

Pain Symptom Manage, 2019, 57(4): 783-792.

[13] 冯丽娜, 冯莉霞, 孟丽. 中青年淋巴瘤化疗患者症状群的研究[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(12): 1459-1463.

[14] Cleeland C S, Bennett G J, Dantzer R, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms[J]. Cancer, 2003, 97(11): 2919-2925.

[15] Johansson E, Wilson B, Brunton L, et al. Symptoms before, during, and 14 months after the beginning of treatment as perceived by patients with lymphoma[J]. Oncol Nurs Forum, 2010, 37(2): E105-E113.

[16] 何海燕. 肿瘤化疗消化道症状负荷的评估工具构建和临床研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.

[17] 谢建飞, 王璐, 肖盼盼, 等. 癌症幸存者昼夜节律紊乱的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(3): 474-477.

[18] Mitchell E P. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents[J]. Semin Oncol, 2006, 33(1): 106-120.

[19] Wood L J, Weymann K. Inflammation and neural signaling: etiologic mechanisms of the cancer treatment-related symptom cluster[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2013, 7(1): 54-59.

(本文编辑 赵梅珍)

嗅觉训练对垂体瘤术后患者嗅觉功能恢复的影响

李晨曦¹, 李彩霞², 沈梅芬¹, 吴超¹, 马琛¹, 张伊洁¹, 颜琪¹

摘要:目的 探讨嗅觉训练对经鼻蝶入路垂体瘤术后患者嗅觉功能恢复的影响。方法 将79例经鼻蝶入路垂体瘤切除术患者按住院治疗时间段先后顺序分组。对照组($n=40$)给予垂体瘤术后常规护理, 干预组($n=39$)在常规护理的基础上实施嗅觉训练, 干预周期为术后6个月。比较两组术后1、3、6个月的嗅觉察觉阈、嗅觉识别阈、嗅觉恢复程度。结果 术后1、3、6个月干预组嗅觉察觉阈低于对照组, 但差异无统计学意义(均 $P>0.05$); 术后1、3、6个月干预组嗅觉识别阈、嗅觉功能恢复程度显著优于对照组($P<0.05, P<0.01$)。结论 嗅觉训练有利于改善经鼻蝶入路垂体瘤术后嗅觉障碍患者的嗅觉识别阈, 促进患者嗅觉功能的早期恢复, 且嗅觉训练操作方法安全易行。

关键词: 垂体瘤; 经鼻蝶入路; 嗅觉障碍; 嗅觉训练; 溴素; 嗅觉功能; 察觉阈; 识别阈

中图分类号: R473.6 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.20.032

Effect of olfactory training on postoperative olfactory function in patients with pituitary adenoma Li Chenxi, Li Caixia, Shen Meifen, Wu Chao, Ma Chen, Zhang Yijie, Yan Qi. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of olfactory training on olfactory function in patients after transsphenoidal pituitary adenoma surgery. **Methods** Totally, 79 patients hospitalized for transsphenoidal pituitary adenoma surgery were divided into 2 groups per chronological order of admission dates. The control group ($n=40$) was given routine postoperative nursing care, while the intervention group ($n=39$) additionally received olfactory training for 6 months after operation. The differences in olfactory perception threshold, olfactory recognition threshold, olfactory recovery degree between the two groups were compared at 1, 3 and 6 months after operation. **Results** The olfactory perception threshold values measured at 1, 3 and 6 months after operation in the intervention group were lower than those in the control group, though the differences were not significant between the two groups ($P>0.05$ for all). The olfactory recognition threshold values, olfactory function recovery degree measured at 1, 3 and 6 months after operation were better than the controls of the same time ($P<0.05, P<0.01$). **Conclusion** Olfactory training is a safe and effective measure which could improve the olfactory recognition threshold and promote early recovery of olfactory function of patients after transsphenoidal pituitary adenoma surgery.

