

舌下免疫法治疗变应性鼻炎的有效性及其细胞因子对其疗效的预测^{*}

孙子慧¹ 高照慧¹ 薛金梅² 王雪松³ 宋梦婷¹

[摘要] 目的:观察舌下免疫法(SLIT)治疗成人变应性鼻炎(AR)的疗效,并探讨基线血清细胞因子水平对其疗效的预测意义。方法:以屋尘螨致敏的中-重度持续性 AR 患者(60 例)为研究对象,共治疗 2 年。SLIT 组(30 例)采用标准化尘螨疫苗 SLIT 及常规药物治疗,对照组(30 例)采用安慰剂及常规药物治疗,比较两组基线和 2 年末症状药物联合评分(CSMS),评估疗效;按疗效分别将 SLIT 组和对照组进行组内分组比较,比较各组内有效组和无效组基线 IFN- γ 、IL4、IL10、IL17 水平差异;绘制 ROC 曲线以寻找对疗效具有最佳预测意义的指标,并计算其最佳 cut-off 值。结果:①SLIT 组与对照组的基线 CSMS 比较差异无统计学意义($P>0.05$),2 年末组间 CSMS 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。②SLIT 组内,有效组基线 IFN- γ 、IL17 与无效组比较均差异无统计学意义($P>0.05$),基线 IL4 显著较高,IL10 显著较低($P<0.05$);对照组内,有效组基线 IFN- γ 、IL4、IL10、IL17 与无效组比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。③基线 IL4/IL10 较 IL4、IL10 具有较高的预测价值,最佳 cut-off 值为 2.04,敏感度为 72.7%,特异度为 73.7%。结论:SLIT 联合常规药物较单纯药物治疗 AR 更有效;IL4/IL10 在一定程度上能较 IL4、IL10 更好地预测 SLIT 的效果,比值越大者可能疗效越佳。

[关键词] 鼻炎,变应性;舌下免疫治疗;细胞因子;症状药物联合评分;生物标志物;受试者工作特征曲线

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.011

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

The efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and the predictive role of cytokines in its therapeutic effect

SUN Zihui¹ GAO Zhaohui¹ XUE Jinmei² WANG Xuesong³ SONG Mengting¹

(¹Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Shanxi Medical University; ³Department of Otolaryngology, Binzhou Central Hospital)

Corresponding author: XUE Jinmei, E-mail: xjment@126.com

Abstract Objective: The study aimed to investigate the efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) in treatment of adult allergic rhinitis, and to explore the predictive role of baseline serum cytokine levels in its therapeutic effect. **Method:** Sixty patients with moderate-severe perennial AR sensitized with house dust mites were treated for 2 years. The SLIT group ($n=30$) were treated with standardized dust mite vaccine SLIT and conventional drugs, and the control group ($n=30$) were treated with placebo and conventional drugs. The combined symptom and medication score (CSMS) were compared between the two groups to evaluate the efficacy at baseline and 2-year endpoint. According to therapeutic effect, the SLIT group and the control group were divided into subgroups respectively, and the baseline IFN- γ and IL4, IL10, IL17 levels were compared between the effective group and the ineffective group in each group. The ROC curve was drawn to find the best predictive index and the best cut-off value was calculated. **Result:** ① There was no significant difference between the SLIT group and the control group at baseline CSMS ($P>0.05$). There was significant difference between the two groups at 2-year endpoint CSMS ($P<0.05$). ② In the SLIT group, there was no significant difference between the effective group and the ineffective group with the IFN- γ and IL17 ($P>0.05$). The IL4 level in the effective group was significantly higher than the ineffective group while the IL10 level was significantly lower ($P<0.05$). In the control group, there were no significant differences in the levels of IFN- γ , IL4, IL10 and IL17 between the two subgroups ($P>0.05$). ③ Baseline IL4/IL10 has higher predictive value than IL4 and IL10 alone. The best cut-off value is 2.04, and the sensitivity and specificity of predictive value were 72.7% and 73.7% respectively. **Conclusion:** SLIT combined with conventional drug therapy is more effective than conventional drug therapy alone. IL4/IL10 has a better predictive role in SLIT effect than IL4 or IL10 alone. The higher the ratio, the better therapeutic effect is.

