·文献综述·

遗传性视网膜病基因治疗进展

赵 芳[1,2],龙 河[1,2],杨 兰[1,2],胡庆华[1,2],李 鑫[1,2]

引用:赵芳,龙河,杨兰,等. 遗传性视网膜病基因治疗进展. 国际眼科杂志, 2026,26(12):2123-2129.

基金项目:2024年湖南省自然科学基金项目(No.2024JJ9018)
作者单位:[1](430050)中国湖北省武汉市,武汉爱尔眼科汉阳医院;[2](410015)中国湖南省长沙市,爱尔眼科医院集团股份有限公司
作者简介:赵芳,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:李鑫,博士,硕士研究生导师,副主任医师,研究方向:眼底病. lixin427@qq.com
收稿日期:2026-05-24 修回日期:2026-10-19

摘要

遗传性视网膜病是一组由基因异常引起的进行性致盲性疾病,具有高度遗传和临床异质性。随着致病基因谱不断扩展、递送载体持续优化及临床转化研究快速推进,基因治疗已成为该领域最具前景的精准干预技术。近年来,以腺相关病毒为核心的基因替代治疗率先取得突破,voretigene neparvovec(Luxturna)的临床应用标志着视网膜基因治疗正式进入临床阶段。与此同时,基因编辑、突变非依赖性治疗(包括光遗传学)等技术不断发展,为显性遗传病、大片段基因缺失/重复变异相关疾病及终末期患者提供了新的干预思路。当前,视网膜基因治疗虽已取得重要进展,但仍面临载体容量受限、免疫反应、给药路径优化、治疗窗口判定及成本可及性不足等问题。文章就遗传性视网膜病基因治疗的主要技术、递送系统优化、代表性疾病临床进展及现阶段挑战进行综述,并对未来发展方向进行展望。

关键词:遗传性视网膜病;基因治疗;腺相关病毒;基因编辑;光遗传学;递送系统
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.09

Advances in gene therapy for inherited retinal diseases

Zhao Fang[1,2], Long He[1,2], Yang Lan[1,2], Hu Qinghua[1,2], Li Xin[1,2]

Foundation item: 2024 Natural Science Foundation of Hunan Province (No.2024JJ9018)
[1]Wuhan Aier Eye Hanyang Hospital, Wuhan 430050, Hubei Province, China; [2]Aier Eye Hospital Group Co., Ltd., Changsha 410015, Hunan Province, China
Correspondence to: Li Xin. Wuhan Aier Eye Hanyang Hospital, Wuhan 430050, Hubei Province, China; Aier Eye Hospital Group Co., Ltd., Changsha 410015, Hunan Province, China. lixin427@qq.com
Received:2026-05-24 Accepted:2026-10-19

Abstract

• Inherited retinal diseases are a group of progressive blinding disorders caused by genetic defects, characterized by marked genotypic and phenotypic heterogeneity. With the continuous expansion of disease-causing gene spectra, improvements in vector engineering, and rapid progress in translational studies, gene therapy has emerged as one of the most promising precision treatment strategies for these conditions. In recent years, adeno-associated virus (AAV)-based gene augmentation therapy has achieved the most significant clinical progress, and the approval of voretigene neparvovec (Luxturna) represents a landmark in retinal gene therapy. Meanwhile, gene editing and mutation-independent approaches, including optogenetic therapy are providing new options for dominant inherited disorders, diseases caused by large gene deletions or duplications, and patients at advanced stages. Despite these advances, several barriers continue to hinder broader clinical application, including limited vector capacity, immune responses, the need to optimize delivery routes, challenges in identifying therapeutic windows, and limited cost accessibility. This article reviews the primary technologies for gene therapy of inherited retinal diseases, optimization of delivery systems, clinical progress in representative diseases, and current challenges, and provides a perspective on future development directions.

• KEYWORDS: inherited retinal diseases; gene therapy; adeno-associated virus; gene editing; optogenetics; delivery systems

Citation: Zhao F, Long H, Yang L, et al. Advances in gene therapy for inherited retinal diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(12):2123-2129.

