

腺相关病毒载体基因治疗药品的安全性分析与
风险管理Safety analysis and risk management of gene therapy drugs based on adenovirus
vector technology

赵晨阳, 鲁爽

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

ZHAO Chen - yang, LU Shuang

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

摘要:腺相关病毒(AAV)基因治疗药品已成为临床应用最广泛的体内基因治疗病毒载体类型。截至2025年7月,全球共有9个AAV基因治疗药品上市,另外有多款产品进入研发和开展临床试验的阶段。本文基于AAV基因治疗药品的基本信息、不良反应、风险管理等多个方面进行研究分析,旨在为AAV基因治疗药品的风险认识和风险管理提供有益参考。

关键词:基因治疗;腺相关病毒;安全性;风险管理

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.020

中图分类号:R97 **文献标志码:**C

文章编号:1001-6821(2025)23-3438-09

Abstract: Gene therapy drugs based on adeno-associated virus (AAV) have become the most widely used viral vectors for *in vivo* gene therapy in clinical applications. Until July 2025, nine AAV-based gene therapy drugs have been approved globally, with many more in research or clinical trials. This article analyzes the basic characteristics, adverse reactions, and risk management strategies of AAV gene therapy drugs, aiming to provide valuable insights for risk assessment and mitigation in this field.

Key words: gene therapy; adeno-associated virus; safety; risk management

腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)基因治疗药品属于先进治疗药品中的病毒载体类基因治疗药品^[1],由于其免疫原性较低、具有组织/细胞嗜性、宿主细胞范围广、转导效率高等特点,AAV基因治疗药品已成为临床应用最广泛的体内基因治疗病毒载体类型^[2]。已上市基因治疗药品均经过药品监管机构评估获益大于风险,但对其风险的认识以及风险管理仍为值得关注的内容,国际组织和药品监管机构对AAV基因治疗药品的安全性风险十分关注,并进行了讨论^[3-4]。本文基于AAV基因治疗药品的基本信息、不良反应、风险管理等多个方面进行研究分析,旨在为AAV基因治疗药品的风险认识、防范与风险管理提供了有益参考。

1 全球批准上市的腺相关病毒基因治疗药品

截至2025年7月,全球共有9款AAV基因治疗药品上市,其中1款已退市^[5-6],见表1。另外有多款产品进入早期研发和开展临床试验的阶段,适应症包括血液系统疾病、中枢神经系统疾病、神经肌

基金项目:药品监管科学体系建设重点项目
(RS2024S003)

作者简介:赵晨阳(1990-),女,副研究员,主要从事细胞和基因治疗药品审评与监管科学研究

通信作者:鲁爽,研究员

Tel: (010) 80995678

E-mail: lush@cde.org.cn

表 1 批准上市的腺相关病毒基因治疗药品

Table 1 Approved adeno-associated virus gene therapy drugs

药品名称	适应症	用法用量	载体类型	携带基因	上市时间	企业
信致凝 (波派达可基注射液, Dalnacogene Ponparvovec Injection)	中重度血友病 B 成人患者	静脉输注, 单次, 5×10^{12} $\text{vg} \cdot \text{kg}^{-1}$	AAV843	<i>hFIX - Padua</i>	2025. 04. 08	上海信致医药科技有限公司
Beqvez/ Durveqtix (fidanacogene elaparvovec)	中重度血友病 B 成人患者	静脉输注, 单次, 5×10^{11} $\text{vg} \cdot \text{kg}^{-1}$	AAVrh74var	<i>hFIX Padua</i>	2024. 04. 26	Pfizer Inc.
Elevidys (delandistrogene moxeparvovec - rokl)	DMD 基因突变的 4 岁以上杜氏肌营养不良症患者	静脉滴注, 单次, $10 \sim 70$ kg ; 1.33×10^{14} $\text{vg} \cdot \text{kg}^{-1}$; ≥ 70 kg ; 9.3×10^{15} vg	AAVrh74	<i>DMD</i>	2023. 06. 23	Sarepta Therapeutics, Inc.
Hemgenix (etranacogene dezaparvovec - drlb)	血友病 B 成人患者	静脉输注, 单次, 2×10^{13} $\text{vg} \cdot \text{kg}^{-1}$	AAV5	<i>hFIX - Padua</i>	2022. 11. 22	CSL Behring LLC
Roctavian (valoctogene roxaparvovec)	重度血友病 A 成人患者	静脉输注, 单次, 6×10^{13} $\text{vg} \cdot \text{kg}^{-1}$	AAV5	<i>hFVIII - SQ</i>	2022. 08. 24	BioMarin Pharmaceutical Inc.
Kebilidi/Upstaza (eladocogene exoparvovec)	儿童和成人芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症	壳核内给药, 每侧 2 个点, 1.8×10^{11} vg	AAV2	<i>DDC</i>	2022. 07. 18	PTC Therapeutics
Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)	SMN1 基因双等位突变的 2 岁以下脊髓性肌萎缩症	静脉输注, 单次, 1.1×10^{14} $\text{vg} \cdot \text{kg}^{-1}$	AAV9	<i>SMN1</i>	2019. 05. 19	Novartis Gene Therapies, Inc.
Luxturna (voretigene neparvovec - rzy1)	PRE65 双等位基因突变相关的视网膜营养不良, 患者须经医生确认有存活的视网膜细胞	视网膜下注射, 单眼单次, 1.5×10^{11} vg	AAV2	<i>PRE65</i>	2017. 12. 19	Spark Therapeutics, Inc.

