

## 胃内容物鼻咽部反流与腺样体组织免疫状态的相关性研究\*

张春林<sup>1</sup>,林小燕<sup>2</sup>,李春雷<sup>1</sup>,饶澄<sup>1</sup>,王科<sup>1,3</sup>,刘兆辉<sup>1△</sup>

(1. 遵义医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科,贵州遵义 563003;2. 广东省妇幼保健院耳鼻咽喉科,广州 510310; 3. 西安医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科 710077)

**[摘要]** **目的** 研究腺样体肥大(AH)患儿中胃内容物鼻咽部反流与腺样体免疫状态的相关性。**方法** 收集 AH 病例,分为 AH 不伴扁桃体肥大组(A组),AH 伴扁桃体肥大组(B组),收集无腺样体和扁桃体肥大的患儿作为对照组。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测鼻咽分泌物中胃蛋白酶的表达,免疫组织化学法检测腺样体组织中 BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 的表达,进一步分析胃蛋白酶水平与 BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 的相关性。此外,分析上述指标表达水平与 AH 程度的相关性。**结果** A组和B组中胃蛋白酶平均水平分别为(2.91±1.69)ng/mL,(2.70±1.42)ng/mL,胃蛋白酶阳性率分别为 57.1%和 54.6%,均高于对照组( $P<0.01$ ),而 A组和B组的胃蛋白酶平均水平和阳性率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 在腺样体组织中的表达,B组有高于 A组的趋势,但仅 CD20 表达差异有统计学意义( $P=0.042$ )。胃蛋白酶与 BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 表达呈正相关(均  $P<0.01$ ),相关系数分别为 0.64,0.66,0.63,0.58。此外,在根据 AH 程度分组的亚组比较中,胃蛋白酶阳性率差异有统计学意义( $P=0.022$ ),BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 的表达水平与腺样体的分度有关( $P<0.01$ )。**结论** 鼻咽分泌物中胃蛋白酶表达水平与腺样体的免疫反应活跃程度相关,胃内容物鼻咽部反流可能是 AH 的可能病因。

**[关键词]** 腺样体肥大;胃食管反流;鼻咽反流;胃蛋白酶 A;免疫活性**[中图分类号]** R766.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)06-0760-04

## The association between the nasopharyngeal reflux of gastric contents and the immune status of adenoid tissues\*

Zhang Chunlin<sup>1</sup>, Lin Xiaoyan<sup>2</sup>, Li Chunlei<sup>1</sup>, Rao Cheng<sup>1</sup>, Wang Ke<sup>1,3</sup>, Liu Zhaohui<sup>1△</sup>

(1. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, Guangdong Provincial Maternity and Child Care Center, Guangzhou, Guangdong 510310, China; 3. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shanxi 710077, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the association between nasopharyngeal reflux of gastric contents and the immune status of adenoid tissues in children with adenoid hypertrophy(AH). **Methods** The pediatric AH patients were collected and divided into group A(AH without tonsil hypertrophy) and group B(AH with tonsil hypertrophy), children without AH and tonsil hypertrophy were collected as control group. ELISA and immunohistochemistry were adopted to detect pepsin in nasopharyngeal secretions and BCL-2, PCNA, CD45Ro and CD20 in adenoid tissues, respectively. Then, the association between pepsin and levels of BCL-2, PCNA, CD45Ro and CD20 were analyzed. Moreover, we also explored the relationship between above biomarkers and the degree of AH. **Results** In group A and group B, the levels of pepsin in nasopharyngeal secretions were(2.91±1.69)ng/mL and(2.70±1.42)ng/mL, meanwhile the positive rates of pepsin in nasopharyngeal secretions were 57.1% and 54.6%, respectively, which all were significantly higher compare with the control group( $P<0.01$ ), however, no significant differences were found between group A and group B. Compared with group A, there was a tendency of higher levels of all biomarkers in group B, though only the comparison of CD20 reached the statistical significance( $P=0.042$ ). Pepsin level was positively correlated with the levels of BCL-2, PCNA, CD45Ro and CD20, the correlation coefficient were 0.638, 0.661, 0.634 and 0.583, respectively. Moreover, the positive rate and levels of BCL-2, PCNA, CD45Ro and CD20 were related with the adenoid hypertrophic degree( $P<0.01$ ). **Conclusion** Some AH patients had nasopharyngeal reflux of gastric contents, and in their adenoid tissues, an active immune status which was positively related with pepsin expression was observed. The nasopharyngeal reflux of gastric contents was a probable etiological factor of AH.

