

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2025.03.006

基于CRISPR-Cas9技术探讨基因治疗的 技术创新及发展趋势

万正浩

(上海市生物医药科技产业促进中心, 上海 201203)

【摘要】基因治疗作为生物医学领域的一项变革性进展, 利用基因编辑技术和载体传递手段修复或替代缺陷基因, 在医学研究和临床应用中展现出了巨大的潜力。近年来, 随着成簇规则间隔的短回文重复序列及其相关蛋白9(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat/CRISPR-Associated Protein 9, CRISPR-Cas9)技术的重大突破、非病毒载体的持续改进及政策支持的不断增强, 基因治疗的应用范围已从传统的单基因遗传病扩展至肿瘤、慢性病及感染性疾病等多个领域, 显示出广泛的应用前景。尽管基因治疗已经取得显著进展, 但仍面临安全性、有效性、伦理问题及治疗费用高昂等诸多挑战, 极大地限制了其临床应用潜力。该文旨在基于CRISPR-Cas9技术探讨基因治疗技术的创新及发展趋势, 通过分析当前的研究进展和临床应用, 发掘基因治疗在遗传性疾病、癌症及罕见病等治疗中的潜力, 并讨论该技术在未来研究中的发展方向, 以期为相关领域的研究提供工具。

【关键词】基因治疗; CRISPR-Cas9技术; 技术创新; 疾病治疗; 发展趋势

【中图分类号】Q78; R318

【文献标志码】A

文章编号: 1674-1242(2025)03-0311-10

Exploring the Technological Innovation and Development Trend of Gene Therapy Based on CRISPR-Cas9 Technology

WAN Zhenghao

(Shanghai Center for Biomedicine and Pharmaceutical Technology & Industry Promotion, Shanghai 201203, China)

【Abstract】Gene therapy, as a transformative advancement in the biomedical field, has demonstrated great potential in medical research and clinical applications by using gene editing technology and vector delivery means to repair or replace defective genes. In recent years, with the major breakthrough of clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR-associated protein 9(CRISPR-Cas9) technology, the continuous improvement of non-viral vectors and the enhancement of policy support, the application of gene therapy has been expanded from the traditional single-gene genetic diseases to a variety of fields such as oncology, chronic diseases and infectious diseases, showing a wide range of application prospects. Although gene therapy has made significant progress, it still faces many challenges, including safety, efficacy, ethical issues and high treatment costs, which has greatly limited its potential for clinical applications. The aim of this paper is to explore the innovation and development trend of gene therapy technology based on CRISPR-

收稿日期: 2025-03-14。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82272970)。

作者简介: 万正浩(1991—), 男, 汉族, 硕士研究生, 江西南昌人, 研究方向: 基因治疗。电话: 13818078718; 邮箱: howard4S@163.com; 通信地址: 上海市浦东新区张江高科技园区李时珍路288号。

Cas9 technology, to explore the potential of gene therapy in the treatment of genetic diseases, cancer and rare diseases by analyzing the current research progress and clinical applications, and to discuss the direction of the development of this technology in future research, providing a tool for research in related fields.

【Key words】 Gene Therapy; CRISPR-Cas9 Technology; Technological Innovation; Disease Treatment; Development Trend

0 引言

基因治疗作为一种新兴的治疗手段,已引起生物医学领域的关注。基因治疗的主要目标是通过直接修复或替换有缺陷的基因,治疗基因突变导致的多种疾病^[1]。近年来,随着以成簇规则间隔的短回文重复序列及其相关蛋白9(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat/CRISPR-associated protein 9, CRISPR-Cas9)技术为代表的基因编辑技术的发展及病毒载体的不断优化,基因治疗在临床应用中展现出广阔的发展前景。作为第三代基因编辑技术,CRISPR-Cas9技术凭借其高效性和可编程性,帮助研究者精确编辑基因组,修复导致疾病发生的突变,从而为治疗各种遗传性疾病提供了新的可能。研究显示,CRISPR-Cas9技术在血液疾病和神经系统疾病等领域展现出了光明的前景。例如,针对 β -地中海贫血(β -Thalassemia, β -THAL)和镰状细胞贫血(Sickle Cell Disease, SCD)的CRISPR-Cas9技术在临床试验中已取得积极成果^[2]。此外,在癌症治疗中,CRISPR-Cas9技术还可以通过靶向癌细胞基因实现精准治疗^[3]。

然而,基因治疗的快速发展同样面临一系列现实挑战。首先,伦理问题日益突出。基因编辑技术的应用尤其是对人类胚胎的编辑涉及深刻的伦理考量。如何在推动科学进步的同时确保技术的安全性与伦理性,成为当前亟待解决的重大问题^[4]。其次,基因治疗的临床应用转化受到监管政策的影响。各国在基因治疗的审批和监管上存在差异,如何建立统一标准以促进该技术的推广与应用成为目前的关键问题^[5]。在技术层面,CRISPR-Cas9技术潜在的脱靶效应和免疫反应仍较为突出,可能对治疗的安全性造成潜在影响^[6]。为解决以上问题,研究者们正在探索新型递送系统和改良的CRISPR变体,以提高基因治疗的安全性和有效性^[7]。例如,纳米颗

