·新药述评与论坛·

罕见病治疗药物研发进展与先进疗法的应用前景

陈　硕[1,2],赵临襄[1*],钟　武[2*],郭　文[3*]

(1 沈阳药科大学制药工程学院,沈阳 110016; 2 国家应急防控药物工程技术研究中心,北京 100039; 3 中国医药工业信息中心,上海 200040)

[摘要] 罕见病通常表现为患病率低、种类繁多且病情严重,大多数与基因突变密切相关。随着生物技术和人工智能的迅速发展,基因治疗、细胞治疗等先进疗法为罕见病药物的研发带来了新的突破。本文从适应证和治疗方式2个维度对2024—2025年美国FDA下属生物制品评价与研究中心批准的15款孤儿药进行了系统梳理,重点阐述CRISPR-Cas9基因编辑技术、类器官模型等先进疗法在罕见病药物研发领域的应用、面临的挑战以及未来发展趋势,并探讨我国在罕见病药物研发领域的现状。

[关键词] 罕见病;孤儿药;基因编辑;类器官;腺相关病毒;寡核苷酸;人工智能

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)18－1905－10

Research progress in therapeutic drugs for rare diseases and application prospects of advanced therapies

CHEN Shuo[1,2], ZHAO Lin-xiang[1*], ZHONG Wu[2*], GUO Wen[3*]

(1 *School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang* 110016, *China*; 2 *National Engineering Research Center for Emergency Drug, Beijing* 100039, *China*; 3 *China National Pharmaceutical Industry Information Center, Shanghai* 200040, *China*)

[**Abstract**] Rare diseases are typically characterized by low prevalence, a wide variety, and severe conditions, most closely related to gene mutations. With the rapid development of biotechnology and artificial intelligence, advanced therapies such as gene therapy and cell therapy have brought new breakthroughs in the research and development of drugs for rare diseases. This article systematically reviews 15 orphan drugs approved by the CBER under the FDA in 2024—2025 from two dimensions: indications and treatment modalities, with a focus on the application, challenges, and future trends of advanced therapies such as CRISPR-Cas9 gene editing technology and organoid models in the field of rare disease drug development. Additionally, the current status of China's rare disease drug research and development is discussed.

[**Key words**] rare disease; orphan drug; gene editing; organoid; adeno-associated virus; oligonucleotide; artificial intelligence

---

[基金项目] 中国工程院咨询项目"'十五五'时期我国生物医药发展的前沿技术突破和战略工程布局研究"(2025-JZ-09)

[作者简介] 陈硕,女,硕士研究生,研究方向:新药设计与合成。E-mail: 19831279912@163.com。

[通讯作者] *钟武,男,研究员,博士生导师,研究方向:新药设计与合成。E-mail: zhongwu@bmi.ac.cn。*赵临襄,女,教授,博士生导师,研究方向:新型抗肿瘤药物的研究与开发。E-mail: linxiang.zhao@vip.sina.com。*郭文,女,研究员,博士生导师,研究方向:医药信息。E-mail: guowen@pharmadl.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.18.001

罕见病是指患病率较低或难以诊断和治疗的疾病[1]。尽管单一疾病患者较少,但 WHO 相关数据显示,全球已发现 7 000 多种罕见疾病,患者约 5.6 亿例,我国约 2 000 万例,且每年新增患者超 20 万例。因此,解决罕见病患者的诊疗问题具有重大的社会意义[2-3]。

目前全球尚无统一的罕见病定义标准,各国家/地区通常依据发病率、患病率和患病人数进行界定。WHO 将罕见病定义为患病人数占总人口 0.65‰ ~ 1‰的疾病或病变;我国将罕见病定义为新生儿发病率 <1/10 000、患病率 <1/10 000 且患病人数 <140 000 的疾病;美国 2002 年通过的《罕见病法案》将罕见病定义为在美国境内患病人数少于 20 万的疾病;欧洲将发病率低于 1/2 000 的任何疾病定义为罕见病[4-6]。由于患者数量少,罕见病又被称为“孤儿病”,因此用于预防、诊断和治疗罕见病的药物被称为“孤儿药”。

由于罕见病具有发病年龄早、患者群体规模小、诊断准确性不足、疾病自然史认知有限以及疾病表型多样性等特点,罕见病药物研发面临难度大、成本高的困境,进而导致罕见病药物长期供给不足。1983 年,美国率先通过《孤儿药法案》,为罕见病药物研发提供激励措施,极大地促进了罕见病治疗领域的创新。此后,多国相继出台相关政策。近年来,随着生物技术和人工智能的飞速发展,罕见病治疗领域正经历着深刻变革。

本文从适应证和疗法类型 2 个维度对 2024—2025 年美国 FDA 下属生物制品评估与研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)批准的孤儿药进行了详细分析;在此基础上,重点阐述 CRISPR-Cas9 基因编辑、碱基编辑和先导编辑、类器官与类器官芯片等先进技术在罕见病药物研发中的代表性应用、局限性与未来趋势,并对我国罕见病药物研发的现状进行探讨,旨在为我国罕见病药物的创新性研发提供参考和思路。

1 2024—2025 年 CBER 孤儿药审批概况

2024—2025 年,美国 FDA 在罕见病治疗领域继续保持高强度的审批态势,其下属的药物评估与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)共批准了 96 款新药,其中 49 款获得孤儿药资格,占比高达 51%,CBER 也批准了 15 款针对罕见病的先进治疗产品(见表 1)。

表 1 2024—2025 年 CBER 批准的孤儿药

序号	通用名(商品名)	靶点/特性	类型	适应证	企业名称	批准时间
1	exagamglogene autotemcel (Casgevy)	CRISPR-Cas9 基因编辑技术	基因编辑疗法	β-地中海贫血	Vertex 公司	2024/01/16
2	lifileucel (Amtagvi)	TIL 疗法	基于基因修饰的免疫细胞疗法	黑色素瘤	Iovance 公司	2024/02/16
3	afamitresgene autoleucel (Tecelra)	MAGE-A4 靶向的 TCR-T 疗法	基于基因修饰的免疫细胞疗法	滑膜肉瘤	Adaptimmune 公司	2024/08/01
4	obecabtagene autoleucel (Aucatzyl)	CD19 靶向的 CAR-T 疗法	基于基因修饰的免疫细胞疗法	急性淋巴细胞白血病	Autolus 公司	2024/11/08
5	lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)	CD19 靶向的 CAR-T 疗法	基于基因修饰的免疫细胞疗法	边缘区淋巴瘤	Bristol-Myers Squibb 公司	2025/12/04
6	atidarsagene autotemcel (Lenmeldy)	携带 *ARSA* 基因的慢病毒载体	基于病毒载体的基因疗法	MLD	Orchard 公司	2024/03/18
7	etuvetidigene autotemcel (Waskyra)	携带 *WAS* 基因的慢病毒载体	基于病毒载体的基因疗法	Wiskott-Aldrich 综合征	Fondazione Telethon ETS 公司	2025/12/09
8	fidanacogene elaparvovec-dzkt (Beqvez)	携带 *FIX* 基因的 AAV 载体	基于病毒载体的基因疗法	B 型血友病	Pfizer 公司	2024/04/25
9	eladocagene exuparvovec-tneq (Kebilidi)	携带 *DDC* 基因的 AAV 载体	基于病毒载体的基因疗法	芳香族 *L*-氨基酸脱羧酶缺乏症	PTC 公司	2024/11/13
10	onasemnogene abeparvovec-brve (Itvisma)	携带 *SMN1* 基因的 AAV 载体	基于病毒载体的基因疗法	SMA	Novartis 公司	2025/11/24
11	prademagene zamikeracel (Zevaskyn)	RVV 载体,表达 *COL7A1* 基因	基于病毒载体的基因疗法	RDEB	Abeona 公司	2025/04/28

