

· 综述 ·

双相情感障碍患者嗅觉功能异常的研究进展

洪柳 陈超 李春阳

524023 广东湛江, 广东医科大学(洪柳); 528333 广东省佛山市顺德区伍仲珮纪念医院精神科(陈超、李春阳)

通信作者: 陈超, Email: doctir22321372@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.021

【摘要】研究表明许多神经疾病和精神疾病患者均存在嗅觉功能异常。近年来关于双相情感障碍嗅觉功能的研究越来越多, 双相情感障碍病理机制所涉及的脑区与嗅觉系统所涉及的脑区在解剖学上存在密切联系, 对双相情感障碍嗅觉功能的研究, 有助于了解其发病机制及早期识别。现对近年来有关双相情感障碍患者嗅觉功能的研究进行归纳总结, 并提出观点和建议。

【关键词】双相情感障碍; 嗅觉功能; 嗅觉检测; 综述

Research progress of olfactory dysfunction in patients with bipolar disorders Hong Liu, Chen Chao, Li Chunyang

Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China (Hong L); Department of Psychiatry, Shunde District Wu Zhongpei Memorial Hospital, Foshan 528333, China (Chen C, Li CY)

Corresponding author: Chen Chao, Email: doctir22321372@126.com

【Abstract】Olfactory dysfunction has been identified in neuropathy and psychiatric disorders in prior research. There have been increasing studies on olfactory function of bipolar disorder in recent years. Brain areas involved in the mechanism of bipolar disorders have a close connection with the olfaction function related areas on the aspects of anatomy. The study of olfactory function in bipolar disorders is helpful to understand its pathogenesis and early recognition. This review summarizes the relevant findings concerning the olfactory function of bipolar disorders, and also provides some ideas and suggestions for future research.

【Key words】Bipolar disorder; Olfactory function; Olfactory test; Review

双相情感障碍(bipolar disorder)是一类常见的精神障碍, 其核心症状为情绪低落或者高涨, 临床表现以既有躁狂或者轻躁狂发作, 又有抑郁发作为特征^[1]。双相情感障碍的病因至今仍不清楚, 目前影像学研究表明患者的部分脑区存在功能和解剖上的异常^[2]。嗅觉是人类最基本的感觉之一, 嗅觉与情感信息加工在神经解剖学上存在密切的联系, 气味可以调节情绪、认知和行为^[3]。嗅觉处理过程所涉及的脑区, 与涉及双相情感障碍以及抑郁障碍病理机制的脑区高度重叠^[4-5], 如杏仁核、海马和眶额皮质接受梨状皮层的投射, 是重要的二级嗅觉区^[6]。嗅觉功能异常和情感障碍类精神疾病可以同时发生, 迄今为止, 嗅觉功能在重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)当中已经得到了充分的研究, 然而关于双相情感障碍嗅觉功能的研究很少, 研究内容也较为分散, 研究的结果也不尽一致, 且许多研究并未单独评估双相情感障碍患者的嗅觉功能, 而是

混杂其他精神疾病一起评估, 这也使得部分研究的结果价值受到影响, 现仅对专门研究双相情感障碍患者嗅觉功能相关的研究进行综述。

一、嗅觉检测方法

嗅觉功能可以通过特定的工具或者仪器来检测, 包括心理物理和电生理的方法, 以及神经影像学技术。常用的心理物理测试包括宾夕法尼亚大学嗅觉鉴定测试(University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT 或 SIT)、康涅狄格州化学传感器临床研究中心测试(Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test, CCCRC Test) 和嗅探棒测试(Sniffin' Sticks Test), 这些测试是通过规范的流程和工具给予受试者特定的气味刺激, 依赖受试者回答来评估嗅觉功能, 为相对较为主观的嗅觉测试。而嗅觉事件相关电位(olfactory event-related potentials, OERPs)是一种较为客观的嗅觉检测方法, 是目前应用最广泛的人类嗅觉功能电生理指标,

