

抑郁症的嗅觉功能缺陷:发现与观点*

袁 翠^{①②} 高千惠^① 刘雪林^③ 周世昱^① 靳 媛^①

摘要:抑郁症的受累脑区(包括眶额区皮层、前后扣带回皮层、杏仁核、海马、丘脑和嗅球等)与参与嗅觉信息处理的脑区多有重叠,嗅球切除动物模型亦强烈提示嗅觉功能缺陷与抑郁样行为之间的关系。嗅觉是了解中枢神经系统功能的窗口,同时嗅觉功能检测为具有相对客观性的非侵入性检查,因而可期被用于抑郁症的早期发现与症状及疗效的评价。然而,目前有关抑郁症嗅觉功能的研究还相对较少且结果常不一致。本文对近年来有关抑郁症患者嗅觉功能的研究结果进行了总结性回顾,并在此基础上对今后该领域的研究提出了观点、假设和建议。

关键词:抑郁症, 嗅觉功能, 嗅觉测试

中图分类号:R749. 4 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2016)08-0060-05

DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2016.08b.21

Olfactory Impairments in Major Depressive Disorder: findings and perspectives YUAN Cui, GAO Qian-hui, LIU Xue-lin, et al. Department of Psychology, College of Humanities and Social Science, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Neuroimaging studies have revealed that brain regions including orbitofrontal cortex, anterior and posterior cingulate cortex, amygdala, hippocampus, and thalamus, are involved in depressive disorders and overlapping with those related to olfactory information processing. Additionally, bulbectomized animal model of depression showed a strong link between depression-like behavior and impaired olfactory function. Olfaction is a window for the insight into the brain mechanisms of information processing, meanwhile, modern methods for the assessment of olfactory function are relatively objective and non-invasive, thus the measures from these methods can be expected to be taken as biological markers of depression and further can be clinically useful for early detection and intervention, as well as the assessments of treatment outcomes. However, so far, this topic has not attracted much attention and the results from limited number of studies are often inconsistent. This review summarizes the relevant findings concerning the olfactory function of depressive disorders, and also provides perspectives and suggestions for futures studies.

Key Words: major depressive disorder, olfaction, olfactory test

典型抑郁症(major depressive disorder, MDD, 习惯上译为重性抑郁障碍)是以心境低落、兴趣与快感缺失为核心症状的心境障碍。有关抑郁症的发病机制至

今尚未完全阐明,临床诊断仍以症状学为主要依据。脑影像学研究发现抑郁症患者的多个脑区存在着功能甚至结构的异常改变,包括眶额区皮层、前后扣带回皮层、杏仁核、海马、丘脑和嗅球等。这些脑区多属于与情绪密切相关的边缘系统,同时也是构成人类嗅觉中枢的重要脑结构^[1]。人类的初级嗅觉中枢由嗅核、嗅结节、梨状皮质、内嗅皮层、杏仁核等构成,次级嗅觉中枢则包括海马、下丘脑、丘脑、眶额皮层和小脑等^[2]。抑郁症患者的受累脑区与参与嗅觉信息处理的脑区多有重叠的现象提示,嗅觉功能缺陷有可能不同程度地存在于此类患者中。

按照受损部位的不同,嗅觉功能损害可被分为外周层面的初级嗅觉损害和中枢层面的高级嗅觉损害。前者的代表性指标为嗅觉阈值改变,主要反映外周嗅上皮和嗅球受损或功能缺陷;反映后者的主要指标则包括气味区分、气味辨别、气味强度、气味愉悦度及气味熟悉度

* 基金项目:2008 年度国家自然科学基金项目,项目编号:30770768;2015 年度辽宁省自然科学基金面上项目,项目编号:2015020311

①大连医科大学人文与社会科学学院心理学系 辽宁大连 116044

②四川大学华西临床医学院心理卫生中心 四川成都 610041

③大连市第七人民医院 辽宁大连 116023

作者简介:袁翠(1989-),女,博士研究生,研究方向:精神病理学。

通讯作者:周世昱(1970-),男,博士,副教授,研究方向:精神病理学,心身疾病,医患关系。E-mail:zhoushiyu@dmu.edu.cn

靳媛(1958-),女,硕士,教授,研究方向:心理健康与心理健康教育。E-mail:emailjiny@dmu.edu.cn

等的改变,主要与嗅觉中枢某些脑结构的解剖或功能的异常有关。在典型的神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病中,以及在疑有退行性病理过程的精神分裂症中,已有大量研究报道了明确的嗅觉功能改变。但是,目前关于抑郁症嗅觉功能的研究数量相对较少,且研究的结论相当不一致。

