

病毒载体基因治疗面临的挑战和展望

吴振华^{1,2*} 宋春娟^{1,2} 惠利健³

(¹浙江理工大学生命科学与医药学院基因治疗中心, 杭州 310018; ²Exegenesis Bio Inc, 宾夕法尼亚州 19044;

³中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 基因治疗尤其是以病毒为递送载体的基因治疗是一种新兴的治疗手段, 以其机制清晰、靶点明确和“一次治疗、长期有效”的独特优势, 不仅为患者带来了显著优于传统药物的治疗效果, 还为很多无药可治的疾病提供了新的治疗选择。经过半个世纪的发展, 该领域在临床安全性和有效性方面取得了显著进步, 并实现了商业化应用的重要突破。在市场潜力、资本投入和利好政策的驱动下, 中国基因治疗领域近年也进入高速增长阶段。然而, 近期一些基因治疗产品在临床开发和商业化过程中接连遭遇挫折, 表明该领域仍面临严峻挑战。该文系统分析了以AAV等病毒为载体的基因治疗在科学机制、临床转化和商业化应用中的核心问题, 提出了相应的对策和发展方向, 并针对中国基因治疗领域给出了具体建议。

关键词 基因治疗; 病毒载体; 罕见病; 临床转化和产业化; 对策建议

Challenges and Future Perspectives in Viral Vector Gene Therapy

WU Zhenhua^{1,2*}, SONG Chunjuan^{1,2}, HUI Lijian³

(¹Gene Therapy Center, College of Life Science and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

²Exegenesis Bio Inc, Horsham PA 19044, USA; ³Center for Excellence in Molecular Cell Science, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Gene therapy, particularly AAV-mediated gene therapy, represents a promising new therapeutic modality that offers patients treatment possibilities beyond the reach of conventional drugs. Its well-defined therapeutic targets, clear mechanism-of-action, and the unique advantage of “one-time treatment with long-term efficacy” make gene therapy especially compelling. After half a century of research and development, the field has not only made qualitative leaps in clinical safety and efficacy but also achieved milestone breakthroughs in commercialization. China’s gene therapy field has entered a period of rapid growth, driven by global scientific progress, strong market potential, robust capital investment, and supportive policies. However, challenges remain in the development and commercialization of gene therapy products. In response to this situation, this paper systematically analyzes the core issues faced by AAV gene therapy in scientific mechanisms, clinical translation, and commercial application, proposes corresponding strategies and future development directions, and finally offers recommendations for the sustainable development of the gene therapy field in China.

Keywords gene therapy; viral vector; rare diseases; clinical translation and industrialization; policy recommendations

收稿日期: 2026-06-23

接受日期: 2026-08-22

浙江省尖兵领雁项目(批准号: 2023C03018)和中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB1150000)资助的课题

*通信作者。Tel: 0571-86796850, E-mail: zhenhuawu@exegenesisbio.com

Received: June 23, 2026

Accepted: August 22, 2026

This work was supported by the Key Research and Development Program of Zhejiang Province (Grant No.2023C03018) and the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (Grant No.XDB1150000)

*Corresponding author. Tel: +86-571-86796850, E-mail: zhenhuawu@exegenesisbio.com

“基因治疗”的概念最早于1972年在*Science*杂志上被Friedmann和Roblin^[1]提出,其被初始定义为“利用外源正常的DNA替换患者体内有遗传缺陷的DNA”。随着领域发展,该定义被不断拓展。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)相继在1993年和2018年将其定义为更广泛的范畴。现今的广义基因治疗,通常是指“通过转入的遗传物质进行转录或翻译以发挥作用,或通过特异性地改变宿主基因序列而产生效应的技术手段”^[1-3]。作为一种革命性的治疗方式,与传统疗法相比,基因治疗具有非常独特的优势,一是其治疗的大多数遗传性罕见病发病机制清晰、靶点明确;二是无需频繁、重复给药,可以为患者提供一次治疗、长期甚至可能终生有效的治疗方案。因此,经过半个世纪的不懈努力,该领域不仅在临床上获得了强有力的验证,而且也取得了一系列具有代表性的商业化成果。

在基因治疗领域,有效且安全地将遗传物质递送至目标组织与细胞是实现治疗作用的关键前提。选择合适的递送载体需综合考虑多种因素,包括目标组织类型、基因载荷大小,以及疾病相关的特征。基因治疗载体主要分为非病毒载体与病毒载体两大类。非病毒载体,如脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)、外泌体等,一般具有免疫原性低、装载容量大和易于规模化生产等优势。然而,该类载体面临靶向组织单一、稳定性不足等多重挑战,尚无法应用于需持久基因表达的DNA递送领域^[4-6]。在病毒载体方面,早期主要采用慢病毒等逆转录病毒载体,其虽能介导治疗基因的永久整合,但存在随机插入引发突变的风险。随后出现的腺病毒载体具有高转导效率与广泛组织嗜性,但其较强的免疫原性造成极大的安全隐患。重大转折来自于对腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)的研究。AAV作为一种非致病性病毒,兼具相对较低免疫原性和在非分裂细胞中长期非整合表达的优良特性,已成为当前体内基因治疗领域占绝对主导地位的递送载体,推动了多项基因疗法从概念走向临床实践^[7-9]。

除了上述基于载体对基因治疗进行的分类方式外,根据治疗基因作用于细胞的方式(体内或体外)不同,基因治疗亦可大体分为两大类:(1)在体基因治疗(*in vivo* gene therapy),即将治疗性基因直接导入患者体内,通过修复或调控基因表达来治疗疾病,其作用过程在患者体内完成^[10-11];(2)离体基因治

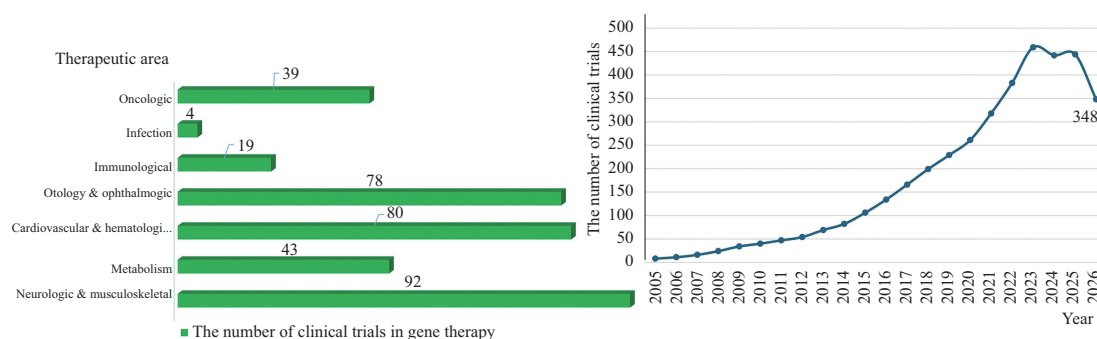
疗(*ex vivo* gene therapy),指在体外对患者或供体细胞进行基因改造,再将修饰后的细胞回输体内以发挥治疗作用,又称“基因改造细胞治疗”^[12-13]。虽然基因治疗还可进行其他分类,但总体上可归入上述两大类别之中。

目前基因治疗已经在几乎所有疾病领域,包括心血管疾病、神经疾病和眼科疾病等方面都有广泛的临床试验和应用^[11,13-15]。尽管其技术体系涵盖病毒载体与非病毒载体、在体(*in vivo*)与离体(*ex vivo*)等多种路径,但纵观全球临床在研管线,以腺相关病毒(AAV)为载体的在体基因治疗占据主导地位,其适应证覆盖广度与临床试验数量均具有显著优势。为避免因技术路径庞杂而导致论述失焦,并紧密契合当前产业化的核心热点,本文将综述范畴限定于AAV介导的在体基因治疗。下文将以此为核心,系统梳理该领域的技术发展脉络、产业转化现状、面临的瓶颈,并提出解决方案和展望其未来发展方向。