0 引言

遗传性视网膜病(inherited retinal diseases,IRDs)是一组由单基因或少数基因异常导致的视网膜退行性疾病,主要包括视网膜色素变性、莱伯先天性黑矇、无脉络膜症、Stargardt病、X连锁视网膜劈裂症及部分全色盲等[1-5]。该类疾病常表现为夜盲、视野进行性缩窄、视力下降,严重者可致不可逆失明。由于其病因相对明确、靶组织局限、眼内局部给药可行,且便于通过眼底影像、视功能和电生理检查进行疗效评估,视网膜长期以来被认为是最适合开展基因治疗研究的器官之一。

近年来,随着高通量测序技术的发展,越来越多与IRDs相关的致病基因被发现,为精准治疗奠定了分子基础。在此背景下,基因治疗从早期概念验证逐步迈向临床应用。尤其是针对*RPE65*双等位基因突变相关莱伯先天

性黑矇的基因替代疗法 voretigene neparvovec(Luxturna)获批上市,标志着视网膜基因治疗进入临床转化新阶段[6]。目前,遗传性视网膜病基因治疗主要包括基因替代、基因编辑、突变非依赖性治疗及光遗传学等技术路线,不同技术适用于不同遗传背景和疾病阶段,见图 1。

然而,IRDs 的高度遗传异质性、不同疾病阶段对治疗获益的显著差异,以及递送系统和安全性方面的限制,使该领域仍面临诸多挑战[3-5]。因此,本文就遗传性视网膜病基因治疗的主要技术路线、递送系统优化、代表性疾病临床进展及现阶段挑战作一综述,并对未来发展方向进行展望,以期为推动 IRDs 基因治疗的基础研究与临床转化提供参考。

1 主要治疗技术

1.1 基因替代治疗　基因替代治疗是当前 IRDs 中最成熟、临床转化最快的技术路线,主要适用于由功能缺失型突变引起的常染色体隐性或 X 染色体连锁隐性疾病[4-6]。其基本原理是将正常功能基因递送至靶细胞中,使目标细胞重新表达功能蛋白,从而部分恢复相关生理功能[4-5]。视网膜中常见的靶细胞包括视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)细胞和光感受器细胞。

*RPE*65 相关莱伯先天性黑矇是基因替代治疗最成功的代表。该类疾病患者由于视觉循环关键酶缺陷而出现严重早发性视功能损害。研究显示,AAV 介导的*RPE*65 基因递送可改善暗适应能力和功能性视力,且疗效具有一定持久性[6-7]。动物研究亦提示,治疗越早,保留残余视网膜细胞和维持视觉功能的效果越好[7]。这说明基因替代治疗不仅依赖正确的分子靶点,也高度依赖治疗时机。

尽管如此,基因替代治疗并不能覆盖所有IRDs。对



图 1　遗传性视网膜病基因治疗主要技术路线与关键挑战　AAV:腺相关病毒;ASO:反义寡核苷酸;LNP:脂质纳米颗粒;LoF:功能缺失;LCA:先天性黑矇;RP:视网膜色素变性;BCD:Bietti 结晶样角膜视网膜营养不良;CDE:国家药品审评中心;FDA:美国食品药品监督管理局;RMAT:再生医学先进疗法。

于大片段基因相关疾病,传统 AAV 载体容量有限;对于显性负效应或功能获得性突变,单纯补充正常基因常难以取得理想效果[3-5]。因此,基因替代虽是当前最成熟的路径,但其适应证仍相对受限。

1.2 基因编辑与基因校正 对于显性遗传病或需从根本上校正突变位点的疾病,基因编辑技术提供了更精准的干预思路[8-11]。经典 Crispr/Cas 系统可通过识别特定 DNA 序列并实施切割,实现致病位点破坏、矫正或重构。针对 *RHO* 等致病基因的研究表明,基因编辑在常染色体显性视网膜色素变性中具有潜在应用前景[10]。

近年来,碱基编辑、先导编辑以及 RNA 编辑等新技术进一步拓展了视网膜基因治疗的工具箱[11-12]。这类技术的优势在视网膜组织中尤为突出。视网膜光感受器细胞和成熟 RPE 细胞均属于高度分化细胞,其增殖能力有限,HDR 介导的同源重组修复效率较低。传统的 Crispr/Cas9 系统通过在靶点制造 DNA 双链断裂(DSB)来启动修复,但在缺乏高效 HDR 模板的终末分化细胞中,细胞更倾向于启用易出错的非同源末端连接(NHEJ)修复通路,不仅可能导致靶基因的随机插入或缺失,引入新的突变风险,也无法实现致病突变的精确校正。相比之下,碱基编辑器和先导编辑器无需产生 DNA 双链断裂,即可直接对单个碱基进行转换或对短片段进行替换,从根本上规避了对 HDR 机制的依赖,显著降低了脱靶风险和基因组不稳定性。因此,与传统 Crispr/Cas9 诱导双链断裂的策略相比,这些新技术有望提高编辑精度,减少脱靶效应和 DNA 损伤风险。尤其在终末分化的视网膜神经元中,由于同源重组修复效率极为有限,高精度且对细胞损伤更小的编辑方式具有更大的临床吸引力[9,11]。

