

# 阿尔茨海默病与嗅觉功能障碍:一项 Meta 分析

杨先意<sup>1</sup> 罗凌风<sup>2</sup> 黄秋敏<sup>1</sup> 孙仲汉<sup>1</sup> 郑 琰<sup>1Δ</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学生命科学学院 上海 200433; <sup>2</sup>苏州大学公共卫生学院 苏州 215123)

**【摘要】 目的** 通过比较不同程度认知损害者[健康对照、轻度认知损害者和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者]的嗅觉识别能力,探究AD与嗅觉功能障碍的关系。**方法** 系统检索数据库 Web of science、PubMed、EMBASE以及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数字化期刊全文数据库,获取2010年1月—2021年11月期间发表的病例对照研究或横断面研究文献。由2名研究员分别进行文献筛选、质量评价(使用Newcastle-Ottawa Scale)及数据提取。使用Cohen's d法计算单个研究组间嗅觉分数的标准化均数差(standardized mean difference, SMD),并根据研究间异质性大小选用随机效应模型或固定效应模型进行Meta分析。**结果** 共纳入20篇文献,均为高质量。文献涉及9个国家地区,总计1 717名轻度认知损害者以及1 322名AD患者。Meta分析显示,轻度认知损害患者组的嗅觉识别能力评分显著低于健康对照组(SMD=-0.80, 95%CI: -0.94~-0.67);AD患者组的嗅觉识别能力评分显著低于轻度认知损害患者组(SMD=-0.74, 95%CI: -0.94~-0.54)。将纳入研究按照东亚地区与欧美地区分层后,Meta分析结果并无显著差异。**结论** 嗅觉识别能力随认知损害程度的加深而减退,这表明嗅觉减退可能与AD患者的认知功能的下降有关。

**【关键词】** 轻度认知损害; 阿尔茨海默病(AD); 认知功能; 嗅觉功能; 嗅觉识别能力

**【中图分类号】** R181.3+2 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.01.005

## Alzheimer's disease and olfactory dysfunction: a Meta-analysis

YANG Xian-yi<sup>1</sup>, LUO Ling-feng<sup>2</sup>, HUANG Qiu-min<sup>1</sup>, SUN Zhong-han<sup>1</sup>, ZHENG Yan<sup>1Δ</sup>

(<sup>1</sup>School of Life Sciences and Human Phenome Institute, Fudan University, Shanghai 200433, China;

<sup>2</sup>School of Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between Alzheimer's disease (AD) and olfactory dysfunction by comparing the olfactory identification ability (OI) in patients with different degrees of cognitive impairment, including health controls, patients with mild cognitive impairment (MCI), and patients with AD. **Methods** In order to obtain literature from case-control or cross-sectional studies published between Jan 2010 and Nov 2021 relating to "olfactory function of AD and MCI patients", three English-based databases (Web of Science, PubMed, and EMBASE) and four Chinese-base databases (CBM, CNKI, VIP, and Wanfang) were systematically screened. The records were screened according to the inclusion and exclusion criteria, and study screen and selection were carried out by two researchers and cross-checked. The records were evaluated qualitatively using the Newcastle-Ottawa Scale. The standardized mean difference (SMD) of OI scores between individual study groups were calculated using Cohen's d method, and the combined SMD were calculated using either a random effect model or a fixed effect model based on heterogeneous size. **Results** We eventually included 20 literatures, all of which were medium- and high-quality literatures. And these studies covered a total of 1 717 people with MCI and 1 322 people with AD in nine countries. The results showed that the OI score in the MCI group was

国家重点研发计划(2018YFC2000400);上海市科技重大专项(2017SHZDZX01)

<sup>Δ</sup>Corresponding author E-mail: yan\_zheng@fudan.edu.cn

网络首发时间:2021-12-28 20:00:44 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20211227.1444.018.html>

significantly lower than that of the healthy controls ( $SMD=-0.80, 95\%CI: -0.94, -0.67$ ). And the OI score of the AD group was significantly lower than that of the MCI group ( $SMD=-0.74, 95\%CI: -0.94, -0.54$ ). There was no significant difference in SMD between people in East Asia and in Europe/the United States. **Conclusion** The decline in OI ability with the deepening of cognitive impairment suggests that the decline of olfactory function may associated with the decline in cognitive function in AD patients.

**【Key words】** mild cognitive impairment; Alzheimer's disease(AD); cognitive function; olfactory function; olfactory identification ability

\* This work was supported by the National Key R&D Program of China (2018YFC2000400) and Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (2017SHZDZX01).

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆症最主要的类型(占60%~80%),是最常见的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。AD会影响患者日常生活能力,引发后天进行性认知功能障碍,并且是致使老年人产生生活依赖性、残疾和死亡率增加的主要原因<sup>[2-3]</sup>。轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)是AD的早期阶段,主要表现为以记忆损伤为主的轻度认知功能受损<sup>[4-5]</sup>。AD发病隐蔽、进展缓慢,在临床上AD发病后只能通过药物缓解症状,无法彻底治愈。因此,迫切需要开发出可检测和识别早期AD的工具。

研究报道,嗅觉功能减退与认知障碍及相关疾病的发生呈现一定的相关性;嗅觉障碍可能是AD等神经退行性疾病早期容易获得的标志症状<sup>[6-7]</sup>;但由于研究类型、人群特征、样本量以及嗅觉和认知功能测量方法等方面的差异,所得结论并不统一。

国内外已有探讨嗅觉功能与AD或MCI关系的Meta分析<sup>[8-10]</sup>,但均存在一定缺陷。国外研究纳入对象均来源于欧美国家,研究人群受教育程度较高,结论不宜外推至其他人群;国内王芸等<sup>[8]</sup>对AD人群和健康对照者的嗅觉功能进行了比较,但其纳入的文献仅有3篇中文使用了与宾夕法尼亚大学气味识别测试(University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT)可比性差的嗅觉功能测试方法(如使用MRI评价嗅觉功能)。嗅觉测试包括3个维度:嗅觉阈值、嗅觉辨别能力和嗅觉识别能力(olfactory identification, OI);其中OI测试是测量嗅觉功能障碍最灵敏的方法<sup>[11]</sup>。UPSIT-40和斯尼芬棒气味识别测试(Sniffin' Sticks Identification Test-16 items, SSIT-16)是基于欧美人群开发的、使用最广泛的OI标准测量的工具;中国、日本、韩国也以UPSIT和SSIT为基准,开发了适用于本国人群且与UPSIT和SSIT具有良好可比性的嗅觉测试工

具,如CSIT<sup>[12]</sup>、OSIT-J<sup>[13]</sup>、KVSS<sup>[14]</sup>等。此外,既往中外的同类Meta分析的文献检索最晚截止于2018年3月,其后已有相当数量的相关流行病学研究发表,尤其在亚洲国家,如中国、日本、韩国<sup>[12, 15-16]</sup>。

基于以上原因,本研究通过Meta分析的方法,在已发表Meta研究的基础上,纳入发表时限更新、研究人群更多样化、研究间嗅觉测量方法具有可比性的文献,综合定量分析后比较不同程度认知损害人群(健康对照、MCI人群、AD人群)的嗅觉识别能力,以期对相关卫生行政部门开展预防控制工作提供进一步的科学依据。