**[Key words]** adenoid hypertrophy; gastroesophageal reflux; Nasopharyngeal reflux; Pepsin A; immunocompetence

腺样体位于鼻咽部,是机体的免疫器官,具有体液免疫和细胞免疫的作用。腺样体肥大(adenoid hypertrophy, AH)是小儿的常见病、多发病,具体病因尚未完全明确,临近器官病变刺激、病原微生物感染及变态反应等都是可能的病因<sup>[1]</sup>。近年,耳鼻喉科医师对胃内容物反流到上呼吸道、消化道而产生的致病作用有了较深入的认识。有研究报道胃内容物反流可以引起慢性咽喉炎、慢性鼻窦炎、分泌性中耳炎等<sup>[2-4]</sup>,其主要

致病因素是胃酸和胃蛋白酶<sup>[5]</sup>。此外,AH与胃内容物反流的相关性也被重视<sup>[6]</sup>,本研究前期发现部分 AH 患儿中存在胃内容物的鼻咽部反流,并且胃蛋白酶表达与 AH 程度有一定的关系。有研究报道腺样体组织内 PCNA、BCL-2 等标记物的表达水平可以反映腺样体的免疫状态<sup>[7-8]</sup>,当腺样体受到局部刺激时,腺样体组织内免疫反应活跃,腺样体表现为过度增生,

本研究前期发现 AH 患儿的腺样体组织中呈较活跃的免疫反应状态,并且该状态与腺样体的肥大程度相关。本研究进一步分析胃内容物的鼻咽部分流与腺样体免疫状态的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集自 2013 年 6 月至 2014 年 12 月就诊于遵义医学院附属医院耳鼻喉科的 AH 患儿(堵塞后鼻孔大于 50%),并以扁桃体超出腭舌弓与悬雍垂连线的中线位置作为扁桃体肥大的标准,分组如下:AH 不伴扁桃体肥大(A 组),共 21 例,男 11 例,女 10 例,年龄 2.9~9.2 岁,平均 5.2 岁;AH 伴有扁桃体肥大(B 组),共 22 例,男 12 例,女 10 例,年龄 2.5~10.0 岁,平均 5.5 岁。排除标准:(1)近 3 个月内曾使用质子泵抑制剂等抑酸药物;(2)患有免疫系统疾病或有其他严重系统疾病;(3)2 周内曾发生过上呼吸道感染;(4)近 3 个月内长期使用抗菌药物、激素等药物。此外,收集耳前瘻管、耳鼻喉科外伤等需行全身麻醉手术的病例作为对照组,并排除:(1)合并腺样体和扁桃体肥大的病例;(2)有喉咽反流及胃食管反流症状的病例,共 22 例,男 14 例,女 8 例,年龄 2.8~12.0 岁,平均 6.2 岁。各组患儿在性别、年龄方面差异无统计学意义( $P=0.428, P=0.536$ )。本试验的设计、实施均通过遵义医学院附属医院伦理委员会通过,所有试验标本的获得及使用均经患者家属书面同意。