然而,目前基因编辑在视网膜疾病中的临床应用仍处于相对早期阶段。其主要障碍包括编辑工具体内递送效率不足、脱靶效应风险、长期安全性有待验证以及监管评价体系尚未成熟等[8-12]。因此,从现阶段看,基因编辑更代表着视网膜基因治疗未来的重要发展方向,而非最成熟的临床常规方案。

1.3 突变非依赖性治疗与光遗传学 并非所有 IRDs 患者均适合接受经典基因替代或基因编辑治疗。对于遗传异质性极高、病因尚未完全明确或疾病进展至晚期的患者,突变非依赖性治疗具有特殊意义[12]。这类治疗并不直接针对某一具体突变,而是通过调控共同病理通路、沉默毒性转录本或增强神经保护来延缓病变进展。

光遗传学则是晚期患者最具代表性的功能替代技术[13-15]。该方法通过将光敏蛋白导入残余视网膜内层细胞,如双极细胞或神经节细胞,使其重新获得对光刺激的反应能力,从而绕过已严重受损的光感受器,部分重建视觉传导通路。这一技术的最大优势在于不依赖特定基因型,理论上可适用于多种终末期视网膜变性疾病。

不过,光遗传学治疗目前更多体现为“部分功能重建”,尚难恢复接近正常的高分辨率视觉。其疗效还受限于目标细胞选择、光敏蛋白表达水平、对外部辅助设备的依赖以及长期安全性等问题。因此,光遗传学更适合作为晚期患者的重要补充路径,而非替代早中期的病因治疗。

2 递送系统与给药路径

2.1 AAV 载体及其优化 腺相关病毒(adeno-associated virus,AAV)是当前视网膜基因治疗应用最广泛的递送载体[16-19]。其主要优点在于安全性相对较好、免疫原性较低、可在眼内实现较长期表达,且对视网膜多种细胞具有较强转导能力。AAV2、AAV5、AAV8 等不同血清型在细胞嗜性和转导效率方面存在差异,因此根据具体靶细胞和给药方式选择合适血清型十分关键。

近年来,AAV 衣壳工程不断发展。通过定向进化和理性设计获得的新型 AAV 变体,可在一定程度上增强对 Müller 细胞、光感受器细胞或黄斑区域的转导效率,并提升玻璃体腔给药后的穿透能力[18-19]。这一进展对于降低给药剂量、扩大覆盖范围和减少手术创伤具有重要意义。

然而,AAV 的核心局限仍在于容量较小,通常只能包装约 4.7 kb 的外源基因序列[17,19]。这使其难以直接用于 *ABCA4*、*USH2A*、*EYS* 等大片段基因相关疾病,也推动了双 AAV 体系和非病毒递送平台的发展。

2.2 大片段基因递送与非病毒递送平台 针对大片段基因缺失/重复变异相关疾病,双 AAV 系统被视为重要的过渡性解决方案。其基本思路是将目标基因拆分至两个 AAV 载体中,在细胞内通过重组或反式剪接恢复完整表达框架。相关研究表明,该技术在 Stargardt 病动物模型中具有一定安全性和可行性[20]。然而,双 AAV 系统的基因重构效率通常仅为10%-50%,远低于单 AAV 的近乎100%的表达水平,且存在产生截短蛋白的风险,其表达稳定性亦有待进一步优化。

非病毒递送系统近年来也受到广泛关注,主要包括脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、微小环 DNA 及其他新型纳米材料等[21-23]。这类平台具有包装容量大、免疫原性相对较低、无整合风险以及更便于规模化生产等优点。研究显示,针对 ABCA4 相关 Stargardt 病的纳米颗粒递送研究已显示一定治疗潜力[24]。然而,在体内视网膜环境下,非病毒载体的转导效率通常比 AAV 低数个数量级,且因游离 DNA 的稀释和降解,其基因表达持续时间一般仅为数周至数月,远不及 AAV 载体长达数年的稳定表达。在临床转化方面,双 AAV 系统面临的主要挑战在于优化重构效率和验证长期安全性;而非病毒平台则受限于递送效率低下、靶向性不足以及大规模生产工艺尚不成熟等瓶颈。

因此,短期内非病毒系统更可能作为病毒载体的重要补充,而不是完全替代 AAV。未来,如何兼顾高效递送、安全性与产业化可行性,将是非病毒平台能否真正进入临床的关键。

2.3 给药路径的选择 给药方式直接影响载体分布、靶细胞覆盖、免疫暴露及并发症发生风险[19,25]。目前,视网膜下注射仍是外层视网膜疾病最常用的给药方式。其优势在于可将载体直接递送至光感受器和 RPE 邻近区域,局部转导效率较高,且相对免疫暴露较少。但该方式具有一定侵入性,存在视网膜裂孔、脱离、白内障及黄斑损伤等风险。

