

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201401011

· 短篇论著 ·

变应性鼻炎引起嗅觉障碍的临床分析

顾东升,李佩忠

(南京医科大学附属淮安第一医院耳鼻咽喉科,江苏淮安 223002)

摘要: **目的** 分析变应性鼻炎引起嗅觉障碍的发病机制。**方法** 选取216例变应性鼻炎患者作为实验对象,同时选取99例健康志愿者作为对照组。采用嗅棒气味嗅觉测试方法测定两组患者的嗅觉功能;采用酶联免疫吸附法检测鼻腔分泌物中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)及类胰蛋白酶的含量;应用鼻压计测定鼻气道阻力。**结果** 变应性鼻炎患者鼻气道阻力与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);变应性鼻炎组患者嗅觉功能,鼻腔分泌物ECP和鼻腔分泌物类胰蛋白酶与对照组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 嗜酸性粒细胞和肥大细胞的活性增加可能导致了变应性鼻炎患者的嗅觉障碍,而鼻腔阻塞可能不是引起变应性鼻炎患者嗅觉障碍的主要原因。

关键词: 变应性鼻炎, 嗅觉障碍, 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白, 类胰蛋白酶, 鼻气道阻力

中图分类号: R765.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-1520(2014)01-0046-04

Study of olfactory dysfunction in allergic rhinitis

GU Dong-sheng, LI Pei-zhong

(Department of Otolaryngology, the Affiliated First People's Hospital of Huai'an, Nanjing Medical University, Huai'an 223002, China)

Abstract: **Objective** To study the underlying mechanisms of olfactory dysfunction in allergic rhinitis (AR). **Methods** In this study, 217 patients with AR were included, and 99 healthy adults were chosen as normal controls. Olfactory function of all cases was detected using the Sniffin Sticks test. Nasal secretion analysis included detection of eosinophilic cationic protein (ECP) and tryptase. Nasal obstruction was evaluated by nasal airway resistance (NAR) examination. **Results** The nasal airway resistance compared with allergic rhinitis with the control group of patients, no statistically significant differences ($P > 0.05$); the olfactory function, Ecp and tryptase of the nasal secretions in patients with AR compared with the control group of patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Increased activity of eosinophil and mast cell in the olfactory cleft can lead to olfactory dysfunction in patients with AR, while the nasal obstruction caused by inflammation may not give rise to olfactory dysfunction in patients with AR.

Key words: Allergic rhinitis; Olfactory dysfunction; ECP; Tryptase; Nasal airway resistance

变应性鼻炎是临床常见鼻科疾病,发病率在世界范围内有增加趋势,达到10%~25%^[1-2]。变应性鼻炎反复发作,可影响嗅觉引发嗅觉障碍,严重影响患者的生活质量^[3-4]。嗅觉障碍尤其是嗅觉减退已成为变应性鼻炎的常见症状之一^[5]。过去一直认为鼻腔黏膜炎症水肿阻碍气流通过嗅区是变应性鼻炎患者嗅觉障碍的主要原因。近年来有研究提出

嗅觉减退并非单纯由于炎症反应引起的鼻腔充血、水肿等阻塞鼻腔造成,可能存在其他影响因素^[6]。林静等^[7]通过动物实验揭示了变应性鼻炎的炎症反应导致嗅区黏膜的改变,可能是变应性鼻炎嗅觉障碍的发病原因之一。但是,何种类型的炎症细胞和炎症介质导致了嗅觉障碍还缺少相关证据。目前的研究已证实变应性鼻炎患者在过敏原激发后鼻腔嗜酸性粒细胞^[8]、白三烯、组胺、类胰蛋白酶等水平明显升高。因此我们设计了这项研究,测定变应性鼻炎组和对照组患者的嗅觉及比较两组患