1 基因治疗发展现状

随着基因治疗基础研究的快速发展,其在临床研究的安全性和疗效水平方面也取得了长足的进步,多款基因治疗产品相继获得了生物制品许可申请(biologics license application, BLA),这标志着该领域正式进入商业化时代^[16]。目前,全球范围内正在推进的基因治疗临床试验数量已接近450个(图1)^[17],全球已经获批的基因治疗药物数量也已达到20个(表1)。

过去5年,中国基因治疗领域的蓬勃发展,得益于海外人才的回归和国内科研技术的持续突破,特别是国内丰富的患者资源与高效的临床路径,不仅推动了临床试验数量的快速增长,更加速了治疗方案从实验室走向临床的进程。中国基因治疗新药临床试验申请(investigational new drug, IND)从2020年的个位数已激增至2026年的140个(图2);同时,我国还有近100个研究者发起的临床试验(investigator-initiated trial, IIT)处于活跃招募阶段。基于AAV的基因治疗目前主要集中于眼科和代谢疾病领域,其中许多都属于全球创新管线。特别值得一提的是信念医药集团公司(Belief BioMed, BBM)研发的AAV基因治疗产品信玖凝®(波哌达可基注射液)于2025年在中国获得了生物制品许可申请(BLA)批准。



数据来自于ClinicalTrials.gov。仅纳入当前仍处于活跃招募阶段的临床试验。数据截止日期: 2026年5月31日。

Data were sourced from ClinicalTrials.gov. Only clinical trials currently active and recruiting were included. Data cutoff date: May 31, 2026.

图1 全球基因治疗临床研究概况

Fig.1 Global landscape of gene therapy clinical trials

然而,在过去的2~3年内,基因治疗的热度开始大幅下降,Pfizer、Takeda、Vertex等国际大公司接连宣布大幅减少对基因治疗研发的投入^[17]。许多在基因治疗领域耕耘多年的生物技术公司的经营情况也不尽如意,以不足3000万美元的极低价格出售公司资产,以避免破产清算,同样陷入经营困境并走向被出售的还包括Applied Genetic Technologies Corp、Graphite Bio和Swan Bio等公司。对于众多已上市的较为成熟的基因治疗公司来说,这两年市场表现压力巨大。在中国,基因治疗行业自2016年起,迎来了飞速发展的黄金时期,市场规模持续扩大,投融资无论是数量还是总金额均急速增长,但最近两年开始呈现增速下滑趋势。针对这一现状,本文将系统性地分析以病毒为载体的体内基因治疗在商业化、临床和科学方面面临的挑战,并试图提出解决途径以及对基因治疗的展望。

2 基因治疗面临的一系列挑战

2.1 基因治疗商业化挑战

目前,国际上商业化比较成功的基因治疗药物有三款,包括Zolgensma[治疗脊髓性肌肉萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA), AAV病毒载体]、Elevidys[治疗杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD), AAV病毒载体]和Vyjuvek[治疗大疱性表皮松解症(dystrophic epidermolysis bullosa, DEB), HSV1病毒载体]^[18-20]。其中Zolgensma的年销售额最高,在过去三年内均稳定在12~13亿美金。这三款药物的商业成功有四方面的共性因素。一是虽然都是针对罕见疾病,但这三款药物的适应证患

者人群均相对较大,如SMA的发病率约为万分之一,这在罕见病中已经属于“高发”疾病。二是临床上有着非常高的未被满足的需求,DEB无药可医,患者人群对于创新基因治疗的需求强烈,而DMD和SMA虽然已有治疗药物,但是临床治疗效果仍有较大改善空间,患者的存活率和行动能力改善不足。三是支付体系的创新使基因治疗药物的高定价获得了较为广泛的认可。如Zolgensma可以根据药物五年内的持续疗效进行分期付款,使得210万美金的高昂定价更容易被接受。四是这些药物都具有积极而持久的临床疗效。

然而,与上述几款成功产品形成对比的是,目前上市的其他基因治疗产品的商业化均不理想。比如,辉瑞公司(Pfizer Inc.)因为其血友病B基因治疗药物Beqvez销售额过低,决定自2025年初全面停止销售;Bluebird Bio获批的三款基因治疗产品Lyfgenia、Skysona和Zynteglo至今没有盈利。综合来看,这些基因治疗产品商业化的困难可能来自以下几个原因。

2.1.1 基因治疗药物的适应证范围狭窄,患者人数有限 基因治疗适应证多为罕见疾病,甚至是极罕见疾病^[21-22]。以首个获批的AAV基因治疗产品Glybera为例,其针对的疾病脂蛋白脂肪酶缺乏症在全球的发病率仅为每百万人群中1~2例,整个欧洲的患者数量据估计也仅有350~700名。加之罕见病的诊断本身存在较大难度,这使得能够真正使用该药物的患者更为稀少。这一情况直接导致Glybera上市后四年内仅治疗过1位患者,由于商业推广面临难以突破的困境,UniQure公司最终在2017年将Glybera

表1 国内外已上市的基因治疗药物

Table 1 Approved gene therapy drugs in China and overseas

药物名称 Drug name	批准上市时间 Approval date	价格(单位: 百万美元) Price (million USD)	适应证 Indication	病毒载体 Viral vector	年销售额(单位: 百万美元) Annual sales (million USD)		
					2022	2023	2024
Gendicine	2003.10	0.02 /year	HNSC	AdV	N/A	N/A	N/A
Glybera	2012.10	1	LPLD	AAV1	N/A	N/A	N/A
Imlygic	2015.10	0.065	Metastatic mela- noma	HSV1	N/A	N/A	N/A
Luxturna	2017.12	0.425 /eye	RPE65-associated LCA	AAV2	56	20	21
Zolgensma	2019.05	2.1	SMA	AAV9	1 300	1 210	1 214
Libmeldy	2020.12	3.8	MLD	Lenti	18.8	20 ^{est}	25 ^{est}
Zynteglo	2022.08	2.8	B-thalassemia	Lenti	3.6	17.1 ^{est}	36 ^{est}
Skysona	2022.09	3	ALD	Lenti	N/A	12.4	15 ^{est}
Hemgenix	2022.11	3.5	Hemophilia B	AAV5	N/A	11	70 ^{est}
Adstiladrin	2022.12	0.24 /year	Bladder cancer (NMIBC)	AdV	N/A	N/A	77
Vyjuvek	2023.05	0.63 /year	DEB	HSV1	N/A	51	291
Roctavian	2023.06	2.9	Hemophilia A	AAV5	N/A	3.5	17
Elevidys	2023.06	3.2	DMD	AAVRh74	N/A	200	821
Casgevy	2023.12	2.2	Sickle cell disease/B-thalas- semia	N/A	N/A	N/A	10
Lyfgenia	2023.12	3.1	Sickle cell disease	N/A	N/A	N/A	7
Beqvez	2024.04	3.5	Hemophilia B	AAVRh74	N/A	N/A	0
Kebilidi	2024.11	3.75	AADC deficiency	AAV2	N/A	N/A	N/A
BBM-H901	2025.04	0.56	Hemophilia B	AAV843	N/A	N/A	N/A
Zevaskyn	2025.05	3.1	RDEB	RVV	N/A	51	291
Otarmeni	2026.04	Free	OTOF-related hearing loss	AAV1 (dual vector)	N/A	N/A	N/A

AADC: 芳香族L-胺基酸脱羧酶缺乏症; AAV1、AAV2、AAV5、AAV9、AAVRh74、AAV843: 腺相关病毒不同血清型; AdV: 腺病毒; ALD: 肾上腺脑白质营养不良症; DEB: 营养不良型大疱性表皮松解症; DMD: 杜氏肌营养不良症; HNSC: 头颈部鳞状细胞癌; HSV1: 单纯疱疹病毒1; LCA: 莱伯氏先天性黑蒙; LPLD: 脂蛋白脂肪酶缺乏症; MLD: 异染性脑白质营养不良症; RDEB: 隐性营养不良型大疱性表皮松解症; RVV: 重组痘苗病毒; SMA: 脊髓性肌萎缩症; N/A: 不适用; est: 估算。