在嗅觉功能障碍的认定、嗅觉中枢损伤定位、揭示神经电生理活动机制等方面发挥一定的作用^[7]。另外运用影像学方法来记录嗅觉过程所涉及脑区的功能、结构及神经生理变化也是重要的研究方法,如功能性磁共振成像(fMRI)不仅可以测量特定脑结构的体积,如嗅球和嗅束的体积,同时也可以记录嗅觉相关脑区的代谢及激活情况。

二、嗅觉功能水平

通常从外周水平和中枢水平两个层面来评估嗅觉功能,外周水平包括嗅觉的灵敏度和阈值,中枢水平包括气味的识别及命名能力、气味熟悉度、气味愉悦度等。早期研究报道双相情感障碍患者的嗅觉功能相对完整,然而最近几项研究表明双相情感障碍患者存在嗅觉功能障碍,并且其与情感症状、社会功能存在相关性。

1. 外周水平: 在嗅觉阈值及灵敏度方面,有3项研究均显示无明显缺损。2009年Swiecicki等^[8]的一项研究,用Sniffin' sticks评估21例双相抑郁患者的嗅觉阈值,结果显示与健康对照组相比无差异。2012年Hardy等^[9]的一项研究纳入20例稳定的双相情感障碍患者及44例健康对照组,用气味阈值测试(Smell Threshold Test, STT)的检测方法评估他们的嗅觉灵敏度,结果显示病例组与对照组在嗅觉阈值上无明显差异,这与Swiecicki等人的结论一致;此外这项研究还得出一些较为有意义的结论,嗅觉灵敏度与抑郁及躁狂心境存在的相关性,抑郁症状与嗅觉灵敏度增加有关,而躁狂症状与嗅觉灵敏度降低有关,并且嗅觉灵敏度降低与就业情况、社交回避和社会恐惧有关。2018年Kamath等^[10]的一项研究用STT方法检测了27例双相Ⅰ型患者和29例双相Ⅱ型患者及25例健康对照组的嗅觉阈值,也得出与上面两篇研究相似的结论,各组间嗅觉阈值无明显差异。

既往大量研究发现MDD患者的嗅觉灵敏度下降^[11-15]。双相情感障碍初次发作多表现为抑郁发作,常常导致误诊为单相抑郁,由于两种疾病的治疗方法不同,而且许多抗抑郁药都能诱发躁狂,因此必须做出正确的诊断^[16]。如果双相抑郁患者与单相抑郁患者的嗅觉灵敏度有差别的话,对嗅觉阈值的检测将有利于对双相情感障碍患者的早期识别,当然这还需要更多的研究来进一步探索。

2. 中枢水平: 在中枢水平研究得比较多的是嗅觉识别,而对嗅觉辨别、嗅觉愉悦度等嗅觉指标的研究则相对较少。有两项研究表明双相情感障碍患者的嗅觉识别能力存在缺损。其中一项研究评

估27例精神分裂症和20例双相情感障碍患者嗅觉功能,双相情感障碍患者当中有10例服用抗精神病药,有8例服用情感稳定剂并且已停药2周,结果显示,与健康对照组相比较,双相情感障碍组和精神分裂症组均存在嗅觉识别缺陷,且双相情感障碍组较精神分裂症组嗅觉识别损害更严重;伴有精神病性症状与不伴精神病性症状的双相情感障碍患者在嗅觉识别方面无明显差异;服用情感稳定剂与服用抗精神病药的患者嗅觉识别能力无差异;UPSIT准确性与社会功能相关,即更好的嗅觉识别能力预示着更好的社会功能^[17]。另一项研究则评估了39例稳定期正常情感状态的双相情感障碍患者的嗅觉功能和社会认知,结果显示双相情感障碍患者在嗅觉识别、面部表情识别和社会认知方面表现出明显的缺陷,而且嗅觉识别(UPSIT)分数与面部表情识别及一般认知呈显著相关性^[18]。除此之外,还有3项研究^[8-9, 19]分别评估了21例双相抑郁患者、20例双相情感障碍稳定期患者以及3例双相情感障碍躁狂发作患者的嗅觉识别能力,结果与健康对照组相比无明显缺损。

