

《基因治疗在单基因遗传病治疗中的突破——以镰状细胞贫血为例》

李碧萱

（暨南大学口腔医学院，广东 广州）

摘要（Abstract）

镰状细胞贫血（Sickle Cell Disease, SCD）作为最常见的单基因遗传病，长期缺乏根治性疗法，严重威胁全球数百万人健康。近年来，随着 CRISPR/Cas9、TALEN 和 ZFN 等基因编辑技术的突破，基因治疗已成为 SCD“功能性治愈”的现实路径。本文系统梳理了 SCD 的分子病因、传统治疗局限及前沿基因治疗策略，重点解析 Casgevy 等代表性疗法的作用机制与临床进展，并评估其短期安全性与潜在长期风险。同时，文章深入探讨了基因递送方式、成本可及性及伦理社会挑战，并指出体内编辑、无病毒载体和差异化定价将是未来推广的关键突破口。SCD 正成为基因治疗临床转化的先行示范，为其他单基因病治疗提供范式借鉴。

关键词（Keywords）

镰状细胞贫血；基因治疗；CRISPR/Cas9；BCL11A；Casgevy；造血干细胞；递送系统；治疗可及性

一、引言（Introduction）

罕见病虽各自罕见，却在全球累积影响逾 3 亿 患者，其中约 80% 具有遗传学病因 [1]。这些罕见病中，单基因遗传病占主要比例，是基因治疗最具潜力的靶点之一。传统对症治疗难以根

除分子缺陷，促使基因治疗于 21 世纪初迅速崛起，并已在血液、神经及代谢类疾病取得突破性临床疗效 [2]。镰状细胞贫血是最具代表性的单基因血红蛋白病： β -珠蛋白基因点突变导致脱氧状态下 HbS 聚集，引发红细胞变形、溶血与微血管阻塞级联反应，继而造成急慢性多器官损害。2021 年全球约有 7.74 百万人携带该病，新增患儿达 51.5 万例，总相关死亡数高达 37.6 万例，远高于传统死因分配所捕捉的数值 [3]；即便在高收入国家，患者预期寿命仍较一般人群缩短约 30 年 [4]。因此，选择镰状细胞贫血作为切入口，既可展示基因治疗对单基因病的范式变革，也能回应其严峻的公共卫生负担。下文将依次综述单基因病的治疗瓶颈、基因治疗策略演进、镰状细胞贫血基因治疗的最新进展与挑战，并展望其对其他遗传病及全球健康的深远意义。

二、镰状细胞贫血的分子遗传基础

镰状细胞贫血（SCD）由 β -珠蛋白基因（HBB）单点错义突变引起——第 6 密码子由 GAG 变为 GTG，使谷氨酸被缬氨酸替换，生成异常血红蛋白 S（HbS）[5]。脱氧状态下，HbS 侧链暴露的疏水区相互聚合，带动红细胞膜骨架重排，产生刚性“镰刀”形态，并触发氧化与炎症级联反应，最终导致溶血、微血管阻塞及多器官慢性损伤[5]。全球已鉴定 200 余种 HBB 变异；据 1,000 Genomes 数据库分析，约 8.3% 的表型正常个体携带 HBB 基因突变，非洲人群中携带比例最高[7]，为精准基因干预提供了靶点。传统治疗侧重对症管理：羟基脲升高 HbF、定期输 / 换血稀释 HbS、镇痛与抗感染支持，以及同胞供体造血干细胞移植[8]。然而药物疗效受依从性与毒性限制，输血相关铁负荷与同型免疫风险累积，供体短缺及移植并发症亦掣肘广泛应用[8]。因此，从分子层面根除 HBB 缺陷的新策略势在必行，为后续基因治疗章节奠定基础。

三、基因治疗的技术原理

基因治疗的核心在于精准编辑患者造血干细胞（HSPC）基因组，使其长期产出正常红细胞。当前主流核酸酶包括锌指核酸酶（ZFN）、转录激活因子样效应核酸酶（TALEN）及

