嗅觉减退与轻度认知功能损害相关研究进展

秦欣宇[1]，李晓楠[1]，朱 锟[1]，文玉颜[1]，黄洪鑫[1]，关雅雯[1]，陈小婉[1,2]

1 兰州大学 第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2 兰州大学第一医院 耳鼻咽喉头颈外科，甘肃 兰州 730000

摘要：认知障碍患病率随年龄增长显著上升，严重影响老年人群的生活质量，是全球老龄化社会面临的重大公共卫生挑战。其中轻度认知损害期（MCI）作为痴呆前驱阶段的关键窗口期受到广泛的重视，近年来的多项研究集中在发现能够早期识别和诊断MCI的工具和分子标志物。越来越多的证据表明嗅觉识别障碍和MCI期的认知障碍关系密切，嗅觉识别测试有望成为在MCI期早期识别认知减退和监测认知功能的工具。本文将分别从嗅觉识别测试方法、MCI患者嗅区的分子病理学和神经影像学的研究进展进行综述，旨在为该病的进一步研究提供参考。

关键词：认知功能障碍；嗅觉障碍；病理学；神经影像学；嗅觉；嗅觉检查法

中图分类号：R765.6 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20250309

Progress in research on olfactory decline and mild cognitive impairment

QIN Xinyu[1], LI Xiaonan[1], ZHU Kun[1], WEN Yuyan[1], HUANG Hongxin[1], GUAN Yawen[1], CHEN Xiaowan[1,2]

1 Lanzhou University the First Clinical Medical College, Lanzhou, 730000, China; 2 Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China

Abstract: Cognitive impairment is a significant public health challenge faced by the global aging society. Its prevalence rises markedly with age, significantly impacting the life quality of the elderly. In recent years, mild cognitive impairment (MCI), considered an early stage before the development of dementia, has received widespread attention. Research focus on the discovery of tools and molecular markers for the early identification and diagnosis of MCI. Studies have found a strong association between olfactory identification dysfunction and cognitive decline. The same pathological and neuroimaging alterations as cognitive dysfunction have been found in the olfactory pathway. Besides, odor identification test could be a biomarker for early detection of cognitive impairment. We summarized recent findings in odor identification tests, molecular pathology and neuroimaging of the olfactory region in patients with MCI, aiming to provide valuable insights and guidance for future research in this field.

Keywords: cognitive dysfunction; olfaction disorders; pathology; neuroimaging; olfaction; olfactory test

认知功能障碍严重影响老年人的生活质量，随着中国社会的快速老龄化，认知功能障碍的早期识别和干预成为亟需解决的问题。轻度认知功能损害（mild cognitive impairment, MCI）是介于正常衰老和痴呆之间的一种过渡过程[1]，也是实施干预措施的宝贵时间窗口[2]，因此，早期识别MCI对于认知功能障碍的干预至关重要。

近年来的研究[5]表明嗅觉识别障碍和MCI关系密切，52.7%~89.0%的MCI患者出现嗅觉识别功能减退[3-4]，嗅觉识别障碍最早可在MCI的诊断

收稿日期：2025-03-17 **修回日期：**2025-10-09 **接受日期：**2025-12-03

基金项目：国家级大学生创新创业项目（202410730192）；云南省临床医学中心科研项目（2024YNLCYXZX0208）

作者简介：陈小婉，女，主任医师，副教授，博士，研究方向：耳聋的机制及听力学研究 e-mail：ldyy_chenxw@lzu.edu.cn，通信作者

前5年出现。Rush Memory and Aging Project队列的研究[5-6]显示，正常人群中嗅觉识别功能下降越快，后期认知功能降低的风险越高；而MCI人群嗅觉识别下降越快，认知功能衰退更显著。梅奥中心研究团队[7]在Rochester Epidemiology Project队列发现当正常人群的嗅觉识别低于9分，MCI发生概率由26.4%增高至44.7%。所以，嗅觉识别检测有望成为早期识别MCI和监测认知功能的标志物。

