

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103169

· 综述 ·

2019 冠状病毒疾病相关嗅觉障碍

王艺贝, 陈忠岩, 刘剑锋, 赵建辉, 赵宇, 韩军, 杨大章

(中日友好医院耳鼻咽喉科, 北京 100029)

摘要: 2019 冠状病毒疾病 (COVID-19) 的致病病毒为新型冠状病毒 SARS-CoV-2, 其主要临床表现为发热、干咳、乏力等上呼吸道感染症状, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正代谢性酸中毒和凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。多国流行病学研究调查表明嗅觉障碍是 COVID-19 的临床症状之一, 甚至是部分 COVID-19 患者的首发症状, 其在 COVID-19 的早期诊断及临床筛查中具有重要意义。本文通过对 COVID-19 所致嗅觉障碍流行病学、预后及发病机制进行综述, 结果显示嗅觉障碍多发生于 COVID-19 轻症患者, 且预后较好。现阶段有关 COVID-19 所致嗅觉障碍发病机制尚不明确, 现推测与其他呼吸道病毒感染后出现的嗅觉障碍的机制相类似, 因鼻腔黏膜肿胀导致的传导性嗅觉障碍, 或因病毒直接损伤嗅上皮甚至嗅觉通路的更高层面而导致感觉神经性嗅觉障碍, 血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 和 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶 (TMPRSS2) 基因在其中发挥重要作用。

关键词: 嗅觉障碍; 新型冠状病毒疾病; 早期诊断; 发病率; 发病机制; 预后

中图分类号: R765.6⁺3

Advances in anosmia and olfactory dysfunction of patients with COVID-19

WANG Yibei, CHEN Zhongyan, LIU Jianfeng, ZHAO Jianhui, ZHAO Yu, HAN Jun, YANG Dazhang

(Department of Otolaryngology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: The Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with main clinical manifestations of fever, dry cough, fatigue and other symptoms of upper respiratory tract infection. Severe patients have a rapidly progress of SARS, septic shock, metabolic acidosis difficultly to be corrected, coagulation dysfunction and multiple organ failure, etc. Epidemiological investigations in many countries have shown that olfactory dysfunction is one of the clinical symptoms of COVID-19, and even the initial symptom of some patients with COVID-19. This phenomenon indicates that the olfactory dysfunction plays an important role in the early diagnosis and clinical screening of COVID-19. This paper reviewed the epidemiology, prognosis and pathogenesis of olfactory disorders caused by COVID-19. The results showed that olfactory disorders mostly occurred in mild covid-19 patients, who had a good prognosis. At present, the pathogenesis of olfactory dysfunction caused by COVID-19 is still unclear. It is speculated that the mechanism of olfactory dysfunction caused by COVID-19 is similar to that of other respiratory viruses. It may be caused by nasal mucosa swelling, directly a virus damage to olfactory epithelium or olfactory pathway with a disorders of sensorineural smell, among which ACE2 and TMPRSS2 might play an important role.

Keywords: Olfactory dysfunction; COVID-19; Early diagnosis; Incidence; Pathogenesis; Prognosis

新型冠状病毒是 2019 冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 的致病病毒, 因其同 2003 年的 SARS 病毒相似, 被国际病毒分类委员会正式命名为 SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)。国内第七版新型冠状病毒

肺炎诊疗方案指出 COVID-19 主要临床表现为发热、干咳、乏力, 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状, 重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒

基金项目: 国家自然科学基金 (30801281, 81870699); 北京市自然科学基金面上项目 (7212090)。

第一作者简介: 王艺贝, 女, 博士, 医师。

通信作者: 刘剑锋, Email: mmconfucius@163.com

和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。

嗅觉障碍是上呼吸道感染的常见症状,其主要表现为嗅觉定量障碍及嗅觉定性障碍。嗅觉定量障碍主要指嗅觉减退,包括部分嗅觉减退及完全失嗅。嗅觉定性障碍主要指对嗅觉的感知障碍,主要包括对嗅觉认知的扭曲(嗅觉倒错)及对嗅觉的错误认知(幻嗅)等。COVID-19作为一种呼吸道疾病是否会引发嗅觉障碍?嗅觉障碍在COVID-19中的发病率、发病时间及其是否作为最早期症状被忽略而引发“无症状”感染者传播?COVID-19致嗅觉障碍的感染途径、发病机制及预后如何?由于目前人们对COVID-19的认识有限,对于COVID-19相关的嗅觉障碍的认识也很有限。本文就COVID-19相关的嗅觉障碍的流行病学研究、COVID-19相关嗅觉障碍的预后以及COVID-19致嗅觉障碍的发病机制的研究作一综述,试图为解答上述问题提供线索和依据。

1 COVID-19相关的嗅觉障碍的流行病学研究

美国CNN^[1]和英国BBC^[2]媒体在2020年3月最先报道嗅觉障碍的COVID-19患者个案。嗅觉减退可能作为COVID-19相关临床症状开始引起广泛关注。随后德国、意大利等国学者也先后报道COVID-19患者出现了嗅觉障碍,指出嗅觉障碍可能是COVID-19的早期症状,甚至是唯一症状^[3]。随着COVID-19在全球的广泛传播及研究的深入,越来越多的证据表明COVID-19可能引发嗅觉减退。英国鼻科学家Hopkins等^[4]对在COVID-19流行期间英国自报发生嗅觉丧失的2428例患者进行在线问卷调查,其中64%的受访者年龄在40岁以下,多在调查1周前出现了失嗅症状,这些患者中有51%的患者伴发咳嗽或发热,符合COVID-19轻症患者自我隔离标准,仅有17%的患者未出现任何与COVID-19相关的症状,此研究结果表明嗅觉障碍或可有助于识别COVID-19无症状感染者并有针对性的对其进行早期检测。一项来自欧洲的多中心的研究显示^[5],在417例核酸检测证实为SARS-CoV-2感染的轻-中症感染的COVID-19患者中,85.6%伴发嗅觉障碍,其中嗅觉障碍作为首发症状占11.8%,其中79.6%为完全失嗅,20.4%为嗅觉减退,幻嗅和嗅觉倒错分别为12.6%和32.4%^[5]。Moein等^[6]对美国宾夕法尼亚州60例确诊COVID-19的住院患者行嗅觉测试发现98%有嗅觉障碍,其中25%为完全失嗅,33%为重度嗅觉减退。此研究结

果表明嗅觉功能定量测试下降是SARS-CoV-2感染的重要标志。Vaira等^[7]对意大利萨萨里大学医院治疗的72例COVID-19患者进行客观嗅觉及味觉测试,结果显示60例患者出现不同程度的嗅觉减退,2例失嗅,33例患者存在味觉减退,1例味觉丧失,嗅觉及味觉的预后与年龄及味觉嗅觉相关临床症状的发病时间密切相关。Sedaghat等^[8]研究显示嗅觉障碍在COVID-19中非常普遍,多达80%的患者有主观嗅觉障碍,提示若行客观的嗅觉测试嗅觉障碍发病率可能更高,多达25%的COVID-19患者的首发症状为突发性失嗅。

Walker等^[9]使用谷歌趋势搜索对嗅觉丧失有关的互联网记录进行分析,在意大利、西班牙、英国、美国、德国、法国、伊朗和荷兰进行调查。研究者将失嗅网页搜索量与每日确诊新增COVID-19病例数及死亡病例进行关联分析,并将2009年英国流感流行期间嗅觉相关的搜索量作为对照组进行分析,结果显示每日嗅觉障碍相关的访问量与COVID-19新增病例及死亡病例的相关性为0.633~0.952,具有显著统计学意义。该研究表明嗅觉有关的信息搜索频率与COVID-19感染发生之间存在很强的相关性。