FIX; Factor IX; DMD; Duchenne muscular dystrophy; FVIII; Factor VIII; DDC; Dopa decarboxylase; SMN1; Survival motor neuron gene 1; PRE65; Retinoid isomerohydrolase PRE65

肉疾病、眼部疾病、听觉系统疾病及代谢性疾病等, 还有其他如自身免疫病、癌症等^[7-10]。

2 已上市 AAV 基因治疗产品的安全性信息

2.1 Luxturna^[11]

Luxturna 通过视网膜下注射, 将 AAV2 载体携带的视网膜色素上皮 65kDa 蛋白基因 (retinoid isomerohydrolase PRE65, PRE65) 基因递送至视网膜, 治疗 RPE65 基因双等位基因突变所致视力下降或丧失但保留有足够数量的存活视网膜细胞的儿童和成人患者, 通过表达 PRE65 蛋白, 改善了多亮度移动测试的评分。共 41 例受试者的 81 只眼接受了治疗, 用于安全性评估。

27 例受试者的 46 只眼发生了眼部不良反应。发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应包括结膜充血、白内障、眼内压升高、视网膜裂孔、角膜基质变薄、黄斑裂孔、视网膜下沉积物、眼炎症、眼刺激、眼痛以及黄斑病变 (黄斑表面的褶皱)。以上不良反应与 Luxturna、视网膜下给药操作、合并使用糖皮质激素或以上多种因素有关。大部分是暂时的, 对医疗处置有响应。免疫原性方面, 未检测到对 AAV2 载体衣壳蛋白和 RPE65 转基因表达产物有临床意义的细胞毒性 T 细胞免疫应答, 可

能与治疗前到治疗后进行系统性糖皮质激素治疗有关。没有出现炎症反应, 偶尔会出现短暂的轻微红肿和眼部炎症 (眼部手术后的常见现象), 并非特异性反应。上市后, 患者自发报告了眼部疾病: 视网膜和脉络膜萎缩 (也有报告称其为视网膜退化、视网膜色素减退和注射部位萎缩)。

值得注意的不良反应和相关监测、处置措施如下所述。眼内炎: 采用适当的无菌注射技术, 并监测感染的迹象和症状; 视力永久性下降: 监测视觉障碍; 视网膜异常: 监测黄斑异常、视网膜裂孔或破裂以及视网膜脉络膜萎缩, 不要在黄斑中心凹附近注射; 眼内压升高: 监测并管理眼内压升高情况; 眼内气泡膨胀: 在任何眼内气泡被吸收之前, 不建议进行航空旅行和/或潜水。白内障: 在视网膜下注射 Luxturna 可能会导致白内障形成或加快白内障的发展。

上市后药物警戒包括: 对参与临床试验受试者进行 15 年长期随访; 说明书中信息完备; 通过卓越中心分发和使用本品, 其具有处理相关风险的能力; 开展一项入组 40 例受试者的登记研究以观察安全性。

2.2 Zolgensma^[12]

Zolgensma 通过静脉输注, 将 AAV9 载体携带的正

常运动神经元存活基因1(*survival motor neuron gene 1*, *SMN1*)基因导入 *SMN1* 基因双等位突变的2岁以下脊髓性肌萎缩症患者体内,表达 SMN 蛋白,改善了患者的存活、呼吸功能、运动里程碑。安全性评估主要基于44例受试者的数据。

临床试验期间共发生2例死亡,1例死于疾病进展引起的呼吸衰竭;1例出现了呼吸功能不全、严重的低血压、癫痫发作和脑白质病变,停止了生命支持治疗后死亡,尚不清楚癫痫发作、脑白质病和死亡事件是否与 Zolgensma 有关。3例严重不良反应分别为1例急性严重肝损伤和2例无其他症状的转氨酶水平升高。发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应为转氨酶升高和呕吐。试验期间还观察到了血小板计数的短暂下降(其中部分情况符合血小板减少症的标准),此外,还观察到心肌肌钙蛋白 I 水平出现了短暂的升高,未出现任何心脏方面的后遗症,因此,这些发现的临床重要性尚不明确。免疫原性方面,在进行基线检测时,受试者 AAV9 抗体滴度须符合 $\leq 1:50$,输注后,所有患者的 AAV9 抗体滴度均较基线有所上升,较高的抗体滴度可能不能再次使用 AAV9 基因治疗。

值得注意的不良反应和相关监测、处置措施如下所述。系统性免疫反应:在患者整体基线健康状况(如体液平衡和营养状况、无感染情况)处于稳定状态的前提下给药。血小板减少症:在输注前监测血小板计数,并在第一个月至少每周监测1次,随后第二个月和第三个月每两周监测1次,直至血小板计数恢复至基线水平。血栓性微血管病:及时关注相关症状和体征,如果出现临床症状、体征或实验室检查结果异常,应立即咨询临床医生按需进行治疗。肌钙蛋白 I 升高:输注后曾出现心肌肌钙蛋白 I 水平升高,输注后应对心脏进行评估。AAV 载体整合及肿瘤形成风险:理论上,AAV 载体 DNA 整合到基因组中存在肿瘤形成的风险。接受治疗的患者如出现肿瘤病例应进行报告。输注反应:输注期间及输注后进行监测,若出现输注反应,应停止输注,并根据需要给予支持性治疗。根据临床评估情况,可恢复输注。

