

艾司氯胺酮用于剖宫产术中对产妇 RAAS 系统、母婴安全及产后抑郁的影响

薛萌¹, 田卫国^{2△}

1. 陕西省第二人民医院麻醉科, 陕西西安 710003; 2. 西安医学院附属汉江医院麻醉科, 陕西西安 723003

摘要:目的 探讨艾司氯胺酮在剖宫产术中对产妇肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统、母婴安全及产后抑郁的影响。方法 从2020年1月至2022年8月陕西省第二人民医院接收的剖宫产产妇中随机选取220例, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 每组110例。所有产妇均行硬膜外麻醉, 观察组产妇在胎儿取出后静脉注射艾司氯胺酮, 对照组不做处理。对比两组产妇血清醛固酮(ALD)、血管紧张素Ⅱ(AT-Ⅱ)、肾素活性(PRA)水平, 手术相关指标、恢复情况及首次喂养时间, 产妇产后并发症及新生儿预后情况, 同时采用40项术后恢复质量量表(QoR-40)、爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)评估产妇的心理健康状况。结果 两组产妇术中出血量、手术时间以及产后并发症总发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组新生儿娩出后1、5 min的Apgar评分及出生时体质量比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组产妇首次哺乳时间、住院时间以及首次下床时间均短于对照组($P<0.05$), 观察组新生儿出生1个月后的体质量高于对照组($P<0.05$)。重复测量方差分析结果显示, PRA、AT-Ⅱ、ALD水平的变化存在时间效应、组间效应、交互效应($P<0.05$)。产后1周, 观察组QoR-40得分高于对照组, EPDS得分低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 艾司氯胺酮可有效维持产妇RAAS系统稳定, 缓解产后抑郁, 缩短其首次喂养时间以及住院时间, 一定程度上有利于新生儿的生长发育, 具有一定的安全性, 值得在临床中推广。

关键词:剖宫产; 艾司氯胺酮; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 产后抑郁; 母婴安全

中图法分类号: R614

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)18-2706-05

Effects of esketamine use in cesarean section on maternal RAAS system, maternal and infant safety and postpartum depression

XUE Meng¹, TIAN Weiguo^{2△}

1. Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial Second People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated Hanjiang Hospital, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 723003, China

Abstract: Objective To investigate the effects of esketamine in cesarean section on parturient renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system, maternal and infant safety and postpartum depression. **Methods** A total of 220 cases were randomly selected from the parturients receiving cesarean section in Shaanxi Provincial Second People's Hospital from January 2020 to August 2022 and divided into the observation group and control group according to the random number table method, 110 cases in each group. All parturients conducted the epidural anesthesia. The observation group was intravenously injected by esketamine after the fetus delivery, while the control group had no treatment. The levels of aldosterone (ALD), angiotensin Ⅱ (AT-Ⅱ), renin activity (PRA), the indexes related to operation, recovery and first feeding time, postoperative maternal complications and the neonatal prognosis were compared between the two groups, meanwhile the 40-item recovery quality scale (QoR-40) and the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) were used to assess the mental health of the parturients. **Results** There was no statistically significant difference in the intraoperative bleeding amount, operative time and overall incidence rate of postpartum complications between the two groups ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the Apgar score at 1, 5 min after delivery and the body mass at delivery between the two groups ($P>0.05$). The parturient first breastfeeding, hospitalization time and first time out of bed in the observation group were shorter than those in the control group ($P<0.05$), and the body mass of the newborns in 1 month after birth in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The repeated measurement variance analysis results showed that there were statistically significant differences in time effect, inter-group effect and interaction effect of PRA, AT-Ⅱ

and ALD levels changes ($P < 0.05$). The QoR-40 score at 1 week after delivery in the observation group was higher than that in the control group, the EPDS score was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Esketamine could effectively maintain the stability of parturient RAAS system, alleviate postpartum depression, shorten the first feeding time as well as hospitalization time, and benefit the growth and development of newborns to a certain extent. It has a certain degree of safety and is worth promoting in clinic.

