

SARS-CoV-2 感染相关嗅觉障碍患者磁共振成像研究进展

史奇叶, 侯钧宝, 曹丹娜, 王杨, 韩盛旺, 彭彩亮, 侯玉

【摘要】 新型冠状病毒感染相关的嗅觉障碍(OD)是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)入侵中枢神经系统后主要的并发症之一,对人类的生活质量造成严重影响。因此,明确 OD 的发病机制以及嗅觉系统结构和功能的变化至关重要。磁共振成像技术广泛应用于认知类疾病的神经机制研究。本文对近年来新型冠状病毒感染相关 OD 的病理学机制和磁共振影像学研究进行梳理和分析,为 SARS-Cov-2 感染后的相关神经系统疾病的诊断、疗效评估提供新思路。

【关键词】 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 嗅觉障碍; 梨状皮层; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R563.12; R765.63 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2024)11-1526-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.11.016

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



嗅觉障碍(olfactory dysfunction, OD)是指气味在吸入、传导和信息编码过程中出现的气味感知异常^[1],是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV-2)感染初期常见的神经系统症状之一。有研究表明患者的嗅觉功能可随着嗅球(olfactory bulb, OB),嗅裂(olfactory cleft, OC)的炎症消散而逐渐恢复,但部分患者的病程持续时间相对较长^[2],高达 7% 的患者可在感染后 12 个月内仍存在嗅觉功能减退^[3]。目前已经证实, SARS-CoV-2 相关嗅觉系统和脑边缘区域早期损伤的退化模式类似于阿尔茨海默病、帕金森病和路易体痴呆的早期阶段^[4],表明病毒感染不仅仅对嗅觉产生影响,还可对其他认知域产生影响。在嗅觉恢复中, MRI 作为一种无辐射、无创性检查手段,广泛运用于探索其神经影像学改变,不仅可检测出 OB、OC 损伤的微结构改变,还可以对相关脑区功能连接(functional connectivity, FC)的改变进行评估,从影像学角度对临床疗效进行观察。为解释 OD 的发病机制,探明与 OD 相关的影像学特征,许多学者已付出诸多努力。

嗅觉障碍产生机制

OD 是 SARS-Cov-2 直接或间接损伤中枢神经系统,导致患者出现慢性、复发性或持续性嗅觉功能异常的一种神经症状^[5]。病毒感染所引发的神经性炎症与

整个 OD 病程密切相关, OD 急性发作时, SARS-Cov-2 可激活免疫应答,检测出高表达的白细胞介素-6(IL-6),其可通过肿瘤坏死因子- α (TNF- α)激活细胞凋亡途径,直接抑制嗅觉功能^[6],且血清中高含量的 IL-6 与 OD 的持续时间呈正相关^[7]。随着病程的进展,慢性炎症刺激可诱导嗅黏膜间充质干细胞从神经再生转变为免疫防御,且未分化的干细胞能诱导并再次促进炎症发生,使鼻腔堵塞延长 OD 持续时间^[8]。

SARS-CoV-2 可通过人类血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE-2)入侵宿主细胞^[9]。同时, ACE-2 在嗅黏膜微环境中可参与呼吸道多种炎症反应感染^[10,11]。研究发现, ACE-2 在嗅上皮(olfactory epithelium, OE)和脑内神经元中高水平表达^[12],并且基于 SARS-Cov-2 的嗜神经特性,病毒侵入嗅黏膜内的嗅细胞双极神经元轴突并穿过筛板到达 OB,沿着嗅觉神经通路侵犯至梨状皮层(piriform cortex, PC)、杏仁核、海马体等嗅觉相关皮层,抑制其内新生神经元形成^[13]。提示在 SARS-CoV-2 感染患者中经常发生 OD 可能源于神经元的可塑性受损,类似于慢性神经变性。另外, SARS-Cov-2 患者的尸检结果显示,病毒可见于嗅觉传导通路和脑干中,且其从嗅神经到额叶直回以及脑干累及程度逐渐加重^[14]。这说明病毒可通过嗅黏膜直接入侵中枢,导致神经元大量死亡,可能是持续性 OD 潜在的病理机制。

磁共振成像研究进展

多模态 MRI 技术可对 OD 患者的脑结构和功能改变进行定量观察,并了解嗅觉系统完整性与认知功能异常的脑损伤机制。

1. 结构磁共振成像

作者单位: 150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学研究生院(史奇叶、侯钧宝、韩盛旺、彭彩亮、侯玉); 150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院 CT 磁共振科(曹丹娜、王杨)

