·新药述评与论坛·

基于文献计量分析的国内外基因治疗药物研究现状对比

贾婉茹,王惠叶,董　丽*
(沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016)

[摘要]　**目的:**基因治疗是通过修复或替换缺陷基因从而治疗疾病的方法,全面了解国内外基因治疗药物研究的发展脉络、现状及热点,对于促进该领域的技术创新和成果转化具有重要意义。**方法:**本研究检索了中国知网(CNKI)、Web of Science 核心数据库、ClinicalTrial. gov 临床实验数据,纳入 1 890 篇中文文献、7 598 篇英文文献、1 806 条临床试验数据,运用 VOSviewer 和 CiteSpace 等软件对基因治疗药物领域现状及发展进行可视化分析。**结果:**该领域研究呈持续增长态势,国内研究热点集中于 CRISPR-Cas9 基因编辑技术应用、纳米载体开发及肿瘤靶向治疗等方向;近年国际研究在基因编辑、罕见病治疗及人工智能等探索性技术方向呈较高关注,这些发现为理解基因治疗药物领域发展提供理论依据。**结论:**基因治疗药物研究已进入快速发展阶段,其中人工智能赋能的载体设计与脱靶效应优化正在成为新兴热点,未来在深度融合分子生物学、材料科学与信息技术等领域研究大有可为。同时,载体递送效率、免疫原性控制和规模化生产工艺仍是当前研究的核心挑战与重点方向。

[关键词]　基因治疗药物;CRISPR-Cas9;CiteSpace;文献计量学;VOSviewer
[中图分类号]　R98　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 - 3734(2026)14 - 1478 - 10

Comparison of research status of gene therapy drugs at home and abroad based on bibliometric analysis

JIA Wan-ru, WANG Hui-ye, DONG Li*
(*School of Business Administration*, *Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To conduct a comprehensive investigation on the developmental trajectory, current status, and research hotspots in gene therapy drugs both domestically and internationally, thus to provide references for promoting technological innovation and facilitating the translation of research outcomes. **Methods**: This study retrieved data from the CNKI, Web of Science Core Collection, and ClinicalTrials. gov databases, incorporating 1 890 Chinese articles, 7 598 English articles, and 1 806 clinical trial records. Visualization analysis of the current landscape and trends in the field of gene therapy drugs was conducted using VOSviewer and CiteSpace. **Results**: Research in this field has demonstrated sustained growth. Domestic research hotspots are primarily focused on the application of CRISPR-Cas9 technology, the development of nanocarriers, and targeted cancer therapies. In recent years, international research has shown heightened interest in exploratory technologies such as gene editing, rare disease treatments, and artificial intelligence. These findings provide a theoretical basis for understanding the

[作者简介]　贾婉茹,女,硕士研究生,研究方向:药事管理、药品知识产权。E-mail:j1750826446@163.com。王惠叶,女,硕士研究生,研究方向:工商管理、医药企业管理。E-mail:18289803726@163.com。
[通讯作者]　*董丽,女,副教授,硕士生导师,研究方向:药品知识产权、技术转移。E-mail:sydongli@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.14.004

evolution of the gene therapy drug field. **Conclusion**: Gene therapy drug research has entered a phase of rapid development. Emerging hotspots include AI-enabled vector design and the optimization of off-target effects. Future research holds great potential through the deep integration of molecular biology, materials science, and information technology. Nevertheless, challenges such as vector delivery efficiency, immunogenicity control, and scalable production processes remain the central to current research efforts and represent key areas for ongoing investigation.

[**Key words**] gene therapy drugs; CRISPR-Cas9; CiteSpace; bibliometrics; VOSviewer

基因治疗是一种通过特定方法将外源基因片段导入人体靶细胞,以纠正、补偿基因缺陷或在体内表达特定基因产物,从而达到治疗疾病目的的技术手段。自 20 世纪 90 年代以来,该领域实现了从文献基础研究到临床应用的快速发展,随着 CRISPR-Cas9 基因编辑和腺相关病毒(adeno associated virus,AAV)载体等技术的成熟,基因治疗在肿瘤、遗传病和罕见病等领域展现出巨大潜力[1]。基因治疗药物是基于这一技术手段开发的药物,其作用机制独特,能够对适应证发挥更有效的治疗、治愈或显著改善临床症状的作用[2]。该类药物主要通过基因替代、编辑、沉默或调控等方式,利用病毒或非病毒载体递送正常基因、编辑异常基因或抑制有害基因表达,可用于治疗单基因遗传病(如脊髓性肌萎缩症)、肿瘤[如使用嵌合抗体 T 细胞疗法(CAR-T)]、感染性疾病等[3-5],其研究发展节点脉络见图 1。然而,国内外在基因治疗药物的研究方向、技术应用和监管框架上存在显著差异,本研究通过文献计量学方法,对比分析该领域的现状,以期为基因治疗药物未来发展提供参考。

