

AAV 基因疗法：罕见病治疗的突破口？

◎ 本报记者 刘霞

7岁的加拿大儿童迈克尔·皮罗沃拉在18个月大时，医疗团队确认其AP4M1基因发生了突变。约2岁时，迈克尔被确诊患有遗传性痉挛性截瘫50型。这是一种超罕见疾病，主要症状为发育迟缓、小头畸形、言语功能障碍、站立与行走能力受限等。

日前，加拿大儿童医院和美国波士顿儿童医院等机构的研究团队采用腺相关病毒(AAV)疗法，以腺相关病毒9型(AAV9)为载体，利用鞘内注射技术，将正常的AP4M1基因注入迈克尔体内。经过一段时间治疗，迈克尔的症状得到改善，他可以用脚后跟长时间站立，并能借助辅助装置行走。相关论文发表于《自然·医学》。

迈克尔并非 AAV 基因疗法拯救的第一人。“经过数十年发展，AAV 基因疗法在肿瘤性疾病、血液系统疾病、视网膜疾病、遗传性耳聋等疾病的治疗方面取得突破，给不少患者带去希望的曙光。”复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科研究院副院长、遗传性耳聋诊治中心主任舒易来介绍。

具有多种递送优势

“基因疗法通过递送载体将治疗性外源基因导入人体靶细胞，从而纠正基因缺陷或异常。这种疗法突破传统药物的局限性，实现多种疾病精准治疗，有望从根本上治愈疾病。”舒易来说。

基因疗法递送的载体一般分为病毒载体和非病毒载体，前者具有宿主范围广、作用时间长等优势。因此，基因疗法常以病毒载体作为递送系统。除了 AAV，目前常用的病毒载体还包括腺病毒(AdV)、逆转录病毒(RV)和慢病毒(LV)。

上海科技大学 iHuman 研究所助理所长、博士生导师钟桂生告诉记者，AAV 具有三个显著特点。首先是安全性高。数据显示，超过一半的人有感染 AAV 的经历，但不会因此生病。目前，科学家在临床中使用的是重组型 AAV(rAAV)。这种病毒去除了 96% 的野生型 AAV 基因，并且无法复制，基因组整合率和免疫原性极低，进一步确保了安全性。其次是表达持久。rAAV 能够在靶细胞中长期表达外源基因，这对于需要长期治疗效果的遗传性疾病尤为重要。最后是宿主范围广。rAAV 能够感染多种哺乳动物细胞，包括分裂细胞和非分裂细胞。

鉴于此，AAV 载体被视为目前应用前景最广阔的基因治疗递送载体，在治疗多种遗传性疾病和罕见病方面具有独特优势。数据显示，目前超过 70% 的基因递送药物均采用 AAV 递送。在广阔市场前景和巨大患者需求的驱动下，许多制药公司和科研团队积极推进研究。截至目前，全球已获批上市的 AAV 基因治疗药物共有 8 款。

钟桂生介绍：“在临床应用中，最常见的 AAV 载体包括 AAV1、AAV2、AAV5、AAV8 和 AAV9。它们已经成功应用于先天性失明、血友病和脊髓性肌萎缩症等眼科、血液科和神经系统疾病的基因治疗。”



医生在为接受基因治疗的先天性耳聋患儿及其家长介绍耳朵模型。新华社记者 郭绪雷摄

国内研究初见成效

近年来，随着 AAV 基因疗法逐渐成熟，其应用领域不断拓展、治疗方案不断创新，成为基因治疗领域的“弄潮儿”。我国科学家在相关领域也取得了一些成果。

例如，在治疗遗传性耳聋方面，舒易来等人研发出治疗耳蜗蛋白(OTOF)遗传性耳聋的 AAV 基因治疗药物，率先开展全球首个遗传性耳聋基因治疗临床试验，使聋哑患儿的听力和言语功能得到明显恢复。相关研究成果发表于《柳叶刀》和《自然·医学》。