粒的应用为CRISPR-Cas9的递送提供了新的思路,能够改善基因治疗的靶向性和生物相容性^[8]。

基因治疗的技术创新与发展趋势为医学界带来了前所未有的机遇,同时也带来了新的挑战。未来如何在伦理性、安全监管和技术层面共同推动基因治疗的发展,将是研究者和政策制定者需要共同面对的重要课题。通过跨学科的合作与创新,基因治疗有望在更多疾病的治疗中不断拓展应用范围,真正实现个性化医疗。基于此,本文重点综述了基于CRISPR-Cas9技术的基因治疗的技术创新及发展趋势,分析了目前的研究进展和临床应用现状,发掘了其在遗传性疾病、癌症及罕见病治疗中的应用潜力,旨在为相关领域的研究提供新工具。

1 CRISPR-Cas9技术与基因治疗

基因治疗是一种通过改变患者基因组来治疗疾病的技术。其基本原理是通过引入、去除或修改特定基因来纠正或替代缺陷基因,使患者恢复正常生理功能。基因治疗的核心在于基因编辑、基因递送和目标基因的选择,这些要素共同决定了治疗的有效性和安全性。

1.1 基于CRISPR-Cas9技术的基因编辑概述

基因编辑技术作为基因治疗的关键组成部分,主要包括CRISPR-Cas9、锌指核酸酶(Zinc Finger Nucleases, ZFN)和转录激活样效应核酸酶(Transcription Activator-Like Effector Nucleases, TALEN)等技术。其中,CRISPR-Cas9技术因其操作简单、成本低廉而逐渐成为当前的研究热点。CRISPR-Cas9技术通过改变一小段向导RNA(guide RNA, gRNA)的碱基序列实现基因编辑,将Cas蛋白定向至基因组的指定位置以实现单核苷酸的替换、插入和删除等,从而提高基因编辑的效率和基因编辑技术的适用性^[9]。

CRISPR-Cas9作为第三代基因编辑技术,与前

两代技术依赖复杂蛋白质设计不同，其仅需设计单向导 RNA (single guide RNA, sgRNA) 序列，合成周期短、成本低，且可以通过设计多个 sgRNA 同时编辑多个靶点，适用于大规模基因组工程^[10]。凭借其设计简便性、功能多样性和持续优化的精准性，CRISPR-Cas9 技术彻底改变了基因工程领域，为疾病治疗、农业生物技术等提供了革命性解决方案^[11]。

1.2 基因递送

基因递送的关键环节是将治疗性目的基因有

效地传递给目标细胞。基因递送方式按照载体类型的不同可分为病毒载体递送和非病毒载体递送两大类。病毒载体主要包括慢病毒 (Lentivirus, LV) 载体、腺病毒 (Adenovirus, ADV) 载体和腺相关病毒 (Adeno-Associated Virus, AAV) 载体。其中，AAV 载体因具有高效的转导能力而被广泛应用。AAV 载体能够有效地将基因传递给多种细胞，且具有较低的免疫原性，这使其在临床应用中表现出良好的安全性和有效性^[12]。表 1 系统总结了三种常见病毒载体的特点。

表 1 三种常见病毒载体的特点
Tab.1 Characteristics of three common viral vectors

	LV 载体	ADV 载体	AAV 载体
有无包膜	有	无	无
病毒粒径	90~100nm	60~90nm	20~30nm
病毒基因组构成	RNA	dsDNA	ssDNA
携带基因片段大小	约5.3kB	约4kB (最大容量7kB)	约3.5kB
目的基因表达周期	2~4天表达启动，长期稳定表达	1~2天表达启动，表达周期2周左右	1~2周表达启动，3周达峰
免疫原性	中等	强	极弱
整合模式	随机性高频整合	非整合	定向性低频整合 (其中rAAV不整合)
特点	宿主广泛，大基因容量，高感染率，整合染色体基因组，可持久表达	瞬转型表达，大基因容量，高感染率，强噬肝性	血清型多样，宿主广泛，低免疫原性，高安全性，表达时间长
应用领域	主要集中在肿瘤、神经领域 ^[13-14]	主要集中在肿瘤与代谢领域，尤其是体外难感染细胞 ^[15-16]	主要用于神经、代谢研究领域，作为体内研究首要病毒载体之一 ^[17-19]

注：dsDNA (double-stranded DNA)，双链 DNA；ssDNA (single-stranded DNA)，单链 DNA；rAAV (Recombinant Adeno-Associated Virus)，重组 AAV。

非病毒载体主要包括脂质体 (Liposomes, LP)、聚合物纳米颗粒 (Polymeric Nanoparticles, NP) 和外泌体 (Exosome) 等，这些载体通常具有更高的安全性，但因其不能自然感染细胞因此转导效率可能不及病毒载体^[20]。近年来，研究者不断探索新的非病毒载体以拓展基因递送的应用空间，如利用超声波增强基因递送技术，显示出了良好的应用前景^[21]。此外，基于磁场的基因递送不断发展，这种方法通过提高转染效率为基因治疗的递送系统提供了新选择^[22]。

