

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.034

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250527.1736.002\(2025-05-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250527.1736.002(2025-05-28))

慢性鼻窦炎患者嗅觉功能障碍的分子机制及治疗研究进展

王 东^{1,2}, 骆文龙^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400010; 2. 达州市中心医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川达州 635000)

[摘要] 慢性鼻窦炎(CRS)是鼻窦黏膜的慢性炎症类型疾病,高达 83%的 CRS 患者患有嗅觉功能障碍(OD),严重影响患者的生活质量。然而,由于难以从嗅觉上皮获得组织,人们对炎症性 OD 的真正机制知之甚少。因此,进一步了解 CRS 患者 OD 的发生机制对于改善生活质量及预后十分重要。该文重点阐述与 CRS 相关的 OD 的发生、发展机制及现有的临床干预措施。

[关键词] 慢性鼻窦炎;嗅觉功能障碍;分子机制;生物治疗

[中图法分类号] R765.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1476-07

Molecular mechanisms and treatment research progress of olfactory dysfunction in patients with chronic sinusitis

WANG Dong^{1,2}, LUO Wenlong^{1△}

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China)

[Abstract] Chronic rhinosinusitis (CRS) is a chronic inflammatory disease of the sinus mucosa, with up to 83% of CRS patients suffering from olfactory dysfunction (OD), which seriously affects the life quality of patients. However, due to the difficulty in obtaining tissue from the olfactory epithelium, the mechanisms of inflammatory OD remain poorly understood. Therefore, a deeper understanding of the mechanism of OD occurrence in CRS patients is crucial for improving their quality of life and prognosis. This article focused on the mechanisms underlying the development and progression of CRS-related OD, as well as current clinical interventions.

[Key words] chronic rhinosinusitis; olfactory dysfunction; molecular mechanism; biologic therapy

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种鼻腔黏膜和鼻窦黏膜的炎症性疾病,发病率为 5%~12%,特征为持续 12 周以上的鼻塞、流涕、嗅觉丧失等症状^[1]。除了造成社会经济负担外,CRS 会对患者的生活质量造成影响,如工作效率下降等^[2]。CRS 可分为慢性鼻窦炎伴有鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴有鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)两种类型^[3]。在 CRSwNP 患者中,嗅觉功能障碍(olfactory dysfunction, OD)是最令患者困扰的症状之一^[4]。虽然 OD 通常被认为是一个微不足道的问题,但它严重影响个人的生活质量^[5]。

嗅觉感知是通过鼻子吸入气味并到达嗅裂来实现,其可能通过两条不同的途径发生:鼻前通路(鼻正路)和鼻后通路(鼻后路)。鼻后路感觉来自口腔(即

食物)的气味,这些气味通过口咽和鼻咽到达嗅裂。鼻后路感知在气味感知中起着重要作用,经常与味觉混淆^[6]。虽然大多数研究只分析了鼻正路的嗅觉功能,但也有研究发现,CRS 患者的鼻后路嗅觉功能也受到影响^[7-8],但受影响程度小于鼻正路^[9]。目前,CRS 中 OD 的发生、发展机制在很大程度上仍然未知。本文将综述 CRS 患者 OD 发生、发展的潜在机制及治疗方法。

1 继发于 CRS 的 OD 的发生机制

1.1 传导阻塞

CRSwNP 患者 OD 的发病机制主要有两种假说。(1)鼻腔因息肉或鼻黏膜充血水肿导致气流物理性阻塞,进而限制气味分子进入,引起传导性 OD^[10]。(2)由于嗅觉感觉神经元(olfactory sensory neurons, OSNs)信号中断导致的感觉神经嗅觉丧失和嗅裂炎

△ 通信作者, E-mail: luowenlong@hospital.cqmu.edu.cn.

