

1.推荐奖种：医学科学技术奖

2.项目名称：通过程序化人工耳蜗手术及毛细胞再生治疗感音神经性耳聋的研究

3.推荐单位：江苏省医学会

4.推荐意见：

耳聋防治是我国面向人民群众生命健康的国家重大战略需求，耳聋主要由毛细胞和听觉神经元不可逆损失造成。本项目针对感应神经性聋治疗这一国家重大战略需求在Cell等期刊上发表三类高质量论文30余篇，申报发明专利十余项。本项目一是通过物理因素和生物因素协同调控神经干细胞再生功能性听觉神经元，开创了把神经干细胞移植和人工耳蜗植入相结合的全新综合技术体系，同时优化了人工耳蜗植入流程，形成了新的程序化人工耳蜗植入技术；二是构建了针对内耳干细胞的基因治疗体系，并通过该体系促进毛细胞再生。其中发表于Cell的原创成果被Cell正刊评为年度最佳论文，是9篇Cell年度最佳论文中唯一完全由中国学者独立完成的论文，也入选了科技部遴选的年度中国科学十大进展的前30项候选进展。本研究成果为治疗感应神经性聋奠定了理论和实践基础，已在南京鼓楼医院等十余家三甲医院推广应用，也获了医药产业关注和投资；产生了良好的社会和经济效益。柴人杰教授热爱祖国，积极拥护中国共产党的领导，先后入选长江学者特聘教授，国家重点研发计划首席科学家，国家优青，青年千人等人才计划；主持科技部国家重点研发计划，国家自然科学基金委重点项目等9项国家级重点重大项目。该研究成果入选2019年度江苏省医学科技奖一等奖，我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，同意推荐其申报2022年中华医学科技奖。

5.项目简介：

耳聋防治是我国面向人民群众生命健康的国家重大战略需求，耳聋主要由毛细胞和听觉神经元不可逆损失造成。本项目针对耳聋防治这一国家重大战略需求在Cell等期刊上发表三类高质量论文30余篇，申报发明专利十余项，已在十余家三甲医院推广应用，包括两部分研究成果：一、通过物理因素和生物因素协同调控神经干细胞再生功能性听觉神经元；制备并优化了新型石墨烯人工耳蜗电极，形成了新的程序化人工耳蜗植入技术。在物理因素调控方面：本项目通过多种生物材料和电、磁刺激的调控促进功能性听觉神经元再生；在生物因素调控方面：本项目开创性的研究了免疫系统和自噬对听觉神经元的保护作用及机制。本项目开创了把神经干细胞移植和人工耳蜗植入相结合的全新综合技术体系，同时优化了人工耳蜗植入流程，形成了新的程序化人工耳蜗植入技术。二、通过基因治疗调控内耳干细胞再生功能性毛细胞治疗耳聋。本项目系统研究了Wnt、FoxG1等对内耳干细

胞增殖分化和再生毛细细胞的调控作用和机制；阐明了自噬、Spectrin、FoxG1等对新生毛细细胞成熟和存活的作用；设计并优化了针对内耳干细胞高转染效率的新型腺相关病毒，构建了针对内耳干细胞的基因治疗体系，并通过该体系促进毛细细胞再生，成果转化价值3000余万元。