1.3 目标基因选择

目标基因选择是基因治疗成功的关键因素之一。选择合适的目标基因需要综合考虑疾病的发病机制、基因功能及治疗方案的可行性。通常，研究者会优先选择与疾病相关的致病基因或可通过基因修复、替代恢复正常功能的基因作为目标基

因。2023 年获批的 Casgevy 疗法通过 CRISPR-Cas9 基因编辑患者造血干细胞 (Hematopoietic Stem Cell, HSC) 中的血红蛋白亚基 β (Hemoglobin Subunit Beta, HBB) 基因，促进胎儿血红蛋白 (Fetal hemoglobin, HbF) 表达，显著减弱输血依赖，美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已经批准其用于治疗 12 岁及以上患者的输血依赖性 β - 地中海贫血 (Transfusion-Dependent β -Thalassemia, TDT)^[23]。

在选择目标基因时，研究者还需要考虑基因的表达模式、功能冗余性及潜在的副作用等因素。例如，在癌症治疗中，选择肿瘤抑制基因或与肿瘤发生相关的基因作为目标基因，然后通过基因编辑技术使其恢复正常功能，从而抑制肿瘤生长^[24]。此外，使用机器学习 (Machine Learning, ML) 和人工智能 (Artificial Intelligence, AI) 技术来预测基因的

功能及其与疾病的相关性逐渐成为当下基因选择的新趋势^[25]。

基因治疗的基本原理涵盖基因编辑、基因递送和目标基因选择等方面，这些技术的不断革新为治疗遗传性疾病、癌症及罕见病等复杂性疾病带来了希望。未来，随着研究的不断深入，基因治疗有望在临床应用中发挥重要作用。

2 基因治疗的应用现状

2.1 遗传性疾病治疗

基因治疗在遗传性疾病尤其是单基因遗传性疾病治疗方面展现出了巨大的潜力。近年来，随着基因编辑技术特别是CRISPR-Cas9技术的广泛应用，研究人员能够有效地对致病基因进行精准的修复或替换，从而改善患者症状。例如，对于 β -THAL和SCD等遗传性血液疾病，基因治疗在临床试验中显示出良好的疗效^[23, 26]。脊髓性肌肉萎缩症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）是一种以严重进行性肌肉萎缩和虚弱为主要特征的常见遗传病，仅次于 β -THAL，严重威胁患者的生存^[27]。基因编辑技术为SMA患者的治疗带来了生存获益，Nusinersen作为首个获批的SMA疾病修饰疗法，已在全球范围内为数千名患者提供了治疗，使患者的运动功能得到部分恢复^[27-28]。

尽管基因治疗在某些遗传性疾病的临床治疗中取得了一些成功，但仍面临诸多挑战。首先，基因治疗的高成本和复杂生产过程限制了其在临床中的推广应用^[28]。其次，治疗效果的持久性和安全性仍需通过长期的临床观察验证。此外，针对不同遗传性疾病的个体化治疗方案的制定需要更多基础研究的支持，以确保治疗的有效性和安全性^[29]。

2.2 癌症治疗

在癌症治疗领域，基因治疗同样展现出了广泛的应用前景。CAR-T细胞疗法作为一种新兴的免疫治疗手段，已被用于治疗急性淋巴细胞白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL）、非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkin Lymphoma, NHL）和多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）等多种血液恶性肿瘤。该疗法通过基因工程技术改造患者的T细胞，使其能够识别并攻击肿瘤细胞，临床试验显

示出了显著的疗效^[30]。

此外，基因编辑技术在癌症治疗中的应用也逐渐受到关注。研究人员采用CRISPR-Cas9技术针对肿瘤细胞的特定基因进行修饰，抑制肿瘤的生长和转移^[31]。例如，通过插入肿瘤特异性启动子或敲除病毒毒力基因改造溶瘤病毒（Oncolytic Viruses, OV），增强其对肝癌细胞的特异性感染能力，同时减弱其对正常细胞的影响，临床结果初步验证了该技术的安全性和疗效^[32]。

值得注意的是，癌症基因治疗的临床应用目前仍面临许多挑战，包括治疗特异性、潜在的免疫原性和高治疗成本等^[33]。未来研究需集中在提高基因治疗的安全性、有效性和控制治疗成本上。

2.3 罕见病治疗

罕见病治疗一直是困扰医学界的难题，现有治疗方案有限，许多罕见病缺乏有效的治疗手段。基因治疗为罕见病患者带来了希望。通过基因治疗，研究人员可以针对特定的遗传缺陷进行干预，修复或替换缺失或功能不全的基因，从而改善患者病情^[34]。

针对一些遗传性代谢疾病，基因治疗已经在临床试验中显示出了积极的效果。研究表明，基因转移技术能够有效提高患者体内缺失酶的水平，从而改善代谢紊乱^[35]。此外，针对罕见病的基因治疗研究在不断增加，国际罕见病研究联盟（International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC）等组织正致力于推动罕见病的基因治疗研究，为患者提供更多的治疗方案选择^[36]。

