimage,2021,238:118234.

[32]Lu J,Testa N,Jordan R,et al.Functional connectivity between the resting-state olfactory network and the hippocampus in Alzheimer's disease[J].Brain Sci,2019,9(12):338.

[33]Lee YH,Bak Y,Park C,et al.Patterns of olfactory functional networks in Parkinson's disease dementia and Alzheimer's dementia[J].Neurobiol Aging,2020,89:63-70.

[34]杭伟,印志娴,冯全志,等.轻度认知障碍患者的嗅觉功能磁共振成像研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(7):500-506.

[35]吴思楚,陆加明,王军霞,等.基于功能MRI研究主观认知下降患者初级嗅觉皮层的神经活动[J].中华放射学杂志,2019,53(8):678-684.

[36]Zhang H,ji D,Yin J,et al.Olfactory fMRI activation pattern across different concentrations changes in Alzheimer's disease. [J].Front Neurosci,2019,13:786.

[37]Feng Q,Liu H,Zhang H,et al.Objective assessment of hyposmia in Alzheimer's disease from image and behavior by combining pleasant odor with unpleasant odor[J].Front Neurol,202,12:697487.

[38]Steffener J,Motter JN,Tabert MH,et al.Odorant-induced brain activation as a function of normal aging and Alzheimer's disease:a preliminary study[J].Behav Brain Res,2021,402:113078.

[39]Kapoulea EA,Murphy C.Older,non-demented apolipoprotein ε4 carrier males show hyperactivation and structural differences in odor memory regions:a blood-oxygen-level-dependent and structural magnetic resonance imaging study[J].Neurobiol Aging,2020,93:25-34.

[40]2022 Alzheimer's disease facts and figures[J].Alzheimers Dement,2022,18(4):700-789.

[41]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.

(收稿日期:2023-10-24)
(校对编辑:韩敏求)