6.知识产权证明目录：

无

7.代表性论文目录：

- (1) Rongrong Guo#, Shasha Zhang#, Miao Xiao#, Fuping Qian, Zuhong He, Dan Li, Xiaoli Zhang, Huawei Li, Xiaowei Yang, Ming Wang, Renjie Chai*, Mingliang Tang*. Accelerating bioelectric functional development of neural stem cells by graphene coupling: Implications for neural interfacing with conductive materials. *Biomaterials*, 106:193-204. 2016
- (2) Jinping Zhao#, Mingliang Tang#, Jing Cao, Dan Ye, Xudong Guo, Jiajie Xi, Yi Zhou, Yuchen Xia, Jing Qiao, Renjie Chai*, Xiaowei Yang* and Jihong Kang*. Structurally Tunable Reduced Graphene Oxide Substrate Maintains Mouse Embryonic Stem Cell Pluripotency. *Advanced Science*, 6(12):1802136, 2019
- (3) Keqi, Fan#, Yiyuan Li#, Haoli Wang, Xintao Mao, Jinxin Guo, Xintao Mao, Fei, Wang, Lingjie Huang, Yining Li, Xiangyu Ma, Zhengjun Gao, Wei Chen, Dandan Qian, Wenjin Xue, Qian Cao, Lei Zhang, Li Shen, Long Zhang, Chao Tong, Jiangyan Zhong, Wei Lu, Ling Lu, Ke-ming Ren, Guisheng Zhong, Yuan Wang, Mingliang Tang, XinHua Feng, Renjie Chai*, Jin Jin*. Stress-induced metabolic disorder in peripheral CD4+ T cells leads to anxiety-like behavior. *Cell*, 179, 864–879, 2019
- (4) Shasha Zhang#, Yuan Zhang, Lingna Guo, Zhong Zhang, Ying Dong, Buwei Shao, Jieyu Qi, Han Zhou, Weijie Zhu, Xiaoqian Yan, Guodong Hong, Liyan Zhang, Xiaoli Zhang, Mingliang Tang, Chunjie Zhao, Xia Gao, Renjie Chai*. Knock-down of Foxg1 in Supporting Cells Increases the Transdifferentiation of Supporting Cells into Hair Cells in the Neonatal Mouse Cochlea. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(7), 1401-1419, 2020 (Epub 2019 Sep 4.)
- (5) Yan Liu#, Jieyu Qi#, Xin Chen#, Mingliang Tang#, Cenfeng Chu, Weijie Zhu, Hui Li, Cuiping Tian, Guang Yang, Chao Zhong, Zhang Ying, Guangjian Ni, Shuijin He*, Renjie Chai*, Guisheng Zhong*. Critical role of spectrin in hearing development and deafness. *Science Advances*, 5(4): eaav7803, 2019
- (6) Jieyu Qi#, Yan Liu#, Cenfeng Chu, Xin Chen, Weijie Zhu, Yilai Shu, Shuijin He*, Renjie Chai*, Guisheng Zhong*. A cytoskeleton structure

revealed by super-resolution fluorescence imaging in inner ear hair cells. *Cell Discovery*, 5:12, 2019

(7) Fangzhi Tan#*, Cenfeng Chu#, Jieyu Qi#, Wenyan Li#, Dan You, Ke Li, Xin Chen, Weidong Zhao, Cheng Cheng, Xiaoyi Liu, Yunbo Qiao, Bing Su, Shuijin He, Chao Zhong, Huawei Li*, Renjie Chai*, Guisheng Zhong*. AAV-ie enables safe and efficient gene transfer to inner ear cells. *Nature Communications*, 10(1):3733, 2019

(8) 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*. Autophagy protects auditory hair cells against neomycin-induced damage. *Autophagy*, 2:1-21, 2017

8.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

(1) 姓名：柴人杰

排名：1

职称：教授

行政职务：生命健康高等研究院执行院长，生命科学与技术学院副院长

工作单位：东南大学附属中大医院

对本项目的贡献：内耳干细胞亚群的发现者，组织开展内耳毛细胞和听觉神经元再生的研究。通过物理因素和生物因素协同调控神经干细胞再生功能性听觉神经元，制备并优化了新型石墨烯人工耳蜗电极，形成了新的程序化人工耳蜗植入技术；发现了促进毛细胞功能性再生的关键基因和调控网络，建立了针对内耳干细胞的基因治疗系统，开创了通过基因治疗精确调控内耳干细胞再生功能性毛细胞的新研究领域，实现了新生哺乳动物耳蜗毛细胞的高效增殖再生。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 1-2 项科学发现，代表性论文 1-8。

(2) 姓名：高下

排名：2

职称：主任医师

行政职务：科主任

工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院

对本项目的贡献：高下教授在本项目中主要负责毛细胞再生以及毛细胞保护两个方向的研究，其研究首次发现在内耳毛细胞中激活自噬可以有效降低氨基糖苷类药物造成的毛细胞损失，从而为防治耳毒性药物造成的听力下降提供了可行性；同时高下教授研究发现调控支持细胞转分化为毛细胞的关键因子，为本项目作为了重要贡献。

对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 2 项科学发现，代表性论文 4、8。

(3) 姓名：靳津

排名：3

职称：正高级

行政职务：无

工作单位：浙江大学

对本项目的贡献：在本项目中首次发现并阐明了压力导致的低炎症状态会引发 CD4+ T 细胞的嘌呤合成代谢紊乱，从而揭示其对神经系统的神经回路功能进行调节的可能性，开创性的研究了免疫系统对于听觉神经元的保护作用及其作用机制。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 1 项科学发现，代表性论文 3。

(4) 姓名：钟桂生

排名：4

职称：研究员

行政职务：助理所长

工作单位：上海科技大学

对本项目的贡献：建立了超高成像平台，首次利用超高成像在耳蜗体系研究了毛细胞的新型结构和功能。同时开发了在耳蜗里面可以高效感染支持细胞的具备自主知识产权的 AAV。会推荐 AAV 在基础和转化听力领域中的应用。

