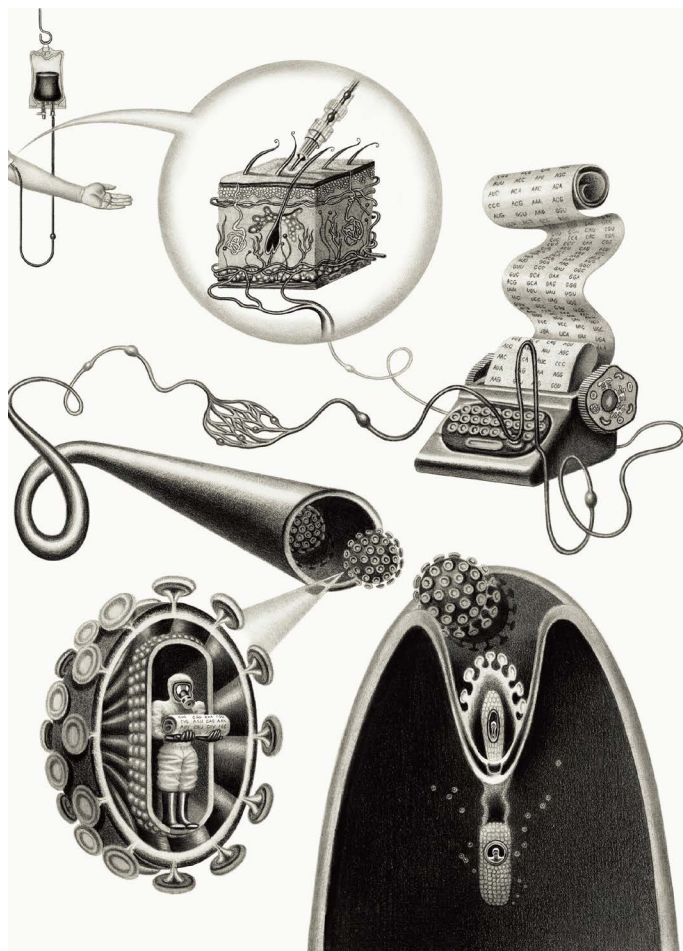


# 基因疗法 ( Gene Therapy ) 2.0

作者 / 麻省理工科技评论  
出品 / Deep Tech 深科技  
撰文 / 倪楠

《麻省理工科技评论》从 2001 年开始，每年都会公布“10 大全球突破性技术”，即 TR10(Technology Review 10)，并预测其大规模商业化的潜力，以及对人类生活和社会的重大影响。本文是对 2017 年 10 大全球突破性技术之一——基因疗法 2.0 的深度剖析。



**突破技术：**美国即将批准首个基因治疗技术，更多的基因疗法正处于开发与批准的进程中。

**重要意义：**很多疾病都是由单个基因突变导致的，新型的基因疗法能够彻底治愈这些疾病。

**技术成熟期：**现在。

**主要研究者：**SparkTherapeutics, BioMarin, BlueBird Bio, UniQure, GenSight Biologics。

**基**因治疗是人类医疗史上伟大的革命，因为它向最困难、最致命而且还有可能贻害后代的一大类疾病发起了有效的冲击。虽然真正进入市场发挥治疗作用的基因疗法仍然屈指可数，但是已经获得了初步的成功。

## “修复控制系统”

我们的身体包含 10 万亿~100 万亿个细胞，比银河系中的恒星和行星的总数还多。每个细胞都像一个工厂车间，在这些车间中，有负责控制的中央操作系统，有负责运输的传送系统，还有负责生产的流水线。每个工厂车间不仅要生产供自己生存的产品，保持结构和功能的稳定，还要配合其他车间，通过合作让整个人体正常运转。比如，肝脏中的细胞车间需要生产

能够分解有毒物质的产品，大脑中的细胞车间需要发电互相通信，而头皮上的车间则负责生产、聚集头发。

在每个细胞车间中，最为关键的部门是中央操控系统。因为这个部门相当重要，所以处于一个专门辟出的“单间”里。在那里，“控制台”可以根据设定好的程序发出各种指令，通过传送系统运输到控制室外面，让流水线在合适的时间生产正确的产品。如果整个过程中的任何一步出了问题，我们就有可能生病。