尽管基因治疗在罕见病中的应用前景光明，但仍需要克服诸多挑战，如患者招募困难、临床试验设计复杂及缺乏针对特定罕见病的标准化治疗方案等^[37]。未来研究应集中在提高患者招募效率、优化临床试验设计及加强基础研究与临床应用的结合上，推动罕见病基因治疗技术的发展。

3 基因治疗的技术创新与突破

3.1 基因治疗技术进展

CRISPR-Cas9技术作为一种革命性的基因编辑工具，已经在多个领域取得了显著的进展。该技术源自细菌的免疫系统，能够通过特定的gRNA引导

Cas9 核酸酶精确地切割 DNA，从而实现基因的敲除、敲入或修饰。近年来，CRISPR-Cas9 技术的应用范围不断扩大，已在农业、医学和基础研究等领域实现了广泛应用。在医学领域，CRISPR-Cas9 技术主要应用于遗传性疾病、癌症及其他复杂性疾病的研究。例如，研究人员利用 CRISPR-Cas9 技术对与肺癌相关的基因进行编辑，以探讨其在肿瘤发生中的作用^[38]。此外，CRISPR-Cas9 技术的精准性和高效性使其成为开发新型基因治疗方法的关键工具，在针对特定基因突变的治疗中表现出色。通过精准编辑肿瘤抑制基因（Tumor Suppressor Gene P53, TP53）、神经退行性疾病基因 β -淀粉样蛋白前体蛋白（ β -Amyloid Precursor Protein, APP）等致病基因，CRISPR-Cas9 技术可构建体外类器官或动物模型，模拟癌症、阿尔茨海默病等复杂性疾病的病理机制，加速靶点筛选和药物研发^[39]。然而，CRISPR-Cas9 技术在临床应用中存在脱靶效应和递送效率低等问题，亟待研究者探索改进。

近年来，基于 AAV 载体和 LV 递送系统的优化，基因替代技术的安全性与精准性有了显著提升。美国 FDA 批准的首款遗传性视网膜疾病（Inherited Retinal Diseases,IRD）基因治疗药物 Luxturna（AAV 介导 RPE65 基因替代）已通过临床试验验证了其疗效，能够显著改善患者的视觉功能与凝血能力^[40]。RNA 技术领域因 COVID-19 mRNA 疫苗的临床转化进程实现了突破性进展，其应用范围已从传染病预防扩展至肿瘤疫苗开发及罕见病治疗。基于脂质纳米颗粒（Lipid Nanoparticles, LNP）递送系统的个性化肿瘤疫苗 mRNA-4157（靶向黑色素瘤新抗原）在Ⅱ期临床试验中显著降低了肿瘤复发风险^[41]。

多重基因治疗通过同时编辑多个基因实现了更全面的治疗效果。研究人员利用 CRISPR-Cas9 技术结合 miRNA 技术，开发了一种新型基因沉默平台 linQURE，该平台能够同时调控多个致病基因的表达，在复杂遗传性疾病的治疗中展现出良好的前景^[42]。此外，随着肿瘤多重基因治疗策略的不断发展，研究人员通过联合使用不同的基因编辑工具实现对肿瘤细胞的精准打击^[43]。这种治疗策略不仅可以增强肿瘤治疗的靶向性，还可以降低耐药性发

生率，扩大基因治疗的应用范围。

3.2 新型载体的开发

新型载体的开发是基因治疗成功的关键环节。传统载体大多依赖病毒载体，然而新一代载体提供了更广泛的选择。这些新型载体的设计旨在提高基因递送的效率和特异性，同时降低潜在免疫原性。通过结合材料科学和纳米技术，研究者逐步开发了安全有效的非病毒载体，以应对病毒载体在临床应用中的局限性。近年来，非病毒载体的研究逐步引起学术界的关注。合成聚合物作为非病毒载体的常见应用，因具有化学结构多样、生物相容性高及能够承载多种治疗载荷等优点而备受青睐^[44]。研究人员已经开发出纳米载体，这类载体不仅能有效递送基因材料，还能通过表面修饰实现靶向递送，从而提升治疗效果。此外，超声波介导的基因递送技术能够在癌症免疫治疗中促进细胞对核酸的摄取^[45]，具有一定的临床转化潜力。新型载体在提升基因递送效率的同时也降低了相关副作用，提高了基因治疗应用的安全性和有效性。

3.3 AI 赋能基因治疗药物的研发

在基因治疗药物研发领域，AI 技术利用深度学习（Deep Learning, DL）算法和生物信息学分析技术成功实现了对潜在基因靶点的快速筛选。例如，优化 CRISPR-Cas 系统精准预测药物分子结构、推进 AAV 衣壳蛋白的理性设计等研究进展显著缩短了药物研发周期^[46]。此外，作为监督学习（Supervised Learning, SL）的一类 AI 算法，生成对抗网络（Generative Adversarial Network, GAN）被研究人员用于优化基因编辑工具的特异性。在制造流程中，通过将 AI 技术与物联网（Internet of Things, IoT）技术相结合，研究人员能够实时监控生物反应器的参数（如 pH 值和溶氧量），从而动态调控细胞培养条件，提高产物的产量，优化 CAR-T 细胞的增殖效率^[47]。AI 技术通过整合患者的基因组、转录组等多组学数据，预测基因治疗药物的响应人群并优化临床试验设计方案，推动精准医疗的发展和成本效益的提升。现阶段基因治疗的技术创新与突破概览如图 1 所示。