Key words: pituitary tumor; transsphenoidal approach; dysosmia; olfactory training; bromine; olfactory function; olfactory perception threshold; olfactory recognition threshold

垂体瘤是颅内常见的良性肿瘤, 是由于垂体前叶或后叶细胞异常分化而发生的一种内分泌占位性病变, 其发病率为 8.2%^[1], 占颅内肿瘤的 10%~15%^[2], 严重影响患者的生长发育、劳动及生育能力^[3], 需要积极治疗。目前, 经鼻蝶入路垂体瘤切除术是治疗垂体瘤最常见的手术方式^[4], 虽然这种手术方式具有创伤小、恢复快等优点, 可还是会不可避免

地损伤鼻腔的解剖结构, 导致患者术后嗅觉功能障碍。Wang 等^[2] 研究报道, 接受经鼻蝶入路手术后 1 周有 75% 的患者嗅觉丧失, 术后 4 个月有 25% 的患者嗅觉功能严重减退。嗅觉障碍可导致患者食欲下降, 记忆力减退, 察觉危险气味信号的能力降低^[5], 影响患者生活质量和身体健康^[6]。因此, 如何促进垂体瘤患者术后嗅觉功能的早期恢复是一个重要课题。嗅觉训练是指通过定期、重复的主动吸嗅暴露的各种类型气味, 从而改善嗅觉功能和嗅觉灵敏度^[7]。研究证明, 嗅觉训练可改善上呼吸道感染、创伤后及一些特发性的嗅觉障碍等^[8-10], 是一种有效的治疗方法, 但是针对不同疾病其效果仍存在争议^[7]。因此, 本研究旨在探讨嗅觉训练对经鼻蝶入路垂体瘤术后患者

作者单位: 1. 苏州大学附属第一医院神经外科(江苏 苏州, 215000);

2. 青海省人民医院急诊外科

李晨曦: 女, 硕士在读, 学生

通信作者: 吴超, hetouwu@163.com

科研项目: 苏州市护理学会护理科研立项课题(B2019-08)

收稿: 2020-05-11; 修回: 2020-07-26

嗅觉功能的改善效果, 以期为促进患者嗅觉功能的早期恢复提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本实验为类实验研究, 选取 2018 年 7 月至 2019 年 6 月就诊于苏州大学附属第一医院神经外科的 79 例垂体瘤患者为研究对象, 2018 年 7~12 月就诊的 40 例为对照组, 2019 年 1~6 月就诊的 39 例为干预组。纳入标准: ①自愿参与本研究; ②有一定的理解能力; ③接受经鼻蝶入路垂体瘤切除术,

术前嗅觉功能正常, 术后 1 周嗅觉丧失; ④意识清楚, 智力正常; ⑤年龄 18~80 岁。排除标准: ①无法正常交流; ②术前嗅觉功能障碍; ③已参加其他实验者, 医嘱禁忌; ④术后有严重并发症, 如脑脊液漏或鼻部出血。剔除标准: ①失访; ②中途退出; ③出现不良反应(香水过敏等)。纳入研究前经伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。两组一般资料比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	初/复发(例)		鼻腔入路(例)		黏膜修补 (例)	鼻腔手术史 (例)
		男	女		初发	复发	单	双		
对照组	40	20	20	49.73±12.50	39	1	15	25	24	3
干预组	39	14	25	48.23±16.34	36	3	7	32	31	6
t/χ^2		1.602		0.457	0.291		3.757		3.545	1.216
P		0.206		0.649	0.590		0.053		0.060	0.270

组别	例数	出院用药 (例)	垂体瘤大小(例)				基础疾病(例)			
			微腺瘤	大腺瘤	巨腺瘤	未标注	高血压	心脏病	糖尿病	其他
对照组	40	29	1	31	3	5	18	0	1	5
干预组	39	31	2	27	2	8	10	2	3	8
χ^2		6.393	1.489				3.234	—	0.291	0.922
P		0.011	0.685				0.072	0.241	0.590	0.337