如果用生物术语来说的话，控制室就是细胞核，而控制台发出指令所依据的程序就是我们的遗传物质，也就是DNA。可以想象，如果控制室外的东西出了问题，会比较容易修复。因为核心的控制程序仍然是正确的，所以故障很可能只是临时性的，只要控制台再发一次正确的指令就好了。然而，如果控制程序，也就是我们的DNA出现了错误，就会有很大麻烦，因为中央控制系统会持续不断地发出错误的指令。更糟糕的是，错误的控制程序不仅会让人生病，还会被遗传给下一代。这也是几乎所有遗传病都无法被根治的原因，现有的药物只能减轻症状而已。即使这样，病情也会逐渐加重并最终积累到致命的程度。

基因疗法的目的，是希望可以修复错误的中央控制程序，也就是突变以后的DNA。不过，要完成这一目标难度很大。首先，因为DNA很重要，所以细胞对它施加了重重保护，让任何试图改变它的药物难以接近。而且对DNA的改变如果出了差错，会造成严重的后果，如细胞死亡或癌变。

最终，科学家还是找到了方法。在自然界中，有一种天然的DNA载体，就是病毒。病毒的结构极其简单，

所以单靠它自己不能完成任何生命活动。它们所做的，只是把自己携带的遗传物质注入细胞里，变成细胞自身遗传物质的一部分，然后让细胞帮助自己完成合成和装配的工作。所以，病毒的遗传物质就好像黑客程序，可以通过非正常手段进入戒备森严的控制室，并进入核心控制系统，让控制台发出新的指令，命令细胞车间开始为复制新病毒服务。

虽然病毒经常让人生病，不过如果把病毒自己的基因换成能治疗遗传

疾病的正常基因，就像是把黑客变成了偷偷潜入系统并修复错误的正义黑客。目前，绝大多数处于临床试验阶段的基因疗法都以病毒为载体。首先，科学家会选择那些天生温和的病毒；随后，他们还会对病毒进行基因改造，去掉那些不必要的基因，只保留疗效基因和供病毒把疗效基因插入人体基因组的DNA序列。

然而，虽然这些原理说起来很简单，但是基因疗法在过去几十年里走过的道路却无比曲折。

### 基因疗法时间线



#### 20 世纪 60 年代

当科学家发现一些酶可以在试管里切割连接的DNA序列以后，就开始考虑基因疗法的可能性。



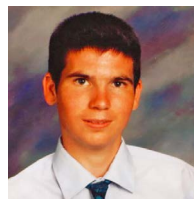
#### 20 世纪 70 年代

科学家开始在实验中使用病毒向动物体内导入新基因。



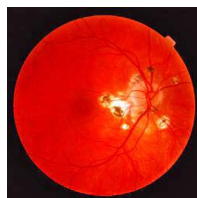
#### 1990 年

1992 年，一个 4 岁的小患者（图中右下角）在接受基因治疗后战胜了 SCID（重症联合免疫缺陷）——一种让人无法抵御感染的遗传性疾病。不过一些接受了不同基因疗法的患者后来得了白血病。



#### 1999 年

18 岁的 Jesse Gelsinger 成了基因治疗临床试验的第一个牺牲者。



#### 2007—2008 年

莱伯氏先天性黑蒙症（Leber's Congenital Amaurosis，一种遗传性视网膜疾病）患者在接受了基因治疗后视力得到改善。不过数年后，研究人员在《新英格兰医学》上发表文章指出，有些病人的视力又出现了退化。