上市后药物警戒包括:对参与临床试验受试者进行15年长期随访;针对已识别的重要风险和潜在风险进行随访;说明书中通过黑框警告充分告知急性严重肝损伤的风险;开展一项前瞻性、国际多中心的长期观察性登记研究,入组500名患者,进行15年的随访或直至患者死亡,评估有效性、长期安全性以及总体生存率。

2.3 Kebilidi^[13]

Kebilidi 通过壳核内给药,将 AAV2 载体携带的多巴脱羧酶(*dopa decarboxylase*, *DDC*)基因导入芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症的成人和儿童患者脑内,表达芳香族 L-氨基酸脱羧酶,患者治疗后获得了更多的运动里程碑。安全性评估主要基于13例受试者的数据。

严重不良事件包括急性心脏/呼吸衰竭、严重的脑脊液漏。发生率 $\geq 15\%$ 的不良反应为运动障碍、发热、低血压、贫血、唾液分泌过多、低钾血症、低磷血症、失眠、低镁血症以及手术并发症。免疫原性方面,所有接受治疗的受试者从第3周起,抗 AAV2 抗体(包括总结合抗体和中和抗体)的滴度均显著上升,这种上升趋势一直持续到第48周,且始终高于基线水平。

值得注意的不良反应和相关监测、处置措施如下所述。手术并发症:监测患者在进行神经外科手术后是否存在手术并发症,包括呼吸和心脏骤停等情况。运动障碍:监测患者的运动障碍情况,可以使用多巴胺拮抗剂来控制运动障碍症状。其他具有临床意义的不良反应为1名患者出现眼动危象发作的持续时间和频率有所加重。

上市后要求:该品为加速批准,上市后须开展充分且严格对照的试验,以验证并描述本品的临床疗效,至少应评估本品对成人和儿童患者芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症严重症状(包括但不限于运动功能)的影响。开展常规的上市后药物警戒活动。

2.4 Roctavian^[14]

Roctavian 通过静脉输注,将 AAV5 载体携带的凝血因子Ⅷ基因递送到重度血友病 A 成人患者体内,表达凝血因子Ⅷ,降低年化出血率。安全性评估主要基于134例受试者的数据。

临床试验期间报告了6例本品相关的严重不良事件,包括:过敏性休克、超敏反应、晕厥前兆、斑丘疹、谷氨酰胺氨基转移酶升高 $>$ 正常值上限的5-20倍。发生了1例死亡事件,经评估与本品及免疫抑制剂无关。发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应为恶心、疲劳、头痛、输液相关反应、呕吐以及腹痛。发生率 $\geq 10\%$ 的实验室检查异常为丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酸磷酸激酶、凝血因子Ⅷ活性水平、 γ -谷氨酰转移酶以及胆红素高于正常上限值。未出现凝血因子Ⅷ抑制物或血栓事件。恶性肿瘤事件出现了2例,经载体插入位点分析和全基因组测序评估,两者均与本品无关。未报告肝细胞癌病例。免疫原性方

面,所有患者均检测到了抗 AAV2 抗体,未检测到凝血因子Ⅷ抑制物。部分患者检测到针对 AAV2 和凝血因子Ⅷ的细胞免疫反应,随着时间延长,大部分逐渐转为阴性。

临床试验期间合并使用了糖皮质激素和免疫抑制剂,糖皮质激素相关不良事件($\geq 10\%$)包括:痤疮、失眠、情绪障碍、库欣样体征、皮疹、体重增加、高血压、毛囊炎、腹痛、视力障碍;免疫抑制剂相关不良事件:低镁血症、腹泻。

值得注意的不良反应和相关监测、处置措施如下所述。输注相关反应:输注反应包括过敏反应和过敏性休克。给药期间及之后至少 3 小时内进行监测。如果出现症状,应减慢或停止输注,并给予适当的治疗。症状缓解后,以较慢的速度重新开始输注。对于出现过敏反应的情况应停止输注。肝毒性:治疗后至少 26 周内,每周监测丙氨酸氨基转移酶,并根据升高情况给予皮质类固醇治疗,持续监测直至其恢复至正常水平。因丙氨酸氨基转移酶水平升高可能伴有凝血因子Ⅷ活性的降低,应监测凝血因子Ⅷ活性水平。监测并处理皮质类固醇使用的不良反应。血栓栓塞事件:在凝血因子Ⅷ活性高于正常上限的情况下可能会发生血栓栓塞事件。该品输注后有出现凝血因子Ⅷ活性高于正常上限。在输注前和输注后评估血栓形成的风险因素,并告知患者。监测实验室检查:监测凝血因子Ⅷ活性和凝血因子Ⅷ抑制剂。癌症:对于有肝细胞癌风险因素(如乙型或丙型肝炎、非酒精性脂肪肝病、长期饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、高龄)的患者,监测肝细胞癌的发生。定期进行肝脏超声检查(例如每年 1 次),并在用药后进行甲胎蛋白检测。如果在接受治疗后出现任何恶性肿瘤,联系企业。

上市后药物警戒包括:开展两项上市后研究评价安全性和有效性。开展常规药物警戒活动。

2.5 Hemgenix^[15]

Hemgenix 通过静脉输注将 AAV5 载体携带的凝血因子Ⅸ基因突变体(*FIX - Padua*)递送到中重度血友病 B 成人患者体内,表达凝血因子Ⅸ,降低年化出血率。安全性评估主要基于 57 例受试者的数据。