续表 1

序号	通用名(商品名)	靶点/特性	类型	适应证	企业名称	批准时间
12	zopapogene imadenovec-drba (Papzimeos)	腺病毒载体,表达由 HPV 6 型和 11 型蛋白特定区域组成的融合抗原	基于病毒载体的基因疗法	复发性呼吸道乳头状瘤病	Precigen 公司	2025/08/14
13	remestemcel-*L*-rknd (Ryoncil)	骨髓间充质基质干细胞	人源性干细胞疗法	急性移植物抗宿主病	Mesoblast 公司	2024/12/18
14	omidubicel-onlv (Omisirge)	造血干细胞	人源性干细胞疗法	重度再生障碍性贫血	Ayrmid 公司	2025/12/08
15	revakinagene taroretcel-lwey (Encelto)	—	异体封装细胞疗法	特发性 2 型黄斑毛细血管扩张症	Neurotech 公司	2025/03/05

AAV:腺相关病毒;RVV:逆转录病毒;SMA:脊髓性肌萎缩;MLD:异染性脑白质营养不良;RDEB:隐性营养不良性大疱性表皮松解症;CAR-T:嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法;TCR-T:T 细胞受体工程 T 细胞;TIL:肿瘤浸润淋巴细胞

1.1 适应证分布

使用 Orphanet 数据库对 CBER 批准的 15 款罕见病生物制品进行治疗领域的分类,获批孤儿药的适应证涉及肿瘤类疾病、血液系统疾病、神经系统疾病、免疫系统疾病和皮肤类疾病。肿瘤和血液系统疾病仍是 2024—2025 年 CBER 新药获批最多的疾病领域,共 9 款,占比 56%。神经系统类疾病共获批 4 款,免疫系统疾病和皮肤类疾病各获批 1 款。

1.2 疗法类型分布

从疗法类型来看,CBER 批准的 15 款产品可分为基因编辑疗法、基于病毒载体的基因疗法、基于基因修饰的免疫细胞疗法、异体干细胞移植以及封装细胞疗法 5 类。

exagamglogene autotemcel 是一款基于 CRISPR-Cas9 基因编辑技术的治疗产品,为全球首款获批上市的 CRISPR 基因编辑疗法[7]。2024 年 1 月,该药获得美国 FDA 第二项批准,用于治疗 β-地中海贫血,为 12 岁及以上依赖输血的 β-地中海贫血患者提供一次性治愈方案[8]。

AAV 载体和 RVV/慢病毒载体已成为罕见病基因治疗中最有效的载体平台[9]。重组 AAV 载体可携带长达 5 000 碱基对的治疗性转基因,目前已鉴定出 13 种不同的 AAV 血清型,具有明显的组织趋向性和长效转基因表达能力[10]。fidanacogene elaparvovec-dzkt 是一款以 AAV 为载体的基因疗法,通过递送功能性 *FIX* 基因实现内源性 *FIX* 的合成,与标准护理相比,单次治疗可显著减少出血风险,3 年随访期中位出血次数为 0,可提供持续的出血保护,有望减轻患者多年预防治疗的负担[11]。eladocagene exuparvovec-tneq 是一款表达人芳香族 *L*-氨基酸脱羧酶(aromatic *L*-amino acid decarboxylase, AADC)的 AAV2 载体基因疗法,其携带人 *DDC* 基因的 cDNA 片段受巨细胞病毒即时早期启动子调控,用于治疗 AADC 缺乏症成人和儿童患者[12]。onasemnogene abeparvovec-brve 为一次性静脉注射的 AAV9 载体基因替代疗法,用于治疗 2 岁及以上 SMA 患者,通过单次注射为 SMA 其提供功能性人类 *SMN1* 基因[13]。慢病毒载体可传递较小的基因片段,与 AAV 相比,其引起的免疫反应较有限。atidarsagene autotemcel 通过慢病毒载体将 *ARSA* 基因的一个或多个功能拷贝体导入到从异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy,MLD)患者自身采集的 $CD34^+$ 造血干细胞中,以恢复 *ARSA* 基因的表达,再将造血干细胞回输至患者体内,从而实现一次性治疗疾病的效果[14]。etuvetidigene autotemcel 是 Wiskott-Aldrich 综合征的首款获批基因疗法,通过采集患者的 $CD34^+$ 造血干细胞,利用慢病毒载体将功能正常的 *WAS* 基因拷贝导入细胞的基因组,经基因修饰的细胞在患者接受预处理化疗后回输,以重建正常的免疫系统和血小板功能。RVV 载体可整合入宿主基因组实现持久表达,但仅能感染分裂细胞,临床应用受限。prademagene zamikeracel 是一款自身细胞片基因疗法,通过单次手术治疗 RDEB 成人和儿童患者的伤口,该产品由患者自身细胞经 RVV 转导改造而成,可表达 *COL7A1* 基因并产生功能性 Ⅶ 型胶原蛋白,是首款获批治疗 RDEB 的自身细胞基因疗法[15]。此外,2025 年 CBER 还批准了一款基于腺病毒载体的基因疗法 zopapogene imadenovec-drba,用于治疗复发性呼吸道乳头状瘤,该产品可诱导针对人乳头瘤病毒 6 型和 11 型的免疫反应,是首款获美国 FDA 批准用于治疗该疾病的药物。尽管腺病毒具备感染多种细胞类型的能力,但其高度免疫原性也可能引