#### 2012 年

欧洲药品管理局批准了首个治疗遗传性疾病的基因疗法：Glybera。这一疗法用来治疗脂蛋白脂酶缺乏症，该疾病可以导致脂肪在血液中积累。



#### 2016 年 5 月

英国监管机构批准了 Strimvelis，这是第二个在欧洲获批的基因疗法，可以治疗 SCID。



#### 2017 年或 2018 年

美国可能将首次批准治疗遗传性疾病的基因疗法。

## 曲折与失败

早在1972年，基因治疗的概念就被提出了。两位美国科学家Theodore Friedmann和Richard Roblin在《科学》杂志上撰文表示，基因疗法将会成为有用的医疗技术。那时，人类才刚刚能够修饰哺乳动物细胞的基因，但对整个细胞的生物过程以及很多疾病的分子机理还不清楚，所以Friedmann和Roblin反对立刻进行人类基因疗法的临床试验。

他们的观点没有错。此后，科学家仍然在基础科学领域丰富知识。他们一方面需要鉴定出具体的基因突变与某个疾病的因果关系，另一方面也要改进修饰基因的技术，让其变得更稳定，提高其可预测性。

直到1990年，第一个临床试验才被批准展开。此后的9年里，也有

一些零星的研究陆续展开。1993年，一个婴儿在出生前就被诊断出患有免疫疾病，他的免疫系统不能工作，出生以后很快就会死亡。他的父母已经因为同样的原因失去了一个孩子，所以希望尝试一些新的疗法来冒险挽救他。加州大学洛杉矶分校的Donald Kohn教授决定采用基因治疗的方法。当孩子出生以后，他和同事立刻抽取了胎盘和脐带中的干细胞，并将其与携带正常基因的逆转录病毒混合。在逆转录病毒把正常基因转入干细胞以后，Donald Kohn把干细胞注射回婴儿的体内。在随后的4年时间里，病人虽然仍然需要接受药物注射，但是他的体内已能合成本来不能合成的酶。虽然4年后病人体内的酶消失了，但这仍然说明基因治疗在某一个时间段内产生了效果。

Jesse Gelsinger是一名出生在美国亚利桑那州的少年。他天生就缺少一种正常的消化酶。这种消化酶可以代谢蛋白质的消化产物“氨”。随着有毒的氨在体内慢慢积累，病人很快会有死亡风险。虽然这种疾病在出生时就能致人死亡，但Gelsinger体内有一部分细胞是正常的，这让他可以通过低蛋白饮食和定期吃药来控制病情。

不过，为了尽力让他过上正常人的生活，Gelsinger的父母还是决定让他参加一项由宾夕法尼亚大学的科学家主持的临床试验，尝试用基因治疗的方法来彻底治愈此疾病。在此之前，科学家已经在小鼠、猴子、狒狒和数个人类病人身上尝试过将腺病毒作为载体的治疗方法，他们只发现了类似感冒的轻微副作用，并且症状会自己消失——类似的治疗曾经导致参加实验的猴子因免疫反应而死亡，不过科研人员认为他们已经修改了作为载体的病毒，因此不会再出现这样的副作用了。

医生们把正常的消化酶装到腺病毒里，然后向Gelsinger的肝脏里注射了10万亿个这样的病毒。然而，悲剧发生了。虽然有很多带着治疗基因的病毒载体确实进入了肝脏细胞，但也有一些感染了负责身体保卫工作的巨噬细胞。当外来的病原体入侵人体的时候，巨噬细胞可以召集各种各样的免疫细胞对外来者发起攻击。最终，这些误以为遭到了感染的巨噬细胞在Gelsinger体内发起了一场暴风骤雨般的免疫反应，不分敌我的免疫系统最终摧毁了Gelsinger的身体。在接受治疗的4天后，Gelsinger因免疫反应导致的多器官衰竭而死亡。

Jesse Gelsinger事件在美国社



到了2000年，全世界大约有4000名患者参与了500多个基因治疗的临床试验。

然而，就在基因治疗初露曙光之

际，几次巨大的挫折却让基因研究的前景蒙上了阴影，其中就包括了《麻省理工科技评论》的文章中提到的Jesse Gelsinger事件。



会造成了巨大的反响，相关的医学技术和医学伦理争议不停地在媒体头条上出现。尤其是科研团队没有告知 Gelsinger 的父母在动物试验过程中有猴子死亡一事，从而引发了潮水般的批评。事件发生以后，主持研究的宾夕法尼亚大学教授 James M. Wilson 受到了 FDA（食品药品监督管理局）的调查，并被发现存在违规行为。而美国的基因治疗研究也一度陷入停滞。