1.2 腺样体切除术 腺样体切除术均在气管插管全身麻醉下进行,术中在鼻内镜直视下切除腺样体,合并扁桃体肥大的患儿,同期行扁桃体等离子切除术。术中留取约 1 cm<sup>2</sup> 大小的组织用 10% 甲醛固定,石蜡包埋备用。术后随访患者,于术后 6 个月时复查鼻咽镜,判定手术疗效,以腺样体超过术前体积的 1/2 作为腺样体再增生的标准。

1.3 胃蛋白酶的检测 本研究用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行鼻咽分泌物中的胃蛋白酶的检测。术中在鼻内镜直视下用 5 mL 注射器连接鼻腔吸管收集鼻咽分泌物 2 mL,置于 -80℃ 冻存备用。若分泌物黏稠,则以 0.1% 二硫苏糖醇(dithiothreitol, DDT)4 倍体积充分混匀,37℃ 水浴 10 min。所有标本均于 4℃ 下 5 000 r/min 离心 15 min,取上清液,加入到人胃蛋白酶试剂盒(购于永辉生物技术有限公司),用全自动酶标仪(Thermo 公司)检测。

1.4 免疫组织化学检测 石蜡切片经 60℃ 烘片 1 h,二甲苯脱蜡,梯度乙醇冲洗。将切片置于 pH 6.0 的 0.1 mol/L 的枸橼酸液修复液中,用微波炉加热至微沸,停止加热后自然冷却 20~30 min。用 PBS 漂洗, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 孵育 10 min。PBS 冲洗后滴加封闭液(5% BSA),室温下湿盒中孵育 30 min。滴加在适宜水平的一抗置湿盒中 4℃ 孵育过夜, PBS 洗去一抗,滴加生物素化二抗工作液(抗体均购于美国 Abcam 公司),室温下湿盒中孵育 20 min。滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液,室温下置湿盒中孵育 20 min,用 PBS 冲洗。DAB 显色剂显色,自来水充分冲洗。再进行苏木素复染,脱水,透明,中性树胶封片。

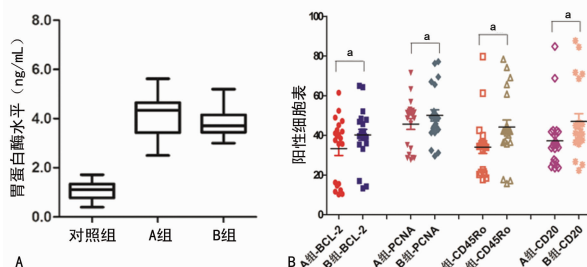
1.5 结果判定 进行鼻咽分泌物中胃蛋白酶水平的定量测定,首先绘制标准曲线并进行分析,结果显示标准品水平与标准曲线测得水平呈现较好的一致性。由于正常儿童也可能存在生理性的胃内容物反流,所以在判定病理性胃蛋白酶鼻咽部反流时用对照组的胃蛋白酶平均水平进行校正,获得标本的最终胃蛋白酶水平。根据工作曲线及参考文献[9],阳性病例的分界值设为 2.50 ng/mL,即胃蛋白酶水平大于 2.50 ng/mL 说明在标本中胃蛋白酶为阳性。进行腺样体组织中标记物结果的判定时,先在低倍镜下( $\times 100$ )选取切片中细胞分布均匀的视野,再在高倍镜( $\times 400$ )下观察以特定着色部位出现棕黄色颗粒为阳性着色,计算阳性细胞数,每个病例随机观察 4 个高倍视野,计算其平均阳性细胞数。

1.6 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行分析。计量资料符合正态分布和方差齐性的采用 *t* 检验,不满足者采用 Wilcoxon 检验,计数资料以百分数表示,比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ , 双侧检验,以  $P<0.05$  差异为有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻咽分泌物中胃蛋白酶的表达 A 组、B 组和对照组中胃蛋白酶平均水平分别为 (2.91±1.69)、(2.70±1.42)、(1.07±0.39) ng/mL, A 组、B 组与对照组进行比较差异均有统计学意义( $P<0.01$ ), A 组与 B 组比较差异无统计学意义( $P=0.568$ ),见图 1A; A 组和 B 组中鼻咽分泌物中的胃蛋白酶阳性率分别为 57.1% (12/21 例) 和 54.6% (12/22 例),差异无统计学意义( $P=0.864$ )。此外, A 组与 B 组总体平均值及阳性病例平均值比较,差异均无统计学意义( $P=0.568, P=0.321$ )。

