

团 体 标 准

T/SZS 4113—2025

基于 AAV 载体的内耳基因治疗技术规范

Technical specifications of inner ear gene therapy through AAV vector

2025-12-10 发布

2025-12-10 实施

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 临床研究	2
4.1 研究类型	2
4.2 伦理及研究参与者权益	2
4.3 研究参与者的选择	2
4.4 研究干预	3
4.5 研究对照	3
4.6 研究数据	3
4.7 风险管理	4
5 临床应用	5
5.1 患者诊断及鉴别诊断	5
5.2 内耳给药手术规范	5
5.3 术后随访	5
5.4 语言康复	5
5.5 遗传咨询	5
5.6 患者教育	6
5.7 自我管理	6
5.8 注意事项	6
参考文献	7

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由东南大学附属中大医院等18家单位共同提出。

本文件由深圳市深圳标准促进会归口。

本文件起草单位：东南大学附属中大医院、山东省第二人民医院（山东省耳鼻喉医院、山东省耳鼻喉研究所）、南京大学医学院附属鼓楼医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、空军军医大学西京医院、中国人民解放军总医院、北京协和医院、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、北京理工大学、宁波市第二医院、重庆市人民医院、宁波市医疗中心李惠利医院、云南省第一人民医院、昆明医科大学第一附属医院、四川省人民医院、苏州星奥拓维生物技术有限公司、深圳市标准技术研究院、深圳市深圳标准促进会。

本文件主要起草人：柴人杰、徐磊、高下、陆玲、孙宇、查定军、王秋菊、张伟、王海波、孔维佳、陈晓巍、王洪阳、李文妍、齐洁玉、王凯、袁伟、沈志森、曹现宝、郭敏、樊建刚、范欣淼、谈方志、张李燕、蔡欣、王襄平、丁泽阳、王冕博、惠新朋、丁泽林、王丽娟、刘彦岷、谢小敏、代旭晖。

基于 AAV 载体应用的内耳基因治疗技术规范

1 范围

本文件规定了内耳基因治疗策略和技术要求，包括临床研究、临床应用等内容。
本文件适用于腺相关病毒载体介导的遗传性耳聋的基因治疗。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

基因治疗 gene therapy

利用合适载体或递送方式将外源基因导入细胞，通过替代、补偿、抑制、修正特定基因以达到治疗疾病目的的治疗方式。

3.2

腺相关病毒载体 adeno-associated virus vector; AAV vector

基于腺相关病毒的结构和理化特性，经设计和重组改造所形成的用于携带外源目的基因(或核酸片段)的病毒载体。

3.3

第二代测序技术 next generation sequencing technology

又称大规模并行测序技术，是一类基于“边合成边测序”原理，通过对海量核酸片段（DNA或RNA）进行同步测序，实现核酸序列快速、高效解析的高通量测序技术。

注：其核心优势为测序通量高、单碱基成本低，被广泛应用于基因遗传变异检测、基因组学研究、转录组分析、微生物鉴定、肿瘤分子诊断等领域，可辅助单基因遗传病、复杂疾病等的病因解析与诊断。

3.4

中和抗体 neutralizing antibody

机体免疫系统针对病原体(如病毒)或其衍生物产生的一类特异性免疫球蛋白，通过与目标对象(病毒或病毒载体)表面关键功能区域结合，阻断其与宿主细胞的相互作用(如受体结合、侵入或复制启动)，从而抑制其感染活性或生物学功能的功能性抗体。

注：在基因治疗场景中，部分预存或诱导产生的中和抗体能与AAV载体特异性结合，干扰载体的细胞转导效率，可能降低基因治疗药物的疗效。

3.5

不良事件 adverse event

治疗期间发生的任何不利医学事件。

4 临床研究

4.1 研究类型

4.1.1 观察性研究（含自然病程研究）

在进行特定基因治疗之前，宜进行自然病程研究，用以指导入组研究参与者选择标准和治疗时间窗口。研究内容包括：

- a) 突变类型确认，以及相应突变类型的病程进展；
- b) 应多指标评价内耳结构完整性，以及听力相关细胞的存活状态和功能水平。

4.1.2 干预性研究

对符合入组条件的研究参与者，可选择基因治疗进行干预性研究。相关研究可依据本文件梳理研究思路、完善研究方案后组织实施。

4.2 伦理及研究参与者权益

4.2.1 伦理审查

研究开展前，应提交符合伦理审查要求的相关数据资料，待伦理审查通过后，由研究参与者和/或其家属签署知情同意书。在临床应用及研究过程中，应充分评估基因治疗的获益及风险关系，切实尊重研究参与者和/或监护人的知情同意权，全力保障研究参与者的安全。