有两项研究评估了嗅觉愉悦度,一项研究显示双相抑郁患者与健康对照组相比无差异,与单相抑郁患者相比,双相抑郁患者将更多的气味评为愉悦气味^[8];另一项研究显示,与健康对照组相比,双相情感障碍组评为愉悦气味的数量更多,并且这种愉悦度评分与躁狂症状有关,与抑郁症状无关^[17]。此外,Kamath等^[10]的研究中分别检测双相Ⅰ型、双相Ⅱ型患者的嗅觉功能,结果显示:伴有精神病性症状的双相Ⅰ型患者嗅觉识别能力下降,尤其在识别令人愉快的气味方面,但嗅觉辨别能力无缺损。然而不伴精神病性症状的双相Ⅰ型患者及双相Ⅱ型患者在嗅觉识别、辨别方面与健康组对比无差异。

可以发现,在中枢层面上的研究出现不一致的结果。这可能是方法学上的问题引起的,例如所使用的嗅觉测试的差异、样本大小、病程长短、疾病的分期分型、药物的使用情况、伴随精神病性症状等差异。相对而言,其中几项样本量较大、分期分型较为细致的研究几乎都表明双相情感障碍患者存在嗅觉识别以及嗅觉愉悦度方面的缺陷,并且与社会功能及认知功能存在一定相关性。

3. 脑电生理及影像学: 近年来一些研究试图从影像学、生理学、分子学等层面更深入地探究嗅觉功能异常的症状背后潜藏的神经病理机制。影像学研究显示,双相情感障碍Ⅰ型患者的双侧嗅沟较健康对照组明显变浅,且与病程、发作次数和用药

状态无关,另外服用丙戊酸钠的双相情感障碍患者的双侧嗅沟较非丙戊酸治疗组长,这可能预示着双相情感障碍患者的嗅觉系统存在神经发育异常,并且情绪稳定剂对嗅觉功能有保护作用^[20]。嗅觉诱发电位中,N1相电位与嗅觉阈值相关,P2相电位则与嗅觉识别能力相关。Krüger等^[21]一篇研究报道,9例有事件触发发作病史的双相情感障碍患者与4例无事件触发发作病史的患者相比,N1相电位潜伏期缩短,这意味着嗅觉信息的处理速度相对加快。在生理学层面,Hahn等^[22]做过一项研究,即在基础条件以及带气味混合物(可激活细胞内钙反应)刺激条件下,对双相情感障碍患者嗅觉感受器神经元细胞内的钙离子进行检测,结果显示未使用药物治疗组的患者细胞内钙反应与健康对照组相比有显著差异,主要表现为细胞内钙的减少,而使用情感稳定剂治疗组患者的嗅觉感受器神经元对气味的整体反应明显低于健康对照组或未使用药物治疗组。这提示嗅觉感受器神经元细胞内钙信号的改变可能是双相情感障碍的特征之一。由于气味诱导的细胞内钙反应是由G-蛋白偶联受体介导的,这种改变也反映情绪稳定剂治疗可能导致细胞内G-蛋白偶联受体信号通路的衰减。了解双相情感障碍患者嗅觉感受器神经元的这一过程可能为治疗药物的设计提供新的靶点。