嗅觉是了解中枢神经系统功能的窗口^[3],同时嗅觉功能检测为具有相对客观性的非侵入性检查,可期被用于抑郁症的早期发现与症状及疗效的评价。本文对既往有关抑郁症嗅觉功能的研究结果进行了总结归纳,并在此基础上对今后该领域的研究提出了观点、假设和建议。

1 抑郁症与嗅觉功能改变

1.1 嗅球切除抑郁动物模型

嗅球通过嗅神经接受来自鼻腔嗅上皮的嗅觉信息,并将这些信息传入脑内的嗅觉相关结构,是嗅觉形成的重要构成部分。研究发现,手术切除大鼠嗅球将导致其嗅觉中枢的一系列改变,包括梨状皮质、嗅核、杏仁核及内嗅皮层等,同时,嗅球摘除的大鼠会产生抑郁症样行为改变并可以通过抗抑郁药物治疗而得以改善。这种大鼠在行为学、细胞学、免疫学以及生物化学方面的变化与抑郁症患者类似,然而,有关嗅球切除如何引起抑郁样行为和生物学改变的机制尚不明确。有学者认为,嗅球的切除引起了皮层—海马—杏仁核通路的功能紊乱,由此引发了大鼠行为学上的改变^[4]。总之,对嗅球切除大鼠抑郁症模型的研究,提示嗅觉功能改变有可能在抑郁症的发病机制及临床症状的形成机制中扮演了一定的角色。

1.2 抑郁症患者嗅球体积的改变

通过神经纤维,人类嗅球与杏仁核、海马、眶额区皮质和丘脑等形成广泛的双向联系,因而,嗅球也被认为是边缘系统的重要组成部分,不仅参与嗅觉功能,同时也参与情绪和记忆过程。先天性疾病、后天感染及创伤都会造成嗅球体积的改变,因而有研究指出嗅球体积可作为反映嗅觉功能的标志^[5]。目前,在仅有的两项有关抑郁症患者嗅球体积的磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)脑影像学研究中,发现无论急性期或慢性期抑郁症患者均存在嗅球体积减小,且与抑郁症状的严重程度呈负相关^[6-7],这一结论与嗅球切除动物模型的抑郁表现相吻合。未来尚需要更多的研究来重复和验证这一发现,同时还要在细胞和分子水平上探索导致抑郁症患者嗅球体积缩小的微观机制,并结合对其功能的评估以及与临床表现和病程的关系,深入揭示其在抑郁症的发生机制中所起到的具体作用。

1.3 抑郁症患者的嗅觉功能改变

目前,应用于人类嗅觉功能的研究方法主要包括两大类。

第一类方法主要用于嗅觉功能的评估,通常需要被试判断不同种类和不同浓度的气味,并对其表现进行记录,由此分析其嗅觉功能。常用的嗅觉参数有:嗅觉阈值(odor threshold)、气味区分(odor discrimination)、气味辨认(odor identification)、气味熟悉度(odor familiarity)和气味再认等。既往研究应用较多的测量范式包括 Sniffin's Sticks 测试、圣地亚哥气味辨认实验(the San Diego odor identification test)、宾夕法尼亚大学气味辨认实验(the University of Pennsylvania smell identification test)等,也有的研究根据测量的目的自行设计实验范式。研究方法的不同可能是有关抑郁症嗅觉功能的研究结果不一致的原因之一。