发较强的免疫反应[16]。

基于基因修饰的免疫细胞疗法的基本理念是通过外部为细胞提供对抗肿瘤所需功能,从而增强免疫反应,既可激活已有的免疫反应,还能诱导新的免疫反应参与抗肿瘤过程[17]。CAR-T 通过改造 T 细胞使其表达嵌合抗原受体,以主要组织相容性复合体非依赖的方式发挥靶向毒性,具有诱导循环中自身反应性 B 细胞快速耗竭及体内持续扩增的能力[18]。obecabtagene autoleucel 是一款新型 CD19 导向 CAR-T 疗法,用于治疗复发或难治性 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)成年患者,其具有独特设计的快速解离速率 CD19 结合域,可模拟生理 T 细胞受体相互作用,有望在维持疗效的同时减少过度 T 细胞活化[19]。lisocabtagene maraleucel 是一款自体 CD19 靶向的 4-1BB CAR-T 细胞疗法,获批用于治疗成人边缘区淋巴瘤,通过基因工程改造患者自体 T 细胞,使其能够靶向并杀死肿瘤细胞[20]。TCR-T 通过基因工程技术将特异性识别肿瘤抗原的 T 细胞受体导入 T 细胞,使其能够特异性识别并攻击肿瘤细胞;TCR-T 可识别由膜蛋白和细胞内蛋白衍生的表位,靶向的抗原库多于 CAR-T,且 TCR-T 为诱导型激活,所需的表位密度低于传统 CAR-T,这种敏感度的提高有助于提升肿瘤细胞的检测和杀死率[21-22]。afamitresgene autoleucel 是一款经基因改造的人类白细胞抗原限制性自体黑色素瘤相关抗原 4(melanoma-associated antigen A4, MAGE-A4)靶向 T 细胞免疫疗法,获批用于治疗既往接受过化疗的不可切除或转移性滑膜肉瘤成人患者[23]。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)是存在于实体肿瘤微环境中的天然单核细胞,可利用人体的自然防御机制靶向并消灭肿瘤细胞,不良反应和风险较低,但 TIL 治疗仅适用于可切除的肿瘤,需要分离并扩增足够的 T 细胞以及较高的起始 T 细胞数量,因此应用范围有限[24]。lifileucel 为一次性自体 T 细胞疗法,用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤成人患者,是首个获批进入临床的实体肿瘤细胞疗法[25]。

异体干细胞移植是一种可治愈多种恶性与非恶性血液系统疾病的潜在疗法,通过将健康的干细胞移植到患者体内,帮助其恢复受损细胞的正常功能[26]。2024—2025 年,CBER 共获批 2 款异体干细胞移植产品:间充质基质干细胞移植产品 remestemcel-*L*-rknd 和造血干细胞移植产品 omidubicel-onlv。remestemcel-*L*-rknd 是首款获美国 FDA 批准的异体干细胞移植疗法,由无关白细胞抗原不匹配的健康成年供体骨髓中提取的人间充质干细胞制成,用于治疗 2 个月及以上儿童患者类固醇难治性急性移植物抗宿主病[27]。omidubicel-onlv 是首款基于全球随机Ⅲ期临床研究获批的同种异体干细胞移植产品,采用 GamidaCell 专有的烟酰胺技术实现祖细胞数量扩增,对配型要求低,体外扩增效果好[28]。

封装细胞技术(encapsulated cell technology,ECT)是一种纳米级平台疗法,通过基因工程改造某种类型的细胞,使其过度表达特定的治疗性蛋白,改造后的细胞随后被嵌入半透性聚合物胶囊中并植入靶点[29]。revakinagene taroretcel-lwey 是一款单剂量玻璃体植入剂,利用 ECT 输送睫状神经营养因子,用于治疗特发性 2 型黄斑毛细血管扩张症(macular telangiectasia, Mac Tel),是美国 FDA 目前唯一获批治疗 2 型 Mac Tel 的疗法[30]。

2 治疗罕见病的先进疗法

2.1 基因编辑技术在罕见病中的代表性应用

基因编辑技术可对生物体遗传物质进行精确且具有针对性的修饰,是分子生物学中最重要的进展之一。该技术已迅速从前景广阔的概念验证阶段发展至具有实质性临床成果的转化应用阶段,有望为罕见遗传性疾病患者提供全新的治疗方案[31-32]。

2.1.1 CRISPR-Cas9 基因编辑技术 过去 15 年间,多种设计核酸酶工具得以开发,其中最具代表性的有锌指核酸酶(zinc finger nuclease,ZFNs)、转录激活剂样效应核酸酶(transcription activator-like effector nucleases,TALENs)以及 CRISPR-Cas9 系统[33-34]。ZFNs 和 TALENs 通过蛋白质靶向 DNA 链,而 CRISPR 基因编辑技术效率更高、应用范围更广,主要原因在于 CRISPR 仅需改变 gRNA 小片段的碱基序列,即可将 Cas 蛋白导向基因组中的特定区域[35]。

2023 年 12 月 8 日,美国 FDA 宣布批准 CRISPR-Cas9 基因编辑疗法 exagamglogene autotemcel 上市,这是首个获美国 FDA 批准采用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术的疗法,标志着基因治疗领域的重大突破[36]。该疗法对患者干细胞进行外周血液采集,编辑患者的干细胞 DNA,以增加胎儿血红蛋白(hemoglobin F, HbF)的产生。基因编辑靶向 *BCL11A* 基因,该基因通常抑制 HbF 的产生,因此针对该基因可使患者编辑细胞产生高水平的血红蛋白,新产生的 HbF 会干扰血红蛋白 S 的聚集,阻止细胞镰状

化,从而治疗镰刀型细胞贫血病[37-38]。此外,该产品于2024年1月获美国FDA批准用于治疗输血依赖性β-地中海贫血。

转甲状腺素蛋白淀粉样变性(transthyretin amyloidosis, ATTR)是由错误折叠的转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)蛋白在组织中逐渐积累所致,NTLA-2001通过脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)递送载体,将携带靶向致病*TTR*基因的gRNA和优化spCas9蛋白的mRNA序列递送至肝脏,通过降低血清中TTR的浓度治疗ATTR,该疗法是首个进入Ⅲ期临床试验的体内CRISPR疗法,MAGNITUDE Ⅲ期临床试验已入组超过700例患者[39]。

2.1.2 碱基编辑和先导编辑技术 基因编辑产品的安全性是临床应用中的核心关注点,而双链断裂是致命的DNA损伤形式之一。随着对基因编辑机制理解的深入,研究人员开发出可在不引入DNA双链断裂的情况下实现单碱基精准校正的新一代编辑技术——碱基编辑和先导编辑技术。碱基编辑技术将催化功能受损的Cas蛋白与可作用于单链DNA的脱氨酶融合,从而实现对靶点的碱基替换[40]。先导编辑技术则进一步拓展了基因编辑的适用范围,由Cas9核酸内切酶与工程化逆转录酶结构域融合而成,能够在靶点实现任意类型的碱基转换、小片段插入或删除[40-41]。这2种技术为解决由点突变引起的罕见病提供了更为精确的治疗方案。