随着MCI与嗅觉相关研究的深入，嗅觉识别测试方法、分子病理和神经影像学等检测方法取得了进展，本文对以上研究成果逐一进行综述。

1　嗅觉传导通路

鼻腔嗅觉黏膜上皮（olfactory mucosa, OM）由双极神经元、支撑细胞、微绒毛细胞、鲍曼腺细胞以及基底细胞等组成。当嗅丝穿过筛孔至嗅球（olfactory bulb, OB）后[8]，在嗅小球层（glomerular layer, GL）与OB投射神经元形成突触。OB投射神经元继续形成嗅束（olfactory tract, OT）投射到端脑[9-10]。通过外侧、中间和内侧嗅纹继续传递至初级嗅觉皮层，包括前嗅核（anterior olfactory nucleus, AON）、嗅结节、梨状皮层、杏仁核和内嗅皮层（entorhinal cortex, EC）等[11]。在初级嗅觉皮层中，梨状皮层接受来自OB的大部分信息，并将其继续传送到AON、杏仁核和外侧EC。近期研究[12]发现，OB的另一部分神经纤维直接投射到上述区域，与同一目标大脑区域的投射强度相匹配，构成了平行的嗅觉处理通路。其中AON负责气味特征的感知，例如气味剂的种类、浓度和闻到的时间；杏仁核主要负责对于气味做出情绪反应；外侧EC主要负责嗅觉空间导航和快速回忆。

2　嗅觉识别测试

嗅觉识别功能需要通过嗅觉识别测试（odor identification test, OIT）来评估。OIT通过给予受试者某些特定的气味，随后让他们在提供的选项中对闻到的气味名称做出选择。国际上常用的方法有宾夕法尼亚大学嗅觉识别测试（University of Pennsylvania smell identification test, UPSIT）和德国嗅棒测试（Sniffin'sticks identification test, SSIT）。UPSIT包含水果宾治、潘趣酒、雪松等40种气味，总分40分[13]；SSIT包含松节油、丁香等16项气味识别项目，总分16分[14]。得分越多嗅觉识别功能越好。

该类测试会被受试人群的文化和生活背景所影响，因此，基础测试在其他地区人群中适用性较差。1996年，宾夕法尼亚大学团队[15]调研日本、中国、瑞典、意大利等国家人群对UPSIT的气味熟悉度后，开发了简要气味识别测试，也称为跨文化气味识别测试（cross-cultural smell identification test, CC-SIT）。该测试从UPSIT中选取了油漆稀释剂、肥皂、烟雾等12种气味进行OIT测试，包括6种食物相关气味和6种非食物相关气味。同时在选项中使用文化色彩较低的词代替特异文化背景的词，如使用“狗”代替“臭鼬”“大蒜”代替“南瓜派”“木头”代替“松树”“水果”代替“可乐”“苹果”代替“莳萝泡菜”“草莓”代替“根汁啤酒”和“巧克力”代替“甘草”，来增加测试的适用性，并缩短了测试时间，使其能够在5 min内完成。CC-SIT的重测信度（test-retest reliability, r）可以达到0.71[15]，现已开发了28种语言的版本。除此之外，其他国家和地区的研究团队也基于本土人群熟悉的气味开发气味测试工具，提高了检测结果识别率、缩短了平均测试时间，更利于临床进行检测。NORDIN等[16]于1998年开发了斯堪的纳维亚气味识别测试，纳入了松针、松子、紫罗兰等16项气味项目，气味识别率大于60%，r值可以达到0.71。SAITO等[16]于2006年研发了日本气味棒识别测试，测试项目中包含日本特有气味如纳豆，日本柏树，日本橙等13项，OSIT的r值可以达到0.77，平均识别率从CC-SIT的73.8%提高到82.5%。研究[17]开发了韩国版SSIT，测试项目包括婴儿爽身粉、肉桂、桃子、锅巴、薄荷、巧克力、韩药、药贴、高丽红参、萘、腌烤牛肉、灰烬。