研究人员这次利用逆转录病毒作为基因载体，植入正常版本的基因，再把这些运载着治疗基因的病毒注射到病人体内。在病人体内，逆转录病毒会把正常的治疗基因插入人类自己的基因组里。

基因治疗一开始取得了很大的成效。病人体内也产生了新的免疫功能。但是在几年后，情况却急转直下。在接受了免疫疗法的 20 个婴儿中，有 5 人得了白血病，其中 1 人因此死亡。2003 年，FDA 暂时中止了所有利用逆转录病毒进行基因治疗的临床试验。

很久以后，科学家才查明了原因。逆转录病毒在把基因插入到人类基因组的过程中非常随意，它们有时会把基因插到原癌基因 LM02 附近。

在欧洲，也出现了类似的情况。2000 年，一些患有重症免疫缺陷（SCID）的幼儿接受了基因治疗的临床试验。患有这种疾病的幼儿天生没有免疫能力，不能对抗哪怕是非常轻微的感染，所以只能终生生活在经过严格消毒的塑料室里，因此又叫“气泡宝宝”。患者不仅无法过上正常的生活，而且还会因为意外的感染在很小的时候就失去生命。

原癌基因是指那些维持正常的生理功能，但是一旦突变就会致癌的基因。通过基因疗法插入的基因意外地激活了 LM02，再加上一些其他的基因突变，让白细胞不受控制地大量增殖，最终导致病人得白血病。

### 技术更新

多次的挫折在表面上让基因治疗的临床应用产生了停顿，但却不完全是一件坏事。因为这让研究人员能够暂时从商业化的狂热中冷静下来，开始从头仔细地审视相关的基础科学研究，并试图从根本上改进基因治疗的方法。

在失败的临床试验中，病毒载体的失控成了一个重大的

问题。一方面腺病毒可能会引发强烈的免疫反应，另一方面逆转录病毒又会激活失控的原癌基因。因此，科学家开始着手为治疗基因寻找更好的运载工具。

最终他们找到了一类温和的病毒：腺相关病毒。这类病毒有时候会感染人类和其他灵长类动物，但是不会引发疾病，因此免疫系统也不会产生剧烈的反应。而且，经过进一步的研究，科学家已经剔除了天然腺相关病毒中 96% 的基因组，进一步降低了感染致病风险。此外，腺相关病毒不会把基因插入人类自己的基因组里，所以致癌的风险也不大。

腺相关病毒还有一个重要的特点：它有很多不同的亚种（术语叫“血清型”）。每种亚种的病毒，其表面的蛋白质都不相同。在进入人体后，这些蛋白质像钩子一样钩住人体细胞的表面，然后病毒就可以把自己携带的治疗基因注入细胞。因为钩子不同，所以病毒可以进入的细胞类型也不同。这就让医生可以为某种特定的疾病找到“专业”的腺相关病毒，不影响其他类型的人体细胞。而且，研究人员还可以通过 DNA 改组技术（DNA Shuing）改变或设计新的腺相关病毒。

利用这个新发现的“武器”，基因治疗终于取得了重大的进展，第一次通过了临床试验阶段，进入了市场。



## 消除血液中的“奶油”

为什么人的血液是红色的？因为红光不会被红血球中的血红素吸收，而是会被反射出来。但是，如果得了某些疾病，改变了血液成分，血液就不再呈现红色，看上去会显得有些发白。脂蛋白脂酶缺乏症（Lipoprotein Lipase Deficiency）是一种罕见的疾病，大约每 100 万人中只有 1 人会得此病。病人的体内缺乏一种必需的酶来分解饭后在血液中循环流动的脂肪颗粒。用蒙特利尔大学教授丹尼尔·高德特（Daniel Gaudet）的话来说，得了这种病就相当于血液中有了 10% 的“奶油”。