CRISPR/Cas9。ZFN 与 TALEN 依赖蛋白识别序列，已在临床实现破坏 BCL11A 增强子、提升胎儿血红蛋白（HbF）的概念验证 [6]。Moiani 等通过无病毒 ssODN 递送的 TALEN 系统，一次性校正患者 HSPC 中的 HbS 等位基因，并在 NCG 小鼠移植模型中显示出比 AAV6 递送更高的长期嵌合度且保留 LT-HSC 干性 [9]。CRISPR/Cas9 因 sgRNA 易于编程而最为普及，既能敲入 β -globin，又可直接点突变校正；其代表性产品 exagamglogene autotemcel（Casgevy）已于 2023 获批 [6]。

递送系统决定编辑效率与安全性。慢病毒可在静息 HSPC 内稳定整合，适用于体外修饰后回输，但插入突变风险需以低拷贝数控制 [6]；AAV 载体虽受限于约 4.7 kb 的包装容量，但凭借其低免疫原性与多组织亲和性，已在小鼠模型中成功实现肝脏、骨髓等靶器官的 CRISPR 成分递送 [10]。此外，非病毒策略（如电穿孔 + ssODN 或抗-CD117 脂质纳米颗粒）正在推动“单次静脉注射”治疗愿景 [6]。

综合而言，编辑工具与递送载体共同决定两种治疗模式：体外方案技术成熟、可严格质控；体内方案流程简化，更契合资源受限地区。镰状细胞贫血靶点单一、血液学终点清晰，为比较两种模式提供了理想试验场，也为后续章节的安全性与转化探讨奠定了技术基础。

四、临床应用进展

镰状细胞贫血（SCD）的基因治疗已从理论走向临床实践，多个项目进入关键阶段。其中最具有代表性的是 CTX001（商品名 Casgevy），其基于 CRISPR-Cas9 编辑技术，靶向敲除 BCL11A 基因红系特异增强子，从而解除 γ -珠蛋白表达抑制，诱导胎儿血红蛋白（HbF）重表达。Frangoul 等报道了首例 SCD 与输血依赖型 β 地中海贫血（TDT）患者接受 CTX001 治疗的成功案例，两名患者在接受自体 CD34⁺造血干细胞采集、CRISPR 编辑与回输后，骨髓与外周血中编辑效率稳定，HbF 达 13.1 g/dL，F 细胞接近 100%，分别实现输血独立与完全缓解血管阻塞危象[11]。该产品已

于 2023 年 12 月获美国 FDA 批准上市，成为首个获 FDA 许可的 CRISPR/Cas9 基因编辑疗法[14]。

目前，CTX001 治疗方案主要为体外编辑：患者先行骨髓动员与采集 CD34+造血干细胞，体外经 CRISPR 系统编辑后，在清髓预处理（如 Busulfan）下回输至患者体内。整个流程耗时约数月，依赖 GMP 级别的基因编辑与细胞培养平台，技术门槛高、但质控严谨[11]。

除 Casgevy 外，BCH-BB694（使用慢病毒递送 BCL11A 抑制性 shRNA）亦进入 II 期临床（NCT03282656），在 7 例患者中显示 HbF 持续上升、无重度不良事件，显示基因加法策略的潜力[12]。其他策略包括直接修复 HBB 突变、重构 β -globin 表达框架，或靶向调控转录因子 KLF1 等上游调控轴，临床尚处早期[12]。

值得注意的是，这些进展虽带来根治希望，但适应症筛选、长期疗效、安全性仍需持续验证。部分临床试验如 CLIMB SCD-121（NCT03745287）与 GRASP（NCT05353647）已明确将“VOCs 完全缓解”“HbF 持续表达”作为主要终点，为未来基因治疗标准化评估奠定基础。总体而言，基因治疗在 SCD 上的临床推进，已由初步探索迈入疗效确证与审批加速阶段，其进展将深刻影响单基因病治疗格局[11,12]。