症的处理导致大脑嗅觉皮层的信号减少。目前的研究表明,这两种机制都可能导致 CRS 引起 OD^[11]。

流体力学和成像研究表明,鼻腔特定部位(如鼻阀区、上鼻道或下鼻道)体积的微小变化,可能会影响气流及气味分子(嗅素)到达嗅裂的效率^[12]。部分患者甚至出现特殊的嗅裂解剖阻塞(嗅觉裂综合征),导致嗅觉敏感性下降^[13]。有研究显示,鼻息肉和鼻黏膜炎症均可限制气味剂进入嗅裂的能力^[14]。在 CRSwNP 患者中的流体动力学研究显示,息肉的位置可导致气流中断伴随着 OD,其中嗅裂区息肉患者气流中断最明显,上鼻甲息肉患者气流中断最轻^[15]。对气流的阻力本身也会影响对气味强度的感知^[16],使用鼻扩张器导致的嗅觉刺激比不使用鼻扩张器更强烈,这进一步说明嗅觉需要足够的鼻腔气流^[17]。LOFTUS 等^[18]研究显示,嗅裂区的混浊程度与 OD 的相关性因鼻息肉的程度不同而存在差异,CRSwNP 患者的嗅裂区混浊程度与 Lund-Mackay 评分有明显相关性,而 CRSsNP 仅与 Lund-Mackay 评分相关。这表明嗅觉功能与 CRS 不同亚型中的局部炎症过程之间的关系不同。

除了气流阻塞外,大量研究表明鼻黏膜炎症在 CRS 的 OD 中发挥重要作用^[19-21]。如前所述,CRS 有 CRSwNP 和 CRSsNP 两种表型。在最近的指南中,这种基于表型的分类已经转变为基于鼻黏膜炎症内在型的分类^[1]。内在型定义为 2 型或非 2 型(1 型/3 型)炎症,取决于主要细胞因子和相关效应细胞。2 型炎症的特征是存在大量 2 型固有淋巴样细胞(type 2 innate lymphoid cells, ILC2s)和辅助型 T 细胞(T helper cells, Th)2,这些细胞产生白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5 和 IL-13,并促进嗜酸性粒细胞趋化到鼻腔和鼻窦黏膜。非 2 型炎症的特点是分泌炎症细胞因子,如 IL-8、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和 IL-6,以及由 Th1、Th17 或 Th22 产生的 IL-17 和 IL-22,它们通常将中性粒细胞趋化到鼻腔和鼻窦黏膜^[22]。在欧美国家,CRSwNP 通常为 2 型炎症内在型^[23-24]。亚洲 CRSwNP 患者多表现为非 2 型炎症内在型^[25]。多种炎症介质和细胞因子与 CRS 患者的 OD 有关。具体而言,IL-2、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 在 CRSwNP 患者嗅裂黏液中升高,并与气味识别测试(smell identification test, SIT)和复合阈值识别评分呈负相关^[26-27]。有研究利用多中心队列研究评估嗅裂黏液炎症蛋白与嗅觉的关系发现,在 CRSwNP 组中 C-C 基序趋化因子配体(C-C motif chemokine ligand, CCL)2、IL-5、IL-6、IL-13、IL-10、IL-9、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、CCL5、CCL11 与嗅觉明显相关^[20]。此外,组织嗜酸性粒细胞增多也与 CRSwNP 的 OD 明显相关,但与疾病严重程度无关^[28-29]。

