

· 综述 ·

鼻息肉发病机制中 Th2 类相关细胞因子 与嗜酸性粒细胞的关系

罗 晓 综述,徐开伦 审校

(川北医学院附属广元市中心医院 耳鼻喉科,四川 广元 628000)

关键词:鼻息肉;Th2 类细胞因子;嗜酸性粒细胞;发病机制

中图分类号:R765. 4

文献标识码:C

文章编号:1007-1520(2012)03-0244-05

鼻息肉(nasal polyps, NP)是发生于中鼻道的脱垂的水肿性炎性黏膜,是各种原因引起的鼻-鼻窦黏膜长期慢性炎症的最终结果。嗜酸性粒细胞浸润是鼻息肉的主要病理特征(90%以上鼻息肉内有嗜酸性粒细胞浸润^[1])。高复发率是鼻息肉的临床特点(一般患者术后复发率可达15%~40%^[2],而有过敏体质的患者术后复发率可高达70%^[3])。各年龄均有发病,男女比例约为2:1。鼻息肉的发病机制至今尚不明确。早在1977年Tos等^[4]就提出了经典的“上皮破裂理论”,用以阐释鼻息肉的发病机制。后来Bernstein等^[5]在此基础上进一步发展和完善,提出了为目前大多数科研工作者所接受的“上皮破裂理论和多因素发病学说”。该学说认为:由于鼻腔外侧壁及筛前区空气动力学的改变,以及病毒、细菌的入侵,从而激发了宿主免疫反应,导致大量的炎性细胞和炎性介质浸润并作用于鼻腔黏膜,使之发生炎性改变致黏膜水肿,固有层压力增高而疝出致上皮破裂,破裂部位继续增殖并上皮化,逐渐形成息肉。由此可见,鼻息肉中浸润的炎性细胞和炎性介质是其病理过程发生发展的主要内在动力。近年来,探讨以嗜酸性粒细胞(eosinophils, Eos)为代表的炎性细胞聚集和活化已经成为研究鼻息肉发病机制的重点内容之一。

1 嗜酸性粒细胞在鼻息肉发生发展中的作用

1.1 嗜酸性粒细胞的生物学特点

嗜酸性粒细胞呈圆形,直径为13~15 μm,胞质内充满粗大、整齐、均匀、紧密排列的砖红色或鲜红色嗜酸性颗粒,遮光性强。其细胞核的形状与嗜中性粒细胞相似,通常有2~3叶,呈眼镜状,深紫色。嗜酸性粒细胞容易破碎,颗粒可分散于细胞周围。

1.2 嗜酸性粒细胞与鼻息肉之各家学说

目前已有大量文献报道鼻息肉与嗜酸性粒细胞增多密切相关,并有学者提出嗜酸性粒细胞浸润、活化和生存调节是理解鼻息肉病理生理的关键^[6],但嗜酸性粒细胞导致鼻息肉形成的具体病理过程目前尚存争议。国外学者Bachert等^[7]在分析了治疗前后鼻息肉组织中多种细胞因子含量的差异后认为受嗜酸性粒细胞炎症调节的白蛋白(或其他血浆蛋白)的沉积可能是鼻息肉形成的主要发病机制,其依据为:采用激素治疗鼻息肉,可以下调嗜酸性粒细胞炎症反应和减少白蛋白的渗出、沉积,最终使鼻息肉萎缩、变小。而我国学者闫舒等^[8]的研究则认为:一方面,嗜酸性粒细胞通过释放主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)等毒性较强的碱性蛋白损伤上皮,继而引起再次上皮化;另一方面,嗜酸性粒细胞本身能合成、分泌大量的炎性物质发挥炎症效应(有学者^[9]将嗜酸性粒细胞的此种生物学功

作者简介:罗 晓,男,硕士研究生。
通讯作者:徐开伦,Email:gyxukailun@yahoo. cn.

能特点称为“阳性自泌反馈学说”)致黏膜水肿,固有层压力增高,从而为鼻息肉的形成准备了必要的条件。但亦有学者^[10]认为嗜酸性粒细胞是通过脱颗粒释放 ECP 和 MBP 来影响黏膜上皮细胞 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 交换致黏膜下水钠潴留,造成组织水肿,进而按照“上皮破裂理论”的机制来促成鼻息肉的发生发展,并支持“ECP 是嗜酸性粒细胞被激活的特异性标志^[11]”这一观点。2006 年,Zhang 等^[12]提出了 MBP 单独致病的学说,认为 MBP 可破坏鼻黏膜纤毛的运动功能,暴露感觉神经末梢,而轴索反射则使暴露的感觉神经末梢释放 P 物质、神经激肽 A 和降钙素基因相关肽等神经肽,促使分泌物增多、平滑肌收缩和毛细血管舒张,进而局部发生水肿、慢性炎症,导致鼻息肉的形成。

2 Th2 相关细胞因子与嗜酸性粒细胞的关系

脱颗粒释放活性介质是炎性细胞活化的标志^[13]。嗜酸性粒细胞通过脱颗粒释放一系列促炎反应及细胞毒素产物在鼻息肉的形成中起重要作用,而嗜酸性粒细胞的活化过程却是一个复杂的微环境控制过程^[14-15]。目前已报道出有多种细胞因子参与这一微环境过程,其中白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-5 (interleukin-5, IL-5)、白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等 Th2 类细胞因子及干扰素 (interferon, IFN- γ) 等起重要作用。

2.1 IL-4

IL-4 又称 B 细胞刺激因子-1,是由 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞分泌的一种能促进体液免疫,抑制细胞免疫的特征性细胞因子。

IL-4 与嗜酸性粒细胞关系密切。研究发现^[16],哮喘患者经抗原刺激后,支气管肺泡灌洗液中 IL-4 和 IL-5 的水平增加并与嗜酸性粒细胞增加有显著的相关性。这与 Yoshifuku 等^[17]的实验结论相吻合。而 Nonaka 等^[18]的研究则进一步探索了 IL-4 与嗜酸性粒细胞的关系:他们在用 TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5 刺激鼻息肉组织中成纤维细胞的实验中发现了 IL-4 能使单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemo-

tactic protein-4, MCP-4) 表达增多这一重要现象。据此,他们认为 IL-4 和 TLR 能促进鼻息肉中嗜酸性粒细胞浸润,但他们却未将 IL-4 促进嗜酸性粒细胞浸润的机制解释清楚,这可能与 IL-4 能诱导血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达有关。

2.2 IL-5

IL-5 是由活化的 T 细胞、单核细胞、血管内皮细胞及成纤维细胞等产生的小分子细胞因子,本质为糖蛋白,通常以同源二聚体形式存在。

目前认为 IL-5 是嗜酸性粒细胞的选择性趋化剂和生物活性激活剂,是之于嗜酸性粒细胞最重要的白细胞介素。其作用主要表现在:①诱导嗜酸性粒细胞前体细胞的终末分化;②趋化、激活成熟嗜酸性粒细胞并延长其存活时间;③增强嗜酸性粒细胞的脱颗粒作用、抗体依赖的细胞毒作用和与血管内皮细胞间的黏附作用;④抑制嗜酸性粒细胞凋亡。除此之外,有报道^[19]称 IL-5 还能以时间依赖的方式刺激嗜酸性粒细胞生成超氧化物。

嗜酸性粒细胞是人类少有的具有 IL-5 受体的细胞^[20-21]。多量文献^[22-25]报道鼻息肉组织中 IL-5 与嗜酸性粒细胞的浸润程度呈显著正相关,并认为 IL-5 是嗜酸性粒细胞特异性诱导因子^[20-21],甚至有学者提出 IL-5 是鼻息肉中嗜酸性粒细胞聚集和激活的关键因素^[26-27]。

关于抗 IL-5 的治疗,最初主要集中在降低 IL-5 的水平上。2002 年,Simon 等^[28]提出中和 IL-5 降低其水平可能是治疗嗜酸性粒细胞性炎症的一种有效的方法,其依据是:人体内只有嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞表达高亲和力的 IL-5 受体;国内学者张罗等^[29]采用短期局部应用糖皮质激素治疗鼻息肉以抑制 IL-5 mRNA 的表达水平,也取得显效。后来,以 Gevaen 等^[30]为代表的学者提出 IL-5 抗体类药物可能是治疗嗜酸性粒细胞浸润性疾病的理想疗法,同时也是新治疗手段的代表。近年来,Maneechotesuwan 等^[31]研究发现,转录因子 GATA-3 是 Th2 特异性转录因子,其与 IL-5、IL-4、IL-13 的基因表达有着密切的联系,并提出了可以在基因水平通过抑制 GATA-3 (比如芹菜素、置入 galectin-3 基因质粒等)而抑制 IL-5 的表达来治疗鼻息肉的策略。总之,随着分

子生物学和分子遗传学的发展,IL-5 的针对性治疗在不断更新,需要我们加以关注。

2.3 IL-13

IL-13 主要是由活化的 T 细胞产生的小分子蛋白质,分子量约为 10×103 ,可以作用于单核-巨噬细胞、B 细胞和自然杀伤细胞等多种细胞。

IL-13 与嗜酸性粒细胞的关系主要表现在以下 3 个方面:①诱导嗜酸性粒细胞趋化因子的产生;②促进嗜酸性粒细胞的聚集;③延长嗜酸性粒细胞的存活时间。除此之外,Kuperman 等^[32]在哮喘研究中发现 IL-13 对嗜酸性粒细胞的募集还具有选择性的特点。

抗 IL-13 治疗目前主要集中在抗 IL-13 单克隆抗体^[33]及 sIL-13R α 2^[34]的研究及应用上(减少嗜酸性粒细胞数量,减轻局部组织炎症),但其使用对象目前仅局限于实验动物,而且成本也太高。

2.4 GM-CSF

GM-CSF 是由活化的 T 细胞、巨噬细胞、成纤维细胞以及内皮细胞产生,由 127 个氨基酸组成的多肽链,分子量为 18 ~ 22 kDa。

GM-CSF 的作用主要表现在:激活鼻息肉组织中的嗜酸性粒细胞^[35];通过正反馈作用促进嗜酸性粒细胞分泌,促使嗜酸性粒细胞向特定组织趋化、转移^[36-38];抑制嗜酸性粒细胞凋亡,延长其生存时间。研究表明^[39],向嗜酸性粒细胞培养基中加入 GM-CSF 后,Bcl-xlmRNA(抗嗜酸性粒细胞凋亡基因)及其蛋白含量明显增加,这说明 GM-CSF 可延长嗜酸性粒细胞的存活时间,抑制嗜酸性粒细胞凋亡,引起组织中嗜酸性粒细胞聚集。Mullol 等^[40]研究也发现 GM-CSF 可延长嗜酸性粒细胞的存活时间,延迟嗜酸性粒细胞凋亡,并导致组织中嗜酸性粒细胞浸润增多。

关于 GM-CSF 与嗜酸性粒细胞的治疗,目前还没有足够的证据表明抗 GM-CSF 单克隆抗体单独对嗜酸性粒细胞有显效,但有研究表明^[41],抗 IL-5 和 GM-CSF 两种单克隆抗体同时应用能完全阻断嗜酸性粒细胞存活力的增加。

2.5 IFN- γ

IFN- γ 是主要由 Th1 淋巴细胞、CD $_8^+$ 细胞、NK 细胞、B 细胞和抗原递呈细胞分泌的一种较早发现的细胞因子。

Van Zele^[42]与 Cheng^[43]等均通过研究发现,在鼻息肉组织中存在 IFN- γ 阳性表达,但他们并未阐明 IFN- γ 与鼻息肉发病的关系。这可能与 Th1/Th2 平衡理论有关。根据这一理论,Th1 功能受到抑制,则会表现为 Th2 功能亢进。因此,伴随 IFN- γ 等 Th1 类细胞因子的低水平表达,IL-4、IL-5 及 IL-13 等 Th2 类细胞因子则会大量分泌,从而介导了以嗜酸性粒细胞浸润为特征的鼻息肉病理过程。王晓岩等^[44]在研究喘息康对支气管哮喘大鼠外周血浆 IFN- γ 、IL-5、Eos 和 Eotaxin 的影响实验中,发现通过促进哮喘大鼠体内 IFN- γ 的分泌,能抑制 IL-5 的表达,并可通过抑制 Eotaxin(嗜酸性粒细胞趋化蛋白)的表达而减少嗜酸性粒细胞的聚集和活化,从而减轻嗜酸性粒细胞浸润。

此外,近年来有关白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)与鼻息肉关系的研究尚未取得定论,但多数文献指出:IL-17 可能在嗜酸性粒细胞趋化、激活、抑制其凋亡和促进其成熟等方面起重要作用。王秀芳等^[45]在实验(喘息儿童鼻咽分泌物 Eos 和 IL-17 的相关性分析)中发现嗜酸性粒细胞计数与 IL-17 表达水平呈典型正相关。杜进涛等^[46]的研究也得出同样的结论,指出 IL-17 对鼻息肉的发生发展具有重要的作用,并提出 IL-17R 阻断剂可以作为鼻息肉治疗的新手段。

3 结语

嗜酸性粒细胞浸润是鼻息肉的主要病理特征,而 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 类相关细胞因子与嗜酸性粒细胞关系密切且对其生物学活性起主要调控作用,因而针对 Th2 类相关细胞因子的深入研究对于进一步探索鼻息肉的发病机制具有重要意义,并有助于指导临床药物治疗。

参考文献:

- [1] 孔维佳.耳鼻咽喉头颈外科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:318-319.
- [2] Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Nasal polyposis: from cytokines to growth[J]. Am Rhinol, 2000, 14(5): 279-290.
- [3] 朱胜华,罗雪梅.鼻息肉中总 IgE 与嗜酸性粒细胞浸润的相关性研究[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19

- (13): 602 - 604.
- [4] Tos M, Mogensen C. Pathogenesis of nasal polyps [J]. *Rhinology*, 1977, 15(2): 87 - 95.
 - [5] Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: a review [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 113(6): 724 - 732.
 - [6] Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, et al. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(6): 1056 - 1062.
 - [7] Bachert C, Cevaert P, Holtappels G, et al. Nasal polyposis: from cytokines to growth [J]. *Am Rhinol*, 2000, 14(5): 279 - 290.
 - [8] 闫舒,李娜,杨艳华,等. 鼻息肉的组织病理学特征及其发病机制[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2008, 22(1): 52 - 54.
 - [9] 谢民强,李源,许庚. 鼻息肉病[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 1999, 13(2): 91 - 93.
 - [10] 王挥戈. 鼻息肉组织中各种浸润细胞的意义及相互间的作用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2010, 24(2): 47 - 54.
 - [11] Pronk-Admiraal CJ, Bartels PC. Total amount of ECP per eosinophil as indicator for the activity state of eosinophils [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001, 61(6): 453 - 457.
 - [12] Zhang N, Holtappels G, Claeys C, et al. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China [J]. *Am J Rhinol*, 2006, 20(4): 445 - 450.
 - [13] Peters MS, Rodriguez M, Gleich GJ. Localization of human eosinophil granule major basic protein, eosinophil cationic protein, and eosinophil-derived neurotoxin by immunoelectron microscopy [J]. *Lab Invest*, 1986, 54(6): 656 - 662.
 - [14] Fan GK, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis [J]. *Acta Otolaryngol*, 2007, 127(5): 521 - 526.
 - [15] Bonfils P, Badoual C, Bonfils NA, et al. Eosinophil infiltration of nasal polyps in patients with nasal polyposis: role in clinical evolution after medical and surgical treatment [J]. *The Journal of Laryngology and Otology*, 2009, 123(5): 509 - 516.
 - [16] Bodey KJ, Semper AE, Redington AE, et al. Cytokine profiles of BAL T cells and T-cell clones obtained from human asthmatic airways after local allergen challenge [J]. *Allergy*, 1999, 54(10): 1083 - 1093.
 - [17] Yoshifuku K, Matsune S, Ohori J, et al. IL-4 and TNF- α increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration [J]. *Rhinology*, 2007, 45(3): 235 - 241.
 - [18] Nonaka M, Fukumoto A, Ogiwara N, et al. Expression of MCP-4 by TLR ligand-stimulated nasal polyp fibroblasts [J]. *Acta Otolaryngol*, 2007, 127(12): 1304 - 1309.
 - [19] Lampinen M, Carlson M, Hakansson LD, et al. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease [J]. *Allergy*, 2004, 59(8): 793 - 805.
 - [20] Simon HU, Yousefi S, Dommann SC, et al. Expansion of cytokine producing CD4-CD8-T cells associated with abnormal Fas expression and hypereosinophilia [J]. *J Exp Med*, 1996, 183(3): 1071 - 1082.
 - [21] Egan RW, Umland SP, Cuss FM, et al. Biology of interleukin-5 and its relevance to allergic disease [J]. *Allergy*, 1996, 51(2): 71 - 81.
 - [22] Yamasaki M, Mizutani N, Sasaki K, et al. No involvement of interleukin-5 or eosinophils in experimental allergic rhinitis in guinea pigs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 439(123): 159 - 169.
 - [23] Chen YS, Arab SF, Westhofen M, et al. Expression of interleukin-5, interleukin-8 and interleukin-10 mRNA in the osteomeatal complex in nasal polyposis [J]. *Am J Rhinol*, 2005, 19(2): 117 - 123.
 - [24] Saigusa H, Miyazawa T, Suzuki M. Eosinophil chemoattractants and related factors in nasal Polyps [J]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2006, 109(11): 774 - 780.
 - [25] 宋忠义,张玲,王烨,等. 鼻息肉组织中 IL-5 和 RANTES 的表达 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2008, 14(6): 412 - 415.
 - [26] Molinaro RJ, Bemstein JM, Koury ST. Localization and quantitation of Eotaxin mRNA in human nasal polyps [J]. *Immunol Invest*, 2003, 32(3): 143 - 154.
 - [27] 钱进,孙建军,李雪盛,等. 上颌窦后鼻孔息肉中嗜酸性粒细胞浸润与白细胞介素 5 表达 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2011, 18(6): 315 - 317.
 - [28] Simon HU. The neutralization of interleukin-5 as a therapeutic concept in allergic inflammation [J]. *Sarcoidosis Vasc Difuse Lung Dis*, 2002, 19(1): 25 - 28.
 - [29] 张罗,韩德民,周兵,等. 鼻用皮质类固醇对鼻息肉中白细胞介素 5 mRNA 表达的影响 [J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2004, 39(11): 672 - 675.
 - [30] Gevaen P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(5): 1133 - 1141.
 - [31] Maneechotesuwan K, Yao X, Ito K, et al. Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: a novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(1): 1 - 11.
 - [32] Kuperman DA, Huang X, Koth LL, et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma [J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 885 - 889.
 - [33] Yang G, Volk A, Petley T, et al. Anti-IL-13 monoclonal antibody inhibits airway hyperresponsiveness, inflammation and airway remodeling [J]. *Cytokine*, 2004, 28(6): 224 - 232.

- [34] 万琪,李志奎. 可溶性 IL-13 受体 $\alpha 2$ 对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 中华哮喘杂志, 2010, 4(5): 324-328.
- [35] Shiu SH, Lee SH, Jeong SH, et al. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation[J]. Laryngoscope, 2003, 113(8): 1374-1377.
- [36] Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, et al. IL-5 synthesis is up regulated in human nasal polyp tissue[J]. J Allergy Clin Immunol, 1997, 99(6): 837-842.
- [37] Rudack C, Hauser U, Stoll W. Effect of cytokines and fibroblasts on eosinophilic granulocyte survival in polyposis nasi[J]. Laryngorhino otologie, 1999, 78(7): 378-381.
- [38] 林欣然,李杰恩,张龙城,等. IL-5 和 GM-CSF 在慢性鼻-鼻窦炎手术前后鼻窦黏膜中的表达及意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2009, 15(5): 326-330.
- [39] Dibbert B, Daigle I, Braun D, et al. Role for Bcl-xl in delayed eosinophil apoptosis is mediated by granulocyte-macrophage colonystimulating factor and interleukin-5[J]. Blood, 1998, 92(3): 778.
- [40] Mullol J, Roca J, Xaubet A, et al. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells[J]. Respir Med, 2000, 94(5): 428.
- [41] 向辉华,黄海,姚俊. 白细胞介素 5 和支气管哮喘[J]. 医学综述, 2008, 14(8): 1231-1234.
- [42] Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens[J]. Clin Exp Allergy, 2007, 37(12): 1840-1847.
- [43] Cheng W, Zheng C, Tian J, et al. Thelper cell population and eosinophilia in nasal polyps[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2007, 17(5): 297-301.
- [44] 王晓岩,迟宝荣,陈澍. 喘息康对支气管哮喘大鼠外周血浆 IFN- γ , IL-5, Eos 和 Eotaxin 的影响[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(8): 682-684.
- [45] 王秀芳,杨金玲,乔俊英,等. 5 岁以下喘息儿童鼻咽分泌物嗜酸性粒细胞和 IL-17 测定的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(2): 113-116.
- [46] 杜进涛,安惠民,刘亚峰,等. 白介素-17 在变应性鼻炎及鼻息肉患者血液和组织中的表达[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(2): 235-238.

(修回日期:2012-01-17)

· 消息 ·

第 11 期《中耳炎基础及临床研究诊治新进展》 国家继续教育项目通知

西安交通大学医学院第二附属医院(西北医院)耳鼻咽喉头颈外科病院、陕西省康复学会听力康复委员会及西安交通大学医学院人体解剖与组织胚胎学系联合举办的第 11 期国家级继续医学教育项目“中耳炎基础及临床研究诊治新进展”[项目编号:2012-07-01-207(国)]将于 2012 年 9 月 14~21 日在西安市举办。学习班由许珉教授主持,采取专家讲课、手术演示、录相观摩等方式。内容包括:中耳显微解剖;中耳炎分类、形成机理及病理新进展;各型中耳炎的特点、治疗原则及手术方法;鼓膜穿孔治疗及与中耳炎相关的颞骨、面神经及听小骨影像诊断等。将聘请全国知名专家韩东一、孔维佳、迟放鲁等来学习班授课交流。学习班授予国家级继续教育 I 类学分 10 分。注册费:800 元,资料费:100 元,尸头训练费:600 元(限额 20 人)。食宿统一安排,费用自理。报到时间:2012 年 9 月 14 日,欢迎来电来函垂询。联系方式:西安市西五路 157 号,西安交通大学医学院第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科病院。联系人:张晓彤,杜小滢;电话:029-87679704,13609289780;传统:029-87275892;邮编:710004;Email:ebh2yuan@126.com;报名方式:以信件、传真及 Email 均可。