

1.申报奖种：中华医学科技奖医学科学技术奖

2.项目名称：程序化人工耳蜗手术及感音神经性耳聋的相关分子机制研究

3.推荐单位或推荐科学家：江苏省医学会

4.推荐意见：本项目组通过对程序化人工耳蜗手术及感音神经性耳聋的相关分子机制研究,提高了人工耳蜗手术的安全性、实现手术过程中的零污染率,降低了面瘫、味觉减退等严重并发症的发生率,完善了人工耳蜗手术流程及临床路径;同时通过对人工耳蜗植入患者的血样研究,探索江苏省耳聋患者的致聋基因谱及不同致聋基因患者的人工耳蜗植入效果;并进一步通过耳聋相关基因的一系列基础实验研究深刻揭示耳聋发生的分子机制。本项目的完成对感音神经性耳聋的预防和治疗有着深远的意义并已取得良好的社会效益,超过 1500 名耳聋患者因此受益重回有声世界。同时本研究成果也在省内外多家医院推广应用,对本省耳科及听力学的临床和科研发展产生了积极的推动作用。同意推荐该项目申报 2019 年江苏省医学科技奖。

5.项目简介：

根据 WHO 统计 2005 年全球听力障碍人数为 2.78 亿,占全球人口的 4.6%。随着人口老龄化、耳毒性药物(氨基类抗生素)滥用、噪音以及环境污染,耳聋及听力减退人群逐渐上升。耳聋已成为影响社会政治和经济的全球性健康问题,其中感音神经性聋约占耳聋患者的 63%。感音神经性聋主要是由于耳蜗毛细胞的损伤和毛细胞损伤之后螺旋神经元死亡和螺旋神经元神经突的退化造成的。目前临床上常用助听器 and 人工耳蜗植入手术治疗感音神经性耳聋。对于轻度、中度和一部分重度聋的病人来说,助听器是有效的。可对于大部分重度聋、极重度聋及全聋的病人来说,大量的毛细胞损失以及螺旋神经元的畸变使得最好的助听器也效果甚微,甚至无能为力。人工耳蜗是目前治疗重度、极重度感音神经性耳聋最有效的方法。本项目将探究如何安全有效地进行人工耳蜗植入手术,同时通过对感音神经性耳聋的相关分子机制研究从根本上揭示发病原因,为重度、极重度感音神经性耳聋的防治提供理论依据。

本项目关键技术内容包括:1、通过程序化的人工耳蜗植入流程规范手术步骤,提高手术的安全性、实现手术过程中的零污染率;通过在人工耳蜗植入术中先充分透明化面神经和鼓索神经继而自然开放面隐窝的方法,降低面瘫、味觉减退等

严重 并发症的发生率;并探讨伴随分泌性中耳炎、大前庭导水管综合征等疾病的
人工耳 蜗植入手术时机;2、通过对人工耳蜗植入患者的血样研究,探索不同致聋
基因患者 的人工耳蜗植入效果;3、通过耳聋相关基因的基础实验研究深揭示耳
聋发生的分子 机制,同时通过对 Lgr5 阳性内耳干细胞的研究探索通过内耳干细
胞再生毛细胞的理 论基础。

主要技术创新点包括:1、首次提出程序化人工耳蜗植入的理念;2、首次提出
透明化面神经、鼓索神经的手术方法;3、首次研究了自噬对新霉素损伤后毛细胞
的 保护作用;4、首次研究听觉毛细胞 MLCK 基因特异性敲除小鼠的听力学特
征;5、首 次对 Pou4f3 基因突变小鼠的模型建立及听力学机制进行研究;6、首次
对 PAK1 在噪 声损伤模型中对突触再生的作用及其机制进行研究。7、首次对
Lgr5 阳性内耳干细 胞和耳蜗支持细胞进行 RNA-Seq 全面分析,筛选出差异表达
基因。

本项目受到 3 项国家自然科学基金、7 项江苏省和南京市课题资助,附件上传了
其中 五项。先后发表论文 40 余篇,附件共上传发表相关论文 20 篇,其中 SCI
论文 11 篇(累计影响因子 37.559 分)。已获得国家实用新型专利授权 4 项,先
后获得省、 市新技术引进奖一等奖、二等奖共五项。结合人工耳蜗植入手术经
验和感音神经性 耳聋相关实验基础,我们主编了专著《人工听觉概要》(证明材料
10-1)。