2.2 两组患儿中腺样体组织中标记物的表达 BCL-2 阳性物质位于细胞质和细胞膜, PCNA 染色阳性物质位于细胞核, CD45Ro 和 CD20 染色阳性物质位于细胞膜。BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 在腺样体组织中的表达,总体趋势上 B 组高于 A 组,但仅 CD20 表达差异有统计学意义( $P=0.042$ )、BCL-2、CD45Ro、PCNA 差异均无统计学意义( $P$  值分别为 0.123、0.273、0.060)。见图 1B、表 1。



A: 鼻咽分泌物中胃蛋白酶的表达; B: 腺样体组织中各标记物的表达; \* $P<0.05$ 。

图 1 各组患者中鼻咽分泌物中胃蛋白酶和腺样体组织中标记物的表达

表 1 鼻咽分泌物中胃蛋白酶和腺样体组织中各标记物的表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	鼻咽分泌物中胃蛋白酶平均值 (ng/mL)		腺样体组织中标记物表达			
		总体平均	阳性病例平均	BCL-2	PCNA	CD45Ro	CD20
A 组	21	2.91±1.69	4.16±0.85	33.28±3.46	45.66±2.72	34.05±3.19	37.22±3.25
B 组	22	2.70±1.42	3.84±0.63	40.24±2.78	50.04±2.85	44.12±3.59	47.00±3.85

2.3 胃蛋白酶和腺样体组织中标记物表达的相关性分析 胃蛋白酶与 BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 表达呈正相关,差异

有统计学意义(均  $P<0.01$ ),其 *r* 值分别为 0.64、0.66、0.63、0.58,表明胃蛋白酶水平与腺样体组织内的免疫活跃状态有相

关性,见图 2。

**2.4 胃蛋白酶和腺样体组织中标记物表达与 AH 之间的关系** 根据 AH 程度,将所有病例分成 3 个亚组,腺样体 I 度大(堵塞后鼻孔 50%~75%)10 例,腺样体 II 度大(堵塞后鼻孔 76%~90%)26 例,腺样体 III 度大(堵塞后鼻孔大于 90%)7 例。24 例胃蛋白酶检测阳性病例中,腺样体 I 度大组共 5 例,腺样体 II 度大组共 14 例,腺样体 III 度大组共 5 例,不同组别中