1.2 2 型炎症反应

嗜酸性粒细胞是 2 型炎症内在型的主要效应细胞^[30]。嗜酸性粒细胞会释放对上皮细胞具有细胞毒性的物质,如主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)、嗜酸性阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)和嗜酸性过氧化物酶(erythropoietin, EPO)^[31]。KERN 等^[32]发现严重的 CRSwNP 患者嗅裂上皮固有层存在嗜酸性粒细胞,神经束周围存在广泛的炎症反应。一项针对 65 例 CRSwNP 患者的研究^[33]表明,嗅棒测试(sniffin atm sticks test, SST)评分与血嗜酸性粒细胞水平呈正相关。另一项活检研究中,通过 SST 发现嗜酸性粒细胞标志物在 CRSwNP 患者的上鼻甲黏膜中升高,并与嗅觉丧失相关^[28]。这些发现支持 CRS 的 OD 与局部嗜酸性粒细胞浸润嗅裂相关的假设。嗜酸性粒细胞还可以产生半乳糖凝集素-10,这种蛋白质可形成夏科-莱登结晶,是一种细胞死亡的标志物,多见于严重 CRSwNP 患者^[34]。LIU 等^[35]发现,与无 OD 的 CRS 患者相比,伴有 OD 的 CRS 患者嗅裂黏液和上鼻甲活检中半乳糖凝集素-10 水平升高,并且用 SST 测量的半乳糖凝集素-10 水平与嗅觉评分呈负相关。2 型炎症相关的细胞因子也有助于嗅觉上皮(olfactory epithelium, OE)的破坏。临床研究^[27]显示,CRS 患者鼻腔分泌物中 IL-5 水平与经心理物理测试的嗅觉减少之间存在联系。一项针对中国人群的研究表明,CRSwNP 患者中鼻腔黏液中 2 型炎症细胞因子 IL-4 和 IL-5 的存在与 SST 测量的 OD 严重程度呈正相关^[36]。上述研究结果在动物模型中也得到验证。在基于卵清蛋白(ovalbumin, OVA)和金黄色葡萄球菌肠毒素给药的 2 型炎症 CRS 小鼠模型中,嗅觉神经发生受损^[37]。尽管无法通过使用嗅觉电图和行为测试来证明这些小鼠的 OD,但转录组学和组织学分析表明,富含嗜酸性粒细胞的 OE 中 OSNs 细胞凋亡增加,未成熟嗅觉神经元的数量减少。最近另一项小鼠研究使用 OVA/曲霉菌诱导 2 型炎症 CRS 模型,通过行为测试显示 OD,证实嗅球水平存在 2 型炎症,同时成熟嗅觉神经元减少^[38]。

1.3 非 2 型炎症反应

非 2 型炎症内在型多见于 CRSsNP,其典型特征为中性粒细胞浸润鼻黏膜^[39]。中性粒细胞产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)和抑瘤素 M(oncostatin M, OSM),长期产生 OSM 可诱导鼻上皮细胞屏障功能障碍^[40]。动物研究表明,仓鼠感染 SARS-CoV-2 后 OE 的中性粒细胞浸润是上皮细胞破坏的驱动因素^[41]。因此,可以推测来自非 2 型或混合型 CRS 患者的 OE 可能浸润大量中性粒细胞,上皮被破坏,随后导致 OD。一项针对中国 CRS 人群的研究调查了非 2 型炎症细胞因子在 CRS 相关 OD 中的作用,结果发现 CRSwNP 患者鼻腔黏液中 1 型炎症

细胞因子 TNF- α 的存在与 SST 结果呈负相关^[36]。使用 TNF- α 抑制剂治疗 4 个月后,12 例患有炎症性肠病患者的嗅觉功能也得到明显改善^[42]。这一发现也得到了动物实验数据的支持。通过控制 OE 中 TNF- α 的表达诱导嗅觉炎症小鼠模型,嗅觉电图记录显示嗅觉反应下降和 OSNs 丢失,OE 出现显著的重塑,嗅觉神经元大量丧失,炎症细胞浸润增加;一旦停止 TNF- α 诱导,组织病理学变化是完全可逆的^[43]。该研究结果表明,与炎症相关的复杂 OD 有 3 个不同的来源:首先,TNF- α 对信号传导功效的影响会导致神经元的生理功能障碍。其次,嗅觉受体神经元(olfactory receptor neurons,ORN)的丢失是由于直接损伤或轴突受损导致的。再者,在持续炎症的情况下,新神经元的产生能力降低^[43]。此外,在同一小鼠模型中敲除 TNF- α 受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)1 或受体 2 (TNFR2)可防止神经元丢失^[44-45]。先前在体外大鼠嗅觉黏膜器官型培养物中也观察到 TNF- α 高表达而导致 OE 中的 OSNs 凋亡^[46]。TNF- α 通过核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路及半胱天冬酶(caspase)级联反应调节细胞增殖、分化和凋亡^[47-48]。在最近的一项研究中,使用相同的诱导炎症小鼠模型,TNF- α 对 OE 的影响被证明是由 NF- κ B 途径介导的。在慢性炎症期间,OE 水平基底细胞通过分化状态转变为休眠状态来阻止 OE 的再生,并通过产生 NF- κ B 相关 CCL 积极参与炎症,招募炎症细胞。这种机制可能是细胞在炎症消退后维持其有效修复上皮功能所采取的策略^[49]。