## 资料和方法

**文献检索** 依据流行病学观察性研究Meta分析(Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology, MOOSE)声明<sup>[17]</sup>及系统综述与Meta分析报告(Prefered Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)标准<sup>[18]</sup>,通过嗅觉功能(Olfactory/Olfactory dysfunction/Olfactory defect/Olfaction/Smell/Odor/Hyposmia)、认知功能(Cognitive function/Mild cognitive impairment/MCI)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease/AD)等中英文检索词组合成不同检索式,检索国内外公开发表的与“阿尔茨海默病及轻度认知损害者的嗅觉功能”相关的文献。其中,中文数据库包括中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、以及万方数字化期刊全文数据库;外文数据库包括PubMed、EMBASE、和Web of Science。限定文献语言为中文和英文,研究对象为人类,研究文献发表时间为2010年1月至2021年11月。

**文献选择标准** 纳入标准:(1)涉及认知功能障碍患者嗅觉识别能力的研究;(2)文献中认知功能障碍为经权威方法诊断过的AD或MCI患者;(3)对照组为认知功能健康者;(4)使用标准、可比的OI测试工具进行嗅觉测试;(5)研究类型为病例对照研究或横断面研究。排除标准:(1)综述、会议摘要或无法获取全文的文献;(2)重复发表、收录的研究或文献;(3)研究对象合并发生了其他可影响嗅觉功能的神经退行性疾病,如帕金森氏病、快速眼动睡眠行为障碍等;(4)数据不完整或无法提取数据的文献。

**资料提取和质量评价** 文献资料的质量评价和提取由2名研究员独立进行,并交叉核对,当遇到意见分歧时,咨询第三方专家后讨论达成一致。使用纽卡斯尔-渥太华NOS量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对最终纳入的研究进行质量评价<sup>[19]</sup>。仅纳入评分高于6颗星的高质量文献。文献提取内容主要包括:文献基本信息(发表刊物、作者信息、发表年份、研究开展国家或地区等),研究类型,纳入分析的研究对象样本量,研究效应指标(OI评分)的均值和标准差等。

**统计学分析** 使用Meta分析比较MCI人群与健康对照人群及AD患者的嗅觉识别能力。为使不同研究的嗅觉测量结果可比,使用Cohen's d法计算单个研究组间OI分数的标准化均数差

(Standardized Mean difference, SMD)<sup>[20]</sup>。使用 $I^2$ 统计量和Q检验 $P$ 值表示判定研究异质性,若 $I^2 > 50\%$ 且 $P < 0.05$ ,认为存在异质性,使用随机效应模型计算多个研究的合并效应值;若 $I^2 \leq 50\%$ 或 $P \geq 0.05$ ,认为不存在异质性,使用固定效应模型进行分析。通过漏斗图和Egger检验估计是否存在发表偏倚,并使用剪补法计算矫正结果。对于存在异质性的分析结果,将纳入研究按照国家和地区、人群年龄差异(组间年龄差的绝对值是否大于2岁)、性别组成的差异(组间男性占比的差值绝对值是否小于8.0%)分层后进行亚组分析。使用留一法(leave-one-out)进行敏感性分析,逐一剔除各项研究,分析剔除前后合并效应值的差异,评价总体分析结果的稳健性。上述分析均使用R软件(版本4.0.3)的“meta”包进行<sup>[21]</sup>。

## 结 果

**文献检索结果** 初检原始文献3 065篇,依次经过去重、阅读文献标题和摘要、阅读全文筛选后,最终纳入20篇文献,其中有6篇发表于2018年以前但未被之前的Meta研究纳入。详见图1。

**纳入研究的基本特征** 20项研究中,共获得3 181名健康对照、1 717名MCI者以及1 322名AD患者的

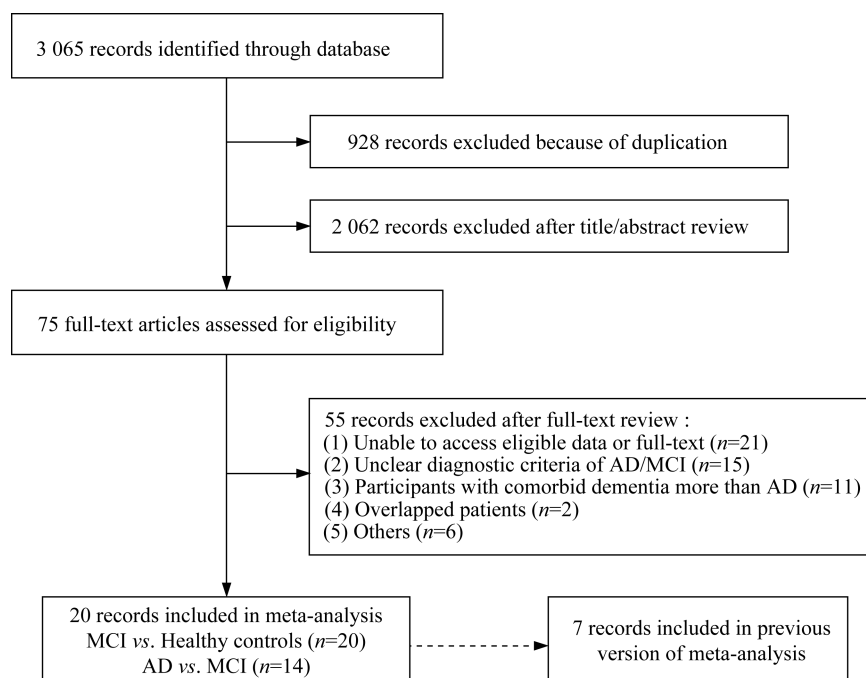


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow diagram of the study selection process

OI测量分数和年龄、性别、受教育水平等信息。有7项研究开展于东亚国家(包括中国、日本、韩国);从研究设计和样本来源来看,有2项研究为横断面研究并且参与者来源于社区人群调查,其余均为病例对照研究并且参与者来源于当地医院或学校相关研究中心的

招募;所纳入文献均使用了可比性高的嗅觉识别能力测量方法,其中有8项研究使用 SSIT-16,有5个研究使用 UPSIT(表1)。NOS文献质量评价结果显示,纳入的均为6星及以上的高质量文献(表2)。