作者简介: 史奇叶(1997-),女,吉林白山人,硕士研究生,主要从事神经功能影像及中西医结合影像研究。

通讯作者: 曹丹娜, E-mail: hljanna@126.com

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目(LH2021H101); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2024yjscx018)

采用脑结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)技术,通过对嗅球(OB)体积、嗅裂(OC)宽度、白质髓鞘完整度的定量测量,可对 OD 患者嗅觉皮层传导通路的结构特点进行评估,能更全面地了解发生 OD 时脑结构的变化。

OB 是端脑皮层的一部分,位于大脑半球额叶眶面嗅沟下方,为嗅觉初级中枢,通过复杂的纤维联系构成嗅觉中枢的重要组成部分。对 SARS-CoV-2 感染急性期 OD 患者的 sMRI 研究发现,双侧 OB 出现一过性水肿并在 24 天后的随访中发现其体积转为正常^[15],这种 OB 体积的变化与免疫应答机制相关。Ammar 等^[16]研究发现,OD 患者在病程初期即可出现 OB 体积增大,在液体衰减反转恢复序列上可见 OB 信号与白质信号比值增加,且在 6 个月后的随访中发现比值趋向正常化。这支持 OB 的短暂性炎症是患者嗅觉功能障碍原因的潜在机制。也有学者发现,在持续性 OD 患者中 OB 体积出现萎缩性改变^[17],但目前仍缺乏强有力的证据佐证 OB 体积的变化与病毒感染后嗅觉功能障碍的持续时间存在相关性^[5]。

OC 作为气味分子到达嗅觉粘膜的重要通道,内附有嗅上皮(OE)表达气味受体的感觉神经元,该神经元的轴突穿过筛板并终止于 OB^[18]。Eliezer 等^[19]在 OD 早期观察到 OC 的阻塞,推测可能与 OE 的可逆性炎症相关。OE 中高表达的 ACE-2 受体与 SARS-CoV-2 结合,从而引发嗅黏膜表面产生炎性堆积^[20],阻碍气味分子与 OE 受体神经元接触^[21],从而对嗅觉传导通路产生影响。因此,病毒感染所致 OC 炎性阻塞可能是发生 OD 的重要机制。既往研究也发现 OD 患者大多无鼻塞的症状^[22],表明鼻腔气流受阻并不是 OD 的发生机制,这也间接证明 OD 是病毒入侵 OE 或嗅觉传导通路所致。为明确 OC 体积与 SARS-CoV-2 感染后发生 OD 的关系,Altundag 等^[23]分别对 SARS-CoV-2 与非 SARS-CoV-2 感染后 OD 患者对比研究发现,前者 OC 体积和宽度显著增大,且发现 SARS-CoV-2 与 ACE-2 受体的结合数量与 OC 中嗅黏膜表面积增加呈正相关。因此,OC 体积的炎性扩增可能是导致 OD 的危险因素。在持续性 OD 患者中,病毒侵袭所致的 OB、OC 炎性水肿可能很快消退,正常的结构影像形态学并不能排除嗅觉传导通路中异常的神经元电活动。因此,需要通过功能影像学对 OD 病程的动态进展提供佐证。

2. 功能磁共振成像

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是一种用于测量大脑神经活动信号的常用技术,可反映嗅觉传导通路的神经活动同步性,以及在 OD 患者中大脑功能网络连接性的改变。

功能连接(FC)是利用不同脑区的神经元活动信号变化,以反映不同脑区间关系强弱的指标。梨状皮层(piriform cortex, PC)是嗅觉传导通路中最重要的组成部分,通过嗅束与 OB、OC 相连,其信号通路和突触连接的完整性与气味感知之间存在密切联系^[24]。PC 作为初级嗅觉皮层被划分为前梨状皮层(anterior piriform cortex, APC)和后梨状皮层(posterior piriform cortex, PPC)两部分,既与嗅觉感知有关,又与嗅冲动和其他冲动的整合功能有关^[25]。Esposito 等^[26]对 SARS-Cov-2 感染后 OD 患者的嗅觉相关脑区与大脑连接变化进行研究,发现患者的 PC 沿着 APC-PPC 轴的方向和其邻近的眶额皮层(orbitofrontal cortex, OFC)以及边缘系统(杏仁核)之间 FC 增加,而在 PC 远端岛叶中的两个感觉节点(后部和腹侧岛叶)以及海马中两个边缘节点(前部和后部海马)之间 FC 减少,出现功能分离现象。并观察到 OD 严重程度与 PC 所产生的功能分离程度呈正相关。当 OD 严重时,PC 内锥体神经元兴奋性下降,导致其分泌 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的抑制性神经元减少^[27],表现为 PC 及其邻近的嗅觉皮层兴奋性增高,同时大脑通过抑制远端岛叶与海马内部的 FC 来做补偿,以防止兴奋活动过度传播并保持神经网络的稳定性。