α-1抗胰蛋白酶缺乏症是一种遗传性疾病,最常见于单个G~A点的突变(E342K),可引发严重的肺部或肝脏疾病。目前针对肺部疾病的标准治疗方案为静脉增强疗法,但其疗效并不理想;此外,尚无获批的肝脏疾病治疗方案[42]。BEAM-302是一种肝靶向LNP形式的碱基编辑药物,由gRNA和编码碱基编辑器的mRNA组成,旨在纠正致病的*PiZ*突变,该疗法对*PiZ*突变进行一次性的A~G纠正,同时减少导致肝脏毒性的突变、错误折叠的AAT蛋白聚集,产生治疗水平的纠正蛋白,并提高循环中总AAT和功能性AAT的水平,从而解决肝脏和肺部疾病的潜在病理生理问题[43]。

慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)是一种遗传性免疫缺陷病,由编码NADPH氧化酶复合体亚基(gp91^{phox}、p22^{phox}、p40^{phox}、p47^{phox}、p67^{phox}及EROS)的基因变异所致[44]。常染色体隐性遗传的p47^{phox}缺陷型CGD主要由*NCF1*基因第二外显子的双核苷酸缺失导致[45]。Gori等[46]开发了自体CD34$^+$造血干细胞疗法PM359,通过先导编辑技术纠正该双核苷酸缺失,美国FDA已于2024年批准Prime Medicine对PM359的试验性新药申请,参加Ⅰ/Ⅱ期临床试验的2例受试者中性粒细胞功能恢复至接近健康水平。

2.1.3 个性化CRISPR技术 个性化疗法基于基因组学、转录组学和蛋白质组学数据,针对性地调整干预措施。临床医生不再采用"一刀切"的方案,而是可以根据遗传风险因素以及通过转录组学、蛋白质组学、代谢组学并结合机器学习的人工智能算法进行分层,从而提供更安全、更有效的治疗方案,为N-of-1患者群体带来新的希望[47]。

氨基甲酰磷酸合成酶1缺乏症是一种超罕见的先天性代谢缺陷,影响尿素循环,婴儿早期死亡率高达50%,肝移植虽能重建尿素循环功能并改善预后,但患儿在达到移植条件前反复发生高氨血症危象,并伴随不可逆神经损伤[48]。2024年,费城儿童医院完成了全球首例个性化CRISPR基因治疗:研究团队首先对婴儿的基因组进行测序以确定致病突变,通过计算模型设计仅靶向缺陷基因的gRNA,利用CRISPR-Cas9基因编辑技术引入gRNA序列,指导Cas9酶到达突变位点,精确纠正基因错误[49]。这一里程碑案例证实了"个性化CRISPR技术"的可行性,为超罕见病的治疗开辟了新途径。

2.2 以AAV为载体的基因疗法在罕见病中的代表性应用

病毒因其本身具有特定嗜性感染细胞的能力,能够穿透细胞核并将目标基因传递至预定位置,因此成为基因治疗中理想的候选载体[50]。目前已有多种类型病毒被改造为基于不同治疗原理和靶组织的基因治疗及细胞治疗载体,包括AAV、慢病毒、逆转录病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒、溶瘤病毒、水痘病毒、麻疹病毒和新城疫病毒等[51]。

AAV因致病性低、组织趋向性广泛、可实现持续转基因表达等优势,已成为基因治疗领域的首选载体。AAV的二十面体衣壳由60个亚基组成,决定其血清型特异性功能,目前已发现至少13种血清型,不同血清型表现出不同的组织趋向性[52]。自2017年首款AAV载体眼部基因治疗药物voretigene neparvovec-rzyl获美国FDA批准以来,其已累计批准8款AAV基因治疗药物,均用于治疗罕见病。据GlobalData预测,AAV疗法的全球市场价值在2023年达到15亿美元,预计2029年将达223亿美元的

峰值[53]。

AAV 介导的基因疗法为眼科疾病提供了极佳的治疗机会,一项重要突破是 voretigene neparvovec-rzyl 的开发,该药用于治疗由 RPE65 突变引起的先天性黑矇症,是首款获美国 FDA 批准的眼部基因治疗产品[54-55]。该疗法通过向视网膜 RPE 细胞直接注射使用重组 DNA 技术修饰的 AAV 以实现治疗目的,为多种尚无有效干预手段的遗传性眼病的临床试验铺平道路[53]。OCU-400 是一款处于Ⅰ/Ⅱ期临床试验阶段的 AAV 载体基因治疗药物,用于治疗色素性视网膜炎和 LCA10 型,其将细胞核激素受体基因 *NR2E3* 的功能拷贝整合到 AAV 载体中并递送至视网膜靶细胞[56]。

AAV 介导的基因疗法也为血友病 A/B 提供了一种具有前景的治疗策略[57]。2023 年,美国 FDA 批准 valoctocogene roxaparvovec-rovx,该药为 AAV5 病毒载体递送表达 FVⅢ的转基因疗法,用于治疗患有严重血友病 A 且经美国 FDA 批准的检验未检测到 AAV5 抗体的成年患者[58]。2022 年 11 月,美国 FDA 批准了治疗 B 型血友病 AAV5 介导的一次性基因疗法 etranacogene dezaparvovec。2024 年 4 月,以 rAAVrh74var 为载体的基因疗法 fidanacogene elaparvovec 获批,用于治疗中重度 B 型血友病成人患者[10,59]。

首个获美国 FDA 批准的神经系统疾病 AAV 载体基因疗法为 onasemnogene abeparvovec,该药为 AAV9 介导的治疗Ⅰ型 SMA 的基因疗法[13,60]。2023 年,美国 FDA 批准的以 AAV rh74 为载体的基因疗法 delandistrogene moxeparvovec 用于治疗 4 岁及以上杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy,DMD)患者,标志着 DMD 治疗领域的重大突破,其此前主要侧重于症状管理[61]。RJK002 注射液是全球首款靶向蛋白质异常聚集肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)的 AAV 基因治疗药物,于 2023 年 10 月获美国 FDA 授予的孤儿药资格认证,适用于所有类型 ALS 患者,目前正在中国开展Ⅰ期临床试验。

2.3 寡核苷酸疗法在罕见病中的代表性应用

寡核苷酸疗法以多种方式调控基因表达,为既往难以干预的罕见病靶点提供了新的治疗策略[62]。目前已有多种靶向 RNA 的技术得到开发,其中研究最成熟的是 ASO 和 siRNA,两者均通过促进疾病相关蛋白的 mRNA 降解减少蛋白质生成[63]。ASO 为单链结构,通过碱基配对与互补 mRNA 结合,启动核糖核酸酶 H(ribonuclease H, RNase-H)的选择性降解,从而降低相应蛋白的表达水平[64]。siRNA 为双链结构,通常采用化学骨架修饰的策略增强其药学特性,与 ASO 相比,siRNA 的递送难度更高,一般需借助 LNP 或 *N*-乙酰半乳糖胺等载体实现高效的体内递送[65]。