这些额外的“奶油”会对健康造成非常严重的损害，不仅会导致急性胰腺炎的反复发作，还会产生腹部疼痛和其他慢性的健康问题。因为患者的遗传物质发生了改变，所以只能通过坚持吃极度低脂的饮食来缓解症状，且没有其他有效的治疗方法。一般来说，医生会建议病人每天摄入的脂肪不超过 20 克，这大概相当于 100 克肉食或 500 克全脂牛奶中的脂肪含量，病人受到的饮食限制可想而知。

2012 年 11 月 2 日，欧盟正式批

准了荷兰生物技术公司 UniQure 的基因疗法 Glybera。UniQure 公司位于阿姆斯特丹，是阿姆斯特丹大学技术转化的产物。UniQure 长期以来一直在努力地让基因疗法进入临床应用。Glybera 的上市绝非一帆风顺，因为之前的诸多事故，仅在一年之内欧盟人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use）就三度拒绝了 Glybera 的申请，并对其安全性和有效性提出质疑，直到 UniQure 公司确实提交了足够多的证据以后才打开了绿灯。直到 2012 年 7 月 20 日，Glybera 疗法才获得了欧盟人用药品委员会的肯定，而欧盟此次的批准消除了这一疗法进入市场的最后障碍。

从 1990 年基因疗法首次进入临床试验到现在，已经 20 多年过去了。而西方国家在此之前还从来没有批准过任何一种基因疗法上市。

Glybera 可以提供正常版本的脂蛋白脂酶基因，这些基因在体内会合成没有缺陷的酶，分解血液中的脂肪颗粒，从根本上缓解病情。根据 UniQure 公司的说法，病人只要经过一次治疗，就能维持至少数年的疗效。

Glybera 利用腺相关病毒装载正常的基因。在接受治疗的时候，医生会把这些病毒载体分成几次注射到病人的大肌肉群里，比如腹部和腿部。不过腿部肌肉往往是第一选择，不仅是因为它面积较大，容易注射，还因为腿部活动量大，可以及时吸收能量。

然而，虽然 Glybera 在技术上成功了，但是在商业上却失败了。在 Glybera 刚上市的时候，病人需要花费 160 万美元才能接受治疗。脂蛋白脂酶缺乏症是一种极为罕见的疾病，发病率只有一百万分之一，所以 Glybera 在欧盟的市场只有 100 多人。另外，脂蛋白脂酶缺乏症不是致死性疾病，虽然它会导致因高血脂引发的胰腺炎和糖尿病等并发症，但是患者可以通过严格控制饮食来延缓并发症的发生，这让接受这种昂贵的治疗的人群又减少了一些，而且很多时候保险公司也不愿意为非急性病支付太多的账单。即使国家福利制度愿意帮助病人承担部分费用，当治疗更常见疾病的基因疗法上市以后，如果价格还不下降，势必会成为整个社会沉重的负担，从而变得难以推广。最终，Glybera 只在欧洲治疗了一名病人，而且根本没有在美国上市。UniQure 公司也把注意力转向了其他可能被基因疗法治愈的疾病，如血友病。

## 商业与政策的双重挑战

在 Glybera 之后，大量的基因治疗方法如雨后春笋般出现。美国和欧洲也出现了很多生物技术初创企业专门研究基因治疗技术，比如美国的 Spark Therapeutics 和 Bluebird Bio，以及欧洲的 GenSight Biologics。现在，有数千种基因疗法正在接受临床试验。2016 年，欧





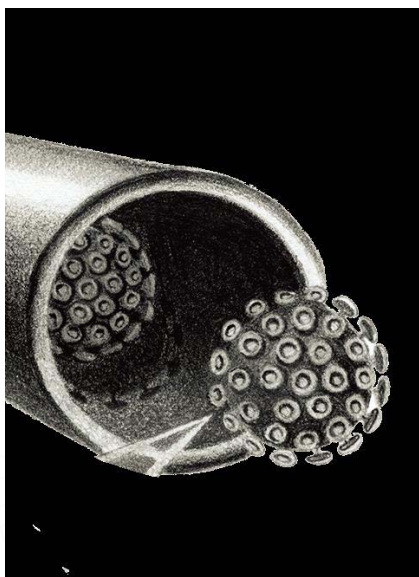
盟批准了葛兰素史克的基因治疗方法 Strimvelis，这种疗法可以治疗先天性的免疫缺陷症，也是首个用于儿童治疗的基因疗法。在美国，比较有前景的基因疗法是 Spark Therapeutics 开发的 SPKRPE65，用来治疗遗传性视网膜营养不良。患有这种疾病的人双眼感光功能会慢慢消失，并最终失明。