玻璃体腔注射操作相对简便、临床可重复性较好,但受内界膜屏障影响,其对外层视网膜细胞的转导效率通常较低,同时更易诱发免疫反应。脉络膜上腔注射则兼具一定微创性和较广覆盖范围,是近年来备受关注的新途径,但在黄斑区精准递送和长期表达稳定性方面仍需更多证据支持。

总体而言,不同给药途径并无绝对优劣,应结合疾病类型、靶细胞分布、病变范围及术者经验综合选择。对未来临床应用而言,开发适合低创伤给药的新型载体和新型术式同样重要。

3 临床研究进展

3.1 *RPE*65 相关莱伯先天性黑矇 *RPE*65 相关莱伯先天性黑矇是目前证据最充分的视网膜基因治疗适应证。临床研究表明,voretigene neparvovec 可改善患者的暗环境定向能力、功能性视力及部分电生理指标,且总体安全性可接受[26]。动物实验亦支持早期治疗对于维持视网膜结构和保留残余功能具有重要意义[27]。

这一成功的意义不仅在于其本身为部分患者提供了有效治疗选择,更在于它验证了局部单次给药实现长期获益的可行性,为其他 IRDs 的临床试验设计、疗效评价指标选择及监管审批路径提供了范例。同时,也应认识到 *RPE*65 相关疾病属于较理想的单基因隐性遗传病,不能将其治疗成效简单外推至全部 IRDs。

3.2 视网膜色素变性及相关疾病 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa,RP)是最常见的 IRDs 之一,涉及多种遗传方式和大量致病基因,临床异质性极强。目前,针对 *MERTK*、*PDE6B*、*RLBP*1 等特定基因的基因替代治疗已进入不同阶段的临床研究[28]。总体来看,安全性较为可控,但不同疾病亚型间的疗效差异较大。

对于 X 连锁视网膜劈裂症和 X 连锁视网膜色素变性等疾病,相关基因治疗亦已展开探索。现有研究提示,结构和功能结局并不完全一致,说明视网膜基因治疗的疗效不仅取决于基因是否成功递送,也受到治疗时机、残余细胞状态及疗效终点设定等多因素影响[29-30]。

晚期 RP 患者由于光感受器已大量丢失,往往难以从经典基因替代中获益,因此光遗传学和其他突变非依赖性技术在该类患者中更具现实价值。这也提示,IRDs 的临床治疗需强调分期管理:早中期重在病因治疗,晚期则更偏向功能替代与视觉重建。当前代表性遗传性视网膜病基因治疗技术及临床进展见表 1。

3.3 新兴基因编辑与基因替代疗法的早期临床探索 近年来,CRISPR/Cas9 及碱基编辑技术已开始进入 IRDs 早期临床探索。针对 *CEP*290 基因 *IVS*26 突变引起的 LCA10,EDIT-101(AAV5-CRISPR/Cas9)的Ⅰ/Ⅱ期 BRILLIANCE 试验纳入 14 例患者(年龄3-54岁),视网膜下注射后 11 例(79%)在至少一项视觉指标上获得具有临床意义的改善,其中 4 例(29%)最佳纠正视力达到预设改善阈值(≥0.3 LogMAR),9 例(64%)全视野光敏感度较基线提升≥2 dB,且未观察到剂量限制性毒性或治疗相关严重不良事件,验证了体内 Crispr/Cas9 基因编辑在 IRDs 治疗中的概念可行性[31]。针对 *ABCA*4 突变导致的 Stargardt 病,双 AAV 载体递送全长 *ABCA*4 基因的策略已在临床前和早期临床中展现出前景[32]。对于 RPGR 突变引起的 XLRP,cotoretigene toliparvovec(AAV8-RPGR)的Ⅱ/Ⅲ期 XIRIUS 试验主要终点未达统计学意义,但次要终点显示部分改善信号[33]。

3.4 光遗传学与修饰基因疗法的进展 光遗传学方面,AAV2 载体介导的多特征视蛋白(MCO)疗法在晚期 RP 中显示了良好的安全性和视力改善潜力,目前正处于Ⅲ期临床开发阶段。靶向双极细胞的光遗传学策略因其突变无关性,在终末期视网膜变性患者中具有广阔应用前景[34]。与此同时,针对特定基因的修饰基因疗法也在探索中,例如通过上调神经保护因子或下调毒性基因产物的策略,以期延缓疾病进展。