已有研究表明嗅觉是MDD、精神分裂症等精神障碍的一种特质性或状态标志^[14, 23-25],那么嗅觉障碍是否也可能作为双相情感障碍的特质性或状态标志呢?锂盐和丙戊酸盐是双相情感障碍治疗中常用的情绪稳定剂。曾有研究表明,碳酸锂和丙戊酸钠可能通过防止嗅觉辨别和记忆缺陷而对嗅觉功能起到保护作用^[26]。因此,情绪稳定剂可能在稳定情绪的同时恢复嗅觉功能。这可能表明双相情感障碍患者的嗅觉障碍可能会随着治疗而改变,这似乎提示嗅觉缺陷可能是双相情感障碍的状态标记。然而Lahera等^[18]的研究表明在处于正常情感状态的缓解期双相情感障碍患者依然存在嗅觉识别方面的缺陷。嗅觉识别缺陷在这种情况下可以被认为是双相情感障碍的一种特质性标记,因为这种缺陷在情绪状态缓解后会持续存在。然而目前还没有专门针对双相情感障碍患者嗅觉功能的纵向研究,故对于嗅觉缺陷究竟是特质性指标还是状态性指标这个问题目前还没有定论,还需要后续大量的前瞻性研究来解答。

三、嗅觉通路的情感障碍之间的相互作用

嗅觉通路所涉及的大脑解剖区参与双相情感障碍和抑郁障碍的病理生理过程。双相情感障碍与疾

病早期前额叶皮质区、纹状体和杏仁核的结构异常有关,它还涉及皮层下前额叶网络和边缘系统的功能障碍^[27],而它的神经化学异常主要发生在前额叶皮层^[28]。嗅球是最原始的大脑结构,并产生了古老边缘系统,即负责情绪加工的神经结构网络^[29];杏仁核和海马体都是边缘系统的一部分,在情感处理中扮演着重要的角色,参与嗅觉刺激相关的知觉、记忆和快感判断^[30-33];眶额皮质是重要的嗅觉输入汇集区域,与嗅觉的表达密切相关,内侧眶额皮质有与初级嗅觉皮层(梨状皮质)直接相连的嗅觉区域,眶额皮质接受来自杏仁核和丘脑的嗅觉信息输入,并投射回颞叶、海马和扣带回皮层,也有部分投射到视前区和外侧下丘脑、腹侧被盖区和尾状核头部^[34]。这些共同的神经联系意味着嗅觉和情感障碍之间存在紧密的联系。

迄今为止已有大量关于抑郁障碍与嗅觉之间关系的研究。研究表明抑郁症患者存在嗅觉功能下降,且与临床抑郁症状的严重程度有关^[35]。神经影像学研究发现,抑郁症患者存在嗅球体积的减小^[14],杏仁核活动和容量的异常^[36-37],海马体积减小^[38],科研当中也常常利用嗅球切除来制作抑郁症的动物模型^[39]。抑郁症患者存在成人神经发生的抑制^[40-41],成年哺乳动物的神经发生主要存在于脑室下区和海马齿状回颗粒下层,而嗅觉缺陷则会降低这两个脑区的细胞增殖^[42]。

抑郁症可能通过压力影响嗅觉,抑郁症患者应激素的增加会导致成人海马和嗅觉系统的神经发生减少^[43],因为成人神经发生有助于嗅觉的多个方面^[44],抑郁症的嗅觉缺陷可能在一定程度上源于神经发生的变化。大鼠双侧嗅球切断术后,行为学、神经递质、内分泌和免疫学的变化与抑郁症患者的变化高度一致,而且这些变化大多可通过慢性的抗抑郁治疗而得到缓解^[39]。这提示抑郁症当中部分行为学以及病理学的异常可能与嗅觉神经通路及其投射的异常有关。不同类型的嗅觉障碍,包括先天性嗅觉缺失,与抑郁评分增加有关^[45-46]。缓解抑郁症临床症状的抗抑郁药物治疗或心理治疗也可以改善嗅觉功能^[47-48]。也有初步结果显示嗅觉能力下降可以通过嗅觉训练的方法成功地治疗^[49]。