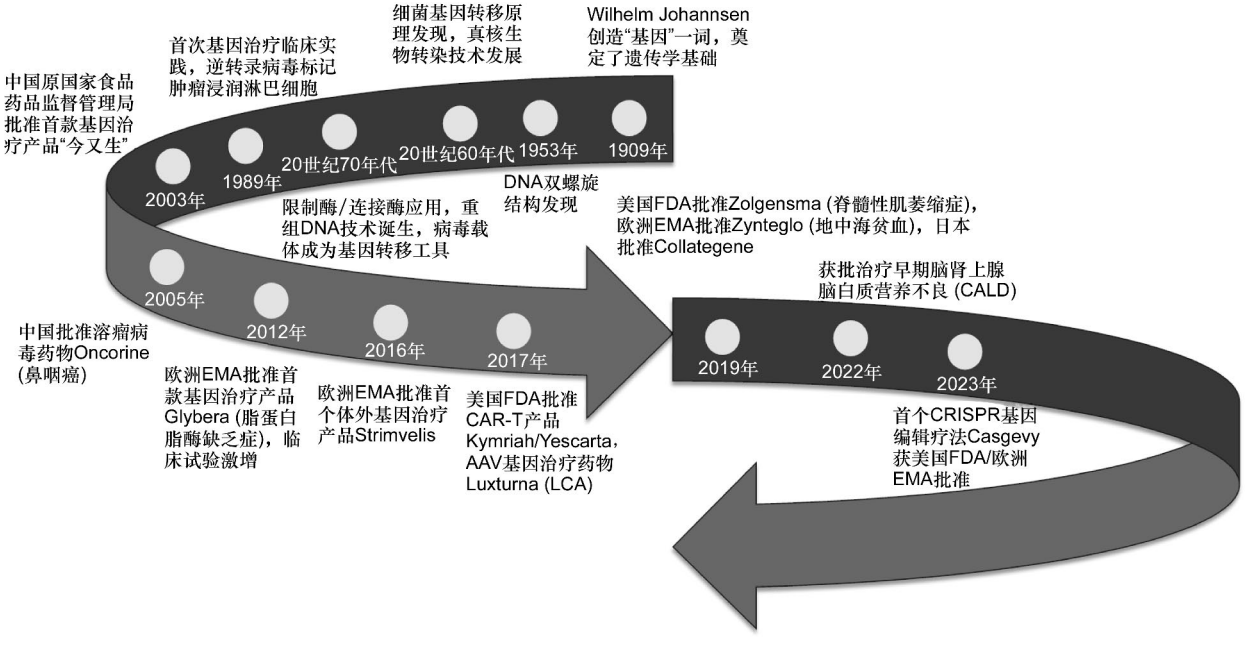


图 1 基因治疗药物研究发展节点脉络图

资料与方法

1 文献来源及筛选策略

本研究以“主题:基因治疗”AND “主题:药物”为检索式在中国知网(CNKI)数据库中进行查找,选取自建库起至 2025 年 5 月 27 日发表的基因治疗药物领域的相关研究,得到 6 592 篇文献;选取研究类文献导入 VOSviewer 软件进行国内研究现状分析,共 1 890 篇。以 TS = [(“gene therapy *” OR “genetic treatment” OR “genetic therapy *”) AND (drug * OR pharmaceutical * OR medicine * OR “therapeutic agent *” OR “drug development” OR “drug discovery”)

AND (research OR development OR status OR trend * OR "current situation" OR progress OR advancement OR "research landscape")]在 Web of Science 数据库核心数据集中检索 2002 年 1 月 1 日—2025 年 5 月 28 日发表的英文文献并进行分析整理。文献检索流程及筛选规则见表 1。

表 1 文献检索流程及筛选规则

检索对象	中文文献	英文文献
发表时间	建库—2025 年 5 月 27 日	2002 年 1 月 1 日—2025 年 5 月 28 日
文献来源	中国知网	Web of Science 数据库核心数据集
文献类型	研究类文章	article/review article
检索词设置	"主题:基因治疗" AND "主题:药物"	TS = ("gene therapy *" OR "genetic treatment" OR "genetic therapy *") AND (drug * OR pharmaceutical * OR medicine * OR "therapeutic agent *" OR "drug development" OR "drug discovery") AND (research OR development OR status OR trend * OR "current situation" OR progress OR advancement OR "research landscape")
检索项	标题	topic(title,abstract & keywords)
筛选规则	选取 2004—2025 年发表的文献,保留与基因治疗药物研究相关的文献,选择研究类文章,剔除无关研究	① 初步检索得 7961 篇。② 排除新闻、会议通知、文摘、书籍等类型文献(172 篇)。③ 排除非英文发表的文献(168 篇)。④ 排除不符合筛选规则的文献(23 篇)
检索结果	1 890 篇	7 598 篇

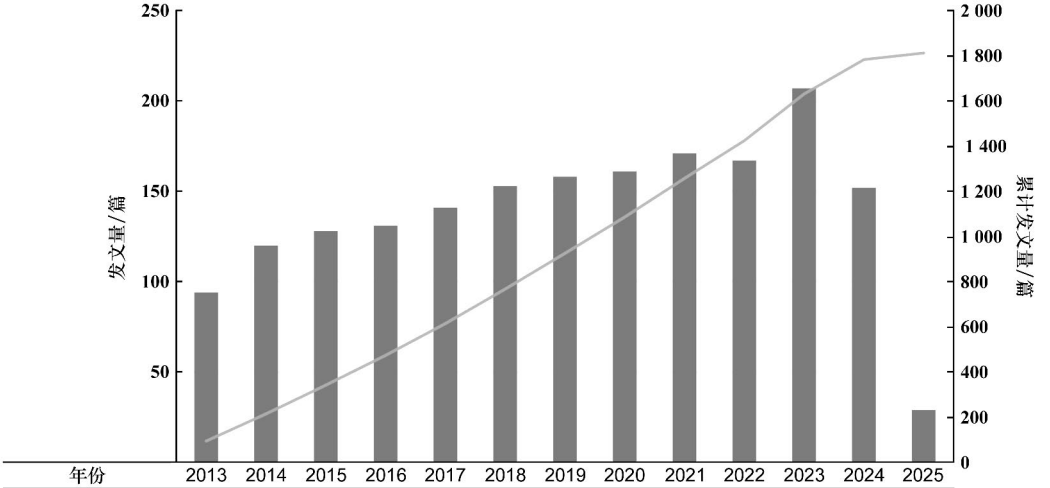
2 分析方法

本研究采用荷兰莱顿大学科技研究中心开发的 VOSviewer 软件对中文文献的研究者和关键词执行聚类分析并生成共现网络,采用 CiteSpace 软件对英文文献的国家、机构、研究者以及关键词进行共现分析。