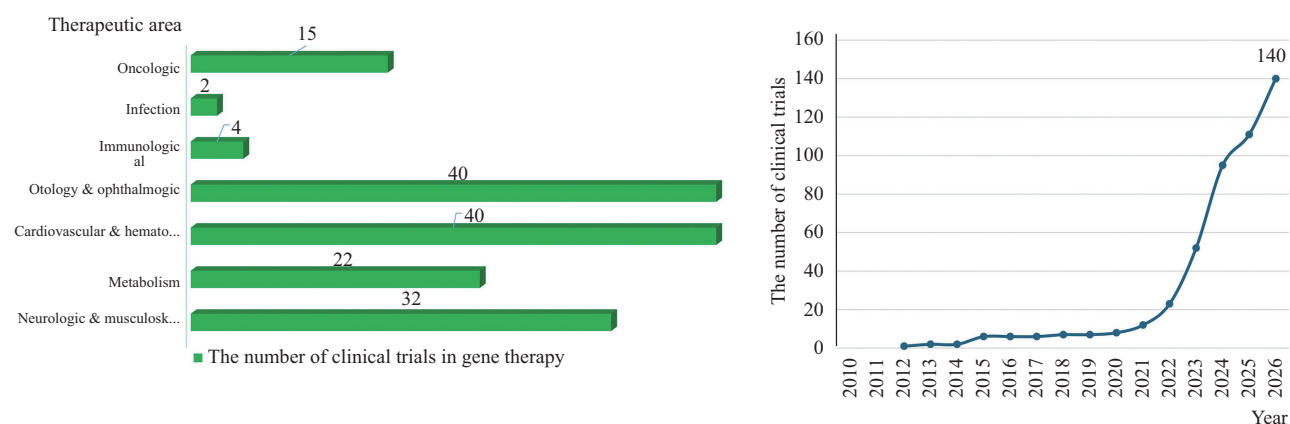
AADC: aromatic L-amino acid decarboxylase; AAV1, AAV2, AAV5, AAV9, AAVRh74, AAV843: adeno-associated virus, different serotypes; AdV: adenovirus; ALD: adrenoleukodystrophy; DEB: dystrophic epidermolysis bullosa; DMD: Duchenne muscular dystrophy; HNSC: head and neck squamous cell carcinoma; HSV1: herpes simplex virus 1; LCA: Leber congenital amaurosis; LPLD: lipoprotein lipase deficiency; MLD: metachromatic leukodystrophy; RDEB: recessive dystrophic epidermolysis bullosa; RVV: recombinant vaccinia virus; SMA: spinal muscular atrophy; N/A: not applicable; est: estimated.

撤出市场。

2.1.2 和现有竞争疗法相比, 基因治疗在解决临床未被满足需求方面的优势尚显不足。比如在血友病领域, 现有的蛋白替代和双抗疗法已经很好地满足了临床需求, 加上患者和医生对于外源基因在肝脏表达的持久性仍持观望态度, 使得该疾病的基因治疗药物市场表现不及预期。与血友病形成明显对比的是, 治疗DMD的Elevidys虽然在临床疗效和安全性上依然有很大改进空间^[18], 但DMD患者由于长

期面临有效疗法匮乏的困境, 所以Elevidys上市第二年就已经达到8.2亿美金的销售, 显示出了强大的市场潜力。

2.1.3 基因治疗药物过往的造价十分昂贵, 难以被患者广泛接受。一方面, 基因治疗过往的工艺使得这类药物的生产规模和生产效率都处于较低水平。以AAV病毒为例, 一个200 L规模的生产批次, 仅能满足2~3位患者的用药需求^[23-24], 这造成药物的价格非常高昂。最新改良的生产工艺已经使得基因治疗



数据来自于ClinicalTrials.gov。仅纳入当前仍处于活跃招募阶段的临床试验。数据截止日期: 2026年5月31日。

Data were sourced from ClinicalTrials.gov. Only clinical trials currently active and recruiting were included. Data cutoff date: May 31, 2026.

图2 中国基因治疗注册临床概况

Fig.2 Overview of registered gene therapy clinical trials in China

药物的生产成本得到了大幅降低。但这也不能改变基因治疗药物研发成本高昂与罕见病患者数量少之间的矛盾, 再加上基因治疗药物“一次治疗、长期有效”的特点, 导致用药频次进一步减少。因此, 基因治疗必须高昂售价的前提下才能实现可持续发展。

2.1.4 基因治疗药物在缺乏强有力医保支付体系的支持下, 难以实现大规模应用 全球首个AAV基因治疗产品Glybera在市场商业化推广中遇挫, 还有个主要原因是其未被纳入欧洲的医疗支付体系。当前全球各国的医疗支付体系都面临着巨大压力, 平衡创新药物应用及医保支出是各国医疗支付体系的共同调整。因此在缺乏有效的医疗支付体系支持的情况下, 基因治疗很难实现商业化的成功。

2.1.5 许多基因治疗药物制备和给药技术的复杂性限制了市场渗透率 基因治疗通常需要在特殊的治疗中心和经验丰富的临床医生指导下给药, 尤其是离体基因治疗可能还需要个性化的药物制备流程, 这使得此类治疗上市后市场渗透率上升非常缓慢。

上述这些问题已经获得了广泛关注, 而其中部分问题经过研究探索, 如今已经在一定程度上得到了解决。比如, 基因药物高昂的治疗成本在过去5年内得到了巨大的改善, 无论是上游的产量、下游的得率以及生产的规模都得到了数倍乃至数十倍的提高。举例来说, AAV基因治疗产品初期生产成本为每位患者数万至数十万美元, 而经过近十年生产工

艺的提升、生产效率的改良以及生产规模的扩大后, 生产成本目前可被大幅降低。因此, 未来的基因治疗药物的造价很可能不再是商业化的障碍。而对于基因治疗药物的支付体系, 欧美分别采取了不同方法, 欧洲采用“治好了再付钱”, 而美国则采用“治不好退钱”的灵活支付新模式。遗憾的是在中国目前的医保体系框架下, 尚缺乏针对罕见病或基因治疗类创新药物的专门高价支付机制。因此对于中国, 构建适配于基因治疗行业特殊的医保及商业支付模式是一个急切需要进行改革的关键问题, 是中国迈向基因治疗大规模商业化的重要改革方向。

2.2 基因治疗临床研究挑战

尽管部分基因治疗药物已成功商业化, 但更多的基因治疗药物仍处于临床试验阶段。与此同时, 基因治疗因具有致病机理明确、靶向精准、替代疗法逻辑清晰的优势, 被认为成功率高于小分子、抗体疗法等其他疗法。然而, 实际上基因治疗药物的开发失败率还处于较高水平。表2总结了截止到稿件提交日期, 过去10年内以AAV为载体的基因治疗药物被终止或者暂停的临床试验及其终止原因。可以看到, 疗效未能达到预期目标、高剂量下引起的脱靶毒性、与免疫应答相关的严重不良反应是临床失败的主要原因, 这也是当前基因治疗实现商业转化的主要障碍。

具体来说, 一方面, 现有病毒递送载体的效率和组织特异性低, 导致靶向组织的覆盖率不足。如眼科基因治疗药物均以视网膜下腔注射为给药方

式^[13],虽然这种方式可以直接注射到靶组织部位,实现高效的局部转导和表达,但是病毒在组织中的扩散效率有限,在注射泡之外区域的转染和表达效率显著降低。按照300 μ L的注射量来计算,其所覆盖的视网膜面积不到整个视网膜总面积的10%。其余90%的视网膜细胞都无法获得治疗。因此临床上大家期待新型的可用于玻璃体腔注射的病毒载体,这个途径不仅操作更容易,病人无需住院,而且优良的载体可以高效大范围地转导视网膜细胞,覆盖大部分的视网膜面积。

