

42名耳聋患者接受基因治疗后,多数听到了“声音”

● 本报见习记者 江庆龄

“术后第二天,我去洗手间打开水龙头时,耳边传来一种陌生的声音。最初,我以为是耳鸣,直到术后第五天才确定,这是水流的声音。”张女士说。

2024年8月,32岁的张女士在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院接受了一次内耳基因治疗。“治疗前,我其实有些忐忑,也做好了可能无效的心理建设,但没想到效果这么好。”在接受记者采访时,作为先天耳聋患者的她声音有些哽咽。

在一项由复旦大学附属眼耳鼻喉科医院教授舒易来牵头,联合北京协和医院、四川大学华西医院、中南大学湘雅二医院等三甲医院共同开展的多中心临床研究中,包括张女士在内的42名患者接受了基因治疗。他们接受治疗时的年龄从9个月到32岁不等,90%的患者治疗后成功恢复听力。经过最长两年半的持续随访,这些恢复听力的患者都能听懂日常交谈,57%的患者可识别图书馆级别的轻微背景音,43%的患者能听见耳语。

近日,这项针对 OTOF 先天性耳聋的基因治疗研究发表于《自然》。这是耳聋基因治疗领域全球开展最早、纳入患者最多、年龄跨度最大、随访时间最长的临床研究,覆盖目前全球报道中最小至最大年龄的患者,并发现了预判临床疗效的核心生物标志物,为先天性耳聋的治疗打开新局面。

近二十年,做一件事

2007年,舒易来考入复旦大学附属眼耳鼻喉科医院,师从我国耳科学泰斗、中国科学院院士王正敏和耳鼻喉科专家吴海涛。

“感音神经性耳聋的干预是一个世界性难题。”王正敏的这句话,让舒易来开始思考,如何通过先进的医疗手段从根本上帮助这些患者和家属。

基因置换、基因编辑、病毒载体递送等技术的出现和发展,给遗传性耳聋治疗提供了新思路。“全球20%的人存在听力问题,超过4.3亿人患有残疾性听力损失。”舒易来向记者解释,耳聋的病因包括遗传因素和环境因素,先天性耳聋往往由基因突变造成。其中,常染色体隐性遗传性耳聋9(DFN9)由 OTOF 基



舒易来(右二)正在和团队成员讨论。
复旦大学附属眼耳鼻喉科医院供图

因突变导致,是我国婴幼儿听神经病的主要病因之一,占比达41%。大多患者出生即伴有双侧重度至完全感音神经性耳聋,语言发育与认知学习也受到严重影响。

2010年,舒易来获得赴美国哈佛大学麻省眼耳医院联合培养的机会,在该院陈正一教授课题组继续开展耳聋治疗研究。

2014年,舒易来带着最前沿的基因编辑理念回到复旦大学附属眼耳鼻喉科医院,继续探索耳聋治疗的新方法。

研究团队通过将 OTOF 基因拆分成两部分,分别包装到两个腺相关病毒(AAV)载体中,解决了药物递送的问题;从小试、中试到 GMP(符合药品生产质量管理规范)级别,逐步实现 AAV 载体批量制备;在小鼠模型中验证安全性和有效性,又在非人灵长类模型中验证载体安全性;开发专门的耳部递送路径和装备,解决内耳位置深、靶向给药难的临床痛点。舒易来团队和合作者通过努力,终于推开了耳聋基因治疗临床应用的大门。

2024年,由舒易来领衔的全球首个获得疗效的先天性耳聋基因治疗临床试验成果,先后发表于《柳叶刀》和《自然-医学》。研究显示,10名患儿在接受治疗后,听力、言语功能和声源定位能力得到明显恢复。这项工作在全球范围内引起广泛关注,被《柳叶刀》选为封面导读,同期国际同行评价称其“为耳聋治疗的范式变革”“听觉医学领域里程碑式的工作”。

但单中心临床试验的成功,并不意味着所有问题都已解决。

因此,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院牵头,联合全国其他7家三甲医院共同开展多中心临床试验。在长达两年半的持续跟踪中,团队系统观察了患者听