表1 纳入研究的基本特征

Tab 1 The characteristics of included studies

Study	Country	Study Design	Source of Subject	Smell Test	Sample Size ( <i>n</i> )			Mean Age [Mean(SD)]			Male (%)		
					HC	MCI	AD	HC	MCI	AD	HC	MCI	AD
Steinbach <i>et al</i> , 2010 <sup>[22]</sup>	Germany	Case-control study	Hospital	SSIT-16	29	29	30	68.2 (3.9)	71.7 (7.7)	73.3 (7.8)	41.4	58.6	43.3
Wang <i>et al</i> , 2011 <sup>[23]</sup>	China	Case-control study	Hospital	B-SIT-12	22	57	—	70.2 (5.9)	69.0 (6.3)	—	36.2	36.8	—
Seligman <i>et al</i> , 2013 <sup>[24]</sup>	America	Case-control study	University research center	SSIT-16	132	112	172	72.6 (9.5)	72.6 (8.2)	76.0 (7.5)	43.2	39.3	36.0
Kjelvik <i>et al</i> , 2014 <sup>[25]</sup>	Norway	Case-control study	Hospital	SSIT-16	30	18	—	74.6 (6.3)	67.4 (7.6)	—	53.3	44.4	—
Liang <i>et al</i> , 2016 <sup>[26]</sup>	China	Cross-sectional study	Community	SSIT-12	1437	345	—	69.4 (6.8)	73.0 (7.8)	—	45.9	46.1	—
Hagemeier <i>et al</i> , 2016 <sup>[27]</sup>	America	Case-control study	University research center	UPSIT-40	19	19	42	69.4 (2.9)	73.6 (11.1)	76.0 (5.6)	31.4	47.4	42.9
Vasavada <i>et al</i> , 2017 <sup>[28]</sup>	America	Case-control study	Hospital	UPSIT-40	27	21	15	69.5 (10.4)	73.2 (9.0)	71.9 (11.9)	44.4	47.6	33.3
Umeda-kameyama <i>et al</i> , 2017 <sup>[15]</sup>	Japan	Case-control study	Hospital	OSIT-J-12	12	28	60	77.1 (6.4)	81.0 (6.0)	80.5 (6.5)	8.3	35.7	31.7
Quarmley <i>et al</i> , 2017 <sup>[29]</sup>	America	Case-control study	University research center	SSIT-16	292	174	262	71.0 (8.7)	72.5 (8.6)	75.2 (8.2)	30.4	47.1	37.4
Tonacci <i>et al</i> , 2017 <sup>[30]</sup>	Italy	Case-control study	University research center	SSIT-16	41	85	—	73.5 (4.3)	74.6 (4.9)	—	53.6	48.2	—
Thompson <i>et al</i> , 2017 <sup>[31]</sup>	Australia	Cross-sectional study	Community	B-SIT-12	421	236	—	79.95 (4.7)	80.3 (4.4)	—	39.7	52.5	—
Reijs <i>et al</i> , 2017 <sup>[32]</sup>	Holland	Case-control study	Hospital	B-SIT-12	40	45	42	65.8 (10.6)	69.5 (9.4)	66.6 (8.4)	53.0	56.0	50.0
Kreisl <i>et al</i> , 2018 <sup>[33]</sup>	America	Case-control study	Hospital	UPSIT-40	25	46	—	67.9 (7.7)	68.8 (7.4)	—	40.0	43.0	—
Woodward <i>et al</i> , 2018 <sup>[34]</sup>	America	Case-control study	Hospital	UPSIT-40	234	192	415	71.3 (8.1)	73.2 (9.1)	74.6 (8.5)	35.9	54.2	47.7
Wu <i>et al</i> , 2019 <sup>[35]</sup>	China	Case-control study	Hospital	CSIT-40	30	27	37	67.2 (6.7)	68.1 (7.6)	66.9 (10.3)	36.7	48.1	56.7
Lu <i>et al</i> , 2019 <sup>[36]</sup>	America	Case-control study	Hospital	UPSIT-40	31	19	12	70.4 (10.0)	72.8 (9.4)	73.7 (12.5)	50.0	47.3	33.3
Doorduijn <i>et al</i> , 2019 <sup>[37]</sup>	America	Case-control study	University research center	SSIT-16	40	22	30	62.5 (6.8)	69.8 (7.2)	69.5 (9.4)	45.0	72.7	46.7
Kim <i>et al</i> , 2020 <sup>[16]</sup>	Korean	Case-control study	Hospital	KVSS-12	104	26	65	69.3 (6.2)	75.0 (9.6)	78.3 (7.1)	24.0	26.9	24.6
Zhao <i>et al</i> , 2020 <sup>[38]</sup>	China	Case-control study	Hospital	SSIT-16	80	87	88	67.3 (4.7)	66.2 (4.3)	67.7 (4.2)	45.0	46.0	53.0
Wang <i>et al</i> , 2021 <sup>[39]</sup>	China	Case-control study	Hospital	SSIT-16	35	129	52	67.5 (5.3)	67.8 (8.6)	71.2 (10.3)	51.4	31.8	44.2

HC: Healthy controls; AD: Alzheimer's disease; MCI: Mild cognitive impairment; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; SSIT: Sniffin' sticks identification test; B-SIT: Brief Smell Identification Test; OSIT-J: Odor Stick Identification Test for Japanese; CSIT: Chinese Smell Identification Test; KVSS: Korean version of the Sniffin' sticks test.



表2 NOS文献质量评价结果

Tab 2 The quality evaluation results of included articles by NOS

Study	Selection	Comparability	Exposure	Scores
Steinbach <i>et al</i> , 2010	***	*	**	6
Wang <i>et al</i> , 2011	****	**	***	9
Seligman <i>et al</i> , 2013	****	*	**	7
Kjelvik <i>et al</i> , 2014	***	**	**	7
Liang <i>et al</i> , 2016	****	*	***	8
Hagemeier <i>et al</i> , 2016	****	**	***	9
Vasavada <i>et al</i> , 2017	****	*	***	8
Umeda-kameyama <i>et al</i> , 2017	****	*	***	8
Quarmley <i>et al</i> , 2017	****	*	***	8
Tonacci <i>et al</i> , 2017	****	**	***	9
Thompson <i>et al</i> , 2017	****	*	***	8
Reijs <i>et al</i> , 2017	****	**	***	9
Kreisl <i>et al</i> , 2018	****	**	***	9
Woodward <i>et al</i> , 2018	****	**	***	9
Wu <i>et al</i> , 2019	***	**	***	8
Lu <i>et al</i> , 2019	****	**	***	9
Doorduijn <i>et al</i> , 2019	****	*	***	8
Kim <i>et al</i> , 2020	****	*	***	8
Zhao <i>et al</i> , 2020	***	**	***	8
Wang <i>et al</i> , 2021	****	**	***	9

### Meta分析结果

轻度认知损害 *vs.* 健康对照 有20项研究共报告了1 717名MCI和3 181名健康对照者的嗅觉识别能力测试结果。研究异质性较大( $I^2=67\%$ 且 $P<0.01$ ),使用随机效应模型合并效应值,结果显示MCI组的OI评分显著低于健康对照组( $SMD=-0.80$ ,  $95\%CI: -0.94\sim-0.67$ )(图2A)。漏斗图对称性差(图3),结合Egger检验结果提示可能存在发表偏倚,故使用剪补法进行校正,基于随机效应模型的合并效应值无明显变化( $SMD=-0.66$ ,  $95\%CI: -0.79\sim-0.52$ ,  $I^2=71.1\%$ ),提示发表偏倚影响虽然存在,但对Meta分析的结果影响较小。

阿尔茨海默病 *vs.* 轻度认知损害 有14项研究共报告了1 322名AD和930名MCI患者的嗅觉功能。研究异质性较大( $I^2=74\%$ 且 $P<0.01$ ),使用随机效应模型合并效应值,结果显示两组间OI评分的差异有统计学意义,AD组的OI评分显著低于MCI组( $SMD=-0.74$ ,  $95\%CI: -0.94\sim-0.54$ )(图2B)。漏斗图对称性好(图3),且Egger检验 $P>0.05$ ,表明研究无发表偏倚。