另一方面,虽然增加剂量可以有效提升表达效率,但这通常是以引发更高免疫原性、牺牲安全性为代价的。例如,在DMD基因治疗中,能在肌肉细胞内实现较高效率转染和表达的剂量,会有较强免疫原性以及脱靶造成的其他器官的毒性,往往会导致严重的临床不良反应。即使是在如此高的剂量下,总体转染效率仍然不足,限制了其临床疗效。除了上述总结的近年被叫停的临床试验案例之外,部分已上市的基因治疗产品,如用于治疗SMA的Zolgensma和治疗DMD的Elevidys,在上市后均出现了因肝衰竭导致的死亡病例。例如, Elevidys于2023年获FDA批准上市后,在2025年连续报告2例发生在非行走能力患者中的因肝衰竭引起的死亡事件,随后该药的供应被厂家主动叫停^[25-26]。2025年底, FDA批准了Elevidys包含黑框警告的新标签,并将其适应证收窄为仅适用于4岁及以上具有行动能力的患者^[27]。尽管某些死亡病例与并发其他病毒感染有关,但仍难以完全排除基因治疗毒副作用的关联。

中国在该领域除了面临上述普遍存在的挑战外,还面临一些特有的结构性挑战,主要体现在临床研究能力与监管建设方面。首先,尽管我国拥有丰富的患者资源,但具备基因治疗临床试验能力,尤其是在早期探索性试验阶段经验丰富的临床研究中心数量仍相对有限。随着临床试验数量快速增长,各研究团队在试验设计、质量管理与技术实施方面的专业能力有望不断提升,从而逐步缩小与国际领先水平之间的差距。此外,监管科学体系仍在持续发展与完善之中。例如,在如何有效利用替代终点支持审评决策、如何建立适用于新型载体的评价标准等方面,尚需进一步探索和明确。

2.3 基因治疗科学研究挑战

高效的递送载体是基因治疗研发取得成功的

核心要素。第一代递送载体所带来的临床风险促进了更为安全和高效的第二代递送载体,如腺相关病毒(AAV)的开发。然而随着临床越来越多的应用, AAV病毒载体的局限性也开始逐渐显现,为基因治疗发展提出了新挑战。以AAV载体为例,总结起来有如下四个方面。

2.3.1 野生型AAV对于许多器官组织的转染效率和特异性不足 以针对中枢神经系统(central nervous system, CNS)的递送为例,野生型AAV通过静脉注射的方式只能实现<1%的神经细胞的转染和高效表达^[11,22]。因此CNS基因治疗大多采用脑局部或者脑脊液内注射的方式来递送,但这些替代途径只能针对局部的神经细胞进行转染,无法用来治疗全脑性的神经疾病。未来高效递送仍然将是基因治疗核心瓶颈问题,只有进一步提升基因治疗药物在靶向器官中的生物分布和降低针对非靶向器官的亲合力才能实现基因治疗领域的下一个革新。

2.3.2 AAV的包装容量有限,对适应证范围造成了限制 目前AAV载体的有效包装容量约为4.7 kb,这极大地限制了其在治疗大基因相关疾病中的应用。针对这一局限,研究者发展了双载体(dual AAV)策略,即将目的基因拆分后分别包装于两个AAV载体中,通过共转导目标细胞后重组恢复全长基因的表达。该策略的可行性已在临床层面获得突破性验证:2026年4月,美国FDA批准了全球首款双AAV载体基因疗法Otarmeni(lunsotogene parvec-cwha),用于治疗OTOF基因突变所致的遗传性听力损失。OTOF基因编码序列约6 kb,超过单AAV载体的包装上限,而该疗法通过两个AAV1载体分别递送基因的5'和3'片段,在临床试验中约80%的可评估患者获得了有临床意义的听力改善。

然而,尽管双AAV策略在OTOF相关耳聋等局部给药场景中已展示出临床可行性,但其广泛应用仍面临诸多挑战:大基因的拆分和重组效率受分裂位点、分子设计等因素影响较大;目标细胞需同时接受两个载体才能实现功能重组,这一共转导效率瓶颈在全身给药或靶向非局部组织时尤为突出;此外,对于大多数超过5 kb的基因,拆分策略的通用性及重组效率仍需进一步验证。因此,目前双AAV载体策略能否拓展至更广泛的适应证和给药方式,仍有待更多临床研究的探索。

2.3.3 AAV的免疫原性及部分人群体内的预存抗体,

表2 被终止或者暂停的AAV基因治疗临床试验及其原因

Table 2 AAV gene therapy clinical trials that were terminated or suspended and the reasons therefor

药物名称	公司	适应证	临床阶段	临床暂停时间	暂停原因
Drug name	Company	Indication	Clinical stage	Clinical hold date	Hold reason
RGX-111 and RGX-121	Regenxbio	MPS I and MPS II	Phase 1/2	2026.01	Safety
CAP-002	Capsida biotherapeutics	STXBP1 encephalopathy	Phase 1/2a	2025.09	Safety
SRP-9004	Sarepta therapeutics	LGMD type 2D/R3	Phase 1	2025.07	Safety
RP-A501	Rocket	Danon disease	Phase 2	2025.05	Safety
Botaretigene sparoparvovec	Johnson&Johnson	XLRP	Phase 3	2025.05	Efficacy
NGN-401	Neurogene	Rett syndrome	Phase 1/2	2024.11	Safety
Fordadistrogene movaparvovec	Pfizer	DMD	Phase 3	2024.06	Efficacy/safety
4D-125	4DMT	XLRP	Phase 1/2	2024	Undisclosed
4D-110	4DMT	CHM	Phase 1/2	2024	Undisclosed
4D-710	4DMT	CF lung disease	Phase 1/2	2024	Undisclosed
GT005	Novartis	GA	Phase 2	2023.09	Efficacy
RGX-381	Regenxbio	Batten disease	Phase 1/2	2023.08	Financial
GALGT	Sarepta	DMD	Phase 1/2	2023	Undisclosed
GNT 0004	Genthon	DMD	Phase 3	2023	Undisclosed
4D-310	4DMT	Fabry	Phase 1/2	2023.01	Safety
AGTC-402	AGTC	ACHM-A	Phase 2	2022.08	Efficacy
AGTC-401	AGTC	ACHM-B	Phase 2	2022.07	Efficacy
HMI-102	Homology medicines	PKU	Phase 1/2	2022.02	Safety
LB-001	LogicBio therapeutics	Methylmalonic acidemia	Phase 1/2	2022.02	Safety
AT132	Astellas	X-MTM	Phase 2/3	2021.09	Safety
Timrepigene emparvovec	Biogen	Choroideremia	Phase 3	2021.06	Efficacy
Cotoretigene toliparvovec	Biogen	XLRP	Phase 2/3	2021.05	Efficacy
ADVDM-022	Adverum biotechnologies	DME	Phase 2	2021.04	Safety
NBIB-1817 (VY-AADC)	Voyager/neurocrine	PD	Phase 2	2021.02	Safety
LYS-SAF302	Lysogene	MPS IIIA	Phase 2/3	2020.06	Safety
AAV-hRS1	AGTC/biogen	XLRS	Phase 2	2020	Efficacy
SGT-001	Solid Bio	DMD	Phase 1/2	2019.11	Safety/efficacy
AAV-sFlt01	Sanofi	nAMD	Phase 2	2015.07	Efficacy

ACHM: 全色盲; CHM: 无脉络膜症; DMD: 杜氏肌营养不良症; LGMD: 肢带型肌营养不良症; MPS: 黏多糖贮积症; nAMD: 新生血管性年龄相关性黄斑变性; PD: 帕金森氏病; PKU: 苯丙酮尿症; XLRP: X连锁视网膜色素变性; XLRS: X连锁视网膜劈裂症; X-MTM: X连锁肌管肌病。
ACHM: achromatopsia; CHM: choroideremia; DMD: Duchenne muscular dystrophy; LGMD: limb-girdle muscular dystrophy; MPS: mucopolysaccharidosis; nAMD: neovascular age-related macular degeneration; PD: Parkinson’s disease; PKU: phenylketonuria; XLRP: X-linked retinitis pigmentosa; XLRS: X-linked retinoschisis; X-MTM: X-linked myotubular myopathy.