然而，虽然新的疗法频频出现，看起来十分热闹，但是基因疗法的价格却始终降不下来。预计 SPK-RPE65 的价格是每只眼睛 50 万美元，两只眼睛加起来就有 100 万美元。尽管葛兰素史克一再强调不愿意给药物标上天价，而且“公司也不会依靠基因治疗来获取利润”，但最终 Strimvelis 的价格仍然被定在了 59.4 万欧元，这也让它成为史上最贵的一次性药物之一。

为什么基因疗法的价格这么昂贵？一方面是因为高企的研发费用，另一方面则是因为很多基因疗法针对的是罕见疾病，因此市场总额有限。UniQure 在研发 Glybera 时，甚至很难找到足够多的接受临床试验的志愿者。当时欧盟表示，UniQure 需要报告 342 名志愿者的试验结果，但是全欧洲的病患加起来也才 200 多人。Glybera 的总研发费用大约是 1 亿美元，这些费用要由 200 多人大小的市场分摊，每个人所需付出的代价可想而知。

葛兰素史克的 Strimvelis 也面临类似的困境。该疗法针对免疫性疾病 ADA-SCID。这种疾病的患者因为没有免疫系统，基本很难活过 1 岁，每年欧盟只有 15 名患者被确诊。

如何让新的基因治疗药物不像 Glybera 那样成为商业灾难，成了制药公司和风险资本面对的一个重要问题。首先，制药公司和保险公司一起



制定了“按效付费”的机制，即如果基因疗法没有产生疗效，治疗机构将全额退款。此外，基因治疗公司正在建立一个“结果导向体系”，在此体系下，制药公司可以证明一次性的昂贵价格其实比终身治疗给社会和病人带来的负担更小。制药公司会长期跟踪病人的预后，只要疗法仍然有效，接受治疗的病人就可以定期付费。

另外，还有研究人员建议制药公司可以通过美国的孤儿病法案（orphan drug act）规定的退税优惠用于降低药物价格。该法案规定，如果制药公司为病患小于 20 万名的疾病开发药物，可以获得一些税收方面的优惠政策。

不过，归根结底，降低基因治疗的药物成本还需要技术进展的支持。科学界需要找到更精确、更自动化的方法来寻找新的疗法，从而降低药物开发的成本，从源头上解决药物昂贵的问题。基因治疗的成本问题需要科学界、制药公司、保险公司、非营利组织和政策制定者共同解决，毕竟发明疗法的目的是治愈病人。也许就如葛兰素史克的发言人 Anna Padula 所说：“不久以后，工业界和资本界将会找到消化药物定价的新玩法。”

### 中国的基因疗法：起早赶晚

中国很早就开始在基因治疗领域开展临床试验，也成为第一个批准基因疗法的国家。除了对这个领域的重视以外，宽松且不够完善的临床试验监管系统也是中国起步早的原因之一。

1998 年年初，在美国和日本留学多年的彭朝晖携带专利权中属于自己的基因技术回国，创办了生物技术公司赛百诺。赛百诺公司主要利用重组的腺病毒向癌症病人的体内输送抗癌病毒 p53。当细胞出现可疑的癌变时，

p53 基因可以“卡住”细胞的分裂过程，还能启动程序让细胞自我毁灭，因此成为防止细胞癌变的“守护神”。然而，有时 p53 也会发生突变，失去功能，这样细胞就特别容易癌变。此外，如果 p53 发生突变，还有可能让癌细胞抵抗化疗和放疗。所以，传统的癌症疗法相当于起了一个人工选择的作用，把容易杀死的癌细胞杀光，却让不容易杀死的癌细胞越来越多，最终变得无药可治。