我们将程序化人工耳蜗植入技术在省内外医院推广,包括中国人民解放军
乌鲁 木齐总医院、新疆维吾尔自治区人民医院、南京市儿童医院、苏北人民医
院、无锡 市人民医院、扬州市第一人民医院等。在全国耳鼻咽喉头颈外科年会
上和东亚耳科 年会上都做了专题发言;在全国许多省市的研讨班或继续教育学
习班上都有专题发 言;先后主办了多次国家级继续教育项目暨鼓楼耳科论
坛,2017 年 10 月我科主办了 第三届中国听觉科学大会,邀请到了国内外最具影
响力的耳科临床研究 与基础研究 科学家,国内外 700 余位临床与基础研究耳科
同道参会,影响力和规模空前。

6.知识产权证明目录

- 1) 实用新型专利: 后半规管良性阵发性位置性眩晕手法复位指示仪, 授权号
ZL201520820157.9, 授权日期 2016-04-06, 发明人:麻晓峰、高下

- 2) 实用新型专利: 咽鼓管鼓室口冲洗器, 授权号 ZL201320815797.1, 授权日期 2014-05-14, 发明人: 陈杰, 高下
- 3) 实用新型专利: 耳鼻喉内窥镜器械固定装置, 授权号 ZL201320759188.9, 授权日期 2014-04-30, 发明人: 陈杰, 高下
- 4) 实用新型专利: 可个体化实时调控的智能防睡眠缺氧枕头, 授权号 ZL201620501889.6, 授权日期 2017-02-08, 发明人: 高下, 陆玲, 曹向明

7.代表性论文目录

- 1) Zuhong He#, Lingna Guo#, Yilai Shu#, Qiaojun Fang, Han Zhou, Yongze Liu, Dingding Liu, Ling Lu, Xiaoli Zhang, Xiaoqiong Ding, Dong Liu, Mingliang Tang, Weijia Kong, Suhua Sha, Huawei Li*, Xia Gao*, Renjie Chai* (并列通讯作者). Autophagy protects auditory hair cells against neomycin-induced damage. *Autophagy*, 2:1-21, 2017(IF:11.100)
- 2) Ma X , Liu Y , Muhammad W , Liu D , Wang J , Zhou H , Gao X , Qian X . Autophagy-related protein 12 associates with anti-apoptotic B cell lymphoma-2 to promote apoptosis in gentamicin-induced inner ear hair cell loss. *Mol Med Rep* ,2017 Jun;15 (6): 3819-3825.
- 3) Shasha Zhang, Yuan Zhang, Pengfei Yu, Yao Hu, Han Zhou, Lingna Guo, Xiaochen Xu, Xiaocheng Zhu, Muhammad Waqas, Jieyu Qi, Xiaoli Zhang, Xiaoyun Qian, Fangyi Chen, Mingliang Tang, Yan Liu, Haibo Shi*, Xia Gao*, Renjie Chai* (并列通讯作者). Characterization of Lgr5+ progenitor cell transcriptomes after neomycin injury in the neonatal mouse cochleae. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10:213, 2017(IF:5.076)
- 4) Cheng Cheng#, Luo Guo#, Ling Lu#, Xiaochen Xu, ShaSha Zhang, Junyan Gao, Muhammad Waqas, Chengwen Zhu, Yan Chen, Xiaoli Zhang, Chuanying Xuan, Xia Gao, Mingliang Tang, Fangyi Chen, Haibo Shi*, Huawei Li *, Renjie Chai* (并列通讯作者). Characterization of the transcriptomes of Lgr5+ hair cell progenitors and Lgr5- supporting cells in the mouse cochlea. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10:122, 2017(IF:5.076)
- 5) Ming Guan, Qiaojun Fang, Zuhong He, Yong Li, Fuping Qian, Xiaoyun Qian, Ling Lu, Xiaoli Zhang, Dingding Liu, Jieyu Qi, Shasha Zhang, Mingliang Tang, Xia Gao*,