发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应包括:丙氨酸氨基转移酶升高、头痛、血肌酸激酶升高、流感样症状、输注相关反应、乏力、不适、天冬氨酸氨基转移酶升高。未发生因长期使用糖皮质激素导致的严重不良事件,未出现血栓相关不良事件。发生 1 例肝细胞癌,很可能与载体整合无关,更可能是既存风险因素(包括乙型肝炎、丙型肝炎和酒精性肝病)导致。免疫原性方面,所

有受试者均检测到了针对 AAV5 持续的体液免疫反应。

值得注意的不良反应和相关监测、处置措施如下所述。输注反应:在输注过程中以及输注结束后至少 3 小时内进行监测。若出现症状,应降低输注速度或中止输注。症状缓解后,可重新以较慢的输注速度继续进行输注。肝毒性:在输注后的 3 个月内,每周密切监测转氨酶水平,以降低潜在肝毒性的风险。所有出现肝酶升高的患者应持续监测,直至恢复正常水平。若出现升高,应考虑使用皮质类固醇治疗。肝细胞癌风险:对于有既往风险因素(如肝硬化、晚期肝纤维化、乙型或丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、长期饮酒、非酒精性脂肪性肝炎和高龄)的患者,应在使用后定期(如每年)进行肝脏超声检查和甲胎蛋白检测。实验室检查监测:监测凝血因子Ⅸ活性和抑制物。

上市后药物警戒:开展常规药物警戒活动,并针对肝毒性、肝恶性肿瘤和血栓栓塞事件进行强化药物警戒和随访。此外,开展两项与安全性相关的上市后要求研究,以评估存在预存抗 AAV5 中和抗体的情况下,出现药理作用失效导致非预期严重出血风险。此外,还将对 250 名接受治疗的血友病 B 患者进行一项前瞻性、观察性上市后研究,以收集长期安全性数据。

2.6 Elevidys^[16]

Elevidys 通过静脉输注将 AAVrh74 携带的杜氏肌营养不良(*duchenne muscular dystrophy, DMD*)基因地送到患者体内,表达肌萎缩蛋白,治疗 4 岁以上的杜氏肌营养不良患者。安全性评估主要基于 85 例受试者的数据。

临床试验期间出现 2 例免疫介导的肌炎,其中一例严重程度为危及生命。因以上 2 例受试者分别存在第 3~43 外显子、第 8~9 外显子突变,缺乏对基因治疗药品表达转基因的耐受,产生 T 细胞免疫,导致肌炎发生。另外还观察到急性严重心肌炎、心肌损伤标志物升高、急性肝损伤。发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应为:呕吐和恶心、肝损伤、发热以及血小板减少症。免疫原性:治疗后抗 AAVrh74 抗体水平升高,Elevidys 剂量和抗 AAVrh74 抗体水平没有相关性。抗 AAVrh74 抗体对肌肉转导或微型肌营养不良蛋白表达无显著影响。在给药后 52 周内,39 名受试者中有 21 人产生了抗微型肌营养不良蛋白的抗体。部分受试者发生了针对 AAVrh74 和微型肌营养不良蛋白的细胞免疫,但对微型肌营养不良蛋白的表达没有显著影响。

值得注意的不良反应和相关监测、处置措施如下

所述。输液相关反应:输液相关反应,包括过敏反应和过敏性休克。在给药期间以及结束后至少3小时内进行监测,一旦出现症状,应减缓或停止输注,并给予相应的治疗。症状缓解后,再以较慢的输注速度重新开始输注。对于出现过敏反应的情况应停止输注。急性严重肝损伤:已观察到急性严重肝损伤的情况。输注前应监测肝功能,并在输注后的前3个月每周进行一次监测,持续监测直至结果无异常。若怀疑出现急性严重肝损伤,则建议咨询医生。免疫介导性肌炎:在DMD基因存在第1至17外显子以及第59至71外显子缺失的患者可能会发生严重免疫介导性肌炎反应的风险。若出现肌炎症状,考虑使用额外的免疫调节治疗。心肌炎:已观察到心肌炎和肌钙蛋白I升高。输注前,输注后的第一个月每周监测肌钙蛋白I。对AAVrh74有预存免疫:输注前对抗AAVrh74总结合抗体进行检测。

上市后药物警戒:开展常规药物警戒活动,增强药物警戒关注以下内容:急性肝损伤、免疫介导的肌炎、心肌炎(包括肌钙蛋白升高)、血小板减少症、血栓性微血管病以及横纹肌溶解症。

2.7 Beqvez^[17]

Beqvez通过静脉输注将AAVRh74var载体携带的凝血因子IX基因突变体(FIX-Padua)递送到中重度血友病B成人患者体内,表达凝血因子IX,降低年化出血率。安全性评估主要基于60例受试者的数据。

未观察到严重不良事件。发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应,是转氨酶水平升高。未出现输液反应、恶性肿瘤、凝血因子IX抑制物、血栓栓塞事件或死亡病例。免疫原性方面,在所有接受中和抗体检测的患者中,均观察到抗AAVRh74var中和抗体水平持续升高。未检测到凝血因子IX抑制物。未观察到针对AAVRh74var衣壳和凝血因子IX的细胞免疫反应。