力恢复、言语能力及治疗安全性,首次完整揭示患者听力、言语改善的长期规律,并探索了影响 OTOF 基因治疗效果的相关因素。

“从单中心到多中心,折射出我们的科研成果正在加速走向临床、服务患者。”复旦大学上海医学院副院长朱同玉表示。

听清世界的声音

舒易来特别感谢参与临床试验的所有“患友”。“我们始终在同一战线,共同面对疾病。你们的希望,也是我们的希望。”

患者既是治疗的受益者,也是医学探索的重要参与者。他们的每一次听力变化、每一段康复记录,都构成了包括舒易来在内的临床科学家判断疗效、优化方案的重要依据。

这样的改变,也体现在更系统的临床数据中。

日常听力检查,医生都会用 dB HL(听力级)来判断听力好坏。数值越大,耳朵听声音越费劲,听力损伤也就越严重。一般来说,听力数值超过20分贝,就属于听力下降。听力损失可分为轻度、中度、中重度、重度、极重度等。

经过两年半的随访,受试者听觉脑干反应的平均阈值从治疗前的大于97 dB nHL 逐步改善至42 dB nHL,多频稳态诱发电位阈值从治疗前的大于96 dB nHL 改善至44 dB nHL,行为测听阈值从治疗前的大于96 dB HL 改善至37 dB HL。值得一提的是,3名20岁以上的成人患者中,两人听力明显改善,证实了基因治疗对成年耳聋受试者的价值。

研究团队同时探索了影响 OTOF 基因治疗效果的相关因素。他们发现,0.5至18岁未成年受试者的治疗有效性及听力改善程度优于18岁以上受试者,其中0.5至3岁低龄儿童的治疗有效率达100%。

基线畸变产物耳声发射(DPOAE)引出情况是评估耳蜗外毛细胞功能的重要指标。基线时在更多频率引出 DPOAE 的受试者,治疗后听力恢复效果更优。“这提示我们,基线 DPOAE 引出情况有望成为预测 OTOF 耳聋基因

治疗效果的生物标志物。”舒易来表示。

此外,携带双等位基因非截短突变的受试者,治疗后行为测听阈值优于截短突变受试者,但不同突变类型的治疗有效率无显著差异。这说明,该疗法对不同类型 OTOF 基因突变均适用。

对先天性耳聋患者而言,听见之后学会理解声音、模仿讲话、参与交流同样十分重要。“有句俗话说‘十聋九哑’,指的就是先天性耳聋的患者由于听不见声音,往往也不会讲话。”舒易来说。

令人欣喜的是,在接受基因治疗后,随着听力持续改善,患者的言语能力也同步提升。其中,听觉表现分级达6~7级,即不借助唇读能理解交谈内容、可独立进行电话交流的受试者,两年随访时占比88%;听觉表现分级达7级的受试者,两年半随访时占比75%;言语清晰度分级达5级,即言语可被所有人清晰理解的受试者,两年和两年半随访时占比分别为63%和75%。

从中国走向世界

舒易来透露,目前团队正在开展面向全球患者的临床试验,以期加速将这项技术向全球推广。

事实上,目前的研究中就有3名受试者分别来自美国、韩国和印度。“此类先天性耳聋患者的数量远比我们想象的多。论文在《柳叶刀》发表后,我每天都会收到来自全球各地患者或家属的来信。”舒易来说,“迄今已有20多个国家和地区的患者在网上诉求,或者专程来到我们医院门诊寻求帮助。”

这项由中国团队自主探索、率先实现临床突破的耳聋基因治疗成果,正逐步走向世界。

与之相伴的,是中国学者在耳聋治疗领域国际话语权的提升。2025年10月,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院牵头组织来自中国、西班牙、英国、美国、韩国和德国的46位专家,制定并发布全球首个先天性耳聋基因治疗国际专家共识,为全球范围内遗传性耳聋基因治疗的临床应用提供了首个标准化参考框架。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10393-y>