五、安全性分析

基因治疗的安全议题可分为短期清髓毒性与长期基因特异风险两层面。最新 III 期研究共纳入 44 例 SCD 患者，全部不良反应均与布司鲁芬清髓及自体干细胞回输常见毒性一致： ≥ 3 级常见事件包括口腔黏膜炎、发热性粒细胞减少、粒/板减少、食欲下降等，大多在 1-2 个月内随造血恢复而缓解；截至中位 19.3 个月随访，未观察到移植物失败、继发恶性肿瘤或与脱靶编辑相关的不良事件 [13]。值得注意的是，FDA 在 Lyfgenia 说明书中加入了‘血液系统恶性肿瘤’的 boxed warning，提示潜在插入突变及相关致癌风险[14]。Jones 与 DeBaun 对两例 AML/MDS 和一例三

体 8 患者的回顾性分析提出，SCD 基因治疗后出现白血病可能由三条途径驱动：① 载体插入触发的插入性致癌；② 布司鲁芬未完全清髓造成的 DNA 损伤；③ 既存 CHIP 在‘稳态→再生’造血应激下扩增并恶变。作者据此主张在基因治疗前以高深度靶向测序检测 TP53 等高危克隆，并在治疗后实施≥15 年的血液学与整合位点随访 [15]。针对长期风险，FDA 建议对所有整合型或基因编辑类基因治疗产品实施至少 15 年的长期随访（LTFU），随访内容包括血液学和肿瘤学评估、载体整合位点的谱系追踪、潜在的生殖毒性及迟发型免疫反应监测 [16]。当前风险防控策略主要包括：① 采用自灭型慢病毒或优化 gRNA 设计降低脱靶；② 严格控制载体拷贝数（<5 copies/cell）并进行体外插入位点质控；③ 探索非烷化或抗体靶向的清髓方案以减轻基因毒性；④ 建立真实世界登记与多组学长期随访框架以早期识别罕见不良事件。综上，CRISPR-BCL11A 敲除疗法短期安全性可接受，但肿瘤及生殖等远期风险仍待持续数据积累与严格监管，以确保基因治疗在 SCD 中的广泛而安全的临床应用。

六、局限性与未来展望

尽管两款基因疗法已获监管批准，镰状细胞贫血（SCD）的基因治疗仍面临多重桎梏。首先，工艺复杂且成本高昂：一例 *ex vivo* 编辑需要 GMP 级病毒生产、清髓预处理与长期住院。模型测算显示，高收入国家的价值基准价约 360 万美元，而乌干达等资源受限地区仅 700 美元，全球支付鸿沟巨大 [18]。其次，技术层面受递送效率与脱靶风险限制：慢病毒整合可致插入突变，AAV 递送系统仍面临多重技术瓶颈，包括包装容量限制、初次注射诱导的中和抗体、无法重复给药以及非特异性组织分布等 [10]。第三，伦理与社会因素不可忽视：高强度清髓可能引发不育，历史性医护不信任、价格不透明以及供体或治疗资源有限也影响患者接受度与公平可及 [17]。未来方向可概括为“三个转向” [6]：① 从 *ex vivo* 到 *in vivo* 编辑，以纳米颗粒或去整合病毒递送直接体内修复，简化流程；② 从双链断裂到碱基/原位编辑，提高精准性并降低基因毒性；③ 从孤立个案到产业规模化，通过模块化生产和差异化定价，辅以国际融资机制，逐步降低成本，让发展中国家患者同样受益。唯有同步推进技术革新、伦理治理与支付创新，基因治疗方能真正兑现

“治愈”承诺。

七、结论

基因治疗正为镰状细胞贫血（SCD）这一顽固性单基因病带来前所未有的突破。以 CRISPR/Cas9 介导的 BCL11A 编辑为代表的新策略，已在临床上实现无输血生存，显示出“功能性治愈”的可能性 [6]。英国（英格兰）已成为全球首个引入并在国家医疗体系内率先应用基因编辑疗法的国家，为该技术的普及奠定基础 [19]。然而，疗效的稳定性、长期安全性以及经济可及性仍待数据积累与政策支持。未来，体内编辑、无病毒载体与成本控制将是关键突破口。随着技术进步与制度完善同步推进，SCD 有望成为全球首个实现大规模临床治愈的遗传病，也将为其他单基因病治疗提供可复制范式。