另一类方法则针对嗅觉的神经生理机制。应用嗅觉事件相关电位(olfactory event-related potentials, OREP)技术,即在被试执行嗅觉任务的同时,记录由气味刺激所引起的脑电反应,可以通过诱发电位的波形特征(特定电位成分的潜伏期、波幅等)来分析嗅觉信息加工的时程和过程。神经影像学方法则被应用于评估嗅觉相关脑区的形态学改变(如体积、密度、皮层厚度、形状等)和基于嗅觉任务态下的脑功能改变,以此来分析嗅觉加工所涉及脑区的空间分布特征及其异常改变。

1.3.1 抑郁症患者的嗅觉阈值:嗅觉阈值是指被试刚刚能够嗅到某种气味时该气味的最小浓度,代表嗅觉的灵敏度(odor sensitivity),是目前被研究得最多的嗅觉功能指标。

有关抑郁症患者嗅觉灵敏度的研究结论不一。大多数以 MDD 患者为对象的研究都倾向于认为其嗅觉灵敏度低于正常对照^[6,8-9]。这些研究纳入的患者均符合 DSM-IV 有关 MDD 的诊断标准,在进行嗅觉功能测验时均在接受药物治疗。而 Swiecicki 等^[10]的研究则表明抑郁症患者的嗅觉灵敏度并未受损,需要注意的是该研究的对象为 20 名复发性抑郁障碍患者以及 21 名双相障碍抑郁发作患者。甚而还有研究指出抑郁症的嗅觉灵敏度增加^[11],该研究采用的是季节性情感障碍(seasonal affective disorder, SAD)的患者。

有关药物治疗对嗅觉灵敏度的影响,Pause 等^[9]发现,急性期抑郁症患者表现出嗅觉灵敏度下降并与临床症状的严重程度呈现负相关,但经过有效的抗抑郁治疗后,其嗅觉敏感度与健康对照相比无显著差异。随后的研究都一致认为抗抑郁治疗可以使患者的嗅觉敏感度得以恢复^[11-12]。

尽管在临床上均表现为抑郁症的心身症状,但不同类型的抑郁可能存在着不同的病因和发病机制。因而,有理由推测,不同研究中被试诊断的差异或所处疾病阶段的不同,是造成有关抑郁症患者嗅觉灵敏度的研究结论不一致的原因之一。另外,药物治疗对中枢神经系统的作用及其对疾病的康复效应也会对嗅觉功能产生影

响,提示嗅觉阈值(灵敏度)可被作为抑郁症潜在的状态性标志,具有临床病情评估和疗效评估的潜在应用价值。

嗅觉阈值通常被认为反映了外周嗅觉通路的功能,特别是与嗅球细胞的发生、嗅上皮细胞的再生相关。因而,抑郁症患者特别是 MDD 患者嗅觉阈值的异常改变,至少提示下述两种可能:(1)该类患者存在着上述结构的发育性障碍,如细胞结构的发育不良、数量不足或不成熟;(2)抑郁症发作过程中的神经递质、激素、营养状况(如维生素)等的改变,对上述细胞的结构和功能产生了影响。如上所述,抗抑郁药物治疗可以使 MDD 患者的嗅觉灵敏度得以改善,而该类药物的主要作用机理是调整神经递质,因而第二种假设成立的可能性更大。但是也不能排除第一种情况存在的可能性,因为已有动物实验证明抗抑郁药物(如氟西汀)可以诱导嗅上皮的增殖^[13],因而其对嗅觉灵敏度的改善完全可以是基于对嗅觉细胞发育不良或数量不足的弥补——进一步的证据可望来自于未来的家族研究、孪生子研究、寄养子研究和细胞生物学研究。

1.3.2 抑郁症患者的气味辨认、气味熟悉度和气味区分:气味辨认通常指将某种常见气味从其他气味中辨认出来并予以命名的能力。目前测试嗅觉辨认能力的方法主要有 UPSIT、CCSIT 和 Sniffin' Sticks 测试。大多数研究表明抑郁症患者无明显的嗅觉辨认能力下降^[6,8,12],而少数研究则认为其存在下降^[14-15]。关于后者,Zucco 等^[15]在重度抑郁发作患者中发现嗅觉辨认能力下降,但在中度抑郁发作者中并未发现类似改变;Clepce 等^[14]在 MDD 患者中发现了嗅觉辨认能力的降低,而在经过 6 个月的药物治疗后的缓解期此种改变消失。上述研究所纳入被试的抑郁病期不同(发作期、缓解期),且有研究纳入了共患其他疾病的患者(如 Negoiias 的研究中被试共患躯体形式障碍、创伤后应激障碍等其他精神疾病),这些差异可能是研究结果不一致的重要原因。