图1 现阶段基因治疗的技术创新与突破概览
Fig.1 Overview of current technological innovations and breakthroughs in gene therapy

4 基因治疗的伦理与安全性问题

4.1 基因编辑的伦理争议

基因编辑技术尤其是CRISPR-Cas9技术的迅速发展引发了广泛的伦理讨论。伦理学家与科学家对于人类基因组的修改(特别是对生殖细胞的编辑)是否应被允许存在不同的观点。支持者认为基因编辑可以消除遗传疾病、改善人类健康,甚至有可能增强人类的生理功能;反对者则担心这种技术可能会造成不可逆转的后果,如“设计婴儿”的出现可能引发社会不平等与伦理道德困境^[31]。2018年,中国科学家贺建奎宣布成功编辑人类胚胎,引发全球范围内的强烈反响,促使各国重新审视相关法律法规与伦理标准^[48]。因此,建立一个透明且有效的伦理审查机制及公众参与的讨论平台对于确保基因编辑技术的安全性与伦理性尤为重要。

4.2 临床试验中的安全性评估

在临床试验中,安全性评估是确保新疗法可接受的重要环节。随着基因治疗的应用,如何有效评估其安全性成为一个关键问题。研究表明,许多基因治疗方法在早期临床试验中显示出一定的安全性,但仍需关注其潜在的副作用和长期影响^[29]。CRISPR技术虽然在治疗某些遗传性疾病方面展现

出一定的潜力,但其可能导致的脱靶效应仍然是科学家关注的焦点。因此,制定严格的临床试验设计与监测机制,确保对患者的长期跟踪与评估,是当前基因治疗研究的重中之重。同时,临床试验的透明和数据共享有助于提升公众对基因治疗的信任度与接受度。

4.3 社会接受度与公众教育

社会接受度是制约基因治疗推广与应用的关键因素之一。尽管科学界对基因治疗的潜力充满期待,但公众对其的理解与接受往往相对滞后。公众对基因编辑技术的接受度受多种因素影响,包括对科学知识的理解、媒体报道的影响及社会文化背景等,因此开展针对性的公众教育与科普活动尤为重要。提高公众对基因治疗益处及其潜在风险的认识可以有效改善社会对这些新技术的接受度。此外,建立公众参与的对话平台,让科学家与公众直接交流,倾听公众的意见和担忧,有助于减少公众的误解与恐惧,促进基因治疗技术的推广和普及。

5 未来发展趋势

5.1 结合精准医疗的基因治疗

未来,基因治疗将与精准医疗紧密结合。精准医疗强调根据患者的个体特征、基因组信息和生活

方式等制定个性化的治疗方案，这一理念在基因治疗中充分体现。近年来，科学家通过基因组测序技术快速识别与疾病相关的特定基因，为患者提供更精准的治疗方案。

随着精准医疗的不断发展，基因治疗的个体化程度将进一步提高。针对特定人群的基因治疗能够更好地治疗遗传性疾病，提高癌症治疗的有效性与安全性^[7]。未来，基因治疗将不局限于单一基因的修复，还可能涉及多基因的联合治疗，从而实现对复杂性疾病的综合管理。

5.2 跨学科合作的必要性

基因治疗的成功实施需要跨学科合作。基因治疗技术的研发涉及生物学、医学、工程学、计算机科学等多个领域的知识与技术。在基因编辑技术的开发中，新型载体的设计和优化能够有效地将治疗基因传递到目标细胞中。同时，临床试验的设计和实施也需要临床医生、伦理学家和政策制定者的共同参与，以确保治疗的安全性与有效性。

跨学科合作也体现在对患者需求的理解上。患者的需求和反馈为基因治疗技术的研发提供了重要指导，确保设计的治疗方案能够真正满足患者的需求^[49]。随着基因治疗技术的不断进步，建立一个跨学科合作平台将有助于加速新疗法的研发与临床应用转化，推动基因治疗的普及与发展。

5.3 政策与规范的建立

随着基因治疗的快速发展，建立相应的政策与规范显得尤为重要。政策的制定需要兼顾科技创新与公众安全，确保基因治疗的研发与应用在伦理和法律框架内进行。针对基因编辑技术的伦理问题，必须制定明确的指导方针，以防止潜在的滥用和不当应用^[50]。

此外，监管机构也需要建立有效的审批机制，在确保基因治疗安全性与有效性的同时加速基因治疗产品的上市。各国在基因治疗产品的监管政策上存在差异，因此国际间的合作与交流显得尤为重要。不同国家间通过共享最佳实践与经验，促进彼此之间在基因治疗领域的政策协调，推动全球范围内的技术转移与应用^[51]。