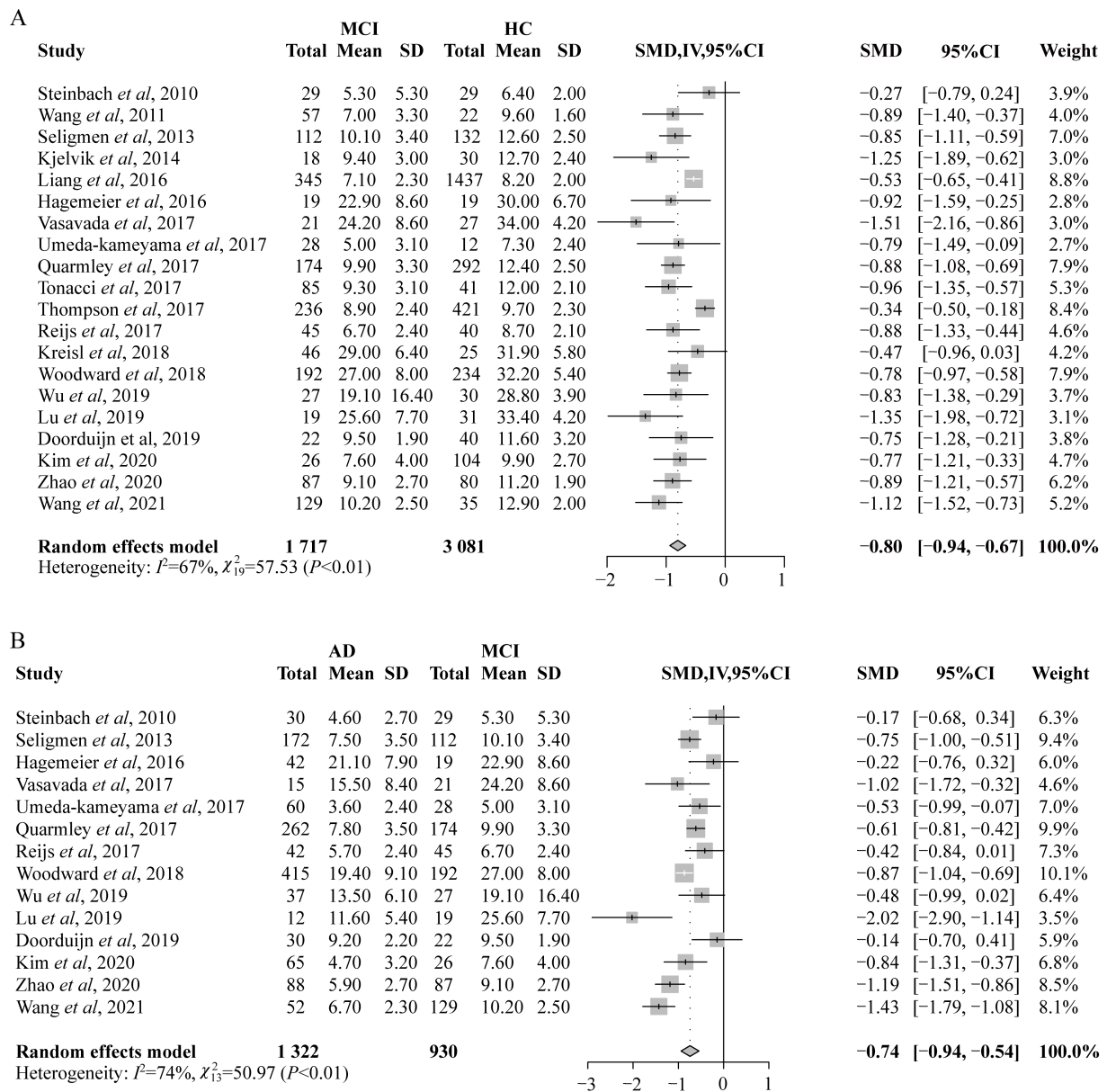
亚组分析 基于上述两组Meta分析结果,我们将纳入研究按照国家和地区、人群年龄差异和性别特征的差异分层后进行亚组分析。结果发现来源于东亚国家的人群与来源于欧美国家的人群间合并SMD的差异无统计学意义(图4),也未发现按人群年龄差异(图5)和性别组成差异(图6)分层的亚组间合并SMD的差异有统计学意义。

敏感性分析 基于上述两组Meta分析结果,使用留一法进行敏感性分析,逐一剔除各项研究,结果表明Meta分析结果稳定( $P<0.001$ ,图7)。

## 讨 论

本研究基于Meta分析的方法,综合分析了近十年来新发表文献的研究结果,发现健康对照者、MCI人群和AD人群的嗅觉识别能力呈阶梯下降趋势,提示嗅觉功能的下降可能与认知受损程度相关,且两者的关系不受研究人群种族的影响。研究报道,AD的典型病理特征包括 $\beta$ -淀粉样蛋白在神经细胞外异常沉积形成老年斑块,以及tau蛋白的异常磷酸化形成的神经元纤维缠结遍及嗅觉通路,这可能是AD患者在疾病进展过程中(包括MCI阶段)伴发嗅觉障碍的原因之一<sup>[40]</sup>。

本研究所纳入的20篇研究经NOS质量评价均为6星及以上的高质量研究,但所得结论并不一致。其中,有2篇研究<sup>[22,41]</sup>显示MCI组与健康对照组间OI评分无显著差异,有5篇研究<sup>[22,27,32,35,37]</sup>结果显示AD患者与MCI患者间的OI评分差异无统计学意义。前期已有Meta分析对AD/MCI与嗅觉功能的关系进行论述。Jung等<sup>[9]</sup>对2017年7月之前的12篇相关文献进行了Meta分析,发现MCI患者的标化嗅觉识别分数较AD患者高0.71,为中等程度变化( $0.5<Cohen'd<0.8$ )。Kotecha等<sup>[10]</sup>开展的Meta分析(文献检索截止到2017年)显示,与认知功能正常人群相比,AD患者和MCI患者的嗅觉识别功能均有较大程度的下降( $Cohen's d>0.8$ ),且AD患者OI分数下降程度( $Cohen's d=1.63$ )显著高于MCI患者( $Cohen's d=0.81$ )。王芸等<sup>[8]</sup>的研究只讨论了AD与健康对照者的嗅觉功能,且所纳入的研究未对嗅觉功能的测量方法的可比性进行限制,与我们的研究结果不具有可比性。虽然本研究更新后的Meta分析的主要结果和结论与之前的Meta分析基



A: MCI vs. HC; B: AD vs. MCI.

