

帕金森病嗅觉障碍辅助诊断卡对帕金森病患者嗅觉功能的评估作用

李凌 王峰 卢镇泽 张丽芳

【摘要】 目的 探讨帕金森病嗅觉障碍辅助诊断卡(KinPamor)在帕金森病患者嗅觉功能评估中的作用。方法 纳入2018年10月至2021年3月宁夏医科大学总医院和香港大学深圳医院收治的66例原发性帕金森病患者,采用阿根廷嗅觉减退评定量表和KinPamor诊断卡评估嗅觉功能,并分析KinPamor诊断卡中12种气味的错误率,多因素线性逐步回归分析探究KinPamor诊断卡评分与各项临床资料的线性数量关系。结果 经KinPamor诊断卡诊断嗅觉障碍的发生率为92.42%(61/66),高于阿根廷嗅觉减退评定量表的25.76%(17/66; $\chi^2=40.333, P=0.000$)。KinPamor诊断卡中12种气味的错误率差异有统计学意义($\chi^2=52.049, P=0.000$),其中大蒜气味错误率低于香蕉($P=0.000$)、苹果($P=0.049$)、大料/八角茴香($P=0.049$)、玫瑰($P=0.000$)、柠檬($P=0.000$)、薄荷($P=0.049$)、树脂/松香($P=0.000$)、樟脑($P=0.000$)、木头($P=0.000$)等气味。多因素线性逐步回归分析显示,年龄每增加1岁,KinPamor诊断卡评分下降0.077($P=0.031$),而男性、病程、吸烟、简易智能状态检查量表(MMSE)评分、统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III)评分与KinPamor诊断卡评分不存在线性数量关系。结论 KinPamor诊断卡筛查帕金森病嗅觉障碍简单易行,可作为帕金森病早期诊断的辅助手段;除大蒜气味易识别外,未发现帕金森病患者对KinPamor诊断卡中其他气味有选择性嗅觉障碍。

【关键词】 帕金森病; 嗅觉障碍; 线性模型

The use of Olfactory Test of Parkinson's Disease (KinPamor) in evaluation of olfactory function in Parkinson's disease

LI Ling¹, WANG Feng², LU Zhen-ze¹, ZHANG Li-fang³

¹Department of Neurology, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, Guangdong, China

²Department of Neurosurgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China

³Department of Neurological Rehabilitation, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, Guangdong, China

LI Ling and WANG Feng contributed equally to the article

Corresponding author: ZHANG Li-fang (Email: nxzhanglifang@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the role of Olfactory Test of Parkinson's Disease (KinPamor) in the evaluation of olfactory function in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** From October 2018 to March 2021, 66 patients with PD diagnosed in General Hospital of Ningxia Medical University and The University of Hong Kong - Shenzhen Hospital were selected. Olfactory function was evaluated by Argentine Hyposmia Rating Scale and KinPamor, positive rate was compared between these two tests. The error rate of each odor in KinPamor was analyzed. Multifactor linear stepwise regression was used to analyze the linear quantitative relationship between KinPamor score and clinical data. **Results** The incidence of olfactory dysfunction in 66 PD patients was 92.42% (61/66) using KinPamor, higher than

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.03.007

基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划重大(重点)项目(项目编号:2018BPG02007)

作者单位:518053 香港大学深圳医院神经内科(李凌,卢镇泽);750004 银川,宁夏医科大学总医院神经外科(王峰);510370 广州医科大学附属脑科医院神经康复科(张丽芳)

李凌与王峰对本文有同等贡献

通讯作者:张丽芳,Email:nxzhanglifang@163.com

25.76% (17/66) using Argentine Hyposmia Rating Scale ($\chi^2 = 40.333, P = 0.000$). The difference in error rate of 12 odors of KinPamor was statistically significant ($\chi^2 = 52.049, P = 0.000$). Error rate of garlic odor was lower than the other 9 odors, banana ($P = 0.000$), apple ($P = 0.049$), aniseed ($P = 0.049$), rose ($P = 0.000$), lemon ($P = 0.000$), mint ($P = 0.049$), resin ($P = 0.000$), camphor ($P = 0.000$) and wood ($P = 0.000$). Multifactor linear stepwise regression showed KinPamor score decreased by 0.077 points for every increasing year of age ($P = 0.031$). There was no linear regression relationship between male, disease course, smoking, Mini-Mental State Examination (MMSE) score, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) score and KinPamor score. **Conclusions** KinPamor is a simple and convenient tool to screening olfactory dysfunction in PD patients, which can be used as an auxiliary test for early diagnosis of PD. Except for easily recognition of garlic odor, selective hyposmia was not found by KinPamor in PD patients.