5.4 产业发展前景

基因治疗产业发展前景广阔。最新市场研究显示，基因治疗市场在未来几年内将显著增长，尤其是在遗传性疾病和癌症治疗领域^[52]。随着越来越多的基因治疗产品获得批准并进入市场，患者将能够获得更多的治疗选择，从而极大改善其生活质量。

此外，基因治疗的商业化应用将推动相关产业的发展，包括基因检测、治疗载体的生产与分发等。这将为生物技术公司和制药企业带来新的商机，促进相关技术的创新与应用。然而，产业的发展也将面临挑战，包括高昂的研发成本和复杂的监管环境。因此，企业需要在技术创新与合规经营之间寻求平衡点，确保可持续发展。

未来，基因治疗依赖与精准医疗的结合、跨学科合作、政策与规范的建立及基因治疗产业的持续发展。多方协同配合将推动基因治疗拥有更广阔的发展空间，使更多患者获益。

6 总结

作为一项前沿医疗技术，基因治疗凭借其独特的治疗机制和广泛的临床应用潜力迅速崛起并成为现代医学的重要组成部分。基因编辑、载体设计及靶向递送等领域的技术创新使基因治疗有望为多种复杂性疾病提供有效解决方案。传统疗法通常针对症状实施药物控制、手术切除或放化疗等，这些疗法大多无法根治遗传性疾病或某些癌症，但利用基因治疗技术修改或替换缺陷基因，可获得长期稳定病情甚至治愈的效果。例如，传统疗法治疗 β -THAL 依赖终身输血和铁螯合剂，而基因治疗药物 Zynteglo 通过 LV 载体将功能正常的 β -珠蛋白基因导入患者的 HSC 中，然后回输至体内，使患者恢复自体造血功能，实现一次性治愈^[53]。然而，基因治疗的发展也面临伦理和安全性的挑战。基因治疗技术涉及对人类基因组的直接干预，不仅引发了公众对其可能出现的意外后果的担忧，也引起了对其伦理性及社会影响的广泛探讨。CRISPR-Cas9 技术的应用在某些情况下可能导致基因组不稳定，甚至引起新的遗传性疾病。这些潜在风险与伦理争议必须在科研与临床应用的各个阶段得到充分的重视和讨论，以确保基因治疗的安全性和有效性。

在不同研究观点和发现的平衡中，本文提出如下建议。①科研人员与临床医生应加强跨学科合作，结合遗传学、分子生物学、伦理学与社会学的知识，共同探讨基因治疗的发展方向；②研究者在开展技术创新的同时，应保持对伦理与安全性的敏感性；③公众参与和透明的信息传播同样重要，这将帮助社会对基因治疗的益处与潜在风险形成更加理性的认知；④在未来研究中，基因治疗将日益向精准治疗的方向发展。基于个体的基因组信息制定个性化治疗方案将有助于提高疗效并降低不良反应发生风险。⑤跨学科协作将为基因治疗的研究与应用注入新活力，促进不同领域的知识融合与创新。随着公众对技术、伦理及社会影响的深入探讨，我们有理由相信，在未来基因治疗将为人类健康带来新的希望与变革。

综上所述，基因治疗技术凭借其独特的优势与广泛的应用前景，逐渐成为引领医疗领域变革的重要力量。尽管该技术的应用面临诸多挑战，但通过持续研究、技术创新与多方合作，有望在满足安全与伦理性要求的前提下得到普及与应用，为更多患者带来福音。