影响疗效和安全性 AAV作为来源于自然界的病毒, 人群普遍存在不同程度的预存抗体, 这已成为限制AAV基因治疗临床适用范围和影响疗效与安全性的关键因素之一。流行病学数据显示, 针对不同AAV血清型(如AAV2、AAV5、AAV8、AAV9)的中和抗体阳性率在不同地域和年龄人群中差异显著, 总体可达30%~70%, 这直接排除了相当一部分患者接受AAV基因治疗的可能性^[28-29]。预存的中和抗体可在给药早期直接结合并快速清除病毒载体, 显著降低转导效率与治疗效果。更为复杂的是, AAV载体进入体

内后预存抗体还可能辅助激活补体系统及细胞免疫应答, 包括CD8⁺细胞毒性T细胞介导的转导细胞清除, 进而影响转基因表达的持久性, 甚至增加肝毒性、炎症反应等临床不良事件的发生风险^[30-32]。除了预存抗体, AAV基因治疗产品在给药后可诱导机体产生针对病毒衣壳的免疫应答, 形成中和抗体, 很大程度上限制了该类产品实施多次给药的可行性^[33]。这些免疫反应相互交织, 构成了影响AAV基因治疗安全性、有效性及持久性的核心挑战。

2.3.4 基因治疗疗效的长期持久性仍需持续考察和

关注 已有研究显示,随着时间的推移,某些基因治疗的效果会逐渐下降,这种现象在多种疾病中表现明显,如接受基因治疗的杜氏肌营养不良患者,行走能力在5年后明显下降。但需要指出的是,长期疗效的持久性因靶组织、载体设计和疾病类型而异。如首个获批的眼科基因治疗产品Luxturna在动物上有长达近10年的持久性证据,在人体上也有着7年多的长期有效验证^[34];血友病的AAV载体基因治疗实现了长达13年的凝血因子持续表达^[35]。

疗效衰减的潜在机制可能涉及以下几个方面:第一,转导细胞的自然更新和丢失,有丝分裂组织中非整合型AAV基因组随细胞分裂而稀释,导致长期表达不足;第二,免疫介导的清除,即使载体注射时未检测到显著免疫反应,长期存在的衣壳或转基因产物仍可能引发延迟性细胞免疫应答,清除转导细胞;第三,组织微环境的变化和靶细胞的缓慢丢失,如退行性疾病中持续的病理过程可能间接影响转基因的维持和功能发挥;第四,表观遗传学沉默,载体基因组可能随时间发生甲基化或组蛋白修饰改变,抑制转基因的表达^[36-38]。

针对上述持久性挑战,近年来研究者已在多个层面探索延长基因治疗疗效的策略。其一,开发更具组织特异性和转录活性的启动子及调控元件,以维持长期稳定的转基因表达,如利用内源性启动子或合成启动子驱动靶基因表达;其二,优化载体设计以增强基因组的核内维持能力,如引入绝缘子元件或基质附着区(S/MAR),以减缓表观遗传沉默,或增强以游离体(episome)形式存在的AAV基因组在分裂型细胞中伴随宿主基因组复制的能力;其三,探索靶向整合策略,如利用CRISPR/Cas9等基因编辑工具将治疗基因整合至安全港位点,实现持久表达;其四,联合免疫调节剂(如雷帕霉素、糖皮质激素等)预防或抑制免疫介导的转导细胞清除;其五,发展可重复给药技术,如通过化学修饰载体衣壳或开发免疫耐受诱导方案,克服重复给药时的免疫屏障,为补充治疗提供可能^[39-42]。

未来仍需对基因治疗的长期有效性开展验证,并探索延长其疗效的新策略。此外,AAV基因治疗也面临其他若干重要的科学挑战,例如宿主基因组的随机插入风险、潜在的肿瘤发生风险,以及生殖细胞基因组改变可能引发的可遗传性风险等。

除了基因治疗领域普遍存在的科研难题外,中

国还面临着源于自身科研生态的独特挑战,这集中体现为源头创新与技术转化的双重瓶颈。一方面,尽管国内研究规模庞大,但在病毒载体工程、新型递送系统等核心工具上的原始创新能力仍待加强,对底层技术机理的探索尚需深化。另一方面,将前沿发现转化为实际疗法的产学研协同效率仍需提升,基础研究、临床研究与规模化生产之间的链条结合仍需改进。这些因素若得不到很好的解决,必然会阻碍具有全球影响力的重磅疗法的问世。

3 基因治疗发展展望与建议

总体来看,基因治疗药物已经获得了相当的成功,但是很多针对罕见疾病的基因治疗药物在商业化的道路上仍然困难重重。这和适应证人群基数过小、早期工艺效率低下和生产成本高、售价高昂、现有支付体系不完善、与现有产品的竞争优势不明显,以及商业化过程中需要复杂的医疗体系支持等众多原因相关。从临床和基础科学研究层面来看,现有基因治疗载体递送效率低、组织特异性不高、高剂量下的严重免疫反应、脱靶毒性、低包装容量、预存抗体的存在,以及体内疗效持久性问题都限制了基因治疗的商业化成功。

3.1 基因治疗未来发展方向

围绕基因治疗领域临床研究与基础研究本身存在的瓶颈问题,科研人员已开展了一系列创新性研究。这些探索不仅实现了多项关键突破,更孕育出了一系列全新的发展方向,为领域发展注入了新动能。预期未来基因治疗的发展将围绕以下方向持续深化发展。

3.1.1 基因治疗载体系统的优化与创新 目前,AAV凭借低致病性、长期表达等优势仍是基因治疗的主流递送工具,不过LNP因可高效递送mRNA(如新冠疫苗)、无插入突变风险等特点,应用占比正快速提升。但现有的病毒及非病毒载体均存在短板,未来载体开发将继续围绕其瓶颈问题实现突破,一是通过定向进化、衣壳改造等技术,提升载体的组织特异性。天然存在的病毒载体往往具有广谱嗜性,即同时感染多个组织器官,这不仅会削弱治疗效果,还可能增加脱靶风险。通过定向进化或衣壳表面工程的理性设计,可以对载体外壳进行系统性改造,使其更高效地识别并进入目标细胞(如神经元或肌肉细胞),同时减少在肝脏、生殖腺等非靶组织的

富集。这有助于在降低给药剂量、保证安全性的同时提高局部治疗浓度,从而改善安全窗;二是开发新型载体,如工程化外泌体、合成病毒样颗粒,突破基因装载容量限制。传统的AAV载体承载能力有限(约4.7 kb),难以容纳较长基因片段(如肌营养不良蛋白dystrophin、凝血因子VIII等)或多个表达元件。工程化外泌体作为天然存在的细胞外囊泡,可通过表面靶向配体修饰携带mRNA或基因编辑复合物,且其内部空间较大,理论上可承载更大分子货物。合成病毒样颗粒则结合了病毒高效入胞和非病毒载体的低免疫原性优势,通过模块化组装实现大片段基因的递送;三是通过表面修饰、IgG降解酶的使用,免疫抑制协同设计,进一步降低载体的免疫原性,实现长期、安全的治疗效果。载体进入体内后,预存抗体或天然免疫识别可迅速将其清除,并触发补体激活或细胞因子风暴,不仅削弱疗效,还可能带来严重安全性风险。通过PEG化修饰或糖基化掩蔽策略可以遮蔽载体表面的抗原表位,减少抗体识别和内吞清除。针对免疫原性,为增强AAV载体的免疫逃逸能力,目前主要从以下几个策略展开探索。(1)衣壳工程与血清型筛选,通过定向进化、理性设计或计算机辅助设计,改造AAV衣壳以开发新型免疫规避衣壳,可部分逃逸预存中和抗体的识别,是拓宽适用人群的关键方向,但仍面临新衣壳免疫原性不确定、开发周期较长等挑战^[43-44]。另外,选择预存抗体阳性率较低的血清型(如AAV5、AAVrh74)也是一种直接可行的替代方案^[29,45]。(2)免疫调控,目前临床常采用短期皮质类固醇(如泼尼松)以缓解或控制基因治疗药物给药后诱发的强烈免疫反应。针对高风险或高剂量治疗,也有研究探索采用更强效的免疫抑制剂(如他克莫司、霉酚酸酯)或B细胞清除抗体(如CD20/CD3抗体)和B细胞激活抑制剂(如CD40/CD40L抗体),抑制补体的生物制剂(如利妥昔单抗、依库珠单抗),还有靶向免疫调控信号通路的免疫抑制剂(如雷帕霉素、西罗莫司)进行预处理或联合用药,以期主动调控体液与补体免疫,但其长期安全性与普适性仍有待验证^[46]。(3)中和抗体清除,为降低预存中和抗体的限制,有临床研究尝试在给药前使用抗体降解酶(如IdeS、KJ103)短暂清除患者体内抗体,以提升载体转导效率^[47-48]。(4)局部递送与重复给药策略,局部注射(如眼内、鞘内)可显著减少全身免疫暴露,从而降低抗体对其的影响;但对于需系统性给药的疾病,重复给药仍具挑