有关气味熟悉度和气味区分的研究则更少。气味熟悉度即对气味的再认,有研究认为抑郁症患者的嗅觉再认并未受到损害^[12,16-17]。Zucco 等^[15]则发现,相比于健康对照者,重度抑郁发作患者存在嗅觉再认能力的下降。气味区分是指将某种气味从其他气味中准确识别出来的能力,与气味辨认相比需要准确的工作记忆而不需要对气味命名。有基于 Sniffin's Sticks 方法的研究表明,抑郁症患者的气味区分能力正常^[6]。有关抑郁症气味再认的研究结果不一致,研究对象及研究工具的差异仍然是可能的原因所在。

气味辨认、气味熟悉度和气味区分是反映中枢嗅觉功能的指标。在执行这些嗅觉认知任务时,需要高级认知功能,特别是记忆(识别、回忆与再认)、注意(注意集

中、注意转换等)和执行功能(如工作记忆、抑制控制、作决定)的参与,因而涉及到众多的脑区,特别是海马、杏仁核、前扣带回、眶额区皮质、前额叶背外侧皮质等。同时,这些脑结构多为边缘系统的重要组成部分,与情绪、记忆和注意等心理活动紧密相关,因而在抑郁症的发生过程中扮演着重要的角色。如:脑影像学研究发现,抑郁症患者的海马萎缩、杏仁核活动异常且与情绪信息的异常加工有关,前额叶背外侧皮质功能异常与执行功能异常有关,眶额区皮质功能异常与负性思维有关,扣带回功能异常与注意加工异常有关等^[18]。如上所述,既往的研究倾向于证实 MDD 患者存在着气味辨认、气味熟悉度的异常,提示上述脑结构的解剖学或功能学的异常,这一推论与抑郁症脑影像学研究的結果相吻合。

因而,有关抑郁症患者气味辨认和气味熟悉度异常的意义,从逻辑上似乎可以得出如下假设:(1)是抑郁症内在脑机制的外在表现;(2)与抑郁症受累脑区的结构或功能的异常相关;(3)与抑郁症的其他临床症状相关。目前,鲜有研究对上述三个假设进行探索,因而未来的研究可以以验证这些假设为研究目标,其意义在于:若这些假设成立,则相关的嗅觉认知功能可被作为窥视抑郁症发病原因和机制的窗口,并可期成为早期发现、早期诊断、早期治疗及疗效评价的客观化指标。

1.3.3 抑郁症患者的气味强度(odor intensity)与气味愉悦度(odor hedonicity)评价:大多数研究并未发现抑郁症患者嗅觉强度感受的改变^[8-9,14]。其中,Clepce 与 Pause 等^[16]的研究指出,抑郁症发作期和缓解期的患者在气味强度的评估上与健康对照相比无显著差别;Pause 还观察到药物对抑郁症患者气味强度评估没有影响。而 Atanasova 等则发现,抑郁症患者会低估特定的愉悦气味的强度,而高估特定难闻气味的强度。造成结论不一的原因可能与采用了不同的评定方式有关(如视觉模拟评分和七等级评分量表),而且不同气味对患者情绪的潜在干扰可能会影响其对气味强度的判断。

在气味愉悦度评价方面,Clepce 等^[14]的研究发现抑郁症患者(包括发作期和缓解期患者)并无显著改变。相反,Lombion-Pouthier 等^[8]的研究则发现抑郁症患者存在高估气味的愉悦度,即对愉悦气味更敏感的现象,并强调:该项指标的改变提示其调控中枢眶额区皮质功能的改变。本文作者则认为,抑郁症患者对气味愉悦度的评价可能会受到气味的性质的影响,某些气味如柠檬醛有放松作用从而有可能使嗅觉感受性增强。因而,今后有关嗅觉愉悦度的评价需要首先注意两点:(1)将不同性质的气味进行标准化归类;(2)采用统一的范式。