Wingrove 等^[28]对 SARS-Cov-2 与非 SARS-Cov-2 感染后 OD 患者基于种子点的 FC 研究发现,病毒感染患者左侧眶额皮层(OFC)和背侧前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)之间的 FC 减少。OFC 为次级嗅觉皮层,可接收来自 PC 的嗅觉信息输入^[29],且 OFC 区域和 ACC 之间通过单突触途径存在直接联系,ACC 是调节个体对嗅觉刺激产生注意的脑区^[30]。因此, OFC 与 ACC 之间 FC 减少可能会导致嗅觉注意减少和嗅觉感知缺乏。

默认模式网络(default mode network, DMN)参与许多高级认知功能,包括情景记忆、语义加工和注意^[31]。嗅觉感知可能在气味处理过程中利用认知、注意力和记忆资源^[32]。Sadaghiani 等^[33]的研究证明 DMN 和嗅觉相关网络之间连接的调节及相互作用可能影响任务诱发活动,从而间接影响行为反应。对健康受试者嗅觉刺激的任务态功能磁共振研究发现,DMN 与嗅觉相关网络在处理嗅觉信息时显示出不同的网络连通性,且 DMN 和颞叶海马记忆系统(嗅觉相关网络的一部分)的连接处于失活状态。另外,从 DMN 后内侧区域(从后扣带回延伸到楔前叶和外侧顶叶区域)到海马体的功能连接失活是新记忆形成所必需的条件^[34],DMN 失活在嗅觉处理过程中的功能相关性,已经在既往对 DMN 调节感觉和认知任务的研究中予以证实。

DMN 和嗅觉相关网络之间的紧密功能连接清楚地表明,嗅觉处理是多维的并依赖于自上而下的信息处理模式^[35]。同时,两者之间呈相互影响的动态机制。DMN 内的差异协调活动被用于记忆编码和检索功能的调节,在嗅觉的预警、判断、回忆等高级功能中起重要作用^[32]。有学者对 SARS-Cov-2 感染后 OD 患者的 DMN 与嗅觉相关网络之间及其内部功能连通性改变进行研究,发现 OD 患者 DMN 内部与嗅觉相关网络节点(前扣带皮层、海马、杏仁核)之间功能连通性显著升高,且在静息时 DMN 内活性更高,其与嗅觉处理功能更为密切^[36]。表明大脑功能网络拓扑性质的改变可能弥补了 OD 患者的嗅觉信息加工缺陷,同时,在中枢神经系统的突触、细胞和神经传导通路中,发生结构重构与功能重组。

嗅觉障碍与认知功能的相关性

梨状皮层(PC)接收嗅觉信息后,直接向多个认知区域(边缘系统、眶额-丘脑回路、语义网络)投射^[37]。因此,OD 患者损伤的神经节点不仅存在于以 PC 为主的嗅觉传导通路上,也可与其他认知域存在关联性。SARS-CoV-2 感染后持续性 OD 患者的免疫炎症反应可引起 OB 损伤,且 OB 向 PC 输入嗅觉信息并投射到眶额皮层(OFC)、杏仁核、海马等多个与认知相关脑区^[37]。上述研究提示,病毒感染损伤 OB 可能引发边缘系统的级联损伤从而影响认知功能。

基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)发现,OD 患者嗅觉皮层的灰质(grey matter, GM)体积减小^[38],Lu 等^[39]随访研究发现右扣带回、左海马、岛叶和嗅觉皮层的 GM 体积大小与记忆力或嗅觉功能有关,且双侧初级嗅觉皮层(至少包括梨状皮层、前嗅核、嗅结节)和左海马的 GM 萎缩程度与认知功能下降呈正相关^[40],表明嗅觉中枢也参与了记忆、执行等认知相关功能,并可通过观察 GM 萎缩区域,早期识别 OD 伴认知功能下降的患者。