值得注意的不良反应和相关监测、处置措施如下所述。肝毒性:在使用本品后至少4个月内,每周监测1次转氨酶和凝血因子IX活性水平,以降低潜在肝毒性的风险。对于转氨酶升高或凝血因子IX活性下降的情况,可考虑使用皮质类固醇治疗。输注反应:在输注过程中及输注结束后至少3小时内进行监测。如果出现症状,应减慢或停止输注。一旦反应消退,再以较慢的速度重新开始输注。癌症风险:对于有肝细胞癌风险因素(如乙型或丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、长期饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、高龄)的患者,应定期进行肝脏超声检查(例如每年1次),并在

使用本品治疗后持续进行5年的甲胎蛋白检测。如果治疗后出现癌症,则请联系企业。监测实验室检测结果:监测凝血因子IX的活性以及凝血因子IX抑制剂的情况。

上市后药物警戒:开展常规药物警戒;计划开展一项多中心、前瞻性、观察性上市后研究,对接受本品治疗的220名患者进行15年的长期安全性随访。

2.8 波哌达可基注射液^[6]

波哌达可基注射液通过静脉输注将AAV843载体携带的凝血因子IX基因突变体(FIX-Padua)递送到中重度血友病B成人患者体内,表达凝血因子IX,降低年化出血率。安全性评估主要基于32例受试者的数据。

发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应有:丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血纤维蛋白原降低、 γ -谷氨酰转移酶升高、淋巴细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、发热。免疫原性:所有受试者在接受本品治疗后,均观察到对输注的AAV843衣壳产生持续的体液免疫反应。未出现凝血因子IX抑制物阳性。

值得注意的不良反应和相关监测、处置措施如下所述。输液相关反应:整个输注期间以及输注结束后至少3小时内密切监测患者输液相关反应的体征或症状。如发生输液相关反应时,可减缓输注,或暂停输注直至症状缓解。重新开始输注时,应以较慢的速度重新开始。可使用糖皮质激素或抗组胺药等对症处理。肝毒性:使用本品后应定期监测转氨酶水平,以降低潜在肝毒性的风险。所有出现肝转氨酶升高的患者应增加监测频率,直到肝转氨酶恢复到基线水平。使用本品后如果肝转氨酶升高,可考虑实施糖皮质激素治疗,同时监测凝血因子IX活性。在使用本品后建议患者限制饮酒,尤其是输注后第一年,因酒精可能会导致肝细胞损伤,并可能随着时间的推移降低凝血因子IX活性。血栓栓塞性事件:本品输注前后应评估患者的血栓风险,包括一般心血管危险因素。出现血栓事件的症状或体征时,建议患者立即就医。致癌性风险:从理论上讲,靶向肝脏的AAV载体药物有DNA整合到肝细胞基因组中,并诱发肝细胞癌的风险。AAV载体药物也存在整合到其他组织基因组中的可能性。输注本品后,一旦有恶性肿瘤发生,应及时联系企业。

3 AAV药品使用的安全性风险

3.1 免疫原性

针对AAV衣壳的免疫原性:AAV衣壳可引起免

疫反应,有研究表明,AAV1、AAV2、AAV5、AAV6、AAV8 和 AAV9 在人体内预存抗体阳性率分别为 67%、72%、40%、46%、38% 和 47%^[18]。接受 AAV 基因治疗药品后,较大比例或全部患者会产生抗 AAV 的抗体,部分患者产生细胞免疫,也有激活补体系统,引起血栓性微血管病等。如果产生了抗 AAV 中和抗体,将限制该 AAV 载体基因治疗药品的使用。AAV 免疫原性对转基因的表达影响不一,可能影响转基因的表达,也可能无显著影响。在 Hemgenix 临床试验中抗 AAV5 中和抗体可能会降低或抑制 FIX 基因的表达,例如 1 例受试者基线抗 AAV5 中和抗体为 1:3 212,治疗后转基因未表达,出血事件增加,重启了凝血因子的预防性治疗^[15]。基于单个受试者的观察结果,对于高抗 AAV5 抗体滴度可能带来的出血风险仍存在不确定性,需要上市后进一步研究。在 Elevidys 临床试验中,抗 AAVrh74 抗体和细胞免疫,对微型肌营养不良蛋白的表达没有显著影响^[16]。

针对基因表达产物的免疫原性:目前,AAV 基因治疗药品多用于治疗基因突变引起的遗传性疾病,由于患者缺乏对转基因编码蛋白或特定区域的自身耐受而引起免疫反应。在 Elevidys 临床试验中,观察到了 2 例免疫介导的肌炎,其 *DMD* 基因的第 3 至 43 个外显子、第 8 和第 9 个外显子存在缺失突变,引起了 T 细胞免疫反应。因此,*DMD* 基因第 8 和/或第 9 个外显子存在缺失的患者是 Elevidys 使用的禁忌^[16]。在治疗血友病的基因治疗药品中未检测到抑制物,也可能与前期使用凝血因子预防治疗有关^[14-15,17]。如果针对基因表达产物产生中和抗体,可能会影响到替代疗法的使用^[19]。

针对 AAV 基因治疗药品的体液免疫反应一般较强且持续存在,细胞免疫反应发生的可能性和强度等具有不确定性,主要影响因素有:给药途径、给药部位的免疫隔离状态、给药剂量的高低、局部给药部位浓度与全身浓度的对比、是否存在预先存在的抗体等。体液免疫反应和细胞免疫反应之间缺乏相关性^[20]。