3.5 Luxturna 的真实世界证据与国内进展 PERCEIVE 国际多中心真实世界注册研究 2 a 分析纳入 103 例患者,结果显示多数患者视觉功能持续改善,全视野光敏感度阈值测试较基线改善,且整体安全性特征与已知 Luxturna 安全性谱一致[35]。3 a 中期分析进一步显示 198 例患者中多数视觉功能持续改善,同时也观察到脉络膜视网膜萎缩等新发安全信号,提示长期随访监测的必要性[35]。国内方面,由北京大学杨丽萍团队联合首都医科大学同仁医院、中因科技开发的 ZVS101e(rAAV2/8-hCYP4V2)治疗 Bietti 结晶样角膜视网膜营养不良的首次人体开放标签、单臂探索性试验(NCT04722107)显示,单次视网膜下注射后 180 d 77.8%的治疗眼最佳矫正视力获得改善(平均提升 9.0 个字母),365 d 时 80%的治疗眼视力持续提升(平均11.0个字母),且未见治疗相关的严重不良事件[36]。

表 1 遗传性视网膜病基因治疗主要临床管线及关键试验总结

疾病/靶点	治疗策略	代表疗法	载体系统	临床阶段	关键结果/状态	参考文献
LCA2(RPE65)	基因替代	Luxturna(voretigene)	AAV2	已上市	改善暗适应及功能性视力	[26,35]
LCA10(CEP290)	基因编辑	EDIT-101(Crispr)	AAV5	Ⅰ/Ⅱ期	79%参与者至少一项视觉指标改善	[31]
adRP(RHO)	基因沉默	ASO/碱基编辑	—	早期探索	特异性降解突变转录本	[10]
Stargardt 病(ABCA4)	基因替代(双 AAV)	AAVB-039	双 AAV	Ⅰ/Ⅱ期	小鼠模型验证安全性,临床前展现前景	[20,32]
Stargardt 病(ABCA4)	基因替代(非病毒)	PEG-ECO 纳米颗粒	纳米颗粒	临床前	动物模型显示治疗潜力	[21]
XLRP(RPGR)	基因替代	cotoretigene(AAV8)	AAV8	Ⅱ/Ⅲ期	次要终点显示改善信号	[30,33]
晚期 RP	光遗传学	MCO-010(多特征视蛋白)	AAV2	Ⅱb/Ⅲ期	靶向双极细胞安全性良好	[13]
BCD(CYP4V2)	基因替代	ZVS101e(rAAV2/8)	AAV2/8	Ⅰ/Ⅲ期	80%眼视力持续提升;CDE 认定	[36]

该产品已获 CDE 突破性治疗认定,并于 2024 年底获 NMPA 批准开展Ⅲ期临床试验,为推动我国视网膜基因治疗的国产化与精准化奠定了重要基础。

4 主要挑战

4.1 免疫反应与长期安全性 尽管眼内具有相对免疫豁免特征,但 AAV 衣壳、转基因产物及给药过程均可能引发先天性和适应性免疫反应[37-38]。这些反应在临床上可表现为前节炎症、玻璃体炎、脉络膜视网膜炎,严重时甚至出现基因治疗相关性葡萄膜炎,从而影响转导效率和长期疗效。

不同给药方式的免疫风险并不一致。一般认为,视网膜下注射的体液免疫暴露低于玻璃体腔注射,但其手术创伤更大。目前,围手术期预防性使用强效糖皮质激素是全球临床和学术界公认、证据最为充分的防治基因治疗相关性葡萄膜炎的一线标准疗法。对于难治性或高风险病例,可考虑联合使用环孢素或西罗莫司等经典免疫抑制剂。部分研究也曾探讨过羟氯喹等其他药物的潜在免疫调节作用[39],但其有效性尚未形成主流临床共识,不作为当前的推荐方案。然而,关于长期重复给药后免疫影响、晚发性炎症及真实世界安全性的数据仍不充分。

除了经典的免疫抑制方案,剂量依赖性免疫反应、重复给药策略以及新型免疫调节方案(如利用 Treg 细胞、IL-2等生物制剂)也成为当前的研究热点。如何在保证疗效的前提下,通过优化剂量和给药频率来最小化免疫反应,以及开发更精准的免疫调节手段,是实现基因治疗长期安全性的关键。

4.2 当前争议与尚待解决的问题 尽管视网膜基因治疗取得了显著进展,但若干关键问题仍存在较大争议:(1)关于基因编辑疗法的长期安全性,特别是脱靶效应和基因组不稳定性的风险,目前尚缺乏长期随访数据。EDIT-101的 BRILLIANCE 试验虽未观察到严重不良事件,但样本量较小(14 例),随访时间有限(中位随访约 2 a),其安全性结论的外推性仍需谨慎评估[31];(2)双 AAV 系统的重构效率(10%-50%)与单 AAV 相比差距较大,且截短蛋白的潜在免疫原性问题尚未得到充分解决[20];(3)Luxturna 的真实世界研究虽证实了长期获益,但脉络膜视网膜萎缩的发生率高达13%-50%,其机制究竟是免疫介导还是载体相关毒性,目前尚无定论[35];(4)基因治疗的成本可及性问题日益崛显,Luxturna 单眼治疗费用约 85 万美元,远超大多数患者的经济承受能力,如何在医保支付体系内实现公平可及,是亟待解决的卫生经济学课题。