寡核苷酸疗法在罕见神经系统疾病中的应用前景最为广阔。patisiran 是一种转甲状腺素蛋白导向的 siRNA 药物,于 2018 年获批用于治疗成人遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病(hereditary transthyretin amyloidosis, hATTR)[66]。随后,用于治疗 hATTR 的 ASO 药物 inotersen 也获得了美国 FDA 批准[67]。

tofersen 是一款用于治疗 *SOD1* 基因突变型 ALS 的 ASO 药物,能够与编码 *SOD1* 的 mRNA 结合,使其被 RNase-H 降解,从而减少突变 SOD1 蛋白的生成,tofersen 是目前全球唯一一款针对 SOD1-ALS 的基因治疗药物[68]。

DMD 患者体内缺乏或仅含有极少量的肌营养不良蛋白,而肌营养不良蛋白对维持肌肉与心脏功能至关重要。美国 FDA 批准的 ASO 可为部分携带特定基因突变的 DMD 患者增加肌营养不良蛋白的产生。Means 等[69]建立了患者来源类器官平台,利用 DMD 患者的心脏类器官测试个性化 ASO 疗法,该疗法不仅可有效恢复肌营养不良蛋白的表达并改善心脏功能,还将成本从 10 000 美元降至 500 美元,研发周期从 6~12 个月缩短至 2~3 周,为缺乏治疗手段的 DMD 患者提供了新的治疗方案。

2.4 类器官与类器官芯片技术在罕见病中的代表性应用

类器官和类器官芯片是 2 种新兴的三维细胞培养技术,旨在缩小体外二维培养与动物模型之间的差距,以实现临床相关的药物发现和人体疾病建模。类器官是利用成体干细胞或多能干细胞进行体外三维培养而形成的具有一定空间结构的组织类似物,由不同类型的细胞制成,包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSCs)和成人干细胞[70-71],比普通的二维细胞模型和动物模型更具优势:不仅可表达与体内相似的某些组织特异性基因及蛋白,还能降低实验复杂性,避免物种特异性差异[72]。器官芯片则是利用微流控系统技术创建精确控制的微环境,

以实现对器官生理反应和病理反应的动态模拟[73]。

2025 年 4 月,美国 FDA 发布了历史性声明,提出将逐步淘汰传统动物实验,转而采用实验室培养的类器官与器官芯片系统进行药物安全性测试。同年 6 月,我国国家药品监督管理局药品审评中心发布的《模型引导的罕见疾病药物研发技术指导原则》明确指出,可将类器官、器官芯片用于罕见病新药研发中定量药理学的数据来源。

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种常染色体隐性遗传病,该病由编码 cAMP 调控的上皮阴离子通道的囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*)基因突变引起[74]。De 等[75]在药物重定位研究中引入了患者来源的肠道类器官。研究团队首先利用福斯科林诱导肿胀检测,将 CFTR 的离子传导功能直观地转化为类器官的体积膨胀表型,构建了能够高度还原患者特异性遗传背景的功能学评价模型。在此基础上,研究人员将该模型转化为 384 孔板的高通量筛选平台,对 1 400 种获美国 FDA 批准的药物在 76 种非 *F508del* 纯合突变的类器官中进行了功能学筛选。结果不仅证实 PDE4 抑制剂是强效的 CFTR 功能诱导剂,还发现在使用 CFTR 调节剂治疗后,某些目前尚不符合该疗法适应证的 *CF* 基因型也能获得功能恢复。

慢性自身免疫性脱髓鞘性神经病是罕见的神经肌肉疾病,病因复杂且特征不明确。Rumsey 等[76]构建了一种新型外周运动神经传导速度的人源化芯片模型,该模型由 iPSCs 来源的运动神经元和人类施万细胞构成,并在微电极阵列微隧道平台上共同培养;系统验证后,利用患者血清开发了一个罕见的自身免疫性脱髓鞘性神经病模型。该模型不仅成功再现了动作电位放电频率和传导速度显著降低等临床相关表型,研究者还进一步评估了抑制经典补体通路的新型抗体 TNT005 在拯救患者血清诱导的神经功能障碍方面的疗效,该模型生成的数据支持自身免疫性脱髓鞘性神经病临床试验(NCT04658472)中补体成分 1s(complement component 1s,C1s)抑制作用,标志着微生理系统技术在罕见病药物研发中从基础研究到临床转化的关键突破。

2.5 人工智能与机器学习在罕见病中的代表性应用

人工智能与机器学习凭借其强大的数据整合、模式识别与预测建模能力,有望突破罕见病领域长期存在的患者样本少、病理机制复杂、诊断困难等核心瓶颈,成为推动罕见病精准医疗发展的重要动力,为罕见病的诊断和治疗带来新希望。

Huang 等[77]开发了一种基于图神经网络的人工智能模型 TxGNN,实现了零样本药物再利用,可针对治疗方案有限或尚无现有药物的疾病识别治疗候选药物。TxGNN 基于医学知识图谱训练,结合图神经网络和度量学习模块对药物进行潜在适应证和禁忌证排序,适用于 17 080 种疾病。该模型成功发现 deferasirox 可用于治疗肝豆状核变性,预测主要基于 deferasirox 降低肝脏铁浓度的能力。

Every Cure 开发的人工智能平台对约 4 000 种已批准药物和 18 000 种已知疾病进行了 7 500 万种药物-疾病组合的预测评分,全流程仅需 17 h 即可完成。基于该算法预测推荐的药物 adalimumab 成功挽救了 1 例即将转入临终关怀医院的特发性多中心卡斯尔曼病患者,使其获得了长达 22 个月的缓解期[78]。

2.6 先进疗法的共性挑战和未来趋势

多种先进疗法在罕见病治疗中的应用虽取得了突破性进展,但仍存在递送系统瓶颈、安全性风险、成本与可及性不足等共性问题。递送层面,病毒载体存在免疫原性较强、包装容量有限等问题,非病毒载体则大多仅适用于肝脏靶向递送[79-80];安全性方面,基因编辑的脱靶效应和基因毒性风险、寡核苷酸的免疫原性与不稳定性持续存在[81-82];模型和数据方面,类器官异质性强、患者样本少导致人工智能模型偏差与临床信任度不足[83];成本方面,先进疗法定价高昂,全球可及性严重不均衡。