^{*}基金项目:山西省重点研发计划项目(No:201803D31117);山西省留学人员科技活动择优资助重点项目(No:201710)

¹山西医科大学(太原,030001)

²山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科

³滨州市中心医院耳鼻咽喉科

通信作者:薛金梅, E-mail: xjment@126.com

Key words rhinitis, allergic; sublingual immunotherapy; cytokine; combined symptom and medication score; biomarkers; receiver operating characteristic curve

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是机体接触变应原后局部鼻腔黏膜产生的非感染慢性炎症性疾病,是影响群众健康和生活质量的全球性问题^[1]。目前,特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是唯一能改变疾病的免疫学机制、针对病因的根治性疗法^[2]。SIT治疗AR的有效性^[3-6]及其疗效的持久性^[2,4-5]已被大量的临床研究和系统综述记载。学界普遍认为AR患者Th1/Th2细胞及细胞因子失衡,但这不能全面解释AR的发病机制,Treg/Th17细胞及细胞因子的失衡也备受关注,IFN- γ 、IL4、IL10、IL17等因子作为生物标志物应运而生^[7-8]。国内外指南均指出目前尚无评价和预测免疫治疗效果的生物标志物^[3,8]。血清sIgE升高作为SIT的适应证^[9],临床可观察到部分患者虽然能受益于舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT),但仍有一些患者反应较差。因此,本研究旨在观察SLIT治疗AR的效果并探讨基线血清细胞因子水平对疗效的预测意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以2016年后半年就诊的60例中-重度持续性屋尘螨致敏AR患者、完成2年治疗且资料收集完整者为研究对象,均为本市及周边地区患者。参照2015版天津的AR诊断与治疗指南,入选血清特异性屋尘螨IgE(sIgE) ≥ 2 级或皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)屋尘螨阳性 $\geq ++$ 的中-重度持续性AR患者,同时排除伴有鼻中隔偏曲、鼻息肉、哮喘、阿司匹林耐受不良综合征等呼吸系统疾病患者,排除曾接受过免疫治疗、患系统性疾病包括免疫性疾病的患者。近1个月内无使用抗过敏药物和糖皮质激素类药物史。受试者签署知情同意后按1:1随机入组。SLIT组、对照组各30例,均接受常规药物治疗,同时SLIT组给予标准化SLIT疫苗(国药准字S20060012,浙江我武生物科技股份有限公司)治疗,对照组给予安慰剂治疗。2组一般情况见表1。

1.2 治疗方案

SLIT组:依据用药方法将治疗分为剂量递增期以及维持治疗期2个阶段。前3周分别采用1号、2号、3号(浓度分别为1 $\mu\text{g/ml}$ 、10 $\mu\text{g/ml}$ 、

100 $\mu\text{g/ml}$),每周7d给药剂量分别为1、2、3、4、6、8、10滴。第4周进入维持阶段,采用4号(333 $\mu\text{g/ml}$),3滴/d。第6周起采用5号(1 000 $\mu\text{g/ml}$),2滴/d,直至治疗期末。晨起后舌下含服,于2 min后咽下并且20 min内禁饮水。

对照组:同上方法服用与SLIT疫苗相同性状和包装的安慰剂(成分为含50%甘油的生理盐水)。

2组患者均辅以常规药物治疗,按需予以糠酸莫米松鼻喷雾,每侧鼻孔2喷(每喷50 μg),1次/d;孟鲁司特钠片,1片/次(每片10 mg),1次/d;盐酸左西替利嗪分散片,1片/次(每片5 mg),1次/d,以达到控制症状的目的。症状严重难以控制者按需辅以甲泼尼龙片治疗。每2周行门诊随访或电话随访跟踪疗效,按需调整药物并提高依从性。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 采用欧洲变应性反应与临床免疫学会(European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)推荐^[10]的症状药物联合评分(combined symptom and medication score, CSMS),总分0~6分,症状评分为0~3分,药物评分为0~3分。症状包括鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞、眼红痒、流泪共6个,每个症状评分0~3分(0分:无症状;1分:轻微症状;2分:中度症状;3分:重度症状)。症状评分=总症状评分/症状个数,与药物评分(1分:口服和/或局部运用H1抗组胺药;2分:鼻喷激素;3分:口服激素)相加即为CSMS。