研究[18]于2019年基于UPSIT研发了CSIT（Chinese Smell Identification Test），涵盖了中国人日常生活中普遍接触的气味如蒜、龙眼、醋、茴香等40项。与UPSIT相比，r值相当，但平均识别率提升15.1%。SU团队[19]于2021年基于SSIT研发了COIT（Chinese Odor Identification Test）。它将中国人群正确识别率低于75%的6种气味（皮革、肉桂、甘草、松脂、苹果和丁香）替换为巧克

力、奶油、芝麻油、桂花、茉莉花和杏仁，保留了其他的10种气味项目，使得测试中每个项目的正确识别率都高于75%。与SSIT相比，r相当，识别率较前增高，且平均测试时间从19 min缩短到3 min。研究团队[20]开发了中国台湾版UPSIT，测试项目包括蜜桃、百香果、哈密瓜、根汁啤酒、柠檬、烟熏李子、苹果、红茶、大蒜、咖啡、香蕉、茉莉花、肉桂、芒果。

3 病理改变

现有研究[21]表明，淀粉样蛋白斑块形成和神经原纤维缠结是MCI患者的主要脑部病理改变。GUO团队[5]2023年发现了嗅觉识别能力下降越快，额叶、颞叶、EC和海马体的β淀粉样蛋白（amyloid β-protein, Aβ）沉积越多；额叶、颞叶等区域的神经原纤维缠结的程度更重，这些结果证实MCI患者的嗅觉减退也和这两种病变有关。

Aβ由淀粉样前体蛋白水解产生，主要分布于神经元末梢和突触前膜。Aβ是突触形成可塑性和记忆以及神经递质释放的关键调控因子，但同时对这些过程具有剂量毒性效应。异常堆积的Aβ通过破坏神经细胞元的完整性，诱发氧化应激，激活小胶质细胞引发神经炎症和损伤突触功能等途径引起神经元/突触丢失和功能障碍，导致神经信号传导出现障碍[22]。

MCI患者的Aβ斑块最初出现在前额叶和顶叶，随后逐步扩展到皮层下、背侧丘脑和下丘脑，最后覆盖全脑。嗅觉中枢的病变会导致嗅觉信号在中枢的传递处理异常[23]。研究[24]在2014报道了MCI患者的鼻腔嗅上皮基底细胞与腺泡细胞中均有Aβ的异常沉积，而正常对照组的嗅觉上皮细胞内、外均未发现，这提示Aβ也可引起嗅觉通路起始段的神经功能异常。这些结果表明MCI患者的嗅觉通路全程都会受到Aβ堆积的影响，导致患者出现嗅觉功能异常。

Tau蛋白是一种微管相关蛋白，通过促进微管组装，调节神经轴突微管稳定性来维持大脑正常功能[25]。磷酸化Tau蛋白（phosphorylated Tau protein, P-Tau）与微管蛋白解聚在胞质中形成神经原纤维缠结，随后引起线粒体功能障碍[26]、内质网应激[27]、细胞骨架不稳定[28]、突触功能障碍和轴突运输中断[29]并最终导致神经退行性改变。

老年痴呆患者的P-Tau病变最早开始于EC或OB，逐步向海马及全脑扩散[30]。在MCI患者的嗅神经切片中发现OB的GL层和OT存在异常增多的P-Tau，初级嗅觉皮层的AON中也有同样改变。这或许可以解释嗅觉识别障碍会早于临床认知障碍出现的原因。但受限于病理学研究的方法，尚不能在疾病发生发展的过程中对大脑的变化进行实时的研究。

已发现的与MCI中认知相关的血浆分子标志物有Aβ42/Aβ40、神经丝轻链、星形胶质细胞酸性蛋白和P-Tau[31]，但目前上述标志物在嗅觉减退的MCI患者中的研究较少。仅DONG团队[32]于2023年报道MCI患者嗅觉识别丧失程度越重，血浆总Tau、Aβ40越高，同时Aβ42/Aβ40越低。