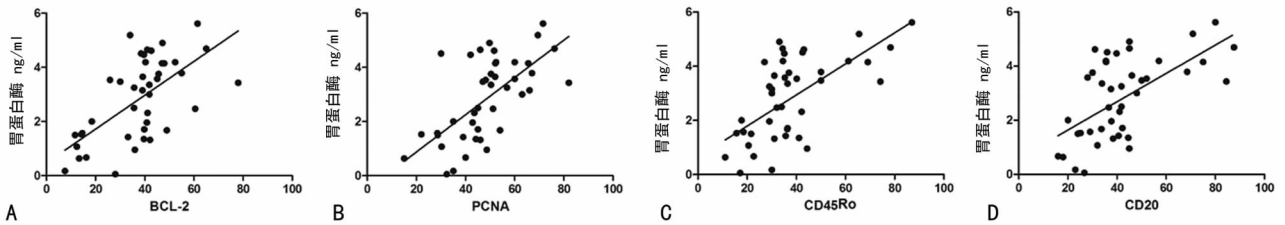


图 2 胃蛋白酶水平与腺样体组织中各标记物表达的相关性

### 3 讨论

AH 严重影响儿童的生长发育和生活质量,并可引起慢性鼻窦炎、分泌性中耳炎等并发症<sup>[10]</sup>。AH 的具体病因尚不明确。新近研究发现,胃内容物反流可能与多种耳鼻喉科疾病相关。Samuels 等<sup>[11]</sup>对文献综合回顾分析,认为检测胃蛋白酶是胃内容物反流诊断的高灵敏度、无创、快速、方便的客观诊断方法。Knight 等<sup>[12]</sup>发现胃蛋白酶的诊断敏感性为 100%,特异性为 89%,可以应用于监测咽喉部反流事件。本研究在鼻咽分泌物中检测到胃蛋白酶,并且发现 AH 伴或不伴扁桃体肥大患儿的鼻咽部胃蛋白酶阳性率为 54.55% 和 57.14%,与 Keles 等<sup>[13]</sup>通过 24 h pH 计检测的结果基本一致。说明,检测鼻咽部分泌物中胃蛋白酶可以作为检测鼻咽反流的简便、快捷的客观检查方法。但是,由于正常儿童中也可能存在生理性反流,所以需要检测数值进行校正,以便准确地判定病理性鼻咽部反流。

腺样体解剖位置深在,隐蔽,是胃内容物反流进入鼻腔、中耳腔必经的结构,而腺样体表面的沟壑样解剖特点,利于胃蛋白酶等物质的局部滞留,从而产生长期的刺激,激发慢性炎症。腺样体与扁桃体共同构成了上呼吸道、消化道的免疫防线<sup>[1]</sup>,腺样体中含有各个发育阶段的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、浆细胞、吞噬细胞及树突状细胞等细胞,当腺样体受到病理刺激时,腺样体树突状细胞、上皮细胞等细胞转运抗原,最终会导致使 T 辅助细胞得以识别和活化。淋巴细胞的激活,使免疫反应增强,表现出免疫细胞的活跃<sup>[14-15]</sup>,当刺激因素长期存在时,可以使腺样体的免疫反应长期处于一种活跃状态,造成淋巴组织的增生,发展成为 AH<sup>[15]</sup>。本研究发现 AH 组织中 BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 均有较高的表达水平,AH 组织中 BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 可以从不同角度反应腺样体组织内的免疫反应状态,上述标记物在同时伴有扁桃体肥大的病例中有更高表达水平的趋势,并且与 AH 程度密切相关。此外,本研究还发现胃蛋白酶的表达与腺样体组织中的标记物成正相关,说明胃内容物的鼻咽部反流可能是 AH 的病因之一。但是,并非所有的 AH 患儿的鼻咽分泌物中都检测到胃蛋白酶,提示 AH 可能是一种多病因、多因素引起的疾病。有研究报道部分 AH 患儿的腺样体组织中检测到了幽门螺杆菌和 EBV<sup>[16-17]</sup>。所以,微生物的定植感染也是可能的病因之一,各种致病因素间是否有协同作用仍需更进一步研究。

AH 可以造成上呼吸道阻塞,为克服呼吸道阻塞的努力呼吸可以产生过大的胸腔内压,从而加重了胃内容物反流,而胃

胃蛋白酶阳性率差异有统计学意义( $P=0.022$ )。进一步进行亚组胃蛋白酶表达水平的比较,虽然 II 度以上的总体胃蛋白酶水平及胃蛋白酶阳性病例均较腺样体 I 组高,但是差异无统计学差异( $P=0.191, P=0.321$ )。此外 BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 标记物表达水平与腺样体的分度有关,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