疗效评判采用有效和无效。依据CSMS将症状轻重程度分为4个等级:①无症状为0分;②轻度症状为1~2分;③中度症状为3~4分;④重度症状为5~6分。将本研究对象经治疗后“有效”判定为中度症状好转为轻度症状,或好转程度至少跨越2个等级,其余均判定为“无效”。

1.3.2 血清细胞因子检测 2组均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血中基线IFN- γ 、IL4、IL10、IL17的水平。

1.3.3 绘制受试者工作特征曲线 使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清细胞因子与疗效之间的关系,寻找具有最佳预测意义的指标并计算其最佳cut-off值。

表1 受试者一般临床特征

	SLIT组(30例)	对照组(30例)	<i>t</i>	<i>P</i>
男:女	16:14	13:17	—	—
年龄/岁	19~49(33.13 $\pm$ 9.07)	20~56(33.37 $\pm$ 9.78)	-0.096	0.924
sIgE/(U $\cdot$ ml ⁻¹)	0.28~163.48(32.26 $\pm$ 40.91)	0.56~180.24(31.09 $\pm$ 40.53)	0.111	0.912
SPT/mm	0.50~10.60(4.80 $\pm$ 2.74)	0.80~8.20(4.50 $\pm$ 1.93)	0.501	0.618

1.4 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 25.0 软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比采用独立样本 t 检验。根据 ROC 曲线下面积(AUC)最大法确定对疗效的预测意义最大的血清指标,根据 Youden 指数法确定最佳 cut-off 值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况及结果

所有受试者均完成了为期 2 年的治疗及随访,资料收集、保存完善。SLIT 组有效 19 例,无效 11 例;对照组有效 17 例,无效 13 例。60 例患者均未发现药物引起的不适及全身严重不良反应。

2.2 疗效分析

分别对治疗前后 CSMS 组间差异进行统计学分析。基线时,SLIT 组与对照组 CSMS 分别为 4.50 ± 0.90 、 4.57 ± 0.94 ,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 2 年后,SLIT 组与对照组 CSMS 分别为 3.73 ± 1.31 、 4.32 ± 0.82 ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 基线血清细胞因子水平对比

SLIT 组与对照组基线 IFN- γ 、IL4、IL10、IL17 均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。SLIT 组内,有效组基线 IFN- γ 、IL17 与无效组比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),基线 IL4 显著较高、IL10 显著较低,均差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组内,有效组基线 IFN- γ 、IL4、IL10、IL17 与无效组比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 IL4、IL10、IL4/IL10 的 ROC

经预测指标与疗效关系的初筛后,推测基线 IL4、IL10 水平对疗效可能具有预测意义。绘制 IL4、IL10、IL4/IL10 与疗效关系的 ROC(图 1),三者 $P = 0.061$ 、 0.015 、 0.008 ,相应 $AUC = 0.708$ 、 0.770 、 $0.794(95\%CI)$ 。IL4 的 AUC 差异无统计学意义,IL10 和 IL4/IL10 的 AUC 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 IL4/IL10 对应的 ROC 最靠近左上角,即 AUC 最大,根据 Youden 指数法,当 Youden 指数最大时 IL4/IL10 最佳 cut-off 值为 2.04,敏感度为 72.7%,特异度为 73.7%。IL4 预测疗效的价值不大,IL10 和 IL4/IL10 对疗

效均具有一定预测价值,IL4/IL10 预测价值更大。

3 讨论

在 20 世纪 40 年代,Black 首次成功开展黏膜 SLIT 临床试验。1986 年 Scadding 等开展了低剂量屋尘螨治疗螨过敏 AR 的临床双盲随机对照 SLIT 试验,认为与对照组相比,SLIT 可改善 72% 患者的症状。随之有关 SLIT 疗效的临床试验大量出现。由全球过敏与哮喘欧洲网络(Global Allergy and Asthma European Network, GA²LEN)和 EAACI 联合公布的指南以及全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)最新发布的指南均推荐 SIT 的使用。尤少华等^[11]的研究表明 SIT 经舌下和皮下途径均能明显改善症状、药物评分,提高患者生活质量。新近 Cheng 等^[5]综述了 SLIT 能提高机体对变应原的免疫耐受,疗程结束后疗效可维持 2 年甚至更久。提示免疫治疗不仅有效且疗效持久。本研究也表明 2 年治疗期结束后,SLIT 组的 CSMS 较对照组显著降低,提示 SLIT 疫苗治疗单一螨过敏中-重度持续性 AR 的有效性,这与之前的研究结果一致。该结果给予临床工作以启示,符合 SLIT 适应证者即可推行免疫治疗而不必以药物治疗无效为前提。这对于提升患者依从性以及提高医疗资源的利用效率极具重大意义。