战。尽管已有采用衣壳切换或强化免疫抑制方案的策略来对抗抗体对其的影响,但载体的清除机制、免疫记忆反应及长期安全性等核心问题尚处于早期临床探索阶段。

总体而言,未来基因治疗载体的开发将从“提高递送效率”逐步转向“疗效、安全性与免疫风险的系统性平衡”,并通过多学科交叉与临床反馈的持续迭代,推动基因治疗向更加精准、可控和可持续的方向发展。

3.1.2 基因编辑技术的优化与创新 近些年,基因编辑技术CRISPR-Cas9快速推动着基因治疗真正上从“基因补充”到“基因编辑”的范式转变,并已衍生出多种基因编辑策略,包括基因敲除、基因敲入、碱基编辑、先导编辑和表观基因编辑等,为遗传性疾病的治疗提供了全新的思路。然而,早期该技术在临床应用中存在脱靶风险高、编辑效率低、需依赖DNA双链断裂等问题,限制了治疗安全性与适用范围^[49-52]。未来,基因编辑治疗工具将继续朝三方面优化:一是优化编辑酶与向导RNA,进一步降低脱靶率,实现单碱基分辨率的编辑;二是突破编辑片段长度限制,实现大型基因的插入或删除,扩大治疗适应证;三是进一步解决体内递送效率低的难题,推动其在复杂遗传病中的临床应用落地。

3.1.3 基因治疗适应证扩展与商业化突破 目前基因治疗多集中于单基因遗传性罕见病,因患者人群规模有限和治疗成本高昂,市场扩展面临“患者少、回本难”的商业困局和挑战。随着技术成熟与研究深入,基因治疗已经开始逐渐向多基因疾病、常见病、慢性病及感染性疾病领域渗透,从“面向百万分之一”走向“覆盖百分之一乃至十分之一”。未来随着对疾病遗传机制的更深入理解,基因治疗将有望在更广泛疾病领域实现应用突破并提升商业可行性,实现从“罕见病”到“常见病”的全面突破。这一转变不仅意味着技术上能够攻克复杂疾病的病理机制,更在商业逻辑上实现了从“天价孤药”向“广谱可及”的模式跃迁,为产业的可持续发展提供了强有力的财务支撑。

3.1.4 多学科融合驱动基因治疗的创新发展 多学科融合的发展趋势正加快基因治疗的突破进程,如人工智能正加速靶点发现与载体设计,也为基因编辑提供了精准指导;而材料科学与工程学的创新则推动载体性能升级。未来,多学科的进一步深度

赋能,将进一步推动基因治疗向智能化、精准化和高效化方向迅速演进,持续拓展领域的技术边界。

3.1.5 从“天价”到“可及”:基因治疗产品的降本增效
基因治疗高昂的定价主要源于其个性化制备工艺、病毒载体生产的高成本以及有限的患者群体分摊研发费用。未来破解这一难题将依赖三大路径:一是工艺升级,通过大规模悬浮培养和纯化技术降低载体生产成本;二是支付创新,探索按疗效付费、分期付款等多元化保险支付模式;三是适应证拓展,将患者群体从“超罕见”扩大至“常见大病”,实现研发成本的广谱分摊。只有实现“成本降下来、支付分起来、患者多起来”,基因治疗才能真正从“奢侈品”转变为“可及的治疗选择”。

3.2 基因治疗发展的政策建议

中国的基因治疗产业正处在蓬勃发展的关键时期,展现出巨大的潜力。然而,如前所述,该领域在科研、临床及商业化等多个层面仍面临多重挑战。因此,要实现从“潜力大国”向“优势强国”的战略跨越,急切需要一套科学合理、协调有力的政策体系提供系统性支持。本文提出以下若干建议,旨在推动我国基因治疗产业高质量发展,构建鼓励创新、确保安全并促进临床可及的良性生态格局。

3.2.1 优化审评监管体系,构建“科学、高效、灵活”的框架
建议我国在监管方面,适当调整审评和监管机制以适应先进疗法的独特性。

第一,简化和优化审批流程,缩短审评时间。针对技术迭代极快的领域(如新型载体、基因编辑),传统的审评模式已难以适应其发展速度。例如,在临床试验申请(IND)阶段,美国FDA的法定审评时限为30个日历日,逾期未收到通知即视为许可开展临床试验。我国自2018年起实施IND默示许可制以来,审评时限为60个工作日(约84个日历日)。直至2025年9月,国家药监局发布第86号公告,将符合条件的1类创新药(如罕见病、儿童用药及全球同步研发品种)IND审评时限压缩至30个工作日(约42个日历日),与国际标准基本接轨^[53]。然而,对于未纳入该加速通道的基因治疗药物(如非罕见病或非儿童疾病的品种),其IND审评时限仍维持在60个工作日。本文作者建议对未纳入加速通道但仍具明显临床需求的品种,可考虑设立“折中路径”,在确保安全性和质量控制的前提下,适当缩短审评周期。另外,作者也建议在可控的研发和临床范围内,允许企业进行探索

性研究,与监管机构共同制定新的审评标准。

第二,出台针对性的技术指导原则:建立和及时更新基于风险的、适应基因治疗技术特性的监管标准以及针对不同技术平台,如AAV载体、非病毒载体、CAR-T、基因编辑等的生产、临床前研究和临床评价指导原则。

第三,支持创新性的临床方案设计:认可和促进替代终点的合理应用,包括鼓励使用确证性的生物标志物、影像学等替代终点加速审批,同时建立上市后真实世界研究数据收集要求,以验证长期疗效和安全性。

3.2.2 探索可持续的支付与市场准入模式
基因治疗“一次给药、长期有效”的特性,与其动辄数百万美元的单次治疗费用形成了尖锐矛盾,对各国以“按服务付费”为核心的传统医保支付体系构成了根本性冲击。传统支付模式要求医保系统在治疗初期即承担全部费用,而基因治疗的长期疗效尚存不确定性,这种“前端付费、后端获益”的时间错配使得支付方不愿为“潜在价值”承担财务风险。针对这一困境,国际社会已探索出一系列创新支付与市场准入模式^[54-55]。主要形式包括:“里程碑式返利”,即治疗达到预设疗效节点后支付相应费用,未达标则启动返利机制;“疗效保证”,即药企对治疗效果提供“保质期”,若患者在约定时间内复发或疗效不达标,药企退还部分或全部费用;“分期支付”,即将高昂费用分摊至数年支付,每期付款与持续的疗效确认挂钩。