与此同时,各项技术正从独立发展走向深度融合,呈现出明确的多技术协同、递送系统革新、安全性优化、智能化等趋势。新型递送载体正朝肝外靶向与低免疫原性方向突破;化学修饰与免疫耐受诱导策略持续完善;国际数据共享平台与可解释人工智能模型将显著提升研发效率。

先进疗法与新兴技术的发展不仅推动了单一治疗手段的进步,也正在重塑罕见病药物研发的整体模式。传统罕见病研发长期受限于患者数量少、疾病异质性强、自然病程不清晰等问题,而基因编辑、类器官及人工智能等技术的发展,使研发体系逐渐由传统模式转向以机制研究、患者分层和数据驱动为核心的新型研发模式。与此同时,这些技术也为超罕见病及“N-of-1”个体化治疗提供了精准干预的可能。总体而言,先进疗法的兴起不仅拓展了罕见

病的治疗界限,也推动了药物研发、临床评价及监管体系的变革,为未来建立更加精准、高效和可持续的罕见病研发体系提供了新路径。

3 我国罕见病药物研发现状

在我国,罕见病作为一个新兴的医学领域仅有10余年历史,尽管全球已有超800种罕见病药物获批上市,但我国仅有不到10%的药物获批。以国家卫生健康委员会等部门发布的《第一批罕见病目录》和《第二批罕见病目录》为界定依据,目录内70%的罕见病在我国缺乏已批准上市的有效疗法,其中33种罕见病面临“境外有药、境内无药”的困境。为缓解这一局面,我国采取了多项举措,包括建立全国短缺药品直报系统、鼓励医疗机构及时配备并开通绿色采购通道等,以确保药物能够稳定、顺畅地到达患者手中。2022年,全国短缺药品直报系统处置了1 200余起药品短缺事件,包括为氯巴占等关键药物开辟临时进口通道等。同时,国内制药企业也通过多种模式与外部合作扩充研发管线和上市产品,许多企业通过合作交易推动罕见病药物在我国落地,合作阶段倾向于临床前或已获批的药物[84]。

药物滞后现象在我国孤儿药领域尤为突出。曹永芳等[85]分析2022年国家药品监督管理局批准的进口罕见病药物,指出国内外市场上市时差约为3年。此外,Zhu等[86]对2012—2019年国家药品监督管理局批准的135种美国FDA已批准的创新药物进行分析发现,我国的平均滞后时间为1 274 d(约3.5年),其中孤儿药的延迟尤为显著。但随着我国药品审评审批制度改革的深化和优先审评通道的开放,全球前沿的罕见病疗法正以更快速度惠及我国患者,药物滞后现象得到有效缓解。以赛诺菲公司开发的RNAi疗法fitusiran为例,作为血友病领域的首款RNAi疗法,其于2025年3月获美国FDA批准,并于同年9月在我国获批上市,标志着国内外创新药上市时差正在逐步缩小。

我国制药企业对罕见病药物的研发正处于起步阶段。罕见病药物研发难度大、经济获益低,客观上造成了投身该领域药物研发的企业较少[87-89]。近年来,随着我国罕见病领域系列政策的持续推进,无论是创新药还是仿制药,本土制药企业研发上市的产品数量呈现增长趋势。2025年我国罕见病领域共获批药物48款,覆盖20余种罕见病,使多种罕见病迎来首款针对性治疗药物,缓解了罕见病患者“无药可用”的局面,其中17款药物由本土企业生产。2026年,本土制药企业在罕见病药物研发领域的投入将进一步转化为成果,多款由本土企业研发的创新药物已进入上市审评的冲刺阶段。例如:朗来科技公司的MY008211A为首个申报上市的国产补体B因子抑制剂,用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH),预计于2026年第4季度获批,MY008211A的获批将为PNH患者提供新的治疗选择。华辉安健公司的立贝韦塔单抗是全球首个靶向丁肝病毒表面大包膜蛋白前S1区的中和抗体,也是首个在国内递交上市申请的丁肝治疗药物,预计于2026年第1季度获批。

4 未来趋势

罕见病药物研发在未来呈现出多维度的发展趋势,主要体现在多技术融合的研发体系、个性化疗法的推进以及“以患者为中心”的药物研发理念深化3个方面:① 随着基因组学、蛋白质组学和细胞工程等领域的发展,罕见病的治疗将不再局限于单一技术,而是逐步向技术融合、综合应用的方向发展,例如:以人工智能预测致病突变为起点,随后利用碱基编辑技术在患者体内采集的细胞中实现致病位点的校正,配合ASO对基因表达水平进行微调,最终通过类器官模型进行验证,从而形成完整的评估体系。这种多技术相融合的研发模式将有效提高罕见病药物研发的成功率,为复杂遗传疾病的机制研究和治疗提供新的示范;② 个性化疗法可根据患者个体的遗传背景、临床表现及生物标志物量身定制治疗策略,从而提升诊断效率和治疗精准度,个性化疗法正逐步从概念走向临床实践,基因编辑技术已经成功实现了罕见病领域的定制化临床应用,为开发针对其他罕见病的个性化疗法奠定了基础;③ “以患者为中心”的药物研发理念日益受到广泛重视,在药物研发过程中,需要充分听取患者的真实感受,关注患者的观点和需求,并以此指导药物的研发方向,从而更高效地实现新药研发的核心目标,即满足患者的实际治疗需求。

[参 考 文 献]

[1] DAWKINS HJS, DRAGHIA-AKLI R, LASKO P, *et al*. Progress in rare diseases research 2010 – 2016: an IRDiRC perspective [J]. *Clinical Translational Sci*, 2018, 11(1): 11 – 20.

[2] LANCET T. Hope for rare diseases [J]. *Lancet*, 2024, 404 (10464): 1701.

[3] JIN XW, CHEN L. Orphan drug development in China-Turning challenges into opportunities [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2016, 5(4): 308 – 313.