图2 嗅觉识别能力比较森林图

Fig 2 Forest plot comparing olfactory identification ability

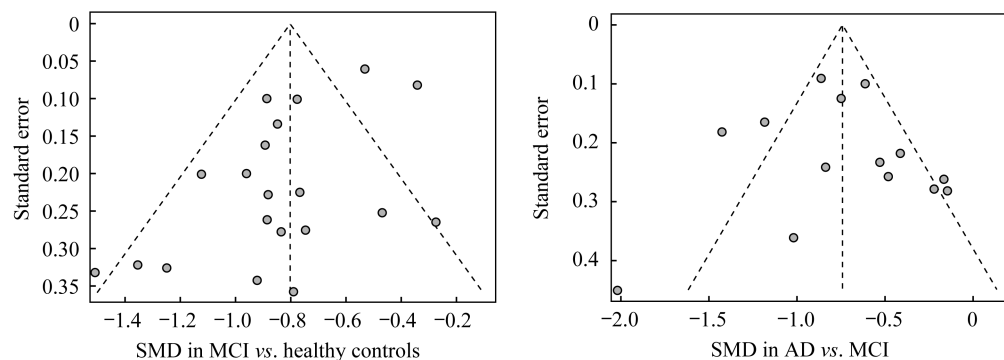
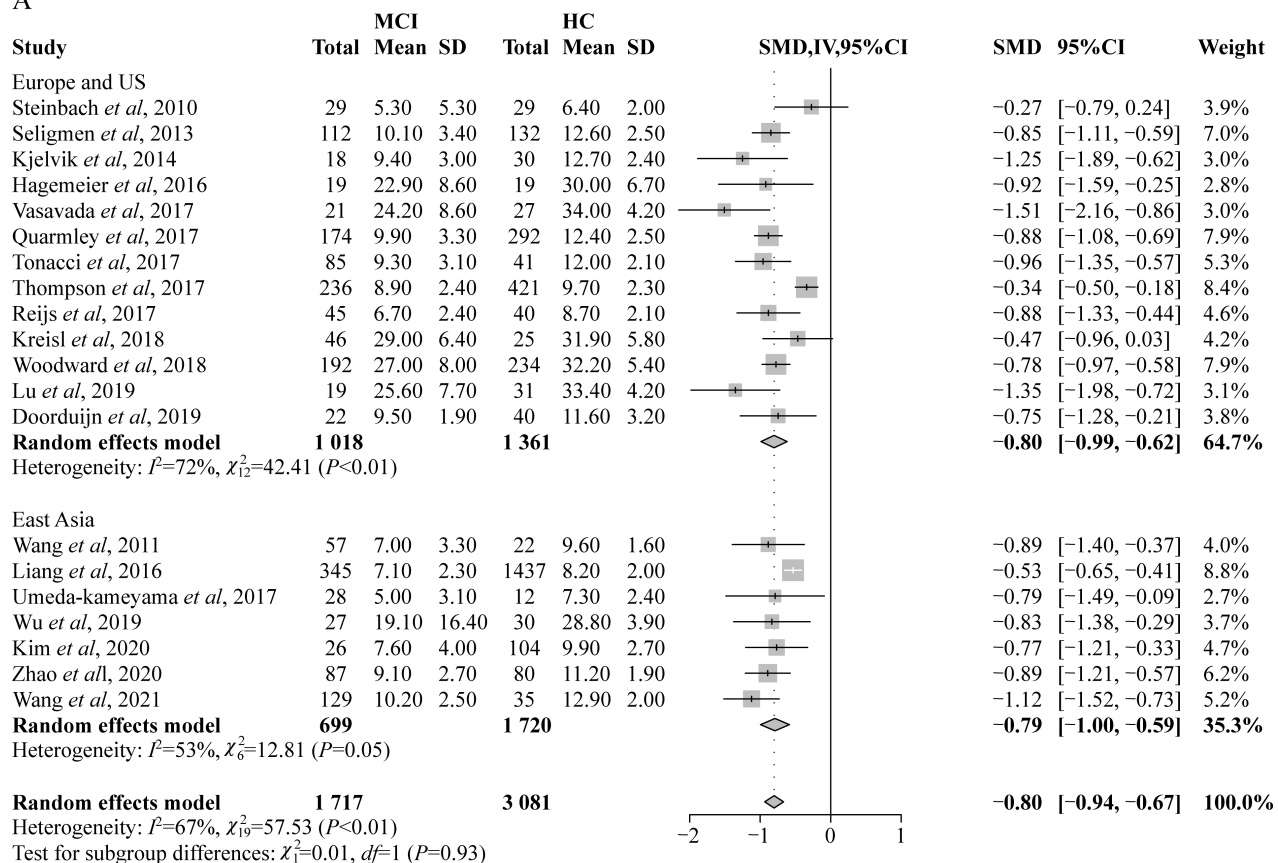


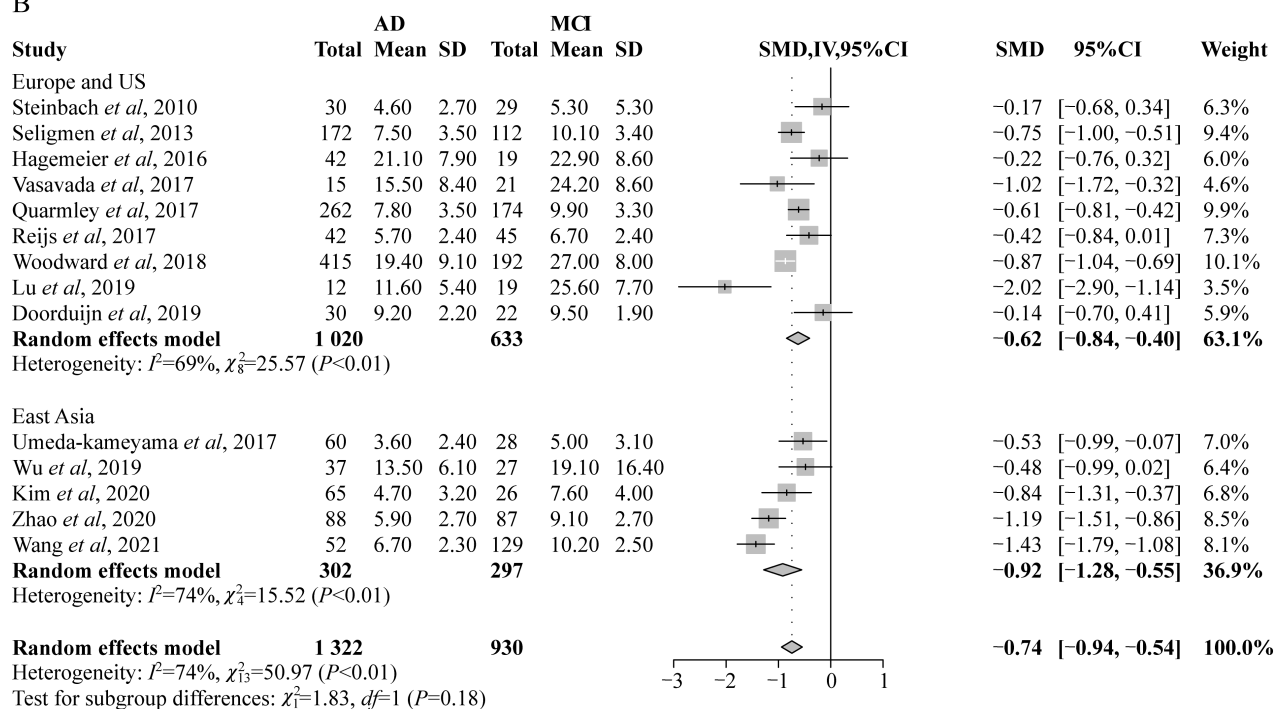
图3 发表偏倚漏斗图

Fig 3 Funnel plot of the publication bias

## A



## B



A: MCI vs. HC; B: AD vs. MCI.

