

# 遗传性耳聋基因治疗临床指南

齐洁玉<sup>1,2,3</sup>, 谈方志<sup>1</sup>, 张李燕<sup>1</sup>, 陆玲<sup>1,4</sup>, 王洪阳<sup>5,6,7,8,9</sup>, 李文妍<sup>10,11,12,13</sup>, 刘闻闻<sup>14,15</sup>,  
付小龙<sup>16</sup>, 贺祖宏<sup>17</sup>, 丁小琼<sup>18</sup>, 孙珊<sup>19</sup>, 方巧军<sup>20</sup>, 董耀东<sup>21</sup>, 朱学伟<sup>22</sup>, 童步升<sup>23</sup>, 曹现宝<sup>24</sup>, 郭敏<sup>25</sup>,  
范欣森<sup>26</sup>, 汪芹<sup>27</sup>, 马璐<sup>28</sup>, 张天虹<sup>29</sup>, 于亚峰<sup>30</sup>, 李永新<sup>31</sup>, 樊建刚<sup>32</sup>, 崔勇<sup>33</sup>, 吴佩娜<sup>33</sup>, 张宏征<sup>34</sup>,  
唐杰<sup>34</sup>, 郭维维<sup>5,6,7,8,9</sup>, 查定军<sup>35</sup>, 叶放蕾<sup>36</sup>, 何双八<sup>37</sup>, 曹卫<sup>20</sup>, 杨见明<sup>20</sup>, 钱晓云<sup>4</sup>, 赵宇<sup>38</sup>,  
孙敬武<sup>39</sup>, 陈晓巍<sup>26</sup>, 孙宇<sup>40</sup>, 夏明<sup>41,42,43,44</sup>, 王秋菊<sup>5,6,7,8,9</sup>, 袁慧军<sup>45</sup>, 冯永<sup>46,47</sup>, 孔维佳<sup>40</sup>,  
杨仕明<sup>5,6,7,8,9</sup>, 王海波<sup>14,15</sup>, 高下<sup>4</sup>, 李华伟<sup>10,11,12,13,48</sup>, 徐磊<sup>14,15</sup>, 柴人杰<sup>1,2,3,32,49</sup>

(1. 东南大学数字医学工程全国重点实验室, 附属中大医院耳鼻咽喉头颈外科, 生命科学与技术学院, 生命与健康高等研究院, 江苏省生物医学高新技术研究重点实验室, 江苏 南京 210096; 2. 南通大学神经再生联合创新中心, 江苏 南通 226001; 3. 北京理工大学航天中心医院神经内科, 生命学院, 北京 10081; 4. 南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏省医学重点学科(实验室), 江苏 南京 210008; 5. 中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部, 北京 100853; 6. 听觉与平衡觉全国重点实验室, 北京 100853; 7. 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心, 北京 100853; 8. 聋病教育部重点实验室, 北京 100853; 9. 聋病防治北京市重点实验室, 北京 100853; 10. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院, 医学神经生物学国家重点实验室, 教育部脑科学前沿研究中心, 上海 200031; 11. 复旦大学生物医学研究所, 上海 200032; 12. 国家卫健委听觉医学重点实验室, 上海 200031; 13. 复旦大学脑科学研究院和脑科学协同创新中心, 上海 200032; 14. 山东大学山东省耳鼻喉医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 济南 250022; 15. 山东省耳鼻喉研究所, 山东 济南 250022; 16. 山东第一医科大学/山东省医学科学院医学科技创新中心, 山东 济南 250000; 17. 武汉大学中南医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖北 武汉 430071; 18. 东南大学附属中大医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 210009; 19. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科, 上海 200032; 20. 安徽医科大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽 合肥 230601; 21. 中国医科大学附属盛京医院耳鼻咽喉头颈外科, 辽宁 沈阳 110004; 22. 吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科, 吉林 长春 130033; 23. 安徽医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽 合肥 230022; 24. 云南省第一人民医院耳鼻喉科, 云南 昆明 650032; 25. 昆明医科大学第一附属医院耳鼻喉科, 云南 昆明 650032; 26. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院耳鼻咽喉科, 北京 100730; 27. 中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410008; 28. 南华大学衡阳医学院, 基础医学院, 细胞生物学与遗传学教研室, 细胞应激生物学衡阳市重点实验室, 湖南 衡阳 421001; 29. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 30. 苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 江苏 苏州 215006; 31. 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100730; 32. 四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610072; 33. 广东省人民医院耳鼻咽喉头颈外科/广东省医学科学院/南方医科大学, 广东 广州 510080; 34. 南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510282; 35. 空军军医大学西京医院耳鼻咽喉-头颈外科, 陕西 西安 710032; 36. 郑州大学第一附属医院耳科, 河南 郑州 450000; 37. 东南大学医学院附属南京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 211102; 38. 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610041; 39. 中国科学技术大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽 合肥 230001; 40. 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖北 武汉 430022; 41. 山东第一医科大学附属山东省立医院耳鼻咽喉科, 山东 济南 250021; 42. 山东省医学科学院医学科技创新中心, 山东 济南 250021; 43. 山东大学附属山东省立医院耳鼻咽喉科, 山东 济南 250021; 44. 国家卫生健康委耳鼻咽喉重点实验室, 山东 济南 250021; 45. 四川大学华西医院罕见病研究院, 四川 成都 6010041; 46. 南华大学衡阳医学院, 南华大学附属妇幼保健院, 湖南 长沙 410008; 47. 中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410008; 48. 上海人工耳蜗工程技术研究中心, 上海 200031; 49. 东南大学深圳研究院, 广东 深圳 518063)