[4] SCHIEPPATI A, HENTER JI, DAINA E, *et al*. Why rare diseases are an important medical and social issue [J]. *Lancet*,

2008, 371(9629): 2039 – 2041.
[5] LU YQ, HAN JX. The definition of rare disease in China and its prospects[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2022, 11(1): 29 – 30.
[6] BALDOVINO S, MOLINER AM, TARUSCIO D, *et al*. Rare Diseases in Europe: from a Wide to a Local Perspective[J]. *Isr Med Assoc J*, 2016, 18(6): 359 – 363.
[7] FRANGOUL H, LOCATELLI F, SHARMA A, *et al*. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(18): 1649 – 1662.
[8] LOCATELLI F, LANG P, WALL D, *et al*. Exagamglogene autotemcel for transfusion-dependent β-thalassemia[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(18): 1663 – 1676.
[9] DEVERMAN BE, RAVINA BM, BANKIEWICZ KS, *et al*. Gene therapy for neurological disorders: progress and prospects[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(9): 641 – 659.
[10] SRIVASTAVA A. *In vivo* tissue-tropism of adeno-associated viral vectors[J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 21: 75 – 80.
[11] RASKO JEJ, SAMELSON-JONES BJ, GEORGE LA, *et al*. Fidanacogene elaparvovec for hemophilia B: a multiyear follow-up study[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(15): 1508 – 1517.
[12] KEAM SJ. Eladocagene exuparvovec: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(13): 1427 – 1432.
[13] MENDELL JR, AL-ZAIDY S, SHELL R, *et al*. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(18): 1713 – 1722.
[14] FUMAGALLI F, CALBI V, NATALI SORA MG, *et al*. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access[J]. *Lancet*, 2022, 399(10322): 372 – 383.
[15] LEE A. Prademagene zamikeracel: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2025, 29(5): 701 – 704.
[16] LEE A. Zopapogene imadenovec: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2026, 30(1): 169 – 171.
[17] HAN J, ZHANG BW, ZHENG SY, *et al*. The progress and prospects of immune cell therapy for the treatment of cancer[J]. *Cell Transplant*, 2024, 33: 09636897241231892.
[18] 王雪懿, 李本尚. CAR-T 细胞治疗自身免疫性疾病的研究述评[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2025, 45(11): 1432 – 1442.
[19] RODDIE C, SANDHU KS, THOLOULI E, *et al*. Obecabtagene autoleucel in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(23): 2219 – 2230.
[20] WANG M, SIDDIQI T, GORDON LI, *et al*. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(10): 1146 – 1157.
[21] GAO GF, RAO ZH, BELL JI. Molecular coordination of αβ T-cell receptors and coreceptors CD8 and CD4 in their recognition of peptide-MHC ligands[J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(8): 408 – 413.
[22] CHANDRAN SS, KLEBANOFF CA. T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance[J]. *Immunol Rev*, 2019, 290(1): 127 – 147.
[23] KEAM SJ. Afamitresgene autoleucel: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2024, 28(6): 861 – 866.
[24] MANFREDI F, CIANCIOTTI BC, POTENZA A, *et al*. TCR redirected T cells for cancer treatment: achievements, hurdles, and goals[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1689.
[25] JULVE M, LYTHGOE MP, LARKIN J, *et al*. Lifileucel: the first cellular therapy approved for solid tumours[J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(6): 475 – 477.
[26] LE BLANC K, DAZZI F, ENGLISH K, *et al*. ISCT MSC committee statement on the US FDA approval of allogenic bone-marrow mesenchymal stromal cells[J]. *Cytotherapy*, 2025, 27(4): 413 – 416.
[27] ETRA A, FERRARA JLM, LEVINE JE. Remestemcel-L-rknd (Ryoncil): the first approved cellular therapy for steroid-refractory acute GVHD[J]. *Blood*, 2025, 146(16): 1897 – 1901.
[28] LASSITER M, LAIL C. Omidubicel-Onlv: The First Commercially Available Alternative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Donor Source[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2025, 29(3): 230 – 236.
[29] WANG JL, FAN WH, LIU B, *et al*. Encapsulated cell technology: Delivering cytokines to treat posterior ocular diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 203: 107159.
[30] KAUPER K, MCGOVERN C, SHERMAN S, *et al*. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(12): 7484.
[31] URNOV F, KASSIM S, MUSUNURU K, *et al*. Advancing gene-editing platforms to improve the viability of rare-disease therapeutics: key insights from a 2024 Scientific Exchange hosted by ARM ISCT and Danaher[J]. *Cytotherapy*, 2025, 27(10): 1151 – 1163.
[32] PACESA M, PELEA O, JINEK M. Past, present, and future of CRISPR genome editing technologies[J]. *Cell*, 2024, 187(5): 1076 – 1100.
[33] WOOD AJ, LO TW, ZEITLER B, *et al*. Targeted genome editing across species using ZFNs and TALENs[J]. *Science*, 2011, 333(6040): 307.
[34] DOUDNA JA, CHARPENTIER E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9[J]. *Science*, 2014, 346(6213): 1258096.
[35] JIANG HB, TANG MY, XU ZD, *et al*. CRISPR/Cas9 system and its applications in nervous system diseases[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(2): 675 – 686.
[36] US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease[BE/OL]. (2023 – 08 – 12)[2026 – 03 – 10]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease.
[37] LIU SC, FENG YL, SUN XN, *et al*. Target residence of Cas9-sgRNA influences DNA double-strand break repair pathway choices in CRISPR/Cas9 genome editing[J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1): 165.
[38] CAMPBELL ST. Approval of the first CRISPR-Cas9 gene editing therapy for sickle cell disease[J]. *Clin Chem*, 2024, 70(10): 1298.
[39] GILLMORE JD, GANE E, TAUBEL J, *et al*. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing for transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 493 – 502.
[40] ANZALONE AV, KOBLAN LW, LIU DR. Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(7): 824 – 844.
[41] ANZALONE AV, RANDOLPH PB, DAVIS JR, *et al*. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA[J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 149 – 157.
[42] ERION DM, LIU LY, BROWN CR, *et al*. Editing approaches to treat alpha-1 antitrypsin deficiency[J]. *Chest*, 2025, 167(2): 444 – 452.
[43] BEAM THERAPEUTICS. Beam Therapeutics Announces Positive Initial Data for BEAM-302 in the Phase 1/2 Trial in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD), Demonstrating First Ever Clinical Genetic Correction of a Disease-causing Mutation[EB/OL]. (2025 – 03 – 10)[2026 – 03 – 10]. https://investors.beamtx.com/news-releases/news-release-details/beam-therapeutics-announces-positive-initial-data-beam-302-phase/.
[44] RIDER NL, JAMESON MB, CREECH CB. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease[J]. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2018, 7(suppl_1): S2 – S5.
[45] KUHNS DB, HSU AP, SUN D, *et al*. NCF1 (p47phox)-deficient chronic granulomatous disease: comprehensive genetic and flow cytometric analysis[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(2): 136 – 147.
[46] GORI JL, HADDAD E, FRANGOUL H, *et al*. Prime Editing for p47phox-Deficient Chronic Granulomatous Disease[J]. *N Engl J Med*, 2025, 394: 1195 – 1203.
[47] MOLLA G, BITEW M. Revolutionizing personalized medicine: synergy with multi-omics data generation, main hurdles, and future perspectives[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(12): 2750.
[48] BATES TR, LEWIS BD, BURNETT JR, *et al*. Late-onset carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency in an adult cured by liver

