

从束手无策到长效降脂—— 袁祖贻：国产基因疗法破解罕见病治疗难题

● 本报记者 李媛

曾经的一次接诊经历,让西安交通大学第一附属医院心血管病院长、心内科主任袁祖贻至今难忘:一名一岁幼儿罹患纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH),全身皮肤摩擦部位长满脂肪瘤,家长辗转全国各地求医,始终无果。面对这种罕见基因遗传病,当时的常规药物均无法有效降低患者血脂,临床干预收效甚微,医者深感无力。自此,袁祖贻下定决心,研发全新治疗方案。

历经数年攻关,袁祖贻团队在纯合子家族性高胆固醇血症治疗领域取得突破性临床成果,实现了长期、显著的降脂疗效,标志着我国罕见遗传性心血管疾病诊疗研究迈入国际先进行列。近日,相关研究成果发表于《自然-医学》。

患者深陷治疗困境

纯合子家族性高胆固醇血症是一种凶险性极高的严重遗传性代谢疾病,核心病因是基因突变导致肝脏丧失清除低密度脂蛋白胆固醇(俗称“坏胆固醇”)的正常功能。这类患者体内的低密度脂蛋白胆固醇水平,可达健康人群的4至9倍。若得不到有效干预,多数患者会在35岁前诱发严重心血管事件,甚至猝死,临床治疗难度极大。

“目前临床主流降脂药物疗效十分有限,肝移植治疗又面临肝源稀缺、手术风险高、术后需终身服用免疫抑制剂等诸多局限,全球范围内始终缺乏可根治该疾病的手段,大量患者深陷治疗困境。”袁祖贻坦言,当年接诊这名远道求诊的患儿时,没有任何药物能够有效降低其血脂。患者家属期盼的眼神、医者无能为力的窘迫,让他深受触动。

袁祖贻介绍,纯合子家族性高胆固醇血症患者的核心缺陷是体内缺失低密度脂蛋白胆固醇受体,无法将血液中的坏胆固醇转运至肝脏完成代谢。团队创新治疗的核心逻辑就是弥补患者的先天缺陷,通过人工干预让肝脏重新生成正常受体,重建人体正常的胆固醇代谢通路。“从基因层面纠正疾病根源,这才是真正从源头攻克这一



袁祖贻(左三)带领团队查房。

西安交通大学第一附属医院供图

顽疾的治疗方式。”袁祖贻说。

血脂降到婴儿水平

团队研发的 NGGT006 是一款依托重组腺相关病毒(AAV8)载体的创新基因治疗药物。药物通过单次静脉输注的方式,将功能正常的人的低密度脂蛋白受体基因精准递送至患者肝细胞,从而实现从发病根源修复肝脏代谢功能,恢复机体清除“坏胆固醇”的核心能力。研发团队创新采用嗜肝性载体、肝特异性启动子、密码子优化等多项核心技术,在大幅提升靶点蛋白表达效率的同时,全方位保障药物临床使用的安全性。

临床试验采用剂量递增研究设计,共纳入3例存在低密度脂蛋白受体基因突变的纯合子家族性高胆固醇血症患者。其中,接受高剂量单次静脉给药的患者,疗效实现跨越式突破:治疗前患者低密度脂蛋白胆固醇高达11.17毫摩尔每升,治疗后大幅降至0.26毫摩尔每升,降幅超96%;总胆固醇由12.53毫摩尔每升降至2.53毫摩尔每升,脂蛋白从666毫摩尔每升降至13毫摩尔每升。截至第52周随访记录显示,患者各项血脂指标维持稳定,已完全停止所有降脂合并用药,血脂水平持续稳定在临床指南推荐的理想范围内。“有的人血脂甚至已经降到婴儿的水平,非常健康。”袁祖贻补充道。

不同剂量组疗效对比数据显示,低剂量组未呈现明显降脂效果;中剂量组血脂最大降幅为33.29%,但疗效在治疗32周后逐步衰减;高剂量组优势

显著,患者给药第2周,低密度脂蛋白胆固醇降幅便突破50%,自第6周起降幅持续稳定在90%以上,长效控脂效果突出。“我们原本就明确这套治疗方案具备可行性,但最终呈现的降脂效果远超预期,团队所有人都倍感欣喜。”袁祖贻说。

临床前动物实验与人体安全性评价,也充分验证了 NGGT006 的药物可靠性。在纯合子家族性高胆固醇血症模式小鼠、金黄地鼠模型实验中, NGGT006 单次给药即可实现58%至90%的低密度脂蛋白胆固醇降幅,疗效可稳定维持36周,同时有效减少主动脉粥样硬化斑块形成。动物毒理学试验结果显示,所有实验动物均顺利存活至研究终点,仅出现一过性、可逆转的转氨酶指标波动,未发生任何严重毒性反应。

此次人体临床试验中,所有人组患者整体耐受度良好,未出现剂量限制性毒性及治疗相关严重不良事件。仅部分受试者出现一过性、无症状的1~2级转氨酶升高,经规范临床干预后指标全部恢复正常,其余轻微不良反应均自行缓解或对症治愈,药物安全性表现完全符合预期。

为患者带来希望

此次科研攻关的核心难点是筛选适配的最优基因片段。“人类基因片段序列庞大,如何精准筛选出降脂活性高、表达效果好、安全性高的基因片段,是整个研究最关键、最困难的环节。”为筛选出最优的高降脂活性、高表达基因片段,团队投入了大量人力、

物力开展反复试验与验证,经过多重筛选与优化后确定目标基因,最终使降脂疗效达到国际领先水平。

针对公众普遍关注的基因治疗安全性问题,袁祖贻作出明确解答:该疗法仅作用于人体肝脏成体细胞,不会改变生殖细胞DNA,不会遗传给后代,不存在致畸、子代基因污染等风险,其安全机制已有多款同类型上市药物佐证。目前,临床应用的长效降脂针同样采用基因治疗技术,仅作用靶点不同,相关技术的安全性已通过全球大量临床研究与上市实践验证,无需过度担忧。

相较于传统治疗方案,NGGT006具备颠覆性的治疗优势。临床常用的他汀类药物、PCSK9抑制剂等降脂手段,疗效高度依赖患者自身残存的低密度脂蛋白受体活性,对受体完全缺失的患者基本无效;肝移植治疗则长期受制于肝源稀缺、手术风险高、术后终身排异、需长期服药等瓶颈。而 NGGT006 实现了单次给药,长效控脂、源头治病的三重突破,单次输注即可实现超90%的血脂降幅,且52周随访期内疗效稳定持久,为纯合子家族性高胆固醇血症治疗开辟了全新路径。

据袁祖贻介绍,该研究是全球首个完整披露临床前及人体临床试验全套数据,并成功推进至临床阶段的纯合子家族性高胆固醇血症基因治疗研究。研究首次证实,单次基因治疗可有效修复纯合子家族性高胆固醇血症患者的肝脏血脂代谢功能,取得长期、显著的降脂疗效。该成果不仅填补了全球该疾病治疗领域的技术空白,更为广大罕见病患者带来了治疗新希望。

袁祖贻表示,团队将持续推进多中心、大样本临床试验,不断延长随访周期,进一步验证 NGGT006 的长期疗效与远期安全性。同时,将持续优化药物给药剂量与免疫抑制方案,降低免疫反应风险,全力推动这款原创性基因治疗药物早日落地临床,普惠更多罕见病患者。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04441-3>