结 果

1 中文文献可视化分析

1.1 发文趋势及期刊分布 本研究纳入 2004—2025 年发表的中文文献共 1 890 篇,其中 2004—2012 年处于研究萌芽期,发文量增幅平缓,这一时期学术界逐渐开始关注基因治疗药物;2013 年至今为研究上升期,发文量增长迅速,在此基础上逐渐进一步细化研究。2013—2025 年间基因治疗药物研究文献在中国知网的发表趋势见图 2,可见基因治疗药物的研究文献数量总体呈上升趋势,2023 年达到峰值 207 篇。



年份	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
发文量/篇	94	120	128	131	141	153	158	161	171	167	207	152	29
累计发文量/篇	94	214	342	473	614	767	925	1 086	1 257	1 424	1 631	1 783	1 812

图 2 2013—2025 年基因治疗药物研究中文文献年发文量趋势图

1 890 篇文献中有 397 篇文献来自期刊,501 和 896 篇文献分别来自博士与硕士论文,国际会议、国内会议分别纳入 16 和 73 篇文献,图书纳入 7 篇文献。共有 112 篇文献的所在期刊收录于北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(即北大核心期刊);2 种期刊被 CSSCI 数据库收录;其中载文量排名第 1 位的期刊为《中国新药杂志》(12 篇),所载主要内容包括医药领域的创新药物研发、监管政策、治疗技术及药物经济学评价等方面。载文量为 5 篇及以上的中文期刊见表 2。

表 2 载文量 5 篇及以上的中文期刊

排名	文献来源	载文量/篇
1	《中国新药杂志》	12
2	《山东医药》	8
3	《重庆医学》	7
4	《医药导报》	6
5	《生命科学》	5
6	《中国医药导报》	5
7	《医学信息》	5
8	《中国医院药学杂志》	5
9	《实用肝脏病杂志》	5
10	《实用癌症杂志》	5
11	《中国药物经济学》	5
12	《中国药学杂志》	5
13	《实用肿瘤杂志》	5
14	《世界最新医学信息文摘》	5

发文量位居第 1 位的机构是吉林大学(90 篇),吉林大学学者在基因治疗药物研究方面呈现出多方向、多疾病领域覆盖的特点,从早期探索不同基因在肿瘤等疾病中的作用到不断研发新型基因载体、探索联合治疗策略再到纳米药物递送系统等基因编辑技术的研究均不断深入和拓展[6-7]。发文量位居第 2 位的机构是苏州大学(47 篇),相关研究脉络如下。① 2012—2014 年:从研究肿瘤抑制基因 *XAF1* 在耐药肺腺癌中的表达起步,逐步拓展到肺癌、宫颈癌、胃癌等多种疾病的基因治疗,涉及基因沉默、基因突变检测、双基因共表达等多种技术,还包括妇科子宫内膜修复方面的基因相关研究[8-9]。② 2015—2017 年:关注药物基因递送载体构建,如纳米石墨烯、生物可降解纳米载体等,同时开展白血病治疗疗效评估和肿瘤靶向治疗诊断等研究[10]。③ 2018—2020 年:研究进一步深入,涉及多种纳米材料和载体在肿瘤治疗和基因递送中的应用,探索肿瘤耐药机制、微环境调控以及构建不同的基因递送载体用于肿瘤和骨关节炎治疗等[11]。④ 2021—2023 年:持续在多种疾病领域发力,如针对骨肉瘤、前列腺癌、白血病、膀胱癌等开展基因干预和治疗研究,还涉及光遗传技术调控细胞功能、放疗免疫增效药物递送系统等方向,并且将基因编辑技术应用于眼部疾病治疗,不断推动基因治疗技术的发展和应用[12-13]。

1.2 发文作者与合作网络分布 利用 VOSviewer 作者合作网络分析方法,可以对学者在基因治疗药物领域的合作情况进行分析,检索出较大的合作网络(其中节点越大发文量越多,连线代表作者之间的合作关系)。1 890 篇文章中共有 3 248 位作者参与,对纳入 202 位合作研究者进行进一步分析。

目前,我国基因治疗药物研究领域的中文文献呈现时间跨度大、合作网络分散的总体结构,研究者普遍独立性强,尚未形成大范围、强关联的社会合作网络,但存在一些较小的合作网络。我国最先出现基因治疗药物相关研究的是福建省血液病研究所吕联煌团队,其早在 2004 年已进行 *Bcl-2* 反义基因药物治疗肿瘤逆转化疗耐药性研究。2009 年,天津医科大学贾志团队聚焦重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床观察。2021 年,王欣和郑德先合作进行基因治疗药物 rAAV2-sTRAIL 在小鼠体内生物分布的研究[14]。同年,中国食品药品检定研究院王欣团队对基因治疗药物生物分布研究检测方法进行探讨;2024 年,该团队针对食蟹猴重复给予溶瘤病毒药物单纯疱疹病毒 1 型/人程序性死亡受体 1(HSV-1/hPD-1)的毒性进行研究[15-16]。中国科学院上海生命科学信息中心杨若南团队对 2023 年基因治疗药物进行研究,并在 2025 年从科技规划和科技进展 2 个维度全面分析了 2024 年生命健康领域科技发展态势,总结了全球生命健康领域的科技规划布局重点,重点分析了生命健康领域的使能技术和生物医药先进疗法[17-18]。

对最大的作者合作网络进行分析,检索到以李伟为核心的研究网络共 19 人,呈现出集群化特征:李波、郑德先、屈哲团队和高晨燕、黄云虹团队在 2020 年已经开始进行相关研究;随着研究的逐渐深入,李伟团队、王欣团队逐渐与郑德先团队合作;2023 年,耿兴超、王玥等开始加入合作网络;2024 年,孙立、杨若南等加入合作网络,最终形成本研究的中文文献研究者最大合作网络,见图 3。