图4 基于地区分层的亚组分析森林图

Fig 4 Forest plot of subgroup analysis based on country

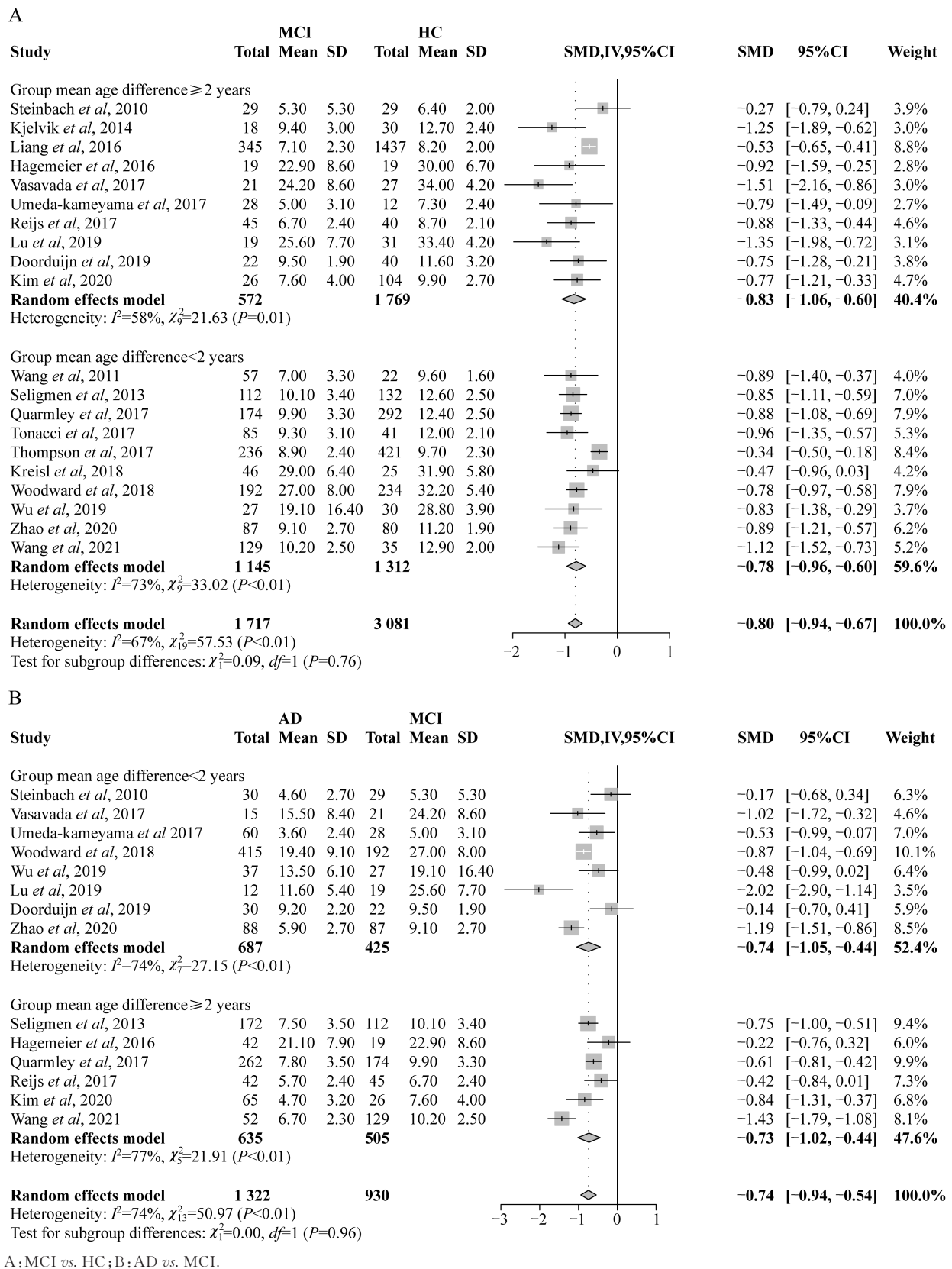
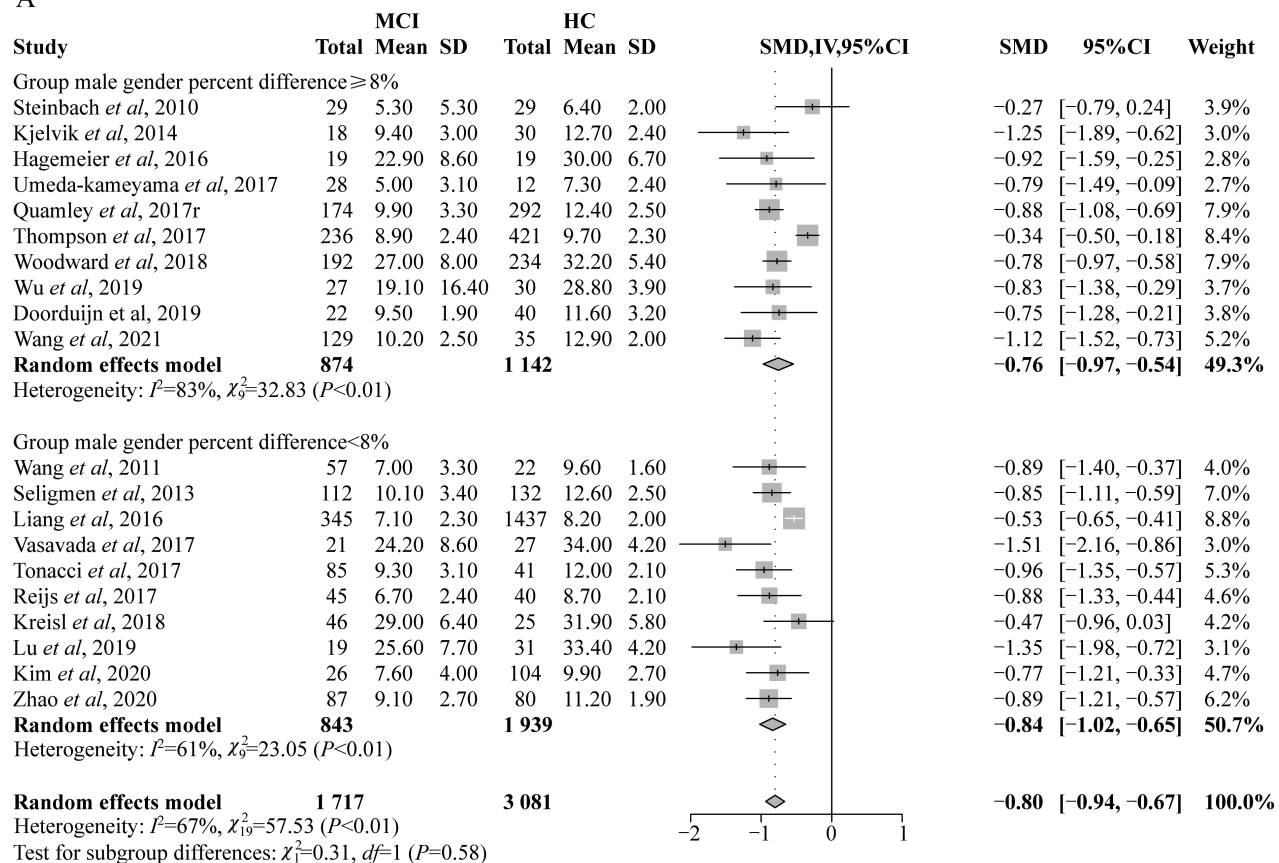