内容物的鼻咽部反流又可以进一步刺激腺样体增生,造成一个恶性循环<sup>[18]</sup>。本研究证实了 AH 与胃内容物反流的相关性,使得应用抗酸治疗成为可能的保守治疗方法<sup>[19]</sup>,可以作为手术之外的一种可能治疗方式。Phipps 等<sup>[4]</sup>报道对于合并胃食管反流的鼻窦炎患儿,进行抗反流治疗可明显减缓临床症状,降低手术概率。Stapleton 等<sup>[20]</sup>报道 1 例 3 岁腺样体及扁桃体肥大声门下狭窄的患儿,经质子泵抑制剂等抗反流治疗后,腺样体及扁桃体明显萎缩,声门下狭窄消失。本课题病例进行随访发现,术后 6 个月时 5 例患儿出现腺样体的再增生,并且再增生病例的腺样体组织中各种标记物的表达水平均高于所在亚组的平均水平,说明腺样体切除术后残留腺样体组织的免疫活跃与再增生相关,提示术后的患儿上呼吸道仍存在刺激因素,残留腺样体组织的免疫存在代偿活跃状态。腺样体或扁桃体切除手术治疗的同时,应同时关注对上呼吸道持续存在的刺激因素的干预。所以,对于存在反流事件的 AH 患儿,术后抗酸治疗可能成为一种预防腺样体再生长的重要手段。有研究发现,腺样体组织中存在高表达的白细胞介素受体<sup>[21]</sup>,在 AH 的治疗中应用孟鲁斯特取得不错的效果<sup>[22]</sup>。但是,也有研究报道,质子泵抑制剂虽能明显减小腺样体的体积,但是与对照组(维生素 C)无明显差别<sup>[23]</sup>。迄今为止,仍少见大样本量的研究来证实抗酸治疗对 AH 的疗效,仍值得进一步探讨。

本课题通过检测鼻咽部分泌物中胃蛋白酶的表达,证实部分 AH 患儿中存在胃内容物的鼻咽部反流,而检测鼻咽部分泌物中的胃蛋白酶可作为监测胃内容物鼻咽部反流的有效方法。此外,通过分析腺样体组织中 BCL-2、PCNA、CD45Ro、CD20 的表达,说明 AH 患儿的腺样体组织中存在较活跃的免疫反应,淋巴组织增生。而鼻咽部分泌物中胃蛋白酶表达水平与腺样体的免疫反应活跃程度相关,说明胃内容物鼻咽部反流可能是 AH 的可能病因之一,为进一步探讨 AH 的致病因素及术后防治提供了新的思路。

### 参考文献

- [1] Brambilla I, Pusateri A, Pagella F, et al. Adenoids in children: advances in immunology, diagnosis, and surgery[J]. Clin Anat, 2014, 27(3): 346-352.
- [2] Luo HN, Yang QM, Sheng Y, et al. Role of pepsin and pepsinogen: linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children[J]. Laryngoscope, 2014, 124(7): E294-300.