- Renjie Chai* (并列通讯作者). Inhibition of ARC decreases the survival of HEI-OC-1 cells after neomycin damage in vitro. *Oncotarget*, 7(41):66647-66659, 2016(IF:5.168)
- 6) Zhu GJ, Shi LS, Zhou H, Yang Y, Chen J, Gao X. A novel compound heterozygous mutation of SLC26A4 in two Chinese families with nonsyndromic hearing loss and enlarged vestibular aqueducts. *Mol Med Rep*. Volume 16, Number 6, 1 December 2017, pp. 9011-9016(6)
 - 7) 陈杰 史陆森 周函 朱光洁 马登滨 李嘉怡 高下. 大前庭水管综合征患者 SLC26A4 基因的新突变分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017(9), 694-696
 - 8) http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=ebyhtjwk200605007 Shi L, Chen J, Li J, Wei X, Gao X. Prevalence of GJB2 gene mutation in 330 cochlear implant patients in the Jiangsu province. *J Laryngol Otol* 2016 Oct;130 (10): 902-906.
 - 9) Ma DB, Chen J, Xia Y, Zhu GJ, Ma XF, Zhou H, Gu YJ, Yu CJ, Zhu MS, Qian XY, Gao X. Inhibition of Myo6 gene expression by coexpression of a mutant of transcription factor POU4F3 (BRN3C) in hair cells. *Mol Med Rep* 2014 Apr;9 (4): 1185-90.
 - 10) Chen J, Wei Q, Yao J, Qian X, Dai Y, Yang Y, Cao X, Gao X. Identification of two heterozygous deafness mutations in SLC26A4 (PDS) in a Chinese family with two siblings. *Int J Audiol* 2013 Feb;52 (2): 134-8.
 - 11) Zhu GJ, Wang F, Chen C, Xu L, Zhang WC, Fan C, Peng YJ, Chen J, He WQ, Guo SY, Zuo J, Gao X, Zhu MS. Myosin light-chain kinase is necessary for membrane homeostasis in cochlear inner hair cells. *PLoS One* 2012 ;7 (4): e34894.
 - 12) Yang X, Wang JG, Ma DB, Ma XF, Zhu GJ, Zhou H, Yu CJ, Qian XY, Gao X. Myosin light chain kinase regulates hearing in mice by influencing the F-actin cytoskeleton of outer hair cells and cochleae. *Int J Mol Med*. 2014 Apr; 33(4):905-12.
 - 13) 陈杰 杨焯 钱晓云 戴艳红 史陆森 马登滨 林川耀 李嘉怡 高下. GJB2 相关

聋儿人工耳蜗术后有意义听觉整合量表评估.《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》
2016年 第5期 VOL.22 NO.5 page.349-352

- 14) 陆玲 李嘉怡 钱晓云 陈杰 杨焯 俞晨杰 林川耀 麻晓峰 周函 高下 透明化面神经与鼓索神经对于提高人工耳蜗植入术的安全性研究.《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》2016.3(22)
- 15) 陈杰, 杨焯, 史陆森, 马登滨, 林川耀, 李嘉怡, 高下.GJB2 相关聋儿人工耳蜗植入后听觉康复效果评估.《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》,J4, 2015, 21(5): 393-395
- 16) 杨焯 陈杰 钱晓云 曹永晖 戴艳红 高下.神经反应遥测用于人工耳蜗植入患儿术后康复效果预估和编程的意义.《听力学及言语疾病杂志》,2015年 第5期 522-526页 共5页
- 17) 杨焯 高下 陈杰 钱晓云 曹永晖 .语后聋人工耳蜗植入的参数变化规律及意义.《中华耳科学杂志》2012年 第4期 455-458页 共4页
- 18) 高下,张道行,陈杰,丁秀勇.伴有分泌性中耳炎的人工耳蜗植入适应症与手术时机[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(5):373-376.
- 19) 朱光洁,马登滨,钱晓云,周函,陈杰,王芳,高下.特异性敲除内毛细胞肌球蛋白轻链激酶基因对小鼠听功能的影响[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(1):42-47.
- 20) 李嘉怡, 马登滨, 陈杰, 等. 368 例人工耳蜗植入手术分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2014 (1): 25-29.

8.完成人情况,包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位,对本项目的贡献

- 1) 高下, 排名第一, 主任医师, 科主任, 南京鼓楼医院耳鼻咽喉科, 南京鼓楼医院。

高下教授在本项目负责全面研究设计,主持并协调项目的具体开展。十余年来,在 程序化人工耳蜗手术方面进行了大量创新性的改良及推广工作,促进了人工耳蜗手术从适应症的选择、手术的规范化操作、术后的听力及言语康复等多个环节的流程化,并积极向省内外多家医院推广该项技术及理念,推动了江苏省人工耳蜗手术乃至整个耳外科的发展。在他的带领下,鼓楼医

院耳鼻咽喉科被评为江苏省重点学科 和江苏省临床重点专科。同时,他主持并指导开展多项感音性耳聋相关的分子机制 研究,以项目负责人身份获得本项目相关的 3 项国家自然科学基金资助。为 19 篇代表性论文的通讯作者