**【摘要】** 遗传性耳聋是一种常见的遗传性疾病, 新生儿的发病率为 1‰~3‰。患者终身携带致病突变, 导致不可逆性耳聋, 至今尚无临床可用的治疗药物。在部分遗传性耳聋动物模型中, 基因治疗已被证实为潜在有效的治疗方法。国内外已开展了多项遗传性耳聋基因治疗的临床试验。其中, 由东南大学附属中大医院牵头, 联合国内多家医院成功开展的遗传性耳聋基因治疗临床试验, 取得了显著的疗效, 并积累了丰富的经验。为规范遗传性耳聋基因治疗并提供临床研究指导, 全国多家医院的耳科专家讨论制定了遗传性耳聋基因治疗临床指南, 内容涵盖了伦理审查、遗传性耳聋的诊断和入组标准、临床前准备、药物、疗效与安全性评估标准、术后言语康复等。本指南将为耳聋基因治疗的临床诊疗提供规范的理论和技术指导。

**【关键词】** 遗传性耳聋; 基因治疗; 临床指南

**【中图分类号】** R764

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2024)02-0039-06

**Clinical guidelines of gene therapy for hereditary deafness** QI Jie-yu<sup>1,2,3</sup>, TAN Fang-zhi<sup>1</sup>, ZHANG Li-yan<sup>1</sup>, LU Ling<sup>1,4</sup>, WANG Hong-yang<sup>5,6,7,8,9</sup>, LI Wen-yan<sup>10,11,12,13</sup>, LIU Wen-wen<sup>14,15</sup>, FU Xiao-long<sup>16</sup>, HE Zu-hong<sup>17</sup>, DING Xiao-qiong<sup>18</sup>, SUN Shan<sup>19</sup>, FANG Qiao-jun<sup>20</sup>, DONG Yao-dong<sup>21</sup>, ZHU Xue-wei<sup>22</sup>, TONG Bu-sheng<sup>23</sup>, CAO Xian-bao<sup>24</sup>, GUO Min<sup>25</sup>, FAN Xin-miao<sup>26</sup>, WANG Qin<sup>27</sup>, MA Lu<sup>28</sup>, ZHANG Tian-hong<sup>29</sup>, YU Ya-feng<sup>30</sup>, Li Yong-xin<sup>31</sup>, FAN Jian-gang<sup>32</sup>, CUI Yong<sup>33</sup>, WU Pei-na<sup>33</sup>, ZHANG Hong-zheng<sup>34</sup>, TANG Jie<sup>34</sup>, GUO Wei-wei<sup>5,6,7,8,9</sup>, ZHAO Ding-jun<sup>35</sup>, YE Fang-lei<sup>36</sup>, HE Shuang-ba<sup>37</sup>, CAO Wei<sup>20</sup>, YANG Jian-ming<sup>20</sup>, QIAN Xiao-yun<sup>4</sup>, ZHAO Yu<sup>38</sup>, SUN