因此法国和美国的耳鼻咽喉头颈外科学会专门发文警示在COVID-19流行期间出现嗅觉障碍可能是COVID-19“无症状”感染者要高度重视^[10-11]。相比而言,亚洲的报道少,仅伊朗有少量案例报道^[12]。最新的韩国研究报道,通过电话采访形式对韩国大邱市的3191例COVID-19患者进行调查,患病早期有15.3%的患者出现嗅觉及味觉障碍,其中轻症和“无症状”患者中出现嗅觉及味觉障碍比例为15.7%^[13]。来自国内COVID-19相关的嗅觉障碍的相关报道很少^[14]。国内第一版至第七版新型冠状病毒肺炎诊疗方案都没有提及患者可能出现嗅觉障碍。来自武汉同济医院的一项报告专门研究了COVID-19对神经系统的损伤,显示214例COVID-19患者中36.4%有神经系统的损害,其中嗅觉和味觉障碍分别是5.1%和5.6%^[14]。但是一项来自法国的研究报道了114例确诊为COVID-19的患者,该研究发现失嗅不是COVID-19的首发或次发症状,而是第三症状^[15]。

综上所述,嗅觉障碍是COVID-19的临床症状之一,是部分COVID-19患者的首发症状,因此其在COVID-19的诊断,特别是早期诊断和警示方面有重要意义。比如患者在只有嗅觉障碍而没有其他典型的发热、咳嗽等症状时,患者由于没有相关警示,可

能不会及时就医,而成为“无症状感染者”者的一部分。他们由于没有采取必要的自我隔离措施,容易引起“非有意”的传播。因此在 COVID-19 流行期间,关注嗅觉障碍具有重要的公共健康意义。

2 COVID-19 相关嗅觉障碍的预后

在欧洲对 417 例轻-中症 COVID-19 患者的多中心临床研究结果显示,85.6% 的患者伴发嗅觉障碍,在这些嗅觉障碍患者中 63% 在全身及耳鼻咽喉相关症状缓解后仍持续存在嗅觉障碍。此研究还对 59 例临床治愈的 COVID-19 患者进行随访,发现 44% 的患者嗅觉会全部或部分恢复,嗅觉恢复发生在 COVID-19 治愈后 1~4 d、5~8 d、9~14 d 和 15 d 以上的分别为 33%、39.6%、24.2% 和 3.3%^[5]。

Hopkin 等^[16]对 COVID-19 大流行期间自报的新发嗅觉和味觉障碍患者进行在线调查并进行 1 周随访。在第一次调查时 86.4% 报告完全失嗅,11.5% 的嗅觉减退严重。1 周之后随访发现 80.1% 报告嗅觉改善,17.6% 无变化,1.9% 嗅觉减退症状加重。

Yan 等^[17]回顾性分析圣地亚哥医院系统中所有实验室确诊的 COVID-19 患者,并分析嗅觉和味觉功能以及临床病程的相关性。共有 169 例患者纳入研究,获得了 75.7% 的受试者嗅觉和味觉数据,其中 20.1% 患者需要住院治疗。嗅觉异常与门诊治疗患者密切相关,而胸部 X 光片上发现肺浸润和/或胸腔积液阳性结果与住院治疗患者密切相关。此研究结果提示 COVID-19 患者出现嗅觉障碍可能预示较轻的临床病程。

一项来自法国的研究^[15]报道 114 例确诊为 COVID-19 的患者中 54 例(47%)有嗅觉异常,嗅觉障碍发生时间为感染发作后 1~8 d,平均失嗅持续时间为(8.9±6.3) d,98% 的患者在 28 d 内康复,55% 患者持续时间≥7 d,20% ≥14 d,仅 1 例患者随访结束时仍未恢复。