Key words: cesarean section; esketamine; renin-angiotensin-aldosterone system; postpartum depression; mother and infant safety

产后抑郁(PD)是围生期常见的并发症,患者常伴有情绪低落、思想缓慢、自伤等表现,还可影响新生儿的正常发育^[1]。研究表明,艾司氯胺酮具有镇静镇痛、舒张支气管平滑肌、轻度兴奋循环系统、抑制呼吸作用小以及抗抑郁等优点^[2],可在保障手术安全的同时预防PD^[3],然而关于艾司氯胺酮对肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统及母婴安全性的影响存在一定争议。因此,本研究拟评价艾司氯胺酮对剖宫产产妇RAAS系统、母婴安全及产后抑郁的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从2020年1月至2022年8月陕西省第二人民医院接收的剖宫产产妇中随机选取220

例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组110例。纳入标准:(1)产妇无椎管内麻醉禁忌,观察组产妇无艾司氯胺酮用药禁忌;(2)所有产妇为单胎,且胎儿产检无异常现象;(3)多次妊娠间隔为2年以上。排除标准:(1)产妇合并心肺疾病;(2)产妇存在明显脱水或血容量不足;(3)产妇有精神类疾病史或有服用抗抑郁药物史;(4)术中更改麻醉方式;(5)术中并发持续心率失常或持续性高压。

两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究经陕西省第二人民医院医学伦理委员会审批通过。所有产妇自愿参与本研究,并签署知情同意书。

表1 两组产妇一般资料的比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	孕次≤3次 (n)	初产妇 (n)	ASA分级 (I / II, n/n)	合并症(n)		
							甲减	糖尿病	高脂血症
观察组	110	30.1±4.9	29.4±2.0	93	62	79/31	26	15	13
对照组	110	29.1±2.4	28.9±3.4	87	70	85/25	38	9	20
t 或 χ^2		1.813	1.220	1.100	1.212	0.862	3.173	1.684	1.747
P		0.071	0.224	0.294	0.271	0.353	0.075	0.194	0.186

注: BMI 为体质量指数; ASA 分级为美国麻醉医师协会分级; 甲减为甲状腺功能减退症。

1.2 麻醉方法 产妇入室后,开放静脉通道,连接心电监护监测生命体征。取右侧卧位,选择L₃~L₄椎间隙常规穿刺至蛛网膜下腔,回抽脑脊液流畅,注入1%盐酸罗哌卡因1.5 mL,硬膜外腔向头端置管4 cm,控制麻醉平面达T₆水平,并备好血管活性药物去氧肾上腺素,待产妇痛觉消失及麻醉平面固定在T₄~T₆以下时开始手术。术中取出胎儿后,观察组静脉注射艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20193336,规格:2 mL:50 mg)0.5 mg/kg(用0.9%NaCl稀释至20 mL),对照组不做处理。所有患者术后48 h采用静脉持续镇痛(术后均使用静脉自控镇痛泵实施镇痛干预,药物为舒芬太尼150 μg+格拉司琼6 mg+氯化钠注射液100 mL)。

1.3 观察指标 (1)观察记录所有产妇相关参数(包括术中出血量、手术时间)、首次哺乳时间及康复情况(首次下床活动时间量、住院时间)。

(2)分别在术前(T0)、胎儿娩出即刻(T1)、胎儿

娩出3 min(T2)采集产妇外周静脉血3.0 mL,经高速分离血清、吸取上清液后置于-80 °C下保存,分别采用人醛固酮(ALD)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(上海谷研实业有限公司,货号:GOY-1194E)、血管紧张素Ⅱ(AT-Ⅱ)ELISA试剂盒(上海韵泰信息科技有限公司,货号:YT11512)、肾素活性(PRA)ELISA检测试剂盒(合肥莱尔生物科技有限公司,货号:LE-H0270)检测血清ALD、AT-Ⅱ、PRA水平。