1.4 菌群失调

虽然有研究表明 CRS 患者与对照组鼻腔和鼻窦中的微生物总数相似,但 CRS 的特征是鼻腔水平的微生物多样性减少^[19]。OD 患者的微生物多样性明显降低,这已经得到了证实^[50]。根据 SST 测量,与没有 OD 的 CRS 患者相比,OD 患者的微生物多样性减少更为明显^[19]。

1.5 OE 化生

研究表明,OE 损伤后,一些区域不能再生,而是呈现鳞状上皮或呼吸道上皮形态^[51]。这种情况常见于反复感染或 OE 不可逆损伤,导致永久性 OD。一项研究显示,CRS 患者和健康对照者的鼻腔活检均显示异质性 OE 伴鳞状化生,然而,仅在 CRS 患者中观察到严重的鳞状化生;CRS 患者正常 OSNs 的数量为 24%,健康对照组为 45%,CRS 患者 OE 糜烂更严重^[52]。最近一项研究观察了大鼠 OE 手术损伤后的再生情况,结果显示 OE 在术后 30 d 后再生,90 d 后退化为鳞状或纤毛上皮,并存在结缔组织^[53]。此外,90 d 后组织中巨噬细胞的水平高于 30 d 后。另外,也有一些区域存在 OE 再生受损并转变为呼吸道

上皮^[54]。

1.6 嗅觉中枢受损

CRS 患者的 OD 也与嗅觉中枢的受损有关,已有研究显示 CRS 患者的嗅球体积减小^[55]。最可能的解释是由 OSNs 的感觉剥夺和/或损伤导致的自下而上的效应减少了对嗅球的投射,从而引起嗅球体积减小。另一项对嗅觉中枢相关脑区进行体积测量的研究显示,与健康对照相比,CRS 患者的嗅球体积没有差异,但重度 OD 的 CRS 患者的次级嗅觉皮层某些区域(如眶额叶皮层、右岛叶和左丘脑)的灰质体积减小^[56]。中枢区域受损背后的过程尚不十分清楚,但可能导致 CRS 患者长期 OD。

1.7 三叉神经异常

除了嗅觉中枢受损外,鼻黏膜还受第二感觉神经(三叉神经系统)的支配。许多气味剂还会激活鼻内化学感应三叉神经系统,产生躯体感觉,如灼热感和刺痛感^[57]。除了气味剂外,三叉神经还可被进入鼻腔的各种化学、机械和热刺激激活^[57]。有研究表明,CRS 患者的三叉神经敏感性降低^[58-59],这可能是由于三叉神经刺激阈值的升高引起的^[60]。另外,炎症对三叉神经系统的影响可能取决于伴有急性诱导的超敏反应和慢性低敏反应的炎症持续的时间^[61]。