赛百诺的科学研究团队利用腺病毒，把正常版本的 p53 导入有缺陷的癌细胞里。根据后来的临床试验结果论文显示，实验结果不仅可以让癌细胞重新对放疗、化疗敏感，有时甚至还能直接终止癌细胞的分裂周期。

p53 是被研究得最广泛的癌症相关基因，而腺病毒也是当时最常见的基因治疗载体。所以 p53+ 腺病毒治癌症的想法不可能没人想到。事实上，已经有很多国家都做过相关的试验，但临床试验基本上以失败告终。比较著名的例子是美国的生物技术公司 Introgen 发明的基因疗法 Advexin。尽管 Introgen 公司号称成功地完成了三期临床试验，但负责审批药物上市的 FDA 却不买账。反复拉锯之后，FDA 甚至拒绝审查 Introgen 提交的申请。最终，Introgen 公司的股东认为他们被公司骗了，群起而攻之，公司则直接破产清算，成了生物技术泡沫的一个注脚。

在中国，监管就宽松多了。基因治疗药物“今又生”甚至没有经过三期临床试验就上市了。根据彭朝晖的解释，这么做符合当时的临床试验规范（GCP）：I 期临床试验检测安全性，II 期试验检测有效性，I、II 期试验通过后即可批准生产，III 期临床试验

是药品上市以后的过程。一般来说，前两期临床试验的参与者人数不多，而 III 期临床试验需要大量的治疗病例，所以尤为重要。对此，彭朝晖的解释是实际做的病例数比提交的病例数要多。最终，北京肿瘤医院张珊文和福建省肿瘤医院潘建基联合组织了 III 期临床试验，直到 2009 年才把结果发表在《临床肿瘤学杂志》（Journal of Clinical Oncology）上。好在“今又生”没有在后续的试验和临床治疗中引发安全事故，而且似乎在统计上也确实有疗效。

不过，赛百诺却在公司治理和资本合作上遭到了致命的打击。

在上市前，作为有可能成为世界上第一个上市的基因疗法的公司，赛百诺的实验室研究接受了国家提供的大量补助，资金超过 5000 万元。甚至连 III 期临床试验的资金也是由国家的 973 项目提供的。在开始走向市场之后，国家科研经费很难支持扩建产能、市场推广等企业方面的费用。而“今又生”在市场上的反响也不及预期，它的价格太贵，又不在医保体系中；医生对这种操作陌生的全新方法也有顾虑——根据著名科学记者贾鹤鹏的观点，这里还有医疗腐败和医患关系紧张等复杂因素的干扰。2007 年，“今又生”的销售额只有 576 万美元。

就在这个时候，湖北同济奔达鄂北制药公司向彭朝晖表达了合作意向。这家公司并没有高端的技术，主要靠维生素和原料药发家，利润率比较低。需要核心技术的奔达和需要资本的赛百诺很快达成了合作。一开始，奔达计划出资 5000 万元购买赛百诺 10% 左右的股权，但是因为赛百诺的两家占 40% 的国资股东希望退出，所以就把股权转让给了奔达。最后奔达

占了赛百诺 60% 的控股权。于是奔达的创始人万宜青、徐卫夫妇进入了赛百诺的董事会。

在资本市场较为发达的今天，很容易发现这种投资方式的问题：一个较为传统的企业以财务投资的形式入股前沿新兴技术行业，却占据了绝大多数股份，控制了公司的经营和发展。根据《中国企业家》的分析，此时的赛百诺已经为日后的纠纷埋下了病根。一方面，控股股东派遣一对夫妇占据了董事会三席中的两席，其中一人担任总裁；另一方面在董事会处于弱势地位的创始人则掌握了生产和研发的命脉，但同时却是公司的法人代表和董事长。