3.2 靶器官

目前大多数 AAV 血清型均对肝脏有靶向作用,无论对于肝脏为治疗疾病的目的靶器官或非目的靶器官的基因治疗药品,肝脏毒性均是无法忽视的。已上市 AAV 基因治疗药品临床试验中多出现肝酶升高、急性肝损伤、肝衰竭引起死亡等。另外,对于多组织嗜性的 AAV 载体,对于非目的靶器官也有影响,如 Elevidys 治疗后出现心肌肌钙蛋白 I 升高、心肌炎

等^[21]。在肌萎缩性侧索硬化症且超氧化物歧化酶 1 基因发生突变的患者中开展的 AAV 载体基因治疗的临床试验中,患者接受了单次鞘内注射后,观察到了背根神经节毒性^[19]。

3.3 基因整合

一般认为 AAV 载体发生基因整合导致插入突变致癌的几率较低,但在 AAV 介导的基因治疗动物实验中发现了随机插入,在肝癌样本中检测到了 AAV2 整合到癌症驱动基因,因此,不能排除 AAV 与肿瘤的相关性^[22]。在动物实验中,AAV 致癌性研究结果存在不一致。研究认为,AAV 的致癌性可能与给药时间、剂量高低、AAV 的结构设计有关^[23]。对于接受 AAV 基因治疗药品治疗后应进行长期随访,如发生恶性肿瘤,应及时开展载体插入位点分析和全基因组测序等,以证明恶性肿瘤与 AAV 的相关性。已上市 AAV 基因治疗药品临床试验中也曾发生恶性肿瘤,如 Roctavian 临床试验中基因治疗后 3 年和 5.5 年曾发现 B 细胞急性淋巴细胞白血病和腮腺癌^[14],Hemgenix 临床试验中基因治疗后 443 天曾发现肝细胞癌,但均未证实与 AAV 有关^[15]。

3.4 基因表达水平

AAV 基因治疗药品所携带目的基因的表达情况与疾病治疗密切相关,基因表达量过高或过低可能产生风险。如基因表达量过高,可能会出现安全性风险。Roctavian 治疗后,出现了凝血因子 VIII 活性高于正常上限的情况,有发生血栓栓塞事件的风险^[14]。如基因表达量过低,可能无法达到预期治疗效果,仍需补充其他治疗手段。如 Zolgensma I 期临床试验中低剂量组 1 例治疗后需要永久机械通气支持,低剂量组未获得任何的运动里程碑^[12]。

3.5 合并用药

为控制 AAV 衣壳免疫反应并维持转基因的表达,通常会合并使用糖皮质激素和/或免疫抑制剂,使用时机可能是从输注前开始预防性使用,直至输注后一段时间;也可能是输注后出现免疫反应时开始使用^[24]。有些受试者使用糖皮质激素和/或免疫抑制剂的时间较长,或多次使用,如 Roctavian 临床试验中糖皮质激素和免疫抑制剂最长使用时间分别为 120 天和 118 天,应警惕相关风险^[14]。

4 AAV 药品安全性风险的影响因素

4.1 给药途径

AAV 基因治疗药品的给药途径主要分为局部给药和全身性给药。全身性给药的暴露量大,非目的靶器官也可能出现损伤。静脉输注的给药方式常引起

输液相关反应,发生时间可能在 AAV 给药期间或给药之后,临床表现可能从轻微的流感样症状到严重的过敏反应。如发生输液相关反应,可降低输注速度或停止输注,症状缓解后,可重新以较慢的输注速度继续进行输注。治疗药物包括皮质类固醇、免疫抑制剂、血浆置换以及一些辅助性药物,如抗组胺药和退热药等。输注相关反应的风险因素包括高滴度的预先存在的中和抗体、先前接触 AAV 以及特定的合并症。从发生机制上,输液相关反应与 Toll 样受体的激活,产生促炎的细胞因子,刺激中和抗体和 T 细胞反应有关^[25]。局部治疗针对疾病发生的特定部位如眼、脑等进行给药,利用机体天然存在的屏障降低药物对病症外的组织的影响,以减少药物的使用量,提升药物的安全性^[5]。局部有创给药可能发生出现手术操作相关的风险,如 Luxturna 视网膜下注射出现轻微红肿和眼部炎症等^[11]。对于有些疾病的基因疗法,可有多种给药途径可选,如治疗神经系统疾病可通过脑实质给药、鞘内给药、静脉给药等。各种给药途径均存在优势和劣势,如脑实质给药所需药物剂量较低,对神经系统的转导效率较高,系统分布少,但存在给药操作的风险。鞘内给药所需药物剂量较低,对神经系统的转导效率中等,系统分布中等,给药操作风险中等。系统给药所需药物剂量较高,对神经系统转导效率较低,系统暴露较高,该给药方式与较高的安全性风险相关^[26]。药物研发时如何平衡给药操作的风险、给药剂量、药物引起的免疫反应等风险,是值得关注和探索的内容。

4.2 给药剂量

AAV 基因治疗药品的剂量是影响系统毒性的的重要因素,高剂量对于系统性疾病全身治疗的基因转移是非常必要的,然而,进行高剂量的系统给药常会引起不良反应的风险增加^[24]。目前已上市 AAV 基因治疗药品数量有限,多采用全身给药,数量级高达 $10^{12\sim 14} \text{ vg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。研究表明,高剂量,特别是高达 10^{14} vg/kg 体重时,会导致严重毒性,包括肝毒性和血栓性微血管病,以及一些静脉注射致死的情况^[27-28]。高剂量 AAV 基因治疗药品全身给药时,其直接的载体效应和先天免疫反应可能会导致急性毒性反应,如血小板减少症、血栓性微血管病和弥散性血管内凝血。这些反应通常伴有肝毒性,表现为肝酶升高和肝窦内皮细胞损伤,从而导致血小板的聚集和阻塞。适应性免疫反应,特别是产生中和抗体和细胞毒性 T 淋巴细胞的产生,会进一步加剧这些影响,导致慢性毒性反应,如肝毒性、心肌炎和心