4.2.2 研究参与者权益

为最大限度保障研究参与者权益，在签署知情同意书前，由研究者向研究参与者充分告知基因治疗可能存在的风险，同时详细说明目前临床常用的治疗方式（包括人工耳蜗植入等）。研究过程落实研究参与者隐私保护措施，防范隐私信息泄露。

4.3 受试者的选择

4.3.1 研究参与者入组最低标准包括：

- a) 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遗传性耳聋，且研究参与者和研究参与者直系亲属应进行基因遗传变异检测，检测技术可优先选用第二代测序（NGS）技术；
- b) 听觉功能：患者行纯音测听或小儿测听，优先考虑双侧重度（65 dB HL≤听阈<80 dB HL）或极重度（80 dB HL≤听阈<95 dB HL）或完全/全聋（听阈≥95 dB HL）听力损失的研究参与者，具体听力损失分级标准见《World report on hearing》；
- c) 年龄选择：最小年龄建议12个月；也可适当放宽患者最小年龄，参照人工耳蜗植入术患者年龄标准。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。

4.3.2 研究参与者排除标准包括但不限于以下任一情形：

- a) 内耳畸形；
- b) 已接受双侧人工耳蜗植入术；
- c) 存在持续或活动性感染；
- d) 既往接受过任何类型的基因治疗；
- e) 在适应症人群中，体内预存针对基因治疗所用载体的中和抗体且滴度较高；
- f) 既往对基因治疗药物或其组成成分发生严重过敏反应（NCI-CTCAE 6.0 分级≥3级）；
- g) 伴随其他耳聋基因突变，并影响目标基因治疗效果判断的疾病或异常情况；

- h) 存在严重智力或精神障碍，经评估无法配合治疗及后续随访；
- i) 经临床医师综合评估后，判定存在手术禁忌症、麻醉禁忌症或其他不适宜入组的情况。

4.4 研究干预

4.4.1 术前研究参与者准备

研究参与者在术前3天开始服用糖皮质激素，以降低药物注射后可能引发的免疫反应风险。

4.4.2 给药剂量

若开展剂量递增研究，起始剂量的选择可参考非临床药效和安全性研究，以及同类产品临床试验数据。

4.4.3 给药途径

结合当前内耳基因治疗的临床研究实践，优先选择经圆窗膜进行内耳给药，给药过程宜联合使用显微镜和耳内镜以提升操作精准度。给药入路可采用经鼓膜入路或乳突入路，其中经乳突暴露圆窗路径同一般人工耳蜗植入时的圆窗暴露操作相同。注射过程中若出现注射液从圆窗膜溢出的情况，可采用明胶封堵下行注射操作。

4.4.4 给药次数

对于双侧均未植入人工耳蜗的患者，可同时行双侧耳蜗给药。一般情况下，每位研究参与者仅需进行单次内耳给药。

4.4.5 给药周期

单次给药，通常不涉及给药周期。若行二次给药，则根据第一次内耳给药手术恢复情况、听力回复效果、以及中和抗体滴度水平评估第二次内耳给药时间和剂量。

4.4.6 术后护理

术后应保持保持伤口干燥，避免沾水，并按医嘱更换敷料，同时密切观察有无红肿、渗液或异常疼痛等不良反应。术后护理同一般人工耳蜗植入术或中耳乳突显微手术。同时，仍需要根据研究参与者实际情况，继续规范使用糖皮质激素，以降低药物注射后可能引发的免疫反应。

4.5 研究对照

以研究参与者既往临床检查数据作为自身对照基准，用于对比评估基因治疗后的疗效变化。

4.6 研究数据

4.6.1 病史收集

详细收集研究参与者听力损失和全身病史资料，包括但不限于以下内容：

- a) 家族听力史；
- b) 个人史；
- c) 耳科手术病史；
- d) 耳毒性药物暴露史；
- e) 噪声暴露史；
- f) 感染史；

- g) 耳鸣眩晕病史；
- h) 助听器佩戴史；
- i) 人工耳蜗植入史；
- j) 过敏史；
- k) 肿瘤病史；
- l) 发育相关病史；
- m) 神经、精神疾病史；
- n) 疫苗接种史。

4.6.2 不良事件及不良反应

实时、完整记录并清晰呈现研究参与者术前、术中以及术后的不良事件。其中，严重不良事件和可疑且非预期严重不良反应应立即上报。

4.6.3 耳部检查

常规检查耳廓、外耳道及鼓膜状态，重点排除耳廓发育畸形、耳道狭窄或闭锁等先天发育异常，同时排查外耳道炎、中耳炎等感染性疾病。

4.6.4 影像学检查

常规开展颞骨横/冠状断层高分辨率 CT 扫描或内耳磁共振成像（无人工耳蜗植入研究参与者），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。