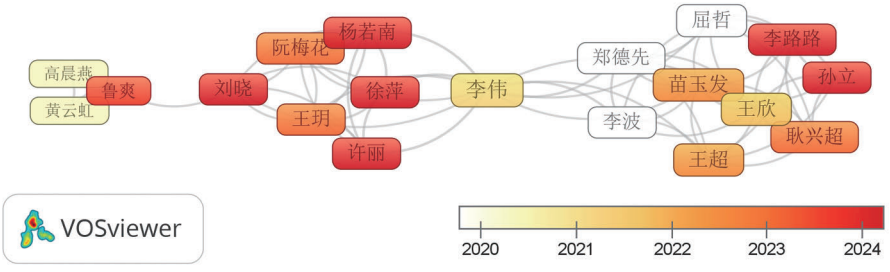


图 3 研究者基础研究合作网络时序图

1.3 关键词共现可视化分析 关键词分析可以体现科学研究领域的主题演变，本研究 1 890 篇文献中共计包含 5 187 个关键词，频次设置为 18 次，得到 35 个中文关键词，进行进一步的共现分析，结果表明基因治疗药物领域的研究呈明显变化趋势：2020 年以前，基因治疗药物的相关研究主要集中在肿瘤治疗、靶向治疗等核心领域，研究人员初步探索肿瘤微环境、基因多态性、药物基因组学、药物载体及直接抗病毒药物和 2 型糖尿病治疗等临床应用方向；2021 年后研究逐渐深入，重点关注靶向递送的肿瘤微环境与药物载体技术的结合，同时强化基因多态性与药物基因组学对个体化治疗的指导，直接抗病毒药物及慢性病治疗研究持续深化，反映出该领域向精准递送、机制解析和跨疾病应用方向发展，见图 4。

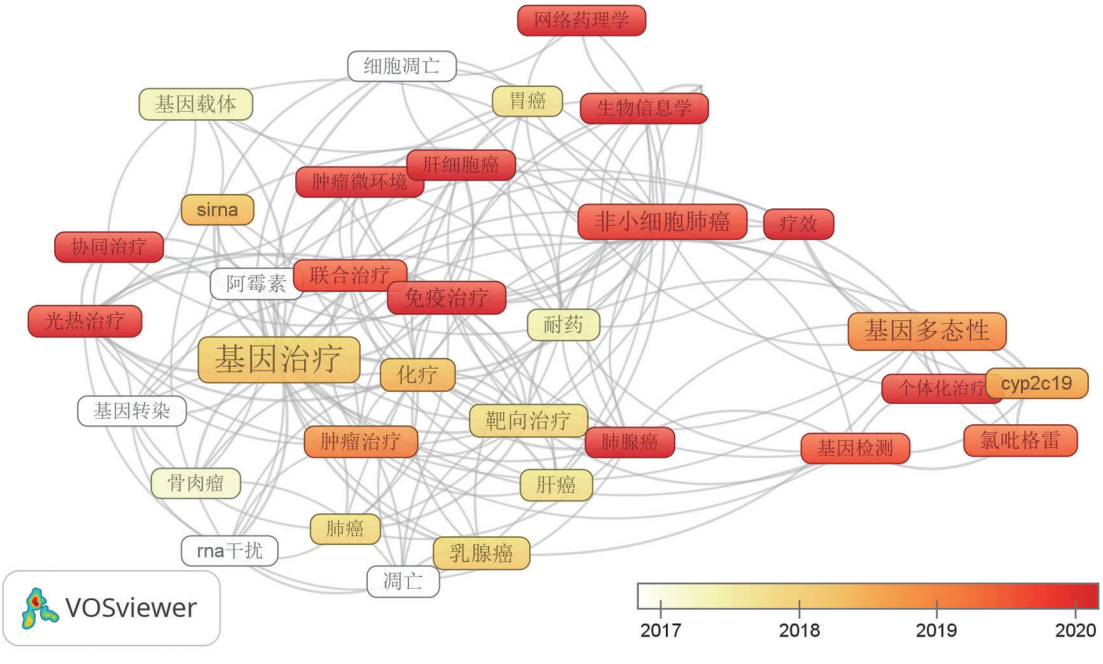


图 4 中文关键词网络时序图

2 英文文献可视化分析

2.1 发文趋势及期刊分布 对英文文献发表趋势进行分析，根据 2002—2025 年基因治疗药物研究趋势图（见图 5），该领域呈现持续加速增长态势：2002—2013 年（早期阶段），英文文献的年发文量保持年均 7.8% 的稳定增长，2014—2019 年（中期阶段）增速提升至 12.5%。2020 年，该领域的研究进入爆发期，年均增长率高达 26.3%，此后文献数量逐年增长，2024 年达到 814 篇。特别值得注意的是，2024 年单年增长率达 29.2%。截至目前，数据显示 2025 年文献数量为 334 篇，基于近 5 年 26.3% 的年均增长率及 2024 年的快速增长趋势，预计 2025 年全年文献发表量可能达到 950～1 050 篇（较 2024 年增长 16%～29%）。结合近 5 年的年均增长率，可合理推断未来基因治疗药物领域的研究热度将持续攀升，充分印证了该领域的学术活力。