参考文献

1. Rare diseases, common challenges. *Nat Genet* [Internet]. 2022 Mar [cited 2025 Jun 16];54(3):215–215. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41588-022-01037-8>
2. Kohn DB, Chen YY, Spencer MJ. Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Ther* [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 Jun 16];30(10):738–46. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41434-023-00390-5>
3. Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, Teply C, Lonberg N, Tella VV, et al. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jun 16];10(8):e585–99. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(23\)00118-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(23)00118-7/fulltext)
4. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Apr 20;376(16):1561–73. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1510865>
5. Bell V, Varzakas T, Psaltopoulou T, Fernandes T. Sickle Cell Disease Update: New Treatments and Challenging Nutritional Interventions. *Nutrients* [Internet]. 2024 Jan [cited 2025 Jun 16];16(2):258. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/2/258>
6. Li L, Mandal PK. Recent advancements in gene therapy for sickle cell disease and β -thalassemia. *Front Hematol* [Internet]. 2024 Sep 27 [cited 2025 Jun 16];3:1468952. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/hematology/articles/10.3389/frhem.2024.1468952/full>
7. Carlice-dos-Reis T, Viana J, Moreira FC, Cardoso G de L, Guerreiro J, Santos S, et al. Investigation of mutations in the HBB gene using the 1,000 genomes database. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 Apr 5 [cited 2025 Jun 16];12(4):e0174637. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0174637>
8. Abdel-Hadi L, Ventura Carmenate Y, Castillo-Aleman YM, Sheikh S, Zakaria A, Phillips J. Treatment of sickle cell disease - options and perspective. *Am J Blood Res* [Internet]. 2023 Apr 15 [cited

2025 Jun 16];13(2):61–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10195315/>

9. Moiani A, Letort G, Lizot S, Chalumeau A, Foray C, Felix T, et al. Non-viral DNA delivery and TALEN editing correct the sickle cell mutation in hematopoietic stem cells. *Nat Commun* [Internet]. 2024 Jun 11 [cited 2025 Jun 16];15(1):4965. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-49353-3>

10. Mengstie A, Misganaw. Viral Vectors for the in Vivo Delivery of CRISPR Components: Advances and Challenges. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2022 May 12 [cited 2025 Jun 16];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2022.895713/full>

11. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 20 [cited 2025 Jun 16];384(3):252–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031054>

12. Current and Future Therapeutics for Treating Patients with Sickle Cell Disease [Internet]. [cited 2025 Jun 16]. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4409/13/10/848?utm_source=chatgpt.com

13. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease | New England Journal of Medicine [Internet]. [cited 2025 Jun 16]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2309676?utm_source=chatgpt.com

14. Commissioner O. FDA Approves First Gene Therapies to Treat Patients with Sickle Cell Disease [Internet]. FDA. FDA; 2024 [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>

15. Jones RJ, DeBaun MR. Leukemia after gene therapy for sickle cell disease: insertional mutagenesis, busulfan, both, or neither. *Blood* [Internet]. 2021 Sep 16 [cited 2025 Jun 16];138(11):942–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2021011488>

16. Research C for BE and. Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products [Internet]. FDA; 2020 [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/long-term-follow-after-administration-human-gene-therapy->

products

17. van Hooff LC, Merz EM, Kidane Gebremeskel AS, de Jong JA, Burchell GL, Lunshof JE. Balancing benefits and burdens: a systematic review on ethical and social dimensions of gene and cell therapies for hereditary blood diseases. *BMC Med Ethics* [Internet]. 2025 Mar 14 [cited 2025 Jun 16];26(1):36. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12910-025-01188-3>
18. Morgan G, Back E, Besser M, Hallett TB, Guzauskas GF. The value-based price of transformative gene therapy for sickle cell disease: a modeling analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jun 16];14(1):2739. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-53121-0>
19. Thomas T, Health TT, correspondent. Inequalities. Sickle cell patients to have quicker and more accessible treatment in England. *The Guardian* [Internet]. 2025 Jun 12 [cited 2025 Jun 16]; Available from: <https://www.theguardian.com/society/2025/jun/13/sickle-cell-patients-quicker-more-accessible-treatment-england>