研究表明双相抑郁的神经生理功能障碍在许多方面与重症抑郁障碍相似,如前额叶背外侧皮质、杏仁核复合体的抑制以及前额叶腹内侧皮质的激活,进而导致后部知觉区的自上而下抑制^[50]。研究还发现抑郁发作期间双相抑郁和单相抑郁患者大脑皮质的边缘区脑活动没有差异^[51]。目前单纯研究

双相情感障碍与嗅觉关系的研究非常少,然而可以从大量抑郁症与嗅觉关系的研究当中得到启示:嗅觉通路与双相情感障碍之间可能存在双向影响的关系。

四、总结与展望

通过对双相情感障碍患者嗅觉功能相关的研究进行综述可知,一方面,有限的研究数据当中大部分倾向于认为双相情感障碍患者的嗅觉系统存在异常,且无论是在症状学的嗅觉功能方面,还是在解剖学的嗅沟形态方面,抑或是在生理学的嗅觉感受器神经元细胞内离子变化方面,均证实与健康对照组存在差异;并且嗅觉功能与情绪症状及社会功能存在相关性。另一方面,嗅觉通路与双相情感障碍之间可能存在双向影响的关系。

回顾现有的研究,可以发现许多缺陷与不足:

(1) 缺少较大样本量的研究,所有研究的病例组没有超过40例;(2) 异质性差,如精神病家族史、用药状况、吸烟、发作次数、病程等因素未分析;(3) 很少研究考虑到将不同分型、不同发作类型、不同疾病阶段的患者区分开来,多数研究没有交代患者是处于急性发作期还是缓解期,是躁狂发作还是抑郁发作,又或者混合发作,也没有区分是双相Ⅰ型还是Ⅱ型;(4) 缺乏纵向的动态观察对比,目前的研究均为横断面观察性研究或者随机对照试验,还没有研究分析嗅觉功能在疾病进程中的变化。

嗅觉功能异常可能是双相情感障碍特质性或者状态性指标。嗅觉评估可能是一个有潜在临床价值的检测方法,可能有助于双相情感障碍的早期识别、亚型识别、评估预后,甚至通过嗅觉相关治疗改善症状,或者是通过早期保护嗅觉来降低患病危险因素,在脑电生理及影像学方面的研究也可能有助于进一步了解疾病的病理机制。目前现有研究存在诸多局限性,往后还需要更多大样本量、不同分型分期、前瞻性的研究来进一步探索双相情感障碍患者嗅觉功能异常之间的关系。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献搜集、分析以及论文撰写为洪柳,论文修订为李春阳,陈超审校