双方很快就发生了激烈的冲突。彭朝晖认为万宜青和徐卫不尊重技术人员，大量解雇他们认为成本过高的科研人员。而万宜青和徐卫则认为彭朝晖完全不懂企业管理，不尊重董事会的决议，甚至背着董事会自行寻找外部投资。2008 年，“今又生”的销售额只有 2007 年的一半；2008 年 6 月 11 日，国家食品药品监督管理局正式吊销赛百诺的 GMP 证书，这意味着此后的“今又生”的生产是非法的，赛百诺的内斗开始进入白热化。徐卫认为这次事件是彭朝晖主动举报导致的。在双方的矛盾彻底公开后，彭朝晖离开了赛百诺，但声称自己有“今又生”的知识产权。双方的法律纠纷持续了近 10 年，经历了深圳中院一审、广东省高院驳回上诉、最高检向最高法抗诉、广东省高院再审等多次审判和上诉。最终，广东省高级人民法院在 2015 年做出终审判决，裁定涉案的专利属于赛百诺公司。

除了法律纠纷造成的损耗外，赛百诺在很长一段时间里仍然没有展

示出足够多的临床试验数据。公司曾尝试在印度申请上市，但也承认这一疗法根本不可能进入审批更加严格的欧洲和美国的市場。这让赛百诺的市場表现一直都不理想。而同一时期，美国出现了很多新的基因疗法技术公司，也开始针对很多不同的疾病展开临床试验。中国的基因治疗市场化“起了个大早，却赶了个晚集”。

### 中美环境差异

美国市场决定了生物技术初创公司可以专注于基因疗法的研发，甚至只研究一种产品。它们可以从多个渠道获得研发资金，即使没有盈利也可以上市公开募资。

到2016年年底，至少有12家专注于基因治疗的公司在美国上市。除了前文提到的UniQure、Spark Therapeutics和Bluebird Bio，还有用基因疗法治疗罕见肝脏疾病（如Jesse Gelsinger得的鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷症）的Dimension Therapeutics、治疗脊髓性肌肉萎缩症等罕见神经系统遗传疾病的Avexis，以及治疗家族性高胆固醇血

症等遗传代谢疾病的Regenxbio。

2016年2月，由基因编辑技术CRISPR的发明者Jennifer Doudna和张锋创办，比尔·盖茨、Google Ventures等投资的Editas Medicine在纳斯达克上市。Editas Medicine明确地向投资者表示，公司目前只是拥有基因编辑技术的专利授权，离商业化的产品还有相当一段距离。但这并不妨碍投资人的热情，截至2017年3月15日，Editas Medicine的市值达到了9.03亿美元。

目前，纳斯达克有至少6家基因治疗企业的市值超过3亿美元，如Bluebird公司的市值为40.06亿美元、Spark Therapeutics公司的市值为18.5亿美元、Regenxbio公司的市值为5.38亿美元。但这些公司的利润全部为负，因为它们的产品全部处于临床试验阶段，还没有进入市场。

因为中国的资本市场对营收的要求更高，而且中国在技术向临床转化的过程中存在监管和法律上的不确定因素，所以在美国基因治疗初创公司百花齐放的情形在中国很难出现。很多对基因治疗感兴趣的初创公司只能

通过各种相关的其他业务增加收入。

2014年，由清华大学孵化成立的云生基因正在试验用基因编辑技术治疗癌症和白血病，但公司同时也需要开发和销售生物试剂以及向科研机构提供合成生物学方面的商业服务。

和美国的FDA不同，目前中国的监管部门尚未形成一个专业评估基因疗法的团队。而这样的团队本身也需要接受锻炼，在审批了一定数量的基因疗法申请后才有可能出现。此外，中国需要更多可以接受更长回报周期的资本。

在美国，很多基因疗法的临床试验和审批由患者的强烈需求推动，基因治疗的市場规模已经形成共识，相关的技术也已经成熟到了一个临近爆发的临界点。中国和美国相比，除了技术之外，欠缺成熟规范且有经验的法律和市场监管，也缺少对生物医学和基因治疗有深入理解的风险资本。如果中国出现几个上市的基因疗法，让监管和资本有了可以直接参考的案例，可能会像美国那样迎来一波市场的爆发。[科技](#)

本文选自《科技之巅峰2：〈麻省理工科技评论〉2017年10大全球突破性技术深度剖析》一书，麻省理工科技评论著，人民邮电出版社，2017年6月出版。