研究抑郁症的气味强度与气味愉悦度评价,特别是后者,从理论层面而言可以增进对抑郁症的核心症状之一——快感缺失——的发生机制的理解。更为重要的是,作为一种临床表现比较隐蔽且难以客观化评估的症

状,快感缺失如果能够被证明与气味愉悦度及强度的评价具有相关性,则可将后者作为考量快感缺失的重要客观指征。在有关抑郁症快感缺失的发生机制方面,目前关注较多的是多巴胺奖赏系统,但研究的结果很不一致^[19]。而有研究表明,眶额区皮质和梨状皮质是联接食物类、气味类奖赏刺激与愉悦体验的重要脑结构^[20-21],因而从研究嗅觉愉悦度评价的角度切入、并研究其与上述两个脑区的功能和结构的关系,将不失为研究抑郁症快感缺失的一个新的角度。

2 健康人群中抑郁症状与嗅觉功能的关系

目前也有研究在无精神疾病诊断的健康人群中探讨了抑郁症状与嗅觉功能的关系。Pollatos 等^[22]发现健康人的嗅觉灵敏度与抑郁症状呈负相关,而嗅觉区分与症状并无关联,Gopinath 等^[23]的一项大样本调查研究发现,存在嗅觉辨认缺陷的老年人中抑郁症状更常见,而 Scinska 等^[24]则得出了相反的结论,即老年人抑郁症状与嗅觉灵敏度及嗅觉辨认能力并无联系。值得注意的是,上述各研究在评价抑郁症状时采用了不同的量表,如 Pollatos 采用了《贝克抑郁自评量表》,Bamini 采用了《36项健康调查问卷》,Anna 等则采用了《15项老年人抑郁量表》。不同量表对抑郁症状的评估各有偏重,其对研究结论的影响难以评估,当然也是导致研究结论不一致的可能原因之一。

揭示健康人群嗅觉功能的发展规律及其与相关神经结构的演化和发展的关系,是理解嗅觉病理现象的基础,因而意义重大。具体而言,对健康人群中嗅觉功能与抑郁症状的关系的研究,将有助于开发更为理想的嗅觉评估工具和标准化范式,从而使得揭示嗅觉功能障碍与抑郁症发病的时间联系、实施抑郁症嗅觉功能相关的家族研究、孪生子研究和寄养子研究等成为可能,进而可以探索将某些嗅觉功能指标(如嗅觉阈值)作为抑郁症患者早期甄别指标的可能性。

3 结论与展望

研究抑郁症患者嗅觉功能障碍具有重要的意义。

首先,从生物进化的角度而言,嗅觉对于动物具有重要的生存意义,表现在觅食、求偶、警觉、防御、躲避危险等活动方面,因而与各种原始情绪都存在着密切的关系,包括快乐、愤怒、悲哀、恐惧等。嗅觉对于人类的意义相对于动物而言虽然有所降低,但对于食欲的维持及正常的进食过程也同样意义重大^[3]。抑郁症常表现为心境低落、兴趣和快感缺失、动力不足、易激惹、食欲下降等,与嗅球切除的抑郁症的动物模型的表现非常相似^[4],同时也有学说(如心理动力学)认为悲哀反应(类似抑郁)的本质是一种自我保护(例如,对于愤怒的拒否和逃离),因而,如果将抑郁症的潜在发病机理理解为生物进化和个体神经发育的变异的话,则无疑,嗅觉有可能在其中扮演了一定的角色。

目前,数量有限的研究倾向于证实,抑郁症患者在嗅觉的多个功能指标上存在着不同程度的改变,特别是在 MDD 患者中,不仅存在着反映外周嗅觉功能的嗅觉灵敏度的下降,也存在着反映中枢性嗅觉功能的气味辨认及气味熟悉度的异常,但有关气味强度和愉悦度评价的研究结果则相对不一致甚至彼此相反。由于研究的数量很少,且大多数为横断面研究,研究工具和样本也不一致,导致相关的研究结果并不完全一致,因而未来还需要更多的研究来重复和验证上述发现。