Jing-wu<sup>39</sup>, CHEN Xiao-wei<sup>26</sup>, SUN Yu<sup>34</sup>, XIA Ming<sup>41,42,43,44</sup>, WANG Qiu-ju<sup>5,6,7,8,9</sup>, YUAN Hui-jun<sup>45</sup>, FENG Yong<sup>46,47</sup>, KONG Wei-jia<sup>39</sup>, YANG Shi-ming<sup>5,6,7,8,9</sup>, WANG Hai-bo<sup>14,15</sup>, GAO Xia<sup>4</sup>, LI Hua-wei<sup>10,11,12,13,48</sup>, XU Lei<sup>14,15</sup>, CHAI Ren-jie<sup>1,2,3,32,49</sup> (1. State Key Laboratory of Digital Medical Engineering, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhongda Hospital, School of Life Sciences and Technology, School of Medicine, Advanced Institute for Life and Health, Jiangsu Province High-Tech Key Laboratory for Bio-Medical Research, Southeast University, Nanjing 210096, China; 2. Co-Innovation Center of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong 226001, China; 3. Department of Neurology, Aerospace Center Hospital, School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China; 4. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School, Nanjing University, Jiangsu Provincial Key Medical Discipline (Laboratory), Nanjing 210008, China; 5. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; 6. State Key Laboratory of Hearing and Balance, Beijing 100853, China; 7. National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, Beijing 100853, China; 8. Key Laboratory of Hearing Science, Ministry of Education, Beijing 100853, China; 9. Beijing Key Laboratory of Hearing Impairment Prevention and Treatment, Beijing 100853, China; 10. Eye & ENT Hospital, State Key Laboratory of Medical Neurobiology, MOE Frontiers Center for Brain Science, Fudan University, Shanghai 200031, China; 11. Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China; 12. NHC Key Laboratory of Hearing Medicine, Fudan University, Shanghai 200031, China; 13. The Institutes of Brain Science and the Collaborative Innovation Center for Brain Science, Fudan University, Shanghai 200032, China; 14. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Shandong Provincial ENT Hospital, Shandong University, Jinan 250022, China; 15. Shandong Institute of Otorhinolaryngology, Jinan 250022, China; 16. Medical Science and Technology Innovation Center, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250000, China; 17. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 18. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China; 19. Department of Otolaryngology, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China; 20. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; 21. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110044, China; 22. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, China Japan Union Hospital Jilin University, Changchun 130033, China; 23. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 24. Department of Otolaryngology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China; 25. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 26. Department of Otolaryngology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 27. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 28. Institute of Cytology and Genetics, The Hengyang Key Laboratory of Cellular Stress Biology, School of Basic Medical Sciences, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China; 29. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 30. Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; 31. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 32. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery & Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 33. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510080, China; 34. Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; 35. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 36. Department of Otology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; 37. Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery, Nanjing Tongren Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 211102, China; 38. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 39. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China; 40. Department of Otolaryngology, Union Hospital,

Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 41. Department of Otolaryngology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China; 42. Medical Science and Technology Innovation Center, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250021, China; 43. Department of Otolaryngology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250021, China; 44. NHC Key Laboratory of Otorhinolaryngology, Jinan 250021, China; 45. Institute of Rare Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 46. The Affiliated Maternal and Child Health Hospital of Hunan Province, Hengyang Medical School, University of South China, Changsha 410008, China; 47. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 48. Shanghai Engineering Research Centre of Cochlear Implant, Shanghai 200031, China; 49. Southeast University Shenzhen Research Institute, Shenzhen 518063, China)