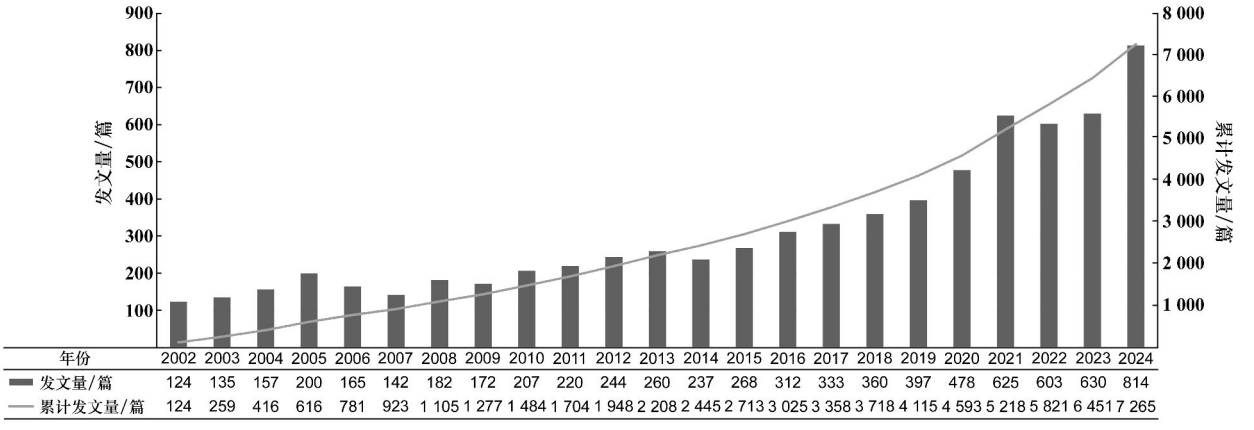


图 5 2002—2025 年基因治疗药物研究英文文献年发文量趋势图

国际范围内载文量排名前 10 位的英文期刊信息如表 3 所示，相关文献主要分布于基因领域和药学领域期刊，同时涉及药物递送、细胞疗法等领域。

表 3 基因治疗药物相关载文量排名前 10 位的英文期刊

排序	期刊名称	期刊中文名称	2024 年影响因子	2024 年中国科学院期刊大类分区	载文量/篇	占比率/%
1	*International Journal of Molecular Sciences*	《国际分子科学杂志》	4.9	生物学	141	3.25
2	*Pharmaceutics*	《药剂学》	4.9	医学	125	2.89
3	*Journal of Controlled Release*	《控制释放杂志》	10.5	医学	116	1.53
4	*Advanced Drug Delivery Reviews*	《药物递送评论》	15.2	医学	98	1.29
5	*Cytotherapy*	《细胞治疗》	3.7	医学	93	1.22
6	*Current Gene Therapy*	《当前基因治疗》	3.8	医学	86	1.13
7	*Gene Therapy*	《基因治疗》	4.6	医学	82	1.08
8	*Human Gene Therapy*	《人类基因治疗》	4.1	医学	80	1.05
9	*Expert Opinion on Biological Therapy*	《生物治疗专家意见》	3.6	医学	76	1.00
10	*Current Pharmaceutical Design*	《当前药物设计》	2.6	医学	63	0.83

2.2 国家/地区合作研究情况 将相关文献导入 CiteSpace 软件，对必要的国家/地区进行合并，得到结果表明：2002—2025 年间，全球共有 110 个国家/地区开展了基因治疗药物研究。发文总量排名前 10 位的国家/地区见表 4，其中发文数量排名前 3 位分别是美国（n = 2 692）、中国（n = 1 527）、英国（n = 711）。

表 4 发文总量排名前 10 位的国家/地区

排序	国家/地区	数量/篇	排序	国家/地区	数量/篇
1	美国	2 692	6	意大利	416
2	中国	1 527	7	日本	325
3	英国	711	8	法国	315
4	德国	517	9	加拿大	295
5	印度	508	10	澳大利亚	272

在基因治疗药物领域国家/地区合作研究网络图中，以每个圆圈代表各国家/地区，线条表示国家/地区之间的合作关联，结果显示该领域的研究呈全球广泛参与的格局。美国、中国和英国等节点大且颜色深，是该领域的研究核心。各国家/地区之间连线密集，合作频繁，体现基因治疗药物研究领域需要国家/地区通力合作，共享数据以突破技术壁垒，见图 6。

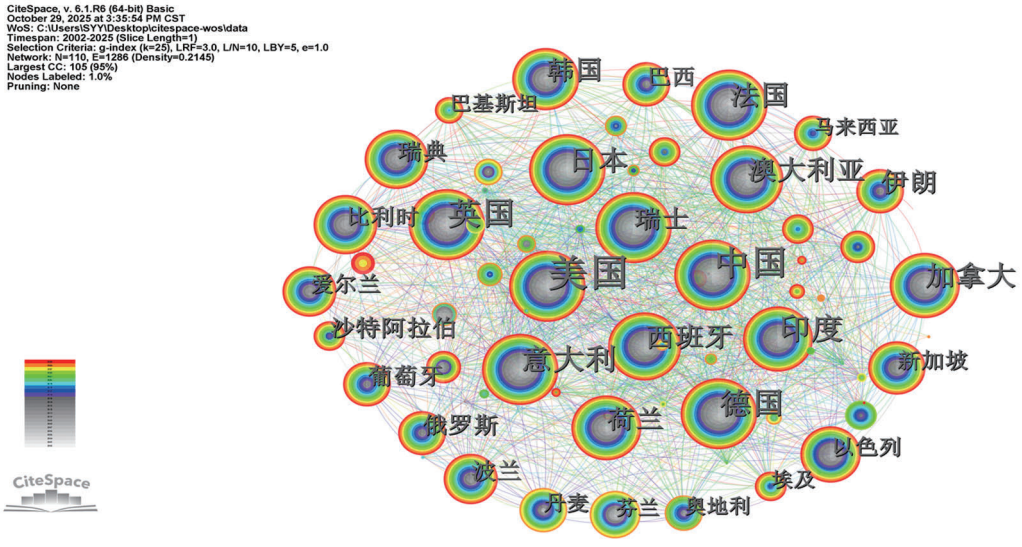


图 6 2002—2025 年基因治疗药物领域国家/地区合作网络

2.3 作者合作研究情况 2002—2025 年间共有 962 位作者合作开展了基因治疗药物方面的研究，将研究者合作共现网络的相关数据进行分析，发文量排名前 10 位的作者见表 5。其中排名前 3 位的作者分别为 Abbas Rahdar（n = 10）、Fabio Garofolo（n = 9）、Ding Baoquan（n = 9）。

表 5 2002—2025 年基因治疗药物领域发文量排名前 10 位的作者

排序	作者	发文量/篇	排序	作者	发文量/篇
1	Abbas Rahdar	10	6	Milad Ashrafizadeh	7
2	Fabio Garofolo	9	7	Liu Jianbing	7
3	Ding Baoquan	9	8	Ben Berkhout	7
4	Natasha Savoie	8	9	Stephen H Tsang	7
5	Ali Zarrabi	8	10	Wang Wei	7

