

儿童膀胱过度活动综合征与过敏的相关性分析

王宁宁¹, 孙爱民², 杜悦¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏风湿科, 沈阳 110004; 2. 新民市妇婴医院儿科, 沈阳 110311)

摘要 **目的** 评价儿童膀胱过度活动综合征(OAB)与过敏的相关性。**方法** 回顾性分析2020年1月至2022年1月于中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏风湿科门诊诊断为OAB的663例儿童患者的临床特点,采用logistic回归分析儿童OAB的危险因素,评价抗组胺药物治疗儿童OAB的效果。收集部分OAB患儿血液及尿液标本,分析其中缓激肽和P物质水平。**结果** 湿疹史、荨麻疹史、皮肤瘙痒史、蚊虫叮咬史、过敏性鼻炎史、过敏性咳嗽(含哮喘)史、食物过敏史、便秘史、血总IgE水平是儿童OAB的危险因素($P < 0.05$)。抗组胺药物治疗儿童OAB的有效率为95.5%,未发生不良反应,提示抗组胺治疗对儿童OAB的疗效及安全性良好,抗组胺治疗无效组OAB儿童合并荨麻疹的比例更高($P < 0.05$)。抗组胺治疗有效组OAB患儿血总IgE水平高于无效组($P < 0.05$)。此外,OAB患儿尿液中缓激肽水平较正常儿童明显升高($P < 0.05$),P物质水平未见明显升高($P > 0.05$)。**结论** 儿童OAB与过敏状态有关,既往呼吸道、消化道和皮肤过敏以及血总IgE水平升高是儿童OAB的危险因素。抗组胺药物治疗儿童OAB安全有效。尿液中缓激肽与儿童OAB发病相关。

关键词 膀胱过度活动综合征; 特应性体质; 缓激肽; P物质

中图分类号 R72 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2024)10-0939-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241009.1616.026>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.10.012

Correlation between overactive bladder and allergies in children

WANG Ningning¹, SUN Aimin², DU Yue¹

(1. Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Department of Pediatric, Xinmin Maternal and Child Hospital, Shenyang 110311, China)

Abstract **Objective** To assess the clinical correlation between overactive bladder (OAB) and allergies in children. **Methods** The clinical characteristics of 663 children diagnosed with OAB in outpatient clinics between January 2020 and January 2022 were retrospectively analyzed, and logistic regression was used to analyze the risk factors for OAB and evaluate the effect of antihistamine drugs on OAB. Blood and urine samples of some children with OAB were collected to analyze the expression levels of bradykinin and substance P. **Results** A history of eczema, urticaria, pruritus, mosquito bites, allergic rhinitis, allergic cough with asthma, food allergies, constipation, and total blood IgE levels were risk factors for OAB in children ($P < 0.05$). The efficacy rate of antihistamine treatment in children with OAB was 95.5%, and no adverse reactions were observed, indicating that the efficacy and safety of OAB in children receiving antihistamine treatment were good, and the proportion of children with OAB and urticaria in the antihistamine treatment group was higher ($P < 0.05$). The total blood IgE levels in children with OAB in the effective group of antihistamine treatment were higher than those in the ineffective group ($P < 0.05$). In addition, the expression level of bradykinin in the urine of children with OAB was significantly higher than in healthy children ($P < 0.05$), while the level of substance P was not significantly increased ($P > 0.05$). **Conclusion** OAB in children are related to their allergic status, children's previous respiratory, digestive tract, and skin allergies, and significantly elevated blood IgE levels are risk factors for OAB in children. Antihistamine treatment of OAB in children is safe and effective. OAB in children may be related to urine bradykinin.