作者简介:顾东升,男,主治医师。
通信作者:李佩忠,Email:gudongsheng@139.com

者鼻腔分泌物嗜酸性阳离子蛋白和类胰蛋白酶^[9]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

依据2009年武夷山制定的变应性鼻炎诊断和治疗指南^[10],选择216例患者作为实验对象,所有患者都接受详细的病史询问以及耳鼻咽喉科专科检查,确诊为变应性鼻炎患者的临床表现与皮肤点刺试验都符合变应性鼻炎标准,且两者是相符的。其中男84例,女132例;年龄20~71岁,平均年龄35.4岁。同时选择健康志愿者99例,年龄20~51岁,平均年龄35.1岁。

1.2 排除标准

有慢性或急性鼻窦炎、鼻息肉者^[11-12];接受免疫治疗的变应性鼻炎;有鼻内镜鼻窦手术史;检查前2周内应用抗组胺药、局部或全身使用皮质类固醇激素以及鼻内使用减充血剂者。

1.3 嗅棒气味嗅觉测试

嗅棒气味识别能力测试由3套分别反映气味阈值、气味识别及气味鉴别能力的水笔组成,每套有16只水笔,每只笔的得分从0分到3分,总分(threshold discrimination identification, TDI)48分,得分越高,嗅觉越好。

1.4 鼻腔分泌物测定

通过前鼻镜将脱脂棉片放置在总鼻道10 min,然后将脱脂棉片离心分离10 min,接着采用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA)测定上清液中的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil ationicprotein, ECP)和类胰蛋白酶的含量。

1.5 鼻气道阻力测定

应用德国产ATMOS 200型鼻压计,按照Clement^[13]介绍的标准前鼻测定法测定鼻气道阻力,实验室温度控制在18~22℃,湿度50%~70%,受试者在适应实验环境20 min后进行测定。

1.6 统计学方法

采用美国Jandel公司的SigmaStat统计分析软件,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,并进行方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

变应性鼻炎组患者的鼻气道阻力与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);变应性鼻炎组嗅觉功能的气味阈值、气味识别、气味鉴别及TDI得分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);变应性鼻炎组鼻腔分泌物ECP水平及类胰蛋白酶水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体见表1。

表1 变应性鼻炎组和对照组实验数据($\bar{x} \pm s$)

项目	鼻炎组($n=216$)	对照组($n=99$)	P
鼻气道阻力 [KPa/(s·L)]	0.223 ± 0.10	0.303 ± 0.12	0.651
气味阈值(分)	7.6 ± 2.0	10.1 ± 1.5	0.019*
气味识别(分)	11.3 ± 1.9	14.8 ± 2.1	0.020*
气味鉴别(分)	12.1 ± 2.2	15.3 ± 2.3	0.018*
TDI得分(分)	31.5 ± 4.2	40.1 ± 3.0	0.009*
鼻腔分泌物 ECP(ng/ml)	256.1 ± 92.5	27.8 ± 19.4	0.002*
鼻腔分泌物类胰 蛋白酶(ng/ml)	49.3 ± 33.2	5.2 ± 3.2	0.003*

注:* $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义

3 讨论

传统观念认为变应性鼻炎的嗅觉障碍是鼻腔阻塞而致气味不能到达嗅区所致,或者气流沿鼻腔底到达后鼻孔而不经过嗅区,从而使嗅黏膜无法感受到嗅素的刺激所致。但有研究发现有些患者的嗅觉并没有随着鼻腔阻塞情况改善而改善,对这类患者的嗅区黏膜活检提示其嗅神经元数量减少,神经元受到损害,有时完全被呼吸上皮所代替,且损伤的程度与嗅觉能力丧失的程度平行^[14]。有研究认为炎症反应直接损伤了嗅觉受体细胞或是改变了嗅区及其周围的环境而引发嗅觉障碍的可能性更大,或者说在变应性鼻炎患者的嗅觉障碍发生机制中占有更重要的地位^[15-16]。是某种炎症介质还是众多的炎症介质共同作用引起的嗅觉改变目前还没有明确。

变应性鼻炎小鼠动物模型的研究显示嗅区黏膜存在嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润^[6,17]。到目前为止