2.4 关键词共现与突现分析 对基因治疗药物领域的文献关键词进行同义合并和无关排除后，构建关键词共现网络，共找到了 735 个关键词。频次排名前 3 位的关键词分别是：gene therapy（频次 = 4 139）、drug delivery（频次 = 2 277）、cell therapy（频次 = 1 936）。

关键词的突现检测是可以用于识别目标事件群中某个突然发生变化信息的计算方法，因此本研究在进行关键词共现分析后进行突现分析，以更清楚地显示国外基因治疗领域的时间脉络[19-20]。根据基因治疗药物研究领域排名前 25 位的突现关键词可以看出，基因治疗药物领域的研究热点随着时间变化不断进行演变，见图 7：① 在早期研究阶段（2002—2010 年），质粒 DNA、基因转移等基础性的研究关键词凭借高突现强度成为基因治疗药物领域的研究基础，为后续的研究设计提供了坚实的理论支撑[21-22]。② 随着技术的发展和研究的不断深入，基因治疗药物研究进入过渡阶段（2011—2019 年），以锌指核酸酶的研究为首开始了基因编辑工具的深入研究，更多研究如转染效率聚焦药物递送优化、视网膜色素变性等体现了基因治疗药物逐渐开始从理论研究向临床应用转化[23]。③ 近年来（2020—2025 年），基因编辑热度较高，罕见病研究开始成为热点话题，人工智能逐渐赋能基因治疗药物研究[24]，总体研究脉络从基础理论研究与设计逐渐过渡到临床应用再到前沿理论的探索。

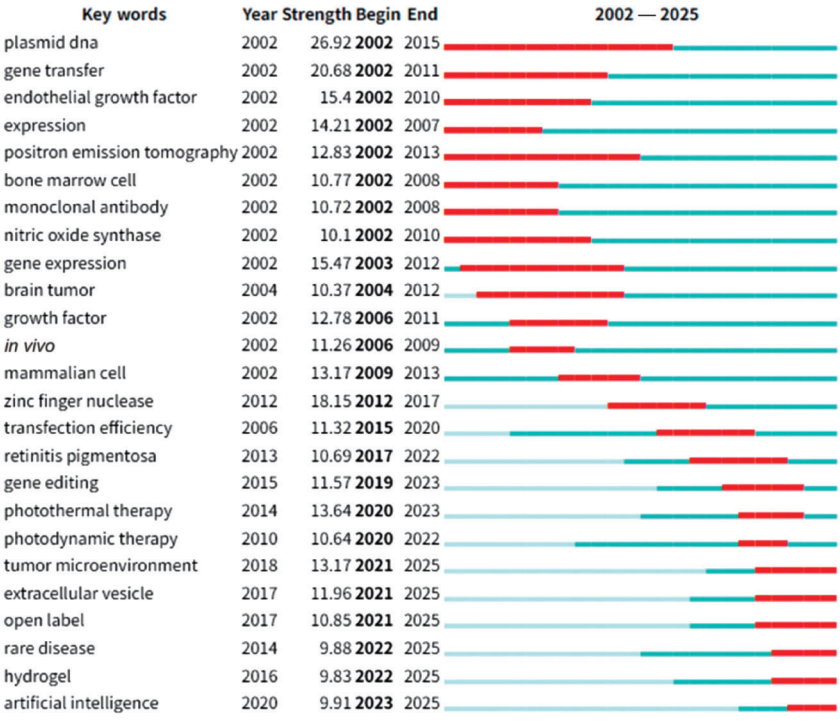


图 7 2002—2025 年基因治疗药物研究领域关键词突现结果

3 基因治疗临床研究词云分析

上述文献计量分析已经对比了基因治疗药物国内外基础研究的差异，基因治疗作为前沿技术领域，其临床研究具有显著的全球化协作特征。为补充现有研究，并更加客观地阐述基因治疗药物研究脉络，规避研究割裂的风险，本研究在 ClinicalTrial. gov 官网以“gene therapy”为检索词，检索时间截至 2025 年 7 月 28 日，共检索到 1 806 条临床试验信息，利用 Python 3.10 软件对现有基因治疗临床研究进行词云作图，通过 Python 完成文本预处理、核心关键词提取及短语挖掘后，经格式化处理，实现从“零散文本→结构化知识→可视化呈现”的转化，让知识更清晰呈现，从而生成基因治疗药物相关词云，见图 8。



图 8 基因治疗临床研究词云图

词云中，“gene”“cell”等基础词汇高频出现，显示基因治疗从理论到临床的发展历程。20 世纪 90 年代，基因治疗药物以病毒载体如腺病毒、逆转录病毒为核心工具，尝试修复单基因缺陷，“gene”作为基因治疗的基石概念，始终贯穿研究全程，而“cell”的高频出现说明细胞治疗也是研究热点，既体现了早期细胞基因治疗的研究，也印证干细胞治疗、体细胞编辑是先前研究的延续[25]。词云中“virus”“vector”等相关表述，反映基因治疗技术的突破。从早期病毒载体如腺病毒（adenovirus）曾因引发免疫反应导致安全性争议，到相关研究推进，再到非病毒载体临床转化，词云高频短语“cancer”“therapy”等揭示了技术创新对临床转化的推动，体现了技术迭代后基因治疗药物研究向规范化临床试验发展。词云中“disease”“cancer”等疾病相关短语呈现临床导向和具体病种应用。① 罕见病应用：词云中可关联单基因遗传病，如白血病（leukemia）等，虽未直接对应脊髓性肌萎缩症等，但体现了以疾病方向为突破口。② 肿瘤与慢病发展：“cancer”“colorectal”“heart”“myocardial”等高频疾病短语体现了基因治疗药物向肿瘤、心血管疾病等领域扩展。例如：CAR-T 细胞治疗淋巴癌（lymphoma）、心脏（heart）相关研究体现对心肌疾病治疗等探索向精准医学（器官靶向等）靠拢，借助“trial”“therapy”等词，展现了基因治