综上所述，病理组织学研究发现MCI患者的嗅觉通路从鼻腔嗅觉黏膜上皮到OB、嗅觉中枢都有受累，这些病理改变不仅可能影响气味分子信息的处理，还会影响神经通路的信号传递，导致嗅觉减退。MCI患者中嗅觉减退相关的分子标志物还需进一步研究。

4 神经影像学

近年来神经影像学技术迅速发展，对MCI患者进行病程中嗅觉相关脑区结构和功能的研究得以实现。

MCI患者在MRI上表现出嗅觉相关脑区的萎缩，这种变化主要集中在EC、梨状皮层和海马体等区域，灰质体积的萎缩反映了神经元数量或体积的减少，引起相应脑区的功能障碍。2019年YU团队[33]发现MCI患者相较于同年龄正常人双侧海马体体积均下降，尤其是海马体头端。2022年CHEN团队[34]研究发现双侧海马、双侧海马旁、EC灰质体积减小。2023年JOBIN团队[35]在CIMA-Q队列中发现与同年龄正常人相比，不仅有梨状皮层、杏仁核、额叶皮层和EC萎缩，还发现左侧海马体、左尾状核体积减小。在2024年INVITTO团队[36]利用四点EC萎缩评分系统在固定与脑干对齐的三维T1加权MR图像的冠状面对MCI患者EC进行视觉评估，发现MCI患者EC也存在萎缩。

核磁共振功能成像可以通过血氧水平依赖（blood oxygen level dependent, BOLD）显示受试者大脑神经元的活跃程度。VASAVADA团队[37]采用气味–视觉关联的刺激模式，发现MCI患者在

薰衣草气味加视觉刺激时，初级嗅觉中枢（包给予AON、嗅结节、梨状皮质、杏仁核周围皮质和杏仁核的前部以及前穿孔质）的BOLD低于同年龄的正常人；随患者与视觉刺激，并不激活外周嗅觉系统，MCI患者初级嗅觉中枢的BOLD仍低于同年龄的正常人，这说明MCI患者中发生的嗅觉功能低下可能主要是由嗅觉中枢的退化引起。

静息功能磁共振成像数据的功能连接性（functional connectivity, FC）分析还可以帮助研究者评估大脑各个区域间的神经相互作用，来评估神经环路的功能障碍。TU团队[38]对MCI患者进行嗅觉功能链接分析，信号由双侧梨状皮质传到双侧眶额皮质，最后传至双侧前岛叶；并且发现MCI患者右侧额叶和中额回的FC比同年龄的正常人表现出增强。同时，在MCI患者中，有嗅觉识别功能障碍的患者左侧梨状皮质与右侧颞下回和颞中回的FC比MCI患者无嗅觉识别功能障碍更低，但右侧梨状皮质的FC增强，这可能是MCI患者在面对嗅觉识别障碍时的一种补偿机制。此外，研究[39]利用氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描发现MCI患者的前海马旁回和海马的葡萄糖代谢比同年龄正常人低，这说明MCI患者可能存在前海马旁回和海马的功能减退。

上述研究均证实了出现嗅觉障识别功能碍的MCI患者，嗅觉中枢如内嗅皮层、梨状皮层和海马体等出现了体积萎缩和功能活跃度降低。这些结构恰好位于颞区，和主要认知区域相重合，因此解释了认知减退和嗅觉识别能力下降关系密切。但是关于中枢各个脑区之间白质连接的变化，研究结果仍然存在一定的差异性，未来还需要进行进一步的研究。

5　总结与展望

综上所述，嗅觉识别减退与MCI患者的认知功能关系密切，在嗅觉通路上存在与认知功能障碍相同的病理学和神经影像学改变。但是仍存在以下问题：首先，大多数研究采用横断面设计，部分研究样本量也较少，难以明确嗅觉减退与MCI之间的因果关系；其次，受限于研究方法，缺乏对嗅觉相关脑区（如OB、EC等）的病理学改变（如Tau蛋白沉积、Aβ斑块等）与嗅觉功能减退之间的动态观察研究。所以未来需要大样本的纵向研究，来更清楚地阐明二者之间的关系，同时也期待有更好的研究方法来实现对于病理学改变与认知功能下降之间的动态观察。

利益冲突声明　所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明　秦欣宇：论文撰写、修改；李晓楠：论文撰写；朱　锟：论文修改；文玉颜：文献整理、论文撰写；黄洪鑫、关雅雯：文献调研、整理；陈小婉：论文框架设计、文献修改、终版论文修改。

参考文献

[1] ROBERTS R, KNOPMAN D S. Classification and epidemiology of MCI[J]. Clinics in geriatric medicine, 2013, 29(4): 753-772.