2 CRS 相关 OD 的临床治疗

2.1 药物治疗

糖皮质激素是 CRS 患者改善嗅觉功能较为常用的药物之一,其给药方式为局部的鼻腔喷雾及全身性用药^[28]。研究发现,鼻喷糖皮质激素可以有效地恢复患者的嗅觉功能,局部使用糖皮质激素可以减少药物的耐受性及不良反应,因此在临床上可以长期使用^[62]。全身性皮质类固醇已被证明在治疗 CRS 相关 OD 方面比局部皮质类固醇更有效。最近一项针对 140 例 CRSwNP 患者的研究显示,接受口服地塞米松治疗 1 周后接受 12 周的布地奈德鼻喷雾剂和鼻腔冲洗,与仅使用布地奈德喷雾剂和鼻腔冲洗治疗相比,嗅觉功能明显改善,两组间的这种差异在治疗 24 周后仍然存在^[63]。

抗生素也是治疗 CRS 的重要选择,然而关于抗生素对 CRS 患者嗅觉功能的恢复情况依然存在较大争议^[64-65]。一项研究调查了口服多西环素对 CRSwNP 患者嗅觉的影响,结果显示与基线和安慰剂治疗组相比,治疗对 12 周后的嗅觉没有任何影响^[66]。VIDELER 等^[67]的研究还评估了阿奇霉素对 CRSwNP 和 CRSsNP 患者嗅觉的影响,12 周后发现治疗组和安慰剂组间未有任何差异。

2.2 手术治疗

对于经过充分药物治疗但仍有症状的 CRS 患者,功能性内窥镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)是首选治疗方法。荟萃分析显示,根据几乎所有主观和客观嗅觉的测量,接受 FESS

的 CRS 患者的嗅觉功能都有所改善^[68]。与 CRSsNP 相比,CRSwNP 患者更能从手术中获益。与再次接受 FESS 治疗的患者相比,初次进行 FESS 治疗的患者嗅觉功能改善更明显^[69]。

2.3 生物治疗

单克隆抗体越来越多地用于治疗 CRS。目前,欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局已批准 3 种单克隆抗体用于治疗 2 型炎症 CRSwNP:奥马珠单抗(抗 IgE)、美泊利单抗(抗 IL-5)和度普利尤单抗(抗 IL-4Rα)^[70]。奥马珠单抗阻断循环 IgE 的活性,并在 CRSwNP 与哮喘合并的患者的三期试验(POLYP1 和 POLYP2)研究中显示可明显改善嗅觉功能^[71]。针对复发性 CRS 和鼻窦肉的两项三期试验(SINUS-24 和 SINUS-52)研究评估了度普利尤单抗对 CRSwNP 患者嗅觉的影响,结果显示与基线和安慰剂治疗的患者相比,CRSwNP 患者的 OD 在 24 周时明显改善^[72]。在评估美泊利单抗治疗复发性、难治性、重度鼻窦炎症伴鼻窦肉患者的三期临床试验(SYNAPSE)研究中,在 CRSwNP 患者标准治疗的同时给予美泊利单抗或安慰剂,每 8 周使用美国宾夕法尼亚州立大学嗅觉识别测验评估嗅觉,治疗 52 周后嗅觉功能没有明显改善^[73]。

目前暂无可用的头对头实验研究比较这些单克隆抗体对嗅觉功能的影响。然而,最近的两项荟萃分析(包括 RCT 和真实世界研究)表明,度普利尤单抗在主观和客观嗅觉恢复方面的效果优于其他两种生物疗法^[74-75]。

3 总结与展望

综上所述,OD 在 CRS 患者中非常普遍,尤其是合并鼻窦肉的患者。尽管 OE 具有再生能力,但大多数 CRSwNP 患者的嗅觉功能仍然表现为慢性受损。气流传导阻塞和 OE 炎症是 CRS 的 OD 的发生、发展主要机制,同时微生物菌群失调和 OE 化生等其他机制也起到重要作用。口服类固醇激素、内镜鼻窦手术及靶向生物疗法在短期内都显示出改善 CRSwNP 嗅觉功能的功效,然而,这些治疗的长期疗效仍不确定。未来仍需更深入研究进一步了解 CRS 诱导的 OD 的发生、发展机制,这将有助于改进治疗选择,找到更好的治疗方案。

参考文献

[1] FOKKENS W J, LUND V J, HOPKINS C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. *Rhinology*, 2020, 58 (Suppl. 29):1-464.