【Key words】 Parkinson disease; Olfaction disorders; Linear models

This study was supported by Project of Ningxia Hui Autonomous Region Key Research and Development Plan (No. 2018BPG02007).

Conflicts of interest: none declared

嗅觉障碍是帕金森病最常见的非运动症状之一^[1-3],其在帕金森病诊断和早期预警中的意义受到广泛关注。目前,国际通用的帕金森病嗅觉检测方法主要为美国宾夕法尼亚州立大学嗅觉识别测验(UPSIT),但因文化差异和部分气味不被中国人群所熟悉而限制了其在国内的应用,而我国临床常用的 Sniffin's Sticks 嗅棒测验、阿根廷嗅觉减退评定量表^[4]、五味试嗅液法以及在 UPSIT 测验基础上改良的适合中国人群的中国气味识别测验(CSIT)等方法由于耗时长、项目多、需要专用嗅觉测量工具、不易携带、仅适用于科研、缺乏信效度和难以获得等缺点,尚未在国内医院临床广泛应用。鉴于此,首都医科大学北京宣武医院陈彪教授团队为了填补我国长期缺乏简便易行嗅觉检测工具的空白,经反复试验共筛选出 12 种国人熟悉的气味,并与江苏金森海默生物技术公司联合成功研制出帕金森病嗅觉障碍辅助诊断卡^[5](金帕默,以下称为 KinPamor;专利号:ZL201720801996.5),现已在国内商业化生产并广泛应用。该项检测工具不仅简便易携带,耗时短,而且可快速筛查出存在嗅觉障碍的早期帕金森病患者。基于此,本研究采用 KinPamor 诊断卡评估帕金森病患者嗅觉功能,分析其识别 KinPamor 诊断卡中各种气味的错误率,并探讨帕金森病患者嗅觉障碍与临床资料的线性数量关系。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1)帕金森病的诊断符合《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》^[6]。(2)排除

影响嗅觉功能的其他神经精神疾病,如阿尔茨海默病、多发性硬化、精神分裂症等,或鼻外伤、鼻息肉、慢性鼻窦炎等鼻腔或鼻窦疾病病史或手术史,以及阻塞性肺部疾病、急性上呼吸道感染。

2. 一般资料 选择 2018 年 10 月至 2021 年 3 月在宁夏医科大学总医院和香港大学深圳医院神经内科帕金森病专病门诊就诊的原发性帕金森病患者共 66 例,其中,男性 40 例,女性 26 例;年龄为 41~84 岁,平均(67.39±8.42)岁;病程 1~17 年,中位病程为 4(3,6)年;Hoehn-Yahr 分期 1~4 级,平均为(1.99±0.83)级;统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III)评分 12~70,平均为 25.59±12.25;简易智能状态检查量表(MMSE)评分 24~30,平均为 27.21±2.05;其中 8 例(12.12%)既往有吸烟史。

二、研究方法

1. 嗅觉功能评估 (1)量表自评:帕金森病患者通过阿根廷嗅觉减退评定量表^[4]进行嗅觉功能的自评。该量表包括 6 项条目,每项条目 4 个选项,总评分为 24,评分≤22 者为嗅觉障碍。(2)KinPamor 诊断卡评估:测试项包括大料/八角茴香、树脂/松香、菠萝、柠檬、牛奶/酸奶、玫瑰、薄荷、香蕉、苹果、樟脑、木头和大蒜共 12 种气味的识别任务,从每种气味的 4 个项目列表中随机或依次选取 1 个固体气味块,将包装弯曲 3 次,再从一侧打开,置于鼻前 3~5 cm 处约 5 s,再从 4 个备选答案中进行选择,每答对一项计为 1 分,满分为 12,每种气味之间的时间间隔为 15 s,完成测试的总时间<5 min,最后,将正确答案的数目相加即获得总评分,参照文献^[6]的标准将截断值设置为 8,即总评分<8 者为嗅觉障碍^[4],同时计算每种气味识别的错误率[错误率(%)=每种

气味答错例数 / 总例数 × 100%]。

2. 统计分析方法 采用 R 语言 3.4 软件 (www.R-project.org/) 和 Empower (R) 软件 (www.empowerstats.com) 进行数据处理与分析。正态性检验行 Shapiro-Wilk 检验, 呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。计数资料以相对数百分比 (%) 或率 (%) 表示, 比较阿根廷嗅觉减退评定量表与 KinPamor 诊断卡筛查嗅觉障碍的阳性检出率采用配对 χ^2 检验 (McNemar 检验); KinPamor 诊断卡中 12 种气味的错误率分析及两两比较采用多个相关样本的 Cochran's Q 检验; KinPamor 诊断卡评分与临床资料与的线性数量关系采用多因素线性逐步回归分析 ($\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.05$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

经阿根廷嗅觉减退评定量表筛查共检出嗅觉障碍者 17 例 (25.76%)、KinPamor 诊断卡检出 61 例 (92.42%), 经配对 χ^2 检验 (McNemar 检验) 显示上述两种方法的阳性检出率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 40.333, P = 0.000$), 提示 KinPamor 诊断卡对嗅觉障碍的阳性检出率高于阿根廷嗅觉减退评定量表。

KinPamor 诊断卡中 12 种气味的错误率差异有统计学意义 ($P = 0.000$, 表 1), 除菠萝 (调整后 $P = 0.326$) 和牛奶/酸奶 (调整后 $P = 0.095$) 气味外, 大蒜气味错误率低于其他 9 种气味且差异有统计学意义 (调整后 $P = 0.000, 0.049, 0.049, 0.000, 0.000, 0.049, 0.000, 0.000, 0.000$; 表 2), 表明大蒜气味更易被帕金森病患者正确识别。

由于 Hoehn-Yahr 分期与病程和 UPDRS III 评分密切相关^[7], 故多因素线性逐步回归分析仅纳入病程和 UPDRS III 评分两项参数, 而未纳入 Hoehn-Yahr 分期, 分析结果显示, 年龄每增加 1 岁, KinPamor 诊断卡评分下降 0.077 (标准化偏回归系数 = -0.286, $P = 0.031$), 表明年龄与 KinPamor 诊断卡评分之间存在线性数量关系; 而未观察到男性、病程、吸烟、MMSE 评分、UPDRS III 评分与 KinPamor 诊断卡评分存在线性数量关系 (表 3, 4)。

讨 论

嗅觉障碍是帕金森病常见的非运动症状, 在帕金森病患者中的发生率高达 90%^[1-2], 也是公认的帕

表 1 KinPamor 诊断卡中 12 种气味错误率的比较 [例 (%)]

Table 1. Error rate of 12 odors in KinPamor [case (%)]

气味	例数	错误例数	χ^2 值	P 值
香蕉(1)	66	51(77.27)	52.049	0.000
苹果(2)	66	39(59.09)		
大料/八角茴香(3)	66	39(59.09)		
玫瑰(4)	66	45(68.18)		
菠萝(5)	66	36(54.55)		
柠檬(6)	66	47(71.21)		
牛奶/酸奶(7)	66	38(57.58)		
薄荷(8)	66	39(59.09)		
树脂/松香(9)	66	47(71.21)		
樟脑(10)	66	51(77.27)		
木头(11)	66	44(66.67)		
大蒜(12)	66	21(31.82)		

金森病运动前期症状^[3]。因此, 对帕金森病患者和高危人群进行嗅觉功能检测有助于对帕金森病的早期诊断和早期管理。

陈彪教授团队通过调查 3356 名国人对不同气味的熟悉程度, 筛选出国人较为熟悉的 12 种气味, 并改良研制出适合国人的 KinPamor 诊断卡, 其评估帕金森病患者嗅觉障碍的灵敏度为 73.1%、特异度为 76.8%, 阳性预测值为 76.8%、阴性预测值为 73.1%^[5]。本研究同时采用阿根廷嗅觉减退评定量表和 KinPamor 诊断卡评估帕金森病嗅觉障碍, 结果显示, KinPamor 诊断卡诊断帕金森病嗅觉障碍的发生率为 92.42% (61/66), 高于阿根廷嗅觉减退评定量表的 25.76% (17/66), 且 KinPamor 诊断卡耗时短、操作简便、商业化生产易获得, 有助于筛查帕金森病早期患者。

本研究对 KinPamor 诊断卡中 12 种气味错误率的进一步评估显示, 相较于大料/八角茴香、树脂/松香、柠檬、玫瑰、薄荷、香蕉、苹果、樟脑、木头这 9 种气味, 大蒜的气味更容易被帕金森病患者识别。关于帕金森病嗅觉障碍是否有选择性, 国内尚无相关报道, 国外有研究提示帕金森病患者存在选择性嗅觉障碍。Double 等^[8]发现, 帕金森病患者对菠萝、香蕉、汽油、香烟和肉桂气味的识别能力较差; 而 Silveira-Moriyama 等^[9]认为, 帕金森病患者对披萨、薄荷和甘草气味的识别能力更高。Bohnen 等^[10]采用 UPSIT 测验对比分析帕金森病患者与正常对照者的嗅觉评分, 发现香蕉、甘草和腌黄瓜这 3 种气味对

表 2 KinPamor 诊断卡中 12 种气味错误率的两两比较

Table 2. Pairwise comparison of error rate of 12 odors in KinPamor

组间两两比	χ^2 值	P 值*	组间两两比	χ^2 值	P 值*									
(1):(2)	-2.249	1.000	(2):(6)	1.499	1.000	(3):(11)	0.937	1.000	(5):(10)	2.811	0.326	(8):(9)	1.499	1.000
(1):(3)	-2.249	1.000	(2):(7)	-0.187	1.000	(3):(12)	-3.374	0.049	(5):(11)	1.499	1.000	(8):(10)	2.249	1.000
(1):(4)	-1.125	1.000	(2):(8)	0.000	1.000	(4):(5)	-1.687	1.000	(5):(12)	-2.811	0.326	(8):(11)	0.937	1.000
(1):(5)	-2.811	0.326	(2):(9)	1.499	1.000	(4):(6)	0.375	1.000	(6):(7)	-1.687	1.000	(8):(12)	-3.374	0.049
(1):(6)	-0.750	1.000	(2):(10)	2.249	1.000	(4):(7)	1.312	1.000	(6):(8)	-1.499	1.000	(9):(10)	0.750	1.000
(1):(7)	-2.436	0.979	(2):(11)	0.937	1.000	(4):(8)	1.125	1.000	(6):(9)	0.000	1.000	(9):(11)	-0.562	1.000
(1):(8)	-2.249	1.000	(2):(12)	-3.374	0.049	(4):(9)	0.375	1.000	(6):(10)	0.750	1.000	(9):(12)	-4.873	0.000
(1):(9)	-0.750	1.000	(3):(4)	1.125	1.000	(4):(10)	1.125	1.000	(6):(11)	-0.562	1.000	(10):(11)	-1.312	0.190
(1):(10)	0.000	1.000	(3):(5)	-0.562	1.000	(4):(11)	-0.187	1.000	(6):(12)	-4.873	0.000	(10):(12)	-5.623	0.000
(1):(11)	-1.312	1.000	(3):(6)	1.499	1.000	(4):(12)	-4.498	0.000	(7):(8)	0.187	1.000	(11):(12)	-4.311	0.000
(1):(12)	-5.623	0.000	(3):(7)	-0.187	1.000	(5):(6)	2.062	1.000	(7):(9)	1.687	1.000			
(2):(3)	0.000	1.000	(3):(8)	0.000	1.000	(5):(7)	0.375	1.000	(7):(10)	2.436	0.979			
(2):(4)	1.125	1.000	(3):(9)	1.499	1.000	(5):(8)	-0.562	1.000	(7):(11)	1.125	1.000			
(2):(5)	-0.562	1.000	(3):(10)	2.249	1.000	(5):(9)	2.062	1.000	(7):(12)	3.186	0.095			