1.2 方法

1.2.1 干预方法 对照组给予常规术后护理, 包括健康宣教、康复锻炼、饮食指导、药物指导、心理干预、并发症预防等。干预组在常规术后护理基础上按照嗅觉训练方案进行早期嗅觉训练, 促进患者嗅觉功能恢复。嗅觉训练方法参照既往文献^[9]: 于术后 1 周拔出鼻腔填塞物后, 在通风无气味的室内采用玫瑰、薄荷、柠檬、丁香 4 种溴素(浙江金华中臣工艺品厂生产)进行嗅觉训练。溴素无毒无害, 用棕色瓶子密闭存放防止挥发, 瓶身标有溴素名称, 每瓶容量为 30 mL。嘱患者每种溴素闻 10 s/次, 2 种溴素间隔 10 s, 每次训练 5 min, 每天早餐前及晚上睡觉前各训练 1 次。术后干预 6 个月。术后 1 周由研究者发放溴素及纸质版嗅觉训练方法说明材料, 住院期间教会患者正确进行嗅觉训练, 并监督患者每日训练 2 次, 观察患者是否可以正确操作, 及时讲解并纠正, 观察有无不良反应。出院当日再次嘱患者回家后每日 2 次嗅觉训练, 每次训练完避光密封保存溴素。出院后每周五进行微信或电话随访, 询问患者训练是否有困难并帮助解决, 保证患者训练依从性, 并于患者术后 3 个月复查时免费更换新溴素。

1.2.2 评价方法 由研究者本人在术前、术后 1 周、1、3、6 个月, 在通风无异味的室内, 使用 T&T 嗅觉检测计(日本第一药品产业株式会社出品)对患者嗅觉功能进行评估。T&T 嗅觉检测计包括 5 种溴素, 每种溴素浓度包括 8 个等级: -2、-1、0、1、2、3、4、5。-2 为浓度最低, 5 为浓度最高, 受试者测得阈值浓度越高

表示嗅觉功能越差^[11]。测试时, 从低浓度开始检测, 测试浓度递增, 先检测嗅觉察觉阈, 再检测嗅觉识别阈。研究者统一使用 15.0 cm×0.7 cm 的无味滤纸前端蘸取溴素, 每次蘸取 1 cm, 将滤纸置于受试者鼻孔下方 1~2 cm 处, 闻 2~3 次, 让受试者判断是否有味道、何种味道, 每次测试间隔 10 s 进行。①嗅觉察觉阈值(DT)^[11]: 指使用 T&T 嗅觉计检测时, 患者刚好能感觉到某气味分子的最低浓度, 但不能确切地说出是何种气味的名称, 这个最低浓度值就是患者嗅觉察觉阈值。②嗅觉识别阈值(RT)^[11]: 使用 T&T 嗅觉计检测时, 患者能感觉到某气味分子, 且能确切地说出所感觉到的某气味分子名称的最低浓度, 这个浓度值即为嗅觉识别阈值。RT 均值≤1 为嗅觉功能正常; 若患者无法识别最高浓度的溴素, 则计为嗅觉功能丧失。研究者根据患者 T&T 嗅觉检测计检测结果填写每种溴素的察觉阈值和识别阈值, 最终计算平均阈值。③嗅觉恢复程度: 根据 T&T 嗅觉检测计检测结果, 将嗅觉功能分为 5 个等级^[11], I 级, RT 均值≤1.0 分; II 级, RT 均值 1.1~2.5 分; III 级, RT 均值 2.6~4.0 分; IV 级, RT 均值 4.1~4.9 分; V 级, RT 均值为 5.0 分。RT 均值越高, 级别越高, 患者嗅觉功能越差。

1.2.3 统计学方法 所得数据由双人录入 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料用频数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。不符合正态分布的计量资料用中位数(M)和四分位数

(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用秩和检验;重复测量的纵向数据资料使用广义估计方程,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组不同术后时间嗅觉察觉阈及识别阈比较 纳入患者术前嗅觉功能均正常,察觉、识别阈值均为-2,术后1周嗅觉功能均丧失,因此两组术前和术后1周嗅觉功能差异均无统计学意义,具有可比性。因为术后1、3、6个月的察觉阈及识别阈数据不符合正态分布,采