Keywords overactive bladder; atopic constitution; bradykinin; substance P

膀胱过度活动综合征(overactive bladder, OAB)是儿童最常见的下尿路症状综合征,以尿急为主要

特征,通常伴有尿频和夜尿症状,伴或不伴急迫性尿失禁,无尿路感染或其他明确的病理改变^[1]。我国5~14岁儿童OAB总体患病率为9.01%,低于西方国家^[2]。OAB病因尚不清楚,可能由多种潜在的病理生理机制引起,包括肌源性或神经源性逼尿肌过度活动、尿路上皮/尿路上皮下层炎症或致敏,以及膀胱

作者简介:王宁宁(1998-),女,医师,硕士。

通信作者:杜悦, E-mail: duy@sj-hospital.org

收稿日期:2023-07-07

网络出版时间:2024-10-10 14:54:30

传入信号异常,此外,代谢综合征、情感障碍、性激素缺乏、尿微生物群、胃肠功能也参与OAB的发病^[3-5]。缓激肽(bradykinin, BK)及P物质(substance P, SP)可作为炎症及过敏介质参与皮肤和消化道过敏反应。近年来,临床工作中发现部分OAB患儿合并过敏症状,经抗组胺治疗后症状明显好转。因此,本研究拟分析儿童OAB的危险因素,评价行为治疗无效儿童OAB抗组胺治疗效果,同时,检测OAB患儿血液及尿液中BK和SP的表达水平,探讨儿童OAB与过敏的关系,旨在为儿童OAB发病机制和治疗提供新的思路和方法。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择2020年1月至2022年1月于中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏风湿科门诊诊断为OAB的患儿作为OAB组。纳入标准:符合国际儿童尿控协会定义的OAB诊断标准(依赖于OABSS评分标准,尿急得分 ≥ 2 分,且总分 ≥ 3 分)。排除标准:泌尿系统感染、结石、肿瘤、糖尿病、尿崩症等器质性疾病,合并其他系统疾病及口服其他药物史。选择我院发育儿科门诊无OAB的同期健康体检儿童作为对照组。本研究获得中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准(2021PS581K)。所有研究对象家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集:包括性别、年龄、湿疹史、荨麻疹史、皮肤瘙痒史、蚊虫叮咬史、过敏性鼻炎史、过敏性咳嗽(含哮喘)史、食物过敏史、便秘史。所有OAB患儿均行血常规、血IgE测定、尿常规、肾功能检查,泌尿系统超声检查。

1.2.2 治疗及疗效评估:对OAB患儿及其家属给予家庭教育、液体摄入管理、定时排尿及便秘管理等行为干预治疗。对于无改善患儿,继续行为干预的同时,给予地氯雷他定或左西替利嗪口服抗组胺治疗,口服剂量遵照说明书。所有患儿记录排尿日记,治疗后2周随访。患儿在接受抗组胺治疗前后进行OABSS评分,并根据治疗后OABSS评分有无改善进行分组。

1.2.3 BK和SP检测:收集部分OAB组患儿及对照组健康儿童的血液及尿液。应用酶联免疫吸附实验测定血液及尿液中BK和SP的浓度。尿液结果用同一标

本的肌酐(creatinine, Cr)值标准化,以消除尿液浓度对BK和SP浓度的影响。BK和SP检测操作步骤严格按照操作说明书进行。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较用 t 检验;不符合正态分布的连续计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,2组间比较用Mann-Whitney U 检验;计数资料采用百分比(%)表示,组间比较用 χ^2 检验或Fisher's精确概率法。对单因素分析结果有意义的自变量进一步行二元logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究OAB组共纳入OAB病例663例,其中男344例,女319例,平均年龄(5.45 ± 2.21)岁;对照组共纳入健康体检儿童406例,其中男231例,女175例,平均年龄(5.81 ± 3.31)岁。2组性别构成和年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 儿童OAB的危险因素

2.2.1 单因素分析:结果显示,2组湿疹史、荨麻疹史、皮肤瘙痒史、蚊虫叮咬史、过敏性鼻炎史、过敏性咳嗽(含哮喘)史、食物过敏史、便秘史、血总IgE水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2.2 二元logistic回归分析:将上述单因素分析有统计学意义的影响因素纳入二元logistic回归模型。结果显示,湿疹史($OR = 8.820$)、荨麻疹史($OR = 3.483$)、皮肤瘙痒史($OR = 4.610$)、蚊虫叮咬史($OR = 3.677$)、过敏性鼻炎史($OR = 2.406$)、过敏性咳嗽(含哮喘)史($OR = 2.713$)、食物过敏史($OR = 2.226$)、便秘史($OR = 2.439$)、血总IgE水平($OR = 1.032$)是儿童OAB的危险因素。见表2。