参 考 文 献

- [1] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®) [M]. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [2] Agarwal N, Port JD, Bazzocchi M, et al. Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases[J]. Radiology, 2010, 255(1): 23-41. DOI: 10.1148/radiol.09090339.
- [3] Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, et al. Olfactory system and emotion: common substrates[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2011, 128(1): 18-23. DOI: 10.1016/j.anorl.2010.09.007.
- [4] Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, et al. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005, 60(4): 510-514. DOI: 10.1093/gerona/60.4.510.
- [5] Savic I, Gulyas B, Larsson M, et al. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing[J]. Neuron, 2000, 26(3): 735-745. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)81209-x.
- [6] Turetsky BI, Hahn CG, Borgmann-Winter K, et al. Scents and nonsense: olfactory dysfunction in schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2009, 35(6): 1117-1131. DOI: 10.1093/schbul/sbp111.
- [7] 杭伟, 刘钢, 张金玲, 等. 嗅觉事件相关电位及磁共振成像对嗅觉功能的评估[J]. 天津医药, 2012, 40(5): 463-465. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2012.05.015.
- [8] Hang W, Liu G, Zhang JL, et al. Olfactory Function Assessed with Olfactory Event Related Potential and Magnetic Resonance Imaging[J]. Tianjin Medical Journal, 2012, 40(5): 463-465.
- [9] Swiecicki L, Zatorski P, Bzinkowska D, et al. Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(5): 827-834. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.030.
- [10] Hardy C, Rosedale M, Messinger JW, et al. Olfactory acuity is associated with mood and function in a pilot study of stable bipolar disorder patients[J]. Bipolar Disord, 2012, 14(1): 109-117. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.00986.x.
- [11] Kamath V, Paksarian D, Cui L, et al. Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety[J]. Bipolar Disord, 2018, 20(6): 547-555. DOI: 10.1111/bdi.12625.
- [12] Pause BM, Miranda A, Göder R, et al. Reduced olfactory performance in patients with major depression[J]. J Psychiatr Res, 2001, 35(5): 271-277. DOI: 10.1016/s0022-3956(01)00029-2.
- [13] Pause BM, Raack N, Sojka B, et al. Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression[J]. Psychophysiology, 2003, 40(2): 209-225. DOI: 10.1111/1469-8986.00023.
- [14] Lombion-Pouthier S, Vandel P, Nezelof S, et al. Odor perception in patients with mood disorders[J]. J Affect Disord, 2006, 90(2-3): 187-191. DOI: 10.1016/j.jad.2005.11.012.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.012.
- [16] Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, et al. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms[J]. J Affect Disord, 2007, 102(1/3): 101-108. DOI: 10.1016/j.jad.2006.12.012.
- [17] Hirschfeld RM. Screening for bipolar disorder[J]. Am J Manag Care, 2007, 13(7 Suppl): S164-S169. DOI: 10.1176/appi.ps.53.3.349.
- [18] Cumming AG, Matthews NL, Park S. Olfactory identification and preference in bipolar disorder and schizophrenia[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2011, 261(4): 251-259. DOI: 10.1007/s00406-010-0145-7.
- [19] Lahera G, Ruiz-Murugarren S, Fernández-Liria A, et al. Relationship between olfactory function and social cognition in euthymic bipolar patients[J]. CNS Spectr, 2013, 21(1): 53-59. DOI: 10.1017/S1092852913000382.
- [19] Corcoran C, Whitaker A, Coleman E, et al. Olfactory deficits,