【Corresponding author】 GAO Xia, LI Hua-wei, XU Lei, CHAI Ren-jie

【Abstract】 Hereditary deafness is a common genetic disease. The incidence of the disease in newborns is 1‰ to 3‰. Patients carry the disease-causing mutations throughout their lives, leading to irreversible deafness. There is no clinically available drug. In some animal models of several inherited deafness, gene therapy is a potentially effective treatment. Serial clinical trials of gene therapy for hereditary deafness have been carried out in the domestic and overseas. Among them, the clinical trials of genetic therapy for hereditary deafness, led by the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University and in collaboration with multiple domestic hospitals, have achieved significant therapeutic effects and accumulated rich experience. In order to standardize genetic deafness gene therapy and provide clinical research guidance, otologic experts from nationwide hospitals have discussed and formulated clinical guidelines for gene therapy on inherited deafness. The contents cover the ethics, diagnosis and enrollment criteria for genetic deafness, clinical preparation, drug administration, efficacy and safety evaluation criteria, and postoperative speech rehabilitation. This guideline will provide standardized theoretical and technical criteria for the clinical gene therapy for the deafness.

【Key words】 Hereditary deafness; Gene therapy; Clinical guidelines

听力障碍是世界上发生率最高的感官缺陷性疾病。根据世界卫生组织在 2020 年发布的全球听力报告显示,全球目前患有听力损失的人群超 4.3 亿。基因突变是引起耳聋的重要原因之一,约占 60% 左右。遗传性耳聋多由单基因突变引起。通过基因治疗,将外源基因导入靶细胞,以补偿或纠正发生突变的基因,可以达到治疗遗传性耳聋的目的,是一种有前景的策略。目前,遗传性耳聋基因治疗的策略主要以基因替代和基因编辑为主<sup>[1]</sup>。

内耳基因治疗的常用载体是重组腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)。目前,已有超过 40 项研究利用 AAV 载体介导的基因治疗成功恢复了 20 余种遗传性聋动物模型的听力<sup>[2-17]</sup>。虽尚未有耳聋基因治疗药物被批准上市,但在临床研究领

域, Clinicaltrials.gov 先后登记了 4 项关于治疗 OTOF 突变引起的听神经病 DFNB9 的临床试验(NCT05788536, NCT05821959, NCT05901480, NCT06025032),且中国临床试验注册中心登记了一项(ChiCTR2200063181),其中 4 项是采用 AAV 载体递送全长 OTOF 的方法,一项是采用 RNA 编辑工具修复基因突变。欧洲也登记了一项由 Sensorion 公司发起的利用 AAV 递送全长 OTOF 治疗 DFNB9 的临床试验。OTOF 基因是首个被确定的与常染色体隐性遗传性非综合征型听神经病相关的基因。该基因突变是引起婴幼儿听神经病的重要病因之一,我国婴幼儿听神经病人群中,OTOF 基因的突变频率高达 41.2%<sup>[18]</sup>。在 OTOF 转基因小鼠模型中,利用双 AAV 进行全长 OTOF 再表达的治疗性实验结果表明因 OTOF 突变引起的听力损伤可以被部分或完全恢复<sup>[13, 14, 19, 20]</sup>。基于此,东南大学附属中大医院联合山东省第二人民医院、南京大学医学院附属鼓楼医院、中国人民解放军总医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院等综合性三甲医院,在多例 OTOF 突变引起的 DFNB9 耳聋患者中开展并完成了 AAV 介导的基因治疗 IIT 临床试验。AAV-OTOF 疗法成功恢复重度耳聋患儿听力至正常水平,且表现良好的耐受性和安全性<sup>[21]</sup>。东南大学附属中大医院联合全国多家三甲医院讨论并形成了遗传性耳聋基因治疗临床指南(图 1),为耳聋基因治疗的临床行为提供理论和技术指导与支持。