2.3 抗组胺治疗效果

2.3.1 抗组胺治疗前后OABSS评分结果:663例OAB患儿首诊时均给予行为干预治疗2周,其中198例患儿OAB症状得到控制。其余465例无改善患儿(包括轻度OAB 76例,中度OAB 314例,重度OAB 75例)接受了抗组胺药物治疗,其中444例治疗后2周随访时症状好转(有效率95.5%)。接受抗组胺治疗前后OABSS评分比较见表3。所有患儿未见不良反应。

表1 OAB危险因素单因素分析
Tab.1 Univariate analysis of OAB risk factors

Factor	OAB group (n = 663)	Control group (n = 406)	χ^2/Z	P
Eczema [n(%)]	436 (65.8)	46 (11.3)	301.325	<0.001
Urticaria [n(%)]	152 (22.9)	22 (5.4)	47.848	<0.001
Pruritus [n(%)]	336 (50.7)	40 (9.9)	184.069	<0.001
Mosquito bites [n(%)]	164 (24.7)	18 (4.4)	73.470	<0.001
Allergic rhinitis [n(%)]	148 (36.5)	16 (3.9)	74.210	<0.001
Allergic cough with asthma [n(%)]	132 (19.9)	17 (4.2)	51.889	<0.001
Food allergy [n(%)]	154 (23.2)	24 (5.9)	54.405	<0.001
Constipation [n(%)]	74 (11.2)	19 (4.6)	13.318	<0.001
Total blood IgE level (IU/mL)	55.61 (22.610-138.500)	16.35 (9.868-25.963)	-16.007	<0.001

表2 OAB危险因素二元logistic回归分析
Tab.2 Binary logistic regression analysis of OAB risk factors

Variable	B	Wald	P	Exp (B)	95%CI	
					Lower limit value	Higher limit value
Eczema	2.117	103.291	<0.001	8.820	5.796	13.422
Urticaria	1.248	14.937	<0.001	3.483	1.850	6.558
Pruritus	1.528	41.164	<0.001	4.610	2.890	7.353
Mosquito bites	1.302	14.658	<0.001	3.677	1.888	7.161
Allergic rhinitis	0.878	5.751	0.016	2.406	1.174	4.930
Allergic cough with asthma	0.998	7.998	0.005	2.713	1.358	5.417
Food allergy	0.818	6.787	0.009	2.226	1.225	4.192
Constipation	0.891	5.869	0.015	2.439	1.186	5.016
Total blood IgE level	0.032	67.937	<0.001	1.032	1.025	1.040

表3 抗组胺治疗前后OABSS评分
Tab.3 Comparison of OABSS score before and after antihistamine treatment

Group	Before treatment	After treatment	t	P
Mild OAB	4.25 ± 0.64	0.25 ± 0.84	33.248	<0.001
Moderate OAB	7.82 ± 1.93	0.61 ± 1.90	54.277	<0.001
Severe OAB	12.37 ± 0.78	0.75 ± 2.34	40.844	<0.001

2.3.2 抗组胺治疗效果影响因素分析:根据治疗后OABSS评分有无改善(治疗前后OABSS评分差值 ≥ 3 为有改善^[6]),将接受抗组胺治疗的OAB患儿分为治疗有效组和无效组。2组年龄、性别及是否有湿疹、皮肤瘙痒、蚊虫叮咬过敏、过敏性鼻炎、过敏性咳嗽(含哮喘)、食物过敏、便秘比较,均无统计学差异($P > 0.05$)。抗组胺治疗无效组合并荨麻疹的比例高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗组胺治疗有效组血总IgE水平高于无效组,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。见表4。

2.4 OAB患儿血液和尿液中BK和SP水平

收集19例OAB患儿(OAB组)及10例同期体检健康儿童(对照组)的血液及尿液,比较2组血液及尿液中BK及SP水平。结果显示,OAB患儿尿BK水平明显高于健康儿童,差异有统计学意义($P < 0.05$)。OAB患儿血BK和SP及尿SP较健康儿童也有升高趋势,但差异无统计学意义。见表5。

表4 抗组胺治疗有效组与无效组单因素比较分析

Tab.4 Univariate analysis between effective and ineffective antihistamine treatment groups

Chinical feature	Treatment effective group (n = 444)	Treatment ineffective group (n = 21)	$\chi^2/t/Z$	P
OABSS before treatment	7.96 ± 2.599	7.81 ± 2.442	0.263	0.793
Age (year)	5.30 ± 2.062	5.98 ± 2.914	-1.062	0.300
Sex (male/female)	230/214	11/10	0.003	0.959
Eczema (yes/no)	321/123	16/5	0.152	0.696
Urticaria (yes/no)	103/341	10/11	6.501	0.011
Pruritus (yes/no)	251/193	12/9	0.003	0.956
Mosquito bites (yes/no)	115/329	6/15	0.074	0.785
Allergic rhinitis (yes/no)	117/327	4/17	0.556	0.456
Allergic cough with asthma (yes/no)	101/343	5/16	0.013	0.910
Food allergy (yes/no)	120/324	4/17	0.653	0.419
Constipation (yes/no)	44/400	2/19	0.003	0.954
Total blood IgE level (IU/mL)	55.61 (22.610-138.500)	16.35 (9.866-25.963)	-2.907	0.004

表5 OAB患儿与健康儿童血、尿BK和SP水平比较

Tab.5 Comparison of BK and SP levels in blood and urine of OAB and healthy children

Item	OAB group	Control group	t/Z	P
Blood BK (ng/mL)	3 262.637 (2 062.118-5 515.468)	3 910.349 (2 047.789-5 446.862)	97	0.946
Blood SP (pg/mL)	437.49 ± 268.900	448.15 ± 251.188	-0.100	0.921
Urine BK (ng/mL)	0.351 (0.127-0.963)	0.104 (0.075-0.174)	142	0.031
Urine SP (pg/mL)	0.002 (0.000-0.030)	0.043 (0.010-0.063)	53.5	0.056

3 讨论

OAB作为儿童常见病,病因尚未明确。膀胱逼尿肌、尿路上皮/尿路上皮下层、尿道和控制膀胱功能的中枢在膀胱传入通路的不同水平共同参与OAB的发病^[3]。尿道黏膜及膀胱传入神经对生理刺激的敏感性增加是OAB发病机制的关键组成部分,OAB患者更能感知膀胱充盈、排尿冲动及疼痛,故OAB具有过敏性疾病的特征^[7]。临床上发现,日间尿频及OAB儿童更容易合并湿疹、荨麻疹、皮肤瘙痒、蚊虫叮咬过敏、过敏性鼻炎、过敏性咳嗽(含哮喘)及食物过敏等特应性症状,且通常伴有血总IgE水平的升高^[8-9]。SOYER等^[10]也发现哮喘儿童尿频、尿急发生率较高。本研究结果显示,湿疹史、荨麻疹史、皮肤瘙痒史、蚊虫叮咬史、过敏性鼻炎史、过敏性咳嗽(含哮喘)史、食物过敏史、便秘史、血总IgE水平是儿童OAB的危险因素,提示儿童OAB与过敏相关,同时也支持OAB与肠道功能性疾病相关便秘高共病发生,其机制可能涉及盆腔器官交叉致敏,即一种盆

腔器官的感觉过敏通过共享的神经通路触发另一种盆腔器官的神经源性炎症和致敏^[11]。

GRUNDY等^[12]首次证实组胺可通过组胺H1受体(histamine H1 receptor,HRH1)、瞬时受体电位香草酸1型(transient receptor potential vanilloid-1,TRPV1)的介导,诱导产生膀胱扩张的外周和中枢超敏反应。组胺通过与HRH1和TRPV1的相互作用增强膀胱传入纤维对膀胱扩张的敏感性,这种超敏反应转化为增加的脊髓感觉输入和激活,促进更频繁的排尿反射,从而导致膀胱感觉过度。左西替利嗪和地氯雷他定作为HRH1拮抗剂,选择性拮抗HRH1,从而发挥对OAB的治疗作用。本研究中,抗组胺药物治疗儿童OAB的有效率为95.5%,未见不良反应出现,提示抗组胺治疗儿童OAB的疗效及安全性良好,进一步支持儿童OAB与过敏相关。本研究还发现,抗组胺治疗效果与OAB患儿的年龄、性别无关,抗组胺治疗无效OAB儿童合并荨麻疹的比例更高,抗组胺治疗有效OAB儿童血总IgE水平高于无效组。

BK是一种广泛分布于肾脏、胰腺和中枢神经系

统等的生物活性肽,可释放至血液中,参与心血管、肾脏、凝血等正常生理过程;另外,BK在疼痛、炎症、高血压、血管通透性改变、肿瘤及过敏等诸多病理过程中也起着非常重要的作用。BK作为一种尿路上皮调节剂,通过调节包括乙酰胆碱、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、一氧化氮、神经源性生长因子(neurogenic growth factor, NGF)在内的尿路上皮源性介质的释放,允许尿路上皮对化学和机械刺激产生反应^[13]。在小鼠动物模型中,外源性BK作用于正常膀胱上皮b2受体及炎症性膀胱上皮b1和b2受体,以浓度依赖的方式促进细胞内钙离子内流,导致上皮细胞释放ATP增加,增加释放的ATP以旁分泌的方式作用于邻近传入神经纤维上的P2X2/3受体,致敏膀胱传入神经纤维,引起膀胱的神经源性炎症^[4]。在人类尿路上皮表型中,一方面,BK可通过激活磷脂酶C介导的尿路上皮细胞内钙离子内流,增加膀胱扩张诱导的尿路上皮ATP释放,从而引起膀胱神经源性炎症;另一方面,BK可通过蛋白激酶C介导的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)激活,促进尿路上皮细胞NGF的自发释放,NGF可增强尿路上皮细胞TRPV1的转录表达,TRPV1通过直接刺激传入神经纤维或通过尿路上皮与感觉纤维的相互作用调节膀胱收缩的频率,引起逼尿肌过度活动,从而导致OAB的发生^[14]。激肽受体拮抗剂的应用可改善激肽引起的泌尿系统症状,支持BK对膀胱的病理作用^[15-16]。

SP属于广泛分布于哺乳动物中枢和外周传入神经系统的神经肽家族,通过激活3种不同类型的受体NK1、NK2和NK3产生其生物作用,支配平滑肌、黏膜下层和内脏器官的血管^[5]。SP是有害刺激下感觉神经元释放的主要神经肽,在投射到盆腔器官的初级感觉神经元中合成^[17]。分布于膀胱传入神经的SP通过与NK1受体的相互作用增强排尿反射,增加细胞黏附分子1型介导的炎症细胞黏附和浸润产生的活性氧,影响毒蕈碱受体介导的逼尿肌收缩,从而导致OAB^[5,18]。

研究发现,BK和SP与某些过敏性疾病的发病相关。BK可介导非IgE过敏途径,即通过调节肥大细胞和嗜碱性粒细胞的激活,引起血管扩张和血管

通透性增加,从而引起皮肤的荨麻疹及其他部位的血管神经性水肿^[19-20]。尘室过敏原可直接激活感觉神经元释放SP,SP通过mass相关的G蛋白偶联受体(mass-related G protein coupled receptors, MRGPR) B2诱导肥大细胞脱颗粒,引发特应性皮炎患者2型皮肤炎症^[20]。在哮喘患者中,监测到肺肥大细胞和血清中MRGPRX2表达的上调,SP和血红蛋白激酶-1可通过MRGPRX2引起肥大细胞脱颗粒,参与哮喘的发病^[21]。此外,前期研究^[22]发现,组胺通过HRH1介导的TRPV1在肠道和膀胱中的致敏作用可能是肠易激惹综合征和OAB相似的病理生理机制,TRPV1表达感觉神经元增加释放的SP使表达感觉神经元敏化,导致肠道炎症和膀胱敏感。由此可见,BK和SP与皮肤、气道和肠道过敏相关,两者关联的致敏途径在尿道和膀胱的作用尚不明确。本研究结果证实了OAB患儿尿液中BK水平升高,支持尿液中BK与儿童OAB发病的相关性。

综上所述,本研究表明,湿疹史、荨麻疹史、皮肤瘙痒史、蚊虫叮咬史、过敏性鼻炎史、过敏性咳嗽(含哮喘)史、食物过敏史、便秘史、血总IgE水平是儿童OAB的危险因素。抗组胺治疗对不同程度的儿童OAB均有效,且未见不良反应发生,抗组胺治疗效果与OAB儿童的年龄、性别无关,抗组胺治疗无效组OAB儿童合并荨麻疹的比例更高,抗组胺治疗有效组OAB患儿血总IgE水平高于无效组。抗组胺药物在儿童OAB中应用安全有效,为临床诊疗OAB提供了新方法。此外,本研究证明,OAB儿童患者尿液中BK水平升高,支持尿液中BK与儿童OAB发病的相关性,即BK通过相关病理机制和可能存在的潜在过敏途径导致儿童OAB的发生,进一步验证了儿童OAB与过敏相关。

参考文献:

- [1] AUSTIN PF, BAUER SB, BOWER W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society [J]. *Neurourol Urodyn*, 2016, 35 (4): 471-481. DOI: 10.1002/nau.22751.
- [2] XING D, WANG YH, WEN YB, et al. Prevalence and risk factors of overactive bladder in Chinese children: a population-based study [J]. *Neurourol Urodyn*, 2020, 39 (2): 688-694. DOI: 10.1002/nau.24251.
- [3] PEYRONNET B, MIRONSKA E, CHAPPLE C, et al. A comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: on the way to tai-

- charged nanoemulsions on skin hydration, elasticity and erythema: an in vivo study [J]. *Int J Pharm*, 2006, 307 (2) : 232-238. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.10.002.
- [9] 华伟光, 林惠芬, 王飞. 皮肤刺激的仪器评价 [J]. *日用化学工业*, 2001, 5 (31) : 51-52. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1803.2001.05.018.
- [10] 田燕, 刘玮, 马慧敏, 等. 小剂量长波紫外线多次照射对人体皮肤的影响 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2010, 39 (11) : 677-680. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4963.2010.11.002.
- [11] 王丹, 叶俊儒, 陈力, 等. 他克莫司联合红光对脂溢性皮炎的疗效及其对皮肤生理参数和炎症因子的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46 (6) : 88-92. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.023.
- [12] 蔺茂强, 刘俐, 吕成志. 角质层的含水量及其对皮肤生物功能的影响 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2008, 37 (12) : 816-818. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4963.2008.12.039.
- [13] 张媛, 刘永, 颜敏, 等. 皮肤屏障与皮肤病 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2015, 31 (6) : 368-371.
- [14] FLUHR JW, BEHNE MJ, BROWN BE, et al. Stratum corneum acidification in neonatal skin: secretory phospholipase A2 and the sodium/hydrogen antiporter-1 acidify neonatal rat stratum corneum [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122 (2) : 320-329. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2003.00204.x.
- [15] 何黎. 皮肤屏障与保湿 [J]. *实用医院临床杂志*, 2009, 6 (2) : 25-27. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2009.02.009.
- [16] SCHMID-WENDTNER MH, KORTING HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2006, 19 (6) : 296-302. DOI: 10.1159/000094670.
- [17] KUEHL BL, FYFE KS, SHEAR NH. Cutaneous cleansers [J]. *Skin Therapy Lett*, 2003, 8 (3) : 1-4.
- [18] WOHLRAB J, GEBERT A, NEUBERT RHH. Lipids in the skin and pH [J]. *Curr Probl Dermatol*, 2018, 54 : 64-70. DOI: 10.1159/000489519.

(编辑 陈 姜)

(上接第943页)