今年7月，来自福建医科大学第一附属医院、辉大基因、中国人民解放军总医院第一医学中心的研究团队在《自然·通讯》发表研究成果，他们利用 AAV 递送碱基编辑器，显著改善了杜氏肌营养不良(DMD)小鼠的肌肉功能。

AAV 基因疗法也吸引了国内数十家药企入局。今年3月，由合肥星眸生物科技有限公司和上海玮美基因科技有限责任公司合作研发的基因治疗药物 XMVA09 注射液，其新药临床试验申请获得国家药品监督管理局批准。该药物采用全新的 AAV 衣壳，通过玻璃体内注射，感染紧贴脉络膜斑的视网膜色素上皮细胞，是首个实现双特异性靶点与玻璃体内注射衣壳的基因治疗药物。其适应症为湿性年龄相关性黄斑变性。

钟桂生介绍，这是我国首个具备底层知识产权的 AAV 载体临床转化的成功案例，该药物也将基因疗法的适应症从遗传性罕见病拓展到大病种，具有重要的临床

和商业价值。

“开发具有中国自主知识产权的 AAV 载体非常重要。这不仅能提升我国在基因治疗领域的国际竞争力，还有望催生更多针对我国人群特有疾病的创新治疗手段，助力突破现有技术瓶颈，实现基因疗法的跨越式发展。”钟桂生说。

亟需加大支持力度

AAV 基因疗法虽然已成为基因治疗领域关注的热点，但真正走向临床应用仍面临重重挑战。据专家介绍，目前的基因疗法主要针对单基因遗传性疾病，对于多基因型遗传性疾病以及后天性疾病的疗法有待开发，且基因疗法的安全性和有效性仍需进一步观察。

此外，AAV 基因疗法所用药物价格较为高昂。截至目前，全球已获批上市的 8 款 AAV 基因治疗药物价格在 80 万到 350 万美元不等。钟桂生说，这主要是由于 AAV 的专利授权费用昂贵，且研发和生产成本居高不下导致的。

舒易来认为，基因疗法作为一种新兴治疗手段，其研发成本高、周期长，需要国家、社会、业界通力合作，才能共同推进相关研究。

钟桂生也呼吁，政府和科研机构应加大对基础研究和应用研究的投入，支持多学科交叉合作，推动国产新型 AAV 载体的开发和优化。此外，制定规范化的 AAV 质量检测标准和临床药物放行标准也至关重要。他说，随着技术的不断进步和政策的逐步完善，相信未来将会有更多患者受益于 AAV 基因疗法。

L-天冬氨酸有望用于治疗肝纤维化

科技日报(记者王祝华 通讯员唐天正 郑润泽)8月11日，记者从海南大学获悉，该校药学院教授黄玲团队发现，L-天冬氨酸可逆转因肝脏代谢紊乱而受损的线粒体代谢功能。相关研究成果发表于国际学术期刊《药理学》。