疗在不同疾病领域的发展现状[26]。

讨　论

本研究通过文献计量学方法,系统分析了国内外基因治疗药物研究领域的现状与演变趋势,同时揭示了国内外关于该领域研究呈现的显著差异特征及共同面临的挑战与机遇。文献计量学是信息科学的分支,可以运用统计学的方法对相关文献进行定量分析,以揭示科学研究的规律和发展趋势,最早可以追溯到 19 世纪末的“书目统计学”,其主要关注文献的数量分布和增长规律,随着文献数据库的逐渐普及以及相关计量软件的应用开始快速发展。文献计量法作为本研究的核心方法论,辅助研究揭示了基因治疗药物研究领域的全球格局,成为本研究理论基础与实证支撑的重要工具,本研究通过该方法系统对比国内外基因治疗药物研究领域的现状与演变趋势,同时揭示了国内外关于该领域研究呈现的显著差异特征及共同面临的挑战与机遇。本研究中,中国知网、Web of Science 数据检索时间截至 2025 年 5 月,临床试验数据截至 2025 年 7 月,所有分析结果均基于该时间范围内的可获取数据,不包含之后的新增信息,后续随着研究的不断深入,部分趋势可能存在动态调整,但整体特征仍具有代表性。依托 VOSviewer 和 CiteSpace 等软件对国内外基因治疗药物研究领域文献进行客观分析的结果得出以下结论。

1　国内外研究差异

总体上,国内外对于该领域的研究均呈现逐年上涨的趋势,说明基因治疗药物研究是必要且有价值的。从发文国家和作者合作网络的角度来看,中国、美国、英国是基因治疗药物研究领域的“领跑者”,但从国内的学者合作网络来看,各研究团队之间的交流较薄弱,因此,我国从事基因治疗药物研究的团队有必要积极寻求建立研究伙伴,既要自主创新,也要吸纳同行业的先进经验。

从技术方向的研究来看,2006 年的诺贝尔生理学或医学奖授予 siRNA 涉及的核糖核酸干扰技术;2023 年的诺贝尔生理学或医学奖则授予在 mRNA 信使核糖核酸技术研究上取得突破性发现的研究[27]。这说明在国外基因治疗药物的开发上,核酸的各项研究技术得到了深入应用。基于本文的关键词分析可以看出:国际研究表现出对前沿探索性技术具有更高的关注度,英文文献的关键词突现分析更是印证了这一趋势,基因治疗药物领域的研究热点逐步从早期的质粒 DNA、基因转移等基础性的研究关键词转换为近年来的基因编辑、罕见病以及人工智能赋能基因治疗药物研究关键词。特别是体内基因编辑等具有突破性的研究方向已经逐步成为国际学术界的重要焦点,能够看出国外的相关领域研究在技术前沿探索上已经具有强大的引领作用,而研究中高频出现的关键词即是未来该领域的主要研究方向。

相较而言,国内研究则侧重于对载体系统优化与临床转化应用等方向。中文文献的关键词共现结果表明,国内的研究热点多集中于 CRISPR-Cas9 技术的应用、新型纳米载体开发以及肿瘤靶向治疗等方向,这反映出目前国内研究具有较强的技术应用导向,同时还呈现出鲜明的技术迭代与临床适配特征:一方面持续深入载体工程化改良,如苏州大学研究团队对纳米石墨烯、可降解载体等递送系统进行多阶段探索;另一方面则聚焦于肿瘤等重大疾病的临床治疗场景,通过基因沉默、双基因共表达等策略共同推动治疗方案与实际临床应用相匹配的进程。简单而言,国内基因治疗药物的技术研究更倾向于解决临床需求与实际治疗方面的问题,而国外则不断致力于前沿探索性技术的发掘与深化。这种差异出现的原因可能是国内外对发展阶段、资源配置以及科研目标的定位不同,国外研究开始早、程度深、资源配置丰厚,更能吸引世界级人才长期探索前沿技术;国内研究开始晚,但我国人口基数庞大,这导致具有足够丰富的临床案例可供探索借鉴。

从基因治疗临床试验的词云可视化结果中可以得出,基因治疗从历史发展到临床实践的全流程既有基因、细胞等基础概念,又包含载体、编辑工具等技术类短语,展现其药物创新突破,更以疾病类短语定位临床需求,这为后续研究提供研究思路:技术端可以关注载体改造、基因编辑工具优化,解决临床转化的安全性、有效性瓶颈;临床端可以关注肿瘤、心血管疾病等高发领域的干预,推动基因治疗药物向普适性的医疗手段转化。

2　挑战与机遇

近年来,基因治疗药物陆续进入商业化阶段,虽然我国已批准了基因治疗药物重组腺病毒 p53 抗癌注射液(商品名:今又生)上市,但该行业依旧面临诸多技术挑战。《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》中

提到要加速发展生物医药,对重大创新领域加大投入,因此有必要对基因治疗药物进行相关挑战与机遇分析,以期为相关领域研究探索提供借鉴和参考[28]。

我国基因治疗以抗肿瘤领域为主,基于 CRISPR 技术的基因治疗方案是潜在发展机会。深入剖析可见,技术层面的核心挑战集中表现为载体递送效率不足、免疫原性风险及基因编辑工具的脱靶效应。载体递送效率的局限会直接影响治疗基因的靶向投送与功能表达从而制约疗效;免疫原性风险则涉及载体或编辑组件引发的免疫应答,从而对治疗安全性构成持续威胁;而 CRISPR 等编辑工具的脱靶效应更因为潜藏难以预测的基因组变异风险引发了业界对长期安全性的科学关切。这些技术障碍相互关联,同时又共同影响基因治疗的安全边界与临床转化。