参考文献

- [1] TREMBLAY J P, ANNONI A, SUZUKI M. Three decades of clinical gene therapy: from experimental technologies to viable treatments[J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29(2): 411-412.
- [2] KANSAL R. The CRISPR-Cas system and clinical applications of CRISPR-based gene editing in hematology with a focus on inherited germline predisposition to hematologic malignancies[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(7): 863.
- [3] MALLA R R, MIDDELA K. CRISPR-based approaches for cancer immunotherapy[J]. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 2023, 28(4): 1-14.
- [4] MAROLT PRESEN D, LAINŠČEK D, KINGHORN J, *et al*. CTGCT, centre of excellence for the technologies of gene and cell therapy: collaborative translation of scientific discoveries into advanced treatments for neurological rare genetic diseases and cancer[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2024, 27: 10-16.
- [5] CALLENBACH M H E, GOETTSCH W G, MANTEL-TEEUWISSE A K, *et al*. Creating win-win-win situations with managed entry agreements? Prioritizing gene and cell therapies within the window of opportunity[J]. *Drug Discovery Today*, 2024, 29(7): 104048.
- [6] ISRAR J, KUMAR A. Current progress in CRISPR-Cas systems for rare diseases[J]. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2025, 210: 163-203.
- [7] SCHAEFER G, BALCHUNAS J, CHARLEBOIS T, *et al*. Driving adoption of new technologies in biopharmaceutical manufacturing[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2023, 120(9): 2765-2770.
- [8] 马跃, 邓莉, 李善刚. 纳米粒子在CRISPR/Cas9基因治疗中的应用[J]. *生物工程学报*, 2022, 38 (6) : 2087-2104. MA Yue, DENG Li, LI Shangang. Application of nanoparticles in CRISPR/Cas9-based gene therapy[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2022, 38(6): 2087-2104.
- [9] SINGH K, BHUSHAN B, KUMAR S, *et al*. Precision genome editing techniques in gene therapy: current state and future prospects[J]. *Current Gene Therapy*, 2024, 24(5): 377-394.
- [10] FENG Q, LI Q, ZHOU H, *et al*. CRISPR technology in human diseases[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(8): e672.
- [11] SINGH H. Role of gene therapy in treatment of cancer with cranio-facial regeneration-current molecular strategies, future perspectives, and challenges: a narrative review[J]. *Journal of Yeungnam Medical Science*, 2024, 41(1):13-21.
- [12] CHUNG S K, LEE S Y. Advances in gene therapy techniques to treat LRRK2 gene mutation[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1814.
- [13] 张婷婷, 薛媛, 朱超, 等. 真核细胞延长因子2基因RNA干扰慢病毒质粒的构建及验证[J]. *中国生物制品学杂志*, 2024, 37 (9) : 1050-1055. ZHANG Tingting, XUE Yuan, ZHU Chao, *et al*. Construction and verification of RNA interference lentiviral vector targeting eukaryotic elongation factor 2 gene[J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2024, 37(9): 1050-1055.
- [14] 魏丽萍, 薛莉, 许文帅, 等. P2X4R过表达对帕金森病模型鼠脑黑质中白介素-1 β 、 α 突触核蛋白及多巴胺能神经元的影响[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27 (6) : 617-623. WEI Liping, XUE Li, XU Wenshuai, *et al*. The effect of P2X4R over-expression on the number of IL-1 β , α -synuclein and dopaminergic neurons in the substantia nigra of PD rat model[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2019, 27(6): 617-623.
- [15] JI Y X, WANG Y, LI P L, *et al*. A kinome screen reveals that Nemo-like kinase is a key suppressor of hepatic gluconeogenesis[J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(6): 1171-1186.
- [16] 江南, 王驰寅, 聂宇, 等. Uhrf1基因重组腺病毒载体构建及其在小鼠心肌细胞DNA损伤修复中的作用研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40 (2) : 238-243. JIANG Nan, WANG Chiycin, NIE Yu, *et al*. Construction of recom-

- binant adenovirus vector of Uhrf1 gene and its role in DNA damage repair of cardiomyocytes[J]. **Chinese Journal of Pathophysiology**, 2024, 40(2): 238-243.
- [17] GRICIUC A, FEDERICO A N, NATASAN J, *et al*. Gene therapy for Alzheimer's disease targeting CD33 reduces amyloid beta accumulation and neuroinflammation[J]. **Human Molecular Genetics**, 2020, 29(17): 2920-2935.
- [18] WANG D, TAI P W L, GAO G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery [J]. **Nature Reviews Drug Discovery**, 2019, 18(5): 358-378.
- [19] DING W Y, KUZMUK V, HUNTER S, *et al*. Adeno-associated virus gene therapy prevents progression of kidney disease in genetic models of nephrotic syndrome[J]. **Science Translational Medicine**, 2023, 15(708): eabc8226.
- [20] SHIM G, KIM D, LE Q V, *et al*. Nonviral delivery systems for cancer gene therapy: strategies and challenges[J]. **Current Gene Therapy**, 2018, 18(1): 3-20.
- [21] BEZ M, FOIRET J, SHAPIRO G, *et al*. Nonviral ultrasound-mediated gene delivery in small and large animal models[J]. **Nature Protocols**, 2019, 14(4): 1015-1026.
- [22] LI D, LIN H, LI L. Multiple feature selection strategies identified novel cardiac gene expression signature for heart failure[J]. **Frontiers in Physiology**, 2020, 11: 604241.
- [23] LOCATELLI F, LANG P, WALL D, *et al*. Exagamglobine autotemcel for transfusion-dependent β -thalassemia[J]. **New England Journal of Medicine**, 2024, 390(18): 1663-1676.
- [24] SUN W, SHI Q, ZHANG H, *et al*. Advances in the techniques and methodologies of cancer gene therapy [J]. **Discovery Medicine**, 2019, 27(146): 45-55.
- [25] HUNT C, MONTGOMERY S, BERKENPAS J W, *et al*. Recent progress of machine learning in gene therapy[J]. **Current Gene Therapy**, 2022, 22(2): 132-143.
- [26] DUCKERT B, VINKX S, BRAEKEN D, *et al*. Single-cell transfection technologies for cell therapies and gene editing[J]. **Journal of Controlled Release**, 2021, 330: 963-975.
- [27] YONG J, MOFFETT M, LUCAS S. Implementing a global expanded access program (EAP) for infantile-onset spinal muscular atrophy (type i): understanding the imperative, impact and challenges[J]. **Journal of Neuromuscular Diseases**, 2019, 6(2): 227-231.
- [28] GALUN E. Gene therapy: from technology to reality[J]. **Harefuah**, 2024, 163(2): 97-101.
- [29] O' HARA J, NEUMANN P J. International haemophilia access strategy council. health technology assessment for gene therapies in haemophilia[J]. **Haemophilia**, 2022, 28(Suppl 2): 19-26.
- [30] CAMACHO D K, GO C C, CHAQOUR B, *et al*. Emerging gene therapy technologies for retinal ganglion cell neuroprotection[J]. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, 2023, 43(3): 330-340.
- [31] HIRAMOTO T, OHMORI T. Application of genome editing technology in gene therapy[J]. **Rinsho Ketsueki**, 2022, 63(11): 1558-1565.
- [32] ZHANG J, XIAO Y, ZHANG J, *et al*. Recent advances of engineered oncolytic viruses-based combination therapy for liver cancer[J]. **Journal of Translational Medicine**, 2024, 22(1): 3.
- [33] LIU F. The science and practice of current environmental risk assessment for gene therapy: a review [J]. **Cytotherapy**, 2024, 26(7): 686-699.
- [34] LOBOVA O V, AVRAMENKO I V, SHPAK I I. COVID-19 associated anosmia in pediatric patients: subject publications review[J]. **Wiad Lek**, 2024, 77(1): 114-119.
- [35] BLOOM K, ELY A, MAEPA M B, *et al*. Bridging gene therapy and next-generation vaccine technologies[J]. **Gene Therapy**, 2025, 32(1): 4-7.
- [36] DELSHAD M, DAVOODI-MOGHADDAM Z, KHADEMI M, *et al*. Advancements in gene therapy for human diseases: Trend of current clinical trials[J]. **European Journal of Pharmacology**, 2025, 986: 177143.
- [37] PALANKI R, PERANTEAU W H, MITCHELL M J. Delivery technologies for in utero gene therapy [J]. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2021, 169: 51-62.
- [38] LIU B, WANG Z, GU M, *et al*. Research into overcoming drug resistance in lung cancer treatment using CRISPR-Cas9 technology: a narrative review[J]. **Translational Lung Cancer Research**, 2024, 13(8): 2067-2081.
- [39] ZHANG M L, LI H B, JIN Y. Application and perspective of CRISPR/Cas9 genome editing technology in human diseases modeling and gene therapy [J]. **Frontiers in Genetics**, 2024, 15: 1364742.
- [40] RUSSELL S, BENNETT J, WELLMAN J A, *et al*. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomized, controlled, open-label phase 3 trial [J]. **Lancet**, 2017, 390(10097): 849-860.
- [41] WEBER J S, CARLINO M S, KHATTAK A, *et al*. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study[J]. **Lancet**, 2024, 403(10427): 632-644.
- [42] BOČKAJ I, MORENO GARCIA A, DE MIGUEL HERRAIZ P, *et al*. LinQURE: a novel AAV gene silencing platform that supports multi-transcript targeting for complex disorders[J]. **Molecular Therapy**