用广义估计方程分析显示,分组和时间对识别阈值均有影响,二者无交互作用($P>0.05$)。组间比较显示,干预组嗅觉识别阈值低于对照组,且差异有统计学意义($Wald \chi^2=8.950, P=0.003$)。组内比较显示,患者嗅觉识别阈值在术后1、3、6个月连续下降,且差异有统计学意义($Wald \chi^2=224.628, P=0.000$)。各时间点组间比较,见表2。

2.2 两组术后1、3、6个月嗅觉功能比较 见表3。

表2 两组术后1、3、6个月嗅觉察觉阈及识别阈比较 分, $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	术后1个月		术后3个月		术后6个月	
		察觉阈	识别阈	察觉阈	识别阈	察觉阈	识别阈
对照组	40	4.0(2.0,5.0)	5.0(4.0,5.0)	2.0(-1.0,3.0)	2.8(0.3,4.0)	-1.0(-2.0,1.9)	0.5(-2.0,2.8)
干预组	39	2.6(0.0,5.0)	4.0(2.3,5.0)	-0.6(-1.4,2.8)	0.0(-1.4,3.0)	-1.0(-2.0,0.0)	-1.0(-2.0,0.0)
Z		-1.404	-2.276	-1.277	-2.584	-1.071	-2.019
P		0.164	0.023	0.202	0.010	0.284	0.043

表3 两组术后1、3、6个月嗅觉功能比较 例(%)

时间	组别	例数	I级	II级	III级	IV级	V级
1个月	对照组	40	3(7.5)	1(2.5)	8(20.0)	23(57.5)	5(12.5)
	干预组	39	8(20.5)	4(10.3)	10(25.6)	14(35.9)	3(7.7)
3个月	对照组	40	14(35.0)	4(10.0)	13(32.5)	7(17.5)	2(5.0)
	干预组	39	22(56.4)	7(17.9)	7(17.9)	2(5.1)	1(2.6)
6个月	对照组	40	22(55.0)	6(15.0)	10(25.0)	1(2.5)	1(2.5)
	干预组	39	33(84.6)	2(5.1)	4(10.3)	0(0)	0(0)

注:两组术后1、3、6个月嗅觉功能比较, $Z=-2.428, -2.444, -2.845, P=0.015, 0.015, 0.004$ 。

3 讨论

3.1 嗅觉训练的必要性 经鼻蝶入路垂体瘤术后患者嗅觉障碍的发生较常见,丁建平^[12]报道,术后1周有87%的患者发生嗅觉功能障碍。陈业煌^[13]研究显示,术后1周患者均存在嗅觉障碍,4~6个月仍有部分患者未恢复到术前水平。嗅觉障碍可导致患者辨别气味的能力降低,而失去对有害气味的辨别有可能威胁患者的生命安全^[14]。嗅觉障碍还会导致味觉改变^[15],食欲下降,体质量降低,不利于患者康复。此外,还会导致记忆力减退^[16],大脑控制情绪能力下降^[17],严重影响患者的正常社交和生活质量。目前嗅觉障碍的治疗方案有药物治疗、手术治疗、鼻腔冲洗等,然而这些措施都没有显示较好的临床效果。使用糖皮质激素、抗生素等药物治疗的作用机制尚不完善,且作用时间短暂,停药后嗅觉障碍仍可能存在^[7];通过手术治疗可去除物理性阻塞,常用于鼻窦炎患者,但在垂体瘤患者中的应用鲜见报道;鼻腔冲洗的物理性冲刷作用可改善鼻腔环境^[18],减轻黏膜水肿,但其具体效果和安全性尚需要更多研究证明。本研究采用的嗅觉训练,是一种新型简便的治疗方案,最早由Hummel等^[19]提出,通过短期反复接触多种气味,可促进嗅觉神经元再生或重新建立通向嗅觉皮层的突触通路,从而提高患者的嗅觉敏感度。已有学者证明,嗅觉训练对不同原因导致的嗅觉障碍起到不同程度的改善作用^[8-10]。因此,嗅觉训练方案是否适用