此外,Muccioli 等^[41]对 OD 患者的 fMRI 研究也发现,负责执行和记忆功能相关脑区的 FC 下降,表明 OD 患者可伴发认知功能受损。有研究表明,嗅觉功能损伤患者在嗅觉测试中可出现梨状皮层(PC)和海马血氧水平依赖(blood oxygen level dependence, BOLD)信号减低,提示嗅觉相关神经元活动大幅度减少^[42],这与病毒通过鼻腔上皮进入 OB,累及嗅觉皮层和边缘系统的病理机制相吻合^[13]。因此,SARS-Cov-2 后持续性 OD 患者不止表现为单一嗅觉相关脑区损伤,也通过大脑功能网络的连接作用以嗅觉通路为中心对其他认知域产生影响。

虽然 OD 患者嗅觉损伤脑区与认知功能下降时累

及的脑区在解剖结构和功能连接上出现部分重叠,但目前仍缺乏两者间因果相关性的有力证据,需要基于影像学的长期随访观察,为 OD 患者的临床治疗和疗效评估提供一些预测因子。

基于磁共振影像学的嗅觉障碍恢复机制探讨

SARS-Cov-2 感染后 OD 可在无外界干预下自发恢复,影像形态学上表现为患者 OB、OC 的炎症消退。也有部分患者通过嗅觉训练(olfactory training, OT)以改善嗅觉功能。通过 MRI 技术可观察到 OD 患者嗅觉区域结构、功能在恢复过程中的适应性改变。

1. 嗅觉自发恢复

嗅觉传导通路的分布比其他感觉网络更分散,涉及部分边缘系统(海马、杏仁核),与记忆和情绪密切相关^[43]。有学者发现,嗅觉系统由于炎性阻塞导致其在无气味信息刺激的情况下,通过单独的嗅闻行为也可被激活^[44]。笔者推测尽管 OD 患者不能感知气味,但仍可通过认知、情绪网络的重组和嗅觉探索运动行为激活嗅觉通路。随着病程延续,患者 OB、OC 炎症消退,鼻腔阻塞的程度减轻或消失^[16,45],气流和嗅闻量增加,使嗅闻期间功能活动增加,这解释了部分 OD 患者自发恢复的机制。在病毒感染前期,大脑嗅觉皮层可发生炎性相关的形态学改变,导致嗅觉皮层缺乏外界气味信息的输入,脑网络为避免 OD 对大脑感知系统产生更广泛的连带影响,通过与其他感觉网络的功能重组予以代偿。

2. 嗅觉训练

嗅觉训练(OT)可通过外界气味不断刺激嗅觉通路,逐步促进 OD 患者嗅觉功能的恢复。在基于 VBM 的长期 OT 研究中发现,训练可使 OB 体积和嗅觉皮层厚度增加,并指出以梨状皮层(PC)、眶额皮层(OFC)为核心的嗅觉皮层厚度的改变与嗅觉功能恢复呈正相关^[46,47]。以 OT 为主的综合疗法可促进 OD 患者嗅觉神经元增殖^[48]、分化,使神经纤维再生,突触连接数目增加,得以重建受损的嗅觉信号传导通路,恢复嗅觉功能。

PC 与其他脑区的 FC 对于评价患者嗅觉感知功能改善至关重要^[49]。有研究发现^[50],OT 可使 PC 激活,增加 PC 与杏仁核之间的功能连接性,影响 PC 的气味编码,且在嗅觉信息传递过程中使 PC 对气味的反应增强。Kollndorfer 等^[51]发现 OT 可使 PC 与脑内非嗅觉脑区 FC 减弱,而在内嗅皮层、下前额叶皮层以及边缘系统之间的 FC 增加。这可能反映嗅觉通路损伤后其代偿机制启动^[52]。

综上,除炎症消退可使部分患者嗅觉功能自发恢复外,仍有部分患者需要进行 OT,其诱导了神经可塑

性,使嗅觉相关脑网络的功能连接逐渐趋向于正常化,恢复受损的嗅觉传导通路。

总结与展望

以上研究表明,SARS-Cov-2 相关持续性 OD 患者前期缺乏可量化的明确诊断指标,且由于患者主观上对 OD 程度的判别各不相同,仅能通过自我评估问卷以及嗅觉测试等方式作为依据,这可能会使最终诊断结果存在误差。此外,对 OD 患者持续性病程中嗅觉神经的恢复机制仍缺乏强而有说服力的结果,要进一步开展纵向影像学随访观察,以确定嗅觉功能的转归。且 OD 的病情分级缺乏明确的量化指标,笔者推测与梨状皮层(PC)相关的功能连接改变可以作为评估嗅觉恢复程度的客观影像学标志物,并可作为评估认知功能是否受损的预测因子,期望将来在大规模随机对照试验中予以验证。