肝脏修复愈合过程中，纤维组织过度增生将导致肝纤维化。肝纤维化发生在

慢性肝病的终末阶段，长期持续有可能发展为肝硬化与肝癌。近年来，肝纤维化发病率不断提升，但当前针对肝纤维化的靶向治疗药物较少，急需研发新型肝纤维化治疗药物。

“氨基酸代谢异常可造成肝脏糖、脂、胆汁酸等物质代谢紊乱，引发线粒体代谢功能障碍，导致肝病发生。”黄玲说，基于

肝脏氨基酸代谢研究，寻找具有肝脏保护功能、肝纤维化治疗活性的内源性活性物质，阐明其生理和药理机制，是肝病创新药物研究的新方向。

基于此，黄玲团队成员前期应用非靶向性代谢组学方法，首次发现肝-肠轴 L-天冬氨酸代谢异常是代谢紊乱相关脂肪性肝病发生的关键原因之一。团队

进一步观察到，小鼠口服 L-天冬氨酸可有效逆转四氯化碳诱导急性肝损伤与肝纤维化。

经实验团队得出结论：L-天冬氨酸能调整肝脏中胆固醇和类固醇的代谢平衡，阻止皮质酮过多累积，抑制其激活糖皮质激素受体，从而恢复线粒体代谢功能以保护肝脏。

研究发现——

孤独症与儿童肠道微生物组之间存在相关性

◎ 本报记者 李昭宇
实习记者 荆晓青

据统计，目前中国有超过 1000 万人患有孤独症。由于孤独症的症状不太明显，因此诊断方式面临挑战，诊断速度与准确性亟待优化。

日前，香港中文大学医学院教授黄秀娟团队发现，孤独症与儿童肠道微生物组之间存在相关性，可借助多领域的微生物标志物对孤独症儿童进行诊断。研究成

果近日发表于《自然·微生物学》。

“我们的方法是对孤独症儿童诊断方式的一次有益探索，具有广阔的应用前景与拓展空间。”论文第一作者、香港中文大学助理教授苏奇说。

旧方法效率较低

孤独症又称自闭症，是一种广泛性发育障碍，往往发病于婴幼儿时期，其主要病因是遗传和环境因素。“广泛性发育障碍通常包括孤独症、雷特综合征、阿斯伯格

综合征等多种类型，而孤独症的诊断难度比较高。”苏奇说，其他类型的广泛性发育障碍往往症状明显、危害严重，因此无需特别的诊断手段就能发现。例如，雷特综合征一旦发病，儿童会迅速丧失全部认知甚至行动能力。

孤独症初期常表现为轻微的语言障碍和社交障碍，容易被误判为发育迟缓或性格内向。此外，相较于其他广泛性发育障碍，孤独症的发病率较高。

据了解，目前，孤独症儿童的诊断大多依靠问卷填写和医生的经验性判断。“这样的方式不够客观，过度依赖医生的经验和技巧，存在误判的可能性。”苏奇表示，“由于医生诊断时缺乏客观依据，因此可能需要较长时间才能得出准确结论，使得诊断效率低下、延误病情。”

新研究助力诊断

研究人员为何将儿童肠道微生物组与孤独症联系在一起？苏奇介绍，临床经验表明，许多孤独症儿童常伴有长期便秘或功能性胃痛等症状，一些有经验的医生会借助这些症状进行诊断。“我们的研究正是受到这些经验启发。”苏奇说。



孤独症儿童在极地海洋世界参观。新华社记者 杨文斌摄

医线传真

妊娠期糖尿病

早期预测模型构建

科技日报(记者罗云鹏)8月11日，记者从深圳华大生命科学研究院获悉，该院与中国科学院大学生命科学学院、武汉大学生命科学研究院和天津市妇女儿童保健中心等机构组成的联合研究团队，通过对孕妇血浆中游离DNA(cfDNA)高通量测序，发现了妊娠期糖尿病特定分子标记物和调控通路变化特征，并构建出疾病早期预测模型。研究可为妊娠期糖尿病早期诊断和治疗提供新的科学依据。相关研究成果近日发表于《细胞报告医学》。

研究团队挑选出 299 名妊娠期糖尿病患者与 299 名健康孕妇，建立队列内病例对照研究。通过分析受检者在早、中、晚三个孕期的血浆 cfDNA 的动态变化，揭示与妊娠期糖尿病紧密相关的特定 cfDNA 片段特征，发现表征代谢通路异常的“信号”。

通过整合脂质组学和单细胞转录组数据，研究团队发现妊娠期糖尿病患者的体内脂质代谢功能异常，并揭示与妊娠期糖尿病相关的典型生物学途径，为理解该疾病临床表现和分子机制提供了新视角。此外，研究发现，PRSS1 基因的 cfDNA 片段覆盖度特征与妊娠期糖尿病具有高度相关性，可为疾病早期诊断提供生物标志物。

根据上述发现，研究团队开发出一种基于神经网络的预测模型，通过分析孕妇早期的 cfDNA 特征，能够准确预测妊娠期糖尿病发生。目前，该模型的预测效用两个独立的队列中均得到验证。

研究揭示如何延缓

脑卒中后动脉粥样硬化进展

科技日报(记者陈曦)记者8月11日获悉，天津医科大学总医院教授刘强课题组发现，脑卒中后受损的脑组织可持续激活血管内皮细胞，导致单核细胞等髓系细胞粘附，从而加速脑卒中后动脉粥样硬化，增加卒中复发风险。研究论文发表于国际期刊《免疫》。

脑卒中俗称中风，是一种急性脑血管疾病，也是我国成年人致死、致残的主要疾病之一。数据显示，我国高达 40% 的门诊卒中患者是复发人群。据统计，17.1% 的患者卒中后 1 年会复发卒中或其他血管性事件，5 年复发率超过 30%。即使接受二级预防治疗，卒中后 3 个月仍有 3%—6% 的患者出现复发。相较于未复发患者，卒中后复发将使致残率或死亡风险增加约 9.4 倍。明确脑卒中中的复发残余风险，推动研究证据向临床转化，对卒中防治具有重要意义。

研究团队发现，动脉粥样硬化导致的管腔狭窄、斑块脱落造成的栓塞和小血管闭塞，是导致卒中发病后在 3 个月内复发的主要因素。通过正电子发射计算机断层显像(PET-CT)、双光子和单细胞测序等技术，团队观察到脑缺血造成患者外周血管内皮细胞处于持续性激活和老化状态，这将上调免疫粘附分子 VCAM1 水平，导致单核细胞和中性粒细胞粘附明显增加。

检测卒中患者样本发现，卒中后受损的脑组织可通过外泌体持续释放 Notch1 受体配体 DLL1 和 Jagged1，激活外周血管内皮细胞 Notch1 通路，造成血管炎症，加速动脉粥样硬化和卒中复发。使用抗体药物阻断粘附分子 VCAM1 或 Notch1 受体，可延缓脑卒中后动脉粥样硬化。在此基础上，课题组提出了通过评估脑卒中患者外周血 DLL1 和 Jagged1 预测脑卒中后动脉粥样硬化进展的新策略，以及通过靶向粘附分子 VCAM1 和 Notch1 受体的免疫干预延缓脑卒中后动脉粥样硬化进展的新理念。

南昌大学科研团队

给出“对症下药”方案

科技日报(记者魏依晨)8月11日记者获悉，南昌大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室教授聂少平团队全面总结了 8 种豆类及其糊状物的营养成分、消化率和发酵情况，并据此分析出这些豆类适合哪些人群食用。相关论文发表于国际期刊《食品与功能》。

研究表明，豆类有助于对抗与饮食相关的非传染性疾病。然而，人们对豆类食品的消化和发酵特性研究相对有限。对此，研究团队选取了白芸豆、红小豆、豇豆、蚕豆、绿豆、鹰嘴豆、白扁豆和黄豌豆 8 种豆类，分析其淀粉和蛋白质的体外消化率，并对其发酵特性展开研究。

结果表明，8 种豆类及其糊状物均属于低血糖生成指数(GI)食物，并且在模拟胃肠道消化过程中，蛋白质水解程度较低。在体外发酵过程中，豆粉及其糊状物降低了发酵 pH 值，增加了短链脂肪酸的水平，并能调节微生物群组成，比如降低了厚壁菌门与拟杆菌门的比例。此外，研究人员发现，煮制可能会影响豆类的体外消化和发酵特性。

团队通过因子分析得出结论：豇豆、蚕豆、白扁豆和白芸豆适合糖尿病患者；黄豌豆和白扁豆适合肠道稳态失调患者；白扁豆、蚕豆、白芸豆和豇豆适合肥胖者。



图为各种豆类。视觉中国供图