有关上述嗅觉指标与抑郁症发生的可能关系,前文已作充分讨论,在此总结为两点:(1)抑郁症外周嗅觉功能障碍极有可能反映了嗅上皮和嗅球细胞的发育和发生的异常,或是反之,反映了抑郁症的病理生理过程对嗅觉外周细胞的影响;(2)抑郁症的中枢嗅觉功能障碍反映了嗅觉相关中枢脑结构的解剖或功能异常,这些结构同时参与了抑郁症其他临床症状(如心境低落、兴趣和快感缺失)的发生,因而嗅觉功能障碍可能与抑郁症的其他临床表现相关。目前,这两个问题极少被关注并被深入研究,因而应成为今后研究的重要目标。同时,抗抑郁治疗对抑郁症患者嗅觉功能的影响目前也仅仅有一点初步的零星报道,此点也应为今后的研究所关注。

嗅觉评估是一类非侵入性的、简单易行且成本低廉的检查方法。如果今后的研究能够证明嗅觉功能障碍与抑郁症(包括发病、临床表现、治疗反应、预后等)的关系,则可期将之用于抑郁症高危人群的筛查和早期诊断、早期发现、早期治疗,并有助于疗效监测和预后判断。

参考文献

- [1] SOUDRY Y, LEMOGNE C, MALINVAUD D, et al. Olfactory system and emotion: common substrates[J]. *Eur Ann Otorhinolary*, 2011, 128(1): 18-23.
- [2] PATEL R M, PINTO J M. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease[J]. *Clin Anat*, 2014, 27(1): 54-60.
- [3] KIVITY S, ORTEGA-HERNANDEZ O D, SHOENFELD Y. Olfaction—a window to the mind[J]. *Israel Med Assoc J*, 2009, 11(4): 238-243.
- [4] WRYNN A S, MAC S C, FRANCONI F, et al. An in-vivo magnetic resonance imaging study of the olfactory bulbectomized rat model of depression[J]. *Brain Res*, 2000, 879(1/2): 193-199.
- [5] COLLET S, GRULOIS V, BERTRAND B, et al. Post-traumatic olfactory dysfunction: a cohort study and update[J]. *B-ENT*, 2009, 5 Suppl 13: 97-107.
- [6] NEGOIAS S, CROY I, GERBER J, et al. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 169(1): 415-421.
- [7] GUL A I, SARI K, OZKIRIS M, et al. Correlation between olfactory bulb volume and chronic depression: a magnetic resonance imaging study[J]. *Klin Psikofarmakol B*, 2015, 25(3): 280-286.
- [8] LOMBION-POUTHIER S, VANDEL P, NEZELOF S, et al. Odor perception in patients with mood disorders[J]. *J Affect Disorders*, 2006, 90(2/3): 187-191.

(下转第 67 页)

但预后不良组升高趋势明显弱于预后良好组,且在术后接受化疗的患者中,预后良好组患儿血清中呈持续上升,直至治愈后达到正常儿童水平;预后不良组在术后 1 周、化疗 2 个疗程、4 个疗程三个时间段内变化不明显,三阶段对比差异无统计学意义,且术后 1 年时仍存活的预后不良组患儿中的含量降至 $(71.54 \pm 36.99) \mu\text{g/ml}$,故化疗期间该肽段或蛋白质含量持续不升或升而复降均可提示患儿有复发或转移风险,或者已出现复发或转移,相反,若其含量持续升高,可提示预后良好。

肽段是蛋白质的重要组成部分,本研究发质荷比为 9 348Da 的肽段对肝母细胞瘤的预后及疗效有监测作用,但该肽段的具体结构、功能及其在肝母细胞瘤的发生发展中的变化机制及其对肝母细胞瘤的作用机制仍需进一步研究。

参 考 文 献

[1] DING S F, MICHAEL N E, HABIB N A. Genetic changes in hepatoblastoma[J]. *J Hepatol*, 1994, 20(5): 672-675.
[2] ISMAIL H, BRONISZCZAK D, KALICINSKI P, et al. Changing treatment and outcome of children with hepatoblastoma: analysis of a single center experience over the last 20 years[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(7): 1331-1339.
[3] BAERTSCHIGER R M, OZSAHIN H, ROUGEMONT A L, et al. Cure of multifocal panhepatic hepatoblastoma: is liver transplantation always necessary?[J]. *J Pediatr Surg*, 2010, 45(5): 1030-1036.
[4] 张 辉, 杨 洋, 郭 飞, 等. 儿童肝未分化型胚胎性肉瘤误诊分析

[J]. *医学与哲学*, 2016, 37(4B): 40-42.