- py *Nucleic Acids*, 2024, 35(3): 102307.
- [43] WANG G, CHOW R D, BAI Z, *et al.* Multiplexed activation of endogenous genes by CRISPRa elicits potent antitumor immunity[J]. *Nature Immunology*, 2019, 20(11): 1494-1505.
- [44] SALAMEH J W, ZHOU L, WARD S M, *et al.* Polymer-mediated gene therapy: recent advances and merging of delivery techniques[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2020, 12(2): e1598.
- [45] ZHANG N, WANG J, FOIRET J, *et al.* Synergies between therapeutic ultrasound, gene therapy and immunotherapy in cancer treatment[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 178: 113906.
- [46] WANG D, ZHANG C, WANG B, *et al.* Optimized CRISPR guide RNA design for two high-fidelity Cas9 variants by deep learning[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4284.
- [47] BÄCKEL N, HORT S, KIS T, *et al.* Elaborating the potential of Artificial Intelligence in automated CAR-T cell manufacturing[J]. *Frontiers in Molecular Medicine*, 2023, 3: 1250508.
- [48] PENG Y, LV J, DING L, *et al.* Responsible governance of human germline genome editing in China [J]. *Biology of Reproduction*, 2022, 107(1): 261-268.
- [49] DOXZEN K W, ADAIR J E, FONSECA BAZZO Y M, *et al.* The translational gap for gene therapies in low- and middle-income countries[J]. *Science Translational Medicine*, 2024, 16(746): eadn1902.
- [50] 詹庆元, 解立新, 王辰. 实质性推进呼吸与危重症医学专科中危重症医疗体系与能力建设 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103 (40) : 3149-3151.
- ZHAN Qingyuan, XIE Lixin, WANG Chen. Promoting critical care system and capacity building in pulmonary and critical care medicine subspecialties[J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(40): 3149-3151.
- [51] CHEN K S, KOUBEK E J, SAKOWSKI S A, *et al.* Stem cell therapeutics and gene therapy for neurologic disorders[J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(4): e00427.
- [52] RODRIGUES C, FU R, GHOSE T, *et al.* The intersection of prescription drugs and medical devices: the evaluation and funding challenges of two categories of emerging health technologies[J]. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2024, 41(1): e1.
- [53] ASGHAR A A, KHABIR Y, HASHMI M R. Zynteglo: betibeglogene autotemcel-an innovative therapy for β - thalassemia patients[J]. *Annals of Medicine and Surgery (Lond)*, 2022, 82: 104624.