上述这些研究结果初步表明 COVID-19 相关的嗅觉障碍多数为 COVID-19 轻症患者,而且嗅觉障碍的预后较好。

3 COVID-19 相关嗅觉障碍的机制

3.1 COVID-19 致病机制

COVID-19 发病机制尚不清楚^[18],目前已知

SARS-CoV-2 主要经呼吸道进入人体,导致肺部损伤,引起成人呼吸窘迫综合征,甚至休克、多器官功能衰竭^[19]。在分子机制方面,SARS-CoV-2 经人体细胞表面的血管紧张素转换酶 2(human angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体进入细胞,ACE2 受体广泛分布于呼吸道、肺脏、肾脏、心脏等器官^[19]。现已知 SARS 等冠状病毒 S 蛋白进入靶细胞取决于与 ACE2 受体的结合作用以及细胞蛋白酶对 S 蛋白的启动作用,SARS 的 S 蛋白与其受体 ACE2 结合是靠细胞 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶(type II transmembrane protease serines, TMPRSS2)来引发的,与它有 76% 的氨基酸为同一性的新型冠状病毒被发现具有相似的机能^[20]。Iwata-Yoshikawa 等^[20]应用 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染的动物模型研究 TMPRSS2 的作用,发现 TMPRSS2 缺陷型小鼠显示出体重减轻和肺部病毒动力学降低。提示缺乏 TMPRSS2 影响了病毒在气道内感染和传播,并伴有较轻的免疫病理反应。研究显示使用针对 TMPRSS2 的丝氨酸蛋白酶抑制因子卡莫司他能有效阻止 SARS-CoV-2 病毒进入 Caco-2 细胞。这项实验表明 SARS-CoV-2 病毒的 S 蛋白也是由 TMPRSS2 引发的,并可在呼吸道上皮细胞上进行膜融合^[21]。Ziegler 等^[22]利用人类、非人类的灵长类动物和小鼠单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)数据集研究 SARS-CoV-2 的候选靶标,发现 ACE2 和 TMPRSS2 共表达于肺泡 II 型细胞,回肠吸收性肠上皮细胞和鼻腔杯状细胞。同时发现 ACE2 是一种人类干扰素刺激基因。这提示 SARS-CoV-2 可以利用特定物种的干扰素驱动上调 ACE2 以增强感染。

3.2 COVID-19 致嗅觉障碍的机制

COVID-19 相关嗅觉障碍机制研究很少。有文献推测可能与其他呼吸道病毒感染后出现的嗅觉障碍的机制相类似,因为鼻腔黏膜肿胀导致的传导性嗅觉障碍,或因病毒直接损伤嗅上皮甚至嗅觉通路的更高层次而导致感觉神经性嗅觉障碍^[18]。值得关注的是 COVID-19 会导致神经系统的症状^[14,23],推测 SARS-CoV-2 可能通过鼻腔嗅神经通路进入颅内引起颅内感染^[24]。最新研究通过分析单细胞 RNA-Seq 数据库发现鼠和人类嗅觉感觉神经元不表达参与 SARS-CoV-2 感染的两个关键基因 ACE2 和 TMPRSS2。而嗅觉上皮支持细胞和嗅上皮干细胞、鼻呼吸道上皮细胞有这两种基因的表达^[25]。Sung-nak 等^[26]也通过分析单细胞 RNA-Seq 数据库发现人鼻上皮有 ACE2 和 TMPRSS2 的共表达。这些研

究为 SARS-CoV-2 病毒直接损伤嗅上皮提供了相关证据。

在人和小鼠鼻腔呼吸上皮和嗅黏膜中观察到 ACE2、TMPRSS2 共表达,尤其是在嗅上皮和 Bowman 腺的支持细胞中。嗅黏膜中的嗅觉受体神经元 ACE2 表达呈阳性,但 TMPRSS2 表达几乎呈阴性。小鼠嗅球中的细胞强烈表达 ACE2,但不表达 TMPRSS2。说明 ACE2 在嗅觉系统组织中广泛表达,而 TMPRSS2 在嗅觉感受神经元中不表达。这提示 COVID-19 相关失嗅可能主要通过嗅觉神经和中枢功能障碍以及某种程度上的传导性嗅觉障碍而发生。Chen 等^[27]也发现相对于鼻腔呼吸上皮或气管上皮细胞,SARS-CoV-2 在人体上呼吸道中的目标受体蛋白 ACE2 显著富集于嗅神经上皮。SARS-CoV-2 的这种细胞取向性可能导致其高传播性和嗅觉功能障碍。