- lored treatment [J]. *Eur Urol*, 2019, 75 (6) : 988-1000. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.038.
- [4] CHOPRA B, BARRICK SR, MEYERS S, et al. Expression and function of bradykinin B1 and B2 receptors in normal and inflamed rat urinary bladder urothelium [J]. *J Physiol*, 2005, 562 (Pt 3) : 859-871. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.071159.
- [5] CHIEN CT, YU HJ, LIN TB, et al. Substance P via NK1 receptor facilitates hyperactive bladder afferent signaling via action of ROS [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284 (4) : F840-F851. DOI: 10.1152/ajprenal.00187.2002.
- [6] GOTOH M, HOMMA Y, YOKOYAMA O, et al. Responsiveness and minimal clinically important change in overactive bladder symptom score [J]. *Urology*, 2011, 78 (4) : 768-773. DOI: 10.1016/j.urology.2011.06.020.
- [7] HOMMA Y. OAB symptoms: assessment and discriminator for etiopathology [J]. *Curr Opin Urol*, 2014, 24 (4) : 345-351. DOI: 10.1097/MOU.000000000000060.
- [8] 侯玲, 张洲, 杜悦, 等. 儿童特发性日间尿频的危险因素分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27 (8) : 634-637. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4912.2020.08.016.
- [9] ZHENG Y, ZHANG Z, HOU L, et al. Clinical observation of the correlation between overactive bladder and atopic constitution in children [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9 : 646118. DOI: 10.3389/fped.2021.646118.
- [10] SOYER OU, KILINCOGLU B, SENYÜCEL MF, et al. Dysfunctional voiding in children with asthma [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98 (4) : 312-314. DOI: 10.1136/archdischild-2012-301867.
- [11] PANICKER JN, MARCELISSEN T, VON GONTARD A, et al. Bladder-bowel interactions: do we understand pelvic organ cross-sensitization? International Consultation on Incontinence Research Society (ICI-RS) 2018 [J]. *Neurourol Urodyn*, 2019, 38 (Suppl 5) : S25-S34. DOI: 10.1002/nau.24111.
- [12] GRUNDY L, CALDWELL A, GARCIA CARABALLO S, et al. Histamine induces peripheral and central hypersensitivity to bladder distension via the histamine H1 receptor and TRPV1 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318 (2) : F298-F314. DOI: 10.1152/ajprenal.00435.2019.
- [13] DE GROAT WC. Highlights in basic autonomic neuroscience: contribution of the urothelium to sensory mechanisms in the urinary bladder [J]. *Auton Neurosci*, 2013, 177 (2) : 67-71. DOI: 10.1016/j.autneu.2013.03.010.
- [14] OCHODNICKÝ P, MICHEL MB, BUTTER JJ, et al. Bradykinin modulates spontaneous nerve growth factor production and stretch-induced ATP release in human urothelium [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 70 (1) : 147-154. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.01.010.
- [15] MEINI S, PATACCHINI R, GIULIANI S, et al. Characterization of bradykinin B (2) receptor antagonists in human and rat urinary bladder [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 388 (2) : 177-182. DOI: 10.1016/S0014-2999(99)00882-1.
- [16] RIBEIRO ASF, FERNANDES VS, MARTÍNEZ MP, et al. Neuronal and non-neuronal bradykinin receptors are involved in the contraction and/or relaxation to the pig bladder neck smooth muscle [J]. *Neurourol Urodyn*, 2014, 33 (5) : 558-565. DOI: 10.1002/nau.22434.
- [17] PAN XQ, GONZALEZ JA, CHANG SH, et al. Experimental colitis triggers the release of substance P and calcitonin gene-related peptide in the urinary bladder via TRPV1 signaling pathways [J]. *Exp Neurol*, 2010, 225 (2) : 262-273. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.05.012.
- [18] TSAI WH, WU CH, YU HJ, et al. L-theanine inhibits proinflammatory PKC/ERK/ICAM-1/IL-33 signaling, apoptosis, and autophagy formation in substance P-induced hyperactive bladder in rats [J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36 (2) : 297-307. DOI: 10.1002/nau.22965.
- [19] KAPLAN AP. Preventing anaphylaxis fatalities: should we target bradykinin? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145 (5) : 1365-1366. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.043.
- [20] CIANFERONI A. Non-IgE-mediated anaphylaxis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147 (4) : 1123-1131. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.012.
- [21] THAPALIYA M, CHOMPUNUD NA AYUDHYA C, AMPONNAWARAT A, et al. Mast cell-specific MRGPRX2: a key modulator of neuro-immune interaction in allergic diseases [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021, 21 (1) : 3. DOI: 10.1007/s11882-020-00979-5.
- [22] 王宁宁, 张洲, 杜悦. 膀胱过度活动综合征和肠易激综合征的关系研究进展 [J]. *中国综合临床*, 2022, 38 (4) : 377-381. DOI: 10.3760/ema.j.cn101721-20210730-000045-1.

(编辑 王又冬)