【基金项目】国家重点研发计划(编号:2021YFA1101300, 2021YFA1101800, 2020YFA0113600, 2020YFA0112503);国家自然科学基金重点项目/重大研究计划/面上项目(编号:82330033, 82030029, 92149304, 82000984, 82371162, 82371161, 82071059, 92168115);江苏省自然科学基金基础研究计划(编号: BK20232007);江苏省社会发展项目-临床前沿技术项目(编号: BE2023653);四川省科技厅科技计划重点研发项目(编号: 2021YFS0371);深圳市科技计划(编号: JCYJ20190814093401920, JCYJ20210324125608022);广东省医学科学院 2022 年度开放课题基金项目(编号: YKY-KF202201);南京市医学科技发展项目(编号: YKK19072)。

【通讯作者】高下(xiagaogao@hotmail.com),李华伟(hwli@shmu.edu.cn),徐磊(sdpplx@126.com),柴人杰(renjie@seu.edu.cn)



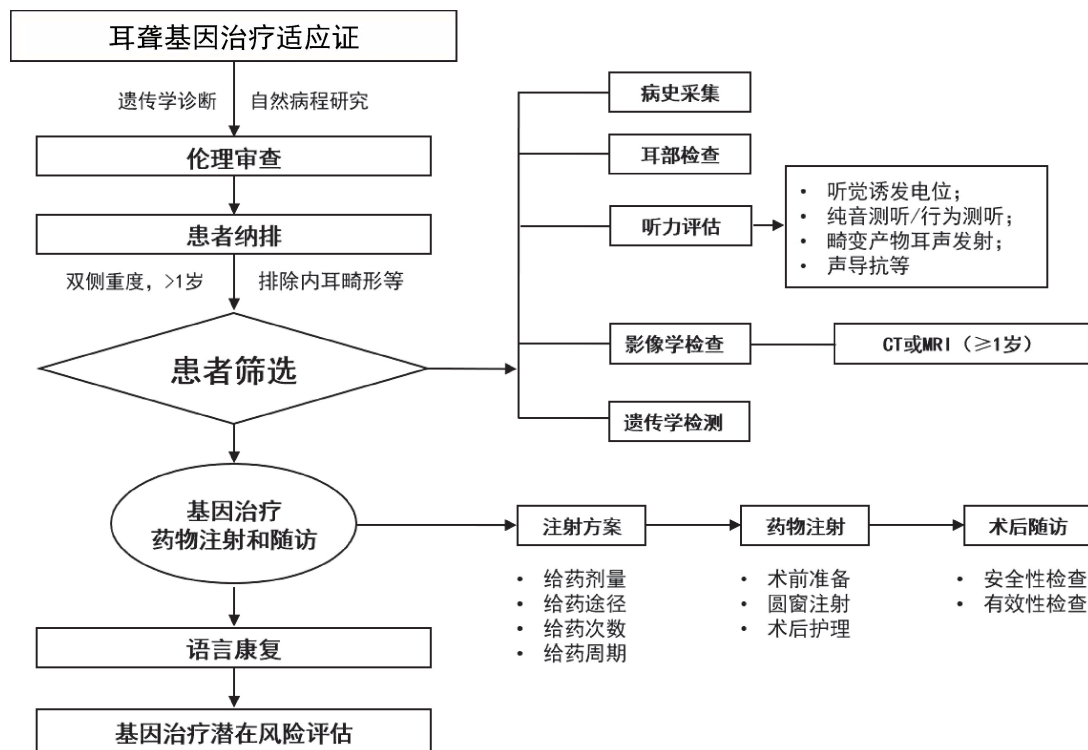


图1 遗传性耳聋基因治疗流程图

## 1 基因治疗适应证

**1.1 适应证** 综合基因检测、临床检查以及家族史,明确诊断为单基因致病的先天性重度或极重度耳聋。患者和患者直系亲属需进行基因遗传变异检测。可选择二代测序(next generation sequencing, NGS)技术<sup>[3]</sup>。根据美国医学遗传学会、分子病理学家协会和美国病理学家学会共同提出的遗传变异解读指南进行基因变异的分类。建议由两名或以上临床遗传学专家对患者的分子遗传学检查结果进行解读,明确结论。

**1.2 自然病程研究** 在进行特定基因治疗之前,需进行自然病程研究,用以指导入组患者选择标准和治疗时间窗口。研究内容包括:①突变类型确认,以及相应突变类型的病程进展;②多指标评价内耳结构完整性,以及听力相关细胞的存活和功能情况。

## 2 伦理审查要点

耳聋基因治疗的临床实践活动需进行严格的伦理审查。在进行充分临床前研究(包括疾病模型中的药效和非人灵长类中的长期生物安全性)后,提交遵循伦理审查要求的数据资料。因基因治疗药物属于新型核酸药物,临床应用时应充分评估获益-风险关系,充分尊重患者和/或监护人的知情同意权,尽全力保护受试者的安全。

## 3 患者筛查

### 3.1 患者选择标准

**3.1.1 入组标准** 患者听觉功能:根据 2021 WHO

听力损失分级标准,优先考虑双侧重度(65~80 dB)或极重度(80~95 dB)或完全/全聋( $\geq 95$  dB)听力损失的患者。年龄选择:最小年龄建议 12 个月;也可参照人工耳蜗植入术患者年龄标准适当放宽患者最小年龄。最大年龄需充分根据遗传耳聋基因突变类型和自然病程进行判定。

**3.1.2 排除标准** ①内耳畸形;②双侧人工耳蜗植入;③存在持续或活动性感染;④既往接受过任何基因治疗;⑤在适应证人群中,体内预存针对基因治疗所用 AAV 载体较高中和抗体的患者;⑥既往对 AAV 药物制剂的组分发生严重过敏反应者(NCI-CTCAE 5.0 分级 $\geq 3$ 级);⑦伴随其它耳聋基因突变并影响目标基因治疗效果判断;⑧存在严重智力或精神障碍,经评估无法配合治疗和随访的患者;⑨其它由临床医师认定存在的手术、麻醉禁忌证或其它不适于入组的标准。

**3.1.3 特殊情况** 在无人工耳蜗植入史的患者中,建议同时进行双侧耳基因治疗。若双侧耳先后进行治疗,需详细评估单侧注射后血清中 AAV 中和抗体对后续耳治疗效果的影响,根据中和抗体滴度水平慎重选择二次手术时机。

### 3.2 患者筛选

**3.2.1 病史收集** 详细收集患者听力损失和全身病史资料。其中听力史包括家族史和个人史。其它听觉病史包括耳科手术病史,其它可能引起听力损失的暴露史,如耳毒性药物、噪声、感染等、耳鸣

眩晕病、助听器佩戴史、人工耳蜗植入史、过敏史、肿瘤病史、发育相关病史、精神疾病史、疫苗接种史等。

**3.2.2 耳部检查** 包括外耳、中耳和内耳的检查。排除外耳和中耳的异常引起的传导性听力损失。排除内耳畸形。

**3.2.3 影像学检查** 常规进行颞骨横/冠状断层高分辨率 CT 扫描或内耳磁共振成像,排除颞骨内异常结构和疾病,如颞骨骨折、中耳乳突炎、耳肿瘤等疾病。

**3.2.4 中和抗体检查** 常规取患者静脉血血清,进行中和抗体检测。中和抗体阳性时需要充分认识药物与疗效的平衡关系。

**3.2.5 听力评估** ①听觉诱发电位:短声听性脑干反应(Click-ABR)、短纯音听性脑干反应(Tone-Burst ABR)、耳蜗微音电位(CM)、多频稳态诱发电位(ASSR)。②纯音测听:包括行为观察、视觉强化测听和游戏测听。③畸变产物耳声发射(DPOAE)。④声导抗。

## 4 基因治疗药物注射和随访

**4.1 注射方案** 基因治疗药物注射方案主要包括药物剂量、给药途径、给药次数和给药周期。

**4.1.1 给药剂量** 参考非临床研究中的药效和安全性实验剂量,并根据内耳淋巴液体积比进行换算。最大给药体积,建议不超过 60  $\mu\text{l}$ 。

**4.1.2 给药途径** 选择经圆窗膜进行内耳给药,给药过程可联合使用显微镜和耳内镜。可采用经鼓膜或乳突等入路。

**4.1.3 给药次数** 如果双侧均未植入人工耳蜗,可同时进行双侧耳蜗给药。一般每位患者进行一次内耳给药,也可根据第一次给药剂量和听力恢复效果、以及患者中和抗体滴度水平评估是否进行第二次内耳给药。

**4.1.4 给药周期** 根据第一次内耳给药手术恢复情况、听力恢复效果、以及中和抗体滴度水平评估第二次内耳给药时间和剂量。

## 4.2 药物注射

**4.2.1 术前准备** 患者在术前 3 天开始服用糖皮质激素,以减少药物注射后可能引起的免疫反应。

**4.2.2 手术过程** 患者应在与人工耳蜗植入术相同的手术屏障环境和无菌操作条件下进行。在手术日,患者经过严格的手术区消毒和全身麻醉后,基因治疗药物通过圆窗膜注射到耳蜗内。

**4.2.3 术后护理** 同一般人工耳蜗植入术或中耳乳突显微手术。

**4.3 术后随访** 术后访视包括随访周期,随访内容

以及随访注意事项。

**4.3.1 随访周期** 建议定期进行药物恢复听力的有效性和安全性评估检查。

**4.3.2 随访内容** 内耳给药术后建议住院观察 1 周,术后 1 年内进行密切的安全性检查。在术后 2、4、8、16、24、36、48 周进行听力检查评估。

**4.3.3 随访注意事项** 研究者需要注意与患者沟通:①定期复查的重要性;②按研究要求正确使用药物治疗,如糖皮质激素等,避免自行增减或停药;③调整生活方式,保证充足的睡眠,避免长时间接触噪声;④预防感染;⑤密切与研究者沟通临床症状,以便医生及时处理上呼吸道感染等疾病,避免影响治疗耳及疗效评估。

**4.3.4 听力学检查指标** 采用与患者筛选相同的听力学检测方法,包括听觉诱发电位、纯音测听、DPOAE 和声导抗。

**4.3.5 安全性检查** ①生命体征和体格检查。术前术后均需进行。除一般检查项目外,神经系统着重检查三叉神经、面神经、迷走神经、舌咽神经和副神经功能以及味觉功能。②临床检验。术前术后均需进行。血常规、血生化、凝血功能、病毒学检查、尿常规。③AAV 中和抗体检测。④药代动力学检查。通过实时荧光定量 PCR (qPCR) 进行全血 AAV DNA 检测。

## 5 语言康复

基因治疗后的语言康复训练是一个综合性的干预方案,需要家庭充分参与、专业的语言治疗师和听觉专家的深入指导。建议包括:听觉训练、语言和沟通能力训练、认知训练以及社会适应能力训练。

## 6 基因治疗潜在风险评估

①关注耳聋基因治疗术式(经圆窗)可能出现的风险,如内耳感染、眩晕、耳鸣、耳积水等。②由于 AAV 可以长期在细胞中表达,因此在长期的病人随访中,需要持续关注听力系统和其他器官系统的变化。

## 7 结语

相较于其他基因治疗,我国耳聋基因治疗目前位于国际并跑甚至领跑水平。DFNB9 基因治疗的有效性已被国内外研究团队充分证实。尽管如此,基因治疗的安全性和在规模耳聋人群中的疗效尚需开展深入研究。本指南拟建立规范化的基因治疗临床研究和应用流程与标准,推动遗传性耳聋基因治疗领域的发展。

【执笔专家】柴人杰,徐磊,高下,李华伟,陆玲,

齐洁玉,谈方志,张李燕

【参与讨论专家】(按姓氏拼音顺序):曹卫,曹现宝,陈晓巍,崔勇,丁小琼,董耀东,樊建刚,方巧军,付小龙,范欣森,冯永,郭敏,郭维维,何双八,贺祖宏,孔维佳,李文妍,刘闻闻,李永新,马璐,钱晓云,孙敬武,孙珊,孙宇,童步升,唐杰,王海波,王洪阳,吴佩娜,汪芹,王秋菊,夏明,叶放蕾,袁慧军,杨见明,杨仕明,于亚峰,查定军,张宏征,张天虹,朱学伟,赵宇