(3)观察记录两组产妇术后并发症的发生情况,并计算总发生率。

(4)胎儿娩出后1、5 min,采用Apgar评分^[4]对新生儿状态进行评估。该量表主要从新生儿呼吸、肌张力、对刺激的反应、肤色、脉搏进行打分,满分10分,最终得分与首测新生儿的健康程度呈正比。同时测量新生儿在出生时以及1个月时的体质量。

(5)在剖宫产产前、产后1周,采用40项术后恢复质量评分量表(QoR-40)^[5]评价患者整体恢复质量,

该量表共包括 5 个维度(身体舒适度、自理能力、心理支持、情绪状态、疼痛),总分 40~200 分,最终得分与受测者的恢复情况呈正相关。同时采用爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)^[6]评估产妇的心理状态,描述过去 7 d 内的抑郁症状。该量表有 10 个项目,每个项目计 0~3 分(对应从未、偶尔、经常、总是),最终得分与受测者的抑郁严重程度呈正比(分数越高、抑郁越严重)。EPDS \geqslant 10 分为存在产后抑郁症状。该量表的 Cronbach's α 系数为 0.76。

1.4 统计学处理 以 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,重复测量资料比较采用重复测量方差分析;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组产妇手术相关指标、康复情况及首次哺乳

表 2 两组产妇手术相关指标、康复情况及首次哺乳时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术中出血量 (mL)	手术时间 (min)	首次下床活动时间 (h)	首次哺乳时间 (h)	住院时间 (d)
观察组	110	300 \pm 98	107 \pm 31	14.1 \pm 3.0	21.0 \pm 5.1	5.3 \pm 1.1
对照组	110	280 \pm 80	110 \pm 25	15.3 \pm 2.5	25.0 \pm 3.0	7.7 \pm 2.0
<i>t</i>		1.632	0.955	3.346	7.131	11.132
<i>P</i>		0.104	0.341	0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组产妇围生期 RAAS 系统各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PRA[pg/(L·h)]			AT-II(ng/L)			ALD(ng/L)		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
观察组	110	0.42 \pm 0.06	0.35 \pm 0.04 ^a	0.25 \pm 0.05	74 \pm 14	54 \pm 10 ^a	50 \pm 7 ^a	120 \pm 23	99 \pm 15 ^a	94 \pm 11 ^{ab}
对照组	110	0.41 \pm 0.05	0.36 \pm 0.07 ^a	0.38 \pm 0.07 ^a	75 \pm 17	53 \pm 11 ^a	56 \pm 10 ^a	117 \pm 19	103 \pm 16 ^a	101 \pm 9 ^a
<i>F</i> 组间 / <i>P</i> 组间		92.950/ <0.001			4.632/0.032			4.476/0.035		
<i>F</i> 时间 / <i>P</i> 时间		167.200/ <0.001			232.482/ <0.001			106.220/ <0.001		
<i>F</i> 交互 / <i>P</i> 交互		94.602/ <0.001			5.018/0.007			5.524/0.004		

注:与同组 T₀ 对比,^a $P<0.05$ 。

表 4 两组产妇产后并发症情况对比[n(%)]

组别	n	凝血功能障碍	产后出血	恶心呕吐	头晕	嗜睡	总发生
观察组	110	5(4.55)	4(3.64)	3(2.73)	5(4.55)	3(2.73)	20(18.18)
对照组	110	3(2.73)	6(5.45)	5(4.55)	6(5.45)	4(3.64)	24(21.82)
χ^2							0.455
<i>P</i>							0.500

表 5 两组新生儿预后情况对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	娩出后 1 min Apgar 评分(分)	娩出后 5 min Apgar 评分(分)	出生时体质量(kg)	1 个月时体质量(kg)
观察组	110	8.92 \pm 0.44	9.61 \pm 0.22	3.20 \pm 0.51	4.21 \pm 0.37
对照组	110	8.95 \pm 0.72	9.54 \pm 0.37	3.17 \pm 0.48	4.00 \pm 0.50
<i>t</i>		0.373	1.706	0.449	3.541
<i>P</i>		0.710	0.090	0.654	<0.001