目前,对于 AR 机制的认识已由 Th1/Th2 失衡扩展到 Th1/Th2/Treg/Th17 失衡,其中 Th1/Th2 和 Treg/Th17 比值均降低^[12]。外周血 IFN- γ 、IL4、IL10、IL17 分别为 Th1、Th2、Treg、Th17 细胞的标志性细胞因子,这些细胞因子是潜在的预测免疫疗效的生物标志物^[8]。但是,尚无关于细胞因子预测免疫疗效的研究。本研究观察并探索了部分血清细胞因子对 SLIT 疗效的预测意义。Di Lorenzo 等^[13]一项为期 4 年的屋尘螨 SIT 治疗认为 sIgE/tIgE 比值作为标志物预测其疗效有一定价值。

本研究在 SLIT 组较对照组有效的基础上,依据疗效将各组组内进行分层,分为有效组和无效组。观察到 SLIT 组与对照组基线 IFN- γ 、IL4、IL10、IL17 均差异无统计学意义($P > 0.05$)。SLIT 组内,有效组基线 IFN- γ 、IL17 与无效组比较

表 2 组间、组内基线血清细胞因子水平的比较

组别	例数	IFN- γ	IL4	IL10	IL17
SLIT 组	30	18.59 $\pm$ 5.99	37.97 $\pm$ 15.17	18.18 $\pm$ 3.78	26.42 $\pm$ 5.95
有效组		17.77 $\pm$ 5.48	42.08 $\pm$ 15.48 ¹⁾	16.96 $\pm$ 3.28 ¹⁾	27.25 $\pm$ 6.25
无效组		19.99 $\pm$ 6.83	30.86 $\pm$ 12.19	20.27 $\pm$ 3.79	24.99 $\pm$ 5.36
对照组	30	20.84 $\pm$ 8.31	37.01 $\pm$ 9.47	20.19 $\pm$ 4.94	24.25 $\pm$ 6.23
有效组		20.51 $\pm$ 7.09	38.44 $\pm$ 9.10	20.14 $\pm$ 6.58	25.17 $\pm$ 7.20
无效组		21.18 $\pm$ 9.62	35.58 $\pm$ 9.93	20.23 $\pm$ 2.68	23.32 $\pm$ 5.16

与组内无效组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

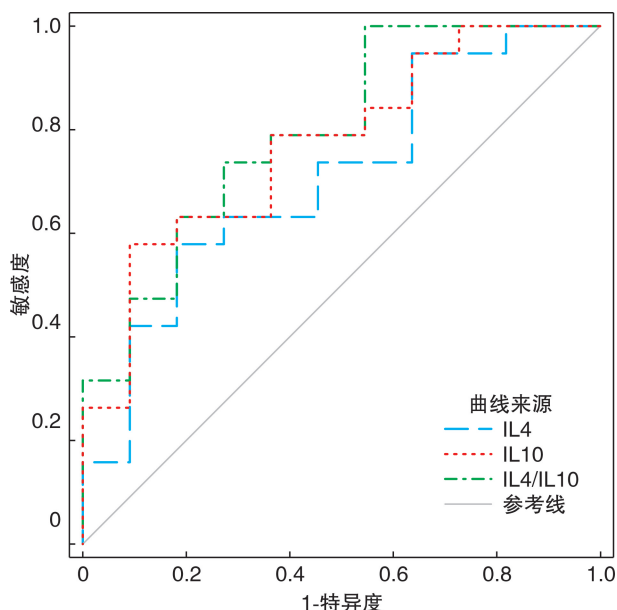


图1 IL4、IL10、IL4/IL10与疗效关系的ROC

均差异无统计学意义($P>0.05$),基线 IL4 显著较高、IL10 显著较低,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组内,有效组基线 IFN- γ 、IL4、IL10、IL17 与无效组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。仅在 SLIT 组的有效组基线 IL4、IL10 水平与无效组表现出明显差异,且 IL4 显著较高、IL10 显著较低,这提示 IL4、IL10 很可能具有预测 SLIT 疗效的价值,也提示 IL4/IL10 可能为预测价值较大的指标。