4.3 治疗窗口与患者筛选 视网膜基因治疗的疗效高度依赖于目标细胞是否仍具可逆性生物学基础。当大量光感受器或 RPE 已发生不可逆丢失时,即使成功递送治疗基因,也很难获得理想功能改善。因此,治疗窗口的识别是决定临床收益的关键因素之一。

当前患者筛选主要依赖基因诊断、视网膜影像学和功能学评估。但不同 IRDs 亚型自然病程差异显著,仅依靠传统视力、视野或 OCT 指标有时不足以精确预测治疗获益。未来需要构建更灵敏的结构-功能联合评估体系,以指导治疗时机选择和预后判断。

4.4 载体容量及制造工艺与成本 AAV 容量限制仍是制约多种大基因相关 IRDs 治疗开发的核心瓶颈。双 AAV、非病毒递送及新型基因编辑技术虽为解决这一问题提供了新思路,但整体上仍处于持续优化阶段。此外,临床级病毒载体的 GMP 生产成本高、工艺复杂,也是基因治疗价格高昂的重要原因之一。

对于罕见病患者而言,研发投入高、患者基数小与支付能力有限之间的矛盾尤为突出。若未来不能在载体工艺、给药剂量控制、产业化生产和支付体系方面同步突破,基因治疗的临床可及性仍将受到明显限制。

此外,与刘小天[40]对眼底疾病基因治疗进展的系统综述相比,本文进一步纳入了 EDIT-101 等 2024-2025 年最新临床试验数据,并量化比较了双 AAV 与非病毒递送平台的效率差异及转化障碍,以期对国内临床实践提供更具时效性的参考。

5 展望

随着载体工程和分子治疗工具持续进步,视网膜基因治疗正从单一基因替代逐步走向多平台并行的发展格局[41]。未来,下一代 AAV 衣壳的理性设计和定向进化有望进一步提高玻璃体腔给药后的外层视网膜转导效率,降低给药剂量并改善安全性[42-43]。

与此同时,基因治疗与神经营养保护、抗炎治疗、细胞治疗及视觉辅助设备的联合应用,可能为不同分期患者提供更个体化的干预模式[41,44]。对于早中期患者而言,治疗重点在于延缓退变、保护残余光感受器或 RPE 细胞;对于晚期患者而言,则更强调功能替代和视觉重建。因此,未来 IRDs 基因治疗不应仅强调单一技术突破,还应建立基于基因型、表型、疾病阶段和残余细胞状态的综合治疗决策体系。

此外,视网膜基因治疗的技术积累还在向年龄相关性黄斑变性等更广泛眼底疾病拓展[44-45]。这提示视网膜基因治疗不仅是罕见遗传病治疗工具,也可能成为未来眼底病精准治疗的重要平台。随着递送系统优化、临床终点评价标准完善及真实世界数据积累,视网膜基因治疗有望逐步从少数适应证扩展至更广泛的后节眼病治疗领域。

展望未来,随着基于 Crispr/Cas9 和碱基编辑技术的临床试验数据不断成熟,以及双 AAV、非病毒载体在 *ABCA4* 等大基因疾病中的应用取得突破,基因治疗的可治疗疾病谱将进一步拓宽。光遗传学疗法如 MCO-010 的成功将为终末期患者带来新的希望。同时,建立基于中国人群的大规模队列研究和真实世界数据库,将有助于我们更好地理解疾病的自然史,加速本土创新疗法的转化。

6 结语

遗传性视网膜病基因治疗是当前眼科精准医学最活跃的研究领域之一。以 *RPE*65 相关莱伯先天性黑矇为代表的成功实践表明,从病因层面干预遗传性致盲性疾病是可行的。与此同时,基因编辑、突变非依赖性治疗及光遗传学等新技术也正在不断拓展可治疗人群范围。

总体而言,视网膜基因治疗已从“可行性验证”迈入“临床深化与适应证扩展”阶段,但其广泛应用仍受制于免疫反应、载体容量、成本可及性等多重因素。对临床实践而言,上述进展提示以下几点启示:(1)基因治疗应尽早介入,在光感受器细胞不可逆丢失之前实施干预,方能最大程度保留视功能;(2)患者筛选需结合基因型、发病年龄及疾病分期进行个体化评估,避免“一刀切”的治疗策略;(3)围手术期免疫管理方案的标准化是保障疗效和安全性的关键环节;(4)随着 ZVS101e 等国产疗法的快速推进,未来有望大幅降低治疗成本,提升患者可及性。未