[2] HE W, WANG M, JIANG L L, et al. Cognitive interventions for mild cognitive impairment and dementia: An overview of systematic reviews[J]. Complementary therapies in medicine, 2019, 47: 102199.

[3] MI Y, MA X J, DU S, et al. Olfactory function changes and the predictive performance of the Chinese Smell Identification Test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Frontiers in aging neuroscience, 2023, 15: 1068708.

[4] TOULIOU K, MAGLAVERAS N, BEKIARIS E. Olfactory decline in older adults with mild cognitive impairment with and without comorbidities[J]. Diagnostics (basel), 2021, 11(12): 2228.

[5] GUO J, DOVE A, WANG J, et al. Trajectories of olfactory identification preceding incident mild cognitive impairment and dementia: a longitudinal study[J]. EBiomedicine, 2023, 98: 104862.

[6] PACYNA R R, HAN S D, WROBLEWSKI K E, et al. Rapid olfactory decline during aging predicts dementia and GMV loss in AD brain regions[J]. Alzheimers and dementia, 2023, 19(4): 1479-1490.

[7] ROBERTS R O, CHRISTIANSON T J, KREMERS W K, et al. Association between olfactory dysfunction and amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia[J]. JAMA neurology, 2016, 73(1): 93-101.

[8] DOTY R L. Olfaction[J]. Annual review of psychology, 2001, 52: 423-452.

[9] IMAMURA F, ITO A, LAFEVER B J. Subpopulations of projection neurons in the olfactory bulb[J]. Frontiers in neural circuits, 2020, 14: 561822.