另外,本研究经过绘制 IL4、IL10、IL4/IL10 与疗效关系的 ROC 曲线,以 $P<0.05$ 为 ROC 曲线差异有统计学意义,即指标具有预测价值,认为在一定程度上 IL10、IL4/IL10 对 SLIT 疗效具有预测意义。其中 IL4/IL10 对应的 ROC 下 AUC 较 IL10 大,根据 Youden 指数最大的原则可得 IL4/IL10 最佳 cut-off 值为 2.04,敏感度为 72.7%,特异度为 73.7%。因此,认为 IL4/IL10 >2.04 时预测意义最大,即此时患者采用 SLIT 易达到预期效果。cut-off 值可能受疗效判定标准、入选病例数以及个体病程、遗传等因素的影响。

有学者研究了提示免疫治疗成功的外周血生物标志物,而这些标志物的建立有助于阐释 SLIT 有效治疗 AR 的机制。Fujimura 等^[14]的研究表明升高的 Treg 及其细胞因子可作为血清标志物来识别疗效良好和效差者。Ihara 等^[15]的研究表示经 SLIT 后 IL5 $^{+}$ IL13 $^{+}$ CD27 $^{-}$ CD161 $^{+}$ CD4 $^{+}$ 和 ST2 $^{+}$ CD45RO $^{+}$ CD4 $^{+}$ Th2 细胞水平显著降低,有可能成为 SLIT 治疗成功的标志。而关于 SLIT 后细胞因子水平的变化有待后期实验的验证。预测指标能在临床工作中筛选出具有良好疗效的患者,提高效率,这在很大程度上能为患者缓解疾病负担,优化医疗资源的利用。

有研究对局部鼻腔灌洗液的 Th2 细胞因子水平进行研究,得出与对照组相比,经鼻激发试验后的季节性 AR 患者,SLIT 后 2~8 h 局部鼻液 Th2 细胞因子 IL4、IL9、IL13 浓度明显下降^[16]。还有研究表示免疫治疗后的鼻液局部 Foxp3 $^{+}$ CD25 $^{+}$ CD3 $^{+}$ Treg 细胞的增多与免疫疗效相关^[17]。这些研究结果都表明局部 Treg 细胞可能下调效应细胞以缓解临床症状。研究 Treg 细胞的活动及功能可能对阐明 SLIT 治疗 AR 的机制有重要意义。而局部鼻腔灌洗液指标和外周血指标谁更胜一筹,仍然是未知的挑战。

总体而言,本研究中血清生物标志物 IL4/IL10 能在一定程度上预测 SLIT 的疗效。在深入阐明 AR 的发病机制的基础上,通过辨识生物标志物来划分疾病的内在型很有必要。因为一些 SIT 临床试验治疗失败可能是由于未将受试者内在型分型考虑在内^[18]。基于生物标志物的疗效预测,施行针对性的诊疗策略,才能提高 SLIT 的有效性。预测免疫疗效的生物标志物有待大宗病例实验来进一步研究。

参考文献

- [1] 刘琢扶,胡娴亭,冯仙,等.变应性鼻炎及其对哮喘的影响(ARIA)2016年修订版解读[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(17):1327-1329.
- [2] BURKS A W, CALDERON M A, CASALE T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRAC-TALL consensus report[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131:1288-1296.
- [3] CANONICA G W, COX L, PAWANKAR R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update[J]. World Allergy Organ J, 2014, 7:6-6.
- [4] LIN S Y, EREKOSIMA N, KIM J M, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review[J]. JAMA, 2013, 309:1278-1288.
- [5] CHENG L, ZHOU W C. Sublingual immunotherapy of house dust mite respiratory allergy in China[J]. Allergol Immunopathol(Madr), 2019, 47:85-89.
- [6] GALLI S J. Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137:1289-1300.
- [7] SINDHER S B, LONG A, ACHARYA S, et al. The use of biomarkers to predict aero-allergen and food immunotherapy responses[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 55:190-204.
- [8] SHAMJI M H, KAPPEN J H, AKDIS M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper[J]. Allergy,