#### 【参考文献】

- [1] Delmaghani S, El-Amraoui A. Inner Ear Gene Therapies Take Off: Current Promises and Future Challenges[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2309.
- [2] Qi JY, Zhang LY, Tan FZ, et al. Current AAV-mediated gene therapy in sensorineural hearing loss [J]. *Fundamental Research*, 2022.
- [3] Chang Q, Wang J, Li Q, et al. Virally mediated Kcnq1 gene replacement therapy in the immature scala media restores hearing in a mouse model of human Jervell and Lange-Nielsen deafness syndrome[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(8): 1077-1086.
- [4] Iizuka T, Kamiya K, Gotoh S, et al. Perinatal Gjb2 gene transfer rescues hearing in a mouse model of hereditary deafness[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(13): 3651-3661.
- [5] Askew C, Rochat C, Pan B, et al. Tmc gene therapy restores auditory function in deaf mice [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(295): 295ra108.
- [6] Kim MA, Cho HJ, Bae SH, et al. Methionine Sulfoxide Reductase B3-Targeted In Utero Gene Therapy Rescues Hearing Function in a Mouse Model of Congenital Sensorineural Hearing Loss [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2016, 24(11): 590-602.
- [7] Shibata SB, Ranum PT, Moteki H, et al. RNA Interference Prevents Autosomal-Dominant Hearing Loss[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(6): 1101-1113.
- [8] Geng R, Omar A, Gopal SR, et al. Alagramam, Modeling and Preventing Progressive Hearing Loss in Usher Syndrome III[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13480.
- [9] Isgrig K, Shteamer JW, Belyantseva IA, et al. Gene Therapy Restores Balance and Auditory Functions in a Mouse Model of Usher Syndrome[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(3): 780-791.
- [10] Pan B, Askew C, Galvin A, et al. Gene therapy restores auditory and vestibular function in a mouse model of Usher syndrome type 1c [J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(3): 264-272.
- [11] Dulon D, Papal S, Patni P, et al. Clarin-1 gene transfer rescues auditory synaptopathy in model of Usher syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3382-3401.
- [12] Gao X, Tao Y, Lamas V, et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents [J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 217-221.
- [13] Akil O, Dyka F, Calvet C, et al. Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(10): 4496-4501.
- [14] Al-Moyed H, Cepeda AP, Jung S, et al. A dual-AAV approach restores fast exocytosis and partially rescues auditory function in deaf otoferlin knock-out mice [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(1): e9396.
- [15] Nist-Lund CA, Pan B, Patterson A, Y et al. Improved TMC1 gene therapy restores hearing and balance in mice with genetic inner ear disorders[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 236.
- [16] Gyorgy B, Meijer EJ, Ivanchenko MV, et al. Gene Transfer with AAV9-PHP. B Rescues Hearing in a Mouse Model of Usher Syndrome 3A and Transduces Hair Cells in a Non-human Primate [J]. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 2019, 13: 1-13.
- [17] Gyorgy B, Nist-Lund C, Pan BF, et al. Allele-specific gene editing prevents deafness in a model of dominant progressive hearing loss [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(7): 1123-1130.
- [18] Zhang QJ, Han B, Lan L, et al. High frequency of OTOF mutations in Chinese infants with congenital auditory neuropathy spectrum disorder[J]. *Clin Genet*, 2016, 90(3): 238-246.
- [19] Tang H, Wang H, Wang S, et al. Hearing of Otof-deficient mice restored by trans-splicing of N- and C-terminal otoferlin [J]. *Hum Genet*, 2023, 142(2): 289-304.
- [20] Qi JY, Zhang LY, Tan FZ, et al. Pre-clinical efficacy and safety evaluation of AAV-OTOF in DFNB9 mouse model and non-human primate [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(3): e2306201.
- [21] Qi JY, Tan FZ, Zhang LY, et al. AAV-Mediated Gene Therapy Restores Hearing in Patients with DFNB9 Deafness [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 8: e2306788.

(收稿日期:2024-01-10;修回日期:2024-02-20)

(本文编辑:林 赞)