时间比较 两组产妇术中出血量、手术时间均差异无统计学意义($P>0.05$)。但观察组产妇首次哺乳时间、首次下床活动时间以及住院时间均短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 围生期产妇 RAAS 系统各指标水平比较 重复方差分析结果显示:PRA、AT-II、ALD 水平变化存在时间效应($P<0.05$),T0、T1、T2 时 PRA、AT-II、ALD 水平逐渐下降;两组间 PRA、AT-II、ALD 水平变化存在组间效应($P<0.05$);PRA、AT-II、ALD 水平变化存在时间与组间的交互效应($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组产妇产后并发症及新生儿预后情况比较 两组产妇并发症总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。两组新生儿娩出后 1、5 min 的 Apgar 评分以及出生时体质量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但是观察组新生儿 1 个月时体质量略高于对照组($P<0.05$)。见表 5。

2.4 两组产妇产后恢复情况、心理状态比较 产前,两组产妇 QoR-40、EPDS 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。产后 1 周,两组 QoR-40、EPDS 评分均降低($P < 0.05$);观察组 QoR-40 评分高于对照组,EPDS 均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组产妇产后 QoR-40、EPDS 得分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	QoR-40		EPDS	
		产前	产后 1 周	产前	产后 1 周
观察组	110	180±15	172±10 ^a	7.9±0.7	4.2±1.1 ^a
对照组	110	178±10	156±6 ^a	8.1±1.6	5.3±0.8 ^a
t		1.387	14.914	-1.093	-8.073
P		0.167	<0.001	0.276	<0.001

注:与同组产前对比,^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

因高龄产妇数量增多以及社会因素改变,目前剖宫产率已远远超过世界卫生组织建议的 10%~15%,我国剖宫产比例更是呈攀升趋势^[7]。剖宫产为有创性分娩,对产妇的身心健康均存在较大损伤,产妇术后发生 PD 的可能性更高^[8]。采用合适的麻醉方案,降低产妇术中机体应激,改善其预后,对于提高母婴安全具有重要意义。研究表明,艾司氯胺酮不仅具有镇痛、镇静疗效,同时具有很好的抗抑郁作用^[9]。因此本研究对注射艾司氯胺酮的产妇临床数据进行分析,为临床提供参考。

本研究结果显示,两组产妇术中出血量、手术时间差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组产妇的首次哺乳时间短于对照组,且首次下床时间、住院时间更短。分析其原因可能是:(1)艾司氯胺酮可减轻机体继发性疼痛症状,从而可促进患者术后恢复。中枢敏化可导致损伤后疼痛超敏状态,N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体激活是维持和诱导高阈值初级传入的重要因素^[10]。艾司氯胺酮是氯胺酮中分离出来的右旋异构体,可阻断 NMDA 受体^[11]。(2)艾司氯胺酮可以选择性阻滞脊髓网状结构束的痛觉传入皮质区/丘脑,同时也能直接与中枢/脊髓背角阿片类受体结合,从而有效镇痛^[12-13]。(3)艾司氯胺酮静脉注射在 30 s 内起效,可立即实现镇静镇痛作用,降低机体的应激反应。高长胜等^[14]研究也显示,在高龄产妇剖宫产中,应用艾司氯胺酮可以显著促进产妇术后恢复,且可提高母亲喂养的质量,对母婴健康均有显著效果。妊娠期机体肾上腺皮质增厚,其生理功能提升。同时,术中因负面情绪、手术刺激也会进一步增强机体应激状态,导致 AT-II、PRA 以及 ALD 进一步升高,不利于母婴预后^[15]。为了进一步了解麻醉方案对产妇机体应激能力的影响,对比了两组 RAAS 系统各指标在围生期的变化情况。结果显示,两组 T1 时产妇的血清 PRA、AT-II、ALD 水平低于 T0,这是