- 2017,72:1156-1173.
- [9] PFAAR O, DEMOLY P, GERTH VAN WIJK R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis; an EAACI Position Paper [J]. Allergy, 2014, 69: 854-867.
- [10] ZUBERBIER T, BACHERT C, BOUSQUET P J, et al. GA²LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma [J]. Allergy, 2010, 65: 1525-1530.
- [11] 尤少华, 秦晓燕, 徐丛, 等. 舌下含服和皮下注射特异性免疫治疗变应性鼻炎的疗效研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(9): 689-693.
- [12] GU Z W, WANG Y X, CAO Z W. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and up-regulating the Treg response [J]. Oncotarget, 2017, 8: 22361-22369.
- [13] DI LORENZO G, MANSUETO P, PACOR ML, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen specific immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123: 1103-1110.
- [14] FUJIMURA T, YONEKURA S, TANIGUCHI Y, et al. The induced regulatory T cell level, defined as the proportion of IL-10(+) Foxp3(+) cells among CD25(+)CD4(+) leukocytes, is a potential therapeutic biomarker for sublingual immunotherapy: a preliminary report [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2010, 153: 378-387.
- [15] IHARA F, SAKURAI D, YONEKURA S, et al. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy [J]. Allergy, 2018, 73: 1823-1832.
- [16] SCADDING G W, EIFAN A O, LAO-ARAYA M, et al. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge [J]. Allergy, 2015, 70: 689-696.
- [17] RADULOVIC S, JACOBSON M R, DURHAM S R, et al. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ cells in the nasal mucosa [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121: 1467-1472.
- [18] LOTVALL J, AKDIS C A, BACHARIER L B, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127: 355-360.
- (收稿日期: 2018-12-03)

刘铤教授讣告

刘铤, 1927 年出生, 江苏人。中国共产党党员, 主任医师、教授、博导。享受国务院政府特殊津贴专家, 国务院学位委员会第三届学科评议组成员, 我国著名的耳科学专家。刘铤教授因病医治无效于 2019 年 3 月 19 日 4 时 3 分在北京逝世, 享年 92 岁。刘铤教授 1946 年考入清华大学, 随后进入协和医学院学习。1954 年毕业后留在北京协和医院工作。于 1962 年调至北京市耳鼻咽喉科研究所工作。从医 60 余年, 一直致力于耳科学医疗、教学和科研工作, 研究重点领域为内耳病专业, 在耳聋、耳鸣、眩晕及中西医结合领域颇有建树。1977 年成为北京首批副研究员, 1987 年获北京市政府颁发的“有特殊贡献专家”称号, 1981 年获国家科技发明二等奖, 1990 年成为第一位博士研究生导师, 随后建立了首都医科大学第一个博士后流动站。刘铤教授曾任北京市耳鼻咽喉科研究所所长, 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉科主任。中华医学会耳鼻咽喉科学会第五届常务委员, 第六届副主任委员, 《中华耳鼻咽喉科杂志》第四、五、六届编委, 第七届特邀编审。《耳鼻咽喉-头颈外科》创刊人之一, 《耳鼻咽喉-头颈外科》、《国外医学耳鼻咽喉科学分册》、《中国医学文摘耳鼻咽喉科学》主编, 《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》等国内外 11 家杂志的编委和顾问。受聘为 WHO 防聋顾问, 瑞士巴塞尔大学耳科学客座教授, 国际耳鼻咽喉科学学术交流委员会成员、Barany 学会成员。

刘铤教授一生为耳鼻咽喉科学和耳鼻咽喉科学会的发展作出了无愧于这个时代的不可磨灭的贡献。他对事业的忠诚, 对祖国和人民的热爱, 对医学事业的执着精神, 勇攀高峰的创新精神, 崇高的医德与待人处事的高风亮节将永远激励着后人! 他的逝世, 是我国耳鼻咽喉科学界的巨大损失, 一代宗师, 万世楷模! 我们表示沉痛的悼念。



《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑部