

《柳刀叶》发表复旦大学附属眼耳鼻喉科医院领衔研究 基因疗法治愈遗传性耳聋不是梦

医师报讯（融媒体记者 管颜青 通讯员 曹显焱）日前，由复旦大学附属眼耳鼻喉科医院舒易来教授领衔的遗传性耳聋基因治疗的临床试验研究发布。该研究在国际上首次证明了基因治疗在遗传性耳聋患者临床治疗中的安全性和有效性，展现了基因治疗对治愈遗传性耳聋的应用潜力，开启了耳聋基因治疗新时代。（Lancet.1 月 24 日在线版）

全球先天性耳聋患者高达 2600 万，我国每年新生约 3 万聋儿，其中 60% 与遗传因素也就是基因缺陷相关，严重阻碍了儿童言语、认知以及智力发育。然而，目前临床上尚无任何治疗药物。

为了解决遗传性耳聋

无药可医这一世界难题，舒易来教授带领团队历经多年探索，寻求多方合作，最终研发出针对 OTOF 基因突变的耳聋基因治疗药物（RRG-003），并自主创新开发出精准、微创的耳部递送路径和装备。

该临床试验共有 6 例 OTOF 突变耳聋患儿接受了基因治疗。通过耳部微创的方式，将该药物一次注射到患者内耳，随访期间展示出良好的安全性和耐受性。5 例患儿在接受治疗后听力和言语功能得到明显恢复。这是全球第一个取得疗效的耳聋基因治疗临床试验，也是该领域目前成系统的、病例数最多的临床试验，也是全球第一项双 AAV 载体的人体试验。

研究
者说

基因治疗能够通过递送载体将具有正常功能的基因直接递送到内耳，表达功能正常的蛋白，恢复正常功能，因此可以在根本上恢复或改善耳聋患者听力。

OTOF 基因（表达耳蜗蛋白）的致病突变会引起常染色体隐性遗传性耳聋（DFNB9），即听神经病的一种类型，患者通常表现为重度、极重度或完全听力损失和言语障碍。我国婴幼儿听神经病人群中，因 OTOF 基因突变致聋的发病率高达 41%。OTOF 基因主要参与耳蜗内毛细胞突触囊泡释放神经递质，从而大脑能感受声音。内毛细胞中耳蜗蛋白表达的缺失会导致声音刺激信号无法正常



传递至听觉神经通路，而引起耳聋。

腺相关病毒（AAV）是目前最常用的基因治疗递送载体，然而 OTOF 基因超出了单个 AAV 的装载容量。为了克服大基因内耳递送难题，研究团队利用 AAV 的双载体递送系统，即由两个 AAV 载体携带 OTOF 基因，恢复了 OTOF 耳聋动物模型的蛋白表达，显著改善了听力。

舒易来教授表示：“打个比方，一辆车搬不动它，需要两辆车一起搬，药物注射入人体后，这两辆车需要合并起来，形成了一个完整的基因发挥作用。”

本次临床突破，也是一次校企合作、利用优势互补优势高效推进产学研转化的尝试，建立了产学研发展新模式，极大地推动了耳聋基因治疗的发展，为患者带来了新希望。

短消息

复旦大学附属中山医院樊嘉院士、周俭教授等研究发现，CTLA4 抗体可逆转肝内胆管癌治疗耐药，为预测联合治疗的疗效提供参考。（Nat Commun. 1 月 20 日在线版）

上海市第六人民医院张长青教授等研究发现骨细胞线粒体调控骨转移微环境的新机制，骨细胞可通过线粒体转移激活 STING 介导肿瘤免疫。（Sci Adv.1 月 17 日在线版）

首都医科大学附属北京友谊医院王昭教授等发现慢性活动性 EB 病毒感染（CAEBV）是起源于造血干细胞的疾病。该研究改变以往学者提出的发病机制可能为 EBV 通过感染 B 细胞，进一步感染 T 细胞和自然杀伤细胞的认知。（Blood.143:32）



我国首个肺癌围术期免疫治疗研究发布 新策略为肺癌患者打开求生“新通道”



医师报讯（融媒体记者 管颜青）由上海市胸科医院陆舜教授带领团队领衔开展的中国首个肺癌围术期免疫治疗研究发布，此研究为广大的局部进展期肺癌患者开辟出一条“逃生通道”。（JAMA.1 月 16 日在线版）

研究纳入 501 例可切除 II 期或 III 期非小细胞肺癌（NSCLC）患者，III 期 NSCLC 患者共有 404 例。分析显示，特瑞普利

单抗组和安慰剂组分别有 82.2% 和 73.3% 的患者接受手术，R0 切除率分别为 95.8% 和 92.6%。此外，特瑞普利单抗组和安慰剂组分别有 71.3% 和 64.9% 的患者接受辅助治疗，其中分别有 71.8% 和 64.4% 的患者在辅助治疗后接受了特瑞普利单抗或安慰剂单药维持治疗。

研究显示，在化疗的基础上联合特瑞普利单抗进行围手术期治疗可以显著延长患者的无事件生存期，并带来更高的手术根治性率。此外，特瑞普利单抗联合方案并不会影响患者的 R0 切除率或增加手术相关不良事件的发生率。

上海市胸科医院发

文表示，该研究目前纳入中国最大 III 期非小细胞肺癌患者样本量的围术期临床研究，开创了全球首个“3+1+13”非小细胞肺癌围术期治疗新模式，为更多局部进展期肺癌患者带来了根治性手术的可能。接受全周期的围手术期免疫治疗后，这些患者不仅肿瘤缩小分期降期，高达 1/4 患者已经找不到癌细胞。同时，经过术后免疫联合化疗和免疫维持治疗，还进一步消除了术后的微小残留病灶，最终实现长期生存获益。



关联
阅读
全文

急性主动脉壁间血肿预后判断新特征

医师报讯（融媒体记者 管颜青）近日，复旦大学附属中山医院/复旦大学血管外科研究所符伟国教授、董智慧教授等首次系统阐述了主动脉壁局部对比剂强化（FCE）在主动脉壁间血肿自然病程中的演变规律。（J Am Coll Cardiol.1 月 25 日在线版）

该研究纳入 B 型主动脉壁间血肿 574 例。结果

提示，在初次 CT 血管造影上发现主动脉内膜缺损（FID）的患者在急性期和亚急性期—慢性期均容易出现主动脉不良事件，特别是破口位于近端主动脉的患者更容易进展，因此若选择保守治疗则需要长期的密切随访，若出现影像学进展或症状复发则更倾向于手术干预。对于合并壁内血池的患者，同样需

要在急性期和亚急性期密切随访，进入慢性期后，则随访频率可适当减少。

该研究证实了在主动脉壁间血肿急性期观察 FCE 分型和位置直接影响患者的预后，揭示了位于主动脉近端的 FID 是影响主动脉不良事件的关键因素，为 B 型主动脉壁间血肿的防治和随访策略提供了全新视角。