- 2) 柴人杰,排名第二,教授,院长助理、支部书记,东南大学生命科学院,东南大学。

柴人杰教授作为南京大学医学院附属鼓楼医院特聘教授及南京鼓楼医院耳鼻咽喉 研究所常务副所长,2014 年起加入本项目组,主持及指导多项耳聋相关基因的基础 实验研究从而深刻揭示耳聋发生的分子机制并通过对 Lgr5 阳性内耳干细胞的研究 探索通过内耳干细胞再生毛细胞的理论基础。

- 3) 钱晓云,排名第三,主任医师,科副主任,南京鼓楼医院耳鼻咽喉科,南京鼓楼医院。

钱晓云主任作为人工耳蜗手术团队的技术骨干,十余年来,积极参与程序化人工耳 蜗手术的实施及推广,以及人工耳蜗数据库的建立和维护工作。同时作为南京鼓楼 医院耳鼻咽喉研究所副所长,参与多项耳聋相关基因的基础实验研究。以项目负责 人身份获得本项目相关的 1 项国家自然科学基金青年基金、1 项省人大人才高峰项目及 1 项南京市社会发展项目资助。

- 4) 陈杰,排名第四,主任医师,南京鼓楼医院耳鼻咽喉科,南京鼓楼医院。

陈杰主任作为人工耳蜗手术团队的技术骨干,十余年来,积极参与程序化人工耳 蜗 手术的实施及推广,以及人工耳蜗植入患者的跟踪随访工作。同时通过对人工耳蜗 植入患者的血样研究,探索 GJB2、SLC26A4 基因在江苏地区的 突变情况,随访患者 术后康复效果。

- 5) 陆玲,排名第五,副主任医师,南京鼓楼医院耳鼻咽喉科,南京鼓楼医院。

陆玲作为人工耳蜗手术团队的成员,积极参与程序化人工耳蜗手术的实施,以 及人 工耳蜗植入临床路径的建立。同时参与感音神经性耳聋耳聋相关分子 机制的研究。

- 6) 杨焯,排名第六,副主任医师,南京鼓楼医院耳鼻咽喉科,南京鼓楼医院。

杨焯作为人工耳蜗手术团队的听力学骨干,十余年来,积极参与程序化人工耳 蜗手 术的实施及推广,以及人工耳蜗植入患者的术后调机和跟踪随访工作。

- 7) 朱光洁, 排名第七, 主治医师, 南京鼓楼医院耳鼻咽喉科, 南京鼓楼医院。朱光洁主要参与感音神经性耳聋相关分子机制的研究, 具体负责 **Pou4f3** 基因突变小鼠的模型建立及听力学机制研究。同时也参与耳聋相关基因检测及分析工作。
- 8) 周函, 排名第八, 主治医师, 南京鼓楼医院耳鼻咽喉科, 南京鼓楼医院。周函参与感音神经性耳聋相关分子机制的研究, 具体负责相关自噬和毛细胞保护相关分子生物学及动物实验。
- 9) 杨霞, 排名第九, 主治医师, 南京鼓楼医院耳鼻咽喉科, 南京鼓楼医院。杨霞参与感音神经性耳聋相关分子机制的研究, 具体负责听觉毛细胞 **MLCK** 基因特异性敲除小鼠的听力学特征研究。

9.完成单位情况, 包括单位名称、排名, 对本项目的贡献

- 1) 南京大学医学院附属鼓楼医院, 第一完成单位, 作为本项目的第一完成单位, 项目组绝大多数成员均为本单位员工, 另有1 名合作单位员工同时也是本单位特聘教授。本院的耳鼻咽喉头颈外科为江苏省医学重点学科, 江苏省及南京市临床重点专科, 以人工耳蜗植入为代表的感音神经性耳聋的外科治疗一直是本科的优势核心技术, 也是国家卫生部和残联指定的江苏省唯一一家“贫困聋儿人工耳蜗抢救性康复项目) 定点手术医院。医院还成立了专门的南京鼓楼医院耳鼻咽喉研究所, 为该项目的组织、实施和开展提供了完善的实施和研究场所、配套设施、资金支持以及人才队伍培养, 为该项目提供了充分的物力和人力保障。
- 2) 东南大学, 第二完成单位, 作为本项目的第二完成单位, 东南大学是中央直管, 教育部直属的副部级全国重点大学, 同时也是国家首批双一流(A 类)、211 工程、985 工程重点建设高校。本单位主要为项目的基础研究部分提供了所需要的大型仪器设备, 例如激光共聚焦显微镜流式细胞仪等。本单位生命科学研究院柴人杰教授为鼓楼医院的特聘教授, 为本项目的基础研究提供长期的基础研究指导, 为临床与基础的结合提供了技术思路。