*adjusted P value, 调整后 P 值

表 3 帕金森病患者 KinPamor 诊断卡评分与各项临床资料的多因素线性逐步回归分析的变量赋值表

Table 3. Variable assignment of multiple linear stepwise regression analysis of KinPamor score with various clinical data of PD

变量	赋值	
	0	1
性别	女性	男性
吸烟	无	有

表 4 帕金森病患者 KinPamor 诊断卡评分与各项临床资料的多因素线性逐步回归分析

Table 4. Multiple linear stepwise regression analysis of KinPamor score with various clinical data of PD

自变量	回归系数	SE	t 值	P 值	标准化偏回归系数
男性	0.166	0.628	0.264	0.793	0.036
年龄	-0.077	0.034	-2.208	0.031	-0.286
病程	-0.231	0.143	-1.615	0.112	-0.264
吸烟	0.288	0.958	0.300	0.766	0.051
MMSE	0.158	0.147	1.081	0.284	0.142
UPDRS III	0.026	0.031	0.819	0.416	0.136

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; UPDRS III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, 统一帕金森病评价量表第三部分

帕金森病的诊断准确率在 75% 以上;多巴胺转运蛋白(DAT)PET 显像进一步发现,选择性嗅觉障碍与海马组织 DAT 摄取量下降显著相关,因此推测选择性嗅觉障碍可能与中脑-边缘系统多巴胺系统功能障碍有关。然而 Doty 等^[1]的相关研究并未发现帕金森病患者存在特定的 UPSIT 测验气味识别障碍模式。Hähner 等^[11]采用 Sniffin's Sticks 嗅棒测验对比分析帕金森病与其他原因(颅脑创伤、耳鼻喉疾病等)致嗅觉障碍患者的嗅觉功能,发现除巧克力气味外,其他气味的错误率相近,披萨、苹果、肉桂、蜂蜜和椰子均为二者错误率最高的气味,该作者认为选择性嗅觉障碍可能依赖于所采用的嗅觉功能测验和被检测人群的文化差异。在本研究中,仅大蒜气味更易识别,不排除与国人对大蒜气味更熟悉和

敏感有关,但并未发现帕金森病患者对 KinPamor 诊断卡中其他气味存在选择性嗅觉障碍。

本研究结果显示,年龄与 KinPamor 诊断卡评分之间存在线性数量关系,即年龄每增加 1 岁, KinPamor 诊断卡评分下降 0.077,且已在正常老年人群^[12]和帕金森病患者^[13]中均得到验证,但并未发现性别、病程、MMSE 评分和 UPDRS III 评分与 KinPamor 诊断卡评分之间存在线性数量关系,与既往研究结果相一致^[14]。Herting 等^[14]对 27 例帕金森病患者进行平均 4.40 年的随访,发现嗅觉障碍表现并不稳定,但并未显示出随病程延长而逐渐恶化的线性方式,甚至有患者随病程迁延而嗅觉功能有所改善。据 Campabadal 等^[15]报告,帕金森病患者 UPSIT 评分与病程呈负相关,尚待进一步研究加以

证实。有研究显示,与既往或从未吸烟的帕金森病患者相比,目前吸烟的帕金森病患者嗅觉障碍程度较轻微^[16],提示吸烟可能对帕金森病患者的嗅觉功能具有保护作用,但其中仍有诸多不确定因素,尼古丁影响嗅觉功能的机制尚不完全清楚,因此不能确定吸烟对帕金森病患者的嗅觉功能有保护作用。然而本研究并未发现吸烟与嗅觉障碍相关,可能与样本量较小,仅采集患者是否存在吸烟史而并未详细区分烟龄、吸烟量和戒烟史有关。近期越来越多的研究表明,帕金森病嗅觉障碍与认知功能障碍存在相关性^[17],提示嗅觉障碍可以作为帕金森病认知功能障碍的预测指标^[18]。Schrag 等^[19]的研究表明,帕金森病患者基线时年龄、UPSIT 评分、快速眼动睡眠期行为障碍筛查量表(RBDSQ)评分、脑脊液 β -淀粉样蛋白 42(A β ₄₂)/总 tau 蛋白比值和尾状核 DAT 摄取率与 2 年内认知功能障碍发生率显著相关。但本研究并未观察到帕金森病嗅觉障碍与 MMSE 评分存在相关性,可能与样本量较小、MMSE 量表作为认知功能评估工具敏感性较低有关。