在产业化维度的挑战主要体现在生产工艺的复杂性与规模化障碍,例如:病毒载体生产依赖于精密细胞培养体系,其工艺开发、质控标准及放大生产等方面均存在技术壁垒,这些问题很可能会导致制造成本居高不下;而非病毒载体虽具有成本优势,但其转染效率与稳定性等方面的问题仍待突破。这些挑战都从侧面印证了该领域目前具有生产成本高、规模化难度大等产业化瓶颈,这种生产体系的复杂性不仅限制了药物可及性研究,也延缓了针对常见病的大规模临床应用实践。值得关注的是,国内已有研究团队在进行重组 AAV(rAAV)载体生物分布研究中试图通过开展规模化生产等工艺创新方式降低制造成本,这说明已有研究机构逐步意识到上述问题并开始进行模块化生产平台与封闭式自动化系统的探索。

面向未来,基因治疗药物的技术突破与模式创新将重塑行业格局,人工智能驱动的载体设计将成为重要演进方向。机器学习算法可以模拟载体-细胞相互作用过程,这种表现方式可以优化递送系统的靶向性与生物相容性;深度学习模型则有助于预测编辑工具脱靶位点从而起到辅助设计高保真核酸酶的作用。基于本研究分析,国际研究中“人工智能”已成为新兴突现词,也印证该方向的增长潜力与发展趋势一致。更关键的是,基因治疗本质上要求打破学科壁垒。未来创新需要在药物治疗研究基础上深度融合分子生物学、合成材料学等学科,可尝试通过生物可降解材料提升载体安全性、结合微纳制造技术开发新型递送装置等方式充分发挥交叉学科优势,辅助多学科协同,推动多学科交叉创新。

[参 考 文 献]

[1] 冯雪娇, 衡超, 于新语, 等. 基因治疗行业市场分析及展望[J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43(6): 102 – 112.
[2] 王欣, 耿兴超, 许明哲. 关于基因治疗药物生物分布研究检测方法的探讨[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11): 997 – 1000.
[3] 潘锋. 造血干细胞移植和基因编辑疗法大幅提升地中海贫血疗效[J]. 妇儿健康导刊, 2025, 4(2): 8 – 11.
[4] 李双, 贾功雪, 陶海萍, 等. 低压低氧对小鼠精子发生及其小 RNA 表达的影响[J]. 兽类学报, 2022, 42(5): 579 – 589.
[5] 万正浩. 基于 CRISPR-Cas9 技术探讨基因治疗的技术创新及发展趋势[J]. 生物医学工程学进展, 2025,46(3): 311 – 320.
[6] 白银银. EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变非小细胞肺癌联合治疗疗效分析[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
[7] 卢欣月. 脂质纳米粒介导 CRISPR/Cas9 基因编辑治疗 AMD 的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
[8] 段善州. 肿瘤抑制基因 XAF1 在耐药肺腺癌细胞中表达的初步研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
[9] 毛宗磊. 重组腺病毒介导的人 ING4 基因对胃癌多药耐药细胞株 SGC7901/CDDP 耐药逆转机制的体内外实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
[10] 郁心. IL-24 在髓系白血病生物疗法基础研究中的应用[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
[11] 晏晶. 刺激响应型纳米药物用于肿瘤微环境调控及抗肿瘤治疗[D]. 苏州: 苏州大学, 2020
[12] 吴凡. 用于增效放疗免疫的药物递送系统[D]. 苏州: 苏州大学, 2021.
[13] 任梦瑶. 氟化纳米胶囊的构建及其用于基因编辑和脉络膜新生血管治疗的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2023.
[14] 王欣, 李伟, 郑德先, 等. 基因治疗药物 rAAV2-sTRAIL 在小鼠体内生物分布研究[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(13): 1076 – 1082.
[15] 王欣, 耿兴超, 许明哲. 关于基因治疗药物生物分布研究检测方法的探讨[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11): 997 – 1000.
[16] 王欣, 田超, 赵锐, 等. 食蟹猴重复给予溶瘤病毒药物 HSV-1/hPD-1 的毒性研究[J]. 中国药事, 2024, 38(4): 393 – 400.
[17] 杨若南, 徐萍, 王玥, 等. 2023 年基因治疗发展态势分析[J]. 生命科学, 2024, 36(1): 111 – 121.
[18] 王玥, 杨若南, 许丽, 等. 生命健康领域科技发展态势[J]. 生命科学, 2025, 37(1): 3 – 15.
[19] FDA. Introduction:Strategic Plan for Regulatory Science. Available[EB/OL]. [2022 – 10 – 26]. https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/introduction-strategic-plan-regulatory-science.
[20] EMA. Regulatory Science Strategy to 2025. Avalable[EB/OL]. [2022 – 10 – 26]. https://www.ispor.org/docs/default-source/default-document-library/ema-regulatoryscience-summaryofgoals.pdf.
[21] BAKER AH. Development and use of gene transfer for treatment of cardiovascular disease[J]. *J Card Surg*, 2002, 17(6): 543 – 548.
[22] 孙雯, 谢金平. 欧美细胞和基因治疗产品全生命周期监管体系研究及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(5): 719 – 724.
[23] LEE SH, PARK MY, KIM KW, *et al*. Zinc finger protein in severe dry eye syndrome[J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(5): 431 – 438.
[24] WANG S, YU H, GAN YC, *et al*. Mining whole-lung information by artificial intelligence for predicting EGFR genotype and targeted therapy response in lung cancer: a multicohort study[J]. *Lancet Digit Health*, 2022, 4(5): e309 – e319.
[25] 李大力, 朱一凡, 国昊哲. 基因编辑在肿瘤相关动物模型构建和 CART 治疗中的应用[J]. 中国科学基金, 2025, 39(1): 144 – 152.
[26] 郭鑫. 心脏靶向、可活性氧清除的纳米核酸递送系统的构建及其在心梗治疗中的应用[D]. 北京: 北京化工大学, 2025.
[27] 张磊, 宋臻, 李娜. 基因治疗药物的现状与发展机遇[J]. 中国战略新兴产业, 2024(23): 84 – 87.
[28] 王晶, 鲁爽. 基因治疗产品在遗传代谢病中的研发前景[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(7): 739 – 746.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025 – 08 – 26