图5 基于组间年龄均数差分层的亚组分析森林图

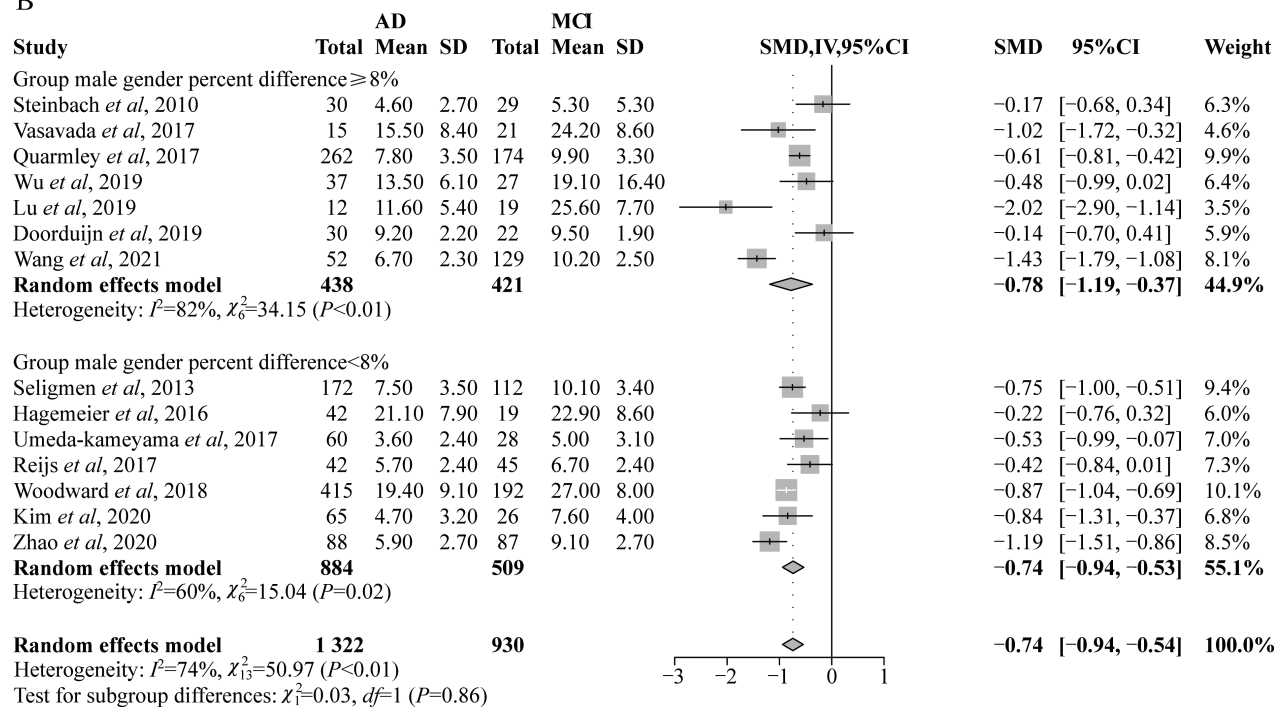
Fig 5 Forest plot of subgroup analysis based on group mean age difference



## A



## B



A: MCI vs. HC; B: AD vs. MCI.

图6 基于组间男性占比差异分层的亚组分析森林图

Fig 6 Forest plot of subgroup analysis based on group male gender percent difference

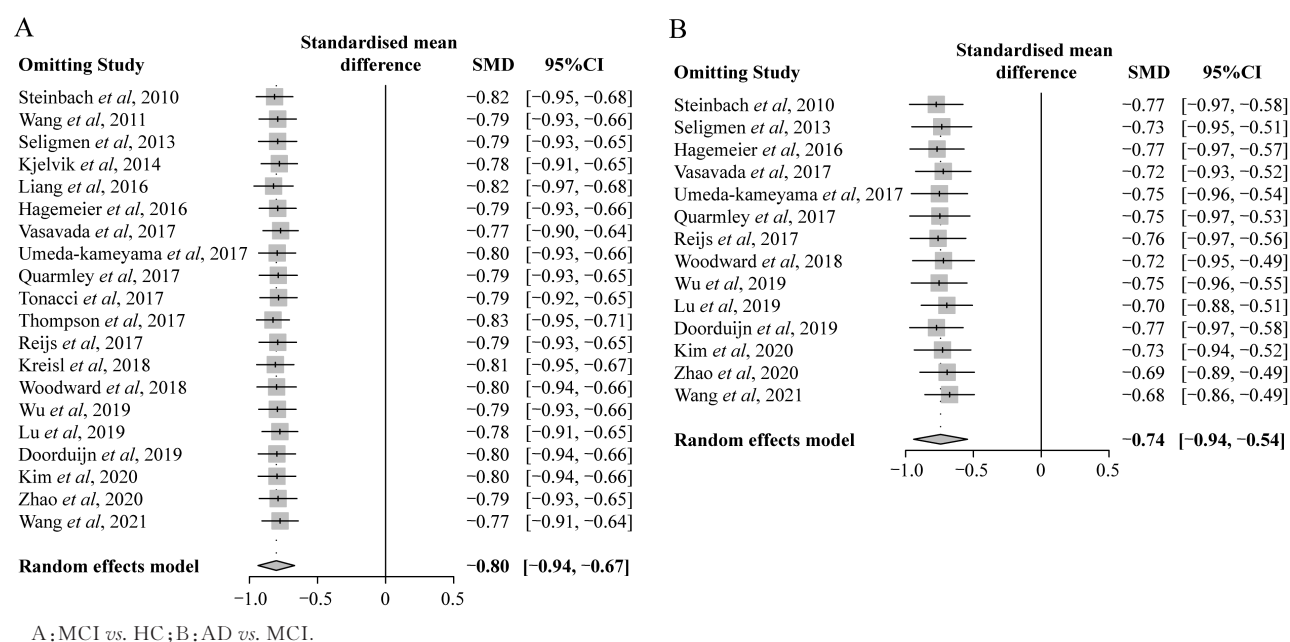


图7 敏感性分析森林图

Fig 7 Forest plot of sensitivity analysis

本一致,但是,我们的研究基于以往Meta研究做出改进,获得了更稳健、更具有推广性的结论。

总体来说,本研究有以下优点:(1)研究分析的样本量较大,在数量上远高于既往同主题Meta研究;(2)纳入了7篇在东亚国家中开展的研究,涵盖了更多种族人群;(3)设立了更严格的入排标准,尤其是限定纳入的研究必须是使用更加标准可比的嗅觉识别测试的研究(如排除了测试方法与UPSIT等可比性差的MRI评分法,排除了嗅棒数目少于10的研究),一定程度减少了潜在的异质性;(4)文献检索更全面和广泛。我们所纳入的20篇研究中,仅有7篇与以往Meta研究重合,此外,我们发现了6篇发表于2018年以前但未被之前的Meta研究纳入的文献。

本研究的也存在一些局限性:(1)所纳入的研究仅来自公开发表的文献,难以避免发表偏倚的存在。虽然在“MCI vs. 健康对照”的Meta分析检测出发发表偏倚,但经剪补法校正后,合并效应值变化不明显,提示发表偏倚的影响有限。(2)虽然纳入的都是高质量文献,且设立了较严格的入排标准,但仍发现了较大的异质性。进行敏感性分析和亚组分析后,仍未发现异质性来源。提示异质性可能更多来源于临床设计或研究方法的多样性与差异,比如参与者来源(部分研究健康对照者的来源不同)、AD和MCI患者诊断标准的差异和其他未知的人群特征的差异(受教育程度、遗传背景等)等。此外,

遗传因素、吸烟饮酒等不良生活习惯、头部鼻部的疾病或损伤、甚至是病毒感染(如COVID-19)都可能引发嗅觉障碍,有可能成为影响异质性大小的潜在因素。(3)本研究仅开展了对病例对照研究或横断面研究的Meta分析,未对嗅觉与认知功能相关的队列研究的研究结果进行定量综合评价,无法证实嗅觉减退与痴呆之间的因果关系。

本研究的结论支持OI测试可能可以作为检测认知下降和筛查AD等神经退行性疾病的工具,且在不同人群中均具有一定的临床价值。但OI测试是否能作为认知功能降低的特异性筛查还有待证明。在今后的研究中,应开展更大样本量、覆盖更广大人群的前瞻性队列研究,以获取更可靠、更具有推广性的研究结论。