(5) 姓名：李文妍

排名：5

职称：正高级

行政职务：耳鼻喉科研究院院长助理

工作单位：复旦大学附属眼耳鼻喉科医院

对本项目的贡献：研究内耳干细胞的调控机制，发现内耳干细胞处于静止状态的关键调控基因，揭示了 Notch 信号通路在维持耳蜗感觉上皮细胞数目和结构稳定中的重要意义；共同设计了新型 AAV-ie，完成 AAV-ie 在人前庭毛细胞和支持细胞中感染效率的验证。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 2 项科学发现，代表性论文 7。

(6) 姓名：舒易来

排名：6

职称：研究员/副主任医师

行政职务：遗传性耳聋精准诊治中心主任

工作单位：复旦大学附属眼耳鼻喉科医院

对本项目的贡献：完成人一直致力于遗传性耳聋基因治疗、毛细胞再生、听觉保护的研究，发表 SCI 论文 72 余篇，第一/通讯作

者 47 篇（影响因子 10 以上的文章 10 篇，15 以上的 3 篇），包括 Neuron、Cell Research、Molecular Therapy、Nature Communications、Genome Biology、STTT、Autophagy、Cell Discovery、Human Gene Therapy 等著名期刊。在本项目中，完成人参与并完成了氨基糖胺类药物诱导内耳毛细胞自噬以及自噬在内耳中参与听觉保护的作用研究，发现自噬在听觉保护中的机制，并通过自噬的途径实现听觉的保护，作为共同第一作者成果发表在 Autophagy 杂志。发现成年鼠内耳细胞重编程再生研究，另系统研究了各腺相关病毒感染内耳细胞情况研究等；完成人建立了成熟的基因编辑技术平台、耳聋小鼠造模平台、体内给药平台、安全性和有效性评价平台、听功能评估平台等，为本项目提供了坚实的技术支持和指导。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 2 项科学发现，代表性论文 6、8。

(7) 姓名：齐洁玉

排名：7

职称：博士后

行政职务：无

工作单位：东南大学

对本项目的贡献：在本项目中，完成人利用超分辨显微成像技术揭示毛细胞纤毛相关骨架蛋白的精细结构，发现 Spectrin、FoxG1 可以促进新生毛细胞功能成熟和存活；设计并优化了针对内耳干细胞的 AAV-ie，以此构建了针对内耳干细胞的基因治疗系统，并实现 AAV 介导的基因治疗诱导毛细胞再生。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 2 项科学发现，代表性论文 4-8。

(8) 姓名：何水金

排名：8

职称：研究员

行政职务：无

工作单位：上海科技大学

对本项目的贡献：研究了 Spectrin 等对内耳干细胞再生毛细胞和新生毛细胞成熟和存活的调控作用和机制，参与设计新型 AAV-ie 的开发与验证。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 2 项科学发现，代表性论文 5-7。

(9) 姓名：唐明亮

排名：9

职称：教授

行政职务：无

工作单位：苏州大学

对本项目的贡献：发现导电生物材料石墨烯对于神经干细胞

再生功能性听觉神经元的促进作用，并以此为基础制备并优化了新型石墨烯人工耳蜗电极；参与验证 CD4+ T 细胞对神经元存活功能的验证；探索 Spectrin, FoxG1、自噬等对毛细胞再生和存活的作用。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 1-2 项科学发现，代表性论文 1、2、3、4、5、8。

(10) 姓名：张莎莎

排名：10

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：东南大学

对本项目的贡献：以第一作者发表 1 篇 Cellular and Molecular Life Sciences (Faculty1000 三星杰出推荐, ESI 高被引论文)，和以共同第一作者发表 1 篇 Biomaterials, 主要发现了重要转录因子 Foxg1 的条件性敲除能够促进内耳干细胞直接转分化为毛细胞及其作用机制，以及石墨烯材料促进神经干细胞的分化和成熟的作用及机制。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 1-2 项科学发现，代表性论文 1、4。

(11) 姓名：李异媛

排名：11

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：东南大学

对本项目的贡献：对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 1 项科学发现，代表性论文 3。

(12) 姓名：程诚

排名：12

职称：助理研究员

行政职务：无

工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院

对本项目的贡献：与腺相关病毒载体的优化，相关研究提高了腺相关病毒在听觉细胞中的转染效率，为通过基因编辑技术治疗感音神经性耳聋提供了可行性操作工具。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 2 项科学发现，代表性论文 7。