部分研究采用单一的磁共振成像技术并不能充分阐明不同个体的 OD 患者在病理生理学上的差异,今后需要多模态磁共振成像技术并行检查,以了解病毒感染后相关神经系统并发症患者更全面的大脑结构和功能信息,为临床诊断提供理论依据。

参考文献:

- [1] Pang KW, Chee J, Subramaniam S, et al. Frequency and clinical utility of olfactory dysfunction in COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(12): 76.
- [2] Stuck BA, Menzel S, Laudien M, et al. COVID-19-induced olfactory loss[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(4): 895-897.
- [3] Karamali K, Elliott M, Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 30(1): 19-25.
- [4] Kay LM. COVID-19 and olfactory dysfunction: a looming wave of dementia? [J]. *J Neurophysiol*, 2022, 128(2): 436-444.
- [5] Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, et al. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(9): 753-761.
- [6] Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, et al. Taste and smell disorders in COVID-19 patients: role of interleukin-6 [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(17): 2774-2781.
- [7] Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(6): 1-9.
- [8] Chen M, Reed RR, Lane AP. Chronic inflammation directs an olfactory stem cell functional switch from neuroregeneration to immune defense [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(4): 501-513.
- [9] Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(21): 11727-11734.
- [10] Ohkubo K, Lee CH, Baraniuk JN, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human nasal mucosa [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994, 11(2): 173-180.
- [11] 管汉雄,熊颖,申楠茜,等.新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床影像学特征[J]. *放射学实践*, 2020, 35(2): 125-130.
- [12] Torelli G, Severino R, Caggiano C, et al. Hydrocephalustion of COVID-19: a report of two cases [J]. *Cureus*, 2023, 15(1): e34371.
- [13] Morgun AV, Salmin VV, Boytsova EB, et al. Molecular mechanisms of proteins-targets for SARS-CoV-2 (Review) [J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 12(6): 98-108.
- [14] Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP, et al. First ultrastructural autoptic findings of SARS-Cov-2 in olfactory pathways and brainstem [J]. *Minerva Anestesiol*, 2020, 86(6): 678-679.
- [15] Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia [J]. *Neurology*, 2020, 95(5): 224-225.
- [16] Ammar A, Distinguin L, Chetrit A, et al. Transient modifications of the olfactory bulb on MR follow-up of COVID-19 patients with related olfactory dysfunction [J]. *J Neuroradiol*, 2022, 49(4): 329-332.
- [17] Chiu A, Fischbein N, Wintermark M, et al. COVID-19-induced anosmia associated with olfactory bulb atrophy [J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(1): 147-148.
- [18] Jafek BW, Murrow B, Michaels R, et al. Biopsies of human olfactory epithelium [J]. *Chem Senses*, 2002, 27(7): 623-628.
- [19] Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, et al. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts [J]. *Neurology*, 2020, 95(23): e3145-e3152.
- [20] Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia [J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(1): 28-35.
- [21] Najafloo R, Majidi J, Asghari A, et al. Mechanism of anosmia caused by symptoms of COVID-19 and emerging treatments [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(20): 3795-3805.
- [22] Strauss SB, Lantos JE, Heier LA, et al. Olfactory bulb signal abnormality in patients with COVID-19 who present with neurologic symptoms [J]. *Am J Neuroradiol*, 2020, 41(10): 1882-1887.
- [23] Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, et al. Olfactory cleft measurements and COVID-19-related anosmia [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(6): 1337-1344.
- [24] Bekkers JM, Suzuki N. Neurons and circuits for odor processing in the piriform cortex [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(7): 429-438.
- [25] Poo C, Agarwal G, Bonacchi N, et al. Spatial maps in piriform cortex during olfactory navigation [J]. *Nature*, 2022, 601(7894): 595-599.
- [26] Esposito F, Cirillo M, De Micco R, et al. Olfactory loss and brain connectivity after COVID-19 [J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(5): 1548-1560.
- [27] Suzuki N, Bekkers JM. Inhibitory interneurons in the piriform cortex [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(10): 1064-1069.
- [28] Wingrove J, Makaronidis J, Prados F, et al. Aberrant olfactory network functional connectivity in people with olfactory dysfunction following COVID-19 infection: an exploratory, observational study [J]. *E Clinical Medicine*, 2023, 58: 101883.
- [29] Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex [J]. *Brain Cogn*, 2004, 55(1): 11-29.