[10] KOVáCS T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders[J]. Ageing research reviews, 2004, 3(2): 215-232.
[11] MENELAOU G, DIEZ I, ZELANO C, et al. Stepwise pathways from the olfactory cortex to central hub regions in the human brain[J]. Human brain mapping, 2024, 45(18): e26760.
[12] CHEN Y S, CHEN X Y, BASERDEM B, et al. High-throughput sequencing of single neuron projections reveals spatial organization in the olfactory cortex[J]. Cell, 2022, 185(22): 4117-4134.e28.
[13] JOSEPH T, AUGER S D, PERESS L, et al. Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test[J]. Journal of neurology, 2019, 266(8): 1897-1906.
[14] HUMMEL T, SEKINGER B, WOLF S R, et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold[J]. Chemicle senses, 1997, 22(1): 39-52.
[15] DOTY R L, MARCUS A, LEE W W. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)[J]. Laryngoscope, 1996, 106(3 Pt 1): 353-356.
[16] SAITO S, AYABE-KANAMURA S, TAKASHIMA Y, et al. Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit[J]. Chemicle senses, 2006, 31(4): 379-391.
[17] HA J G, KIM J, NAM J S, et al. Development of a Korean Culture-Friendly Olfactory Function Test and optimization of a diagnostic cutoff value[J]. Clinical and experimental otorhinolaryngology, 2020, 13(3): 274-284.
[18] FENG G, ZHUANG Y, YAO F S, et al. Development of the Chinese Smell Identification Test[J]. Chemicle senses, 2019, 44(3): 189-195.
[19] SU B H, WU D W, WEI Y X. Development of Chinese odor identification test[J]. Annals of translational medicine, 2021, 9(6): 499.
[20] CHENG M Y, HSIH W H, HO M W, et al. Younger adults with mild-to-moderate COVID-19 exhibited more prevalent olfactory dysfunction in Taiwan, China[J]. Journal of microbiology, immunology and infection, 2021, 54(5): 794-800.
[21] DUYCKAERTS C, DELATOUR B, POTIER M C. Classification and basic pathology of Alzheimers's disease[J]. Acta neuropathologica, 2009, 118(1): 5-36.
[22] MARDANYAN S, SHAROYAN S, ANTONYAN A. Diversity of amyloid beta peptide actions[J]. Reviews in the neurosciences, 2024, 35(4): 387-398.
[23] MUFSON E J, BINDER L, COUNTS S E, et al. Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms[J]. Acta neuropathologica, 2012, 123(1): 13-30.
[24] AYALA-GROSSO C A, PIERUZZINI R, DIAZ-SOLANO D, et al. Amyloid-aβ Peptide in olfactory mucosa and mesenchymal stromal cells of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients[J]. Brain pathology, 2015, 25(2): 136-145.
[25] WANG Y, MANDELKOW E. Tau in physiology and pathology[J]. Nature reviews neuroscience, 2016, 17(1): 5-21.
[26] WANG W Z, ZHAO F P, MA X P, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances[J]. Molecular neurodegeneration, 2020, 15(1): 30.
[27] LIANG S Y, WANG Z T, TAN L, et al. Tau Toxicity in Neurodegeneration[J]. Molecular neurobiology, 2022, 59(6): 3617-3634.
[28] COWAN C M, MUDHER A. Are tau aggregates toxic or protective in tauopathies?[J]. Frontiers in neurology, 2013, 4: 114.
[29] SANCHEZ-VARO R, TRUJILLO-ESTRADA L, SANCHEZ-MEJIAS E, et al. Abnormal accumulation of autophagic vesicles correlates with axonal and synaptic pathology in young Alzheimer's mice hippocampus[J]. Acta neuropathologica, 2012, 123(1): 53-70.
[30] BRAAK H, BRAAK E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes[J]. Acta neuropathologica, 1991, 82(4): 239-259.
[31] SILVA-SPíNOLA A, LIMA M, LEITãO M J, et al. Blood biomarkers in mild cognitive impairment patients: relationship between analytes and progression to Alzheimer's disease dementia[J]. European journal of neurology, 2023, 30(6): 1565-1573.
[32] DONG Y, LI Y J, LIU K K, et al. Anosmia, mild cognitive impairment, and biomarkers of brain aging in older adults[J]. Alzheimer's and dementia, 2023, 19(2): 589-601.
[33] YU H L, CHEN Z J, ZHAO J W, et al. Olfactory Impairment and Hippocampal Volume in a Chinese MCI Clinical Sample[J]. Alzheimer's disease and associated disorders, 2019, 33(2): 124-128.
[34] CHEN B, WANG Q, ZHONG X M, et al. Structural and functional abnormalities of olfactory-related regions in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease[J]. International journal of neuropsychopharmacology, 2022, 25(5): 361-374.

[35] JOBIN B, BOLLER B, FRASNELLI J. Smaller grey matter volume in the central olfactory system in mild cognitive impairment [J]. Experimental gerontology, 2023, 183: 112325.

[36] INVITTO S, BOSCOLO-RIZZO P, SPINATO G, et al. Evaluation of mild cognitive impairment through peri-entorhinal/hippocampal imaging and comprehensive neuropsychological and psychophysical assessment [J]. Brain sciences, 2024, 14(7): 693.

[37] VASAVADA M M, MARTINEZ B, WANG J, et al. Central olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a functional MRI study [J]. Journal of Alzheimer's disease, 2017, 59(1): 359-368.

[38] TU L H, WANG Z J, LV X Z, et al. Characteristics of odor identification and hedonics and their association with piriform cortex-based resting-state functional connectivity in amnestic mild cognitive impairment [J]. Journal of Alzheimer's disease, 2023, 94(1): 247-258.

[39] DE SANTI S, DE LEON M J, RUSINEK H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD [J]. Neurobiology of aging, 2001, 22(4): 529-539.

（责任编辑：金　红）