肌细胞变性。慢性心脏毒性(表现为肌钙蛋白 I 升高和 T 细胞介导的炎症)以及急性内皮损伤综合征的存在,凸显了需要谨慎的剂量管理与监测的必要性^[24]。采用局部给药使得药品多局限于给药部位,较少分布到全身,一般剂量较低,如 10^{11} vg 数量级。

4.3 载体的组织或细胞嗜性

不同血清型的 AAV 几乎都对肝脏有靶向作用,以及肝脏的首过效应,在全身给药的情况下,会产生肝毒性,甚至肝衰竭导致死亡^[28]。非目的的靶器官也可能出现相关毒性,如心肌炎、肝损伤等。选择目的靶器官嗜性的 AAV 血清型或对野生型 AAV 进行改造,产生毒性较小的载体类型,是未来的研发方向之一^[5]。

5 AAV 基因治疗药品的风险管理

5.1 科学、合理的临床试验设计

临床试验中入选标准:可结合疾病的流行病学、自然病史、现有治疗、基因治疗药品作用机制等情况,对受试者年龄、疾病所处阶段、既往治疗、预存抗体等做出限定。

给药剂量的选择:考虑到现阶段基因治疗药品只有一次治疗机会,起始给药剂量应为可能的有效剂量,避免或减少受试者在无效剂量的暴露。过高剂量导致严重不良事件甚至死亡的可能性增加,剂量爬坡不同剂量间隔应适当;同时,合理的入组时间间隔可逐步增加对基因治疗药品安全性的认识,使后续入组受试者的风险管理更加全面,必要时,高剂量组可逐例入组。

安全性监测:对药效学指标、安全性检测指标、免疫反应等,检测应全面,随访时间点能够及时检测出指标的变化,以在必要时及时采取相应措施。

剂量限制性毒性或临床试验暂停标准:结合疾病特点、入选标准、基因治疗药品等内容,制定合理的剂量限制性毒性或试验暂停标准,对安全性事件详细分析,对试验方案或进度做出必要的调整。

5.2 全面可行的风险管理计划

AAV 基因治疗药品可能存在安全性风险,应制定基因治疗药品的临床风险管理计划,对已确认风险和重要潜在风险进行描述,并制定药物警戒活动和风险最小化措施。对接受基因治疗药品的患者进行长期随访,了解迟发性不良反应的发生情况,为基因治疗药品的长期安全性收集数据。

5.3 开展基因治疗的医疗机构应具备的条件

开展基因治疗的医疗机构应具备基因治疗药品

给药、不良事件处理、开展随访等相关条件。医务人员应熟悉基因治疗药品临床试验方案,选择适合治疗的患者,如对于患者预存抗体、既往治疗和肝功能等有一定要求。严格按照用法用量使用,对于给药途径可能具有一定风险的,如治疗眼科疾病或者神经系统疾病的局部给药,应严格按照操作规程进行给药,避免给药操作不当造成患者无法获得基因治疗的获益。熟悉基因治疗药品可能存在的不良反应特征,有能力及时识别和处理药品以及给药操作相关不良事件。按照相关要求开展随访,如相关药效学指标、可能出现的不良反应涉及的实验室指标,根据检查检验结果必要时及时联系患者进行处理,避免不良事件的加重或药效的降低等。对接受基因治疗药品的患者进行长期随访,了解迟发性不良反应的发生情况,为基因治疗药品的长期安全性收集数据。学术组织制定针对基因治疗药品的临床应用指南可能对药品规范使用和随访起到积极的推动作用^[29]。

6 讨论

AAV 载体是基因治疗常采用的载体类型,已批准 AAV 基因治疗药品的安全性数据对该类药品的临床应用安全性特征和风险因素的认识提供了基本支持。目前,相关技术指导原则的发布为该类产品的分类、研发技术要求提供指导,我国越来越多的 AAV 基因治疗药品获得临床试验默示许可,部分正在开展确证性临床试验,其中 1 款获得批准上市。AAV 基因治疗药品仍存在问题有待进一步研究,如开发对组织/细胞更特异、免疫原性更低、转导效率更高的 AAV 载体,降低对非靶器官和靶器官的毒性;针对患者的 AAV 中和抗体进行干预,提高对 AAV 基因治疗药品的可治疗性和对多次治疗的可行性;AAV 载体的长期安全性有待更多数据的支持。

参考文献:

- [1] 卢加琪,刘丹,寇雅真,等. 我国先进治疗药品的范围及分类研究和建议[J]. 中国食品药品监管, 2024, (5): 10—25.
- [2] WANG D, TAI P W L, GAO G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(5): 358—378.
- [3] WHO. Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products [EB/OL]. 2023-03-25 [2025-07-31]. <https://www.who.int/publications/m/item/considerationsin-developing-a-regulatory-framework-for-human-cells-and-tissues-and-foradvanced-therapy-medicinal-products>.
- [4] FDA. 2021 Meeting materials, cellular, tissue and gene therapies