- [30] Garcia-Cabezas MA, Barbas H. A direct anterior cingulate pathway to the primate primary olfactory cortex may control attention to olfaction [J]. *Brain Struct Funct*, 2014, 219(5): 1735-1754.
- [31] Scheibner HJ, Bogler C, Gleich T, et al. Internal and external attention and the default mode network [J]. *Neuroimage*, 2017, 148: 381-389.
- [32] Karunanayaka PR, Wilson DA, Tobia MJ, et al. Default mode network deactivation during odor-visual association [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(3): 1125-1139.
- [33] Sadaghiani S, Poline JB, Kleinschmidt A, et al. Ongoing dynamics in large-scale functional connectivity predict perception [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(27): 8463-8468.
- [34] Daselaar SM, Prince SE, Dennis NA, et al. Posterior midline and ventral parietal activity is associated with retrieval success and encoding failure [J]. *Front Hum Neurosci*, 2009, 3: 13.
- [35] Savic I, Gulyas B, Larsson M, et al. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing [J]. *Neuron*, 2000, 26(3): 735-745.
- [36] Zhang H, Chung TW, Wong FK, et al. Changes in the intranetwork and internetwork connectivity of the default mode network and olfactory network in patients with COVID-19 and olfactory dysfunction [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(4): 511.
- [37] Isaacson JS. Odor representations in mammalian cortical circuits [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2010, 20(3): 328-331.
- [38] Campabadal A, Oltra J, Junque C, et al. Structural brain changes in post-acute COVID-19 patients with persistent olfactory dysfunction [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(2): 195-203.
- [39] Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 Patients - an MRI-based 3-month follow-up study [J]. *E Clinical Medicine*, 2020, 25: 100484.
- [40] 杨斯闵, 李璐迪, 曹月, 等. 基于 3D 脑结构 MRI 定量分析对轻度认知障碍及阿尔茨海默病患者嗅觉皮层的研究 [J]. *磁共振成像*, 2023, 14(1): 20-24, 31.
- [41] Muccioli L, Sighinolfi G, Mitolo M, et al. Cognitive and functional connectivity impairment in post-COVID-19 olfactory dysfunction [J]. *Neuroimage Clin*, 2023, 38: 103410.
- [42] Kjelvik G, Evensmoen HR, Hummel T, et al. The Human brain representation of odor identification in amnesic mild cognitive impairment and alzheimer's dementia of mild degree [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 607566.
- [43] 王军霞, 陆加明, 陈钱, 等. COVID-19 大流行公众焦虑反应与基线杏仁核亚区体积关系的磁共振研究 [J]. *放射学实践*, 2023, 38(7): 847-852.
- [44] Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex [J]. *Nature*, 1998, 392(6673): 282-286.
- [45] Tekcan Sanli DE, Altundag A, Yildirim D, et al. Comparison of olfactory cleft width and volumes in patients with COVID-19 anosmia and COVID-19 cases without anosmia [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2022, 84(1): 1-9.
- [46] Seubert J, Freiherr J, Frasnelli J, et al. Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects [J]. *Cereb Cortex*, 2013, 23(10): 2448-2456.
- [47] Al Ain S, Poupon D, Hetu S, et al. Smell training improves olfactory function and alters brain structure [J]. *Neuroimage*, 2019, 189: 45-54.
- [48] Levy JM. Treatment recommendations for persistent smell and taste dysfunction following COVID-19-the coming deluge [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 146(8): 733.
- [49] Georgiopoulos C, Witt ST, Haller S, et al. A study of neural activity and functional connectivity within the olfactory brain network in Parkinson's disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23: 101946.
- [50] Chung TW, Zhang H, Wong FK, et al. Neurosensory rehabilitation and olfactory network recovery in covid-19-related olfactory dysfunction [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(6): 686.
- [51] Kolindorfer K, Jakab A, Mueller CA, et al. Effects of chronic peripheral olfactory loss on functional brain networks [J]. *Neuroscience*, 2015, 310: 589-599.
- [52] Reichert JL, Schopf V. Olfactory loss and regain: lessons for neuroplasticity [J]. *Neuroscientist*, 2018, 24(1): 22-35.

(收稿日期: 2023-07-24 修回日期: 2023-10-15)