- [3] Aydin E, Aydogan F, Tastan E, et al. Does helicobacter pylori have a role in the etiology of adenoid hypertrophy? [J] Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 66(Suppl 1): 65-70.
- [4] Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, et al. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 126(7): 831-836.
- [5] Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, et al. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(11): 2098-2106.
- [6] Harris PK, Hussey DJ, Watson DI, et al. Reflux changes in adenoidal hyperplasia: a controlled prospective study to investigate its aetiology[J]. Clin Otolaryngol, 2009, 34(2): 120-126.
- [7] 张淑君, 张宇丽, 岳卓立, 等. 分泌性中耳炎患儿腺样体组织中 PCNA, BCL-2, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 细胞的分布[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(16): 740-742.
- [8] 尹桂茹, 岳卓立, 胡建功, 等. 腺样体免疫状况与分泌性中耳炎的相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 19(13): 588-589.
- [9] Iannella G, Di Nardo G, Plateroti R, et al. Investigation of pepsin in tears of children with laryngopharyngeal reflux disease[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015, 79(12): 2312-2315.
- [10] Avis KT, Gamble KL, Schwebel DC. Obstructive sleep apnea syndrome increases pedestrian injury risk in children[J]. J Pediatr, 2015, 166(1): 109-114.
- [11] Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2010, 119(3): 203-208.
- [12] Knight J, Lively MO, Johnston N, et al. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux[J]. Laryngoscope, 2005, 115(8): 1473-1478.
- [13] Keles B, Ozturk K, Arbag H, et al. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005, 69(8): 1103-1107.
- [14] Zelazowska-Rutkowska B, Wysocka J, Ratomski KA, et al. Increased percentage of T cells with the expression of CD127 and CD132 in hypertrophic adenoid in children with otitis media with effusion[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(7): 1821-1825.
- [15] Morris MC, Kozara K, Salamone F, et al. Adenoidal follicular T helper cells provide stronger B-cell help than those from tonsils[J]. Laryngoscope, 2016, 126(2): E80-85.
- [16] Xue XC, Chen XP, Yao WH, et al. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA in Chinese children with tonsillar and/or adenoidal hypertrophy[J]. J Med Virol, 2014, 86(6): 963-967.
- [17] Cirak MY, Ozdek A, Yilmaz D, et al. Detection of helicobacter pylori and its CagA gene in tonsil and adenoid tissues by PCR[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129(11): 1225-1229.
- [18] Noronha AC, De Bruin VM, Nobre E, et al. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea in childhood[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009, 73(3): 383-389.
- [19] Baird DC, Harker DJ, Karmes AS. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children [J]. Am Fam Physician, 2015, 92(8): 705-714.
- [20] Stapleton A, Brodsky L. Extra-esophageal acid reflux induced adenotonsillar hyperplasia: case report and literature review[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2008, 72(3): 409-413.
- [21] 朱美华, 梁敏, 王志坚, 等. CysLTR-1 和 CysLTR-2 在腺样体肥大儿童腺样体组织中的表达[J]. 中国当代儿科杂志, 2015(2): 159-163.
- [22] 陈妙儿. 腺样体肥大的临床非手术治疗疗效[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(13): 2199-2201.
- [23] Iqbal FR, Goh BS, Mazita A. The role of proton pump inhibitors in adenoid hypertrophy in children[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 147(2): 329-334.

(收稿日期: 2016-10-23 修回日期: 2016-11-25)

(上接第 759 页)

- [6] Wilson DA, Duong H, Teo C, et al. The supraorbital endoscopic approach for tumors [J]. World Neurosurg, 2014, 82(1/2): e243-256.
- [7] Jallo GI, Benjamin V. Tuberculum sellae meningiomas: microsurgical anatomy and surgical technique[J]. Neurosurgery, 2002, 51(6): 1432-1440.
- [8] Soni RS, Patel SK, Husain Q, et al. From above or below: The controversy and historical evolution of tuberculum sellae meningioma resection from open to endoscopic skull base approaches[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(4): 559-568.
- [9] Koutourousiou M, Fernandez-Miranda JC, Stefko ST, et al. Endoscopic endonasal surgery for suprasellar meningiomas: experience with 75 patients[J]. J Neurosurg, 2014, 120(6): 1326-1339.
- [10] De Divitiis E, De Divitiis O, Elefante A. Supraorbital craniotomy: pro and cons of endoscopic assistance[J]. World Neurosurg, 2014, 82(1/2): e93-96.
- [11] Ogawa Y, Tominaga T. Extended transsphenoidal approach for tuberculum sellae meningioma--what are the optimum and critical indications? [J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(4): 621-626.
- [12] Chowdhury FH, Haque MR, Goel AH, et al. Endoscopic endonasal extended transsphenoidal removal of tuberculum sellae meningioma (TSM): an experience of six cases [J]. Br J Neurosurg, 2012, 26(5): 692-699.
- [13] Margalit N, Shahar T, Barkay G, et al. Tuberculum sellae meningiomas: surgical technique, visual outcome, and prognostic factors in 51 cases[J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2013, 74(4): 247-258.

(收稿日期: 2016-10-20 修回日期: 2016-11-18)