[5] ZSIROS J, BRUGIERES L, BROCK P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 834-842.
[6] ZSIROS J, BRUGIERES L, BROCK P, et al. Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma—a phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL)[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(18): 3456-3464.
[7] ROEBUCK D J, PEFILONGO G. Hepatoblastoma an review[J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36(3): 183-186.
[8] MALOGOLOWKIN M H, KATZENSTEIN H, KRAILO M D, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2879-2884.
[9] 易 优, 张 谊, 张伟令, 等. 晚期儿童肝母细胞瘤的预后分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2014, 19(6): 303-307.
[10] 张伟令, 张 谊, 黄东生, 等. 儿童晚期肝母细胞瘤综合治疗的疗效观察[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(7): 521-524.
[11] 葛军涛, 李 龙, 乔国梁, 等. 肝母细胞瘤预后评分系统的建立并比较其与常见预后模型的预测分析[J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(1): 21-25.
[12] CZAUDERNA P, LOPEZ-TERRADA D, HIYAMA E, et al. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(1): 19-28.

收稿日期: 2016-06-07

修回日期: 2016-07-28

(责任编辑: 高 峰)

(上接第 63 页)

[9] PAUSE B M, MIRANDA A, GODER R, et al. Reduced olfactory performance in patients with major depression[J]. *Psychiatry Res*, 2001, 35(5): 271-277.
[10] SWIECICKI L, ZATORSKI P, BZINKOWSKA D, et al. Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression[J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2009, 33(5): 827-834.
[11] POSTOLACHE T T, WEHR T A, DOTY R L, et al. Patients with seasonal affective disorder have lower odor detection thresholds than control subjects[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(12): 1119-1122.
[12] NAUDIN M, EL-HAGE W, GOMES M, et al. State and trait olfactory markers of major depression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46938.
[13] WAKADE C G, MAHADIK S P, WALLER J L, et al. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 69(1): 72-79.
[14] CLEPCE M, GOSSLER A, REICH K, et al. The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates: A pilot study in major depression[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 471(3): 139-143.
[15] ZUCCO G M, BOLLINI F. Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 190(2/3): 217-220.
[16] ATANASOVA B, EL-HAGE W, CHABANET C, et al. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 176(2/3): 190-196.
[17] POLLATOS O, ALBRECHT J, KOPIETZ R, et al. Reduced olfac-

tory sensitivity in subjects with depressive symptoms[J]. *J Affect Disorders*, 2007, 102(1/3): 101-108.

[18] PRICE J L, DREVETS W C. Neurocircuitry of mood disorders[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2010, 35(1): 192-216.
[19] TREADWAYM T, ZALD D H. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 537-555.
[20] KRINGELBACH M L. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(9): 691-702.
[21] BENSAFI M, SOBEL N, KHAN R M. Hedonic-specific activity in piriform cortex during odor imagery mimics that during odor perception[J]. *J Neurophysiol*, 2007, 98(6): 3254-3262.
[22] POLLATOS O, ALBRECHT J, KOPIETZ R, et al. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms[J]. *J Affect Disorders*, 2007, 102(1/3): 101-108.
[23] GOPINATH B, ANSTEY K J, SUE C M, et al. Olfactory Impairment in Older Adults Is Associated With Depressive Symptoms and Poorer Quality of Life Scores[J]. *Am J Geriatr Psychiat*, 2011, 19(9): 830-834.
[24] SCINSKA A, WROBEL E, KORKOSZ A, et al. Depressive symptoms and olfactory function in older adults[J]. *Psychiat Clin Neuros*, 2008, 62(4): 450-456.

收稿日期: 2016-06-22

修回日期: 2016-07-31

(责任编辑: 刘利丹)