综上所述,嗅觉障碍是帕金森病早期特征之一,KinPamor 诊断卡筛查帕金森病嗅觉障碍简单易行,可以作为早期诊断的辅助手段。本研究不足之处在于,样本量较小,且未探讨药物对帕金森病患者嗅觉功能的影响。今后的研究将长期随访嗅觉障碍与帕金森病非运动症状特别是认知功能障碍之间的关系,同时结合 fMRI 技术,进一步探索帕金森病患者嗅觉障碍的神经机制。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration[J]. *Neurology*, 1988, 38:1237-1244.
- [2] Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay - Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease: a multicenter study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15:490-494.
- [3] Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis[J]. *Mov Disord*, 2001, 16:41-46.
- [4] Millar Vernetti P, Perez Lloret S, Rossi M, Cerquetti D, Merello M. Validation of a new scale to assess olfactory dysfunction in patients with Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18:358-361.
- [5] Cao M, Wang N, Zheng P, Gu Z, Chan P. Validation of a new olfactory test for Chinese Parkinson's disease patients [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 76:31-35.
- [6] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Specialty, Neurology Branch, Chinese Medical Doctor Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition)[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2016, 49:268-271.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业.中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J].中华神经科杂志, 2016, 49:268-271.]
- [7] Martínez - Martín P, Rodríguez - Blázquez C, Mario Alvarez, Arakaki T, Arillo VC, Chanú P, Fernández W, Garretto N, Martínez - Castrillo JC, Rodríguez - Violante M, Serrano - Dueñas M, Ballesteros D, Rojo - Abuin JM, Chaudhuri KR, Merello M. Parkinson's disease severity levels and MDS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21:50-54.
- [8] Double KL, Rowe DB, Hayes M, Chan DK, Blackie J, Corbett A, Joffe R, Fung VS, Morris J, Halliday GM. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60:545-549.
- [9] Silveira - Moriyama L, Williams D, Katzenschlager R, Lees A. Pizza, mint, and licorice: smell testing in Parkinson's disease in a UK population[J]. *Mov Disord*, 2005, 20:S139.
- [10] Bohnen NI, Gedela S, Herath P, Constantine GM, Moore RY. Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 447:12-16.
- [11] Hähner A, Mabushe W, Baptista RB, Storch A, Reichmann H, Hummel T. Selective hyposmia in Parkinson's disease [J]? *J Neurol*, 2013, 260:3158-3160.
- [12] Braun T, Doerr JM, Peters L, Viard M, Reuter I, Prosiegel M, Weber S, Yeniguen M, Tschernatsch M, Gerriets T, Juenemann M, Huttner HB, Hamzic S. Age - related changes in oral sensitivity, taste and smell[J]. *Sci Rep*, 2022, 12:1533.
- [13] Kanavou S, Pitz V, Lawton MA, Malek N, Grosset KA, Morris HR, Ben - Shlomo Y, Grosset DG. Comparison between four published definitions of hyposmia in Parkinson's disease [J]. *Brain Behav*, 2021, 11:e2258.
- [14] Herting B, Schulze S, Reichmann H, Haehner A, Hummel T. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2008, 255:367-370.
- [15] Campabadal A, Uribe C, Segura B, Baggio HC, Abos A, Garcia-Diaz AI, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Bargallo N, Junque C. Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 41:44-50.
- [16] Lucassen EB, Sterling NW, Lee EY, Chen H, Lewis MM, Kong L, Huang X. History of smoking and olfaction in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29:1069-1074.
- [17] Roos DS, Twisk JWR, Raijmakers PGHM, Doty RL, Berendse HW. Hyposmia as a marker of (non-)motor disease severity in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126:1471-1478.
- [18] Domellöf ME, Lundin KF, Edström M, Forsgren L. Olfactory dysfunction and dementia in newly diagnosed patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 38:41-47.
- [19] Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, Weintraub D, Schott JM. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:66-75.

(收稿日期:2022-03-04)

(本文编辑:袁云)