国内市场必须要在支付体系上进行调整和改革,否则包括基因治疗在内的创新生物药在中国的原动力很快就会枯竭。

第一,在定价体系上,对一次治疗、终生有效的基因治疗药物和罕见病药物定价体系进行改革和创新,建立基于疾病负担的定价模型,将治疗成本与疾病导致的终生医疗和护理支出动态关联。

第二,建立基于疗效的分期付款支付方式,保险支付体系承诺预付初始治疗费用,并在规定期限内达到特定疗效目标后支付进一步的分期付款。此外,可以参考美国细胞和基因治疗协会提出的新技术附加支付(new technology add-on payment, NTAP)方案,其中心思想是对于超出常规支付标准的具有创新性的、昂贵的且具有显著临床效益的新技术,为医疗机构提供额外专项医疗保险报销。

第三,以基本医保“保基本、兜底线”为根基,构建覆盖不同需求的多层次支付体系,打破单一保障主体的局限,将药企、医保、商保、医疗机构、慈善机构和患者群体全面纳入,共同组成权责明确、利益联动的医疗费用与健康风险共担体,形成协同保障格局。在这一点上,我国已做出快速的调整和政策落地。例如,2025年底,国家医保局发布首版商业健康保险创新药品目录,首次从国家层面将CAR-T细胞治疗产品、罕见病特效药等19种高值创新药纳入商保保障范围,推动形成“先商保、后医保”的梯度准入闭环。在地方实践中,“惠民保”已成为基因治疗药物落地支付的重要先行通道。以信念医药研发的国内首款AAV基因治疗药物波派达可基注射液(用于治疗血友病)为例,该药已进入北京、上海等六地惠民保特药目录,各地报销比例约为30%,赔付上限从20万元至50万元不等,叠加慈善援助后患者自付费用有望大幅降低。与此同时,上海“沪惠保”自2026年版起将CAR-T及创新基因治疗药品纳入保障范围,尽管对既往症人群的报销比例有所回调,但已初步建立了高价基因治疗药物的普惠型支付框架。此外,部分保险公司正探索与企业端团体健康险相结合的模式,尝试将创新基因治疗药物纳入企业补充医疗保险的保障责任,以拓宽风险分散池、缓解单一险种的赔付压力。上述探索虽仍处于早期阶段,但已初步验证了多元共担机制在基因治疗领域的可行性,为我国创新药支付体系的系统性改革提供了重要的实践参照^[56-58]。

3.2.3 完善激励机制,加强药企对罕见病基因治疗的研发投入 罕见病患者数量有限、市场规模小,使得多数企业在进行基因治疗药物布局时缺乏足够的经济驱动力。为促进相关研发,建议建立多层次的政策激励体系,从而有效激发企业研发积极性,加速罕见病领域的技术突破和产品落地,从而实现社会效益与产业发展的双赢。

第一,研发投入激励。对开展罕见病基因治疗药物研发的企业给予研发费用加计扣除、专项科研补贴或科研基金支持,降低前期研发成本。

第二,市场准入与审评激励。建立罕见病基因治疗产品的快速审评通道,对具有突破性疗效或填补临床空白的项目实施优先审批,加快临床转化进程。

第三,市场和税收政策。对首个获批上市的罕

见病基因治疗产品给予税收和销售的支持或奖励,并通过国家谈判或医保专项基金机制,保障产品商业化的基本回报。

第四,公私合作与风险分担机制。鼓励政府与企业、基金会、科研机构共同设立“罕见病创新药专项基金”,通过风险共担模式推动前沿技术转化。

3.2.4 大力支持针对核心技术攻关项目 设立国家基因治疗核心技术攻关项目,重点和大力支持核心技术,如新型病毒载体,包括具有更高靶向性、更低免疫原性的AAV外壳以及具备更大包装容量的全新载体体系的研发设计;基因编辑工具CRISPR衍生技术的优化与安全性提升。

3.2.5 构建以患者为中心、技术驱动的全流程服务体系 依托前沿基因检测、生物标志物分析技术,强化针对罕见疾病的精准筛查和诊断能力。建立基因治疗行业诊疗一体化平台,整合医疗资源与数据体系,实现患者筛查、治疗中心匹配、疗效追踪的全流程及时跟踪,为罕见病患者提供从疾病发现到长期康复管理的全流程、个性化医疗支持。

基因治疗领域经过50余年发展,正迎来技术突破与临床转化的关键期。在未来,基因治疗药物必然会成为医疗手段中的一个重要部分,为广大患者带来福音。这需要多方面的努力,包括持续的科研投入、完善的监管体系以及更加灵活的支付体系,以确保这些新兴疗法能够被广泛应用并惠及更多患者。特别是在罕见病领域,基因治疗有望成为重塑治疗格局的重要工具,为那些长期以来被忽视的患者群体提供急需的治疗方案。

致谢

本文作者感谢马萨诸塞大学Chan医学院Guangping Gao(高光坪)教授、复旦大学生物医学研究院杨力教授、信念医药集团公司(Belief BioMed, BBM)肖啸博士、上海交通大学基础医学院张坤研究员对本文的细致阅读和中肯建议。感谢中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心徐萍研究员和王玥副研究员为本文提供详尽的数据支持,并在资料梳理中给予悉心指导。

参考文献 (References)

- [1] Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? [J]. Science, 1972, 175(4025): 949-955.