4.6.5 中和抗体检测

常规采集研究参与者静脉血血清，进行中和抗体检测。若中和抗体检查结果为阳性，宜充分评估研究参与者体内预存的中和抗体对药物疗效的影响。

4.6.6 听力检查

听觉诱发电位检查包括以下内容：

- a) 听性脑干反应（ABR）、耳蜗微音电位（CM）和多频稳态诱发电位（ASSR）；
- b) 纯音测听/小儿行为测听检查：根据患者配合程度选择合适的测听方法，包括行为观察、视觉强化测听和游戏测听；
- c) 畸变产物耳声发射（DPOAE）；
- d) 声导抗；
- e) 前庭功能评估。

4.7 风险管理

4.7.1 AAV 病毒注射的风险

4.7.1.1 AAV 本身可能引发的不良免疫反应，主要包括超敏反应、中和抗体滴度升高。针对此类风险应对预案如下：

- a) 研究参与者入组前应完成中和抗体测定，并详细询问过敏史；围手术期规范糖皮质激素治疗，术后定期监测中和抗体水平变化；
- b) 注射操作应采用电脑控制的显微注射泵，注射速度控制在 120 nL/s 以内，避免 AAV 快速剧烈播散导致内耳压力异常。

4.7.1.2 由于 AAV 可以长期在细胞中表达，因此，在研究参与者长期随访过程中，应持续关注听力系统和其他器官系统的功能变化和健康状态。

4.7.2 注射手术的风险

基因治疗术式可能导致术中出血、面神经损伤、鼓膜穿孔，术后可能发生局部感染、眩晕、耳鸣、耳积水等不良情况。应对预案应包括以下内容：

- a) 手术和注射全程无菌操作，术后预防性应用抗生素至术后第 3 天，药品无菌检验合格；
- b) 术中精细操作以减少损伤，不应损伤神经结构。

5 临床应用

5.1 患者诊断及鉴别诊断

综合基因检测结果、临床检查指标以及家族遗传史，与传导性聋、感染性聋、耳毒性聋、创伤性聋、特发性聋、自身免疫耳聋、其他感音神经性耳聋（例如梅尼埃病）、耳肿瘤相鉴别。患者进行第二代测序，患者双亲进行第一代测序，明确诊断为单基因致病的先天性重度或极重度耳聋（至少 ≥ 65 dB）。

5.2 内耳给药手术规范

5.2.1 术前

明确给药方案。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，具体要求见 4.1.2~4.1.5。

5.2.2 术中和术后

药物注射过程规范，涵盖充分的围手术期准备（见 4.4.1）、手术过程准确的药物注射（见 4.7.2）和完善的术后护理（见 4.4.6）。其中，圆窗暴露手术过程同人工耳蜗植入。

5.3 术后随访

5.3.1 随访周期

按照既定随访计划复诊进行随访。术后 1 年内宜进行密切的安全性检查，并分别在术后 2 周、4 周、8 周、16 周、24 周、36 周、48 周进行听力检查评估。如条件允许，宜开展为期 15 年以上的长期随访，以全面评估治疗的长期疗效与安全性。

5.3.2 随访内容

定期开展药物安全性和恢复听力的有效性评估，并根据患者情况给予糖皮质激素、预防性抗生素等合并治疗，安全性评估常规包括但不限于实验室检查（血常规、尿常规、血生化、凝血功能等）、12 导联心电图、生命体征、体格检查、AAV 中和抗体检测、不良事件。药物有效性评估指标见 4.6.6。

5.4 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下实施。训练内容宜包括听觉训练、语言和沟通能力训练、认知训练以及社会适应能力训练。

5.5 遗传咨询

鉴于基因治疗涉及患者遗传信息和家族遗传史，应为患者和其家人提供专业的遗传咨询服务，具体包括但不限于解答基因治疗相关疑问，评估疾病遗传风险，提供科学的家庭生育规划建议。

5.6 患者教育

5.6.1 患者随访教育

向患者和家人提供详细的治疗计划说明，强调定期随访的重要性，确保患者和家人充分理解治疗的目标、实施步骤及随访意义等。

5.6.2 个体化教育

结合患者的认知水平、教育背景、语言能力及文化习俗，提供适当的教育材料，确保教育内容通俗易懂、贴合患者实际需求。

5.7 自我管理

指导患者开展自我管理和治疗效果监测，具体包括症状观察与记录、不良事件识别与上报、生活方式调整等内容，同时强调出现任何异常情况，应立即与主治医生沟通。

5.8 注意事项

目前暂无已上市基因治疗药物，治疗应用仍以临床研究为主，临床应用应遵循医疗规范及伦理要求，确保合规性。

参 考 文 献

[1] 国家药监局药审中. 关于发布《腺相关病毒载体基因治疗产品非临床研究技术指导原则》的公告:2024年第57号. 2024年

[2] World Health Organization. World report on hearing. 2021年

全国团体标准信息平台