**作者贡献声明** 杨先意 课题构思与设计,数据整理与统计,结果分析、制作图表和解释,论文撰写。罗凌风 数据收集、整理和核查,论文修订。黄秋敏 数据核查与质量把控,论文修订。孙仲汉 课题构思与设计,数据核查与质量把控,论文修订。郑琰 课题构思与设计,获取资助,监督指导,论文修订。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] LANE CA, HARDY J, SCHOTT JM. Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70.
- [ 2 ] ALZHEIMER'S A. 2016 Alzheimer disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 459-509.
- [ 3 ] MATTHEWS KA, XU W, GAGLIOTI AH, *et al.* Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015—2060) in adults aged  $\geq 65$  years [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(1): 17-24.
- [ 4 ] PETERSEN RC, ROBERTS RO, KNOPMAN DS, *et al.* Mild cognitive impairment: ten years later [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(12): 1447-1455.
- [ 5 ] DRAGO V, BABILONI C, BARTRES-FAZ D, *et al.* Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26 (Suppl 3): 159-199.
- [ 6 ] ROBERTS RO, CHRISTIANSON TJ, KREMERS WK, *et al.* Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and alzheimer disease dementia [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(1): 93-101.
- [ 7 ] ATANASOVA B, MONDON K, DREYFUSS L, *et al.* Hedonic assessment of odors: a comparison of two sensory scales for use with Alzheimer's disease patients and elderly individuals [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(3): 929-938.
- [ 8 ] 王芸, 杜艳军, 田青, 等. 嗅觉障碍与阿尔茨海默病关系的 Meta 分析 [J]. *湖北中医杂志*, 2018, 40(12): 3-8.
- [ 9 ] JUNG HJ, SHIN IS, LEE JE. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(2): 362-369.
- [ 10 ] KOTTECHA AM, CORRÊA DC, FISHER KM, *et al.* Olfactory dysfunction as a global biomarker for sniffing out alzheimer's disease: a Meta-analysis [J]. *Biosensors (Basel)*, 2018, 8(2): 41.
- [ 11 ] BATHINI P, BRAI E, AUBER LA. Olfactory dysfunction in the pathophysiological continuum of dementia [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 100956.
- [ 12 ] FENG G, ZHUANG Y, YAO F, *et al.* Development of the Chinese smell identification test [J]. *Chem Senses*, 2019, 44 (3): 189-195.
- [ 13 ] KOBAYASHI M, SAITO S, KOBAYAKAWA T, *et al.* Cross-cultural comparison of data using the odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) [J]. *Chem Senses*, 2006, 31(4): 335-342.
- [ 14 ] HONG SM, PARK IH, KIM KM, *et al.* Relationship between the Korean version of the Sniffin' stick test and the T&T olfactometer in the Korean population [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2011, 4(4): 184-187.
- [ 15 ] UMEDA-KAMEYAMA Y, ISHII S, KAMEYAMA M, *et al.* Heterogeneity of odorant identification impairment in patients with Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4798.
- [ 16 ] KIM HR, KIM SM, SEONG W, *et al.* Cut-off scores of an olfactory function test for mild cognitive impairment and dementia [J]. *Psyc Invest*, 2020, 17(10): 1021-1030.
- [ 17 ] STROUP DF, BERLIN JA, MORTON SC, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group [J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012.
- [ 18 ] ZHANG X, TAN R, LAM WC, *et al.* PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses) extension for Chinese herbal medicines 2020 (PRISMA-CHM 2020) [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(6): 1279-1313.
- [ 19 ] STANG A, JONAS S, POOLE C. Case study in major quotation errors: a critical commentary on the Newcastle-Ottawa scale [J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(11): 1025-1031.
- [ 20 ] SHU CH, YUAN BC. Assessment of odor identification function in Asia using a modified "Sniffin' Stick" odor identification test [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265(7): 787-790.
- [ 21 ] SARA BALDUZZI GR, SCHWARZER GUIDO. How to perform a meta-analysis with {R}: a practical tutorial [J]. *Evidence-Based Mental Health*, 2019, 22: 153-160.
- [ 22 ] STEINBACH S, HUNDT W, VAITL A, *et al.* Taste in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *J Neurol*, 2010, 257(2): 238-246.
- [ 23 ] 王智樱 徐群, 陈刚, 等. 轻度认知障碍患者嗅觉和认知变化的 2 年前瞻性观察 [J]. *中华临床医师杂志*, 2016, 10(11): 2.
- [ 24 ] SELIGMAN SC, KAMATH V, GIOVANNETTI T, *et al.* Olfaction and apathy in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults [J]. *Ageing Ment Health*, 2013, 17(5): 564-570.
- [ 25 ] KJELVIK G, SALTVEDT I, WHITE LR, *et al.* The brain structural and cognitive basis of odor identification deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 168.
- [ 26 ] LIANG X, DING D, ZHAO Q, *et al.* Association between olfactory identification and cognitive function in community-dwelling elderly: the Shanghai aging study [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 199.
- [ 27 ] HAGEMEIERS J, WOODWARD MR, RAFIQUE UA, *et al.* Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy [J]. *Psychiatry*

- Res Neuroimaging*, 2016, 255: 87-93.
- [28] VASAVADA MM, MARTINEZ B, WANG J, *et al.* Central olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a functional MRI study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(1): 359-368.
- [29] QUARMLEY M, MOBERG PJ, MECHANIC-HAMILTON D, *et al.* Odor identification screening improves diagnostic classification in incipient Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(4): 1497-1507.
- [30] TONACCI A, BRUNO RM, GHIADONI L, *et al.* Olfactory evaluation in mild cognitive impairment: correlation with neurocognitive performance and endothelial function [J]. *Eur J Neurosci*, 2017, 45(10): 1279-1288.
- [31] THOMPSON CL, HENRY JD, RENDELL PG, *et al.* Prospective memory function and cue salience in mild cognitive impairment: Findings from the Sydney Memory and Ageing Study [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2017, 39(10): 941-953.
- [32] REIJS BLR, RAMAKERS I, ELIAS-SONNENSCHEN L, *et al.* Relation of odor identification with Alzheimer's disease markers in cerebrospinal fluid and cognition [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(3): 1025-1034.
- [33] KREISL WC, JIN P, LEE S, *et al.* Odor identification ability predicts PET amyloid status and memory decline in older adults [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(4): 1759-1766.
- [34] WOODWARD MR, HAFEEZ MU, QI Q, *et al.* Odorant item specific olfactory identification deficit may differentiate alzheimer disease from aging [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018, 26(8): 835-846.
- [35] WU X, GENG Z, ZHOU S, *et al.* Brain structural correlates of odor identification in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease revealed by magnetic resonance imaging and a Chinese olfactory identification test [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 842.
- [36] LU J, YANG QX, ZHANG H, *et al.* Disruptions of the olfactory and default mode networks in Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(7): e01296.
- [37] DOORDUIJN AS, DE VAN DER SCHUEREN MAE, DE REST OVAN, *et al.* Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls: the NUDAD project [J]. *J Neurol*, 2020, 267(1): 144-152.
- [38] ZHAO A, LI Y, YAN Y, *et al.* Increased prediction value of biomarker combinations for the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 30.
- [39] WANG Q, CHEN B, ZHONG X, *et al.* Olfactory dysfunction is already present with subjective cognitive decline and deepens with disease severity in the Alzheimer's disease spectrum [J]. *JAD*, 2021, 79(2): 585-595.
- [40] HYMAN BT, ARRIAGADA PV, HOESEN GWVAN. Pathologic changes in the olfactory system in aging and Alzheimer's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 640: 14-19.
- [41] CHURNIN I, QAZI J, FERMIN CR, *et al.* Association between olfactory and gustatory dysfunction and cognition in older adults [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019, 33(2): 170-177.

(收稿日期:2021-05-13; 编辑:王蔚)