transplantation[J]. *Liver Transplant*, 2011, 17(12): 1481 – 1484.
[49] MUSUNURU K, GRANDINETTE SA, WANG X, *et al*. Patient-specific *in vivo* gene editing to treat a rare genetic disease[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(22): 2235 – 2243.
[50] KAMIMURA K, SUDA T, ZHANG GS, *et al*. Advances in gene delivery systems[J]. *Pharm Med*, 2011, 25(5): 293 – 306.
[51] DANAEIFAR M. Recent advances in gene therapy: genetic bullets to the root of the problem[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(4): 1107 – 1121.
[52] NASO MF, TOMKOWICZ B, PERRY WL, *et al*. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy[J]. *BioDrugs*, 2017, 31(4): 317 – 334.
[53] ZWI-DANTSIS L, MOHAMED S, MASSARO G, *et al*. Adeno-associated virus vectors: principles, practices, and prospects in gene therapy[J]. *Viruses*, 2025, 17(2): 239.
[54] ISSA SS, SHAIMARDANOVA AA, SOLOVYEVA VV, *et al*. Various AAV serotypes and their applications in gene therapy: an overview[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 785.
[55] RODRIGUES GA, SHALAEV E, KARAMI TK, *et al*. Pharmaceutical development of AAV-based gene therapy products for the eye[J]. *Pharm Res*, 2018, 36(2): 29.
[56] UPADHYAY AK, QAMAR H, MATLOOB S, *et al*. Safety and efficacy results from a phase 1/2 clinical trial of ocu400 modifier gene therapy for treatment of retinitis pigmentosa[J]. *Cytotherapy*, 2024, 26(6): S18.
[57] BATTY P, LILLICRAP D. Advances and challenges for hemophilia gene therapy[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(R1): R95 – R101.
[58] RANGARAJAN S, WALSH L, LESTER W, *et al*. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2519 – 2530.
[59] HEO YA. Etranacogene dezaparvovec: first approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(4): 347 – 352.
[60] AL-ZAIDY SA, MENDELL JR. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1[J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 100: 3 – 11.
[61] HOY SM. Delandistrogene moxeparvovec: first approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(14): 1323 – 1329.
[62] EGLI M, MANOHARAN M. Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(6): 2529 – 2573.
[63] TAMBUYZER E, VANDENDRIESSCHE B, AUSTIN CP, *et al*. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(2): 93 – 111.
[64] CROOKE ST, BAKER BF, CROOKE RM, *et al*. Antisense technology: an overview and prospectus[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6): 427 – 453.
[65] KOTELIANSKI V, ZATSEPIN T, KOTELEVTSEV Y. Lipid nanoparticles for targeted siRNA delivery-going from bench to bedside[J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 3077 – 3086.
[66] ADAMS D, GONZALEZ-DUARTE A, O'RIORDAN WD, *et al*. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 11 – 21.
[67] BENSON MD, WADDINGTON-CRUZ M, BERK JL, *et al*. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 22 – 31.
[68] MILLER TM, CUDKOWICZ ME, GENGE A, *et al*. Trial of antisense oligonucleotide tofersen forSOD1ALS[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12): 1099 – 1110.
[69] MEANS JC, MARTINEZ-BENGOCHEA AL, LOUISELLE DA, *et al*. Rapid and scalable personalized ASO screening in patient-derived organoids[J]. *Nature*, 2025, 638(8049): 237 – 243.
[70] ROSSI G, MANFRIN A, LUTOLF MP. Progress and potential in organoid research[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(11): 671 – 687.
[71] CORRÒ C, NOVELLASDEMUNT L, LI VSW. A brief history of organoids[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(1): C151 – C165.
[72] CALÀ G, SINA B, DE COPPI P, *et al*. Primary human organoids models: Current progress and key milestones[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1058970.
[73] PARK SE, GEORGESCU A, HUH D. Organoids-on-a-chip[J]. *Science*, 2019, 364(6444): 960 – 965.
[74] BERKERS G, VAN MOURIK P, VONK AM, *et al*. Rectal organoids enable personalized treatment of cystic fibrosis[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(7): 1701 – 1708. e3.
[75] DE POEL E, SPELIER S, HAGEMEIJER MC, *et al*. FDA-approved drug screening in patient-derived organoids demonstrates potential of drug repurposing for rare cystic fibrosis genotypes[J]. *J Cyst Fibros*, 2023, 22(3): 548 – 559.
[76] RUMSEY JW, LORANCE C, JACKSON M, *et al*. Classical complement pathway inhibition in a "human-on-A-chip" model of autoimmune demyelinating neuropathies[J]. *Adv Ther*, 2022, 5(6): 2200030.
[77] HUANG KX, CHANDAK P, WANG QW, *et al*. A foundation model for clinician-centered drug repurposing[J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3601 – 3613.
[78] MUMAU MD, GONZALEZ MV, MA CY, *et al*. Identifying and targeting TNF signaling in idiopathic multicentric castleman's disease[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(6): 616 – 618.
[79] TONG S, MOYO B, LEE CM, *et al*. Engineered materials for *in vivo* delivery of genome-editing machinery[J]. *Nat Rev Mater*, 2019, 4(11): 726 – 737.
[80] GENTRY K, LIAN LM, KIM H, *et al*. Glycolipid nanoparticles target the spleen and detarget the liver without charge[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(45): e2409569122.
[81] BOUTIN J, CAPPELLEN D, ROSIER J, *et al*. ON-target adverse events of CRISPR-Cas9 nuclease: more chaotic than expected[J]. *CRISPR J*, 2022, 5(1): 19 – 30.
[82] MAKKAR SK. Advances in RNA-based therapeutics: current breakthroughs, clinical translation, and future perspectives[J]. *Front Genet*, 2025, 16: 1675209.
[83] LI XL, PAN B, SONG XQ, *et al*. Breast cancer organoids from a patient with giant papillary carcinoma as a high-fidelity model[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 86.
[84] ZHI W, LIU ML, YANG D, *et al*. Analysis of marketed orphan drugs in China[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2023, 12(3): 132 – 140.
[85] 曹永芳, 唐湘燕, 武铮, 等. 我国罕见病药品审评审批现状分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(13): 1316 – 1320.
[86] ZHU XY, CHEN Y. Bridging the new drug access gap between China and the United States and its related policies[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 14: 1296737.
[87] 杨润锋, 王乾, 田侃. 孤儿药注册审评制度的国际现状及对我国的启示[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(9): 911 – 917.
[88] 凌星, 范冰冰, 郭文.《鼓励研发申报儿童药品清单》实施现状与成效[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(5): 694 – 701.
[89] 张晓敏, 刘晓溪, 黄哲. 真实世界证据用于罕见病监管决策的思考[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(22): 2314 – 2317.

编辑:姚佳敏/接受日期:2026 – 06 – 15