(13) 姓名：陆玲

排名：13

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院

对本项目的贡献：陆玲副主任医师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。同时作为南京鼓楼医院耳鼻喉科成员参与自噬调控毛细胞再生相关的基础实验研究，参与完成 CD4+ T 细胞促进听觉神经元成熟和存活的研究，对本项目的两部分研究内容都做出了积极的贡献。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 1-2 项科学发现，代表性论文 2、8。

(14) **姓名：**陈鑫

排名：14

职称：助理研究员

行政职务：无

工作单位：东南大学

对本项目的贡献：作为本项目完成人之一参与完成了 1) Spectrin 蛋白调控毛细胞功能成熟的作用机制；2) AAV 基因治疗体系在再生性毛细胞的功能评价；体现了“重要科学发现”所列的“科学价值”范畴。本项目完成人之一运用了膜片钳电生理技术发现了 Spectrin 蛋白是毛细胞功能成熟的重要组分之一和检测了 AAV-ie 可用于再生性毛细胞的基因治疗手段之一。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 2 项科学发现，代表性论文 5-7。

(15) **姓名：**贺祖宏

排名：15

职称：副教授、副研究员

行政职务：无

工作单位：武汉大学中南医院

对本项目的贡献：发现自噬在细胞主动防御过程中发挥着极其重要的抗凋亡作用，提示在毛细胞受到损伤刺激时，自噬作为一种自我保护机制在维持细胞存活中发挥了重要作用，这为以自噬作为干预靶点进行听觉疾病的治疗提供了理论参考。对应“四、4.1 重要科学发现”所列第 2 项科学发现，代表性论文 8。

9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	排名	对本项目的贡献
东南大学	1	东南大学是本项目的主要依托单位，为本项目的实施提供了优良的科研平台、充足的配套经费和科研支持政策，在项目申报、科研经费管理、设备购买维护等方面提供了强有力的支持。项目组半数成员都是东南大学的工作人员，本项目大部分的研究工作和论文撰写都在东南大学完成。在东南大学的支持下，

		<p>项目组通过物理因素和生物因素协同调控神经干细胞再生功能性听觉神经元，制备并优化了新型石墨烯人工耳蜗电极，形成了新的程序化人工耳蜗植入技术；发现了促进毛细胞功能性再生的关键基因和调控网络，建立了针对内耳干细胞的基因治疗系统，开创了通过基因治疗精确调控内耳干细胞再生功能性毛细胞的新研究领域，实现了新生哺乳动物耳蜗毛细胞的高效增殖再生。研究成果对感音神经性耳聋的临床防治具有重要的指导意义。</p>
<p>南京大学医学院附属鼓楼医院</p>	2	<p>作为本项目的主要完成单位之一，项目组有4位成员本单位员工，同时本项目的第1完成人为本单位客座教授。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、资金支持以及人才培养，为该项目提供了充分的物力和人力保障。</p>
<p>浙江大学</p>	3	<p>浙江大学是本项目的依托单位，为本项目的实施提供了优良的科研平台。浙江大学的靳津教授在本项目的第一部分研究工作和论文撰写，尤其是发表于Cell的文章中发挥重要的指导作用。在浙江大学的支持下，项目组首次发现并阐明了压力导致的低炎症状态会引发CD4+T细胞的嘌呤合成代谢紊乱，为指导共功能性听觉神经元再生与存活奠定研究基础。</p>
<p>上海科技大学</p>	4	<p>上海科技大学是本项目的依托单位，为本项目的实施提供了优良的科研平台。上海科技大学的钟桂生研究员和何水金研究员在本项目的部分研究工作和论文撰写中发挥重要的指导作用。在上海科技大学的支持下，项目组</p>

		成功将开发了针对内耳干细胞的腺相关病毒 AAV-ie，建立了针对内耳干细胞的基因治疗系统,探索 spectrin 基因对毛细胞发育成熟的调控及机制。
复旦大学附属眼耳鼻喉科医院	5	复旦大学附属眼耳鼻喉科医院设有耳鼻咽喉科学研究所，为国家药物临床试验机构和医疗器械临床试验机构，拥有国家卫健委听觉医学重点实验室，是上海市听觉医学临床中心；兼职依托复旦大学生物医学研究所、医学神经生物学国家重点实验室。为本项目提供了系统的细胞生物学平台、听功能检测平台、电生理检测平台等，基因编辑技术平台等；各平台有研究员、技术员、科研助理若干，为项目的实施提供了平台保障和技术支持。