来需在基础研究、载体工程、临床试验设计和产业转化之间形成更紧密协同,以推动更多患者真正从基因治疗中获益。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:赵芳选题构思,中英文文献检索筛选,文稿初稿撰写;龙河文献资料整理,观点梳理,稿件内容修订;杨兰文献质量评价,专业内容校对;胡庆华资料核查,补充文献,完善论述;李鑫整体框架指导,核心内容审阅,定稿统筹。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Tawfik M, Chen F, Goldberg JL, et al. Nanomedicine and drug delivery to the retina: current status and implications for gene therapy. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2022,395(12):1477-1507.
[2] Ford JL, Karatza E, Mody H, et al. Clinical pharmacology perspective on development of adeno-associated virus vector-based retina gene therapy. Clin Pharmacol Ther, 2024,115(6):1212-1232.
[3] Biber J, Gandor C, Becirovic E, et al. Retina-directed gene therapy: Achievements and remaining challenges. Pharmacol Ther, 2025,271:108862.
[4] Nuzbrokh Y, Ragi SD, Tsang SH. Gene therapy for inherited retinal diseases. Ann Transl Med, 2021,9(15):1278.
[5] Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. Clin Exp Optom, 2021, 104(4):444-454.
[6] Leroy BP, Fischer MD, Flannery JG, et al. Gene therapy for inherited retinal disease: long-term durability of effect. Ophthalmic Res, 2023,66(1):179-196.
[7] Bian JX, Chen HY, Sun JH, et al. Gene therapy for Rdh12-associated retinal diseases helps to delay retinal degeneration and vision loss. Drug Des Devel Ther, 2021,15:3581-3591.
[8] Ballios BG, Pierce EA, Huckfeldt RM. Gene editing technology: Towards precision medicine in inherited retinal diseases. Semin Ophthalmol, 2021,36(4):176-184.
[9] Quinn J, Musa A, Kantor A, et al. Genome-editing strategies for treating human retinal degenerations. Hum Gene Ther, 2021,32(5-6): 247-259.
[10] Lewin AS, Smith WC. Gene therapy for rhodopsin mutations. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022,12(9):a041283.
[11] Ahmadian M, Okan ICT, Uyanik G, et al. Precise gene editing technologies in retinal applications. Retinal Degenerative Diseases XX. Cham: Springer Nature Switzerland, 2025:119-123.
[12] Fenner BJ, Tan TE, Barathi AV, et al. Gene-based therapeutics for inherited retinal diseases. Front Genet, 2021,12:794805.
[13] McClements ME, Staurenghi F, MacLaren RE, et al. Optogenetic gene therapy for the degenerate retina: recent advances. Front Neurosci, 2020,14:570909.
[14] Tomita H, Sugano E. Optogenetics-mediated gene therapy for retinal diseases. Optogenetics. Singapore: Springer, 2021:535-543.
[15] Sakai D, Tomita H, Maeda A. Optogenetic therapy for visual restoration. Int J Mol Sci, 2022,23(23):15041.
[16] Wasnik VB, Thool AR. Ocular gene therapy: a literature review with focus on current clinical trials. Cureus, 2022,14(9):e29533.
[17] Wang JH, Zhan W, Gallagher TL, et al. Recombinant adeno-associated virus as a delivery platform for ocular gene therapy: a comprehensive review. Mol Ther, 2024,32(12):4185-4207.
[18] Suzuki R, Katada Y, Fujii M, et al. Tropism of the $AAV_{6.2}$ vector in the murine retina. Int J Mol Sci, 2025,26(4):1580.
[19] Kovacs KD, Ciulla TA, Kiss S. Advancements in ocular gene therapy delivery: vectors and subretinal, intravitreal, and suprachoroidal techniques. Expert Opin Biol Ther, 2022,22(9):1193-1208.
[20] McClements ME, Barnard AR, Charbel Issa P, et al. Assessment of AAV dual vector safety in the $Abca4^{-/-}$ mouse model of stargardt disease. Transl Vis Sci Technol, 2020,9(7):20.
[21] Sun D, Sun WY, Gao SQ, et al. Effective gene therapy of Stargardt disease with PEG-ECO/pGRK1-ABCA4-S/MAR nanoparticles. Mol Ther Nucleic Acids, 2022,29:823-835.
[22] Wu HG, Dong L, Jin SB, et al. Innovative gene delivery systems for retinal disease therapy. Neural Regen Res, 2026,21(2):542-552.
[23] Valdés-Sánchez L, Borrego-González S, Montero-Sánchez A, et al. Mesoporous silica-based nanoparticles as non-viral gene delivery platform for treating retinitis pigmentosa. J Clin Med, 2022,11(8):2170.
[24] Ail D, Malki H, Zin EA, et al. Adeno-associated virus (AAV)-based gene therapies for retinal diseases: where are we? Appl Clin Genet, 2023,16:111-130.
[25] Maurya R, Vikal A, Narang RK, et al. Recent advancements and applications of ophthalmic gene therapy strategies: a breakthrough in ocular therapeutics. Exp Eye Res, 2024,245:109983.
[26] Gerhardt MJ, Priglinger CS, Rudolph G, et al. Gene therapy with voretigene neparvovec improves vision and partially restores electrophysiological function in pre-school children with leber congenital amaurosis. Biomedicines, 2023,11(1):103.
[27] Liu YB, Tai JJ, Yu CF, et al. Unlocking therapeutic potential: dual gene therapy for ameliorating the disease phenotypes in a mouse model of RPE65 Leber congenital amaurosis. Front Med, 2023,10: 1291795.
[28] Ameri H, Kesavamoorthy N, Bruce DN. Frequency and pattern of gene therapy clinical trials for inherited retinal diseases. Retinal Degenerative Diseases XX. Cham: Springer Nature Switzerland, 2025: 89-93.
[29] Vijayasarathy C, Sardar Pasha SPB, Sieving PA. Of men and mice: Human X-linked retinoschisis and fidelity in mouse modeling. Prog Retin Eye Res, 2022,87:100999.
[30] Pechnikova NA, Poimenidou M, Iliadis I, et al. Pre-clinical and clinical advances in gene therapy of X-linked retinitis pigmentosa: hope on the horizon. J Clin Med, 2025,14(3):898.
[31] Pierce EA, Aleman TS, Jayasundera KT, et al. Gene editing for CEP290-associated retinal degeneration. N Engl J Med, 2024,390(21): 1972-1984.
[32] Wang L, Shah SM, Mangwani-Mordani S, et al. Updates on emerging interventions for autosomal recessive ABCA4-associated stargardt disease. J Clin Med, 2023,12(19):6229.
[33] Lam BL, Pennesi ME, Kay CN, et al. Assessment of visual function with cotoretigene toliparvovec in X-linked retinitis pigmentosa in the randomized XIRIUS phase 2/3 study. Ophthalmology, 2024,131(9): 1083-1093.
[34] McClements ME, Staurenghi F, MacLaren RE, et al. Optogenetic gene therapy for the degenerate retina: recent advances. Front Neurosci, 2020,14:570909.
[35] Fischer MD, 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. Biomolecules, 2024, 14(1):122.
[36] Wang JY, Zhang JL, Yu SC, et al. Gene replacement therapy in Bietti crystalline corneoretinal dystrophy: an open-label, single-arm, exploratory trial. Sig Transduct Target Ther, 2024,9(1):95.