大部分研究主要关注变应性鼻炎患者鼻腔的嗜酸性粒细胞及其主要毒性中介产物 ECP 对嗅觉的作用。我们设计的研究是想寻找变应性鼻炎患者是否还存在其他的介质细胞(如肥大细胞)及其相关产物对嗅觉产生的不良影响。当特异性抗原进入特异性个体后,机体产生相应的特异性 IgE 抗体,并附着于肥大细胞的表面,当相同的抗原再次侵入时,与介质细胞表面的 IgE 结合,激发细胞膜破裂并脱颗粒,从而被排出的颗粒和细胞内释放出生物活性物质,如白三烯(LT)、类胰蛋白酶、组胺、缓激肽等^[14,18]。类胰蛋白酶是肥大细胞分泌颗粒中特有的一种丝氨酸蛋白酶,该酶可以和气味结合蛋白(odorant-binding proteins, OBPs)相作用。气味结合蛋白是一种小分子可溶性蛋白质,存在于感觉细胞膜上,能够刺激外周味觉感受器^[19]。嗅裂处鼻腔黏液中存在大量的气味结合蛋白,它能够结合吸入鼻腔的有气味物质并到达感受区,从而帮助疏水性气味分子快速安全地穿过液体阻碍到达嗅区嗅觉感受器细胞^[9,20]。类胰蛋白酶通过蛋白质干扰效应导致了鼻腔黏液的气味结合蛋白的持续下降,可能导致了变应性鼻炎患者的嗅觉障碍。

ECP 是一种单链糖蛋白,是嗜酸性粒细胞在变态反应或寄生虫感染后脱颗粒释放的一种炎症介质,具有多种生物学特性,包括神经毒性、寄生虫毒性及核糖核酸分解活性等。能直接损伤黏膜上皮细胞,黏膜上皮长期受损便于过敏原侵入而增强了变态反应。有研究表明,ECP 分泌增加可能与嗅觉障碍有关,而抗炎治疗对变应性鼻炎所致的嗅觉减退有效的事实,进一步证实了炎性改变可导致嗅觉减退的假说^[21]。ECP 引起嗅觉障碍的机制与类胰蛋白酶的前受体活性类似^[15]。

本研究提示,鼻气道阻力的测定没有显示两组之间有显著差异。有研究指出花粉致敏的变应性鼻炎患者在花粉季节开始的第3天出现鼻腔气流的显著降低,但并没有伴有嗅觉阈值的降低,而在第14天鼻腔分泌物中的 ECP 大量增加,同时也出现了明显的嗅觉减退^[22]。本研究中变应性鼻炎组患者的鼻腔流量较对照组只有轻微的下降,并没有出现明显的下降。根据不同的研究使用不同的模型测定,通过鼻腔的气流大部分是流经下鼻甲周边

的鼻腔通道^[23],这就意味着嗅裂区的阻塞只占了鼻腔通气面积的极少一部分,也就是说嗅裂阻塞对我们测量鼻气道阻力的影响甚微。而通过鼻内镜直接检查嗅裂开放情况也没有得到鼻腔阻塞与嗅觉障碍之间的一致性。我们可以得出这样一个结论,变应性鼻炎所致的嗅觉障碍中鼻腔阻塞应该不是一个重要因素。而鼻腔分泌物中的 ECP 和类胰蛋白酶水平的显著增加与患者的嗅觉障碍呈正相关,这也反映了我们上述讨论的 ECP 和类胰蛋白酶的作用可能导致了变应性鼻炎患者的嗅觉障碍。

本研究结果表明在变应性鼻炎的发生发展过程中类胰蛋白酶引起的前受体机制以及 ECP 的直接作用引发了嗅觉障碍。但是其他炎症细胞及炎症介质的作用及它们之间的相互作用与嗅觉障碍之间的关系还待进一步研究。嗅区神经元的变化和炎症反应与鼻腔呼吸气流的状态的关系也没明确,而鼻塞所致的含有气味的物质长期不能到达嗅区刺激神经元反应,是否会对神经元的数量和质量产生影响也还值得探究。

参考文献:

- [1] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys [J]. *Lancet*, 2006, 368(9537): 733-743.
- [2] 顾之燕. 呼吸道炎症反应[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2001, 36(2): 397-399.
- [3] Amit A, Saxena VS, Pratibha N, et al. Mast cell stabilization, lipoxygenase inhibition, hyaluronidase inhibition, antihistaminic and antispasmodic activities of Aller-7, a novel botanical formulation for allergic rhinitis [J]. *Drugs Exp Clin Res*, 2003, 29(3): 107-115.
- [4] Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and non-allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 1998, 53(2): 190-194.
- [5] Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(47): 158-162.
- [6] Lane AP, Zweiman B, Lanza DC, et al. Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1996, 105(10): 811-818.
- [7] 林静,魏永祥,王向东,等. 变应性鼻炎伴嗅觉障碍小鼠嗅黏膜的观察[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2008, 15(8): 465-468.

- [8] 凌永伟,欧阳贵平,谢洪亮,等. 变应性鼻炎患者鼻腔分泌物中嗜酸性粒细胞的检测 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18 (1) : 58 - 60.
- [9] Teatchoff L, Nespoulos C, Pernollet JC, et al. A single lysyl residue defines the binding specificity of a human odorant-binding protein for aldehydes [J]. FEBS Lett, 2006, 580 (8) : 2102 - 2108.
- [10] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2009, 武夷山) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44 (12) : 977 - 978.
- [11] 冷改彦, 庞新举, 程友, 等. 上下气道一氧化氮检测在持续性变应性鼻炎患者气道炎症评价中的意义 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19 (1) : 15 - 18.
- [12] 边志刚, 姜涛, 曹志伟. 鼻窦炎鼻息肉患者鼻内镜手术后嗅觉功能障碍转归因素分析 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 14 (3) : 192 - 196.
- [13] Clement PA. Committee report on standardization of rhinometry [J]. Rhinology, 1984, 22 (3) : 151.
- [14] 黄选兆, 汪吉宝, 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 219, 276 - 277.
- [15] Sivam A, Jeswani S, Reder L, et al. Olfactory cleft inflammation is present in seasonal allergic rhinitis and is reduced with intranasal steroids [J]. Am J Rhinol Allergy, 2010, 24 (4) : 286 - 290.
- [16] Guilemany JM, Garcia-Piñero A, Alobid I, et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation [J]. Laryngoscope, 2009, 119 (2) : 233 - 238.
- [17] Ozaki S, Toida K, Suzuki M, et al. Impaired olfactory function in mice with allergic rhinitis [J]. Auris Nasus Larynx, 2010, 37 (5) : 575 - 583.
- [18] Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis [J]. Proc Am Thorac Soc, 2011, 8 (1) : 106 - 114.
- [19] Briand L, Eloit C, Nespoulos C, et al. Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties [J]. Biochemistry, 2002, 41 (23) : 7241 - 7252.
- [20] Pelosi P. Odorant-binding proteins [J]. Crit Rev Biochem MolBiol, 1994, 29 (3) : 199 - 228.
- [21] Ludger K, Georg E. Mainz Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation [J]. J Allergy Clin Immunol, 1997, 100 (2) : 158 - 164.
- [22] Klimek L, Eggers G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation [J]. J Allergy Clin Immunol, 1997, 100 (2) : 158 - 164.
- [23] Wolf M, Naftali S, Schroter RC, et al. Air-conditioning characteristics of the human nose [J]. J Laryngol Otol, 2004, 118 (16) : 87 - 92.

(修回日期: 2013 - 05 - 02)

· 消息 ·

远程投稿、查稿系统启事

本刊采用远程稿件采编系统进行投稿、查稿等,现就有关问题说明如下。

1. 作者投稿: 登陆在线投稿系统 (中文版), 按操作提示投稿。第 1 次需先注册, 原则上不再受理邮寄稿件和 Email 稿件。

2. 稿件查询: 使用作者注册用户名和密码, 可查询作者稿件审理进程和费用信息等。

有关投稿要求, 请登陆本刊网站浏览。

网站登陆: <http://www.xyosbs.com/index.htm>