[2] LOURIJSEN E, FOKKENS W, REITSMA S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J].

Rhinol J, 2020, 58(3):213-217.

[3] MELTZER E O, HAMILOS D L, HADLEY J A, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114 (Suppl. 6): 155-212.

[4] MULLOL J, MARINÓ-SÁNCHEZ F, VALLS M, et al. The sense of smell in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145 (3): 773-776.

[5] SONG J, WANG M, WANG C, et al. Olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis: insights into the underlying mechanisms and treatments[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19 (8): 993-1004.

[6] CHEN L, LIU Y, WU D. The effect of the nasal structure on the olfactory cleft airflow: a systematic review[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2025, 39(2):136-146.

[7] OTHIENO F, SCHLOSSER R J, STORCK K A, et al. Retronasal olfaction in chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(11): 2437-2442.

[8] DEKEYSER A, HUART C, HUMMEL T, et al. Olfactory loss in rhinosinusitis: mechanisms of loss and recovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (8):4460.

[9] JAMES J, PALTE I C, VILARELLO B J, et al. Beyond aroma: a scoping review on the impact of chronic rhinosinusitis on retronasal olfaction[J]. *Front Allergy*, 2022, 3:969368.

[10] KERN R C. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa[J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(7):1071-1077.

[11] PATEL Z M, HOLBROOK E H, TURNER J H, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: olfaction[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(4): 327-680.

[12] ASAMA Y, FURUTANI A, FUJIOKA M, et al. Analysis of conductive olfactory dysfunction using computational fluid dynamics[J]. *PLoS One*, 2022, 17(1):e0262579.

[13] TROTIER D, BENSIMON J L, HERMAN P, et al. Inflammatory obstruction of the olfactory clefts and olfactory loss in humans: a new syndrome? [J]. *Chem Senses*, 2007, 32 (3): 285-292.

[14] GOMES S C, DELEMARRE T, HOLTAPPELS G, et al. Olfaction in nasal polyp patients after re-

- boot surgery: an endotype-based prospective study [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280 (6): 2821-2830.
- [15] NISHIJIMA H, KONDO K, YAMAMOTO T, et al. Influence of the location of nasal polyps on olfactory airflow and olfaction [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(6): 695-706.
 - [16] YOUNGENTOB S L, STERN N M, MOZELL M M, et al. Effect of airway resistance on perceived odor intensity [J]. *Am J Otolaryngol*, 1986, 7(3): 187-193.
 - [17] WARD J, CIESLA R, BECKER W, et al. Randomized trials of nasal patency and dermal tolerability with external nasal dilators in healthy volunteers [J]. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2018, 9: 2152656718796740.
 - [18] LOFTUS C, SCHLOSSER R J, SMITH T L, et al. Olfactory cleft and sinus opacification differentially impact olfaction in chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130 (10): 2311-2318.
 - [19] HAN X, HE X, ZHAN X, et al. Disturbed microbiota-metabolites-immune interaction network is associated with olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1159112.
 - [20] SOLER Z M, YOO F, SCHLOSSER R J, et al. Correlation of mucus inflammatory proteins and olfaction in chronic rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(3): 343-355.
 - [21] STEVENS W W, PETERS A T, TAN B K, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8): 2812-2820. e3.
 - [22] MACCHI A, GIORLI A, CANTONE E, et al. Sense of smell in chronic rhinosinusitis: a multicentric study on 811 patients [J]. *Front Allergy*, 2023, 4: 1083964.
 - [23] WANG X, ZHANG N, BO M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1344-1353.
 - [24] DELEMARRE T, HOLTAPPELS G, DE RUYCK N, et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: another relevant endotype [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(2): 337-343. e6.
 - [25] ZHANG N, VAN ZELE T, PEREZ-NOVO C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122 (5): 961-968.
 - [26] WU J, CHANDRA R K, LI P, et al. Olfactory and middle meatal cytokine levels correlate with olfactory function in chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(9): E304.
 - [27] SCHLOSSER R J, MULLIGAN J K, HYER J M, et al. Mucous cytokine levels in chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 142 (8): 731.
 - [28] LAVIN J, MIN J Y, LIDDER A K, et al. Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(10): 2210-2218.
 - [29] HAUSER L J, CHANDRA R K, LI P, et al. Role of tissue eosinophils in chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(10): 957-962.
 - [30] DELEMARRE T, BOCHNER B S, SIMON H U, et al. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(2): 327-335.
 - [31] 陈福权. 嗜酸粒细胞与慢性鼻窦炎 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(10): 901-904.
 - [32] KERN R C. Chronic sinusitis and anosmia: Pathologic changes in the olfactory mucosa [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(7): 1071-1077.
 - [33] HOX V, BOBIC S, CALLEBAUX I, et al. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters [J]. *Rhinol J*, 2010, 48 (4): 426-432.
 - [34] PERSSON E K, VERSTRAETE K, HEYNDRICKX I, et al. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment [J]. *Science*, 2019, 364 (6442): eaaw4295.
 - [35] LIU Z, HONG J, HUANG X, et al. Olfactory cleft mucus galectin-10 predicts olfactory loss in chronic rhinosinusitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 130(3): 317-324. e1.
 - [36] HAN X, WU D, SUN Z, et al. Type 1/type 2 inflammatory cytokines correlate with olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(5): 102587.