- [2] FDA. What is gene therapy? [EB/OL]. (2018-07-25) [2026-08-03]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>.
- [3] Sherkow J S, Zettler P J, Greely H T. Is it “gene therapy”? [J]. *Journal of Law and the Biosciences*, 2018, 5(3): 786-793.
- [4] Ramamoorth M, Narvekar A. Non viral vectors in gene therapy-an overview [J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2015, 9(1): GE01-GE06.
- [5] Yin H, Kanasty R L, Eltoukhy A A, et al. Non-viral vectors for gene-based therapy [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2014, 15(8): 541-555.
- [6] Zu H, Gao D. Non-viral vectors in gene therapy: recent development, challenges, and prospects [J]. *AAPS Journal*, 2021, 23(4): 78.
- [7] Bouard D, Alazard-Dany D, Cosset F L. Viral vectors: from virology to transgene expression [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2009, 157(2): 153-165.
- [8] Escors D, Breckpot K. Lentiviral vectors in gene therapy: their current status and future potential [J]. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2010, 58(2): 107-119.
- [9] Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, et al. Gene therapy leaves a vicious cycle [J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 297.
- [10] Madigan V, Zhang F, Dahlman J E. Drug delivery systems for CRISPR-based genome editors [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22(11): 875-894.
- [11] Wang D, Zhang F, Gao G. CRISPR-based therapeutic genome editing: strategies and *in vivo* delivery by AAV vectors [J]. *Cell*, 2020, 181(1): 136-150.
- [12] Mendell J R, Al-Zaidy S A, Rodino-Klapac L R, et al. Current clinical applications of *in vivo* gene therapy with AAVs [J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29(2): 464-488.
- [13] Wang J H, Gessler D J, Zhan W, et al. Adeno-associated virus as a delivery vector for gene therapy of human diseases [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 78.
- [14] Chancellor D, Barrett D, Nguyen-Jatkoe L, et al. The state of cell and gene therapy in 2023 [J]. *Molecular Therapy*, 2023, 31(12): 3376-3388.
- [15] Ling Q, Herstine J A, Bradbury A, et al. AAV-based *in vivo* gene therapy for neurological disorders [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22(10): 789-806.
- [16] Wong C H, Li D, Wang N, et al. The estimated annual financial impact of gene therapy in the United States [J]. *Gene Therapy*, 2023, 30(10/11): 761-773.
- [17] American Society of Gene and Cell Therapy. Gene, cell & RNA therapy landscape: Q1 2024 quarterly data report [EB/OL]. (2024) [2026-08-03]. <https://www.asgct.org/news-publications/landscape-report>.
- [18] Asher D R, Thapa K, Dharia S D, et al. Clinical development on the frontier: gene therapy for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2020, 20(3): 263-274.
- [19] Epstein A L, Haag-Molkenteller C. Herpes simplex virus gene therapy for dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) [J]. *Cell*, 2023, 186(17): 3523-3523.e1.
- [20] Yeo C J J, Tizzano E F, Darras B T. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics [J]. *Lancet Neurology*, 2024, 23(2): 205-218.
- [21] Ossandon H, Armijo N, Vargas C, et al. Challenges for gene therapy in the financial sustainability of health systems: a scoping review [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2024, 19(1): 243.
- [22] Yla-Herttuala S. Bumps in the road for commercial gene therapy for rare diseases [J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(10): 2225.
- [23] Negrete A, Kotin R M. Production of recombinant adeno-associated vectors using two bioreactor configurations at different scales [J]. *Journal of Virological Methods*, 2007, 145(2): 155-161.
- [24] Wright J F. AAV vector manufacturing process design and scalability-bending the trajectory to address vector-associated immunotoxicities [J]. *Molecular Therapy*, 2022, 30(6): 2119-2121.
- [25] Philippidis A. Novartis confirms deaths of two patients treated with gene therapy Zolgensma [J]. *Human Gene Therapy*, 2022, 33(17/18): 842-844.
- [26] Stansfield N. FDA announces investigation of deaths following treatment with Sarepta’s DMD gene therapy Elevidys CGTlive® [EB/OL]. (2025) [2026-08-03]. <https://www.cgtlive.com/view/fda-announces-investigation-deaths-following-treatment-sarepta-dmd-gene-therapy-elevidys>.
- [27] Sarepta. Sarepta announces FDA’s approval of updated ELEVIDYS prescribing information [EB/OL]. (2025-11-14) [2026-09-03]. <https://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-announces-fdas-approval-updated-elevidys-prescribing>.
- [28] Chhabra A, Bashirians G, Petropoulos C J, et al. Global seroprevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus serotypes used for human gene therapies [J]. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development*, 2024, 32(3): 101273.
- [29] Boutin S, Monteilhet V, Veron P, et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors [J]. *Human Gene Therapy*, 2010, 21(6): 704-712.
- [30] Ertl H C J. T cell-mediated immune responses to AAV and AAV vectors [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 666666.
- [31] Schwotzer N, El Sissy C, Desguerre I, et al. Thrombotic microangiopathy as an emerging complication of viral vector-based gene therapy [J]. *Kidney International Reports*, 2024, 9(7): 1995-2005.
- [32] Lek A, Wong B, Keeler A, et al. Death after high-dose rAAV9 gene therapy in a patient with Duchenne’s muscular dystrophy [J]. *New England Journal of Medicine*, 2023, 389(13): 1203-1210.
- [33] George L A, Ragni M V, Rasko J E J, et al. Long-term follow-up of the first in human intravascular delivery of AAV for gene transfer: AAV2-hFIX16 for severe hemophilia B [J]. *Molecular Therapy*, 2020, 28(9): 2073-2082.
- [34] Leroy B P, Fischer M D, Flannery J G, et al. Gene therapy for inherited retinal disease: long-term durability of effect [J]. *Ophthalmic Research*, 2023, 66(1): 179-196.
- [35] Reiss U M, Davidoff A M, Tuddenham E G D, et al. Sustained clinical benefit of AAV gene therapy in severe hemophilia B [J]. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(22): 2226-2234.
- [36] Greig J A, Martins K M, Breton C, et al. Integrated vector genomes may contribute to long-term expression in primate liver after AAV administration [J]. *Nature Biotechnology*, 2024, 42(8): 1232-1242.

- [37] Chanda D, Hensel J A, Higgs J T, et al. Effects of cellular methylation on transgene expression and site-specific integration of adeno-associated virus [J]. *Genes*, 2017, 8(9): 232.
- [38] Kumar S R P, Hoffman B E, Terhorst C, et al. The balance between CD8⁺ T cell-mediated clearance of AAV-encoded antigen in the liver and tolerance is dependent on the vector dose [J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(4): 880-891.
- [39] Dargaud Y, Yamaguti-Hayakawa G G, Frade-Guanaes J O, et al. Long-term durability of rAAV gene therapy in hemophilia: factor expression, clinical outcomes and underlying molecular mechanisms [J]. *Blood Reviews*, 2026, 75: 101353.
- [40] Llanos-Ardaiz A, Lantero A, Neri L, et al. *In vivo* selection of S/MAR sequences to favour AAV episomal maintenance in dividing cells [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(23): 12734.
- [41] Esposito F, Dell'acqua F, Rhiel M, et al. Safe and effective liver-directed AAV-mediated homology-independent targeted integration in mouse models of inherited diseases [J]. *Cell Reports Medicine*, 2024, 5(7): 101619.
- [42] Li L, Huang W, Zhao Z, et al. Cholesterolated rapamycin prodrug liposomes induce antigen-specific tolerance and enable AAV re-dosing [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2026, 23(3): 2024-2035.
- [43] Barnes C, Scheideler O, Schaffer D. Engineering the AAV capsid to evade immune responses [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2019, 60: 99-103.
- [44] Li C, Samulski R J. Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2020, 21(4): 255-272.
- [45] Goedeker N L, Dharia S D, Griffin D A, et al. Evaluation of rAAVrh74 gene therapy vector seroprevalence by measurement of total binding antibodies in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2023, 16: 17562864221149781.
- [46] McNally E M. Improving the safety of systemic viral gene therapy [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2024, 134(1): e177078.
- [47] Elmore Z C, Oh D K, Simon K E, et al. Rescuing AAV gene transfer from neutralizing antibodies with an IgG-degrading enzyme [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(19): e139881.
- [48] Cao M, Katial R, Liu Y, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a novel IgG degrading enzyme (KJ103): results from two randomised, blinded, phase 1 clinical trials [J]. *Gene Therapy*, 2025, 32(3): 223-236.
- [49] Musunuru K, Grandinette S A, Wang X, et al. Patient-specific *in vivo* gene editing to treat a rare genetic disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(22): 2235-2243.
- [50] Pierce E A, Aleman T S, Jayasundera K T, et al. Gene editing for CEP290-associated retinal degeneration [J]. *New England Journal of Medicine*, 2024, 390(21): 1972-1984.
- [51] Solomon A. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing for transthyretin amyloidosis [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(18): 1721-1723.
- [52] Zhang J, Hu Y, Yang J, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL [J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 369-374.
- [53] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于优化创新药临床试验审评审批有关事项的公告(2025年第86号) [EB/OL]. (2025-09-12) [2026-08-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20250912092255131.html>.
- [54] Innovative Genomics Institute. Making genetic therapies affordable and accessible [R]. (2023) [2026-09-03]. <https://innovativegenomics.org/atf-report/>.
- [55] Phares S, Trusheim M, Emond S K, et al. Managing the challenges of paying for gene therapy: strategies for market action and policy reform in the United States [J]. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2024, 13(12): e240118.
- [56] 朱铭来, 王本科. 城市定制型商业医疗保险的再审视: 发展现状、迭代趋势与政策建议[J]. *中国卫生经济*, 2026, 45(4): 22-26.
- Zhu M L, Wang B K. A re-examination of city-customized commercial medical insurance: development status, iterative trends, and policy recommendations [J]. *Chinese Health Economics*, 2026, 45(4): 22-26.
- [57] 马冰, 贺如意, 王吉元, 等. 激励相容原理下补充医疗保险最优决策研究——以惠民保为例[J]. *保险研究*, 2025, (12): 25-40.
- Ma B, He R Y, Wang J Y, et al. Optimal design of supplementary medical insurance under incentive compatibility—a study of Huiminbao [J]. *Insurance Studies*, 2025, (12): 25-40.
- [58] 严睿, 王恩楠, 徐怀伏. 惠民保特定高额药品保障现状与趋势分析[J]. *健康发展与政策研究*, 2025, 28(5): 540-545.
- Yan R, Wang E N, Xu H F. Analysis on the current status and development trend of specific high-priced drug coverage of Huiminbao insurances [J]. *Health Development and Policy Research*, 2025, 28(5): 540-545.