- cognition and negative symptoms in early onset psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2005, 80(2/3): 283-293. DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.028.
- [20] Takahashi T, Malhi GS, Nakamura Y, et al. Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 222(1/2): 114-117. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.02.005.
- [21] Krüger S, Frasnelli J, Bräunig P, et al. Increased olfactory sensitivity in euthymic patients with bipolar disorder with event-related episodes compared with patients with bipolar disorder without such episodes[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2006, 31(4): 263-270. DOI: 10.1136/jnnp.2005.072926corr1.
- [22] Hahn CG, Gomez G, Restrepo D, et al. Aberrant intracellular calcium signaling in olfactory neurons from patients with bipolar disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(3): 616-618. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.3.616.
- [23] Atanasova B, Graux J, El Hage W, et al. Olfaction; a potential cognitive marker of psychiatric disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(7): 1315-1325. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.003.
- [24] Turetsky BI, Hahn CG, Borgmann-Winter K, et al. Scents and nonsense: olfactory dysfunction in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2009, 35(6): 1117-1131. DOI: 10.1093/schbul/sbp111.
- [25] Kamath V, Moberg PJ, Calkins ME, et al. An odor-specific threshold deficit implicates abnormal cAMP signaling in youths at clinical risk for psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2012, 138(2/3): 280-284. DOI: 10.1016/j.schres.2012.03.029.
- [26] Castro AA, Ghisoni K, Latini A, et al. Lithium and valproate prevent olfactory discrimination and short-term memory impairments in the intranasal 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) rat model of Parkinson's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 229(1): 208-215. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.01.016.
- [27] Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(1): 105-116. DOI: 10.1038/sj.mp.4001585.
- [28] Patel NC, Cecil KM, Strakowski SM, et al. Neurochemical alterations in adolescent bipolar depression: a proton magnetic resonance spectroscopy pilot study of the prefrontal cortex[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, 18(6): 623-627. DOI: 10.1089/cap.2007.151.
- [29] Joseph R. *The Naked Neuron: Evolution and the Languages of the Body and Brain* [M]. New York: Springer US, 2013.
- [30] Pouliot S, Jones-Gotman M. Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors[J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46(4): 1124-1134. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.017.
- [31] Anderson AK, Christoff K, Stappen I, et al. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(2): 196-202. DOI: 10.1038/nn1001.
- [32] Kesner RP, Gilbert PE, Barua LA. The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors[J]. *Behav Neurosci*, 2002, 116(2): 286-290. DOI: 10.1037//0735-7044.116.2.286.
- [33] Lathe R. Hormones and the hippocampus[J]. *J Endocrinol*, 2001, 169(2): 205-231. DOI: 10.1677/joe.0.1690205.
- [34] Rolls ET. The Orbitofrontal Cortex and Reward[J]. *Cerebral Cortex*, 2000, 10(3): 284-294. DOI: 10.1093/cercor/10.3.284.
- [35] Brand G, Schaal B. Olfaction in depressive disorders: Issues and perspectives[J]. *Encephale*, 2017, 43(2): 176-182. DOI: 10.1016/j.encep.2016.04.008.
- [36] Kronenberg G, Tebartz van Elst L, Regen F, et al. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(13): 1112-1117. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.03.007.
- [37] Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies[J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(11): 993-1000. DOI: 10.1038/mp.2008.57.
- [38] Campbell S, Marriott M, Nahmias C, et al. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(4): 598-607. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.4.598.
- [39] Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4/5): 627-647. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.010.
- [40] Schoenfeld TJ, Gould E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis[J]. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 12-21. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.01.008.
- [41] Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission[J]. *Science*, 2012, 338(6103): 72-75. DOI: 10.1126/science.1222941.
- [42] Xu Z, Gao Y, Xu F. Deficits of peripheral olfactory inputs reduce cell proliferation in the adult subventricular and subgranular zones[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 541: 269-274. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.019.
- [43] Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis[J]. *Hippocampus*, 2006, 16(3): 233-238. DOI: 10.1002/hipo.20155.
- [44] Lledo PM, Merkle FT, Alvarez-Buylla A. Origin and function of olfactory bulb interneuron diversity[J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(8): 392-400. DOI: 10.1016/j.tins.2008.05.006.
- [45] Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life[J]. *Acta Otolaryngol*, 2005, 125(2): 116-121. DOI: 10.1080/00016480410022787.
- [46] Croy I, Negoias S, Novakova L, et al. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33365. DOI: 10.1371/journal.pone.0033365.
- [47] Croy I, Symmank A, Schellong J, et al. Olfaction as a marker for depression in humans[J]. *J Affect Disord*, 2014, 160: 80-86. DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.026.
- [48] Naudin M, El-Hage W, Gomes M, et al. State and trait olfactory markers of major depression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46938. DOI: 10.1371/journal.pone.0046938.
- [49] Croy I, Hummel T. Olfaction as a marker for depression[J]. *J Neurol*, 2017, 264(4): 631-638. DOI: 10.1007/s00415-016-8227-8.
- [50] Shahaf G. A Possible Common Neurophysiologic Basis for MDD, Bipolar Disorder, and Schizophrenia: Lessons from Electrophysiology[J]. *Front Psychiatry*, 2016, 7: 94. DOI: 10.3389/fpsy.2016.000947.
- [51] Cerullo MA, Eliassen JC, Smith CT, et al. Bipolar I disorder and major depressive disorder show similar brain activation during depression[J]. *Bipolar Disord*, 2014, 16(7): 703-712. DOI: 10.1111/bdi.12225.

(收稿日期: 2019-07-12)

(本文编辑: 戚红丹)