麻醉药物的作用效果^[16],而 T2 时观察组 RAAS 系统各指标水平低于对照组,这则是艾司氯胺酮在发挥作用。由此推测,艾司氯胺酮可通过维持 RAAS 系统功能平稳以降低机体的应激水平,最终达到降低损伤、促进机体功能恢复的效果。

但也有研究表明,氯胺酮可导致噩梦、致幻等精神不良反应,对艾司氯胺酮药物使用的安全性表示怀疑^[17]。为此,本研究也对两组母婴结局进行了对比。结果显示,观察组、对照组产妇产后并发症总发生率分别为 18.18%、21.82%,前者较低。这是因为艾司氯胺酮对 NMDA 受体的亲和力强于氯胺酮,临床使用中可大大降低艾司氯胺酮的用药量。而氯胺酮的不良反应与其使用剂量相关,因此剖宫产术中应用艾司氯胺酮可减少麻醉不良反应的发生,具有一定的安全性。同时,因为观察组产妇术中抗应激能力提高,产妇的舒适度、依从性以及短期内机体功能均会得到显著改善。本研究中两组并发症总发生率差异无统计学意义可能与样本量过少有关。本研究对两组新生儿预后进行对比,发现两组新生儿出生后 1、5 min 的 Apgar 评分以及出生时体质量差异无统计学意义($P > 0.05$),但是观察组新生儿 1 个月后的体质量较对照组显著增大,这可能与该组产妇喂养情况有关。本研究结果还显示,观察组产妇 QoR-40、EPDS 得分较对照组明显改善,这与该组产妇术中 RAAS 系统稳定、有效镇静镇痛有关。同时去甲基氯胺酮可激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)受体可继续发挥抗抑郁作用,AMPA 介导中枢神经系统快速兴奋性突触的传递过程,可直接缓解患者的抑郁情绪。林丹丹等^[18]的研究表明,围生期应用艾司氯胺酮可以降低产妇短期产后抑郁发生风险,降低其术中恶心呕吐、幻觉等不良反应的发生率,有利于改善母婴预后,本研究结果与其一致。在顾盼等^[19]的研究中则是将艾司氯胺酮作为剖宫产后静脉自控镇痛药物,在产生良好镇痛效应的同时,对于缓解产妇抑郁也有显著效果。需要注意的是,新生儿出生 1 个月后的体质还与喂养、遗传等多种因素有关,本研究在分析新生儿短期预后方面存在一定误差。在今后的研究中,笔者会进一步完善研究方案、增加样本量,以提高研究结果的准确性。

综上所述,艾司氯胺酮可有效降低孕妇剖宫产术中的应激水平,维持 RAAS 系统稳定,改善产妇术后心理状态,有利于母乳喂养和新生儿的生长发育。

参 考 文 献

- [1] 林雪梅,杨建辉,陈佩珊,等.母亲孕期或产后抑郁情绪对子代情绪和行为的影响:Meta 分析[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(4):284-289.
- [2] NG J, ROSENBLAT J D, LUI L M W, et al. Efficacy of ketamine and esketamine on functional outcomes in treat-

- ment-resistant depression: a systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2021, 293(1): 285-294.
- [3] LIMA T M, VISACRI M B, AGUIAR P M. Use of ketamine and esketamine for depression: an overview of systematic reviews with Meta-analyses[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(3): 311-338.
- [4] 陈吉, 李奎. 低 Apgar 评分新生儿预后与脐血血气 pH 值之间的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(6): 521-524.
- [5] CORNALL B F, MYLES P S, SMITH C L, et al. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(2): 161-169.
- [6] 毋小茜. 爱丁堡产后抑郁量表在产后抑郁症筛查中的应用[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(2): 343-346.
- [7] 于迎春, 王秀平, 王哲. 选择性剖宫产术后阴道分娩的产程特点及母婴结局[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(8): 619-620.
- [8] 徐丽, 鲍富海, 陈军. 托烷司琼预注联合琥珀酰明胶即时扩容对腰硬联合麻醉下剖宫产术产妇循环和新生儿的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(3): 440-442.
- [9] SWAINSON J, THOMAS R K, ARCHER S, et al. Esketamine for treatment resistant depression[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(10): 899-911.
- [10] BAHJI A, VAZQUEZ G H, ZARATE C A JR. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2021, 278(1): 542-555.
- [11] WANG Y, ZHANG Q, DAI X, et al. Effect of low-dose esketamine on pain control and postpartum depression after cesarean section: a retrospective cohort study[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(1): 45-57.
- [12] JALLOH M. Esketamine (Spravato) for treatment-resistant depression[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(6): 339-340.
- [13] LI J, WANG Z, WANG A, et al. Clinical effects of low-dose esketamine for anaesthesia induction in the elderly: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(6): 759-766.
- [14] 高长胜, 黄符香, 宋歌, 等. 艾司氯胺酮对高龄产妇剖宫产术后抑郁和恢复质量的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(9): 535-539.
- [15] 周智丽, 林学正, 陈健, 等. 右美托咪定硬膜外自控镇痛对妊娠产妇剖宫产术后催乳素分泌及应激炎症反应的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(5): 594-597.
- [16] 龚洁坤, 刘振伟. 小剂量等比重罗哌卡因蛛网膜下腔-硬脊膜外麻醉对剖宫产母婴 RAAS 系统及并发症的影响[J]. 浙江临床医学, 2019, 21(3): 396-398.
- [17] 刘洋, 李熊刚. 艾司氯胺酮复合氢吗啡酮对剖宫产术后镇痛及产后抑郁的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(19): 84-87.
- [18] 林丹丹, 黄泉, 魏昌伟, 等. 围术期应用氯胺酮对剖宫产产妇产后抑郁影响的 Meta 分析[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(5): 506-510.
- [19] 顾盼, 姜秀丽, 杜伯祥, 等. 艾司氯胺酮 PCIA 对剖宫产孕妇产后抑郁症的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(3): 274-277.

(收稿日期:2023-02-28 修回日期:2023-07-06)

(上接第 2705 页)

- [13] TEDNER S G, ASARNOJ A, THULIN H, et al. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults: a review[J]. *J Intern Med*, 2022, 291(3): 283-302.
- [14] ANEES-HILL S, DOUGLAS P, PASHLEY C H, et al. A systematic review of outdoor airborne fungal spore seasonality across Europe and the implications for health [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 818: 151716.
- [15] BLAISS M S, GRONSKYTE JUHL R, SIEW L Q C, et al. Determining the minimal important differences in the RQLQ score with grass and tree allergy immunotherapy versus placebo in adults with moderate-to-severe allergy [J]. *Allergy*, 2022, 77(6): 1843-1851.
- [16] LI Y, AN Y, HAO Y, et al. Prevalence of sensitization to specific allergens in allergic patients in Beijing, China: a 7-year retrospective study[J/OL]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, (2021-10-31) [2023-02-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717525/>.
- [17] MATRICARDI P M, KLEINE-TEBBE J, HOFFMANN

- H J, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27 Suppl 23: 1-250.
- [18] STRUBEN V M, WIERINGA M H, MANTINGH C J, et al. Nasal NO_x: normal values in children age 6 through to 17 years[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(3): 453-457.
- [19] SUOJALEHTOH, VEHMAST, LINDSTRÖM I, et al. Nasal nitric oxide is dependent on sinus obstruction in allergic rhinitis [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124 (6): E213-E218.
- [20] WANG P P, WANG G X, GE W T, et al. Nasal nitric oxide in allergic rhinitis in children and its relationship to severity and treatment[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2017, 13(20): 1-7.
- [21] HOU J, LOU H, WANG Y, et al. Nasal ventilation is an important factor in evaluating the diagnostic value of nasal nitric oxide in allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(6): 686-694.

(收稿日期:2023-02-15 修回日期:2023-07-13)