

· 专家展望 ·

细胞与基因治疗产品的研究现状与未来

郝莎^{1, 2, 3} 程涛^{1, 2, 3*}

(¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 血液与健康全国重点实验室,
国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020;
²天津医学健康研究院, 天津 301600)

摘要 细胞与基因治疗(cell and gene therapy, CGT)历经了近几十年从基础研究到临床应用的坎坷历程。目前, 细胞治疗、基因编辑及递送载体的创新均取得了系列突破性进展, CGT技术正在为血液系统疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、遗传性疾病以及神经退行性疾病等传统医学难题开辟新的治愈路径, 但依然面临技术复杂性、产品安全性、监管困难以及生产成本高等诸多问题。该文系统综述当前CGT产品或技术种类及临床研究进展, 对比分析中国与全球CGT研发现状和存在的差异, 讨论CGT发展面临的瓶颈与挑战, 展望未来发展趋势, 旨在通过对该领域的现状概述, 进一步引起对CGT质控生物学基础研究和标准制定的重视, 加快更多CGT产品或技术的临床转化应用, 造福更多患者。

关键词 细胞治疗; 免疫细胞; 干细胞; 基因治疗; 基因编辑

Cell and Gene Therapy: Research Progress and Future Directions

HAO Sha^{1,2,3}, CHENG Tao^{1,2,3*}

(¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China)

Abstract CGT (cell and gene therapy) has evolved over nearly several decades from basic research to clinical applications. Significant advances have been achieved in the areas such as cell therapy, gene editing, and delivery vector technology, opening new therapeutic avenues for blood diseases, cancers, autoimmune diseases, genetic diseases, and degenerative disorders. However, challenges remain, including technical complexity, safety concerns, and high manufacturing costs. This review systematically categorizes CGT-based pharmaceuticals and summarizes their clinical trial progress. This review conducts a comparison of the status and differences in CGT drug development between China and the global landscape, analyzes current bottlenecks, and discusses future directions. The aim is to provide a comprehensive update for researchers in the field, promote further development of CGT, and propose innovative treatments to improve outcomes for many refractory diseases.

Keywords cell therapy; immune cell; stem cell; gene therapy; gene editing

收稿日期: 2025-09-15

接受日期: 2025-12-25

科技部重点研发专项(批准号: 2025ZD0545802、2021YFA1100902)、国家自然科学基金(批准号: 82370222、92368202)和天津市科技重大专项与工程(批准号: 24ZXRSY00030、24ZXSSS00250)资助的课题

*通信作者。Tel: 022-23909032, E-mail: chengtao@ihcams.ac.cn

Received: September 15, 2025

Accepted: December 25, 2025

This work was supported by the Ministry of Science and Technology of China (Grant No.2025ZD0545802, 2021YFA1100902), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82370222, 92368202) and the Tianjin Municipal Science and Technology Commission Grant (Grant No.24ZXRSY00030, 24ZXSSS00250)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909032, E-mail: chengtao@ihcams.ac.cn

细胞与基因治疗(cell and gene therapy, CGT)作为生物医学领域的前沿技术,通过细胞修饰或基因调控等手段,为疾病治疗开辟了新路径。领域广泛,涵盖血液病、肿瘤、自身免疫性疾病、遗传性疾病以及神经退行性疾病等多个重大疾病范畴^[1]。随着技术不断革新与临床研究的不断深入,CGT展现出愈发广阔的应用前景与巨大发展潜力^[2]。与此同时,国务院令第818号《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》强调坚持创新引领发展、发展与安全并重,为包括CGT在内的生物医学新技术临床研究及转化应用提供了更明确的规范框架^[3]。传统癌症治疗手段,以化疗为例,尽管在部分癌症治疗中已取得一定成效,但对难治性实体瘤,其响应率往往不足20%,且会引发一系列严重副作用^[4]。此外,罕见病治疗也面临重重困境。当前,针对罕见病普遍缺乏有效根治手段,现有治疗方法的局限性十分突出,难以满足患者的迫切需求。相比之下,CGT则采用精准靶向治疗策略,展现出显著优势。它能够直接针对肿瘤细胞进行特异性清除,或对损伤组织细胞进行修复或替换,具备潜在根治性效果。随着基因编辑技术和干细胞研究取得重大突破,CGT在再生医学领域的独特优势愈发凸显,为众多传统治疗手段难以攻克疾病带来了新的治疗曙光^[5]。

现有综述多聚焦于CGT领域单一技术层面,或仅针对某一特定地区的进展进行剖析,缺乏对技术协同效应的深入探讨,同时也忽略了中国与全球在CGT技术转化方面的差异,以及缺少跨学科发展趋势的全面整合分析。鉴于此,本文对CGT临床研究与产品研发进行系统梳理,深入探究中国与全球在CGT技术转化中的差异,分析跨学科融合趋势。通过全面整合,本文为CGT领域的研究者构建一个涵盖“基础-临床-产品”三个CGT发展的关键环节,从当下延伸至未来的全景式参考框架,旨在推动CGT从基础研究向临床应用加速普及;同时针对当前CGT治疗过程中面临的产品安全性问题、质量控制规范不完善、成本控制难度大以及疗效监测手段有限等诸多挑战,本文也试图提供新的解决思路与研究方向,助力CGT领域突破现有瓶颈,实现更高质量、更可持续的发展。

1 CGT概述

1.1 细胞治疗

1.1.1 细胞治疗定义与类型 细胞治疗是一种前

沿的疾病治疗手段,它通过应用人自体或异体来源的细胞,在体外进行一系列操作处理后,将这些细胞回输(或植入)人体,从而达到治疗疾病的目的^[6],主要涵盖免疫细胞治疗、干细胞治疗、多能干细胞衍生生物细胞治疗及其他体细胞治疗等类型。

免疫细胞治疗。免疫细胞治疗的发展历程充满探索与突破。自上世纪八十年代淋巴因子激活的杀伤(lymphokine-activated killer, LAK)细胞疗法问世以来,免疫细胞治疗走过了不平凡的发展历程。在众多免疫细胞治疗技术中,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)治疗独具特色。该疗法从患者体内提取肿瘤组织并分离出浸润淋巴细胞,体外扩增并增强其抗肿瘤活性,再回输患者体内,帮助其识别并清除肿瘤细胞,已被用于治疗皮肤黑色素瘤等癌症。树突状细胞(dendritic cell, DC)作为重要的抗原呈递细胞,在免疫细胞治疗领域也备受关注。从患者体内提取DC后为其加载肿瘤抗原,再注射回体内,激活人体自身免疫系统,使其更有效地识别和清除癌细胞,可用于黑色素瘤、肺癌等多种癌症治疗。

免疫细胞治疗种类繁多,但临床疗效不一,主要挑战在于其特异性问题。直到2014年,嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T cell)疗法取得临床突破,使免疫细胞治疗迎来了“爆发”式发展阶段。CAR-T细胞作为当前极具前景的免疫细胞疗法之一,其操作流程为:先提取患者T细胞,借助基因工程技术为其转导能识别肿瘤细胞表面特定抗原的嵌合抗原受体,经体外扩增后回输患者体内。改造后的T细胞可在体内增殖并精准攻击肿瘤细胞,常用于治疗急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤等部分血液肿瘤,近期也被报道在自身免疫性疾病中具有显著疗效。T细胞受体工程化T细胞(T cell receptor-engineered T cell, TCR-T)疗法同样是一种重要的免疫细胞治疗手段,通过改造T细胞受体,使其能够识别肿瘤细胞表面或内部特定抗原并激活T细胞对肿瘤细胞发起攻击。其优势在于可识别肿瘤细胞表面的肿瘤特异性抗原。自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)作为体内免疫细胞的第一道防线,也备受关注。通过采集患者或健康供体NK细胞,体外扩增、激活后回输患者体内,这些增强的NK细胞能非特异性识别并迅速杀伤肿瘤细胞或病毒感染的细胞,为血液肿瘤或实体瘤治疗提供了

新策略。此外,嵌合抗原受体的修饰策略也可用于NK、巨噬细胞等免疫细胞,这进一步拓展了免疫细胞治疗的应用范围。

干细胞治疗。造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)移植是当下最成熟、应用最广的一类干细胞治疗手段。通过移植健康供者骨髓、外周血或脐带血的HSC,重建患者造血和免疫系统,主要用于白血病、淋巴瘤、再生障碍性贫血等血液系统疾病,以及部分遗传性免疫缺陷疾病的治疗。间充质细胞(mesenchymal stem/stromal cell, MSC)具备较强的免疫调节、抗炎、分化及修复能力,能够分化为多种细胞类型,因而广泛应用于骨关节损伤、心血管疾病、神经损伤等疾病领域。它可通过分泌生长因子(如VEGF、EGF)促进血管生成、减少瘢痕形成等^[7],也是目前普遍开展临床研究的干细胞之一。

多能干细胞衍生物细胞治疗。多能干细胞主要包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)。iPSC经定向诱导后可分化为特定功能细胞,如心肌细胞、神经元细胞、胰岛 β 细胞等,进而修复或替换受损组织或器官以治疗疾病。多能干细胞衍生的皮肤细胞(如角质形成细胞、成纤维细胞)已广泛用于烧伤、慢性伤口和皮肤溃疡的治疗。iPSC来源的视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)经临床试验证实可显著改善患者视功能。例如,2021年日本一项临床试验表明,iPSC-RPE移植可稳定黄斑区病变并部分恢复视力^[8]。2022年,WANG等^[9]首次实现人iPSC高效分化为功能成熟的胰岛细胞,并在灵长类糖尿病模型中验证其疗效。2023年,该团队进一步开发“腹直肌前鞘下移植”策略,实现胰岛细胞长期存活与功能维持。2024年,团队启动首例1型糖尿病患者的临床研究,患者接受自体iPSC分化胰岛移植后,完全脱离胰岛素治疗超过1年^[9]。

其他成体细胞治疗。肝脏细胞、皮肤细胞、视网膜细胞等也可用于多种疾病治疗。肝脏细胞可用于肝脏损伤修复。皮肤表层的角质形成细胞可修复皮肤损伤或治疗烧伤、创伤等。视网膜细胞移植(如RPE细胞、光感受器细胞)是治疗遗传性视网膜病变(如黄斑变性、Leber先天性黑蒙)的前沿策略。

1.1.2 细胞治疗临床应用 我国细胞治疗起步虽晚,但进展显著。自“十三五”规划将其纳入国家发展战略以来,政府加大政策扶持和资金投入,细胞治

疗研究及监管体系逐步完善^[10],尤其在CAR-T细胞治疗领域,我国研究水平已跻身国际前列^[11]。截至2025年7月,我国有72项探索性试验、15项确证性试验正在推进,7项新药上市申请(new drug application, NDA)处于审评阶段,7款产品已获批上市,另有45项临床试验申请(investigational new drug, IND)获批待启动。干细胞疗法领域共有87项探索性试验、3项确证性试验正在开展,44项IND申请获批,其中MSC因取材便捷、免疫原性低、无伦理争议等优势,成为干细胞临床试验中最常用的细胞类型。今年1月初,1款用于治疗移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的艾米迈托赛注射液(MSC产品)正式获批上市^[12]。以下按疾病分类介绍其优势细胞疗法。

(1) 肿瘤。CAR-T细胞疗法是血液系统恶性肿瘤治疗首选技术^[13],取得突破性进展,成为资本与产业关注焦点。2021年6月,复星凯特的阿基仑赛注射液获中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准,标志我国CAR-T细胞药品实现突破^[14];2022年,传奇生物科技股份有限公司与杨森制药有限公司联合开发的西达基奥仑赛获美国FDA(Food and Drug Administration)批准,成为国产首个在美国获批上市的靶向BCMA的CAR-T细胞药品;2023年,合源生物科技(天津)有限公司的纳基奥仑赛注射液(源瑞达[®])获批上市,是我国首个具有自主知识产权的CD19 CAR-T细胞药品,用于治疗成人复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病;2025年,上海恒润达生生物科技股份有限公司的雷尼基奥仑赛注射液获NMPA批准上市,用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤,成为国内第四款上市的同类CAR-T产品,推动我国CAR-T细胞治疗进一步发展^[15]。尽管CAR-T细胞在血液肿瘤中取得革命性成功,但临床应用存在安全性挑战,主要是细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征。如何有效预测、管理这些毒副反应,克服肿瘤抗原丢失、T细胞耗竭等导致的疗效异质性和复发问题,是当前研究核心焦点和亟待解决的问题。

(2) 神经系统疾病。近年来,干细胞在治疗帕金森病、脊髓损伤等中枢神经系统疾病中正由实验室迈向临床,初步展现出神经功能修复的潜力,证实其可行性与安全性^[16]。神经干细胞和MSC是主要细胞类型,神经干细胞通过多种神经营养因子旁分泌效

应,可促进神经元细胞存活与功能恢复;同时,干细胞可分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞等,替代受损神经细胞^[17]。此外,2025年,日本京都大学与美国纪念斯隆凯特林癌症中心研究团队同期在*Nature*发表研究,显示人iPSC和ESC来源的多巴胺能神经元前体细胞治疗帕金森病临床试验均具有安全性和积极获益^[18-19]。

(3) 心血管疾病。MSC为心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病治疗提供新策略^[20],其免疫调节、抗炎、抗纤维化、促进血管形成和抗心肌细胞凋亡等特性是关键机制^[21]。MSC通过旁分泌作用释放多种细胞因子和外泌体,改善心脏微环境,促进心肌再生和修复^[22]。合理的细胞输注策略和治疗方案可显著改善心脏结构与功能,带来临床治疗新途径^[23]。2025年,德国哥廷根大学在心力衰竭治疗领域取得重大突破,研究团队首次开展人体临床试验,植入iPSC来源的心肌细胞和基质细胞构建的工程化心肌(engineered heart muscle, EHM)同种异体移植,使晚期心力衰竭患者实现了心肌再生,展示了干细胞再生医学在心脏修复领域的巨大潜力,为创新疗法开发奠定了基础^[24]。

(4) 免疫性疾病。CAR-T细胞在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病中也展现出巨大潜力^[25]。其可靶向B细胞表面CD19抗原,深度耗竭致病性B细胞,减少自身抗体产生以缓解症状^[26],疗效与安全性良好。同时,干细胞治疗策略也取得进展。如铂生卓越生物科技(北京)有限公司研发的艾米迈托赛(人脐带MSC)注射液,可治疗14岁以上消化受累为主且激素治疗失败的急性GVHD^[27],通过免疫调节发挥作用,为特定免疫性疾病提供新干预途径。2024年,WANG等^[28]启动首例1型糖尿病患者临床研究,患者接受自体体细胞诱导为多能干细胞(cell-induced pluripotent stem cells, CiPSCs)再分化胰岛细胞移植后,完全脱离胰岛素治疗超过1年。2025年,“异体人再生胰岛注射液(E-islet 01)”正式获得NMPA临床试验默示许可,这是全球第二、中国首个获批的异体通用型再生胰岛产品,为全球1型糖尿病患者带来功能性治愈希望。

1.1.3 细胞治疗技术前沿 细胞治疗技术不断突破,CAR-T细胞疗法作为成熟的基因工程化免疫治疗代表,在多种难治复发性B细胞恶性肿瘤中显著提升长期完全缓解率,还拓展至系统性红斑狼疮

等自身免疫及部分神经免疫性疾病,为“疾病免疫重启”开辟新路径^[29]。当下,一方面优化CAR结构、工艺平台并扩展适应证,多款新一代靶向CD19或BCMA的CAR-T细胞产品获批或进入后期临床试验;另一方面,通用型(allogeneic) CAR-T细胞及体内CAR-T(*in vivo* CAR-T)细胞在研管线增多,试图利用健康供者细胞,或通过体内直接基因递送,缩短制备周期、降低成本、提升临床可及性^[30-31]。在细胞来源与靶点上,CAR-NK/T细胞及靶向BAFF-R/BCMA/TACI等受体的CAR-B细胞疗法,在CD19阳性B细胞恶性肿瘤和自身免疫性疾病动物模型及早期临床试验中,也展现良好抗肿瘤与免疫重塑潜力^[32-33]。

此外,合成生物学催生一系列“人工受体”设计,是下一代细胞治疗的重要方向。典型策略有:①合成Notch受体(synNotch),将识别特定抗原的胞外结构域与可编程转录因子相连,使T细胞识别第一抗原后诱导表达第二个CAR、细胞因子或免疫调节分子,实现空间与时间受控的“级联式”反应,提高T细胞在抗原异质性实体瘤中的精确性;②逻辑门CAR与抑制型CAR(iCAR),在胞内信号域组合共刺激、共抑制模件,或引入可药物调控的二聚化结构,构建AND/OR/NOT等逻辑门,实现“仅在双阳性肿瘤细胞上激活”、“遇安全组织即关闭”等复杂决策,降低“靶向非肿瘤”毒性并减轻T细胞耗竭^[34]。

与此同时,人工转录因子与基因线路(gene circuits)为细胞治疗带来更精细的“软件层”调控。人工转录因子多基于锌指、TALE或dCas9/CRISPR等平台,将DNA结合结构域与转录激活/抑制结构域模块化重组,能在T细胞内选择性上调利于持久应答的记忆表型、代谢重编程等基因,或下调致耗竭与毒性的关键信号通路,在不改变抗原靶点前提下提升CAR-T细胞功能与安全窗^[35]。基因线路通过多重启动子、感应元件和反馈回路构建细胞内“逻辑电路”,实现抗原逻辑识别(AND/OR/XOR)、微环境信号响应性表达(如炎症或低氧环境增强效应功能),以及外源小分子或物理信号精确控制的自杀开关和可逆“开-关”系统,逐渐形成“半自主”甚至“自适应”的下一代细胞治疗平台^[36]。

免疫兼容策略是推动“现货型”细胞治疗临床转化的另一关键前沿。针对供者来源CAR-T/CAR-NK细胞或iPSC衍生细胞易被受者免疫排斥问题,当

表1 细胞治疗在不同疾病领域的代表性临床应用概览
Table 1 Representative clinical applications of cell therapy by disease area

疾病领域 Diseases	代表性疾病/ 适应证 Representative diseases/ indications	主要细胞类型/ 治疗策略 Primary cell types/thera- peutic strategies	临床研究进展 (以机理为主) Clinical advances (mechanisms)	代表性 产品/研究 Representative products/studies
Hematologi- cal malig- nancies and immunode- ficiencies	Acute leukemia, lymphoma, aplastic anemia, certain hereditary immunodeficien- cies	HSC transplantation, CAR-T, CAR-NK, iPSC- derived cells, etc.	HSC transplantation has become the standard of care. As of July 2025, numerous CAR-T products have been approved, with mul- tiple registrational trials under- way	Multiple CD19/BCMA-targeted CAR-T cell therapies have been approved
Neurologi- cal diseases	Parkinson’s disease, spinal cord injury, and other CNS disorders	Neural stem/progenitor cells, MSCs, iPSC/ESC- derived neurons, etc.	Multicenter phase I/II clinical tri- als have demonstrated improve- ments in tremor, motor function, and quality of life	Clinical trials evaluating autolo- gous MSCs or similar cell-based drugs for cardiac repair are ongo- ing domestically and internation- ally
Cardio- vascular diseases	Myocardial infarction, heart failure, etc.	MSCs, Autologous myo- genic stem cells, iPSC- derived cardiomyocytes, etc.	Several phase I/II studies indicate improved cardiac function and reduced scar size. Combination therapies with stem cells and drugs/interventions are under exploration	Multiple phase I/II studies report improvements in cardiac func- tion and reduction in scar size. Combinations of stem cells with drugs/interventional therapies are being explored
Autoim- mune diseases and graft-versus- host disease	SLE (systemic lupus erythematosus), RA (rheu- matoid arthritis), steroid- refractory acute GVHD	CD19 CAR-T cells, MSCs, etc.	CAR-T cell therapy for SLE can achieve relatively durable remission. Temcell® (emcysetal) is approved for steroid-refractory acute GVHD	The first MSC product (Temcell/ emcysetal) has been approved for marketing
Dermato- logical & ophthal- mological disorders	Burns, chronic wounds, skin ulcers; macular de- generation, genetic retinal diseases such as LCA (leber congenital amaurosis)	Skin stem cells, limbal progenitor cells, fibroblasts, RPE cells, photoreceptor cells (mostly iPSC/ESC- derived)	Stem cell-derived skin progenitor cells have entered clinical appli- cation; RPE or iPSC/ESC-derived RPE cell transplantation shows initial improvements, with some trials completing phase I/II	Stem cell-derived skin progeni- tor cells or fibroblasts for chronic wound repair; iPSC-derived RPE cell transplantation improves visual function in patients with genetic retinal diseases
Meta- bolic and endocrine diseases	Diabetes, etc.	iPSC/ESC-derived pancre- atic beta cells	iPSC-derived pancreatic islet cells demonstrate long-term survival and function in primate models of diabetes; preclinical studies on autologous GIPS-islet cell transplantation have been completed in China	The allogeneic human regenera- tive islet injection (E-islet 01) has officially received clinical trial implied permission from the NMPA

前主要路径有：①用CRISPR/Cas等基因编辑技术敲除TCRα链或CD3复合体关键亚基，降低GVHD风险；②敲除HLA-I/II分子并过表达HLA-E、HLA-G或“别吃我”信号CD47，构建低免疫原性或“隐身”细胞，促进其在异基因宿主体内的存活和增强其功能；③在iPSC水平多基因编辑，建立可批量分化为CAR-T/CAR-NK细胞或组织修复细胞的“通用型”细胞库，部分产品已进入血液肿瘤和中枢神经系统疾病早期

临床研究^[37]。以SC291为代表的低免疫原性通用型CD19 CAR-T细胞，通过HLA敲除并过表达CD47等策略，在I期临床研究中初步证明异基因环境耐受性好且有一定疗效，为大规模标准化生产提供可行范式^[38]。

需要强调的是，细胞治疗技术在多疾病领域潜力巨大，但与传统小分子或生物药相比，细胞药物作为“活”的药物，监管要求特殊，治疗效果往往需要

对患者进行长期安全性跟踪^[39]。各国监管机构如NMPA普遍要求多年甚至15年以上长期随访,系统评估插入性突变、继发恶性肿瘤及迟发自身免疫反应等潜在风险,用真实世界数据持续验证上市后安全性与有效性^[40]。因此,对治疗遗传性疾病或可长期表达的基因疗法产品,更需评估患者长期疗效和安全性。

此外,CGT产品生产工艺复杂,需严格标准化验证。如CAR-T细胞生产历经细胞采集、分离、基因修饰、扩增等关键步骤,各环节均需通过严格工艺验证确保产品质量与一致性^[41](图1)。CGT产品质量控制需涵盖从原材料到成品全过程,要严格管控细胞来源、原材料质量并且可溯源,确保细胞活性和功能;对基因治疗产品,需严格检测病毒载体滴度、纯度和活性等。NMPA要求CGT药物质量控制必须符合GMP标准,保障细胞产品安全性和有效性。

1.2 基因治疗

1.2.1 基因治疗定义与类型 基因治疗是前沿生物医学技术,旨在从分子层面修饰或调控细胞内基因表达,治疗遗传性及获得性疾病,核心是干预基因组以治愈或显著改善症状^[42]。目前,基因治疗主要有基因替代治疗、基因编辑治疗和RNA治疗等技术手段。

基因替代治疗: 向患者体内导入功能性基因,

补充或替代缺失、突变基因,恢复机体正常生理功能以治愈疾病。有效实施需要多个关键组分协同: 治疗基因的选择与设计要精准定位致病基因并设计合适替代基因; 选合适载体递送系统,安全高效将替代基因送至特定靶点; 确保基因特异性递送至目标组织细胞。其中,载体递送系统的选择和优化是核心技术。经多年发展,基因替代治疗从概念验证迈向实际应用,成为多种遗传性疾病的有效治疗手段,在视网膜疾病、血友病、神经系统疾病等领域成效显著。

基因编辑治疗: 以CRISPR/Cas9为代表的基因编辑技术,凭借精准的基因序列切割与修复能力,能在基因组中引入特定变化,修复致病突变或调节特定基因功能^[43]。该技术使基因精确编辑成为现实^[44],大大提升了治疗的安全性、疗效性和个性化水平,为癌症、地中海贫血、免疫缺陷等重大疾病治疗开辟新路径,前景广阔^[45]。

RNA治疗: 利用核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)分子预防、治疗或治愈疾病的革命性策略。其领域包含多种RNA分子,如小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)、信使RNA(messenger RNA, mRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)、反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)及用于CRISPR系统的引导RNA(guide RNA, gRNA)等,各具独特

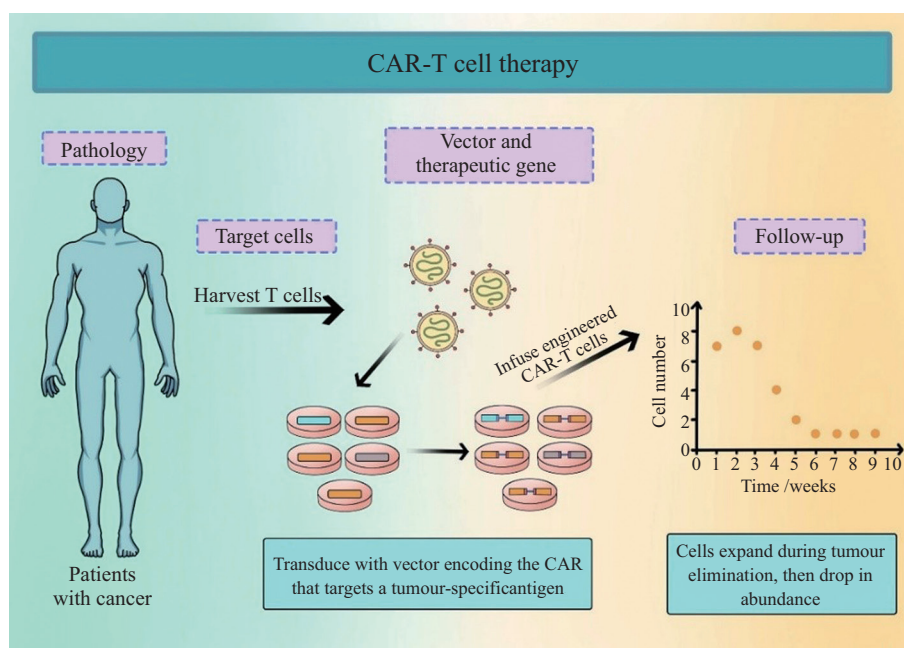


图1 CAR-T细胞制备、临床流程与随访要点

Fig.1 Key points of CAR-T cell preparation, clinical workflow, and follow-up

功能,可针对不同靶点精准调控。与传统药物相比,RNA药物优势明显,开发周期短,能快速响应治疗需求;靶点选择范围广,可作用于多种疾病靶点;设计模块化,便于定制且不受蛋白质结构限制,为疾病治疗提供更多可能。

1.2.2 基因治疗临床应用 基因治疗近年进展显著,在遗传性疾病、肿瘤、神经系统疾病及眼科疾病等领域前景广阔^[46]。

遗传性疾病: 基因治疗在遗传性单基因疾病领域,从早期重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)、 β 地中海贫血等概念验证阶段,逐步拓展至凝血障碍、运动神经元疾病和复杂免疫缺陷等多种适应证^[47]。目前,严重血友病A的腺相关病毒5(adeno-associated virus 5, AAV5)基因疗法Roctavian、血友病B的Hemgenix已在欧美获批。临床试验及上市后随访表明,单次静脉输注可使凝血因子水平长期显著高于基线,年出血率降低约60%~80%,随访达4~5年^[48]。在脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)领域,AAV9介导的SMN2基因替代疗法Zolgensma及优化后的Itivisma,可显著改善患儿运动功能,部分患者能独立坐、站、行走,近期Itivisma适应证拓展至2岁及以上患者,扩大受益人群^[49]。在免疫缺陷方面,针对Wiskott-Aldrich综合征的自体HSC基因治疗产品Waskyra于2025年获FDA批准,显著降低严重感染及中重度出血事件,体现慢病毒介导HSC基因替代在复杂免疫系统疾病中的长期疗效与安全性^[50-51]。此外,基于CRISPR/Cas9介导Fetal Hb再激活的Casgevy和基因添加疗法Lyfgenia获批用于镰状细胞病和 β 地中海贫血,多数患者一年以上随访中不再出现血管阻塞危象或输血依赖^[52],标志基因编辑治疗遗传性血液疾病从临床试验走向广泛应用。还有研究用CRISPR/Cas基因编辑技术去除胰岛 β 细胞表面可能引发免疫排斥的HLA相关蛋白,使供体胰岛 β 细胞在未用免疫抑制剂的I型糖尿病患者体内存活并发挥功能达12周^[53]。

肿瘤: 在肿瘤领域,以体外制备的CAR-T细胞为代表的传统基因修饰细胞疗法,在B细胞恶性肿瘤治疗中成效显著。然而,其依赖个体化采集、病毒转导及复杂的GMP生产流程,存在成本高、周期长、可及性差等问题。近年来,体内(*in vivo*) CAR工程化成为肿瘤基因治疗研究的重要前沿方向。该技术利用病毒或非病毒递送系统,直接在患者体内

对T细胞或其他免疫细胞进行基因编辑或转导,使其表达CAR以抗肿瘤,绕过传统体外制备流程^[54]。具体策略上,一种是用mRNA负载的靶向脂质纳米颗粒在体内递送CAR编码mRNA,实现T细胞短期、可调控的CAR表达。如美国团队构建的靶向离子化LNPs(lipid nanoparticles),能在小鼠体内特异性转染T细胞,诱导CD19-CAR表达并清除B细胞淋巴瘤模型中的肿瘤^[55]。Capstan等公司开发的靶向LNP-mRNA平台,在非人灵长类模型中可体内工程化CD8⁺ CAR-T细胞、深度耗竭B细胞,且可重复给药,其首个针对B细胞介导自身免疫病的*in vivo* CAR项目CPTX2309已进入临床I期^[56]。另一类策略是采用靶向T细胞的病毒载体或类病毒颗粒,在体内转导CAR基因,打造“体内CAR-T工厂”。例如,Kelonia公司开发的体内BCMA-CAR-T疗法KLN-1010,在临床前非人灵长类模型中显示出极佳的抗肿瘤活性,所有治疗个体均达到深度缓解且安全性良好。该疗法已于2025年初获得FDA批准开展首次人体I期临床试验,用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤;Interius BioTherapeutic开发的、基于工程化慢病毒载体的体内CAR-T/CAR-NK细胞疗法平台,可在体内产生抗CD19 CAR-T细胞,已被Kite(Gilead子公司)以约3.5亿美元收购,以推动相关肿瘤适应证开发^[54]。总体而言,*in vivo* CAR-T细胞技术通过体内基因递送与编辑直接重编程免疫细胞,有望大幅简化制备流程、降低成本并提升全球可及性。

神经系统疾病: 在神经系统疾病治疗中,基因治疗主要借助AAV介导中枢神经系统靶向递送及RNA干预策略,对致病基因或病理蛋白进行长期调控^[57]。以平滑肌肌动蛋白- α (α -smooth muscle actin, α -SMA)相关疾病为例,Zolgensma/Itivisma通过恢复SMN1功能,显著改善患儿运动发育与生存质量,最新研究显示鞘内给药对2~17岁患者运动里程碑改善同样有效^[58]。在神经退行性疾病领域,以AAV为载体的亨廷顿病基因沉默疗法(如AMT-130)在I/II期试验中呈现疾病进展减缓趋势,AAV靶向脑内递送的基因疗法也用于帕金森病、阿尔茨海默病等疾病的临床探索^[58]。这表明,基因治疗正从周围组织向血脑屏障后的中枢神经系统拓展。

眼部疾病: 眼部因眼球结构相对封闭、局部给药可控,成为体内基因治疗与基因编辑的重要先行领域。Luxturna作为首个针对RPE65突变的AAV2基

因疗法, 长期随访与真实世界研究显示患者暗适应和视野范围明显改善且维持多年^[59]。针对 CEP290 突变导致的 Leber 先天性黑蒙 10 型 (LCA10), EDIT-101 利用 AAV5 递送 SaCas9 及 gRNA, 在视网膜内直接进行 CRISPR 基因编辑, I/II 期 BRILLIANCE 试验中部分患者最佳矫正视力显著提高, 为体内 CRISPR 编辑在人类眼部的安全性和有效性提供关键证据^[60]。此外, 多种针对不同致病基因或采用“基因非依赖”策略的视网膜基因治疗/编辑项目正在推进, 为遗传性视网膜病变构建了丰富管线。综上, 基因治疗在不同疾病领域的代表性临床应用见表 2。

1.2.3 基因治疗技术前沿 近年来, 基因治疗技术突破显著, 在递送与基因编辑领域成果突出^[61]。2023 年, 基因治疗递送技术关键进展不断, 新型病毒载体和脂质纳米颗粒创新成亮点^[62]。斯坦福大学团队开发出 SELECTIV 模型系统, 该系统能通过调节编码 AAV 受体基因表达, 精准递送至特定组织或细胞^[63]。同时, CRISPR 等基因编辑技术迅猛发展, 为基因治疗提供更精准高效手段^[64]。近期, 在动物实验中成功实现体内基因编辑, 这是未来基因治疗的终极目标。基因治疗分 *in vivo* 与体外 (*ex vivo*) 两大路径, 随着递送和基因编辑技术优化, 临床转化加速, 有望为更多患者带来治愈希望 (图 2)。

2 CGT 临床试验现状

2.1 临床试验阶段与治疗途径

临床试验多聚焦于 I~III 期: I 期主要考察药物安全性、耐受性及剂量选择, 通常先在少数健康志愿者或特定疾病患者中开展; II 期重点评估疗效并进一步确认安全性, 在更大患者群体中进行, 以明确药物有效性与适应症; III 期在大规模患者中评估药物长期效果与副作用, 为申请上市提供依据。产品获上市许可后, 还需通过 IV 期试验、上市后观察性研究或重点监测等收集真实世界有效性及安全性信息, 并借助药品定期安全性更新报告 (periodic safety update report, PSUR) 或药品再注册等与监管部门沟通。

在细胞治疗领域, 截至 2025 年 10 月, 全球有 766 项临床试验在研, 广泛分布于 I~III 期。其中, I 期和 II 期试验均有 268 项, 凸显细胞治疗在早期探索与初步疗效验证阶段的活跃。同时, III 期试验达 74 项, 表明部分方案已进入后期验证阶段, 展现细胞治疗从基

础研究向临床转化的良好态势, 为多种疾病治疗带来新希望。在基因治疗领域, 截至 2025 年 10 月, 全球共有 444 项临床试验正在开展。其 I/II 期试验有 171 项, 早期联合研究突出, 这或因基因治疗技术需在早期结合不同目的, 探索基因编辑、递送等关键技术的安全性与初步效果。此外, III 期试验有 46 项, 说明部分基因治疗产品积极开展后期试验, 致力于攻克遗传性等难治性疾病, 为患者提供根治机会。基于细胞的肿瘤免疫疗法 (cell-based immuno-oncology, CBIO) 共计 716 项 (图 3)。

总体来看, CGT 领域临床试验呈现蓬勃发展景象。细胞治疗与基因治疗各有特点、彼此促进, 携手推动再生医学朝着更精准、高效的方向前行, 为攻克诸多医学难题筑牢技术与研究根基。

2.2 临床试验阶段与地域分布

从地区维度看, 截至 2025 年 10 月, CGT 在研临床试验呈现明显的区域集中特征。亚太地区在 I 期 (395 项)、I/II 期 (172 项)、II 期 (189 项)、III 期 (74 项) 均有大量 CGT 相关试验, 尤其在早期阶段试验数量远超其他地区, 成为 CGT 临床研究的重要阵地; 北美地区紧随其后, I 期 (360 项)、I/II 期 (208 项)、II 期 (191 项)、III 期 (71 项) 试验数量稳定, 且后期阶段试验推进有序; 欧洲地区各阶段试验数量相对较少, I 期 (56 项)、I/II 期 (99 项)、II 期 (76 项)、III 期 (63 项) 试验规模有限 (图 4)。这一分布反映出亚太与北美已成为全球 CGT 临床试验的核心区域, 推动着 CGT 疗法的临床转化进程。

2.3 CGT 临床试验与适应症

2.3.1 肿瘤治疗 截至 2025 年 10 月, 在肿瘤治疗中, CGT 各治疗方式的研究重点与优势领域清晰可见。细胞治疗在肿瘤领域表现突出, 血液瘤 (246 项) 和实体瘤 (135 项) 试验数量均排名前列, 突显了细胞治疗作为肿瘤 CGT 治疗的核心方式; 基因治疗在实体瘤 (23 项) 试验中数量领先, 液体瘤 (6 项) 试验较少, 显示其在实体瘤治疗中的探索侧重; CBIO 在肿瘤领域也表现突出, 血液瘤 (441 项) 和实体瘤 (254 项), 其作为技术支撑领域, 为细胞治疗与基因治疗的肿瘤研究提供保障; 组织工程在肿瘤领域仅 12 项试验, 作用较为有限。在非肿瘤领域, 细胞治疗 (376 项) 和基因治疗 (415 项) 均有较多试验, 说明 CGT 正逐步向非肿瘤适应症拓展 (图 5)。尽管如此, 肿瘤治疗仍是当前 CGT 最核心的研究方向。

表2 基因治疗在不同疾病领域的代表性临床应用概览

Table 2 Representative clinical applications of gene therapy by disease area

疾病类型 Disease category	代表产品/项目 Representative product/project	技术类型 Technology type	载体/递送方式 Vector/delivery method	体内/体外路径 <i>In vivo/ex vivo</i> route	关键临床进展概述(示例) Overview of key clinical progress (examples)
Hemophilia A	Roctavian (valoctocogene roxaparvovec)	Gene replacement	AAV5 liver-targeted infusion	<i>In vivo</i>	FDA-approved in 2023. A single infusion leads to sustained increase in FVIII activity and a significant reduction in annualized bleeding rate
Hemophilia B	Hemgenix (etranacogene dezaparvovec)	Gene replacement	AAV5 liver-targeted infusion	<i>In vivo</i>	Approved in 2022. Four-five year follow-up data show stable FIX expression and an approximate >60% reduction in annual bleeding rate
SMA (spinal muscular atrophy)	Zolgensma/itvisma	Gene replacement	AAV9 targeting motor neurons (intravenous or intrathecal)	<i>In vivo</i>	A one-time treatment significantly improves motor milestones. Recent label extension includes patients ≥2 years of age
Rare immunodeficiency (WAS)	Waskyra (etuvetigene autotemcel)	Gene replacement	Lentiviral vector transduction of autologous HSCs	<i>Ex vivo</i>	Approved in 2025. Associated with approximately 90% reduction in severe infections and significant reduction in moderate-to-severe bleeding events
Sickle cell disease/ β-thalassemia	Casgevy/lyfgenia	Gene editing/ gene addition	CRISPR-Cas9 or lentiviral transduction of HSCs	<i>Ex vivo</i>	First CRISPR-based gene-editing therapies approved in 2023. Majority of patients achieve transfusion-independence and freedom from vaso-occlusive crises
Inherited retinal dystrophy	Luxturna; EDIT-101	Gene replacement/gene editing	AAV2 subretinal injection; AAV5 +CRISPR <i>in vivo</i> editing	<i>In vivo</i>	Long-term follow-up of Luxturna confirms durable visual function improvement. EDIT-101 demonstrates that <i>in vivo</i> CRISPR editing can improve vision in some patients with LCA10

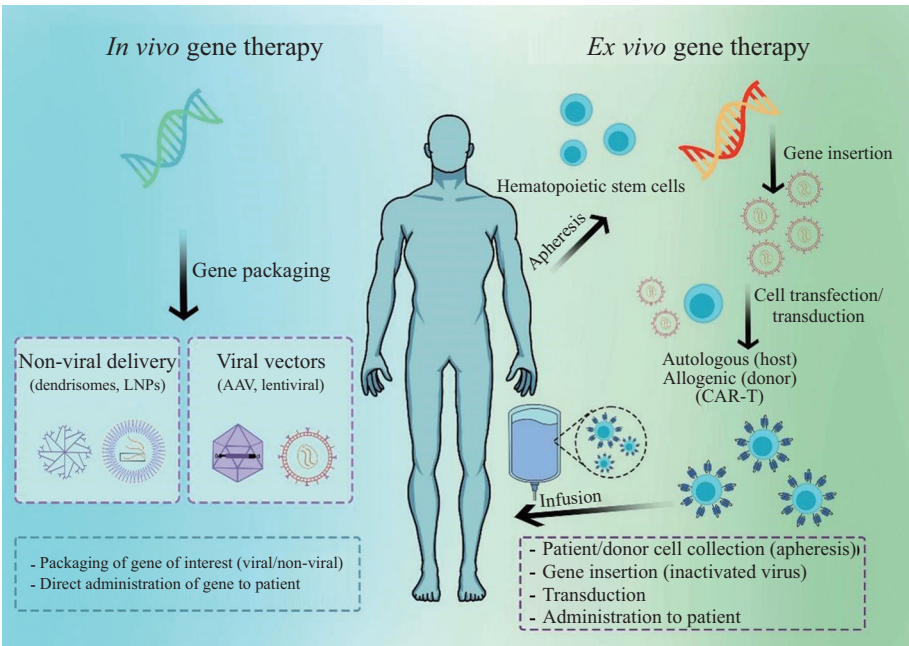


图2 体内与体外基因治疗的路径与递送策略

Fig.2 *In vivo* and *ex vivo* gene therapy approaches and delivery strategies

2.3.2 罕见病治疗 从疾病发病率角度, CGT在研临床试验兼顾罕见病与常见病治疗需求。在罕见病领域, CGT I期试验达322项, III期试验66项, 早期探索与后期验证均有显著投入, 契合CGT在罕见病治疗中的独特优势; 常见病领域I期试验289项、III期试验76项, 试验规模与罕见病接近, 表明CGT也在向高发疾病治疗领域拓展; 同时覆盖罕见病与常见病的“双领域”试验(I期216项、III期6项)数量相对较少(图6)。整体来看, CGT临床试验在罕见病治疗中展

现出明显优势, 同时也在常见病领域逐步发力, 拓宽了CGT治疗应用范围。

2.4 临床试验的进展与突破方向

2025年第一季度, 全球CGT领域呈现“技术创新深化、适应证拓宽、监管加速、资本聚焦”态势, 体内疗法与多疾病领域突破为行业添活力, 有望推动CGT从“罕见病治疗手段”向“广泛疾病解决方案”转型, 加速临床价值向商业化价值转化。

在技术创新上: *in vivo*基因编辑是代表性突破

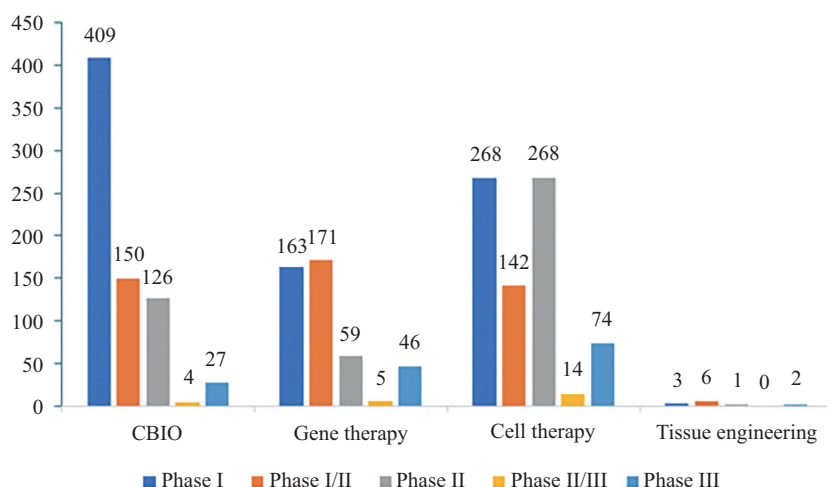


图3 按治疗途径和阶段进行的临床试验(数据来源: 根据截至2025年10月的ClinicalTrials.gov和ChiCTR数据库, 使用关键词“cell therapy”、“gene therapy”等检索并整理所得)

Fig.3 Clinical trials by therapeutic approach and phase (data source: searched and compiled from ClinicalTrials.gov and ChiCTR databases as of October 2025 using keywords such as “cell therapy” and “gene therapy”)

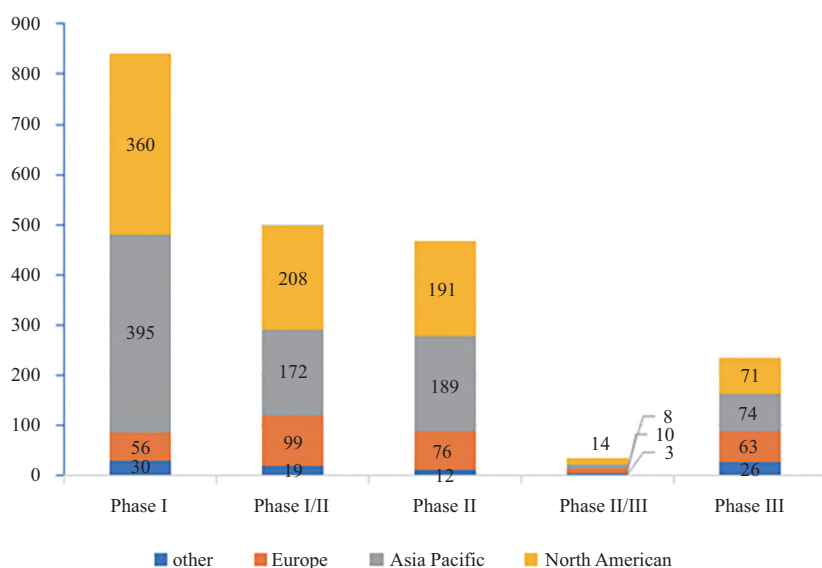


图4 按阶段和地区划分的在研临床试验(数据来源: 根据截至2025年10月的ClinicalTrials.gov和ChiCTR数据库, 使用关键词“cell therapy”、“gene therapy”等检索并整理所得)

Fig.4 Clinical trials by phase and region (data source: searched and compiled from ClinicalTrials.gov and ChiCTR databases as of October 2025 using keywords such as “cell therapy” and “gene therapy”)

方向之一,细胞疗法也向“通用化、在体化和可编程化”演化,形成CGT技术谱系共进格局。体内基因编辑方面,YolTech Therapeutics启动骨髓靶向的YOLT-204临床试验,用于输血依赖型 β -地中海贫血,尝试体内编辑诱导胎儿血红蛋白表达以实现功能性治愈;Intellia Therapeutics的NTLA-2002作为针对遗传性血管性水肿的体内CRISPR疗法,I/II期试验显示良好安全性及发作频率降低,推进至全球III期HAELO研究;Beam Therapeutics的BEAM-302体内碱基编辑疗法在 α -1抗胰蛋白酶缺乏症I/II期试验中,首次证实可纠正致病突变并提高功能性AAT水

平。在细胞疗法技术创新上,突破不局限于传统自体CAR-T。Interius BioTherapeutics的INT2104开展在体CAR基因疗法临床探索,静脉给药使患者体内产生针对CD20的CAR-T/CAR-NK细胞,有望简化B细胞恶性肿瘤治疗流程;通用/现货型CAR-T、CAR-NK细胞及基于iPSC的通用细胞产品加速推进。以帕金森病为例,Bayer/BlueRock的bemdaneprocet在I期试验18个月随访中安全性良好,计划进入III期关键性试验。Aspen Neuroscience的ANPD001在I/II期ASPIRO研究中展现安全性及运动症状改善信号。多学科交叉重塑CGT产品形态,Sana Biotechnology的免疫

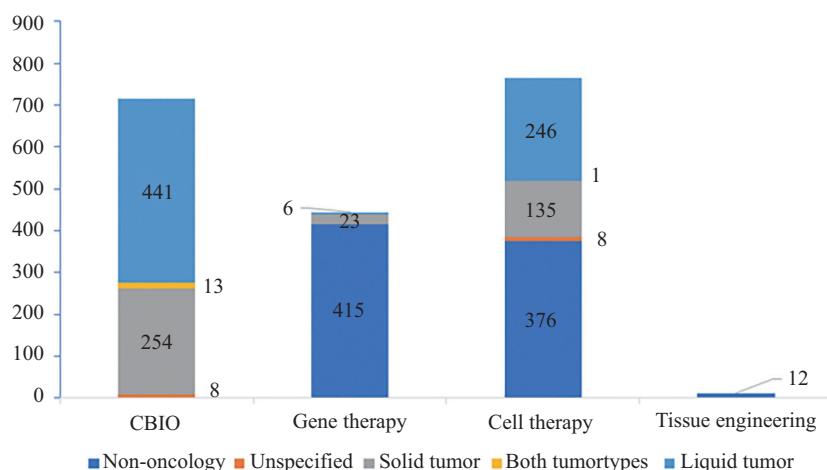


图5 按治疗方式和肿瘤适应证及肿瘤类型划分的在研临床试验(数据来源:根据截至2025年10月的ClinicalTrials.gov和ChiCTR数据库,使用关键词“cell therapy”、“gene therapy”等检索并整理所得)

Fig.5 Clinical trials by therapeutic modality, tumor indication, and tumor type (data source: searched and compiled from ClinicalTrials.gov and ChiCTR databases as of October 2025 using keywords such as “cell therapy” and “gene therapy”)

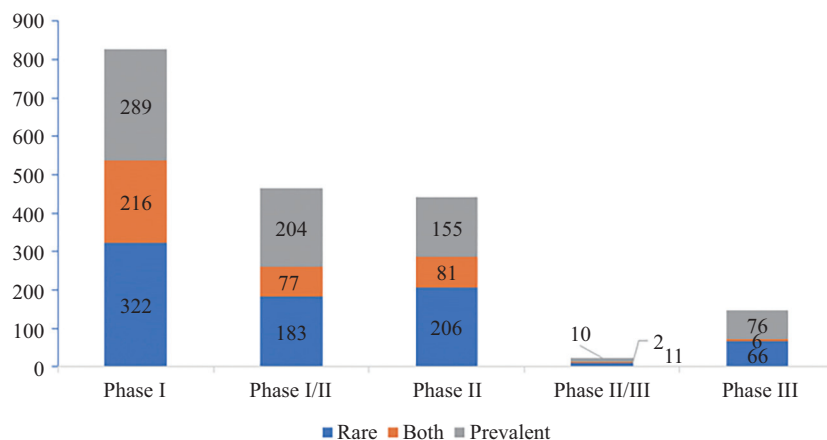


图6 按阶段和疾病发病率划分的在研临床试验(数据来源:根据截至2025年10月的ClinicalTrials.gov和ChiCTR数据库,使用关键词“cell therapy”、“gene therapy”等检索并整理所得)

Fig.6 Clinical trials in progress by phase for common and rare diseases (data source: searched and compiled from ClinicalTrials.gov and ChiCTR databases as of October 2025 using keywords such as “cell therapy” and “gene therapy”)

“隐形”胰岛细胞移植研究, 无需系统性免疫抑制即可持续分泌胰岛素, 为SC451疗法奠定基础; 中国企业石药集团开发的在研产品SYS6020, 采用mRNA-LNP(脂质纳米粒)递送技术实现体内对细胞的重编程。该产品作为全球首个进入临床阶段的mRNA-LNP细胞治疗产品, 正积极探索交叉模式。此外, 国内外对基因治疗基础研究与监管模式的系统梳理, 为后续临床试验设计和风险控制提供指引^[65]。

在适应证拓展方面, CGT边界沿两条主线外延: 一是从极罕见单基因疾病拓展至更大人群的遗传性及获得性疾病; 二是从血液肿瘤领域突破至自身免疫病、纤维化及神经退行性疾病等高负担慢病。在单基因血液病领域, CRISPR基因编辑疗法从成人高危人群迈向更年轻患者。Casgevy先后获英国MHRA、EMA及FDA批准用于12岁及以上重度镰状细胞病和输血依赖型 β -地中海贫血。Waskyra作为Wiskott-Aldrich综合征的造血干细胞基因疗法于2025年获FDA批准, 标志针对复杂免疫缺陷性罕见病的基因疗法渐趋成熟。在神经系统和肌肉疾病方面, Bayer/BlueRock联合研发的针对帕金森病的细胞疗法候选药物bemdaneprocel已进入全球III期临床试验, Aspen的ANPD001和Bayer旗下AskBio的AB-1005分别在帕金森病相关II期试验中积累早期安全性与有效性信号。在肌营养不良领域, Solid Biosciences的SGT-003基因疗法在I/II期试验中显示出提升抗肌萎缩蛋白表达水平的潜力, 提示其可能改善患者肌肉功能, 但出现安全性问题导致该疗法临床研究被搁置, 凸显此类疗法“高风险-高收益”特征。更具突破性的是, CAR-T细胞疗法从血液肿瘤跨入自身免疫及纤维化疾病领域。多项研究证实, 靶向CD19或BCMA的CAR-T在难治性自身免疫病患者中可诱导持久B细胞清除和深度缓解, 部分患者停药缓解^[66]。纤维化方向, 针对成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)的CAR-T在动物模型中减轻心肌纤维化、改善心功能, 基于mRNA的短暂CAR-T平台被视为向非肿瘤适应证推广的有前景路径^[67]。这表明CAR-T从“杀瘤工具”演变为“可编程免疫重塑平台”, 向自免与纤维化疾病扩展更具“后期突破”内涵。

在监管审批方面: 随着CGT领域迅猛发展, 部分CGT药物已通过监管审批上市, 成为治疗某些疾病的重要手段。如Kymriah和Yescarta是首批获FDA

批准的CAR-T细胞疗法, 分别用于治疗特定的白血病、淋巴瘤以及大B细胞淋巴瘤; Zolgensma是治疗SMA的基因治疗药物, 为全球最昂贵药物之一, 可一次性改善患者生命质量; Luxturna是首个获FDA批准的体内基因疗法, 用于治疗罕见遗传性视网膜病(Leber遗传性视网膜病)。随着技术进步, 预计更多CGT药物将进入市场, 改变治疗格局。

3 中国与全球CGT对比分析

3.1 中国CGT药物研发现状

近年来, 国家出台多项鼓励措施, 加速细胞与基因治疗的临床应用。2024年, 国家药监局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)登记细胞和基因治疗类首次临床试验115项, 较2023年的81项增长42.0%, 其中细胞治疗类62个品种登记75项(占65.2%), 基因治疗40项(占34.8%)。截至2025年第二季度, CDE已接收765项CGT领域新药临床试验(IND)申请, 553项获批^[68]。IND终止率持续降低, 反映申报数据质量提升及CDE前置指导成效。从研发阶段看, 截至2025年10月, 临床前项目占67%, I期临床9%、II期8%、III期4%、申请上市1%、批准上市4%, 晚期实体瘤I期临床66项、III期32项, 多发性骨髓瘤批准上市3项、申请上市2项。截至2025年11月, NMPA已批准10款CGT药物上市, 其中CAR-T疗法8款, 另有1款干细胞疗法(艾米迈托赛注射液)和1款基因疗法(重组腺相关病毒rAAV治疗中度血友病B)。

中国在CAR-T治疗领域成绩斐然, 已注册超300项CAR-T临床试验, 数量首超美国, 居全球首位^[69]。这得益于政府政策支持、科研机构与药企紧密合作及庞大临床需求, 标志中国在该前沿技术上快速发展、竞争力提升。随着更多创新疗法进入临床, 中国有望巩固全球CAR-T领域领导地位, 为全球患者提供更多治疗选择。

3.2 全球CGT药物研发现状

全球CGT市场正快速扩容, 获批上市药物数量持续增加。2024年统计显示, 已获批上市的CGT药物中, 细胞疗法占主导, 有60余款, 基因疗法、组织疗法及溶瘤病毒等近40款。据Precedence Research数据, 2025年全球CGT市场规模将超250.3亿美元, 预计2034年达1 174.6亿美元, 未来9年年复合增长率18.7%。2023年, 北美市场占全球CGT约50%份额,

居主导, 亚太和欧洲紧随其后。增长得益于技术突破、临床试验推进及获批产品增多, 众多 CGT 产品在肿瘤和罕见病治疗中疗效良好, 获市场认可^[70]。就 CAR-T 疗法市场格局而言, 全球获批上市药品增至 14 款 (中美各 7 款)。Yescarta 与 Tecartus 表现突出, 2024 年销售额达 19.73 亿美元, 既印证其高商业价值, 也体现适用场景持续拓宽。从肿瘤治疗延伸至自身免疫性疾病治疗, 从自体 CAR-T 向现货型异体通用 CAR-T 突破, 该疗法前景可期。

3.3 中外 CGT 对比分析

中外 CGT 药物研发在战略布局、政策支持与技术产业化等方面差异显著, 呈现不同发展重点与市场特征 (表 3)。全球 CGT 研发聚焦癌症治疗, CAR-T 和基因编辑技术应用广泛。中国在干细胞领域优势独特, 更注重再生医学应用, 在心血管、神经退行性及老龄化相关疾病研究上表现突出。

政策环境上, 中国近年持续优化生物医药创新生态, 出台多项国家支持政策, 加速 CGT 研发与审评。相比之下, 欧美地区则凭借长期的技术与法规积累, 建立了更为成熟的技术体系、质控标准和审批框架, 其研发与审批路径虽技术壁垒较高, 但周期和流程相对稳定。在此背景下, 中国企业的竞争优势主要体现在快速的技术转化能力与灵活的成本控制方面。

应用程度方面, 欧美 CAR-T 及基因治疗产品开发成熟, 多款药品获批并临床应用广泛。中国技术进展快, 但产业化面临技术转化、质控、标准、监管及市场准入等挑战。干细胞治疗领域, 中国借政策与市场需求, 形成研究与产业化协同发展态势。

4 CGT 药物研发面临的瓶颈与挑战

4.1 技术瓶颈

CGT 药物研究发展迅速, 但仍面临诸多技术挑战。其可重复性与质量标准化是巨大难题, CGT 治疗涉及的生物制剂生产复杂且易变^[71]。为保障治疗效果可控, 生产各环节, 如细胞来源、扩增、修饰, 以及试剂、耗材和原材料等, 都需建立统一标准规范, 实现全程可追溯。但目前生产技术和设备尚未完全达标, 给临床应用带来困难。

工艺与设备方面, 病毒载体短缺、生产规模化能力欠缺、放大时产品质量稳定性难保证, 是影响 CGT 可持续供给的现实瓶颈。研究表明, 不同培养

基、血清及工艺条件对 CAR-T 细胞扩增倍数、分化状态和体内抗肿瘤活性影响显著, 制备环节是决定疗效的关键, 并非“技术细节”^[72]。当前技术瓶颈并非“无法达标”, 产业需在快速推进临床的同时, 提前布局工艺放大、质控体系和比较性研究, 避免产品临近上市或放量时大规模调整工艺, 造成时间和成本双重损耗。

4.2 安全性挑战

CGT 药物的安全性问题贯穿产品全生命周期, 其核心在于技术路径本身潜在的生物学不确定性。除脱靶风险外, 体内基因编辑的递送效率、免疫原性、编辑后细胞长期存活与功能稳定性等, 关乎疗效与安全, 需长期随访评估。以 CRISPR/Cas9 为例, sgRNA 第 18-20 位碱基错配会形成稳定结构, 切割非目标 DNA, 致大片段缺失等问题, 激活致癌基因或抑制抑癌基因, 引发远期肿瘤^[73]。病毒载体递送虽提高转导效率, 但慢病毒等随机整合入宿主基因组, 可能破坏关键调控位点, 有插入突变隐患^[74]。体外基因修饰的 HSC 或影响生殖细胞, 致后代基因组改变与恶性克隆增殖。多数 CGT 临床试验入组规模小、随访短, 难以完全排除迟发性毒性。国际监管趋势是“长随访+真实世界证据”弥补不确定性, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 建议对受试者至少 5~15 年长期随访, 通过登记研究等持续监测。2019 年中国发布相关文件, 从多方面对基因和细胞治疗提出要求, 为长期安全性评估等奠定制度基础。当前对 CGT 安全性认识正从“单一不良事件”转向“系统性风险管理”, 关键是形成可复制的风险评估框架。

4.3 产业化与可及性瓶颈

CGT 治疗的高成本是重要瓶颈。虽在多种疾病治疗中潜力巨大, 但高端技术、设备及严格 GMP 生产环境使治疗费用高昂, 在一些国家和地区成为发展制约因素^[75]。

从实际市场数据显示, 多个已上市基因治疗产品真实世界使用人群低于预期。以 β -地中海贫血和镰状细胞病基因疗法为例, Zynteglo 与 Lyfgenia 在美国获批后, 完成治疗患者不足百例, 且治疗流程约 9 个月, 含多次干细胞采集、制备和移植等环节^[76]。“技术可行性与商业运营落地难”的矛盾, 影响企业可持续性。

美国辉瑞公司的 Beqvez 事件是典型的“反思样

表3 中国与全球CGT发展对比

Table 3 Comparative development of CGT in China and the rest of the world		
对比维度 Comparison dimension	中国CGT领域 China's CGT field	全球CGT领域(以欧美为主导) Global CGT field (primarily led by US/EU)
Primary R&D focus	Global leader in number of CAR-T therapy clinical trials, focused on oncology; significant advantages in the stem cell field, focusing on regenerative medicine applications with key deployments in cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, and aging-related diseases; gene therapy is in a rapid catch-up phase	Predominantly concentrated on cancer treatment, with widespread application of CAR-T and gene editing technologies; mature industrialization of CAR-T therapy, advancing towards autoimmune diseases and off-the-shelf allogeneic universal CAR-T technologies; parallel development across multiple tracks including gene therapy, tissue therapy, and oncolytic viruses
Clinical trial progress	In 2024, 115 new clinical trials were registered for the first time, a 42.0% increase from 2023 (75 cell therapy, 40 gene therapy); as of Q2 2025, 765 IND applications were received, 553 approved, with a consistently declining IND termination rate; over 300 CAR-T trials registered, surpassing the US for the first time; R&D stage: preclinical accounts for 67%, while late-stage and marketed products are relatively low (phase III: 4%, approved: 4%)	Mature clinical trial advancement with well-established regulatory frameworks; specific annual new trial numbers not mentioned, but overall R&D pipeline covers all stages; multiple phase III trials completed for CAR-T therapies with high commercial conversion efficiency; more cutting-edge technology exploration, with broad clinical trial deployment in areas like off-the-shelf CAR-T and combination gene-editing therapies
Approved drugs	As of August 2025, NMPA has approved 9 CGT drugs: 7 CAR-T therapies, 1 stem cell therapy (MSCs for steroid-refractory acute GVHD), and 1 gene therapy (rAAV for moderate hemophilia B)	Over 100 CGT drugs approved globally: 60+ cell therapies, nearly 40 gene therapies, tissue therapies, and oncolytic viruses; 14 CAR-T therapies approved worldwide (7 each in China and the US); core products like Yescarta and Tecartus have achieved scaled commercialization
Market scale & structure	Specific market size data not mentioned; huge market potential leveraging vast clinical demand; significant cost-control advantages with rapid technology translation by domestic companies	Market size projected to exceed \$25.03 billion in 2025, reaching \$117.46 billion by 2034 (CAGR 18.7%); regional Structure: North America leads (~50%), followed by Europe and Asia-Pacific; CAR-T therapy demonstrates high commercial value, with Yescarta and Tecartus sales reaching \$1.973 billion in 2024
Policy environment	Multiple national-level encouraging policies issued to accelerate R&D and clinical application; significant results from CDE's pre-submission guidance, with rapid review progress; continuous optimization of the innovation ecosystem, supporting collaboration between research institutions and pharmaceutical companies	Long-established, mature technology systems, quality control standards, and regulatory frameworks; standardized, transparent approval processes with predictable R&D cycles; high technological barriers, coupled with mature market access and healthcare reimbursement systems for innovative therapies
Industrialization challenges	Challenges in technology translation efficiency, quality control system refinement, standardization, clinical supervision specification, and market access coordination	High technological barriers, expensive R&D and production costs; long-term data still needed to validate the safety and efficacy of some cutting-edge technologies (e.g., universal CAR-T)
Core areas of strength	Global leader in number of CAR-T clinical trials; coordinated development of research and industrialization in stem cell therapy for regenerative medicine; high alignment of cost control with domestic clinical demand	Mature industrialization and broad clinical application of CAR-T and gene therapy products; strong leadership in technological innovation with leading deployment in cutting-edge technologies (off-the-shelf, multi-target therapies); extensive experience in quality control standards, regulatory systems, and market operations

本”。Beqvez作为中重度血友病B单次基因治疗产品，2024年获FDA批准，却仅在一年后辉瑞就宣布终止其全球开发与商业化，原因包括患者及医生兴趣低、成本高和给药流程复杂等。这表明，即便技术和监管成功，若无法平衡支付方接受度、患者偏好、中

心能力和后续随访成本，CGT产品仍难可持续商业化运营。

从社会和伦理看，CGT治疗面临系列问题，基因治疗监管缺乏统一标准，不同地区和国家批准程序及标准各异，影响治疗普及^[77]。基因编辑技术存伦

理争议,如设计遗传改造后代问题^[78],国际主流共识将临床基因治疗限定在“体细胞编辑”和“体细胞基因转移”,禁止或暂缓可遗传生殖系或胚胎编辑;相关法律文件和伦理综述指出,避免“设计婴儿”和强化社会不公平是政策核心考量。短中期内,CGT伦理争点集中于治疗公平性、支付能力差异和长期风险知情。

在监管与支付层面,尚无完全统一全球标准。美、欧、中等主要监管机构虽建立CGT专门技术指南和加速审批通道,但在临床终点设置、长期随访要求、支付方式和价格谈判机制等方面差异明显^[79]。这既因各国卫生体系和支付能力不同,也增加了跨国多中心试验和全球同步上市复杂度。中国企业要在保证质量安全前提下,通过工艺优化、规模化生产和创新支付模式降低单例治疗成本,实现CGT“可及可负担”。

5 CGT未来发展趋势

5.1 技术创新

技术创新是驱动CGT进步的核心引擎。基因编辑、细胞工程、递送系统及生物材料不断升级,推动基因治疗加速从研究走向临床。当前,CRISPR/Cas9等技术大幅提升基因编辑精度,为遗传性疾病和癌症等重大疾病治疗带来新曙光^[80]。未来,CRISPR等先进技术有望拓展至更多遗传病治疗,开辟全新治疗领域。此外,递送系统创新(如病毒、纳米颗粒及RNA载体)显著提升了基因治疗的效率与安全性^[81]。未来,精准基因编辑技术未来将进一步缩短治疗窗口、提升疗效、减少不良反应。

5.2 个性化治疗

个性化治疗是CGT未来发展的关键路径。CAR-T疗法虽已广泛应用,但仍需改善免疫逃逸、提升疗效、减少副作用^[82]。精准医疗发展下,医生可依据患者基因组信息和疾病特征定制个体化方案。通过分析患者基因组、表型、免疫状态等信息,治疗方案可量体裁衣,最大化疗效并最小化副作用。如在癌症治疗中,对肿瘤基因组深度解析可制定更具针对性的基因治疗策略。个性化治疗不仅疗效显著,还能降低不良反应和耐药性,提升患者生活质量。未来,多种免疫细胞疗法联合应用,辅以人工智能和大数据技术,CGT疗法个性化程度将更高,治疗效果更显著。

5.3 跨学科合作

CGT药物发展涉及生物、医学、化学、工程、计算科学等多学科。跨学科合作将成为未来研究开发的常态。生物工程、纳米、信息及人工智能等技术融合,正加速CGT创新应用。人工智能可筛选优化基因编辑工具,提高编辑效率与准确性;纳米技术为基因递送提供更精准高效手段。通过跨学科合作,建立智能化、全自动生产制备体系,全程多参数监控,制定统一规范标准,获得更安全有效、治疗可控的“活”CGT药物,更好解决临床技术瓶颈,推动新型疗法快速落地。

6 结论与展望

近年来,CGT技术与产品研究进展显著,正从实验室迈向临床应用。细胞治疗如干细胞疗法,在神经退行性疾病、免疫系统疾病及部分肿瘤治疗中已展现潜力^[83];基因治疗方面,CRISPR/Cas9等基因编辑技术作为重要研究工具,精准修复或替换缺陷基因,为遗传性疾病治疗提供新方案^[84]。目前,多种基因和细胞治疗产品进入临床试验,部分已获批用于罕见遗传病和癌症治疗,但仍面临安全性、有效性、成本及伦理等挑战。

综上,安全性、有效性、成本与伦理仍是制约CGT普及的核心瓶颈^[85]。未来需从三方面突破:借助人工智能辅助设计、高保真基因编辑和可追踪递送系统,降低脱靶、免疫风暴及远期肿瘤风险,提升安全性;利用纳米材料、自动化制备和规模经济,压缩成本并建立可负担支付模式,提高可及性;推动基因组学、细胞生物学与信息科学深度交叉,构建标准化、个体化精准治疗平台,实现CGT全球安全、可及与普惠。

在“创新引领、发展与安全并重”政策导向下,CGT后续研究除追求疗效突破外,还需强化伦理审查、全过程质控与风险管理,推动技术规范有序临床转化与普及。总体而言,CGT医学潜力巨大,有望为众多难治性疾病治疗带来新机遇,未来技术突破或带来革命性疗法,改善患者生活质量,改变传统医学模式,为人类健康注入新希望。

致谢

本研究在撰写过程中得到了多方支持与帮助,谨此致谢。感谢杨柳柳、王迎、张英驰、黄亮、张

健萍、宋振、顾润夏等专家在文章审阅中提出的宝贵建议, 其专业意见显著提升了内容的严谨性与学术性; 感谢戴维茜、彭雪梅、何萍、孙银福在文献调研、图表制作及格式规范中的细致协助, 确保文章的完整呈现; 此外, 感谢药渡(北京)医药信息科技有限公司提供的数据库检索与收集支持, 为研究提供了详实的行业信息与案例支撑; 感谢所有未具名但为本研究提供间接支持的同行、机构及资源平台。

参考文献 (References)

- [1] CETIN B, ERENDOR F, EKSI Y E, et al. Gene and cell therapy of human genetic diseases: recent advances and future directions [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(17): e70056.
- [2] JIAN A, ZHAO G, WANG Y, et al. Watershed year of cell and gene therapy (CGT): a review of 2024 CGT approvals [J]. *Cancer Lett*, 2025, doi: 10.1016/j.canlet.2025.217980.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例[Z]. 北京: 中华人民共和国国务院, 2025.
- [4] 陆新, 曲琳卓, 王勇, 等. 化疗诱导的周围神经病变的发病机制及治疗进展[J]. *中国药理学通报*(LU X, QU L Z, WANG Y, et al. Pathogenesis and therapeutic progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Chinese Journal of Pharmacology Bulletin*), 2025, 41(1): 18-22.
- [5] RAJABI M. Genetically engineered cell therapies, the next frontier in regenerative medicine [J]. *J Appl Tissue Eng*, 2025, 11(1): 1-6.
- [6] 岳熠, 张雅丽, 薛贞雅, 等. 细胞与基因治疗临床试验伦理审查实践与分析[J]. *中国医药生物技术*(YUE Y, ZHANG Y L, XUE Z Y, et al. Practice and analysis of ethical review for cell and gene therapy clinical trials [J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Biotechnology*), 2024, 19(1): 66-9.
- [7] 肖雪, 张宁馨, 宋坪. 干细胞在皮肤再生中的作用及其信号通路[J]. *皮肤科学通报*(XIAO X, ZHANG N X, SONG P. The role of stem cells in skin regeneration and their signaling pathways [J]. *Chinese Journal of Dermatology*), 2024(5): 556-61.
- [8] CHEN Q, ZHANG T, CHEN Z, et al. Retinal pigment epithelium transplantation in retinal disease: clinical trial development, challenges, and future directions [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(8): 1167.
- [9] WANG S, DU Y, ZHANG B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient [J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6152-64.e18.
- [10] 熊祥宇, 贝锦新. 基因编辑技术在肿瘤治疗中的应用进展[J]. *中国细胞生物学学报*(XIONG X Y, BEI J X. Advances in the application of gene editing technology in tumor therapy [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2023, 45(12): 1746-56.
- [11] 惠利健, 袁湘, 吴婧琪. 细胞治疗药物: 进展与展望[J]. *中国科学院院刊*(HUI L J, YUAN X, WU J Q. Cell-based therapeutic drugs: progress and prospects [J]. *Bulletin of Chinese Academy of Sciences*), 2024, 39(8): 1434-46.
- [12] LIU Y, GE C, CHEN X, et al. Trends in the development of cellular and gene therapy in China [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(9): 656-7.
- [13] HAN D, XU Z, ZHUANG Y, et al. Current progress in CAR-T cell therapy for hematological malignancies [J]. *J Cancer*, 2021, 12(2): 326.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准阿基仑赛注射液上市[Z]. (National Medical Products Administration. NMPA approves the market authorization of Axicabtagene Ciloleucel injection), 2021.
- [15] 上海市药品监督管理局. 国家药监局批准雷尼基奥仑赛注射液上市[Z]. 上海: 国家药品监督管理局, 2025.
- [16] POLITIS M, LINDVALL O. Clinical application of stem cell therapy in Parkinson's disease [J]. *BMC Medicine*, 2012, 10(1): 1.
- [17] LAURALEE S. Human physiology from cells to systems [J]. *Edisi*, 2015, 7: 714-26.
- [18] SAWAMOTO N, DOI D, NAKANISHI E, et al. Phase I/II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson's disease [J]. *Nature*, 2025, 641(8064):971-977.
- [19] TABAR V, SARVA H, LOZANO A M, et al. Phase I trial of hES cell-derived dopaminergic neurons for Parkinson's disease [J]. *Nature*, 2025, 641(8064):978-983.
- [20] ZHANG P, XIN Y, YUAN H, LIU Z. Identification of the crucial roles of BAX^{high} NK cells in human derived mesenchymal stem cell therapy for chronic heart failure patients [J]. *Pathol Res Pract*, 2025, doi: 10.1016/j.prp.2025.155924.
- [21] LI Q, HOU H, LI M, et al. CD73⁺ mesenchymal stem cells ameliorate myocardial infarction by promoting angiogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, doi: 10.3389/fcell.2021.637239.
- [22] SHEN T, XIA L, DONG W, et al. A systematic review and meta-analysis: safety and efficacy of mesenchymal stem cells therapy for heart failure [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(3): 354-65.
- [23] GUO Y, YU Y, HU S, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 349.
- [24] JEBRAN A F, SEIDLER T, TIBURCY M, et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans [J]. *Nature*, 2025, 639(8054): 503-11.
- [25] WANG X, ZHANG Y, WANG H, et al. Allogeneic CD19-targeting T cells for treatment-refractory systemic lupus erythematosus: a phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(11): 3713-24.
- [26] 罗锡庆, 古洁若. 免疫细胞研究和细胞治疗与自身免疫病[J]. *广东医学*(LUO X Q, GU J R. Research on immune cells and cell therapy in autoimmune diseases [J]. *Guangdong Medical Journal*), 2024, 45(1): 1-5.
- [27] 铂生卓越. 国家药监局附条件批准艾米迈托赛注射液上市[Z]. 北京: 国家药品监督管理局, 2025.
- [28] WANG S, DU Y, ZHANG B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient [J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6152-64.e18.
- [29] ABDALHADI H M, CHATHAM W W, ALDURAIBI F K. CAR-T-cell therapy for systemic lupus erythematosus: a comprehensive overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10511.
- [30] ASADUROVA S, LORENZO C, SIMÓ M, et al. P12.20.B [18F] FDG Pet/Ct brain scan in the evaluation of neurotoxicity in pa-

- tients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CAR-T [J]. *Neuro Oncol*, 2024, doi: 10.1093/neuonc/noae144.233.
- [31] CAO L Y, ZHAO Y, CHEN Y, et al. CAR-T cell therapy clinical trials: global progress, challenges, and future directions from ClinicalTrials.gov insights [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1583116.
- [32] MARIN D, LI Y, BASAR R, et al. Safety, efficacy and determinants of response of allogeneic CD19-specific CAR-NK cells in CD19⁺ B cell tumors: a phase 1/2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(3): 772-84.
- [33] SILVESTRE R N, EITLER J, DE AZEVEDO J T C, et al. Engineering NK-CAR. 19 cells with the IL-15/IL-15R α complex improved proliferation and anti-tumor effect *in vivo* [J]. *Front Immunol*, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1226518.
- [34] ROYBAL K T, WILLIAMS J Z, MORSUT L, et al. Engineering T cells with customized therapeutic response programs using synthetic notch receptors [J]. *Cell*, 2016, 167(2): 419-32, e16.
- [35] MARIN D, LI Y, BASAR R, et al. Safety, efficacy and determinants of response of allogeneic CD19-specific CAR-NK cells in CD19⁺ B cell tumors: a phase 1/2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(3): 772-84.
- [36] TEIXEIRA A P, FUSSENEGGER M. Synthetic gene circuits for regulation of next-generation cell-based therapeutics [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(8): 2309088.
- [37] FLAHOUC, MORISHIMA T, TAKIZAWA H, et al. Fit-for-all iPSC-derived cell therapies and their evaluation in humanized mice with NK cell immunity [J]. *Front Immunol*, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.662360.
- [38] NEELAPU S S, BUDDE L E, MCGUIRK J P, et al. Phase 1 study of SC291, a hypimmune, allogeneic CD19-directed CAR T cell therapy for relapsed/refractory B-cell malignancies (ARDENT)-initial clinical data [J]. *Blood*, 2023, 142: 6852.
- [39] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)》的通告(2023年第16号)[Z]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2023.
- [40] YOUSSEF E, WEDDLE K, ZIMMERMAN L, et al. Pharmacovigilance in cell and gene therapy: evolving challenges in risk management and long-term follow-up [J]. *Drug Safety*, 2025, doi: 10.1007/s40264-025-01596-9.
- [41] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《体外基因修饰系统药理学研究与评价技术指导原则(试行)》的通告(2022年第29号)[Z]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2022.
- [42] 麻巧宁, 孙潭霖, 王闻雅. 美国《药物开发平台技术认定计划行业指南草案》及其对我国细胞和基因治疗监管的启示[J]. *中国新药杂志*(MA Q N, SUN T L, WANG W Y. The Platform Technology Designation Program for Drug Development Guidance for Industry of the United States and its implications for the regulation of cell and gene therapy in China [J]. *Chinese Journal of New Drugs*), 2025, 34(4): 337-40.
- [43] FRANGOUL H, ALTSHULER D, CAPPELLINI M D, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3): 252-60.
- [44] STADTMAUER E A, FRAIETTA J A, DAVIS M M, et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer [J]. *Science*, 2020, 367(6481): eaba7365.
- [45] XU S, LIANG D, WANG Q, et al. *In vivo* genome editing of human haematopoietic stem cells for treatment of blood disorders using mRNA delivery [J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, doi: 10.1038/s41551-025-01480-y.
- [46] CRING M R, SHEFFIELD V C. Gene therapy and gene correction: targets, progress, and challenges for treating human diseases [J]. *Gene Ther*, 2022, 29(1): 3-12.
- [47] SHAHID U. Advances in RNA therapeutics: classes, innovations and clinical applications [J]. *J Precis Med Health Dis*, 2025: 100016.
- [48] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for adults with severe hemophilia A [Z]. United States: FDA, 2023.
- [49] BROWN S J, YÁÑEZ-MUÑOZ R J, FULLER H R. Gene therapy for spinal muscular atrophy: perspectives on the possibility of optimizing SMN1 delivery to correct all neurological and systemic perturbations [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(7): 2011-2.
- [50] FERRUA F, CICALESE M P, GALIMBERTI S, et al. Lentiviral haematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(5): e239-e53.
- [51] BOZTUG K, SCHMIDT M, SCHWARZER A, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20): 1918-27.
- [52] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease [Z]. United States: FDA, 2023.
- [53] CARLSSON P O, HU X, SCHOLZ H, et al. Survival of Transplanted allogeneic beta cells with no immunosuppression [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(9): 887-94.
- [54] SHORT L, HOLT R A, CULLIS P R, et al. Direct *in vivo* CAR T cell engineering [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(5): 406-18.
- [55] XU J, CHEN Z, SU L, et al. *In vivo* CAR cell therapy: from bench to bedside [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 105.
- [56] BILLINGSLEY M M, GONG N, MUKALEL A J, et al. *In vivo* mRNA CAR T cell engineering via targeted ionizable lipid nanoparticles with extrahepatic tropism [J]. *Small*, 2024, 20(11): 2304378.
- [57] TEMPLE S. Advancing cell therapy for neurodegenerative diseases [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(5): 512-29.
- [58] HUDRY E, VANDENBERGHE L H. Therapeutic AAV gene transfer to the nervous system: a clinical reality [J]. *Neuron*, 2019, 101(5): 839-62.
- [59] FISCHER M D, SIMONELLI F, SAHNI J, et al. Real-world safety and effectiveness of voretigene neparvovec: results up to 2 years from the prospective, registry-based PERCEIVE study [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(1): 122.
- [60] DHURANDHAR D, SAHOO N K, MARIAPPAN I, et al. Gene therapy in retinal diseases: a review [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(9): 2257-65.
- [61] DIB C, QUEENAN J A, SWARTZROCK L, et al. GFP-on mouse model for interrogation of *in vivo* gene editing [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7017.
- [62] GU Z, LIU T, RAO W, et al. Innovation of lipid-based nanoparticles: the design and applications in the cardiovascular disease manage-

- ment [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, doi: 10.1002/adfm.202412335.
- [63] ZENGEL J, WANG Y X, SEO J W, et al. Hardwiring tissue-specific AAV transduction in mice through engineered receptor expression [J]. *Nat Methods*, 2023, 20(7): 1070-81.
- [64] ZHANG Y, CHEN G, LIANG C, et al. MultiCRISPR-EGA: optimizing guide RNA array design for multiplexed CRISPR using the elitist genetic algorithm [J]. *ACS Synth Biol*, 2025, (3): 14.
- [65] 陈曦, 陈亮, 李大力. 基因治疗在临床应用中的研究进展[J]. *生物工程学报*(CHEN X, CHEN L, LI D L. Research progress in the clinical application of gene therapy [J]. *Journal of Biotechnology*), 2019, 35(12): 2295-307.
- [66] FIELDHOUSE R. 'They don't have symptoms': CAR-T therapies send autoimmune diseases into remission [J]. *Nature*, 2025, 648(8092): 16-7.
- [67] MORFINO P, AIMO A, CASTIGLIONE V, et al. Treatment of cardiac fibrosis: from neuro-hormonal inhibitors to CAR-T cell therapy [J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(2): 555-69.
- [68] LIU Y, GE C, CHEN X, et al. Trends in the development of cellular and gene therapy in China [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(9): 656-7.
- [69] TAN R, LI R, DAI M Y, et al. Redefining chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) regulation: China's responses to address secondary cancer risks of CAR-T therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 90.
- [70] SHIN W, KIM M G, KIM A. Comparison of international guidelines for early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products [J]. *Transl Clin Pharmacol*, 2022, 30(1): 13.
- [71] 王月丹. 优化监管, 迎接细胞治疗时代的到来[J]. *中国医药导刊*(WANG Y D. Optimizing regulation and embracing the era of cell therapy [J]. *Chinese Journal of Medical Guide*), 2022, 24(10): 962-5.
- [72] YIXUAN W, MIAO Y, JIAXUAN Z, et al. Optimization study of CAR-T cell expansion targeting CD99 [J]. *China Oncology*, 2024, 34(7): 639-49.
- [73] FU Y, FODEN J A, KHAYTER C, et al. High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(9): 822.
- [74] TRUESDALE A, ABDELWAHAB S. LB1183 Absence of insertional oncogenesis and RCR in clinical and pre-clinical experience with prademagene zamikeracel, a retrovirally delivered cell-based gene therapy, in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients [J]. *J Invest Dermatol*, 2025, doi: 10.1016/j.jid.2025.06.1474.
- [75] MASUCCI L, TIAN F, TULLY S, et al. CAR T-cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma in Canada: a cost-utility analysis [J]. *Med Decis Mak*, 2024, 44(3): 296-306.
- [76] WEHRWEIN P. Gene therapy in the real world: high priced, a long process and still relatively few patients [Z]. United states: 67th American Society Of Hematology Annual Meeting, 2025.
- [77] MOFFIT J S, BLANSET D L, LYNCH J L, et al. Regulatory consideration for the nonclinical safety assessment of gene therapies [J]. *Hum Gene Ther*, 2022, 33(21/22): 1126-41.
- [78] ANSAH E O. Ethical challenges and controversies in the practice and advancement of gene therapy [J]. *Adv Cell Gene Ther*, 2022, 2022(1): 1015996.
- [79] KWILAS A. CMC challenges during accelerated development of human cell & gene therapy products [Z]. U.S. Food and Drug Administration, 2020.
- [80] SHARMA G, SHARMA A R, BHATTACHARYA M, et al. CRISPR-Cas9: a preclinical and clinical perspective for the treatment of human diseases [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 571-86.
- [81] YUAN Y, SUN W, XIE J, et al. RNA nanotherapeutics for hepatocellular carcinoma treatment [J]. *Theranostics*, 2025, 15(3): 965.
- [82] LIN Z. Limitations in the CAR-T therapy for diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Highl Sci Eng Technol*, 2023, doi: 10.54097/hset.v36i.6125.
- [83] DONG Z, BUDDE L E, OH E, et al. Analysis of polyfunctionality for enhanced BAFF-R CAR T-cell therapy for hematologic malignancies [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(15): 4066-76.
- [84] TRIPATHI M K, KUMAR P, JOSE B, et al. CRISPR-CAS 9 and its application as therapeutics for β -haemoglobinopathies [J]. *Explor Anim Med Res*, 2023, doi: 10.52635/eamr/13.1.8-15.
- [85] 范月蕾, 李荣, 李斌, 等. 免疫细胞治疗科技创新与产业发展态势[J]. *生命科学*(FAN Y L, LI R, LI B, et al. Trends in technological innovation and industrial development of immune cell therapy [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*), 2025, 37(1): 97-106.