- advisory committee [EB/OL]. 2021-07-27 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/advisory-committees/cellular-tissue-and-gene-therapies-advisory-committee/2021-meeting-materials-cellular-tissue-and-gene-therapies-advisory-committee>.
- [5] FDA. Approved cellular and gene therapy products [EB/OL]. 2025-05-15 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.
- [6] NMPA. 药品数据查询 [EB/OL]. 2025-04-08 [2025-07-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9NzgOTM4NTJkZjQ2MTE4MjNmMmZmNzMzNjY1ODM4ZDMmaXRlbUlkPWZmODM4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MWY4NDgxNzlm>.
- [7] 陈永昌,刘小平,肖浦豪. 腺相关病毒载体及其在基因治疗研究中的应用[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2024, 49(3): 188—201.
- [8] 张平,蔡子洋,颜若曦. 重组腺相关病毒基因治疗产品的国内外研发和监管现状与主要工艺路线探析[J]. 中国医药导刊, 2024, 26(11): 1104—1110.
- [9] U. S. NIH. ClinicalTrials of AAV?? [EB/OL]. 2025-07-31 [2025-07-31]. <https://clinicaltrials.gov>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验默示许可 [EB/OL]. 2025-07-31 [2025-07-31]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255ef0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>.
- [11] FDA. LUXTURNA [EB/OL]. 2022-06-09 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/luxturna>.
- [12] FDA. ZOLGENSMA [EB/OL]. 2025-02-06 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>.
- [13] FDA. KEBILIDI [EB/OL]. 2024-12-13 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/kebilidi>.
- [14] FDA. ROCTAVIAN [EB/OL]. 2023-07-26 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/roctavian>.
- [15] FDA. HEMGENIX [EB/OL]. 2023-01-04 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/hemgenix>.
- [16] FDA. ELEVIDYS [EB/OL]. 2025-06-25 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/tissue-tissue-products/elevidys>.
- [17] FDA. BEQVEZ [EB/OL]. 2024-05-20 [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/beqvez>.
- [18] BOUTIN S, MONTEILHET V, VERON P, et al. Prevalence of serum ige and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: Implications for gene therapy using AAV vectors[J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(6): 704—12.
- [19] ERTL H C J. Immunogenicity and toxicity of AAV gene therapy [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975803. 2022-08-12 [2025-07-31]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.975803/full>.
- [20] GOROVITS B, AZADEH M, BUCHLIS G, et al. Evaluation of cellular immune response to adeno-associated virus-based gene

- therapy[J]. *AAPS J*, 2023, 25(3):47.
- [21] 张静烨, 卓阳, 俞佳宁等. 腺相关病毒载体类体内基因治疗产品临床使用及安全性信息分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(24):2562—2567.
- [22] NAULT J C, DATTA S, IMBEAUD S, *et al*. Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(10):1187—93.
- [23] MÜCKE M M, FONG S, FOSTER G R, *et al*. Adeno-associated viruses for gene therapy—clinical implications and liver-related complications, a guide for hepatologists[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(2):352—361.
- [24] ASSAF B T. Systemic toxicity of recombinant adeno-associated virus gene therapy vectors[J]. *Toxicol Pathol*, 2024, 52(8):523—530.
- [25] NOTARTE KI, CATAHAY JA, MACASAET R, *et al*. Infusion reactions to adeno-associated virus (AAV)-based gene therapy: Mechanisms, diagnostics, treatment and review of the literature[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(12):e29305. 2023-12-20 [2025-07-31]. <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.29305>.
- [26] HARKINS A L, AMBEGAOKAR P P, KEELER A M. Immune responses to central nervous system directed adeno-associated virus gene therapy: Does direct CNS delivery make a difference? [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(4):e00435. 2024-07-01 [2025-07-31]. [https://www.neurotherapeuticsjournal.org/articles/S1878-7479\(24\)00121-1/fulltext](https://www.neurotherapeuticsjournal.org/articles/S1878-7479(24)00121-1/fulltext).
- [27] DUAN D. Lethal immunotoxicity in high-dose systemic AAV therapy[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(11):3123—3126.
- [28] 张燕媚, 赵晓东, 周长慧等. 腺相关病毒载体基因治疗产品临床死亡案例死因回顾性分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(24):2568—2574.
- [29] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 中国血友病B腺相关病毒载体基因治疗临床应用指导意见(2025年版)[J]. 中华血液学杂志, 2025, 46(5):410—416.

(收稿日期 2025-08-29)

· 科学文摘 ·

CarsiDock - Cov: 一种基于深度学习的自动化共价对接与筛选方法

引自: SHEN C, *et al*. CarsiDock - Cov: A deep learning-guided approach for automated covalent docking and screening [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(11):5758—5771.

浙江大学侯廷军教授团队基于自主开发的 CarsiDock AI 框架, 开创性地提出了深度学习引导的共价对接新范式 CarsiDock - Cov。该方法利用一个在数百万对接复合物上预训练的深度学习模型来预测蛋白质-配体距离矩阵, 同时采用专门设计的几何优化程序将这些距离转化为精确的结合构象。此外, 该工具通过系统整合弹头识别、构象生成、共价连接、非共价打分等关键功能模块, 建立了端到端的自动化共价对接流程。经公共数据集验证, CarsiDock - Cov 与之前的非共价方法相比, 不仅在适用性上有所提高, 而且在与各种最先进的共价对接工具的竞争中表现出极强的性能, 在加速共价药物发现和设计方面具有巨大的潜力。