于垂体瘤术后嗅觉障碍的患者,对患者嗅觉功能的改善效果如何,值得进一步研究。

3.2 嗅觉训练对患者察觉阈的影响 本研究发现,术后1个月时,两组平均嗅觉察觉能力尚未恢复。术后3个月时干预组平均察觉阈值恢复至正常状态,即均值 ≤ 1 ,术后6个月时对照组平均察觉阈值恢复至正常状态。虽然干预组患者在1、3、6个月均低于对照组,但差异没有统计学意义。这可能与患者出现嗅觉障碍时,察觉能力较识别能力易恢复有关,也可能本研究中经鼻蝶入路手术对患者嗅觉察觉能力的损伤较轻微,经过一段时间可快速自行恢复,嗅觉训练对察觉能力的促进作用不显著。Kollndorfer等^[20]对上呼吸道感染后嗅觉障碍的患者进行嗅觉训练,发现患者的察觉阈值改善效果显著,识别阈值的改善效果不佳。Pellegrino等^[21]发现嗅觉训练可以改善创伤后患者的察觉阈值。这与本研究结果相反,可能是因为不同试验选取的研究对象不同,导致嗅觉障碍的原因不同,嗅觉损伤的程度不同所致,尚需更大样本的实验进一步证明。

3.3 嗅觉训练对患者识别阈的影响 本研究显示,干预组嗅觉识别阈值显著低于对照组,说明干预组患者整体嗅觉功能较对照组恢复好。组内比较显示,两组患者术后的嗅觉识别阈值连续下降,术后6个月好于3个月及1个月。分别对术后1、3、6个月两组患者嗅觉识别阈值分析发现,干预组嗅觉识别阈值显著

低于对照组,且有统计学差异,说明干预组患者术后 1、3、6 个月的嗅觉识别功能均好于对照组。这与 Pellegrino 等^[21]的研究结果一致,嗅觉训练可促进患者嗅觉识别能力的快速恢复。Konstantinidis 等^[9]研究也发现,重复的气味暴露提高了患者嗅觉上皮的敏感性,可以改善患者对气味的识别和辨别能力。同时,Altundag 等^[22]发现增加嗅觉训练的时间和定期改变嗅觉训练的气味种类对患者嗅觉识别能力的改善效果更明显。

3.4 嗅觉训练对患者嗅觉功能恢复程度影响 术后 1、3、6 个月两组患者嗅觉功能恢复程度明显提高。术后 1 个月干预组有 20.5% 的患者嗅觉功能为 I 级,6 个月时已有 84.6% 患者为 I 级,对照组嗅觉功能 I 级比例也从 7.5% 提高至 55.0%。这可能是由于经鼻蝶入路手术虽损伤了嗅黏膜,但嗅上皮中的水平基底细胞可被激活,分化为球形基底细胞,进一步增殖分化为其他各类细胞,使嗅黏膜逐渐恢复^[23],所以部分对照组患者未施加干预措施,嗅觉功能也可自行恢复。但如果嗅黏膜严重受损,活化的水平基底细胞不能继续向正常细胞增值分化,而是发生呼吸道上皮化,将会导致部分患者终身嗅觉丧失。这就需要及时的治疗措施进行干预。