4 总结和展望

现有研究显示嗅觉障碍是 COVID-19 的临床症状之一,是部分 COVID-19 患者的首发症状,甚至是唯一症状。因此其在 COVID-19 的诊断,特别是早期诊断和警示方面有重要意义。COVID-19 相关的嗅觉障碍多数为 COVID-19 轻症患者,而且嗅觉障碍的预后较好。

目前对 COVID-19 致嗅觉障碍报道相对较少,尚未有大样本的流行病学报道,对嗅觉障碍在 COVID-19 患者中的发病率,发病时间及其对早期诊断、治疗及预后的影响了解较少。COVID-19 相关的嗅觉障碍的致病具体机制尚不明确。这些空白为我们的后续研究提供了方向。

参考文献:

- [1] CNN. Doctors say loss of sense of smell might be Covid-19 symptom [EB/OL]. 2020. <https://edition.cnn.com/2020/03/23/health/coronavirus-symptoms-smell-intl/index.html>.
- [2] The Independant. Coronavirus: New symptom of virus could be loss of taste and smell, top UK doctor says[EB/OL]. 2020. <https://www.independent.co.uk/news/health/coronavirus-symptoms-taste-smell-loss-ear-nose-throat-a9416226.html>.
- [3] Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? [J]. *Rhinology*, 2020, 58(3):299-301.
- [4] Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic[J]. *Rhinology*, 2020, 58(3):295-298.
- [5] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multi-center European study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(8):2251-2261.
- [6] Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(8):944-950.
- [7] Vaira LA, Deiana G, Fois AG, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients; Single-center experience on 72 cases[J]. *Head Neck*, 2020, 42(6):1252-1258.
- [8] Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 163:12-15.
- [9] Walker A, Hopkins C, Surda P. Use of Google Trends to investigate loss-of-smell-related searches during the COVID-19 outbreak [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(7):839-847.
- [10] American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Coronavirus disease 2019: Resources [EB/OL]. [2020-03-22]. <https://www.entnet.org/content/coronavirus-disease-2019-resources>.
- [11] French ENT Society (SFORL). Anosmia alert-Covid-19 [EB/OL]. [2020-03-24]. https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&rurl=translate.google.com&sl=fr&sp=nmt4&tl=en&u=https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2020/03/Alerte-anosmie-COVID-19.pdf&usg=ALkJrhjXdMn_Z81eeYeWWxHcisiRuhhZxQ.
- [12] Gilani S, Roditi R, Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 141:109757.
- [13] Lee Y, Min P, Lee S, et al. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients[J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(18):e174.
- [14] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(6):683-690.
- [15] Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19[J]. *Med Mal Infect*, 2020, 50(5):436-439.
- [16] Hopkins C, Surda P, Whitehead E, et al. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic-an observational cohort study[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 49(1):26.
- [17] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(7):821-831.
- [18] Vaira LA, Salzano G, Fois AG, et al. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(9):1103-1104.
- [19] Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19[J]. *Viruses*, 2020, 12(4):372.
- [20] Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, et al. TMPRSS2

contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection[J]. *J Virol*,2019,93(6):1815-1818.

- [21] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*,2020,181(2):271-280. e8.
- [22] Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues[J]. *Cell*,2020,181(5):1016-1035. e19.
- [23] Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 413: 116832.
- [24] Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020,11(9):1206-1209.
- [25] Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests

mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia[J]. *Sci Adv*,2020,6(31):eabc5801.

- [26] Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes[J]. *Nat Med*,2020,26(5):681-687.
- [27] Chen M, Shen W, Rowan NR, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication[J]. *Eur Respir J*, 2020,56(3):2001948.

(收稿日期:2020-08-04)

本文引用格式: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. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103169

Cite this article as:WANG Yibei, CHEN Zhongyan, LIU Jianfeng, et al. Advances in anosmia and olfactory dysfunction of patients with COVID-19[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021,27(3):351-355. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103169