- [37] ROUYAR A, CLASSE M, GORSKI R, et al. Type 2/Th2-driven inflammation impairs olfactory sensory neurogenesis in mouse chronic rhinosinusitis model[J]. *Allergy*, 2019, 74(3): 549-559.
- [38] HUANG W H, HUNG Y W, HUNG W, et al. Murine model of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyposis inducing neuroinflammation and olfactory dysfunction[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 154(2): 325-339. e3.
- [39] CHO S H, KIM D W, GEVAERT P. Chronic rhinosinusitis without nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(4): 575-582.
- [40] POTHOVEN K L, NORTON J E, SUH L A, et al. Neutrophils are a major source of the epithelial barrier disrupting cytokine oncostatin M in patients with mucosal airways disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 139(6): 1966-1978. e9.
- [41] BOURGON C, ALBIN A S, ANDO-GRARD O, et al. Neutrophils play a major role in the destruction of the olfactory epithelium during SARS-CoV-2 infection in hamsters[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(12): 616.
- [42] HAN X, ORDOUIE A A, SCHMELZ R, et al. Chemosensory functions in patients with inflammatory bowel disease and their association with clinical disease activity [J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3543.
- [43] LANE A P, TURNER J, MAY L, et al. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(6): 2324-2329.
- [44] GARCIA D S, CHEN M, SMITH A K, et al. Role of the type I tumor necrosis factor receptor in inflammation-associated olfactory dysfunction[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 7(2): 160-168.
- [45] POZHARSKAYA T, LIANG J, LANE A P. Regulation of inflammation-associated olfactory neuronal death and regeneration by the type II tumor necrosis factor receptor[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(9): 740-747.
- [46] SUZUKI Y, FARBMAN A. Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in olfactory epithelium in vitro: possible roles of caspase 1 (ICE), caspase 2 (ICH-1), and caspase 3 (CPP32) [J]. *Exp Neurol*, 2000, 165(1): 35-45.
- [47] HOLBROOK J, LARA-REYNA S, JAROSZ-GRIFFITHS H, et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease[J]. *F1000Res*, 2019, 8: 111.
- [48] VICTORES A J, CHEN M, SMITH A, et al. Olfactory loss in chronic rhinosinusitis is associated with neuronal activation of c-Jun N-terminal kinase [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(3): 415-420.
- [49] CHEN M, REED R R, LANE A P. Chronic inflammation directs an olfactory stem cell functional switch from neuroregeneration to immune defense[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(4): 501-513. e5.
- [50] BISWAS K, MACKENZIE B W, BALLAUF C, et al. Loss of bacterial diversity in the sinuses is associated with lower smell discrimination scores[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16422.
- [51] JAFEK B, MURROW B, MICHAELS R, et al. Biopsies of human olfactory epithelium [J]. *Chem Senses*, 2002, 27(7): 623-628.
- [52] YEE K K, PRIBITKIN E A, COWART B J, et al. Neuropathology of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(2): 110-120.
- [53] MORI E, UEHA R, KONDO K, et al. Squamous and respiratory metaplasia after olfactory mucosal resection [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 695653.
- [54] SCHWOB J E, YOUNGENTOB S L, MEZZA R C. Reconstitution of the rat olfactory epithelium after methyl bromide-induced lesion[J]. *J Comp Neurol*, 1995, 359(1): 15-37.
- [55] 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.
- [56] HAN P, WHITCROFT K L, FISCHER J, et al. Olfactory brain gray matter volume reduction in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(6): 551-556.
- [57] HUMMEL T, FRASNELLI J. The intranasal trigeminal system [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 164: 119-134.
- [58] MIGNEAULT-BOUCHARD C, LAGUEUX K, HSIEH J W, et al. Trigeminal cold receptors and airflow perception are altered in chronic rhinosi-