两组对比发现,术后 1、3、6 个月干预组嗅觉功能显著优于对照组,说明干预组嗅觉功能恢复较对照组迅速。Kollndorfer 等^[20]的研究证明,嗅觉训练可以诱导长期嗅觉丧失患者神经区域连接功能的改变,可以重组嗅觉神经功能网络,证明了嗅觉神经的可塑性。还有证据表明,嗅上皮内有基底细胞祖细胞,如果嗅觉神经元损伤,但这些细胞完整,通过刺激就可以使这些神经再生^[24]。而本研究从临床角度佐证嗅觉训练可以使患者的嗅觉神经再生的可能性。而且嗅神经与三叉神经密切相关,嗅觉训练不仅会刺激嗅神经再生,还会激活三叉神经,而三叉神经在很大程度上参与了嗅觉信号的处理^[25]。同时,Negoia 等^[26]证明嗅觉训练可以使患者的嗅球变大,而嗅球不仅是嗅冲动传向中枢的中继站,还可汇集嗅觉冲动,调节嗅信息的传入,与嗅觉功能恢复密切相关。因此,嗅觉训练可以促进垂体瘤术后患者嗅觉功能的早期恢复。

4 小结

本研究发现嗅觉训练有利于改善经鼻蝶入路垂体瘤切除术后患者的嗅觉识别阈,促进嗅觉功能的早期恢复。其方法简便、经济实惠且嗅觉改善效果明显,在整个嗅觉训练期无不良反应发生,因而嗅觉训练是促进垂体瘤患者术后嗅觉功能康复的有效方法。但本研究在单中心实施,且样本量较小,未进行完全随机对照试验,建议后续开展更大规模,多中心的随机对照试验进一步证明嗅觉训练在垂体瘤术后患者中应用的安全性、有效性。由于条件限制,本研究未收集垂体瘤患者不同阶段鼻黏膜及嗅球体积的客观

MRI 检查指标,未来的研究可增加影像学指标并结合黏膜恢复情况来进一步验证嗅觉训练的效果,并深入探讨嗅觉训练促进嗅觉功能恢复的原理。

参考文献:

- [1] 吕华荣,胡玮,胡胜,等.垂体瘤内镜单侧鼻蝶入路的术后并发症及复发影响因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017,12(2):172-174.
- [2] Wang S, Chen Y, Li J, et al. Olfactory function and quality of life following microscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(4):e465.
- [3] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2005:620-658.
- [4] Zemmoura I, Wierinckx A, Vasiljevic A, et al. Aggressive and malignant prolactin pituitary tumors: pathological diagnosis and patient management [J]. *Pituitary*, 2013,16(4):515-522.
- [5] 闫晓光,高星,孙智甫,等.嗅觉训练治疗嗅觉障碍的临床疗效和影响因素分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018,53(11):815-819.
- [6] 刘梦珠,刘琰.垂体瘤患者生活质量测评工具的研究进展[J]. 护理学杂志, 2015,30(24):90-93.
- [7] Pekala K, Chandra R K, Turner J H. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss; a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016,6(3):299-307.
- [8] Qiao X F, Wang G P, Li X, et al. Analysis of the clinical effect of olfactory training on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection[J]. *Acta Otolaryngol*, 2019,139(7):643-646.
- [9] Konstantinidis I, Tsakiroulou E, Bekiaridou P, et al. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(12):E85-E90.
- [10] Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, et al. Effects of olfactory training: a meta-analysis [J]. *Rhinology*, 2017,55(1):17-26.
- [11] 刘旭凯. 内镜经鼻入路颅底肿瘤切除术中使用 HB 瓣进行颅底重建对嗅觉功能和鼻腔生存质量影响的研究[D]. 南昌:南昌大学, 2017.
- [12] 丁建平. 垂体腺瘤术后患者症状困扰的纵向研究[D]. 苏州:苏州大学, 2017.
- [13] 陈业煌. 经鼻蝶入路手术鼻部症候及相关因素研究[D]. 福州:福建医科大学, 2013.
- [14] Nguyen T P, Patel Z M. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018,8(9):977-981.
- [15] 钱立晶,路潜,杨萍,等.肿瘤患者化疗相关性味觉改变调查分析[J]. 护理学杂志, 2017,32(3):27-31.
- [16] Croy I, Symmank A, Schellong J, et al. Olfaction as a marker for depression in humans[J]. *J Affect Disord*, 2014,160:80-86.
- [17] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life — an updated review [J]. *Chem Senses*, 2014,39(3):185-194.