[37] Ma YW, Shen Y. Immune responses in retinal gene therapy: challenges, mechanisms, and future strategies. Front Immunol, 2025, 16:1664968.
[38] Purdy R, John M, Bray A, et al. Gene Therapy-Associated Uveitis (GTAU): Understanding and mitigating the adverse immune response in retinal gene therapy. Prog Retin Eye Res, 2025, 106: 101354.
[39] Chandler LC, Yusuf IH, McClements ME, et al. Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine and chloroquine in viral infections and their potential application in retinal gene therapy. Int J Mol Sci, 2020,21(14):4972.
[40] 刘小天. 眼底疾病基因治疗新进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(7): 1099-1104.
[41] Carvalho C, Lemos L, Antas P, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: exploiting new tools in genome editing and nanotechnology. Front Ophthalmol, 2023,3:1270561.
[42] Yu YX, Zhou XW, Peng W, et al. Screening of a retinal-targeting adeno-associated virus (AAV) *via* DNA shuffling. Exp Eye Res, 2025, 251:110245.
[43] Crosson SM, Bennett A, Fajardo D, et al. Effects of altering heparan sulfate proteoglycan binding and capsid hydrophilicity on retinal transduction by adeno-associated virus. J Virol, 2021,95(10).
[44] Chen KY, Chan HC, Chan CM. Can gene therapy transform the treatment landscape of posterior segment eye diseases? a comprehensive review of recent advancements. Drugs, 2025,85(12):1585-1608.
[45] Barthelemy N, Sridhar J, Sengillo JD. Gene therapy for wet age-related macular degeneration. Bioengineering (Basel), 2025,12(10): 1072.

国际眼科杂志中文版(IES)近5年核心影响因子趋势图