nusitis[J]. *Rhinology*,2024,62(1):63-70.

[59] BURGHARDT G K L,CUEVAS M,SEKINE R,et al. Trigeminal sensitivity in patients with allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*,2023,133(3):654-660.

[60] POLETTI S,CUEVAS M,WEILE S,et al. Trigeminal sensitivity in chronic rhinosinusitis: topographical differences and the effect of surgery[J]. *Rhinol J*,2017,55(1):70-74.

[61] BENOLIEL R,BIRON A,QUEK S Y P,et al. Trigeminal neurosensory changes following acute and chronic paranasal sinusitis[J]. *Quintessence Int*,2006,37(6):437-443.

[62] 魏宏权. 嗅觉功能障碍的分类、评估和治疗[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*,2020,28(3):161-164,173.

[63] PAPADAKIS C,CHIMONA T,CHAIKAS K,et al. Effect of oral steroids on olfactory function in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*,2021,138(5):343-348.

[64] 任军,皇甫辉. 慢性鼻-鼻窦炎伴嗅觉障碍患者鼻内镜手术前后嗅觉变化分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2016,30(2):106-110.

[65] ZHANG L,LI H,WANG T,et al. Association between peripheral eosinophilia, JESREC score, and olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1334656.

[66] VAN ZELE T,GEVAERT P,HOLTAPPELS G,et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2010,125(5):1069-1076. e4.

[67] VIDELER W J,BADIA L,HARVEY R J,et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial[J]. *Allergy*,2011,66(11):1457-1468.

[68] KOHLI P,NAIK A N,FARHOOD Z,et al. Olfactory outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2016, 155(6):936-948.

[69] HAXEL B R. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a review[J]. *Laryngoscope*,2019,129(5):1053-1059.

[70] FOKKENS W J,VISKENS A S,BACKER V,et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023 [J]. *Rhinol J*,2023,61(3):194-202.

[71] GEVAERT P,OMACHI T A,CORREN J,et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2020,146(3):595-605.

[72] BACHERT C,HAN J K,DESROSIERS M,et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials[J]. *Lancet*,2019,394(10209):1638-1650.

[73] HAN J K,BACHERT C,FOKKENS W,et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*,2021,9(10):1141-1153.

[74] OYKHMANN P,PARAMO F A,BOUSQUET J,et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2022,149(4):1286-1295.

[75] BARROSO B,VALVERDE-MONGE M,BETANCOR D,et al. Improvement in smell using monoclonal antibodies among patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*,2023,33(6):419-430.

(收稿日期:2024-11-28 修回日期:2025-03-28)
(编辑:唐 璞)